



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**FORMULACIÓN DE TABLETAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO  
INCORPORANDO UN MÉTODO DE MINIMIZACIÓN DE COSTOS  
ESTIMADOS**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTAN

**CARCAMO MARTÍNEZ SUSANA**

**FLORES LAGUNA NANCY**

DIRECTOR DE TESIS:

**Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA**

ASESOR DE TESIS:

**Dr. JOSÉ LUIS URIONA HIDALGO**



  
**FES  
ZARAGOZA**

**MÉXICO D.F. MARZO 2016**



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.

## AGRADECIMIENTOS

*Susana Carcamo Martínez*

*Agradezco a...*

*A Dios por darme la fuerza y paz necesaria para seguir adelante y cumplir mis metas, gracias por colocar en mi camino a personas maravillosas que estarán conmigo en cada logro.*

*A mis padres porque gracias a cada cuidado, consejo, esfuerzo y enseñanza he logrado salir adelante. Son mi mejor ejemplo y mi mayor motivación para superar las metas y espero no defraudarlos nunca.*

*A mi hermana porque gracias a ti tuve risas y pláticas que me han ayudado a superar cada etapa, agradezco tu apoyo incondicional y el que seas mi mejor amiga.*

*A Francisco porque cada día desde que estamos juntos no me has dejado sola ni un momento, gracias por cada palabra de aliento en los buenos y malos momentos. Deseo sigamos compartiendo nuestros logros durante muchos años.*

*A mis amigos Amir, Ana, Brenda, Paola y compañeros con los que compartí buenos y difíciles momentos que nos ayudaron a crecer, a todos ustedes les agradezco su amistad y apoyo incondicional porque sé que contare con ustedes siempre.*

*A Nancy por el apoyo y dedicación en la realización de este proyecto con el cual se cumple una de nuestras metas.*

*A todos los profesores que ayudaron a mi formación académica especialmente a mi directora de tesis Teresa Benítez Escamilla por confiar en mí y brindarme su apoyo, conocimientos y experiencias para desarrollar este trabajo y para ser mejor profesionalista.*

*A Helm de México S.A de C.V por las facilidades otorgadas para la realización de este proyecto.*

*Gracias a la UNAM especialmente a FES Zaragoza por la oportunidad de ser parte de esta gran universidad. Orgullosamente UNAM, Orgullosamente FES Zaragoza.*

*"La posibilidad de realizar un sueño es lo que hace que la vida sea interesante"*

*Paulo Coelho*

## AGRADECIMIENTOS

*Nancy Flores Laguna*

*A mi madre, por siempre creer en mí, apoyarme y brindarme su amor incondicional, por siempre estar a mi lado y enseñarme lo que de verdad es importante, gracias por el esfuerzo y dedicación puestos en mí para salir adelante, muchas gracias por darme la vida, no existen las palabras suficientes para expresar el profundo amor y agradecimiento que siento, gracias mamá.*

*A mi hermano, por siempre estar a mi lado en todo momento, por apoyarme en cada una de las diferentes etapas de mi vida, por enseñarme que con mucho esfuerzo se puede lograr lo que te propongas.*

*A mi abuelita y a mi tío por el apoyo incondicional que siempre me han brindado, por formar parte de mi vida y ser un gran ejemplo.*

*A mi novio, por estar a mi lado a pesar de todo, apoyarme y alentarme a hacer mejor las cosas, por todos los años que hemos compartido y por los que faltan.*

*A mi compañera de tesis, por su constante ayuda y su gran dedicación, por compartir sus conocimientos, desvelos y días completos de trabajo, gracias por formar parte de este gran equipo.*

*A la UNAM, especialmente a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, mi segunda casa, por la formación personal y profesional que me brindo durante mi estancia escolar.*

*A mi directora de tesis, por el apoyo brindado para este proyecto, por su disposición para enseñar y orientar, por todo el conocimiento compartido durante las horas de clase, la realización de mi servicio social y esta tesis, gracias por ser una parte esencial de mi formación profesional.*

*Por ultimo quisiera agradecer a HELM de México por la donación que hizo posible la realización de este proyecto.*

## Abreviaturas

CCF: cromatografía en capa fina	mm: milímetro
CD: compresión directa	N: normalidad
CV: coeficiente de variación	nm: nanómetros
FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	NOM: norma oficial mexicana
Fza: fuerza	\$mx: pesos mexicanos
g: gramos	PNO: procedimiento normalizado de operación
GH: granulación húmeda	Rf: relación de frentes
GI: gastrointestinal	rpm: revoluciones por minuto
HR: humedad relativa	S/E: sin especificación
IR: infrarrojo	s: segundos
Kg: kilogramo	SA: solución amortiguadora
µg: microgramos	SRef: sustancia de referencia
mg: miligramos	USP: United States Pharmacopoeia
MGA: método general de análisis	UV: ultravioleta
mL: mililitros	v/v: volumen en volumen

## Tabla de contenido

I. Introducción .....	7
II. Marco teórico .....	9
1. Desarrollo de medicamentos .....	9
1.1. Preformulación.....	9
1.2. Formulación .....	10
1.3. Estabilidad del fármaco .....	11
1.4. Compatibilidad .....	11
1.5. Escalamiento .....	12
1.6. Ciclaje .....	13
2. Tabletas .....	14
2.1. Definición .....	14
2.2. Ventajas y desventajas de las tabletas .....	14
2.3. Clasificación de tabletas .....	15
2.4. Componentes de las tabletas .....	16
2.5. Procesos de fabricación.....	18
2.6. Control de calidad para tabletas .....	22
2.7. Problemas durante la fabricación.....	23
3. Paracetamol.....	24
3.1. Propiedades generales .....	24
3.2. Propiedades físicas.....	24
3.3. Propiedades químicas .....	24
3.4. Propiedades fisicoquímicas .....	25
3.5. Propiedades farmacológicas.....	27
4. Ibuprofeno.....	28
4.1. Propiedades generales .....	28
4.2. Propiedades físicas.....	28
4.3. Propiedades químicas .....	28
4.4. Propiedades fisicoquímicas .....	29
4.5. Propiedades farmacológicas.....	31

4.6. Presentaciones comerciales .....	31
5. Evaluación económica de los métodos de producción .....	32
III. Planteamiento del problema .....	36
IV. Hipótesis.....	38
V. Objetivos.....	39
VI. Material y equipos .....	40
VII. Metodología .....	45
1. Diagrama de flujo .....	45
2. Método .....	46
VIII. Resultados.....	66
IX. Análisis de resultados.....	87
X. Conclusiones .....	96
XI. Sugerencias.....	97
XII. Anexos.....	98
XIII. Referencias .....	125

## I. Introducción

Un analgésico es un fármaco que disminuye o calma la sensación de dolor. Estos se clasifican por su naturaleza química en opioides y no opioides (también llamados analgésicos antiinflamatorios no esteroideos AINES). Los AINES son fármacos que bloquean la síntesis de las prostaglandinas necesarias para desencadenar la sensación del dolor, gracias a que inhiben la acción de las enzimas denominadas ciclo-oxigenasas por eso los analgésicos también tienen propiedades antiinflamatorias y antipiréticas.<sup>1</sup>

El paracetamol es uno de los principales ejemplos de AINES ya que tiene efecto analgésico y antipirético pero no antiinflamatorio<sup>1</sup> y lo podemos encontrar en el mercado en diferentes formas farmacéuticas como solución, tabletas, jarabe, supositorio y suspensión.<sup>2</sup> Otro AINES es el ibuprofeno que es un fármaco con efecto antiinflamatorio<sup>1</sup> el cual lo encontramos en formas farmacéuticas como cápsulas, suspensión, tabletas y grageas.<sup>2</sup>

Una combinación de paracetamol e ibuprofeno es útil para el alivio temporal de dolores de leves a moderados, inflamación y para disminuir la fiebre y normalmente esta mezcla solo se encuentra en tabletas con 325 mg de paracetamol y 200 mg de ibuprofeno.<sup>2</sup>

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas obtenidas por compresión, existen tres procesos de fabricación: compresión directa, granulación vía húmeda y granulación vía seca, el proceso de fabricación depende de las propiedades fisicoquímicas y reológicas del fármaco. Por ejemplo si el fármaco no presenta buenas propiedades de flujo, se realiza una granulación (vía húmeda o vía seca) o si el fármaco presenta buenas propiedades reológicas se puede emplear el proceso de compresión directa, aunque para utilizar este proceso de fabricación se tienen que utilizar excipientes o principios activos que han sufrido un proceso adicional para poder presentar buenas propiedades de flujo, desafortunadamente en cuestión de costos estos excipientes y/o fármacos modificados son más caros.<sup>3</sup>



Otros aspectos importantes que se deben tomar en cuenta para la elección del proceso de fabricación adecuado son el costo y tiempo de la fabricación y para eso se puede realizar una estimación de costos que permita decidir cuál de las opciones es la que presenta mayor relación costo-beneficio.<sup>4</sup>

En el presente trabajo se llevó a cabo un estudio de preformulación para el desarrollo de tabletas de paracetamol e ibuprofeno, en el cual se caracterizaron fisicoquímicamente los fármacos, se sometieron a estabilidad y compatibilidad con los excipientes propuestos. Con base a estos resultados se establecieron 4 formulaciones de tabletas por el proceso de granulación húmeda y 4 formulaciones de tabletas por el proceso de compresión directa, a estas formulaciones se les realizaron los controles de calidad correspondiente a la forma farmacéutica lo que permitió elegir una formulación de tabletas por el proceso de granulación húmeda y una formulación de tabletas por el proceso de compresión directa, posteriormente se realizó un escalamiento, se realizaron los controles de calidad y se sometió a ciclaje, después se llevaron a cabo nuevamente los controles de calidad y de acuerdo a estos se decidió cual es la formulación que cumple con dichos controles.

Aunado a que se realizó una estimación de costos para los procesos de fabricación, en el cual se consideraron los costos de las materias primas, los sueldos de los químicos, gasto de luz y agua, para conocer el costo de producir tabletas por granulación húmeda y compresión directa, es importante señalar que no se consideraron los costos de todos los estudios de preformulación, ya que solo se quería conocer y comparar los procesos de fabricación. Una vez estimados los costos y de acuerdo a los controles de calidad se realizó la elección de la fórmula más adecuada.

## II. Marco teórico

### 1. Desarrollo de medicamentos

#### 1.1. Preformulación

Previamente a la formulación de un medicamento y para garantizar su máxima calidad, estabilidad y biodisponibilidad, es necesario caracterizarlo por medio de un estudio de preformulación el cual tiene como objetivo diseñar un producto de calidad y un proceso de fabricación para obtener un producto consistente en cuanto a eficacia, seguridad y estabilidad.<sup>5</sup>

En la etapa de preformulación se caracterizan las propiedades físicas, fisicoquímicas, químicas y mecánicas del fármaco que pueden afectar el diseño y desarrollo de la forma farmacéutica que resulte más adecuada a la vía de administración en cuanto a eficacia y proceso de fabricación.

Específicamente en el caso de las tabletas administrados por vía oral se espera que sean lo suficientemente robustos como para soportar los rigores de la fabricación, embalaje, envío, que se desintegren fácilmente en el tracto GI, que el fármaco tenga una disolución rápida, completa y una buena absorción en el tracto GI.<sup>6</sup>

Además, las tabletas deben tener un tiempo de conservación aceptable. La fabricación de la tableta y el rendimiento son dependientes de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia de fármaco, por lo cual es indispensable una caracterización exhaustiva del fármaco.<sup>6</sup>

La caracterización de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas del fármaco se conoce como preformulación.

Las propiedades deseadas para que un medicamento tenga una buena calidad son:<sup>6</sup>

1. Fácil fabricación
2. Dureza con baja friabilidad

3. Estabilidad
4. Rápida desintegración
5. Disolución rápida

Las propiedades fisicoquímicas que pueden influir en el rendimiento de una tableta son las siguientes<sup>6</sup>:

El pKa, este parámetro puede influir en la solubilidad, velocidad de disolución y la estabilidad de la tableta.

La solubilidad acuosa puede afectar la velocidad de disolución.

El hábito cristalino puede afectar el flujo del polvo en la fabricación de tabletas.

La distribución de tamaño de partícula puede afectar el flujo del polvo y la velocidad de disolución en tabletas.

La humectabilidad afecta la granulación húmeda durante la masificación y la velocidad de disolución.

Las propiedades del estado sólido como son el flujo del polvo, la solubilidad, la velocidad de disolución y la estabilidad.

## **1.2. Formulación**

La etapa de formulación en el diseño de medicamentos sigue inmediatamente de la preformulación, esta etapa comprende las pruebas que se realizarán variando los porcentajes de los excipientes, basándose también en la literatura, para tener en cuenta los porcentajes adecuados de los excipientes, al mismo tiempo se evaluarán los efectos que estos tienen en la formulación, las formulaciones tentativas se analizarán hasta que se tengan las proporciones adecuadas para que la forma farmacéutica cumpla con los requisitos de calidad establecidos para el producto.<sup>7</sup>

La formulación es una parte muy importante en cuanto a la administración del medicamento al organismo, ya que mediante este proceso la molécula puede ser

optimizada para que se entregue la cantidad adecuada y a la velocidad indicada, desde el punto de vista biofarmacéutico, su objetivo principal es obtener y verificar las propiedades de liberación del fármaco para una formulación farmacéutica.<sup>8</sup>

### **1.3. Estabilidad del fármaco**

El propósito de los estudios de estabilidad es determinar las condiciones en las que el principio activo sufre alguna degradación, tanto física como química, misma que puede derivar en una disminución del efecto terapéutico y la eficacia, además de la formación de algún producto tóxico. Debido a que los productos farmacéuticos se utilizan en base a su eficacia y seguridad, deben ser estables y mantener su calidad hasta el momento de uso o hasta su fecha de caducidad. La calidad debe mantenerse bajo las diversas condiciones que los productos farmacéuticos enfrentan, como son: producción, almacenamiento y transporte.

La prueba de estabilidad a un principio activo es fundamental en los estudios de preformulación, dependiendo de los resultados se puede determinar la forma farmacéutica adecuada y además se propondrá una formulación estable con un tiempo de vida aceptable.<sup>9</sup>

### **1.4. Compatibilidad**

La compatibilidad es una prueba de vital importancia en el diseño de un producto farmacéutico de calidad. Una incompatibilidad se define como una interacción indeseable entre el fármaco y uno o más componentes de la formulación, lo que daría como resultado un cambio en las propiedades físicas, químicas, microbiológicas o propiedades terapéuticas. Los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes se llevan a cabo para poder predecir alguna posible incompatibilidad del fármaco una vez que se encuentra como producto terminado, además proporcionan una justificación para la selección de excipientes y también para su concentración en la formulación.<sup>10</sup>

Si existe incompatibilidad fármaco-excipientes en el producto terminado se podrían presentar los siguientes cambios<sup>10</sup>:

- Cambio en el color / apariencia

- La pérdida de las propiedades mecánicas (dureza)
- Los cambios en el rendimiento de disolución
- Cambio del estado físico
- Pérdida por sublimación
- Una disminución en la potencia
- Aumento de productos de degradación

### **1.5. Escalamiento**

El escalamiento es una de las etapas más importantes durante el diseño de un medicamento, algunos de los resultados de producción solo se conocen a pequeña escala, pero es indispensable diseñar el proceso a gran escala, para saber si la producción es rentable y para esto es necesario producirse en mayores cantidades. De manera más general, es la práctica por la cual el conocimiento del proceso es desarrollado y formulado de manera tal que se puede aplicar de manera efectiva para guiar la selección del equipo, los parámetros del proceso, las condiciones del proceso y las estrategias de control del proceso, con independencia de la escala. La misma metodología podría ser usada para ir de lo grande a lo pequeño o para transferir la tecnología de proceso a equipos de diseño diferentes.<sup>10, 11</sup>

El desarrollo y lanzamiento comercial de un producto farmacéutico comercializado a nivel mundial comienza necesariamente a pequeñas cantidades. El descubrimiento de fármacos puede centrarse en el nivel molecular y la formulación temprana puede tratar con sólo cantidades en gramos de material. Es en la etapa de preformulación cuando se propone una formulación tentativa para obtener un producto farmacéutico con la calidad deseada, esta propuesta se lleva a cabo a una escala piloto a nivel laboratorio y todos los conocimientos obtenidos del proceso, son propios de la pequeña cantidad de medicamento producido, por esta razón es importante que se haga un escalamiento, ya que los resultados obtenidos del lote pequeño puede que no correspondan al lote más grande.<sup>11</sup>

## 1.6. Ciclaje

El ciclaje térmico, es un estudio que prueba la variación de temperatura sobre un medicamento, determina si las condiciones de transporte y almacenamiento son las adecuadas para que los medicamentos se mantengan estables física y químicamente.<sup>12</sup>

Los medicamentos que son susceptibles a la separación de fases, pérdida de viscosidad, precipitación y agregación deben ser evaluados bajo condiciones térmicas. Como parte de las pruebas de estrés a las que es sometido el producto envasado, estos deben someterse a condiciones de temperatura que simulen los cambios que puedan presentarse una vez que el producto farmacéutico está en la distribución.

Las siguientes condiciones son a las que se pueden someter las distintas formas farmacéuticas:

Para los productos farmacéuticos que pueden ser sometidos a variaciones de temperatura por encima de cero:

El estudio puede consistir de tres ciclos de dos días a temperatura refrigeración (2-8°C) seguido de dos días bajo condiciones aceleradas de almacenamiento (40°C).

Una vez que el tiempo de ciclaje se llevó a cabo, se realizan las pruebas nuevamente, con el fin de determinar si el producto farmacéutico conserva aún las propiedades que tenía inicialmente.<sup>12</sup>

## **2. Tabletas**

### **2.1. Definición**

Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y tamaño variable.

Puede estar recubierta por una película compuesta por mezcla de diversas sustancias, tales como: polímeros, colorantes, ceras y plastificantes, entre otros; este recubrimiento no modifica su forma original y no incrementa significativamente el peso de la tableta (generalmente del 2 -5%).

O bien, puede estar recubierta con varias capas de una preparación compuesta principalmente por azúcares y otros aditivos como colorantes, saborizantes, ceras, entre otros, que incrementan significativamente el peso del núcleo.<sup>13</sup>

### **2.2. Ventajas y desventajas de las tabletas**

Algunas de las principales ventajas de las tabletas son:

- Fácil administración.
- Dosis exacta.
- Estabilidad física, química y microbiológica.
- Fácil transporte.
- Se puede enmascarar olores y sabores.
- Es una forma cómoda y segura de administrar fármacos.
- Se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y liberación del fármaco.
- Se puede elegir entre 3 procesos de fabricación.<sup>14,15</sup>

Entre las desventajas de esta forma farmacéutica se encuentran:

- No es adecuada para personas con problemas de deglución y para personas inconscientes.

- No apto para fármacos que pueden ser degradados por las enzimas digestivas.
- Los fármacos pueden causar irritación gástrica.
- Menor biodisponibilidad con respecto a las formas farmacéuticas líquidas.
- Puede presentar problemas con la absorción de los fármacos.<sup>14,15</sup>

### **2.3. Clasificación de tabletas**

Las tabletas se pueden clasificar de acuerdo a diferentes criterios como:

- Vía de administración
  - Oral: estas tabletas son diseñadas para ser tragadas o deglutidas, el fármaco es mezclado con excipientes que ayudan a la manufactura y liberación del fármaco.
  - Bucal: este tipo de tabletas son colocadas bajo la mucosa de la mejilla o entre los labios y encías, además el fármaco no debe ser de sabor amargo y la forma farmacéutica no tiene desintegrantes.
  - Sublingual: son tabletas de rápida liberación y absorción en los vasos sanguíneos de la lengua para evitar la exposición en el intestino y/o hígado. Para este tipo de tabletas el fármaco es liberado de la superficie de la tableta.<sup>16</sup>
- Tipo de liberación
  - Liberación inmediata: están diseñadas para liberar el fármaco inmediatamente después de la ingestión.
  - Liberación controlada: son diseñadas para que la liberación se prolongue por un período de tiempo, controlando la liberación mediante una matriz de lenta liberación o un recubrimiento.



- Liberación sostenida: este tipo de tabletas libera una dosis del fármaco seguida de una liberación continua de la dosis durante tiempo prolongado.
  - Liberación retardada: este tipo de tabletas es para fármacos que se degradan en ácido gástrico o causan irritación en la mucosa gástrica. Para que libere el fármaco se requiere que transcurra un determinado período de tiempo después de la administración.<sup>16</sup>
- Modo de administración
    - Efervescente: este tipo de tabletas contienen como base bicarbonato o carbonato de sodio y un ácido orgánico como ácido tartárico o succínico que en presencia de agua reaccionan y liberan el dióxido de carbono produciendo efervescencia. Es por eso que el fármaco debe ser soluble y debe ser compatible con los componentes básicos y ácidos de la forma farmacéutica.
    - Masticable: son tabletas de rápida disolución y de absorción bucal, ideales para pacientes geriátricos y niños ya que se pueden tomar sin agua. El fármaco no debe tener un sabor amargo ya que se libera en la saliva por lo cual también contiene colorantes y saborizantes.
    - Dispersable: estas son diseñadas para una rápida dispersión en agua, así que contiene desintegrantes rápidos.<sup>16</sup>

#### **2.4. Componentes de las tabletas**

Además de los fármacos existen otros componentes de las tabletas llamados excipientes los cuales son agregados a la formulación para aumentar la estabilidad, mejorar la biodisponibilidad del principio activo, en general incrementar la seguridad y eficacia de la formulación durante su uso.<sup>17</sup>

Entre los componentes principales de las tabletas se encuentran:

- Diluyente: este excipiente confiere forma o estructura a la forma farmacéutica, por ejemplo fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón, lactosa, sorbitol y sacarosa.<sup>18</sup>
- Desintegrantes: este excipiente actúa para que la tableta se rompa cuando está en contacto con medio acuoso. Estos se pueden dividir en tradicionales como el almidón, el ácido algínico y superdesintegrantes los cuales se comenzaron a usar a partir de 1970 ya que son más efectivos y se usan en menor concentración entre estos se encuentran el glicolato sódico de almidón, croscarmelosa y crospovidona.<sup>19</sup>
- Aglutinante: ayuda a aumentar el tamaño de partícula y a dar cohesividad a las partículas, además de mejorar las cualidades de flujo, entre estos se encuentran almidón, gelatina, azúcares, goma arábiga, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona.<sup>18</sup>
- Lubricante: estos evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de matrices y punzones, reducen la fricción entre partículas, y facilitan la eyección de los comprimidos de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo. Entre los lubricantes utilizados comúnmente se encuentran el talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol.<sup>18</sup>
- Deslizante: reduce la fricción y mejora las propiedades de los polvos dentro de la tolva. Entre los ejemplos se encuentra el dióxido de silicio coloidal y el talco.<sup>18</sup>

Algunos de estos excipientes pueden ser modificados físicamente pero sin perder su estabilidad ni estructura química combinándolos con 2 o más excipientes para crear los llamados co-procesados.<sup>20</sup> Este tipo de excipientes en la industria farmacéutica comenzaron en 1980's con la introducción de un co-procesado de celulosa microcristalina y carbonato de calcio, después en 1990 llegó Cellactopse® que es un co-procesado de celulosa microcristalina y lactosa.<sup>21</sup>

Por lo general este tipo de excipientes se utilizan en el proceso de compresión directa es por eso que también se les llama excipientes CD y dependiendo del porcentaje de excipientes usados en su proceso puede ser 80%, 90% entre otros, lo que quiere decir que son 80-90% del excipiente o fármaco y el resto son los excipientes que ayudan a mejorar sus características.

## **2.5. Procesos de fabricación**

Los procesos de fabricación de tabletas son:

Granulación: este es el proceso en el cual las partículas de polvo se preparan para unirse y formar estructuras mayores llamados gránulos.<sup>15</sup>

Entre las razones por las cuales se realiza la granulación se encuentran mejorar las propiedades de deslizamiento, mejorar las características de compactación y para prevenir la segregación.<sup>15</sup>

Existen 2 métodos de granulación:

- Vía seca: en este tipo de granulación existen dos procesos que pueden emplearse
  - Doble compresión donde se produce un fragmento grande en una tableteadora de alta presión.<sup>15</sup>
  - Compactación por rodillos donde se produce una lámina.<sup>15</sup>

Después de realizar cualquiera de estos procesos sus productos se fragmentan moliendo y tamizado.<sup>15</sup>

### **Cuadro 1. Ventajas y desventajas del proceso de granulación seca<sup>22</sup>**

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Elimina el uso de solventes en el proceso de granulación.	Requiere equipo especial.
Previene segregación.	Bajo rendimiento.
Se elimina el proceso de secado.	Procedimiento polvoso.
Produce buena desintegración.	Proceso lento.
Facilita la fluidez del polvo.	Solo se usa en fármacos sensibles a la humedad o a las temperaturas de secado.
Da uniformidad de contenido.	

Fuente: Parikn (2005)

- Vía húmeda: Implica el aglutinamiento de una mezcla de las partículas de polvo usando un aglutinante el cual se encuentra disuelto en un líquido como agua, etanol o una mezcla de estos.<sup>15</sup>

### **Cuadro 2. Ventajas y desventajas del proceso de granulación húmeda.<sup>15,19,23</sup>**

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Puede incrementar biodisponibilidad de fármacos poco solubles.	Aumento de tiempo, trabajo, equipo y energía.
Aumenta fluidez y compactibilidad.	Se requiere de un proceso para remover el solvente usado en la solución aglutinante.
Reduce polvo.	Debido a que tiene más operaciones unitarias incrementan los riesgos.
Aumenta la densidad aparente de la mezcla de polvo para garantizar que se pueda introducir el volumen requerido en la matriz de la tableteadora.	Aumentan daños por temperatura y tiempo de secado debido a la estabilidad del fármaco.
Se mejora la homogeneidad de la mezcla y se reduce la segregación.	Puede existir pérdida de polvos, que se ve reflejado en el rendimiento.
Se garantiza el desplazamiento del polvo para asegurar que se preparen tabletas con variación de peso aceptable y baja.	

Fuente: Aulton (2004), Hoag (2008), Swarbrick (2007)

- Compresión directa: proceso en el cual los excipientes y el fármaco se mezclan y se comprimen.

**Cuadro 3. Ventajas y desventajas del proceso de compresión directa.**<sup>15,23,24</sup>

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
Pocas operaciones unitarias.	Uso de excipientes con buena fluidez.
Reducción en equipos, tiempo consumo de energía y costos.	Puede presentar segregación en la mezcla.
Beneficia formulaciones de principios activos termosensible o sensible a la humedad.	Excipientes co-procesados caros.
Rápida disolución.	Puede presentar problemas en formulaciones de bajas dosis del fármaco.
Proceso fácil de controlar.	
Proceso menos costoso.	

Fuente: Aulton (2004), Swarbrick (2007), McCormick (2005)

**Cuadro 4. Comparación entre los procesos de fabricación de tabletas <sup>19</sup>**

	<b>Granulación húmeda</b>	<b>Compresión directa</b>
Mezclado	Alto cizallamiento puede dificultar la liberación del fármaco.	Debido a mayor cizallamiento puede reducir el tamaño de partícula.
Lubricación	Poca sensibilidad al lubricante.	Minimiza el tiempo de corte y mezclado con lubricante.
Fluidez	Excelente en muchos casos. Mejorado por el proceso.	Muchas formulaciones requieren aglutinante.
Tamaño de partícula	Mayor tamaño.	Menor tamaño.
Polvo	Menos polvoso.	Más polvoso.
Velocidad de tableteado	Elevado.	Reduce la velocidad si existe fluidez pobre.
Compactabilidad	Tabletas duras para los principios activos que son pobremente compactables.	Problema para los principios activos que son pobremente compactables.
Uniformidad de contenido	Arreglado por el proceso.	Riesgo de segregación en ausencia de mezcla ordenada.
Estabilidad	El calor y la humedad pueden afectar al principio activo.	No existen daños por humedad o calor.
Costo	Se necesita más equipo, trabajo, tiempo, proceso, validación, energía y costos.	Alto costo de excipientes CD.

Fuente: Hoag (2008)

## Cuadro 5. Etapas de fabricación de los diferentes procesos <sup>18</sup>

<b>Compresión directa</b>	<b>Granulación húmeda</b>
Surtido de materias primas	Surtido de materias primas
Tamizado	Tamizado
Mezclado de principios activos y excipientes	Mezclado de principios activos y excipientes
Mezclado con lubricantes	Granulación
Compactación	Secado
	Tamizado
	Mezclado con lubricantes
	Compactación

Fuente: Remington (2006)

### 2.6. Control de calidad para tabletas

Las pruebas de control de calidad en producto terminado, de acuerdo a la NOM-R-50/2-1981 son las siguientes<sup>25</sup>:

- ✓ Descripción
- ✓ Ensayos de identidad
- ✓ Peso promedio
- ✓ Variación de peso
- ✓ Uniformidad de contenido
- ✓ Desintegración
- ✓ Disolución
- ✓ Dureza
- ✓ Friabilidad
- ✓ Valoración
- ✓ Hermeticidad

## 2.7. Problemas durante la fabricación

Durante la fabricación de las tabletas pueden presentarse variedad de problemas que pueden solucionarse como se muestra en el siguiente cuadro:

**Cuadro 6. Problemas generales presentados durante la fabricación de tabletas<sup>18,26</sup>**

Problema	Causa	Solución
Laminación y decapado	-Gránulos muy secos o muy húmedos. -Excesiva velocidad de compresión. -Exceso de polvo. -Punzones desgastados. -Exceso de presión. -Formulación inadecuada.	-Supervisar secado de gránulos. -Controlar velocidad de la tableteadora. -Supervisar la cantidad de aglutinante. -Revisar punzones.
Variación de peso de tabletas	-Mezcla no homogénea.	-Controlar peso de tabletas.
Bajo rendimiento	-Pérdida de material durante la producción.	-Controlar proceso de producción.
Pegado	-Humedad excesiva del granulado.	-Controlar la humedad del granulado.
Excesiva dureza	-Exceso de aglutinantes. -Excesiva presión de compactación. -Poca humectación del granulado.	-Supervisar la cantidad de aglutinante. -Supervisar la fuerza de compresión. -Controlar humedad de granulado.
Fragilidad	-Falta de aglutinantes. -Insuficiente presión de compactación.	-Evaluar el aumento de aglutinante en la formulación.

Fuente: Remington (2006), Cox (2008)



### 3. Paracetamol

#### 3.1. Propiedades generales

Nombre genérico: Paracetamol, Acetaminofén.

Nombre químico: 4-hidroxiacetanilida, N-acetil-p-aminofenol, N-(hidroxifenil) acetamida.

Fórmula condensada:  $C_8H_9NO_2$

Peso molecular: 151.16 g/mol<sup>27, 28</sup>

#### 3.2. Propiedades físicas

Descripción: Polvo cristalino blanco o cristalino e inodoro.<sup>27, 28</sup>

#### 3.3. Propiedades químicas

Reactividad química

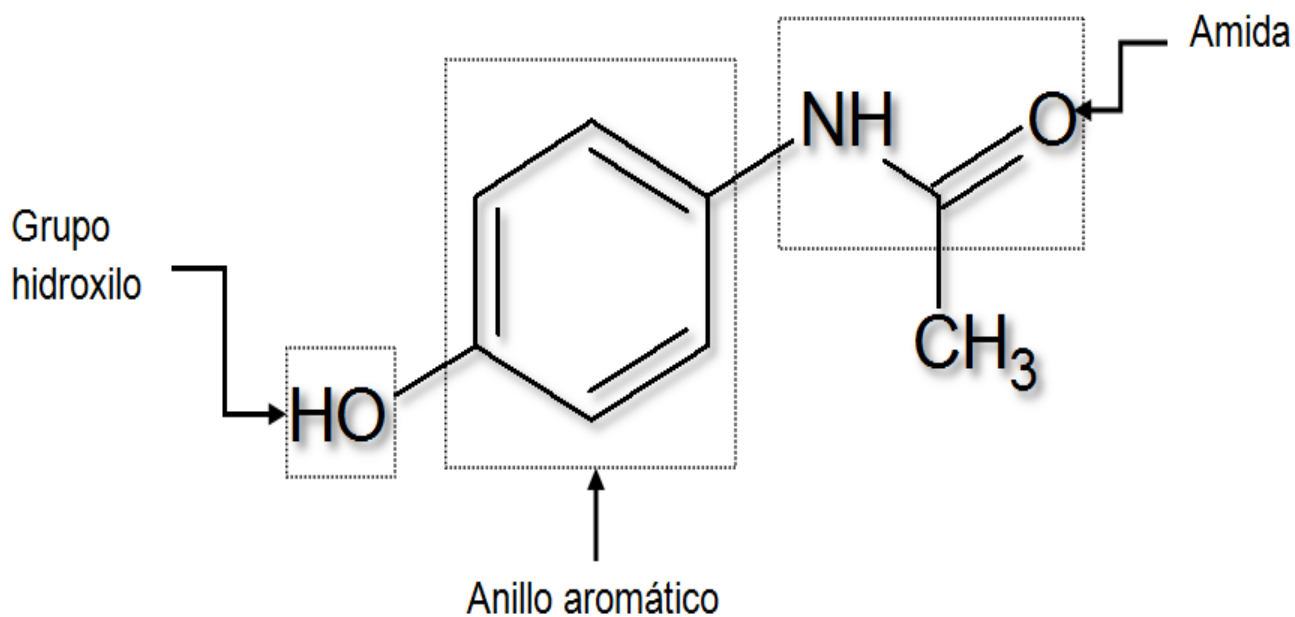


Figura 1. Grupos funcionales de paracetamol

Incompatibilidades: Se debe evitar poner en contacto con oxidantes fuertes y ácidos.<sup>28</sup>

Vías degradativas<sup>29</sup>

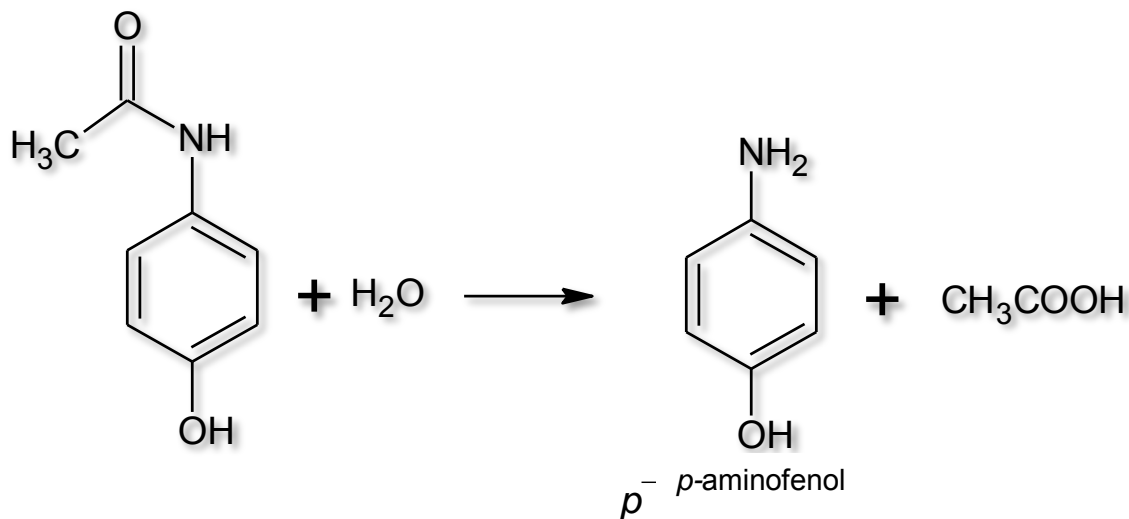


Figura 2. Ruta de degradación de paracetamol (Hidrólisis)

### 3.4. Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad: Poco soluble en agua fría, consideradamente más soluble en agua caliente, soluble en etanol, metanol, dimetilformamida, dicloroetileno, acetona y acetato de etilo, muy poco soluble en diclorometano, prácticamente insoluble en éter de petróleo y benceno.

Punto de fusión: 169° a 170.5°C

pH: 5.3 a 6.5

pKa: 9.5 (25°)

Coefficiente de partición: Log P (octanol / agua) 0.5<sup>27, 28, 30</sup>

### Espectro ultravioleta<sup>30</sup>

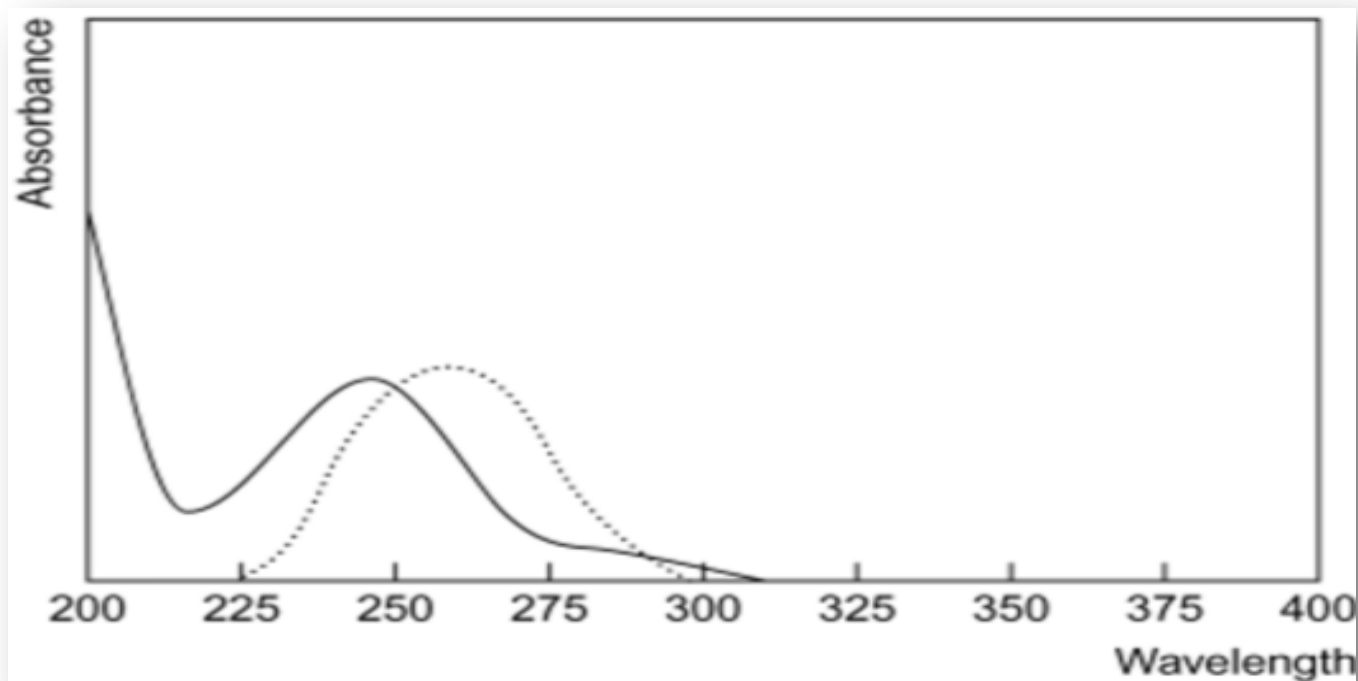


Figura 3. Espectro UV de paracetamol ácido acuoso 245 nm: Base acuosa 257 nm

### Espectro infrarrojo<sup>31</sup>

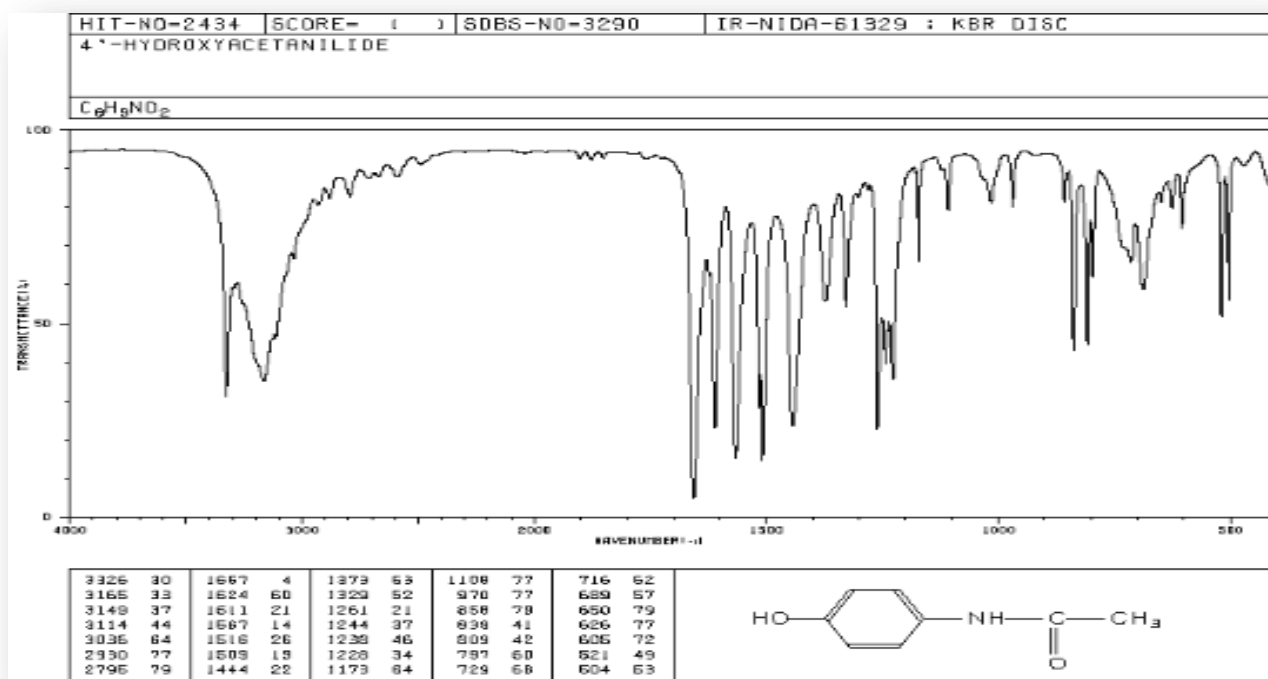


Figura 4. Espectro infrarrojo de paracetamol.

### **3.5. Propiedades farmacológicas**

Acción farmacológica: Analgésico y antipirético

Toxicidad: Puede causar leve irritación en mucosas y tejidos. La dosis mínima letal es de alrededor de 10 gramos.

Metabolismo y farmacocinética: Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal con concentraciones plasmáticas de 10 a 60 minutos. La semivida de eliminación del paracetamol varía de 1 a 3 horas. Se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta en la orina como el glucorónido y su conjugado. Menos del 5% se excreta como paracetamol inalterado.

Dosis y vías de administración:

Dosis oral: Es de 0,5 a 1g cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 4 g diarios.

Dosis rectal: Supositorios de 0,5 a 1 g cada 4 a 6 horas hasta que 4 veces al día.

También se administra por infusión intravenosa durante 15 minutos.

Contraindicaciones y efectos adversos: Debe darse con cuidado a pacientes con función hepática o renal deficiente y a pacientes con dependencia del alcohol. Los efectos adversos son raros y leves, pero se han reportado reacciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis y en ocasiones hipersensibilidad y ronchas en la piel.<sup>27</sup>

## 4. Ibuprofeno

### 4.1. Propiedades generales

Nombre genérico: Ibuprofeno.

Nombre químico: Ácido 2-(4isobutilfenil) propiónico.

Fórmula condensada:  $C_{13}H_{18}O_2$

Peso molecular: 206.28g/mol<sup>27, 28</sup>

### 4.2. Propiedades físicas

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco con olor característico.<sup>27, 28</sup>

### 4.3. Propiedades químicas

Reactividad química

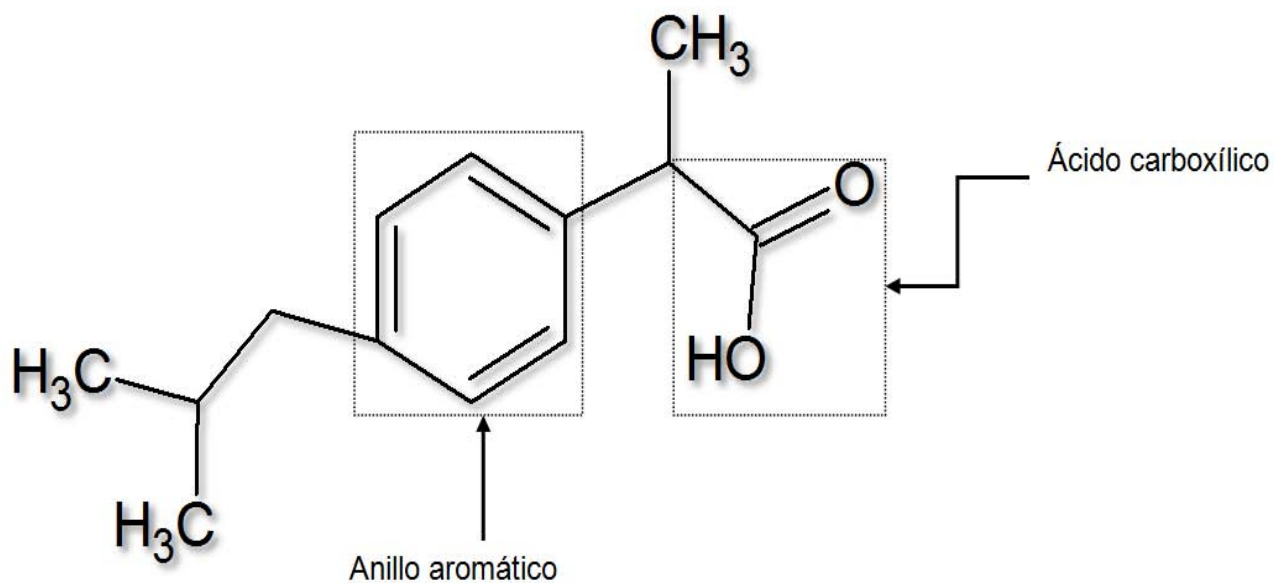


Figura 5. Grupos funcionales de ibuprofeno.

Incompatibilidades: Se debe evitar poner en contacto con agentes oxidantes, agentes reductores y con bases.<sup>28</sup>

Vías degradativas<sup>32, 33</sup>

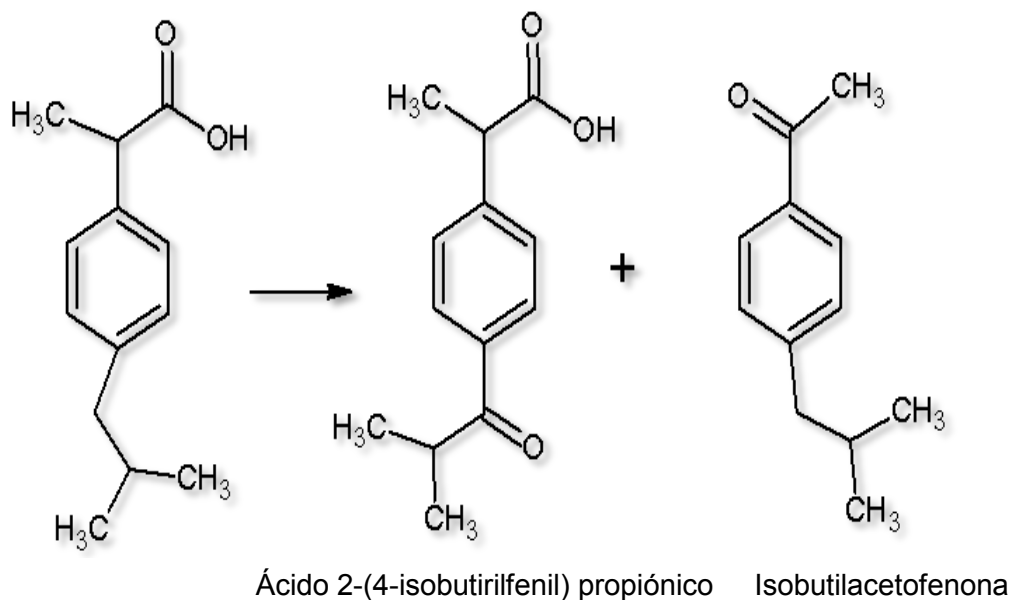


Figura 6. Ruta de degradación del ibuprofeno. (Oxidación y fotólisis)

#### 4.4. Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad: Insoluble en agua, soluble en acetona, diclorometano y alcohol metílico, se disuelve en soluciones diluidas de carbonatos e hidróxidos, ligeramente soluble en acetato de etilo.

Punto de fusión: 75° a 77°C

pka<sub>1</sub>:4.2    pka<sub>2</sub>:5.2

Coefficiente de partición: Log P (octanol /agua) 4.0<sup>27, 28, 30</sup>

### Espectro ultravioleta<sup>30</sup>

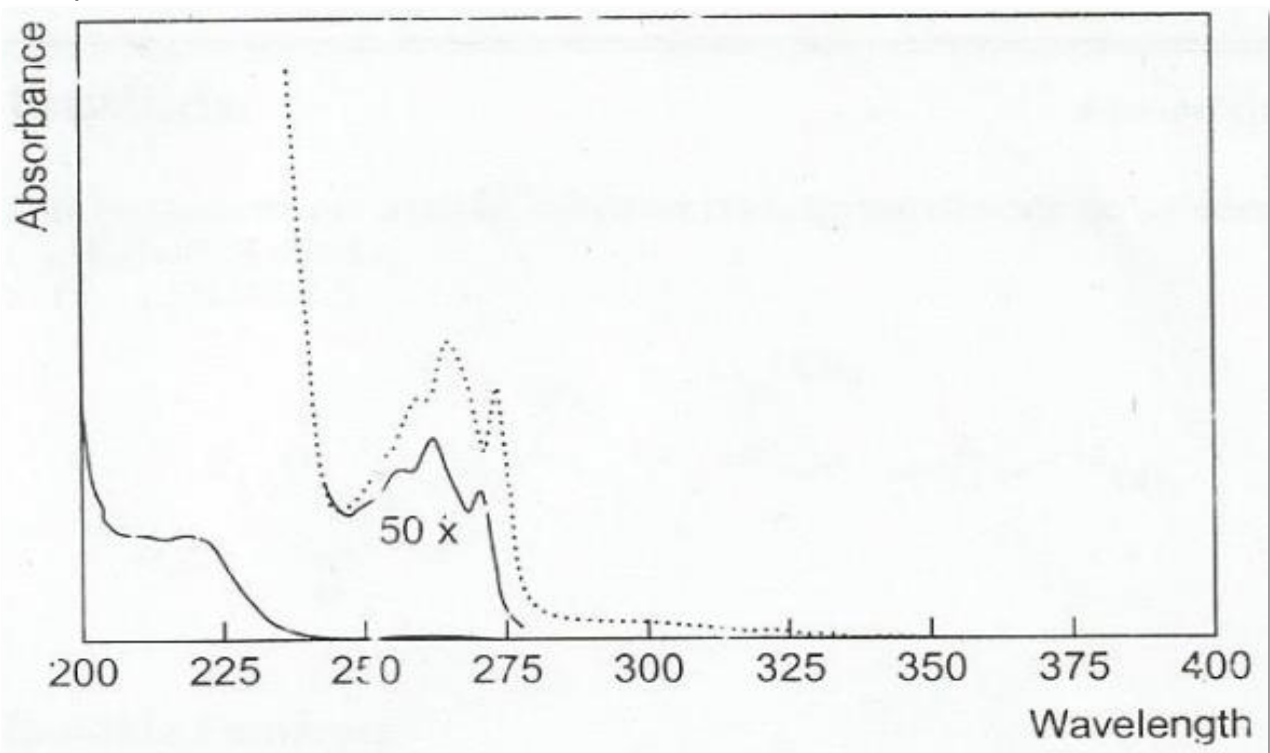


Figura 7. Espectro UV de ibuprofeno. Base acuosa 265 nm

### Espectro Infrarrojo<sup>31</sup>

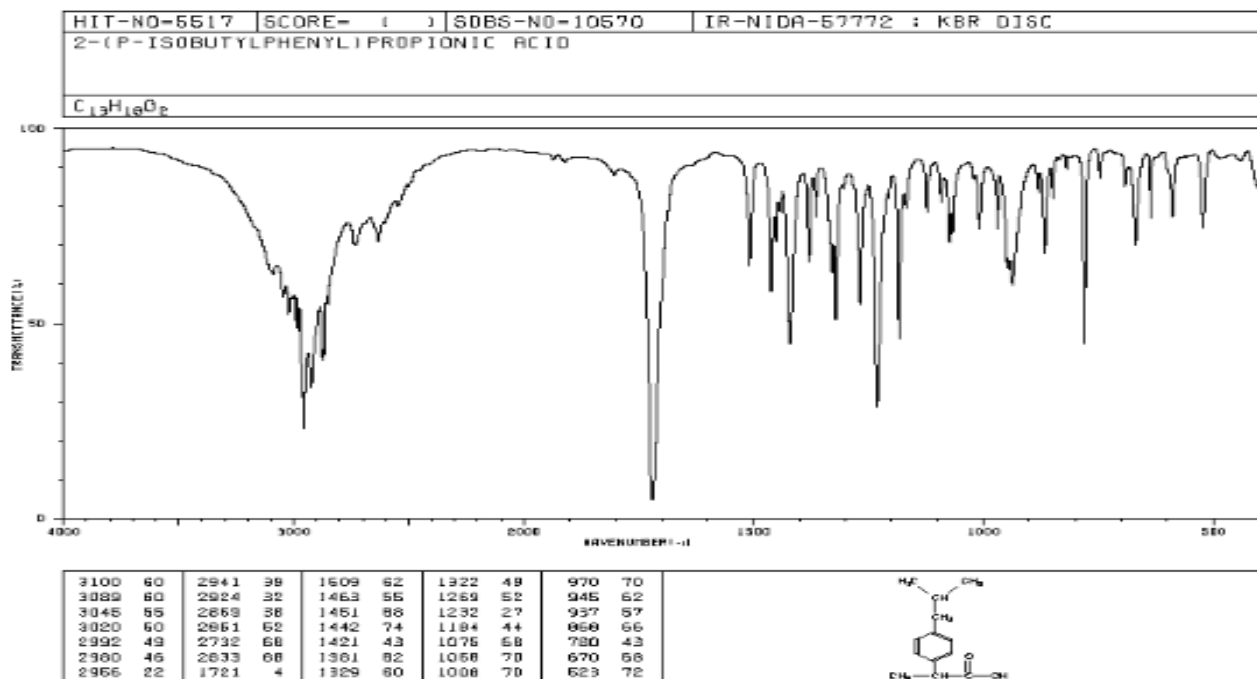


Figura 8. Espectro infrarrojo de ibuprofeno.

#### 4.5. Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica: Antiinflamatorio

Toxicidad: Puede causar irritación en ojos, piel, mucosas, tracto respiratorio y en exposiciones prolongadas puede ocasionar reacciones alérgicas.

Metabolismo y farmacocinética: Se absorbe en el tracto gastrointestinal, recto y piel, de hecho algunos afirman que la absorción del gel es del 5%. Rápidamente es excretado en la orina como metabolito y sus conjugados. Alrededor del 1% se excreta en orina como ibuprofeno sin cambios y 14% como ibuprofeno conjugado.

Dosis y vías de administración:

Vía oral: 1.2 g a 1.8 g por día.

Vía parenteral: 10 mg por Kg.

Contraindicaciones y efectos adversos: En recién nacidos puede causar perforación intestinal, retención de líquidos, hemorragia intestinal, náuseas y vomito tras la sobredosificación.<sup>27</sup>

#### 4.6. Presentaciones comerciales

**Cuadro 7. Presentaciones comerciales**<sup>2,34,35,36</sup>

Nombre comercial	Algitrin	Dualgos
Laboratorio	Schering-Plough	Liferpal
Dosis	Paracetamol 325 mg Ibuprofeno 200 mg	Paracetamol 325 mg Ibuprofeno 200 mg
Presentación	12 y 24 tabletas	20 tabletas
Precio	12 tabletas 106.30 pesos 24 tabletas 196.38 pesos	20 tabletas 80.40 pesos

Fuente: PLM (2012), Farmacia San Pablo (2015), Farmacia del ahorro (2015), Farmatodo (2015)



## 5. Evaluación económica de los métodos de producción

La economía es una ciencia que se dedica al estudio de las leyes económicas que indican el camino que debe seguirse para mantener un elevado nivel de productividad, mejorar el patrón de vida de la población y emplear correctamente los recursos escasos. Tiene por objeto la administración adecuada de los recursos escasos de que disponen las sociedades humanas para la satisfacción de sus necesidades.<sup>37</sup>

Se puede definir a la evaluación económica como una técnica cuantitativa que permite evaluar programas de financiamiento público, con esto se promueve el uso más eficiente de los recursos en un ambiente de escasez.<sup>4</sup> Las evaluaciones económicas en salud son procedimientos o técnicas de análisis dirigidas a evaluar el impacto de alternativas sobre el bienestar, con esto ayudan a decidir que las opciones sean racionales y maximización del bienestar para la sociedad<sup>38</sup> en otras palabras se comparan costos de los programas o acciones de salud y se debe elegir aquella con la mayor relación costo-beneficio.<sup>39</sup>

Es importante mencionar que si en la evaluación económica no se comparan costos y consecuencias, esta se denominará como parcial, la cual a su vez involucra estudios de:<sup>4</sup>

1. Descripción de costos: no compara acciones alternativas, su principal objetivo es el reporte de costos asociados a una intervención.
2. Descripción de costo-consecuencia: agrega la descripción de resultados, sin considerar la evaluación de alternativas terapéuticas.
3. Análisis de costos: compara distintos cursos de acción, pero examinando solamente la relación entre costos.

Existen diversos tipos de evaluaciones económicas en salud y todas deben comparar al menos dos alternativas en términos de su costo y efectividad, estas dependerán de la perspectiva de análisis que adopte el investigador.<sup>4</sup>

## Cuadro 8. Tipos de evaluaciones económicas<sup>4,38,39</sup>

<b>Evaluaciones económicas</b>	<b>Características</b>
Análisis costo-minimización	<ul style="list-style-type: none"><li>• Comparación de opciones con el mismo resultado.</li><li>• Se comparan costos para identificar menos costoso.</li></ul>
Análisis costo-efectividad	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se identifica la mejor opción para alcanzar un propósito.</li><li>• Se identifica y cuantifica los costos y resultados de las opciones.</li><li>• Compara programas que logran distintos resultados.</li></ul>
Análisis costo-utilidad	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se identifica y cuantifica los costos y resultados de las opciones para alcanzar un objetivo.</li><li>• Los costos se expresan en términos monetarios y las consecuencias en términos de calidad de vida o periodos de tiempo.</li></ul>
Análisis costo-beneficio	<ul style="list-style-type: none"><li>• Compara beneficios que consigue con los costos que impone.</li><li>• Los costos y consecuencias se expresan en términos monetarios.</li><li>• Distintas alternativas por medio de la ganancia monetaria o costo beneficio.</li></ul>

Fuente: Zarate (2010), Rovira (2005), García (2010)

A pesar de que en el presente trabajo no se realiza una evaluación económica como tal, habría que mencionar que ésta sigue los siguientes pasos:

1. Definición del problema
2. Fijación del objetivo
3. Identificar alternativas
4. Establecer la perspectiva del análisis

5. Identificar y medir los recursos necesarios para cada alternativa
6. Identificar y medir los resultados de cada alternativa
7. Analizar la relación recursos /resultados de cada alternativa
8. Realizar el ajuste temporal
9. Realizar el análisis de sensibilidad
10. Presentar resultados <sup>39</sup>

### **Costos totales**

En el presente trabajo se utilizará el método por minimización de costos, ya que se busca encontrar el proceso más conveniente y a su vez más económico, esto por medio de una estimación.

En el análisis costo-minimización se compara el costo de fabricación o de producción el cual es el resultado de la suma de los insumos utilizados, mismos que en un proceso de producción se clasifican en tres tipos: materia prima, mano de obra directa y gastos generales de fabricación.

- **Materia prima:** son los insumos adquiridos que serán utilizados durante la producción, también son llamados materiales. Los materiales directos forman parte del producto final, mientras que los materiales que se utilizaron de manera indirecta no forman parte de este, en cuanto a costos, el gasto generado por los materiales utilizados de manera indirecta forman parte de los gastos generales de fabricación.<sup>40</sup>
- **Mano de obra directa e indirecta:** el trabajo del hombre que se aplica a los materiales directos con el fin de transformarlo en un producto o servicio para venderlo al consumidor, se conoce como mano de obra directa, mientras que la mano de obra indirecta incluye actividades que no forman parte de la producción, como la limpieza o el traslado de materiales y también son parte de los gastos generales de fabricación.<sup>40</sup>

- Gastos generales de fabricación: son todos los costos de fabricación que no se pueden clasificar como materia prima o mano de obra directa.<sup>40</sup>

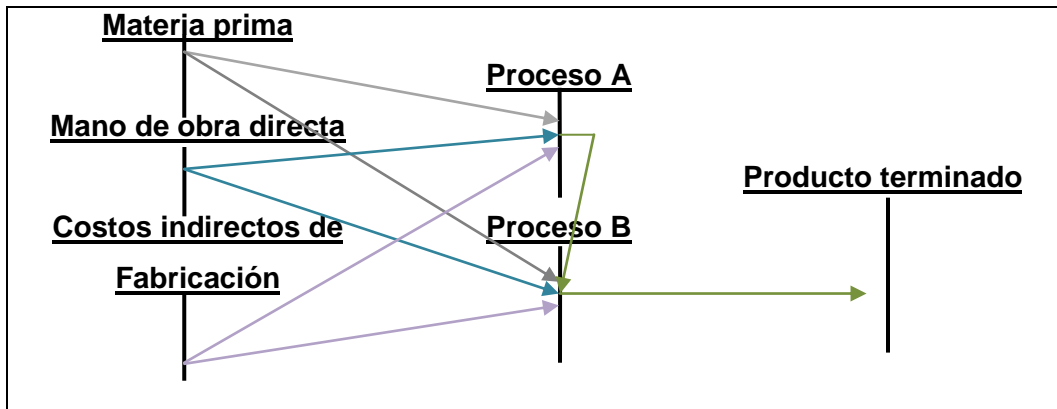


Figura 9. Costos involucrados en los procesos<sup>40</sup>  
Fuente: Ocampo (2009)

### III. Planteamiento del problema

El desarrollo de medicamentos involucra diversas etapas, dentro de las cuales se encuentran los estudios de preformulación que incluyen la caracterización de los principios activos, estudios de estabilidad y compatibilidad del principio activo con los excipientes, es también en esta etapa donde se debe elegir el proceso de fabricación más adecuado de acuerdo a las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas del principio activo, las propiedades reológicas del fármaco, así como en la estabilidad del mismo frente a la humedad y la temperatura. La siguiente etapa corresponde a los estudios de formulación los cuales basados en los resultados obtenidos en la etapa anterior se elige la forma farmacéutica, los excipientes y el proceso de fabricación adecuado para el principio activo.

Los estudios de preformulación y formulación representan quizá la parte más importante en el desarrollo de cualquier medicamento, debido a que durante estas etapas se conocen las características más importantes del fármaco, así como el comportamiento que presenta frente a diversos excipientes, para finalmente poder conseguir una formulación estable y de buena calidad.

Un ejemplo del uso de los estudios de preformulación y formulación es el desarrollo de las tabletas que son formas farmacéuticas sólidas que fueron desarrolladas en Inglaterra en 1843 por Brockedon y desde ese momento se ha buscado la forma de fabricarlas mejorando en equipos, tiempo y costos. Existen tres procesos de fabricación, de los cuales dos son los más utilizados, granulación por vía húmeda y compresión directa, las diferencias entre ambos procesos son muy claras, ya que por un lado, la granulación húmeda consta de más etapas de fabricación que el proceso por compresión directa, por lo cual se utilizan más equipos y como consecuencia se requiere más tiempo, por otro lado por compresión directa el proceso suele ser mucho más rápido, sin embargo, no todos los medicamentos pueden fabricarse por este proceso.

También existe una diferencia notable en cuanto a costos, a simple vista se puede decir que el proceso más económico es el de granulación húmeda, ya que el costo de los excipientes es más barato sobre el de los co-procesados de la compresión directa, sin embargo, si se toman en cuenta los tiempos de fabricación, se observa que el proceso por compresión directa, tiene más beneficios, lo que al final puede compensar los costos.

Debido a que las tabletas son formas farmacéuticas comunes y presenta ventajas como fácil administración, dosis exacta, estabilidad física, química y microbiológica con respecto a otras formas farmacéuticas como los líquidos, en el presente trabajo se plantea el desarrollo de tabletas de paracetamol e ibuprofeno considerando dos procesos de fabricación (granulación vía húmeda y compresión directa) una vez obtenida la formulación se evaluarán los controles de calidad correspondientes a dicha forma farmacéutica y posteriormente se realizará una estimación de costos para ambos procesos de fabricación, para determinar cuál de los dos procesos es el menos costoso. Además con esto se podrá demostrar la importancia que tiene la parte económica en el desarrollo de medicamentos, por ejemplo en el área de los medicamentos genéricos, en la cual es de vital importancia conocer los costos por proceso de fabricación, para poder elegir cual es el que permite cumplir con los parámetros de calidad y la comercialización de estos medicamentos a un precio bajo.

#### **IV. Hipótesis**

Realizando estudios de preformulación y formulación se conocerán las propiedades reológicas del paracetamol e ibuprofeno y se podrá establecer la formulación adecuada de tabletas a través de dos procesos de fabricación, a partir de los cuales se obtendrán tabletas que cumplan con los parámetros de calidad atribuibles a dicha forma farmacéutica y conjuntamente con éste estudio se llevará a cabo una estimación de costos, para determinar el proceso de fabricación más adecuado.

## V. Objetivos

### General:

- Realizar estudios de preformulación y formulación para el desarrollo de tabletas de paracetamol e ibuprofeno que sean fisicoquímicamente estables considerando dos procesos de fabricación.
- Realizar una estimación por minimización de costos para evaluar el proceso de fabricación más conveniente para la forma farmacéutica.

### Objetivos particulares

- Llevar a cabo los estudios de preformulación y formulación para conocer las propiedades fisicoquímicas y reológicas de los principios activos y proponer los excipientes adecuados para la formulación para cada proceso de fabricación.
- Realizar el análisis de costos de las materias primas, el análisis de tiempos de cada operación unitaria y el análisis de costos indirectos de los procesos de fabricación de tabletas de paracetamol e ibuprofeno.
- Evaluar el proceso de fabricación más adecuado considerando la estimación de costos por proceso y el cumplimiento de los parámetros de calidad.



## VI. Material y equipo

### 1. Material

- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Algodón
- Anillos de hierro
- Baño de agua
- Bolsas de polietileno transparentes
- Cámaras de elución
- Celdas de cuarzo
- Celdas de vidrio
- Charolas de acero inoxidable
- Cubreobjetos
- Desecador
- Desecador de vidrio para vacío
- Embudo de acero inoxidable
- Embudo de separación
- Embudos de vidrio
- Espátula de acero inoxidable
- Etiquetas
- Frascos de vidrio
- Gradilla
- Hojas milimétrica
- Mallas de acero inoxidable No. 10, 20, 30
- Mangueras de vacío
- Matraces volumétricos
- Mortero con pistilo
- Papel aluminio
- Papel filtro poro cerrado
- Papel glassine
- Papel parafilm
- Perilla de succión
- Pesafiltros
- Pinzas para crisol
- Pipetas graduadas
- Pipetas volumétricas
- Placas de vidrio
- Porta objetos

- Probetas graduadas de 50 y 100 mL
- Probetas graduadas con tapón esmerilado de 50 mL
- Regla
- Soporte universal
- Tamices no. 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120, 200
- Tubos capilares
- Tubos de ensaye
- Vaso de precipitado
- Viales de vidrio
- Vidrio de reloj

## **2. Instrumentos**

- Fishers-Johns Melting Point Apparatus Scientific Company
- Balanza analítica Mettler Toledo ME 204
- Balanza semianalítica Mettler PC 2000
- Balanza semianalítica Scout pro. Sp6000
- Cronómetro
- Durómetro ERWEKA TBH 125D
- Espectrofotómetro infrarrojo Perkin Elmer Spectrum Version 10.4.4
- Espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 2 UV/VIS Spectrophotometer
- Potenciómetro HI 2550 pH/ORP & EC/TDS/NaCl Meter
- Termobalanza Mettler LP11
- Termohigrómetro Traceable
- Termómetro -10°C a 150°C

### 3. Equipos

- Bomba de vacío
- Cámara de humedad
- Cámara de luz blanca
- Cámaras de estabilidad de 20°C, 30°C y 40°C, CAISA
- Desintegrador Tester BJ-2
- Disolutor Elecsa Modelo DIE 25-250
- Estufa de calentamiento Shellab
- Friabilizador Elecsa Modelo FE 30 A
- Lámpara de UV UVP UVGL-25
- Mezclador de corazas gemelas Erweka AR 400
- Parrilla de agitación y calentamiento Thermo Scientific Modelo Sp131015
- Rot-Tap Modelo RX-29
- Sonicador Banelin sonorex super 1050 CH
- Tableteadora manual
- Tableteadora Piccola Modelo 17677301

### 4. Reactivos

- Sólidos (grado analítico)
  - Azul de metileno
  - Carbonato de sodio
  - Fosfato monobásico de potasio
  - Hidróxido de potasio
  - Hidróxido de sodio

- Nitroferrocianuro de sodio
  - Silica gel 60 GF<sub>254</sub> con indicador
  - Silica gel sin indicador
  - Silica gel como agente desecante
  - Yodo
  - Zinc metálico
- Líquidos (grado analítico)
- Acetato de etilo
  - Acetona
  - Ácido clorhídrico
  - Ácido fosfórico
  - Agua destilada
  - Agua purificada
  - Benceno
  - Cloroformo
  - Cloruro de metileno
  - Etanol
  - Éter etílico
  - Metanol
  - Peróxido de hidrógeno al 30%
  - Solución amortiguadora pH 4
  - Solución amortiguadora pH 7
  - Solución amortiguadora pH 9

## 5. Insumos (grado farmacéutico)

- Ibuprofeno polvo Proveedor Química alcalina S.A de C.V. Lote no. IBU /1210/A-1328
- Ibuprofeno CD 90% Proveedor Helm de México S.A de C.V Lote no. 0514/016/90P/ PII
- Paracetamol, polvo Proveedor Cedrosa S.A de C.V. Lote no. CV-0912084

- Paracetamol CD 90% Proveedor Helm de México S.A de C.V. Lote no. 0714/065/90C/PV
- Ácido algínico
- Ácido esteárico
- Aerosil
- Almidón
- Celulosa microcristalina
- Croscarmelosa sódica
- Estearato de magnesio
- Fosfato dibásico de calcio
- Fosfato dibásico de calcio CD
- Goma Xantana
- Helmcel
- Kollidon CL
- Lactosa
- Manitol
- Pharmatose
- Polietilenglicol
- Polivinilpirrolidona (PVP)
- Primellose
- Primojel
- Talco

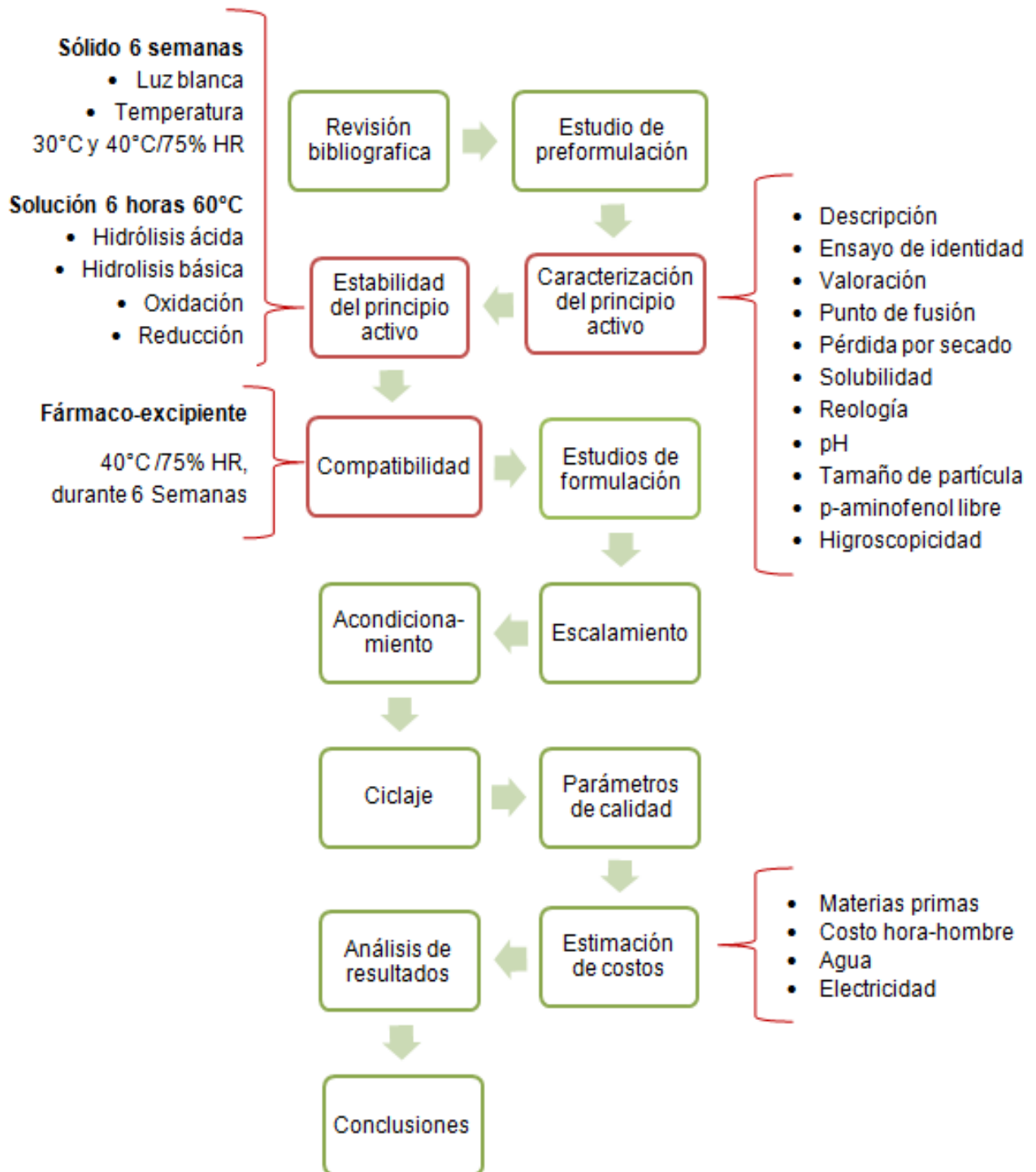
## 6. Soluciones preparadas \*

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2
- Solución de ácido clorhídrico 2N
- Solución de hidróxido de sodio 0.1N
- Solución de hidróxido de sodio 2N
- Solución alcalina de nitroferrocianuro de sodio

\*Todas las soluciones fueron preparadas de acuerdo a lo descrito en el capítulo: Soluciones y reactivos de la FEUM 11va edición.

## VII. Metodología

### 1. Diagrama de flujo



## 2. Método

### 2.1. Revisión bibliográfica

Se revisaron diferentes fuentes bibliográficas como libros, artículos de las cuales se clasificó la información necesaria para sustentar el proyecto.

### 2.2. Preformulación

Las pruebas que se muestran a continuación se realizaron a los principios activos paracetamol polvo, ibuprofeno polvo, paracetamol CD 90%, ibuprofeno CD 90% para conocer sus propiedades fisicoquímicas:

#### 2.2.1. Caracterización

La caracterización de los principios activos se llevó a cabo de acuerdo a los métodos generales de análisis de la FEUM 11va edición, a la USP 36 ed. y a los PNO's de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

##### a. Descripción

Se describieron las características físicas como color y apariencia.

##### b. Solubilidad <sup>13</sup>

Se pesaron muestras de 0.1 g de cada principio activo y se agregó 0.1 mL de los diferentes disolventes a probar (metanol y agua para paracetamol y etanol, agua, cloruro de metileno, acetona para ibuprofeno) durante 30 minutos a 25°C, con agitación durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos.

#### Cuadro 9. Términos de solubilidad

<b>Términos</b>	<b>Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto</b>
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Ligeramente soluble	De 31 a 100 partes
Poco soluble	De 101 a 1000 partes
Muy poco soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Fuente: FEUM 11va edición.

### c. Ensayos de identidad.

- **Espectrofotometría infrarrojo (MGA 0351)<sup>13</sup>**

Las muestras se pulverizaron y se mezclaron con bromuro de potasio, esta mezcla se comprimió para formar una pastilla. Posteriormente se registró el espectro de absorción de las muestras. Esta prueba fue realizada solicitando el servicio de espectroscopia infrarroja de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

- **Espectrofotometría UV (MGA 0361)<sup>13</sup>**

Para la preparación de estándar de cada fármaco se pesaron 30.0 mg de ibuprofeno y 30.0 mg de paracetamol, cada muestra de estándar se colocó por separado en matraces volumétricos de 50 mL, donde se disolvió y se aforó con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/ mL.

Para conocer la longitud de onda de máxima absorbancia, se realizaron barridos de los fármacos preparando las muestras de la siguiente manera:

Se pesaron 33.3 mg de ibuprofeno CD 90% y paracetamol CD 90%, equivalente a 30 mg para cada fármaco y se pulverizó en un mortero, cada fármaco se colocó en matraz volumétrico de 50 mL, por separado, donde se agregaron 30 mL de metanol y se sonicó la muestra. Posteriormente se aforó con metanol, se filtró y se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL, se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/ mL.

Se pesaron 30.0 mg de ibuprofeno y paracetamol polvo, los fármacos se colocaron por separado en matraces volumétricos de 50 mL, donde se aforó con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/ mL.

Estas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro el cual se programó en un intervalo de 200 a 400 nm, utilizando como blanco agua.



#### **d. Temperatura de fusión (MGA 047)<sup>13</sup>**

Se colocó en el disco del aparato Fisher Johns dos cubreobjetos y entre estos una muestra de cada uno de los principios activos. Se calentó el disco regulando la velocidad y observando el momento de la fusión con la lupa y tomando lectura en el termómetro.

#### **e. Pérdida por secado (MGA 0671)<sup>13</sup>**

Se pesaron 1.0 g de cada principio activo en pesafiltros previamente secos y a peso constante. Se secaron las muestras en una estufa a una temperatura de 105°C durante 4 horas para el paracetamol y 70°C durante 2 horas para el ibuprofeno después de transcurrido el tiempo se pasaron a un desecador hasta que se encontraron a temperatura ambiente para poder pesarlos. Se calculó la pérdida por secado con las fórmulas siguientes:

$$\text{Peso}_{\text{pérdido durante el secado}} = \text{Peso}_{\text{inicial de la muestra}} - \text{Peso}_{\text{final de la muestra}}$$

$$\% \text{ Pérdida por secado} = \frac{\text{Peso}_{\text{pérdido durante el secado}}}{\text{Peso}_{\text{inicial de la muestra}}} \times 100$$

#### **f. pH aparente (MGA 0701)<sup>13</sup>**

Para esta prueba se calibró el potenciómetro con soluciones buffer de pH 4 y 7 para posteriormente determinar el pH de una solución de cada principio activo al 5%.

### **g. Valoración de principios activos**

Se pesaron 30 mg de SRef de paracetamol y 30 mg de SRef ibuprofeno, cada muestra se disolvió por separado con 10 mL de metanol en matraces volumétricos de 50 mL y se aforó con agua, se tomó una alícuota de 1 mL en un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/ mL.

Se pesaron 33.3 mg de ibuprofeno CD 90% y 33.3 mg paracetamol CD 90%, se pulverizaron en un mortero y se colocaron por separado en matraces volumétricos de 50 mL, donde se agregaron 30 mL de metanol y se sonicaron las muestras. Posteriormente se aforó con metanol, se filtró, se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL, y luego se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/ mL.

Se pesaron 30.0 mg de ibuprofeno y paracetamol polvo, se pulverizó en un mortero y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL donde se aforó con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/ mL.

Estas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro el cual se programó a la longitud de onda de 221 nm para ibuprofeno y 243 nm para el paracetamol, utilizando como blanco agua. Se calculó la cantidad de cada fármaco, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD = \left( \frac{Am}{Aref} \right)$$

Donde:

C: concentración en mg/mL de paracetamol o ibuprofeno en la SRef

D: factor de dilución de la muestra

Am: absorbancia obtenida de la solución de la muestra

Aref: absorbancia obtenida de la solución de referencia

#### **h. *p*-aminofenol (MGA 0361)<sup>13</sup>**

Se pesaron 25 mg de SRef de *p*-aminofenol en un matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con solución de metanol al 50%, se tomó 1 mL de la primera solución en un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionaron 75 mL de una solución de metanol al 50% (v/v) y 5 mL de solución alcalina de nitroferrocianuro de sodio y se aforó con metanol al 50% (v/v), la solución se dejó reposar durante 30 minutos, obteniendo una concentración de 2.5 µg/mL.

Posteriormente se pesaron 500 mg de paracetamol (polvo y CD 90%) en un matraz volumétrico de 10 mL, se adicionaron 7.5 mL de una solución de metanol al 50% (v/v) la muestra se sonicó durante 10 minutos y después se adicionó 0.5 mL de solución alcalina de nitroferrocianuro de sodio y se aforó con metanol al 50% (v/v), la solución se dejó reposar durante 30 minutos.

Se leyeron las absorbancias de referencia y la muestra en un espectrofotómetro a una longitud de onda 710 nm, empleando las celdas de vidrio, utilizando como blanco una solución al 5% de solución alcalina de nitroferrocianuro de sodio en metanol al 50%(v/v).

#### **i. Higroscopicidad<sup>41</sup>**

Se pesaron 200 mg de los principios activos en una charola de aluminio a peso constante y fueron sometidas a temperatura ambiente con 75% ± 5% HR durante 24 horas. Después de transcurrido el tiempo se pesaron las muestras, se calculó el porcentaje de aumento de peso y se clasificaron de acuerdo al siguiente cuadro:

## Cuadro 10. Escala de higroscopicidad

Clasificación	Característica
Delicuescente	Es absorbida suficiente agua para que se forme un líquido.
Muy higroscópico	El aumento de masa es igual o superior al 15%.
Higroscópico	El aumento de la masa es igual o superior al 2%.
Ligeramente higroscópico	El aumento de la masa es inferior al 2% e igual o superior al 0.2%.

Fuente: European Pharmacopoeia Commission (2011)

### j. Tamaño de partícula (MGA 0891)<sup>13</sup>

Se pesaron 25 g de cada principio activo y se hicieron pasar por los tamices #30, 40, 60, 80, 100, 120, 200 durante 30 minutos con la ayuda del Ro-Tap, después de transcurrido el tiempo se pesó la cantidad de polvo retenida en cada tamiz y se calculó el porcentaje que atraviesa cada tamiz para clasificarlo de acuerdo el cuadro siguiente:

### Cuadro 11. Clasificación de los sólidos de acuerdo a su tamaño de partícula.

Clasificación del sólido	Sólidos vegetales y animales		Sólidos químicos	
	Partículas que pasan a través de:		Partículas que pasan a través de:	
	Malla %	Malla %	Malla %	Malla %
Muy grueso	A 100	D<20		
Grueso	B 100	D<40	B 100	C<60
Semigrueso	C 100	E<40	C 100	D<60
Fino	D 100	E'<40	D 100	
Muy fino	E 100		E 100	

Fuente: FEUM 11va edición.

## k. Reología de polvos

- Densidad aparente y compactada (PNO-0104-09-02)<sup>42</sup>

Se pesó una probeta de 50 mL con tapón previamente lavada, sanitizada y seca, se llenó con la muestra de los principios activos nivelando sin compactar hasta el volumen de 50 mL y se registró la lectura del volumen aparente. Después la probeta se elevó a una altura de 6 cm y se dejó caer sobre la mesa registrando el volumen cada 20 golpes hasta que no se observó variación (mínimo 100 golpes) y se registró el volumen compactado. Para terminar se pesó la probeta para obtener la cantidad en gramos.

Con estos datos se realizaron los cálculos para obtener densidad compactada, densidad aparente, índice de Hausner e índice de Carr.

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Volumen aparente (mL)}}$$

$$\text{Densidad compactada} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Volumen compactado (mL)}}$$

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Volumen aparente} - \text{Volumen compactado}}{\text{Volumen aparente}} \times 100$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\text{Volumen aparente}}{\text{Volumen compactado}}$$

**Cuadro 12. Escala de fluidez**

Índice de Carr	Fluidez	Índice de Hausner
<10	Excelente	1-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Adecuado	1.19-1.25
21-25	Aceptable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
>38	Extremadamente pobre	>1.60

Fuente: USP 36va edición.

- Velocidad de flujo y ángulo de reposo (PNO -0103-0902)<sup>44</sup>

Se colocó un embudo de acero inoxidable en un anillo y se fijó a 7 cm de altura, debajo de este se colocó hoja milimétrica sobre una placa de vidrio. Después se tapó el orificio del embudo y se llenó con los diferentes principios activos hasta 1 cm antes del borde. Se retiró el dedo y se registró el tiempo del flujo del polvo, el diámetro, la altura y el peso. Se calculó el ángulo de reposo y la velocidad de flujo con las siguientes fórmulas:

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{Peso de la muestra (g)}}{\text{Tiempo (s)}}$$

$$\alpha = \tan^{-1} \left( \frac{\text{altura}}{0.5 (\text{base})} \right)$$

### **Cuadro 13. Escala de ángulo de reposo**

<b>Propiedades de flujo</b>	<b>Angulo de reposo (°)</b>
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado-no necesita ayuda	36-40
Aceptable-puede desmoronarse	41-45
Pobre -necesita agitar	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	>66

Fuente: USP 36va edición.

### **2.2.2. Estabilidad intrínseca**

Se realizó el estudio de estabilidad de los fármacos en su forma sólida y en solución como se indica a continuación:

#### **a. Estabilidad en sólido**

Los principios activos se sometieron a las siguientes condiciones de almacenamiento:

- 30° C
- 40°C / 75% HR
- Luz blanca

El estudio se llevó a cabo durante 6 semanas, se examinó la estabilidad física y química cada 2 semanas por cromatografía en capa fina colocando la muestra y el estándar y obteniendo sus Rf.

Los sistemas de elución fueron los siguientes:

Ibuprofeno: Acetato de etilo

Paracetamol: cloroformo: metanol: acetato de etilo (3:1:1)

Mezcla de paracetamol e ibuprofeno: cloroformo: metanol: acetato de etilo (2:1:1)

### **b. Estabilidad en solución**

Se realizó adicionando 100 mg de cada principio activo en cada tubo de ensayo y 5 mL de cada una de las siguientes soluciones:

#### **Cuadro 14. Condiciones del estudio de estabilidad en solución.**

<b>Condición</b>	<b>Reactivo</b>	<b>Tratamiento</b>
Hidrolisis ácida	HCl 2N	Baño de agua con temperatura de
Hidrolisis básica	NaOH 2N	60°C
Oxidación	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30%	
Reducción	Zn <sup>+</sup> en medio ácido (HCl)	

Las muestras se monitorearon química y físicamente cada hora durante 5 horas por medio de cromatografía en capa fina y con los sistemas de elución mencionados anteriormente.

#### **2.2.3. Estudios de compatibilidad (fármaco-excipiente)**

Se pesaron 50 mg de cada fármaco en frascos pequeños transparentes con tapa, posteriormente mezclaron con 50 mg de los siguientes excipientes:

- Lactosa
- Fosfato dibásico de calcio
- Fosfato dibásico de calcio CD
- Primojel
- Primellose
- PVP

- Manitol
- Helmcel
- Pharmatose
- Croscarmelosa sódica
- Ácido algínico
- Celulosa microcristalina
- Kollidon CL
- Almidón
- Goma Xantana
- Polietilenglicol
- Estearato de magnesio
- Ácido esteárico
- Talco
- Aerosil

Los fármacos no se sometieron a compatibilidad con todos los excipientes, se colocaron dependiendo del proceso de fabricación.

#### **2.2.4. Estudios de compatibilidad (fármaco-fármaco)**

Se pesaron 50 mg de cada fármaco y se mezclaron en frascos pequeños transparentes con tapa, se realizaron las siguientes mezclas:

- Paracetamol CD 90% e ibuprofeno polvo
- Paracetamol CD 90% e ibuprofeno CD 90%

#### **2.2.5. Estudios de compatibilidad (mezcla de fármacos y excipientes)**

Se realizaron mezclas de fármacos, como se mencionó en el punto 2.2.4, en frascos transparentes con tapa y posteriormente se mezclaron con los excipientes mencionados en el punto 2.2.3.

Como no se contaba con la cantidad suficiente de paracetamol e ibuprofeno en polvo, solo se realizó el estudio de compatibilidad con los fármacos para compresión directa.

Todos los frascos de compatibilidad se colocaron en la cámara de estabilidad a 40°C y 75% de humedad durante 6 semanas, la estabilidad física se examinó cada semana y la estabilidad química cada 2 semanas por cromatografía en capa fina colocando la muestra y el estándar, disueltos previamente en metanol y con los sistemas de elución mencionados anteriormente.



### **2.3. Formulación**

Posteriormente a los estudios de preformulación y de acuerdo a los resultados obtenidos en estos, se desarrollaron 4 formulaciones por el proceso de granulación húmeda y 4 formulaciones por el proceso de compresión directa, estos lotes tentativos fueron para 100 tabletas. Todo esto con el fin de establecer una formulación por el proceso de granulación húmeda y una formulación por el proceso de compresión directa.

Los lotes fueron fabricados a nivel laboratorio de acuerdo a las órdenes y procedimientos de producción de acuerdo al anexo 1.

### **2.4. Control de calidad**

Tanto a las formulaciones tentativas así como las formulaciones finales se les realizaron los controles de calidad adecuados para producto intermedio y producto terminado, conforme a los métodos generales de análisis de la FEUM 11va edición, a la USP 36ed. y a los PNO's de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

#### **2.4.1. Control de calidad de producto intermedio**

##### **a. Descripción**

Se describieron las características físicas como color y apariencia.

##### **b. Ensayos de identidad**

- **Espectrofotometría UV (MGA 0361).**<sup>13</sup> Ver numeral 2.2.1 inciso c del método.

##### **c. Humedad**

Se instaló la Termobalanza y se colocó 1 g de la muestra en la charola de esta, para posteriormente tomar nota de la variación de peso durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se realizó el cálculo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{P_i - P_f}{P_i}\right) \times 100$$

Pi: peso inicial

Pf: peso final

**d. Tamaño de partícula (MGA 0891)<sup>13</sup>** Ver numeral 2.2.1 inciso j, del método.

**e. Reología de polvos.<sup>42, 43, 44</sup>** Ver numeral 2.2.1 inciso k, del método.

**f. Valoración de paracetamol**

Se pesó 25 mg de SRef de paracetamol, se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con hidróxido de sodio 0.1N, después se tomó una alícuota de 1 mL en un matraz volumétrico y se aforó a 25 mL, obteniendo una concentración de 10 µg/mL.

Se pesó el granulado equivalente a 10 tabletas y se trituró en un mortero hasta polvo fino, mezclando uniformemente, se tomaron tres muestras de 115.38 mg (equivalente a 25 mg de paracetamol) cada una y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, al cual se adicionaron 40 mL de hidróxido de sodio 0.1N, las muestras se sonicaron durante 30 minutos, luego de este tiempo se aforaron, se filtraron, para cada muestra se tomó 1 mL, se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con hidróxido de sodio 0.1N, obteniendo una concentración de 10 µg/mL.

Finalmente las muestra se leyeron en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm, utilizando NaOH 0.1N como blanco. Se calculó la cantidad de paracetamol por medio de la siguiente fórmula:

$$CD = \left(\frac{Am}{Aref}\right)$$

Donde:

C: concentración en mg/mL de paracetamol o ibuprofeno en la SRef

D: factor de dilución de la muestra

Am: absorbancia obtenida de la solución de la muestra

Aref: absorbancia obtenida de la solución de referencia

## **2.4.2. Control de calidad de producto terminado**

### **a. Descripción**

Se tomó una muestra de 20 tabletas y se describieron las características físicas como color y apariencia.

### **b. Ensayos de identidad**

- **Espectrofotometría UV (MGA 0361)<sup>13</sup>** Ver numeral 2.2.1 inciso c del método.

### **c. Peso promedio**

Se pesaron una por una, 20 tabletas y realizó el cálculo para determinar el promedio y la respectiva variación de peso.

### **d. Uniformidad de contenido (MGA 0299)<sup>13</sup>**

Se utilizó el método de variación de masa, por lo que se pesaron con exactitud 10 tabletas individualmente, se calculó el contenido del paracetamol en cada una de las 10 tabletas, relacionando la masa de cada tableta con el resultado obtenido de la valoración de paracetamol.

### **e. Desintegración (MGA 0251)<sup>13</sup>**

Se colocaron 6 tabletas de cada formulación, una en cada tubo de las canastillas del desintegrador, colocando un disco en cada uno de los mismos, posteriormente cada canastilla se colocó en un baño de agua a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , una vez

desintegradas las tabletas se elevaron las canastillas y se midió en tiempo cuando se consideró que la tableta se desintegró completamente.

#### **f. Disolución de paracetamol (MGA 0291)<sup>13</sup>**

Para el desarrollo del método se siguió de acuerdo al método general de análisis 0291 del FEUM 11va edición, bajo las siguientes condiciones:

- Medio de disolución: SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)
- Velocidad: 50 rpm
- Tiempo: 30 minutos
- Aparato: 2, de paletas
- Temperatura: 37°C ± 0.5°C

Para la preparación de la referencia se pesaron 35 mg de SRef de paracetamol y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con SA de fosfatos pH 5.8, de esa muestra se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico y se aforó con SA de fosfatos pH 5.8, al final la solución tenía una concentración de 7.0 µg/mL.

Se colocó una tableta en cada vaso del disolutor, con 900 mL de medio SA de fosfatos pH 5.8 a las condiciones ya establecidas, transcurrido el tiempo se tomó una muestra de cada vaso con ayuda de jeringas, mismas que se filtraron posteriormente. Después se tomó una alícuota de 1 mL de las muestras filtradas de cada vaso y se diluyeron con SA de fosfatos pH 5.8 para tener una concentración aproximada de 7.0 µg/mL de paracetamol.

Finalmente se determinó la absorbancia de la referencia y de la muestra en un espectrofotómetro a la longitud de onda de máxima absorbancia de 243 nm. Como blanco se utilizó SA de fosfatos pH 5.8.

Se calculó el porcentaje disuelto de paracetamol por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

C: Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.

D: Factor de dilución de la muestra.

A<sub>m</sub>: Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A<sub>ref</sub>: Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

M: Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

#### **g. Dureza ( MGA 1051)<sup>13</sup>**

Se usaron 4 tabletas de cada lote para esta prueba, se colocaron las tabletas una por una en la ranura del durómetro automatizado, cada una de las tabletas se rompió y se tomaron las medidas tanto de dureza como de diámetro, finalmente se realizaron los cálculos para el promedio de estos parámetros.

#### **h. Friabilidad (MGA 1041)<sup>13</sup>**

Se retiró el polvo a 10 tabletas y se pesaron, posteriormente se colocaron en el friabilizador durante 4 minutos a 25 rpm, al terminar el tiempo se retiraron del equipo, se limpiaron y se pesaron nuevamente, finalmente se determinó el porcentaje de peso perdido, por medio de la fórmula:

$$\left( \frac{P_i - P_t}{P_i} \right) \times 100$$

P<sub>i</sub>: Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador.

P<sub>t</sub>: Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

#### **i. Humedad.** Ver numeral 2.4.1 inciso c, del método

#### **j. *p*-aminofenol libre (MGA 0361)<sup>13</sup>**

Se pesaron 25 mg de SRef de *p*-aminofenol en un matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con solución de metanol al 50% (v/v). Se tomó una alícuota de 1 mL y se llevó a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 75 mL de una solución metanol 50% (v/v) y 5 mL de solución alcalina de nitroferrocianuro y se aforó con solución metanol 50% (v/v) la solución se dejó reposar 30 minutos.

Se pesaron y trituraron 20 tabletas, hasta polvo fino, mezclando el polvo uniformemente, se pesaron 2.8846 g en un matraz volumétrico de 25 mL, se adicionaron 18.75 mL de una solución de metanol al 50% (v/v), la muestra se sonicó durante 10 minutos y después se adicionó 1.25 mL de solución alcalina de nitroferrocianuro de sodio y se aforó con metanol al 50% (v/v), la solución se dejó reposar durante 30 minutos y al final se filtró.

Se leyeron las absorbancias de referencia y la muestra en un espectrofotómetro a una longitud de onda 710 nm, empleando las celdas de vidrio y utilizando el blanco preparado anteriormente. En una matraz volumétrico de 10 mL se colocaron 0.5 mL de solución alcalina de nitroferrocianuro de sodio y se aforó con metanol al 50%(v/v).

#### **k. Valoración de paracetamol**

El método se llevó a cabo igual que la valoración para el producto intermedio (ver inciso f, pruebas para producto intermedio)

Para la muestra se pesaron y trituraron 10 tabletas hasta polvo fino, mezclando el polvo uniformemente, para cada muestra se pesaron 115.38 mg del polvo, equivalente a 25 mg de paracetamol.

#### **l. Valoración de Ibuprofeno**

Se intentó desarrollar un método de valoración de ibuprofeno, por diferentes propuestas como fueron:

- Extracciones:
  - Cloroformo con NaOH
  - Acetato de etilo con NaOH
  - Acetato de etilo con SA de fosfatos pH 7.2

Por este método no se logró cuantificar el ibuprofeno debido a que aunque se encontró un máximo a 210 nm no fue reproducible el método, además no se logró separar totalmente el paracetamol ya que también existía un máximo a 243 nm.

- Placebos para cada formulación

No se logró cuantificar el ibuprofeno por este método debido a que las longitudes de onda de ambos principios activos son muy cercanas por lo que hubo un traslape y la cantidad de paracetamol presente en el placebo era muy alta, lo que dio absorbancias muy diferentes a las esperadas según la cantidad de ibuprofeno presentes en la muestra, finalmente solo se realizaron CCF para cada uno de los lotes, como se indica a continuación, con el fin de determinar solo la presencia del fármaco en las muestras.

### **Cromatografía en capa fina de ibuprofeno para el producto terminado (MGA 0241)<sup>13</sup>**

Las muestras se analizaron por medio de cromatografía en capa fina, con el único objetivo de determinar la presencia de ibuprofeno en las formulaciones por lo cual se pesaron 30 mg de paracetamol y se disolvieron en 1 mL de metanol, 30 mg de ibuprofeno se disolvieron en 1 mL de metanol y 30 mg de polvo de tabletas de cada formulación estas muestras se disolvieron en 2 mL de metanol.

Se aplicó con un capilar sobre una placa de silica gel con indicador la muestra de paracetamol, ibuprofeno y el polvo de tabletas. Se corrió la placa en una cámara de elución con cloroformo: metanol: acetato de etilo (2: 1: 1). Al término de la elución se dejaron secar, fue evaluada con una lámpara UV y se calculó el Rf calculando de la siguiente manera:

$$R_f = \frac{D_o}{D_f}$$

Donde:

$D_o$ : distancia recorrida por un compuesto desde el origen

$D_f$ : distancia recorrida por el frente de la fase móvil

## **2.5. Escalamiento**

Se seleccionó la formulación 4 fabricada por el proceso de granulación húmeda y la formulación 7 por el proceso de compresión directa, cada una de 1600 tabletas. La fabricación se llevó a cabo de acuerdo a las órdenes de producción generadas (ver anexo 1).

## **2.6. Acondicionamiento**

El producto a granel se acondicionó en frascos de polietileno de alta densidad con tapa, previamente etiquetados (ver anexo 2) con 15 tabletas cada uno.

## **2.7. Hermeticidad (MGA 0486)<sup>13</sup>**

Se colocaron 10 envases con tabletas, boca abajo en un desecador de vidrio con entrada para vacío, se adicionó azul de metileno suficiente para cubrir los envases completamente, el desecador se tapó correctamente, se conectó a la bomba de vacío y se encendió, se aplicó vacío hasta un diferencial de presión de 6.667 kPa (50 mm de mercurio) durante 1 min, posteriormente se llevó a una presión normal y se esperó 10 minutos, se sacaron las muestras y se limpiaron los envases perfectamente, por último se abrieron los envases y se compararon con envases que no se sometieron a la prueba, se registró en caso de que alguno de los envases se encontrara manchado con azul de metileno.

## **2.8. Ciclaje**

Después del acondicionamiento, se sometieron a ciclaje 10 frascos de cada formulación, a las siguientes condiciones:



- 40°C / 75% HR
- 20°C

Las muestras se mantuvieron en ciclaje durante 2 semanas y se cambiaron de condición cada 72 horas. Después del ciclaje se realizaron nuevamente los controles de calidad ya descritos en el numeral 2.4.2.

## **2.9. Estimación de costos de los procesos de fabricación**

### **2.9.1. Evaluación de tiempos**

Durante el escalamiento de las formulaciones seleccionadas, se midió el tiempo de cada proceso de fabricación (operaciones unitarias, análisis químicos y acondicionamiento), al final se obtuvo el total del tiempo para cada una de las formulaciones. Los tiempos para cada proceso se encuentran en el anexo 3.

### **2.9.2. Costos de materias primas**

Se buscaron páginas de distribuidores de principios activos y excipientes, algunos fueron contactados por medio de correo electrónico y otros por teléfono, en ambas opciones se preguntó por todos los excipientes y fármacos utilizados en las dos formulaciones seleccionadas.

Se obtuvo información de 3 a 5 distribuidores de los diferentes componentes, con el fin de obtener un promedio de los costos. El precio de los principios activos y excipientes fue calculado para 1600 tabletas. Ver anexo 3.

### **2.9.3. Costo hora-hombre**

Se recurrió a portales de internet que cuentan con bolsa de trabajo, se realizó una búsqueda de empleos que mencionaran los sueldos, horas de trabajo de químicos formuladores y químicos analistas, se determinó un promedio y finalmente se obtuvo el sueldo por hora. Ver anexo 3.

### **2.9.4. Gastos de electricidad y agua**

Para los gastos de agua, se registró la cantidad de agua destilada utilizada durante la fabricación de las formulaciones, se obtuvieron los precios del agua destilada en diferentes lugares, como son la planta piloto de FES Zaragoza, la

farmacia París, la farmacia de la FES Zaragoza y una farmacia externa, se determinó el precio promedio del agua utilizada.

Para el gasto de electricidad, se investigó la cantidad de electricidad que gasta cada equipo y el precio de KW-h se investigó en la página oficial de la CFE al final se obtuvo el precio de la cantidad de luz utilizada durante el tiempo utilizado por los equipos. Ver anexo 3.

#### **2.9.5. Precios totales de las formulaciones**

Se obtuvo un promedio general para cada formulación de los costos de las materias primas, sueldos por tiempo de trabajo para formuladores y analistas químicos, gasto de agua y gasto de electricidad. Ver anexo 3.

#### **2.10. Evaluación de la formulación adecuada**

Con base a los resultados de control de calidad se seleccionó la formulación que cumpliera con las especificaciones, por otra parte con los resultados de la evaluación económica se realizó un análisis de minimización de costos comparando los dos métodos de fabricación para evaluar cual es el que presentó menos costos y poder concluir cual es la formulación más conveniente.

## VIII. Resultados

### 1. Preformulación

#### 1.1. Caracterización

**Cuadro 15. Caracterización de ibuprofeno polvo**

<b>Nombre:</b> <u>Ibuprofeno polvo</u>		<b>Lote:</b> <u>IBU/1210/A-1328</u>
<b>Proveedor:</b> <u>Química Alcalina S.A de C.V.</u>		<b>Fecha de análisis:</b> <u>09 de marzo 2015</u>
<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi blanco, cristales incoloros	Polvo blanco cristalino
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en alcohol metílico, acetona y cloruro de metileno. Soluble en soluciones diluidas e hidróxidos alcalino y carbonato	Fácilmente soluble en metanol, acetona y cloruro de metileno. Casi insoluble en agua
Espectro IR	El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de ibuprofeno	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4)
Espectro UV	El espectro UV de una solución de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4)
Temperatura de fusión	Entre 75°C y 78°C	77°C
Perdida por secado	No más del 0.5%	0.09%
pH (Solución 5%)	S/E	4.26
Valoración	Contiene no menos del 97.0% y no más del 103.0% de ibuprofeno calculado con referencia a la sustancia seca	En base seca contiene 101.55% y en base húmeda contiene 101.46% CV=1.09%
Higroscopicidad	Ligeramente higroscópico: El aumento de la masa es inferior al 2% e igual o superior al 0.2%	0.78 % Ligeramente higroscópico

Especificaciones y metodologías tomadas FEUM 11va edición y European Pharmacopoeia Commission.

### Cuadro 16. Caracterización de paracetamol polvo

<b>Nombre:</b> <u>Paracetamol polvo</u>		<b>Lote:</b> <u>CV-0912084</u>
<b>Proveedor:</b> <u>Cedrosa S.A de C.V.</u>		<b>Fecha de análisis:</b> <u>23 de febrero 2015</u>
<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Descripción	Polvo cristalino	Polvo cristalino
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de NaOH 1N; poco soluble en cloroformo	Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de NaOH 1N; poco soluble en cloroformo
Espectro IR	El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4 )
Espectro UV	El espectro UV de una solución de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4 )
Temperatura de fusión	Entre 168 °C y 172°C	170°C -171°C
Perdida por secado	No más del 0.5%	0.04%
pH( Solución 5%)	Entre 5.1 y 6.5	6.39
Valoración	Contiene no menos del 98.0% y no más del 101.0% de ibuprofeno calculado con referencia a la sustancia seca	En base seca contiene 101.96% y en base húmeda contiene 101.92% CV=1.50%
p-aminofenol libre	No más del 0.005%	Menos de 0.005%
Higroscopicidad	Ligeramente higroscópico: El aumento de la masa es inferior al 2% e igual o superior al 0.2%	0.28% Ligeramente higroscópico

Especificaciones y metodologías tomadas FEUM 11va edición y European Pharmacopoeia Commission.

### Cuadro 17. Caracterización de ibuprofeno CD 90%

<b>Nombre:</b> <u>Ibuprofeno CD 90%</u>		<b>Lote:</b> <u>0514/016/90P/PII</u>
<b>Proveedor:</b> <u>Helm de México S.A de C.V.</u>		<b>Fecha de análisis:</b> <u>17 de marzo 2015</u>
<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Descripción	Gránulos blancos o casi blancos de libre fluidez	Gránulos blancos de libre fluidez
Solubilidad	S/E	Insoluble en agua, metanol, acetona, cloruro de metileno
Espectro IR	El espectro IR de muestras es similar a SRef	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4)
Espectro UV	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4)
Perdida por secado	S/E	0.37%
pH (Solución 5%)	S/E	5.12
Valoración	Contiene no menos de 87.75% y no más de 92.25% de paracetamol calculado con referencia a la sustancia seca	En base seca contiene 93.66% y en base húmeda contiene 93.31% CV=1.76%
Higroscopicidad	S/E	0.18% No higroscópico

Especificaciones y metodologías tomadas del certificado de análisis proporcionado por el proveedor (Anexo 5) y European Pharmacopoeia Commission.

**Cuadro 18. Caracterización de paracetamol CD 90%**

<b>Nombre:</b> <u>Paracetamol CD 90%</u>		<b>Lote:</b> <u>0714/065/90C/PV</u>
<b>Proveedor:</b> <u>Helm de México S.A de C.V.</u>		<b>Fecha de análisis:</b> <u>17 de marzo 2015</u>
<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
Descripción	Gránulos blancos o casi blancos de libre fluidez	Gránulos blancos de libre fluidez
Solubilidad	S/E	Insoluble en agua, metanol, acetona, cloruro de metileno.
Espectro IR	El espectro IR de muestra es similar a SRef	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4)
Espectro UV	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef (Ver anexo 4)
Perdida por secado	S/E	0.54%
pH (solución 5%)	S/E	6.39
Valoración	Contiene no menos de 87.75% y no más de 92.25% de paracetamol calculado con referencia a la sustancia seca	En base seca contiene 87.83% y en base húmeda contiene 87.36%. CV=1.35%
<i>p</i> -aminofenol libre	No más de 45 ppm	Menos de 45 ppm
Higroscopicidad	S/E	0.04% No higroscópico

Especificaciones y metodologías tomadas del certificado de análisis proporcionado por el proveedor (Anexo 5) y European Pharmacopoeia Commission.

**Cuadro 19. Pruebas reológicas**

Prueba	Especificación	Resultados			
		Ibuprofeno polvo	Paracetamol polvo	Ibuprofeno CD 90%	Paracetamol CD 90%
Tamaño de partícula	S/E	Fino	Fino	Grueso	Semigrueso
Densidad aparente	S/E	0.45 g/mL	0.34 g/mL	0.74 g/mL	0.61 g/mL
Densidad compactada	S/E	0.57 g/mL	0.59 g/mL	0.79 g/mL	0.65 g/mL
Índice de Carr	<10% Excelente 21-25% Aceptable >38% Extremadamente pobre	21% Aceptable	42.6% Extremadamente pobre	6.38% Excelente	6.00% Excelente
Índice de Hausner	1.0-1.11 Excelente 1.26-1.34 Aceptable > 1.60 Extremadamente pobre	1.26 Aceptable	1.74 Extremadamente pobre	1.06 Excelente	1.06 Excelente
Ángulo de reposo	25-30 ° Excelente 41-45 ° Aceptable	43.67° Aceptable	41° Aceptable	29.52° Excelente	28.22° Excelente

Especificaciones y metodologías tomadas FEUM 11va edición, USP 36 y PNO's.

## 1.2. Estabilidad intrínseca

### 1.1.1. Estabilidad en sólido

**Cuadro 20. Estabilidad en sólido a la 6ta semana**

Condición	Paracetamol polvo			Paracetamol CD 90%		
	Rf estándar	Rf muestra	Resultado	Rf estándar	Rf muestra	Resultado
30 °C	0.64	0.62	Estable	0.59	0.54	Estable
40°C 75% HR	0.62	0.58	Estable	0.66	0.63	Estable
Luz blanca	0.61	0.57	Estable	0.57	0.57	Estable

Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo.

**Cuadro 21. Estabilidad en sólido a la 6ta semana**

Condición	Ibuprofeno polvo			Ibuprofeno CD 90%		
	Rf estándar	Rf muestra	Resultado	Rf estándar	Rf muestra	Resultado
30°C	0.47	0.42	Estable	0.63	0.78	Estable
40 °C 75% HR	0.56	0.42	Estable	0.69	0.67	Estable
Luz blanca	0.51	0.52	Estable	0.84	0.86	Estable

Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución acetato de etilo.



### 1.1.2. Estabilidad en solución

**Cuadro 22. Estabilidad en solución después de 240 minutos**

Reacción	Paracetamol polvo		Resultado	Paracetamol CD 90%		Resultado
	Rf estándar	Rf muestra		Rf estándar	Rf muestra	
Hidrólisis ácida (HCl 2N)	0.24	0.18	Inestable	0.57	0.46	Inestable
Hidrólisis básica (NaOH 2N)	0.27	0.20	Inestable	0.59	0.56	Estable
Reducción (Zn/H <sup>+</sup> )	0.44	0.44	Estable	0.58	0.49	Inestable
Oxidación (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%)	0.46	0.46	Estable	0.59	0.60	Estable

Temperatura de 60 °C. Monitoreado por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo.

**Cuadro 23. Estabilidad en solución después de 240 minutos**

Reacción	Ibuprofeno polvo		Resultado	Ibuprofeno CD 90%		Resultado
	Rf estándar	Rf muestra		Rf estándar	Rf muestra	
Hidrólisis ácida (HCl 2N)	0.98	0.76	Inestable	0.72	0.12	Inestable
Hidrólisis básica (NaOH 2N)	0.76	0.87	Inestable	0.55	0.33	Inestable
Reducción (Zn/H <sup>+</sup> )	---	---	No se cuenta con el resultado	0.65	0.47	Inestable
Oxidación (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%)	0.68	0.50	Inestable	0.71	0.41	Inestable

Temperatura de 60°C. Monitoreado por CCF en sistema de elución de acetato de etilo.

### 1.1.3. Compatibilidad fármaco-excipiente

**Cuadro 24. Compatibilidad de paracetamol a la 6ta semana**

Fármaco-Excipiente	Paracetamol CD 90%	
	Rf estándar	Rf muestra
Ibuprofeno polvo	0.40	0.46
Ibuprofeno CD 90%	0.56	0.54
Lactosa	0.51	0.43
Fosfato dibásico de calcio	0.54	0.51
Manitol	0.52	0.52
PVP	0.42	0.42
Almidón	0.45	0.52
Goma Xantana	0.50	0.55
Croscarmelosa sódica	0.53	0.47
Ácido Algínico	0.43	0.52
Celulosa microcristalina	0.51	0.54
Polietilenglicol	0.53	0.53
Estearato de magnesio	0.48	0.55
Ácido Esteárico	0.53	0.48
Talco	0.49	0.53
Aerosil	0.54	0.52
Fosfato dibásico de calcio CD	0.58	0.58
Helmcel	0.61	0.57
Pharmatose DCL-21	0.61	0.59
Kollidon CL	0.60	0.62
Primojel	0.61	0.53
Primellose	0.51	0.51
<b>Interpretación</b>	<b>Compatible con los excipientes probados</b>	

Condición de 40°C / 75%HR. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo.

**Cuadro 25. Compatibilidad de ibuprofeno a la 6ta semana**

Fármaco-Excipiente	Ibuprofeno polvo		Ibuprofeno CD 90%	
	Rf Estándar	Rf muestra	Rf estándar	Rf muestra
Lactosa	0.58	0.51	---	---
Fosfato dibásico de calcio	0.63	0.63	---	---
Manitol	0.56	0.63	---	---
PVP	0.59	0.50	---	---
Almidón	0.63	0.61	---	---
Goma Xantana	0.62	0.66	---	---
Croscarmelosa Sódica	0.65	0.62	---	---
Ácido algínico	0.64	0.69	---	---
Celulosa Microcristalina	0.63	0.61	---	---
Polietilenglicol*	0.56	0.55	---	---
Estearato de magnesio	0.60	0.60	---	---
Ácido esteárico	0.62	0.62	---	---
Talco	0.63	0.63	---	---
Aerosil	0.62	0.63	---	---
Fosfato dibásico de calcio CD	0.73	0.73	---	---
Helmcel	---	---	0.71	0.73
Pharmatose DCL-21	---	---	0.69	0.69
Kollidon CL	---	---	0.68	0.68
Primojel	---	---	0.71	0.71
Primellose	---	---	0.72	0.72
<b>interpretación</b>	<b>Compatible con los excipientes probados</b>			

Condición de 40°C / 75%HR. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución acetato de etilo.

\*Presento incompatibilidad física por cambio de color.

**Cuadro 26. Compatibilidad de mezcla de fármacos a la 6ta semana**

Fármaco Excipiente	Estabilidad química				Estabilidad química			
	Paracetamol CD		Ibuprofeno		Paracetamol CD		Ibuprofeno CD	
	Rf estándar	Rf muestra	Rf estándar	Rf muestra	Rf estándar	Rf muestra	Rf estándar	Rf muestra
Lactosa	0.66	0.68	0.73	0.76	---	---	---	---
Fosfato dibásico de calcio	0.66	0.68	0.73	0.75	---	---	---	---
Manitol	0.52	0.52	0.56	0.54	---	---	---	---
PVP	0.66	0.65	0.74	0.69	---	---	---	---
Almidón	0.66	0.66	0.69	0.74	---	---	---	---
Goma Xantana	0.65	0.68	0.7	0.75	---	---	---	---
Croscarmelosa sódica	0.65	0.62	0.71	0.71	---	---	---	---
Ácido Algínico	0.63	0.59	0.72	0.68	---	---	---	---
Celulosa microcristalina	0.63	0.64	0.72	0.77	---	---	---	---
Polietilenglicol*	0.67	0.62	0.73	-	---	---	---	---
Estearato de magnesio	0.66	0.61	0.76	-	---	---	---	---
Ácido Esteárico	0.67	0.724	0.74	-	---	---	---	---
Talco	0.68	0.73	0.75	0.78	---	---	---	---
Aerosil	0.64	0.64	0.72	0.74	---	---	---	---
Fosfato dibásico de calcio CD	---	---	---	---	0.47	0.53	0.63	0.71
Helmcel	---	---	---	---	0.59	0.55	0.71	0.73
Pharmatose DCL-21	---	---	---	---	0.63	0.65	0.72	0.74
Kollidon CL	---	---	---	---	0.61	0.61	0.72	0.72
Primojel	---	---	---	---	0.56	0.54	0.67	0.68
Primellose	---	---	---	---	0.55	0.65	0.72	0.80
<b>Interpretación</b>	<b>Compatible con los excipientes probados</b>							

Condición de 40°C / 75%HR. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo.

\*Presento incompatibilidad física por cambio de color.

## 2. Formulaciones

**Cuadro 27. Formulaciones realizadas por el proceso de granulación húmeda**

Materia prima	Granulación húmeda			
	F1	F2	F3	F4
Paracetamol polvo	43.33%	43.33%	43.33%	43.33%
Ibuprofeno polvo	26.67%	26.67%	26.67%	26.67%
Lactosa	-	-	-	-
Fosfato dibásico de calcio	19.50%	-	-	-
Manitol	-	16.50%	19.25%	23.00%
Croscarmelosa sódica	3.0%	-	4.0%	3.0%
Ácido algínico	-	-	-	-
Celulosa microcristalina	-	7.50%	-	-
PVP	-	1.0%	5.0%	3.0%
Almidón	5.0%	-	-	-
Goma xantana	-	-	-	-
Polietilenglicol	-	5.0%	-	-
Estearato de magnesio	2.5%	-	-	-
Ácido esteárico	-	-	1.5%	1.0%
Talco	-	-	-	-
Almidón	-	-	-	-
Aerosil	-	-	0.25%	-

El tamaño de las formulaciones fue de 100 tabletas de 750 mg cada una.

**Cuadro 28. Formulaciones realizadas por el proceso de compresión directa**

Materia prima	Compresión directa			
	F5	F6	F7	F8
Paracetamol CD 90%	49.60%	49.60%	49.60%	49.60%
Ibuprofeno CD 90%	28.58%	28.58%	28.58%	28.58%
Manitol	15.80%	-	-	-
Helmcel	-	-	16.01%	-
Pharmatose	-	-	-	16.82%
Fosfato dibásico de calcio CD	-	18.07%	-	-
Croscarmelosa sódica	2.0%	-	-	-
Kollidon CL	-	2.0%	-	-
Primojel	-	-	3.0%	-
Primellose	-	-	-	2.0%
PVP	2.0%	-	-	-
Polietilenglicol	-	-	-	-
Estearato de magnesio	-	-	-	2.5%
Ácido esteárico	1.5%	1.5%	2.5%	-
Talco	-	-	-	-
Almidón	-	-	-	0.5%
Aerosil	0.25%	0.25%	0.25%	-

El tamaño de las formulaciones fue de 100 tabletas de 750 mg cada una.

### 3. Controles de calidad

#### 3.1. Producto intermedio

**Cuadro 29. Pruebas reológicas**

Pruebas reológicas	Formulaciones granulación húmeda			
	F1	F2	F3	F4
Descripción	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Densidad aparente	0.51 g/mL	2.37 g/mL	0.55 g/mL	0.45 g/mL
Densidad compactada	0.61 g/mL	2.69 g/mL	0.66 g/mL	0.53 g/mL
Índice de Carr	Adecuado	Bueno	Adecuado	Aceptable
Índice de Hausner	Adecuado	Bueno	Bueno	Adecuado
Ángulo de reposo	Excelente	Bueno	Buen	Adecuado

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición, PNO's y USP 36.

**Cuadro 30. Pruebas reológicas**

Pruebas reológicas	Formulaciones compresión directa			
	F5	F6	F7	F8
Descripción	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Densidad Aparente	0.57 g/mL	0.61 g/mL	0.57g/mL	0.59 g/mL
Densidad Compactada	0.66 g/mL	0.68 g/mL	0.65 g/mL	0.69 g/mL
Índice de Carr	Adecuado	Bueno	Bueno	Bueno
Índice de Hausner	Bueno	Excelente	Bueno	Bueno
Angulo de reposo	Aceptable	Bueno	Bueno	Excelente

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición, PNO's y USP 36.

### 3.2. Producto terminado

**Cuadro 31. Pruebas físicas**

Prueba	Especificación	Formulaciones granulación húmeda			
		F1	F2	F3	F4
Descripción	Tabletas blancas, redondas, sin partículas extrañas visibles	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas
Peso promedio (mg)	750 ±5%	760.00	745.86	747.81	743.17
Desintegración (minutos)	No más de 30	8	25	2	2
Dureza (kg/fza)	4-12	23.32	24.65	10.3	24.7
Diámetro (mm)	S/E	12.54	12.54	12.52	12.51
Friabilidad (%)	No más de 1.0	1.18	1.35	2.16	1.28

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición.

**Cuadro 32. Pruebas físicas**

Prueba	Especificación	Formulaciones compresión directa			
		F5	F6	F7	F8
Descripción	Tabletas blancas, redondas, sin partículas extrañas visibles	Tabletas redondas ligeramente moteadas y laminadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas
Peso promedio (mg)	750 ±5%	757.0	743.99	743.73	737.92
Desintegración (minutos)	No más de 30	20	2	5	8
Dureza (kg/fza)	4-12	23.57	20.38	26.16	26.52
Diámetro (mm)	SE	12.54	12.55	12.58	12.62
Friabilidad (%)	No más de 1.0	0.92	0.93	0.84	0.83

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición.



**Cuadro 33. Pruebas químicas de formulaciones seleccionadas**

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>F4</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>
Disolución de paracetamol	Q=80% en 30 minutos	118.06%	88.03%	109.04%	117.32%
Valoración de paracetamol	No menos de 95% y no más de 105.0%	118.68% CV=0.27%	97.45% CV=2.43%	104.7032% CV=2.4%	103.86% CV=2.54%
<i>p</i> -aminofenol libre	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición.

#### 4. Escalamiento

**Cuadro 34. Formulación 4 (granulación húmeda, 1600 tabletas)**

<b>Materia prima</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
Paracetamol	260.00 g	43.33%
Ibuprofeno	160.00 g	26.67%
Manitol	138.00 g	23.00%
PVP	18.00 g	3.00 %
Croscarmelosa sódica	18.00 g	3.00 %
Ácido esteárico	6.00 g	1.00 %
	600.00 g	100.00%

**Cuadro 35. Formulación 7 (compresión directa, 1600 tabletas)**

<b>Materia prima</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
Paracetamol CD	297.62 g	49.60 %
Ibuprofeno CD	171.46 g	28.58 %
Helmcel	96.42 g	16.07 %
Primojel	18.00 g	3.00 %
Ácido esteárico	15.00 g	2.50 %
Aerosil	1.50 g	0.25 %
	600.00 g	100.00%

## 5. Control de calidad

### 5.1. Control de calidad producto intermedio

**Cuadro 36. Pruebas reológicas de producto intermedio**

Reología	Especificación	F4*	F7*
Descripción	Gránulos blancos	Sin cambio	Sin cambio
Ensayo de Identidad de paracetamol	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	Corresponde (Ver anexo 4)	Corresponde (Ver anexo 4)
Humedad	Entre 2-3%	3%	3%
Tamaño de partícula	S/E	Grueso	Grueso
Densidad aparente	S/E	0.59g/mL	0.59 g/mL
Densidad compactada	S/E	0.66 g/mL	0.66 g/mL
Índice de Carr	<10 % Excelente 11-15 % Bueno	10 % (Excelente)	12.12% (Bueno)
Índice de Hausner	1-1.11 Excelente 1.12-1.18 Bueno	1.11 (Excelente)	1.13 (Bueno)
Ángulo de reposo	25°-30° Excelente	23.63° (Excelente)	28.88° (Excelente)
Velocidad de flujo	S/E	6.78 g/s	7.50 g/s
Valoración de paracetamol	No menos de 95% y no más de 105%	104.73 % CV=0.21%	100.61 % CV=0.63%

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición, PNO's, USP 36.

\*F4 Granulación Húmeda \* F7 Compresión Directa

## 5.2. Control de calidad producto terminado

**Cuadro 37. Control de calidad de escalamiento**

Prueba	Especificación	F4*	F7*
Descripción	Tabletas blancas redondas, sin partículas extrañas visibles	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas
Ensayo de identidad de paracetamol	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	Corresponde (Ver anexo 4)	Corresponde (Ver anexo 4)
Peso promedio(mg)	375 ±5% (356.25-393.75)	372.20 (364.00-380.90)	370.02 (365.00-377.00)
Dureza (kg/fza)	4-12	11.35	8.02
Diámetro (mm)	S/E	9.66	9.69
Desintegración (minutos)	No más de 30	2.07	0.53
Friabilidad (%)	No más de 1.0	0.27	0.33
Humedad (%)	Entre 2-3	3	3
Uniformidad de dosis de paracetamol	Entre 85%-115% DER=Menor a 6.0%	105.59% DER=0.01%	102.34% DER=0.01%
Valoración de paracetamol p-aminofenol libre	No menos de 95% y no más de 105% Menos de 0.005%	105.59% CV=0.32 % Menos de 0.005%	102.29% CV=1.88% Menos de 0.005%
Disolución de paracetamol CCF ibuprofeno	Q=80% en 30 minutos El Rf de la muestra es similar a la referencia	103.15% Rf ref: 0.75 Rf muestra: 0.71 (Ver anexo 6)	101.22% Rf ref: 0.74 Rf muestra: 0.64 (Ver anexo 6)
Hermeticidad	Ninguna de las unidades del envase presenta coloración	No presenta coloración	No presenta coloración

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición

\*F4 Granulación Húmeda \* F7 Compresión Directa

## 6. Ciclaje

**Cuadro 38. Controles de calidad de la F4\***

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Inicial</b>	<b>Final</b>
Descripción	Tabletas blancas redondas, sin partículas extrañas visibles.	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas
Ensayo de identidad de paracetamol	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	Corresponde (Ver anexo 4)	Corresponde (Ver anexo 4)
Peso promedio (mg)	375 ±5% (356.25-393.75)	372.20 (364.00-380.90)	374.96 (360.10-380.90)
Dureza (kg/fza)	4-12	11.35	19.58
Diámetro (mm)	S/E	9.66	9.66
Desintegración (minutos)	No más de 30	2.07	7.30
Friabilidad (%)	No más de 1.0	0.27	0.23
Humedad (%)	Entre 2-3	3	2.5
Uniformidad de dosis de paracetamol	Entre 85%-115% DER=Menor a 6.0%	105.59% DER=0.01%	101.96% DER=0.01%
Valoración de paracetamol	No menos de 95% y no más de 105%	105.59% CV=0.32%	101.96% CV=0.98%
p-aminofenol libre	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%
Disolución de paracetamol	Q=80% en 30 minutos	103.15%	102.60%
CCF ibuprofeno	El Rf de la muestra es similar a la referencia	Rf ref:0.75 Rf muestra:0.71 (Ver anexo 6)	Rf ref:0.70 Rf muestra:0.68 (Ver anexo 6)

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición

\*F4: Formulación por granulación húmeda

**Cuadro 39. Controles de calidad de \*F7**

Prueba	Especificación	Inicial	Final
Descripción	Tabletas blancas redondas, sin partículas extrañas visibles.	Tabletas redondas, ligeramente moteadas	Tabletas redondas, ligeramente moteadas
Ensayo de identidad de paracetamol	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con la SRef	Corresponde (Ver anexo 4)	Corresponde (Ver anexo 4)
Peso promedio (mg)	375 ± 5% (356.25-393.75)	370.02 (365.00-377.00)	368.52 (363.30-376.80)
Dureza ( kg/fza)	4-12	8.02	7.90
Diámetro (mm)	S/E	9.69	9.69
Desintegración (minutos)	No más de 30	0.53	0.66
Friabilidad (%)	No más de 1.0	0.33	0.30
Humedad (%)	Entre 2-3	3	2.5
Uniformidad de dosis de paracetamol	Entre 85%-115% DER=Menor a 6%	102.33% DER=0.01%	101.33% DER=0.01%
Valoración de paracetamol	No menos de 95% y no más de 105%	102.29% CV=1.88%	101.23% CV=2.19%
p-aminofenol libre	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%	Menos de 0.005%
Disolución de paracetamol	Q=80% en 30 minutos	101.22%	104.97%
CCF ibuprofeno	El Rf de la muestra es similar a la referencia	Rf ref:0.74 Rf muestra:0.76 (Ver anexo 6)	Rf ref:0.72 Rf muestra:0.75 (Ver anexo 6)

Especificaciones y metodología tomadas de FEUM 11va edición  
\*F7: Formulación por compresión directa.

## 7. Evaluación económica de los métodos de producción

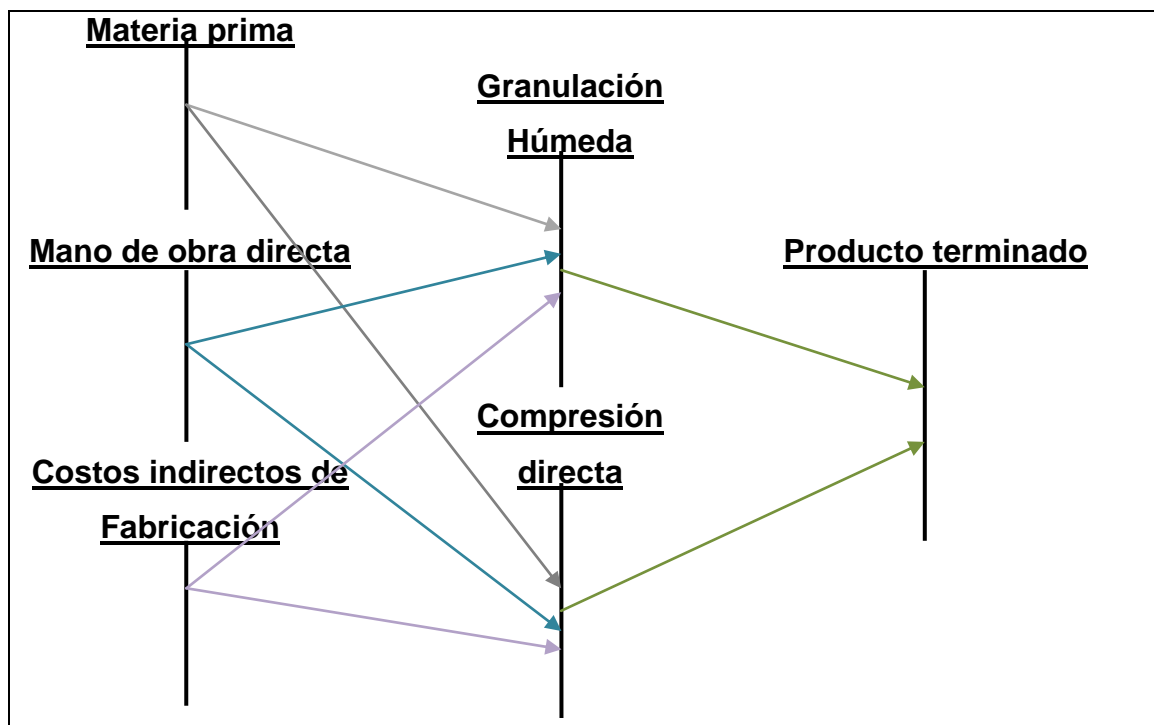


Figura 10. Costos por proceso

Cuadro 40. Costos finales para cada formulación para 1600 tabletas

Costo	Costos granulación húmeda (\$mx)	Costos compresión directa (\$mx)
Materias primas	100.64	109.24
Costo hora-hombre	2709.45	1817.15
Agua	653.48	651.14
Electricidad	91.13	89.50
<b>Total</b>	<b>3554.3</b>	<b>2667.03</b>

Costo por tableta	2.22 pesos	1.67 pesos
-------------------	------------	------------

## IX. Análisis de resultados

Inicialmente se realizó la caracterización fisicoquímica de paracetamol e ibuprofeno polvo y paracetamol e ibuprofeno CD 90%, tomando en cuenta las pruebas mencionadas en la FEUM 11va. edición y el certificado de análisis del proveedor para los fármacos de CD (Ver anexo 5).

Como se muestra en el cuadro 15 el ibuprofeno polvo cumple con las especificaciones de las pruebas realizadas, al igual que el paracetamol polvo como se muestra en el cuadro 16. Además de esto, se puede observar en el cuadro 19 que estos fármacos tienen propiedades reológicas pobres, razón por la cual se debe tomar en cuenta el emplearlos en la fabricación de las tabletas por el proceso de granulación húmeda.

Por otro lado en el cuadro 17 y 18 se encuentran los resultados de la caracterización de ibuprofeno CD 90% y paracetamol CD 90% que como menciona Chougule (2012) los co-procesados son una mezcla del fármaco o excipiente con otros excipientes para modificarlos físicamente en sus propiedades reológicas, es por eso que algunos resultados cambian en comparación con los fármacos en polvo.

Uno de ellos es la solubilidad ya que se observa que estos son insolubles en los disolventes probados lo cual puede deberse a los excipientes utilizados para mejorar sus propiedades, otra prueba en la que se encontraron diferencias fue en la temperatura de fusión, ya que los co-procesados no se fundieron totalmente, evitando que se pudiera determinar. También la prueba de higroscopicidad para los fármacos en polvo se encuentra dentro de especificación, pero en el caso de los fármacos CD, debido a que estos absorbieron menos del 0.2% como marca la especificación se dedujo que eran no higroscópicos.

Además de eso como se esperaba en la reología existe una notable diferencia en comparación con los fármacos polvo ya que tiene mejores características de flujo y



compresibilidad ideales para realizar formulaciones por compresión directa como se ve en el cuadro 19.

También se observa en el cuadro 17 que la valoración del ibuprofeno de CD se encuentra fuera de especificación, lo cual puede deberse a la manipulación del analista aunque esto no afecto a las formulaciones ya que estas fueron ajustadas con este valor.

Después de la caracterización se prosiguió con la estabilidad en sólido en la cual se sometieron los principios activos a 30°C, 40°C / 75% HR y luz blanca durante 6 semanas y no se observó algún cambio físico o químico como se muestra en los cuadros 20 y 21. Sin embargo en la estabilidad en solución el paracetamol presenta hidrólisis lo cual coincide con Connors (1986) ya que debido a que en su estructura química tiene un grupo carboxilo es más propenso a presentar hidrólisis y presentar como productos de degradación *p*-aminofenol y ácido acético.

Al realizar la compatibilidad fármaco-excipientes en mezcla binaria y como se muestra en los cuadros 25 y 26 el ibuprofeno presentó incompatibilidad física (cambio de color) con el polietilenglicol, lo que concuerda con lo mencionado por Cory (2010), el cual menciona que el ibuprofeno muestra incompatibilidad con polietilenglicol en tabletas almacenadas en 3 semanas a 70 °C / 75% HR, aunque en este estudio no se tenían las muestras a 70°C, estaba en 40°C y el tiempo fue de 6 semanas.

Lo anterior se debe a que de acuerdo con Bharate (2011), los excipientes como el polietilenglicol presentan impurezas, como los peróxidos, los cuales en condiciones de alta humedad, altas temperaturas o exposición a luz UV pueden promover la degradación del principio activo.

Además también se observó un cambio físico de los fármacos con PVP debido a que este es higroscópico como lo muestra Rowe (2006) es por eso que la mezcla estaba ligeramente humedecida. Por otro lado los fármacos CD 90% no presentaron incompatibilidad con los excipientes, esto es de esperarse debido a

que estos contienen un 10% de excipientes que ayudan a mejorar sus propiedades de flujo y que en cierta forma protegen al fármaco, ya que este se encuentra en los gránulos formados durante la producción de este tipo de excipientes.

Después de realizar los estudios de preformulación y con base en los resultados obtenidos se fabricaron 4 formulaciones por el proceso de granulación húmeda y 4 formulaciones por el proceso de compresión directa como se muestra en los cuadros 27 y 28. Para esta primera etapa las formulaciones resultaron tener propiedades reológicas apropiadas como se muestra en los cuadros 29 y 30 por cualquiera de los dos procesos, aunque las formulaciones por compresión directa muestran mejores propiedades.

Posteriormente se comprimieron en la tableteadora manual y se realizaron los controles de calidad físicos para poder establecer las formulaciones a las cuales se les realizaron los controles químicos correspondientes. Las formulaciones presentaron moteado debido a que la tableteadora que se uso fue la manual por lo cual, al no tener cuidado con el aceite de esta se mancharon.

Debido a que para comprimir el analista tiene que aplicar fuerza y ésta depende de cada uno, la dureza que presentan estos lotes es mayor a la especificación, en consecuencia se obtiene un alto porcentaje de la friabilidad y un aumento en los tiempos de desintegración como se observa en los cuadro 31 y 32.

Por lo tanto las formulaciones 1, 2 y 5 se descartaron por los altos tiempos de desintegración, con valores de 8, 25 y 20 minutos respectivamente, resultados que aunque entran dentro de especificación (menor a 30 minutos), aun así son muy altos comparados con las otras formulaciones, además la formulación 2 contiene polietilenglicol el cual presentó incompatibilidad física con el ibuprofeno.

La formulación 3 también fue descartada debido a que presentó una friabilidad de 2.16%, la cual se encuentra por arriba de la especificación (no más de 1.0%). Después de descartar algunas de las formulaciones debido a que no cumplieron

con las pruebas físicas, se realizaron las pruebas químicas donde se muestra que la formulación 6 obtuvo una Q= 88.03% en 30 minutos, lo cual presenta un menor porcentaje de disolución comparada con las otras formulaciones a las que se le realizó la prueba y aunque estaba dentro de especificación (Q=80% en 30 min) se decidió descartarla.

Con base a esto se decidió realizar el escalamiento a 1600 tabletas de la formulación 4 y la formulación 7. Para esto se controlaron diferentes parámetros como tiempo de secado, humedad y tiempo de mezclado, para este último se realizó la evaluación del mezclado (ver anexo 7), en el cual se llevó a cabo una valoración de 3 puntos diferentes del mezclador por triplicado, donde se encontró que los 30 minutos de mezclado fueron suficientes.

Para la formulación 4, en el anexo 7 se observa que la valoración se encuentra fuera de especificación (95-105%) con valores de 110.41% para el punto 1, 111.31% para el punto 2 y 107.36% para el punto 3, esto se justifica con el hecho de que aún no se adicionaban todos los excipientes a la formulación, por lo tanto, el resultado se modificó al realizar la valoración del producto intermedio, para la formulación 7 los valores obtenidos de la valoración se encontraban dentro de especificación.

A continuación, se realizaron los controles de calidad para el producto intermedio, donde se demostró que ambas formulaciones tenían propiedades reológicas similares y adecuadas, por lo cual se prosiguió a tabletear y posteriormente a realizar los controles de calidad correspondientes a la forma farmacéutica.

El tableteado de las dos formulaciones elegidas, se realizó en la tableteadora automática Piccola, debido a que el lote era más grande para ser fabricado en la tableteadora manual, a diferencia de la primera tableteadora utilizada, el tamaño de la tableta fue de 375 mg, ya que aunque las presentaciones comerciales son de 750 mg como lo muestra PLM (2012) no se cuentan con los punzones de esa capacidad, por lo tanto para tener el efecto terapéutico mediante una dosis recomendada deberán administrarse 2 tabletas.

Los lotes de tabletas obtenidas por compresión directa y granulación húmeda, tienen una apariencia ligeramente moteada, probablemente este problema de apariencia se deba a que el ácido esteárico, que es el excipientes en común entre las dos formulaciones, puede dar esa apariencia debido a la consistencia de cera propia del excipiente.

En la prueba de desintegración se puede observar en el cuadro 37 una diferencia mayor debido a que la formulación de compresión directa cuenta con un superdesintegrante, el cual mejora estos tiempos de desintegración en comparación con la formulación por granulación húmeda, la cual ocupa un desintegrante tradicional como lo menciona Hoag (2008).

La valoración de paracetamol para las tabletas de la formulación por granulación húmeda, fue ligeramente mayor a la especificación (no menos de 95% y no más de 105%) con un contenido de paracetamol de 105.59% aunque se puede ver que la valoración del producto intermedio y el terminado no varían mucho entre sí, lo que indica que no hubo pérdidas durante la fabricación y puede atribuirse a un error durante la pesada del paracetamol.

Después de realizar los controles de calidad, las tabletas se acondicionaron y se les realizó la prueba de hermeticidad, dando como resultado un sellado hermético, ya que al abrirlo ninguna de las unidades del envase presento coloración azul.

Posteriormente ambos lotes se sometieron a ciclaje para evaluar el material de envase y como se muestra en los cuadros 38 y 39 hubo pequeños cambios en los controles de calidad. En ambas formulaciones se percibió un ligero olor a ácido acético resultado de una reacción de hidrólisis por lo cual se puede deducir que sufrió una degradación, ya que de acuerdo a la caracterización el paracetamol e ibuprofeno polvo son ligeramente higroscópicos aunque los valores de *p*-aminofenol se encuentran dentro de especificación.

En la formulación por granulación húmeda se encontraron cambios en parámetros como el peso promedio, que aumentó de 372.2 a 374.06 mg, la desintegración

aumentó de 2.07 a 7.30 min, ambos parámetros se encuentran aún dentro de especificación ( $375 \pm 5$  mg y no más de 30 min respectivamente), en cambio la dureza aumentó notablemente de 11.35 a 19.58 kg/fza, saliéndose de especificación (4-12 kg/fza) esto podría deberse a la pérdida de humedad, razón por la cual las tabletas serían más duras, sin embargo, la prueba demostró que aún se encuentra dentro de especificación (entre 2-3%) con un valor de 2.5%.

En la formulación por compresión directa también presentó un cambio en la dureza, ya que disminuyó de 8.02 a 7.90 kg/fza, se encuentra dentro de especificación (4-12 kg/fza) y por consecuencia se presentaron cambios en el tiempo de desintegración de 0.53 a 0.66 min, el cual también se encuentra dentro de especificación (no más de 30 min) y en la friabilidad, la cual cambio de 0.33 a 0.30%, encontrándose también dentro de especificación (no más de 1.0%), estos cambios pueden deberse a la pérdida de humedad de 3 a 2.5% encontrándose aún dentro de especificación (entre 2-3%).

La valoración después del ciclaje, para ambos lotes, disminuyó, para el lote 4 cambió de 105.59 a 101.96% y para el lote 7 cambió de 102.29 a 101.23%, lo que indica una pérdida del fármaco por causa de las temperaturas a las que fueron sometido durante dos semanas, lo cual puede indicar que si hubo degradación. Esto también causa el cambio en los resultados de disolución de paracetamol, se recomienda hacer un estudio de estabilidad formal, para determinar hasta que punto ocurre.

Aunque existe una disminución en la valoración, los resultados aún se encuentran en el rango establecido en la monografía del paracetamol (FEUM 11va edición) la cual indica que no debe ser menor a 95% y no mayor a 105%.

El método analítico para la cuantificación de ibuprofeno no se pudo desarrollar, a pesar de los intentos realizados, no se logró separar el ibuprofeno adecuadamente, debido a que las longitudes de onda de absorción de ambos fármacos son muy cercanas y la cantidad de paracetamol presente en las tabletas es mayor a la de ibuprofeno, por este motivo se decidió solamente realizar CCF a

cada muestra antes y después del ciclaje, con objetivo de ver que el ibuprofeno se encuentra presente en los lotes de tabletas fabricados. A pesar de que por éste método no se puede cuantificar el ibuprofeno, se demostró que el fármaco está presente en las muestras, por medio de los Rf obtenidos, los cuales eran muy similares a los del estándar con el que se compararon, esto se puede observar en el anexo 6.

En la prueba de disolución para paracetamol, realizada antes y después del ciclaje, la formulación 4 tuvo una disminución en los resultados de 103.15% a 102.60% respectivamente, esto se debe a las condiciones de temperatura y humedad a las que fueron sometidas las tabletas con las cuales se cree se degradó el principio activo y lo cual concuerda con la valoración la cual también disminuyó como se muestra en el cuadro 38. Sin embargo en el caso de la formulación 7, el resultado de la disolución aumentó de 101.22% a 104.97%, lo cual puede indicar algún probable error durante la realización de la prueba ya que la valoración también presenta una disminución como se observa en el cuadro 39.

La disolución para ibuprofeno no se realizó debido principalmente a que no se encuentra dentro de nuestros objetivos el desarrollar de un método analítico de disolución, además de que en las pruebas realizadas no se logró separar y garantizar la cuantificación solamente de ibuprofeno.

También se realizó una estimación de costos, para lo cual se tomaron en cuenta diferentes aspectos con la finalidad de obtener el costo total de cada formulación, lo que ayudará para determinar cuál es el método de fabricación más conveniente para esta formulación.

El costo horas-hombre para la granulación húmeda es mayor (\$2709.45) con respecto a la compresión directa (\$1817.15), esto se debe a que el número de etapas en este proceso es mayor y las horas de trabajo aumentan en consecuencia (ver cuadro 46 y 47).

En cuanto a los costos indirectos en este caso gastos de agua, la formulación por granulación húmeda es más costosa (\$653.48) que la realizada por compresión directa (\$651.14), debido a que se utilizó más por la etapa de granulación y en los gastos de luz no existe tanta diferencia (granulación húmeda \$91.13 y compresión directa \$89.50), ya que solo aumenta la etapa de secado, lo cual no tiene un cambio significativo en estos costos. (Ver anexo 3)

Aulton (2004) y Hoag (2008) mencionan que el proceso de compresión directa es costoso debido a que los excipientes co-procesados son más caros, esto se debe al proceso al cual fueron sometidos para mejorar sus características, además de que solo se pueden usar componentes que presenten buenas propiedades reológicas pero como menciona McCormick (2005) este método resulta ser más directo debido a que se son menos etapas, menos costos indirectos y es fácil de controlar, lo cual se puede observar en el cuadro 47, por lo cual, los altos costos de los excipientes que mencionan los autores primeramente mencionados se compensan con la disminución en costos indirectos y los costos horas-hombre.

En comparación al proceso de granulación húmeda el cual con cada etapa adicional requiere más gastos, reduce el rendimiento y aumenta el riesgo del producto fuera de especificación como menciona McCormick (2005), aunque es adecuado para aquellos fármacos que requieren mejorar sus propiedades reológicas para no presentar problemas de fluidez como menciona Aulton (2004).

Existen más costos involucrados en la fabricación de las tabletas de paracetamol e ibuprofeno como son los estudios de preformulación, estudios de estabilidad acelerada, pruebas a materiales de envase y empaque, diseño de etiqueta y publicidad, estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia con el medicamento de referencia de acuerdo a la COFEPRIS, entre otros, pero no han sido tomados en cuenta en este estudio debido a que estos costos son los mismos independientemente del proceso de fabricación empleado, por lo que en este estudio la conclusión acerca de la formulación adecuada solo se eligió basándose

en los controles de calidad, el costo de materias primas y fármacos, sueldos de formuladores químicos, analistas y costo por el gasto de agua y luz utilizados.

Al final se observa que para la granulación húmeda se genera un costo de \$3554.3 y para la compresión directa un costo de \$2667.03, ambas para un lote de 1600 tabletas.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente la formulación más adecuada en cuanto a costos, controles de calidad y tiempos es la formulación fabricada por el proceso de compresión directa.



## X. Conclusiones

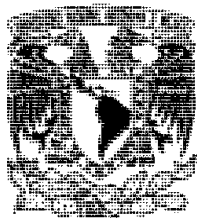
- La caracterización de los fármacos ayudó a conocer el comportamiento de estos, para establecer los controles que se deben tomar en cuenta durante el proceso de fabricación de tabletas.
- De acuerdo a los estudios de estabilidad, el paracetamol y el ibuprofeno son inestables en condiciones de hidrólisis, oxidación y reducción.
- Los fármacos resultaron ser compatibles con la mayoría de los excipientes probados a excepción del polietilenglicol con el ibuprofeno.
- La formulación 4 fabricada por el proceso de granulación húmeda cumple con todos los parámetros de calidad excepto la descripción y valoración de paracetamol.
- La formulación 7 fabricada por el proceso de compresión directa cumple con todos los parámetros de calidad excepto la descripción.
- Ambas formulaciones presentaron cambios después del ciclaje aunque estos cambios entran dentro de los parámetros de especificación.
- El proceso de fabricación más adecuado para la formulación de tabletas de paracetamol e ibuprofeno es el de compresión directa ya que es el que generó menos costos y cumple con los controles de calidad, además de este método da una mayor estabilidad a la formulación ya que existe un degradación menor.

## XI. Sugerencias

- Desarrollar un método analítico y validarlo para la cuantificación de ibuprofeno.
- Realizar la validación del método analítico para la cuantificación de paracetamol en las tabletas.
- Elegir un nuevo material de empaque o realizar los estudios necesarios para poder colocar una bolsa de silica en cada frasco, para disminuir la presencia de humedad lo más posible.
- Desarrollar el método analítico de disolución y validarlo para la cuantificación de ibuprofeno en combinación con paracetamol.
- Llevar a cabo los estudios de estabilidad de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos.

## XII. Anexos

### Anexo 1. Órdenes y procedimientos de producción



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
ORDEN DE PRODUCCIÓN



#### ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

**PRODUCTO:** Paracetamol e ibuprofeno      **FORMA FARMACÉUTICA:** Tabletas

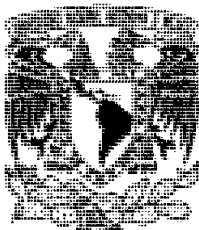
**PRESENTACIÓN:** Frascos de 15 tabletas      **USO:** Docencia

**TAMAÑO DE LOTE DE PRODUCCIÓN:** 1600 tabletas

#### FORMULA UNITARIA

Cada tableta contiene:

Materias prima	Cantidad	Porcentaje
Paracetamol polvo	260g	43.33%
Ibuprofeno polvo	160g	26.67%
Manitol	138g	23.00%
PVP	18g	3.00%
Croscarmelosa sódica	18g	3.00%
Ácido esteárico	6g	1.00%



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**



**PARACETAMOL E IBUPROFENO TABLETAS**

**MATERIAL Y EQUIPO**

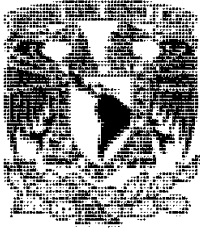
- Mallas manuales de acero inoxidable no.10,20,30
- Charola de acero inoxidable
- Balanza semianalítica
- Mezclador de corazas gemelas
- Tableteadora rotativa Picola

**PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN**

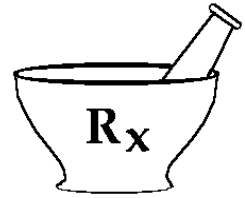
- Controlar el tiempo y velocidad de mezclado
- Controlar la temperatura y tiempo de secado

**LIMPIEZA DEL EQUIPO Y ÁREA DE TRABAJO**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>REALIZÓ</b>	<b>SUPERVISÓ</b>	<b>FECHA Y HORA</b>
1. Identificar el equipo y área de trabajo. 2. Lavar con agua y jabón. 3. Enjuagar con agua purificada. 4. Sanitizar con solución de etanol al 70%v/v. 5. Colocar la etiqueta de área limpia.			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

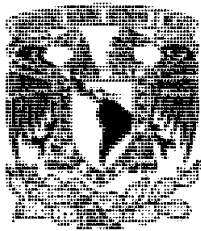


**PRODUCTO** : Paracetamol e ibuprofeno tabletas

**LOTE:**

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Surtir 260 g de paracetamol polvo ,160 g de ibuprofeno polvo, 138 g de manitol, 18 g de PVP, 18 g de croscarmelosa sódica y 6 g de ácido esteárico.</li><li>2. Tamizar por malla no. 30 la croscarmelosa sódica, el ibuprofeno polvo, el paracetamol polvo y el manitol.</li><li>3. Colocar las materias primas en el mezclador de corazas gemelas y mezclar durante 25 minutos a 30 rpm.</li><li>4. Tomar una muestra representativa de tres partes diferentes del mezclador para evaluar el mezclado realizado la valoración.</li><li>5. Disolver el PVP en 200 mL de una mezcla de etanol: agua 75:25.</li><li>6. Granular la mezcla que obtuvo en el apartado 3, adicionando con un aspersor la solución de PVP.</li><li>7. Secar aproximadamente 1 hora a 70°C, o hasta a hasta tener una humedad entre 2-3%.</li><li>8. Tamizar por malla no. 10.</li><li>9. Tamizar por malla no.20.</li></ol>			

<p>10. Tamizar por malla no. 20 el ácido esteárico y mezclar durante 1 minuto a 30 rpm con el granulado obtenido.</p> <p>11. Colocar el granulado en una bolsa de plástico identificada.</p> <p>12. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción</li> <li>• Densidad aparente</li> <li>• Densidad compactada</li> <li>• Índice de Carr</li> <li>• Índice de Hausner</li> <li>• Ángulo de reposo</li> <li>• Velocidad de flujo</li> <li>• Tamaño de partícula</li> <li>• Valoración de paracetamol</li> </ul> <p>13. Si el resultado es aprobado, proceder a comprimir la mezcla de polvos a un peso entre <math>375\text{mg} \pm 5\%</math>.</p> <p>14. Tomar una muestra para realizar los controles de proceso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción</li> <li>• Variación de peso</li> <li>• Desintegración</li> <li>• Friabilidad</li> <li>• Dureza</li> <li>• Diámetro</li> <li>• Desintegración</li> <li>• Valoración de paracetamol</li> <li>• <i>p</i>-aminofenol libre</li> </ul> <p>15. Si el resultado es aprobado, acondicionar en frascos de polietileno opaco con 15 tabletas cada uno.</p>			
--	--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
ORDEN DE PRODUCCIÓN



ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

**PRODUCTO:** Paracetamol e ibuprofeno      **FORMAFARMACÉUTICA:** Tabletas

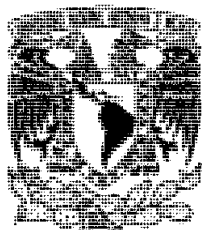
**PRESENTACIÓN:** Frascos de 15 tabletas      **USO:** Docencia

**TAMAÑO DE LOTE DE PRODUCCIÓN:** 1600 tabletas

FORMULA UNITARIA

Cada tableta contiene:

Materias prima	Cantidad	Porcentaje
Paracetamol CD 90%	297.62 g	49.60 %
Ibuprofeno CD 90%	171.46 g	28.58 %
Helmcel	96.42 g	16.07 %
Primojel	18 g	3.00%
Ácido esteárico	15 g	2.50%
Aerosil	1.5 g	0.25 %



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**



**PARACETAMOL E IBUPROFENO TABLETAS**

**MATERIAL Y EQUIPO**

- Mallas manuales de acero inoxidable no. 20
- Charola de acero inoxidable
- Balanza semianalítica
- Mezclador de corazas gemelas
- Tableteadora rotativa Picola

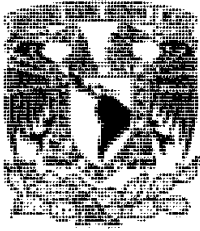
**PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN**

- Controlar el tiempo y velocidad de mezclado

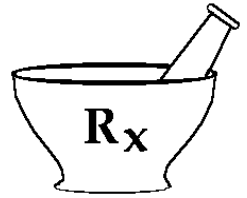
**LIMPIEZA DEL EQUIPO Y ÁREA DE TRABAJO**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>REALIZO</b>	<b>SUPERVISÓ</b>	<b>FECHA Y HORA</b>
1. Identificar el equipo y área de trabajo. 2. Lavar con agua y jabón. 3. Enjuagar con agua purificada. 4. Sanitizar con solución de etanol al 70%v/v. 5. Colocar la etiqueta de área limpia.			





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN



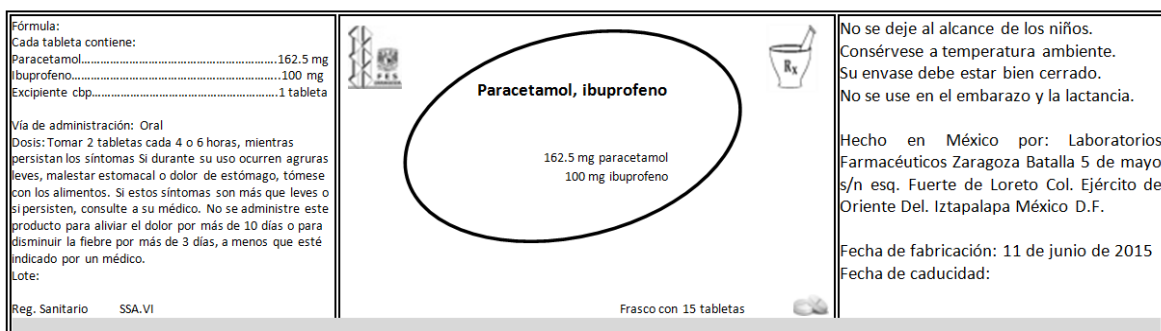
**PRODUCTO** : Paracetamol e ibuprofeno tabletas

**LOTE:**

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Surtir 297.62 g de paracetamol CD 90%, 171.46 g de ibuprofeno CD 90%, 96.42 g de helmcel, 18 g de primojel, 15g de ácido esteárico y 1.50 g de aerosil.</li><li>2. Tamizar por malla no. 20 primojel, aerosil, ibuprofeno CD 90%, ibuprofeno CD 90% y helmcel.</li><li>3. Colocar las materias primas en el mezclador de corazas gemelas y mezclar durante 25 minutos a 30 rpm.</li><li>4. Tomar una muestra representativa de tres partes diferentes del mezclador para evaluar el mezclado realizado la valoración.</li><li>5. Tamizar por malla no. 20 el ácido esteárico y mezclar durante 1 minuto a 30 rpm con la mezcla obtenida.</li><li>6. Colocar la mezcla en una bolsa de plástico identificada.</li><li>7. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar las siguientes pruebas:<ul style="list-style-type: none"><li>• Descripción</li><li>• Densidad aparente</li></ul></li></ol>			

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Densidad compactada</li> <li>• Índice de Carr</li> <li>• Índice de Hausner</li> <li>• Ángulo de reposo</li> <li>• Velocidad de flujo</li> <li>• Tamaño de partícula</li> <li>• Valoración de paracetamol</li> </ul> <p>8. Si el resultado es aprobado, proceder a comprimir la mezcla de polvos a un peso entre <math>375 \pm 5\%</math>.</p> <p>9. Tomar una muestra para realizar los controles de proceso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción</li> <li>• Variación de peso</li> <li>• Desintegración</li> <li>• Friabilidad</li> <li>• Dureza</li> <li>• Diámetro</li> <li>• Desintegración</li> <li>• Valoración de paracetamol</li> <li>• <i>p</i>-aminofenol libre</li> </ul> <p>10. Si el resultado es aprobado, acondicionar en frascos de polietileno opaco con 15 tabletas cada uno.</p>			
---	--	--	--

## Anexo 2. Etiqueta



**Figura 11. Etiqueta de frasco de tabletas de paracetamol e ibuprofeno**

## Anexo 3. Datos de costos y tiempos

**Cuadro 41. Costos de formulación por granulación húmeda en \$mx (1600 tabletas)**

Proveedores	Paracetamol polvo	Ibuprofeno Polvo	Manitol	PVP	Croscarmelosa sódica	Ácido esteárico	
Arte y estrategia química <sup>a</sup>	28.66	46.13	11.51	3.5	4.04	0.15	
Cosmopolita <sup>b</sup>			37.19	14.16		0.42	
Merck <sup>c</sup>						0.69	
Basf mexicana <sup>c</sup>		33.60					
Rettenmaier mexicana <sup>c</sup>					3.78		
Chemcel <sup>c</sup>			15.18				
Química alcano <sup>d</sup>	18.71						<b>Costo total</b>
Promedio	26.32	39.87	21.29	8.83	3.91	0.42	<b>100.64</b>

<sup>a</sup>Información proporcionada por el proveedor, con precios de 6 de octubre de 2015.

<sup>b</sup>Proveedor Droguería Cosmopolita, precios al 6 de octubre de 2015 obtenidos de <http://www.cosmopolita.com.mx/product.html>

<sup>c</sup> Información proporcionada por el proveedor, con precios de 13 de julio de 2015

<sup>d</sup>Información proporcionada por el proveedor, con precios de 08 de septiembre de 2014

**Cuadro 42. Costos de formulación por compresión directa en \$mx(1600 tabletas)**

Proveedores	Paracetamol CD 90%	Ibuprofeno CD 90%	Helmcel	Primojel	Ácido Estéarico	Aerosil	
Arte y estrategia química <sup>a</sup>	37.86	56.70	6.20	2.56	0.37	0.30	
Cosmopolita <sup>b</sup>					1.05	1.67	
Merck <sup>c</sup>					1.72		
Helm <sup>d</sup>	49.88	64.65	7.76				
Rettenmaier mexicana <sup>c</sup>				2.16			
Química alkano <sup>e</sup>	24.53						
Química Santiago <sup>f</sup>						0.28	<b>Costo total</b>
Promedio	37.42	60.68	6.98	2.36	1.05	0.75	<b>109.24</b>

<sup>a</sup>Información proporcionada por el proveedor, con precios de 6 de octubre de 2015.

<sup>b</sup>Proveedor Droguería Cosmopolita, precios al 6 de octubre de 2015 obtenidos de <http://www.cosmopolita.com.mx/produtc.html>

<sup>c</sup> Información proporcionada por el proveedor, con precios de 13 de julio de 2015

<sup>d</sup>Información proporcionada por el proveedor, con precios de 13 de octubre de 2015.

<sup>e</sup> Información proporcionada por el proveedor, con precios de 08 de septiembre de 2015

<sup>f</sup> Información proporcionada por el proveedor, con precios de 23 de marzo de 2015

**Cuadro 43. Sueldos de formuladores químicos de tiempo completo al mes**

Empresa	Bolsa de trabajo consultada	Sueldos (\$mx)
Riverfarma	Occ mundial <sup>50</sup>	19000
S.C Jonhson and son	Un mejor empleo <sup>51</sup>	19000
Ifaceltics	Acción trabajo <sup>52</sup>	17000
Ulsa tech	Acción trabajo <sup>52</sup>	13000
Jelika laboratorios	Acción trabajo <sup>52</sup>	9000
Nuevo milenio distribuciones y medicamentos	Portal del empleo <sup>53</sup>	9000
Inmobiliaria sarimex	Portal del empleo <sup>53</sup>	18000
-----	Anuncios clasificados <sup>54</sup>	9000
Arlex de México	Mitula <sup>55</sup>	15000
Riverfarma	Indeed <sup>56</sup>	25000
	<b>Promedio</b>	<b>15300</b>

**Cuadro 44. Sueldos de analistas de tiempo completo al mes**

<b>Empresa</b>	<b>Bolsa de trabajo consultada</b>	<b>Sueldos (\$mx)</b>
Apotex	Bumerang <sup>57</sup>	15000
Sersufar	Portal del empleo <sup>53</sup>	9000
Carnot laboratorios	Occ mundial <sup>50</sup>	9000
Proyección y administración de empresas	Occ mundial <sup>50</sup>	12000
Laboratorios vanquish	Occ mundial <sup>50</sup>	15000
Laboratorios sanfer	Occ mundial <sup>50</sup>	9000
DCH know who	Occ mundial <sup>50</sup>	15000
Hunters americas	Occ mundial <sup>50</sup>	15000
Laboratorios amstrong	Occ mundial <sup>50</sup>	13000
	<b>Promedio</b>	<b>12444.44</b>

Para obtener el sueldo de cada puesto por hora, se tomó en cuenta una semana de lunes a viernes y de 8 horas diarias.

**Cuadro 45. Tiempos de preparación y control de calidad de formulación por granulación húmeda (1600 tabletas)**

<b>Operación</b>	<b>Tiempo (horas)</b>	<b>Sueldos por tiempo (\$mx)</b>
Surtido	0.75	65.20
Tamizado por malla 30	4.60	399.89
Mezclado	0.41	35.64
Granulado	1.60	139.09
Secado	0.67	58.24
Tamizado por malla 10	3.12	271.23
Tamizado por malla 20	2.65	230.37
Mezclado	0.1	8.69
Ajuste tableteadora	1.1	95.63
Tableteado	0.25	21.73
Control de calidad	17.32	1224.65
Acondicionamiento	1.83	159.09
Suma final	34.4	2709.45

**Cuadro 46. Tiempos de preparación y control de calidad de formulación por compresión directa (1600 tabletas)**

<b>Operación</b>	<b>Tiempo (horas)</b>	<b>Sueldos por tiempo (\$mx)</b>
Surtido	0.58	50.42
Tamizado	3.88	337.30
Mezclado	0.42	36.51
Mezclado c/lubricante	0.02	1.74
Ajuste tableteadora	0.82	71.28
Tableteado	0.38	33.03
Control de calidad	15.95	1127.78
Acondicionamiento	1.83	159.09
Suma final	22.23	1817.15

Los sueldos de analista se tomaron en cuenta solo para la parte de control de calidad, la relación del sueldo para las otras operaciones se realizó de acuerdo al promedio de sueldo para un formulador químico.

**Cuadro 47. Precios de agua destilada**

<b>Proveedor</b>	<b>Precio de agua destilada /Litro (\$mx)</b>
Planta piloto de la FEZ Zaragoza	8.00
Farmacia parís	7.33
Farmacia de FES Zaragoza	18.50
Farmacia común	13.00
Promedio	11.71

**Cuadro 48. Gasto de agua**

<b>Operación</b>	<b>Agua utilizada Granulación húmeda (litros)</b>	<b>Agua utilizada compresión directa (litros)</b>
Granulación	0.2	---
Desintegración	2	2
Valoración de granel	11.6	11.6
Valoración de granulado	10.7	10.7
Valoración de tabletas	10.7	10.7
<i>p</i> -aminofenol	5.167	5.167
Disolución	12.45	12.45
Sumatoria	52.817	52.617

Precio total del agua destilada utilizada	\$ 653.477	\$ 651.136
---	------------	------------

**Cuadro 49. KW-h durante la fabricación preparación y control de calidad (1600 tabletas)**

<b>Operación</b>	<b>Granulación húmeda</b>	<b>Compresión directa</b>
Surtido	0.0075	0.0058
Mezclado	0.423	0.423
Secado	0.48	---
Mezclado	0.1016	0.1016
Ajuste tableteadora	2.2	1.64
Tableteado	0.5	0.76
Control de calidad	12.3114	12.3114
Suma final	16.0235	15.2418

Para la industria si el servicio general hasta los 25 KW-h de demanda.<sup>59</sup>

-Costo fijo:\$57.74

-Los primeros 50 KW-h:\$2.084

Por lo tanto

Precio por KW-h	\$33.3930	\$31.7639
Precio final	\$91.1330	\$89.5039

## Anexo 4. Espectros

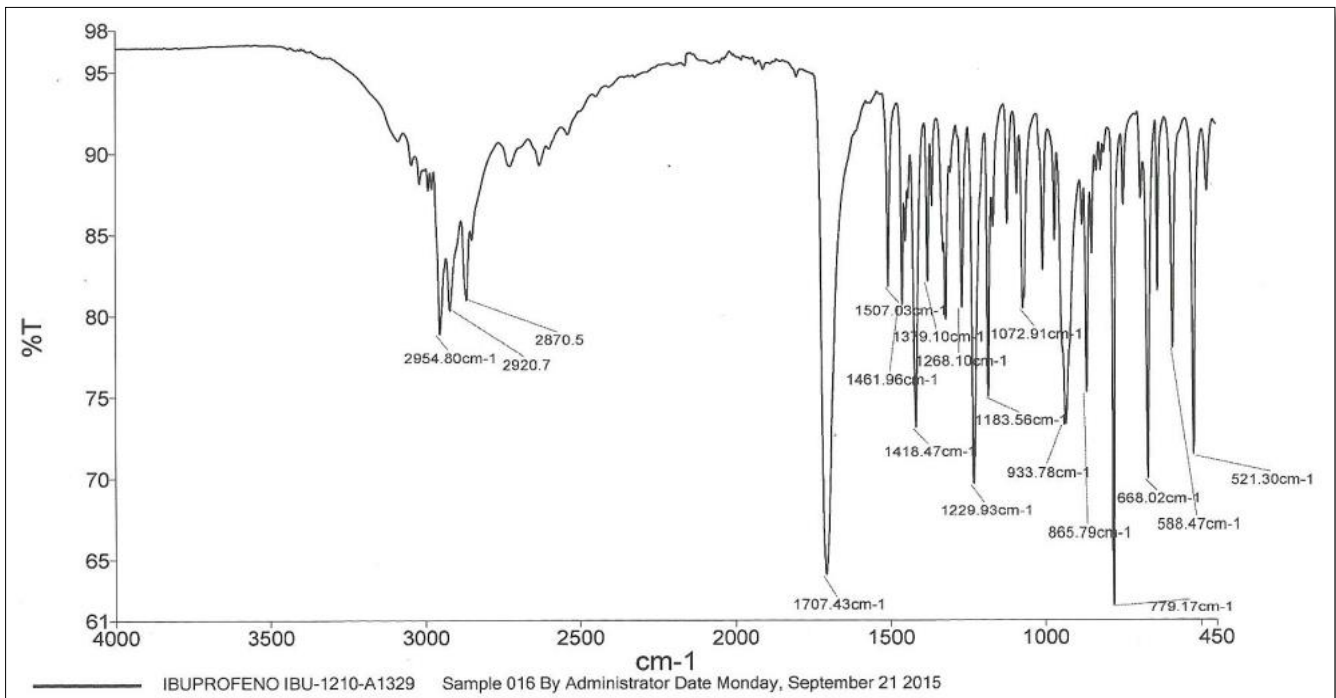


Figura 12. Espectro IR de ibuprofeno polvo.

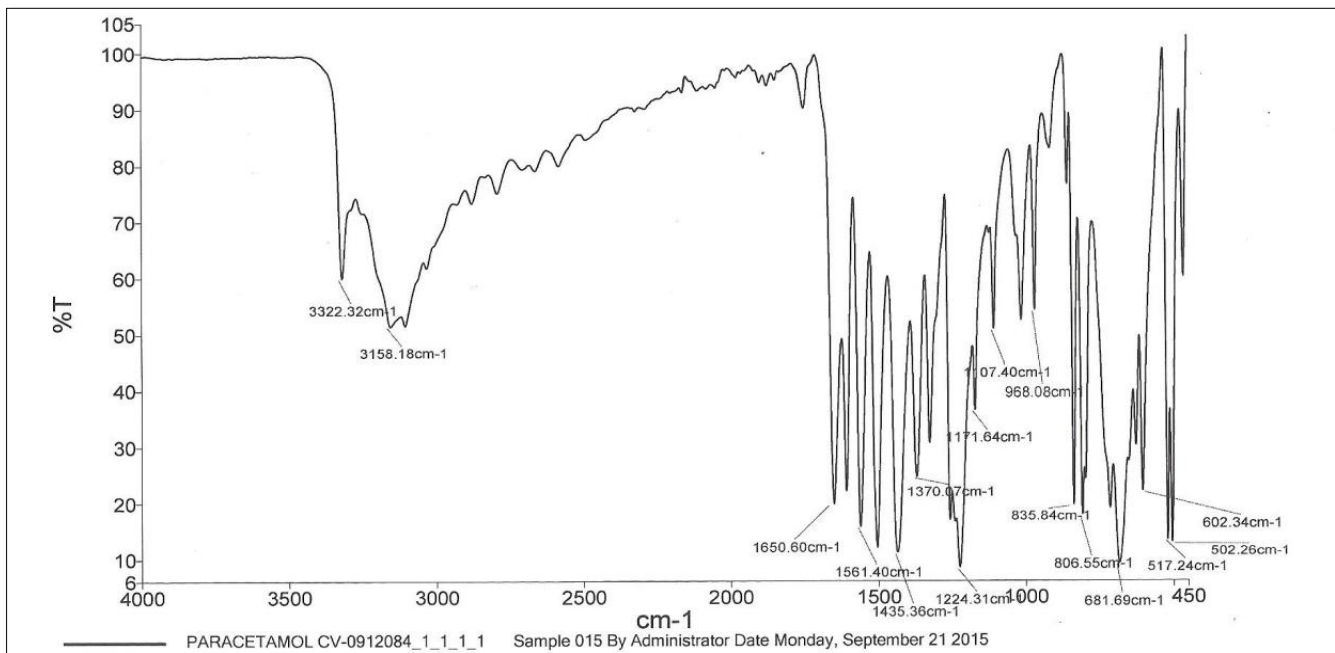


Figura 13. Espectro IR de paracetamol polvo.



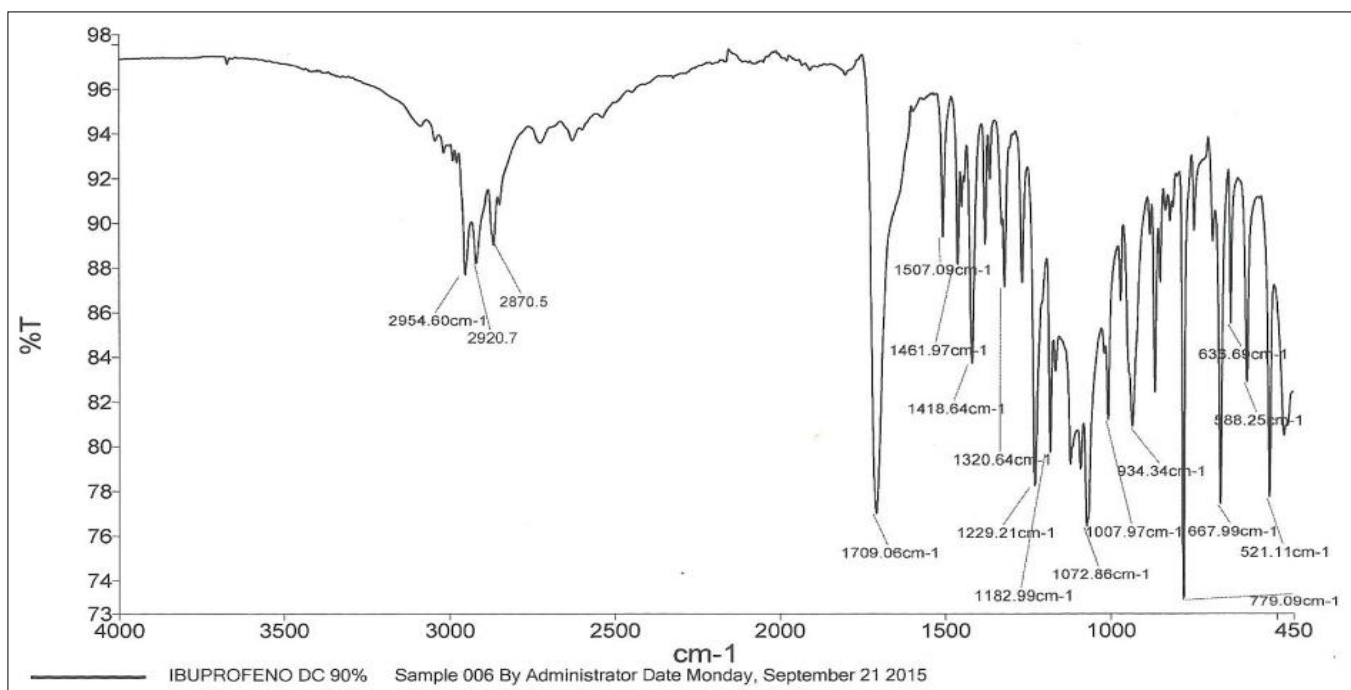


Figura 14. Espectro IR de ibuprofeno DC 90%

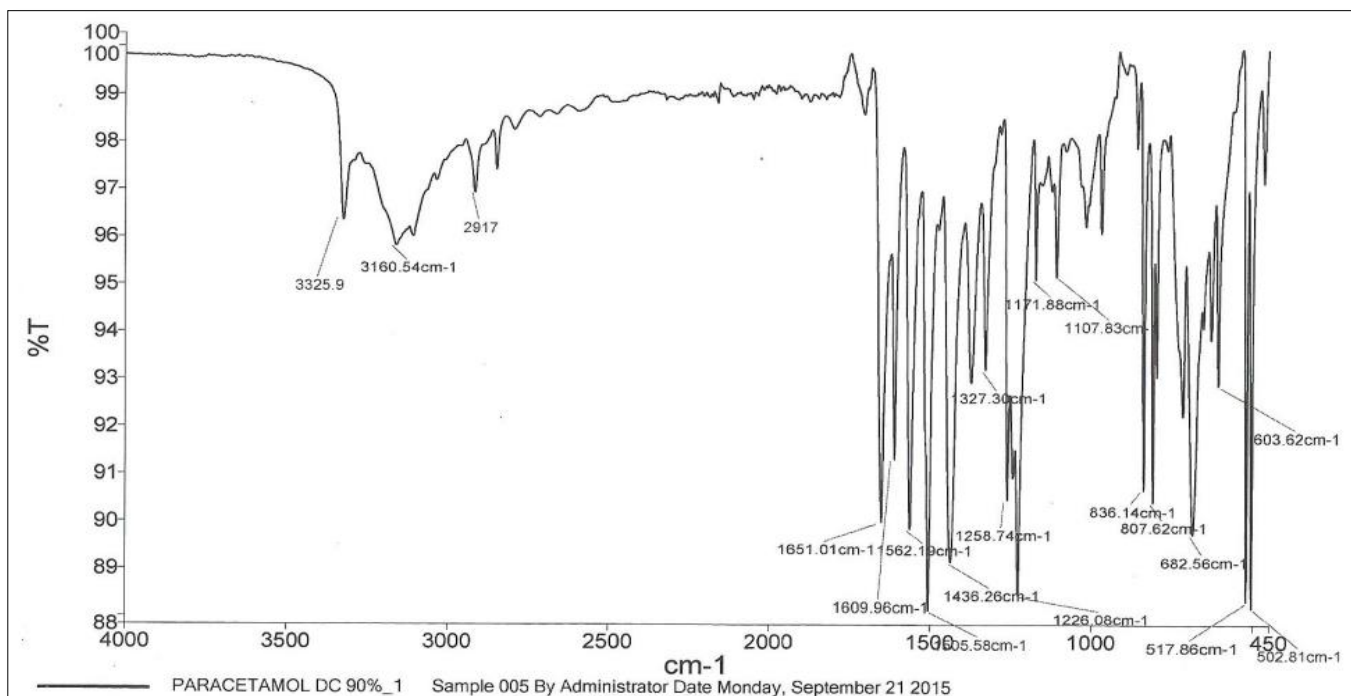


Figura 15. Espectro IR de paracetamol CD 90%

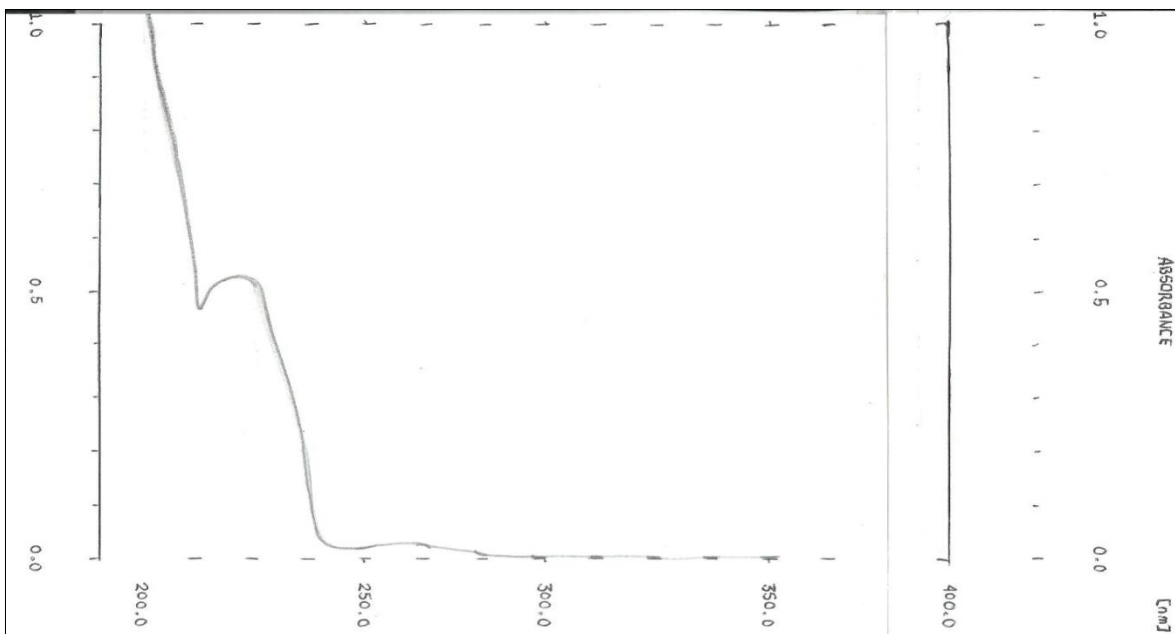


Figura 16. Espectro UV de SRef de ibuprofeno en metanol.

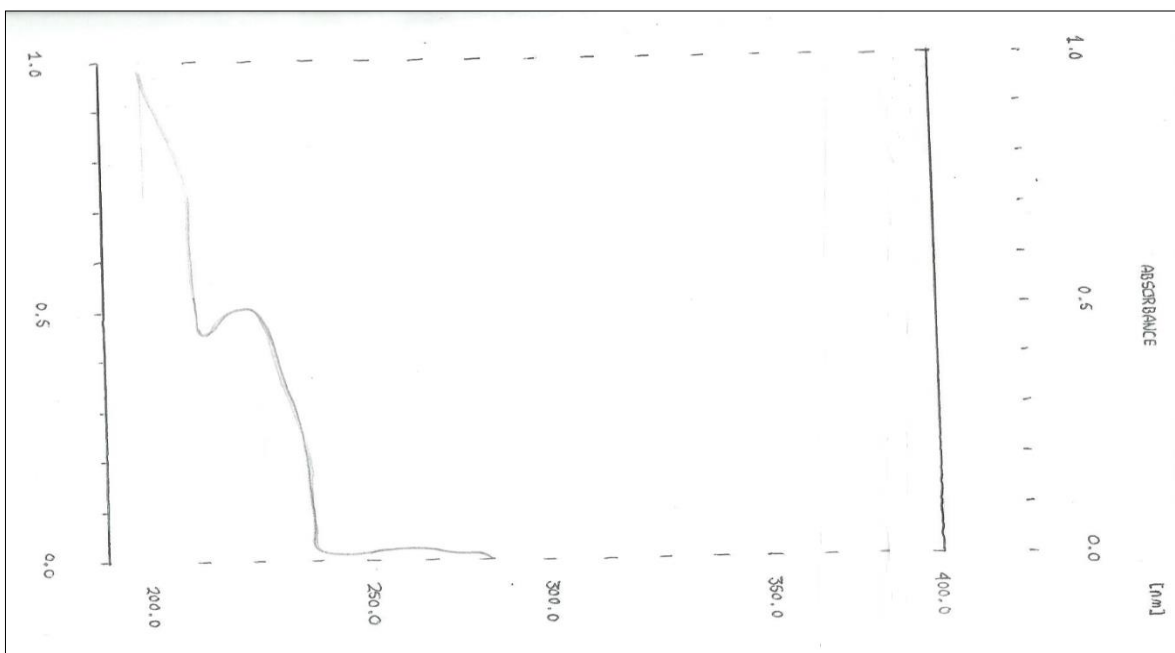


Figura 17. Espectro UV de ibuprofeno polvo en metanol.

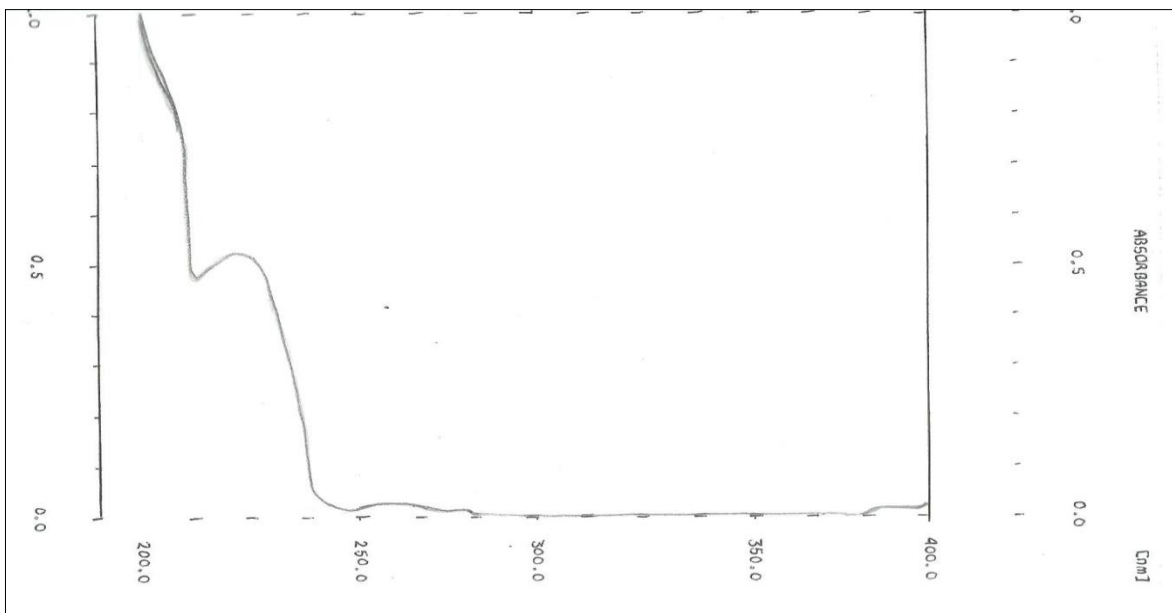


Figura 18. Espectro UV de ibuprofeno CD 90% en metanol.

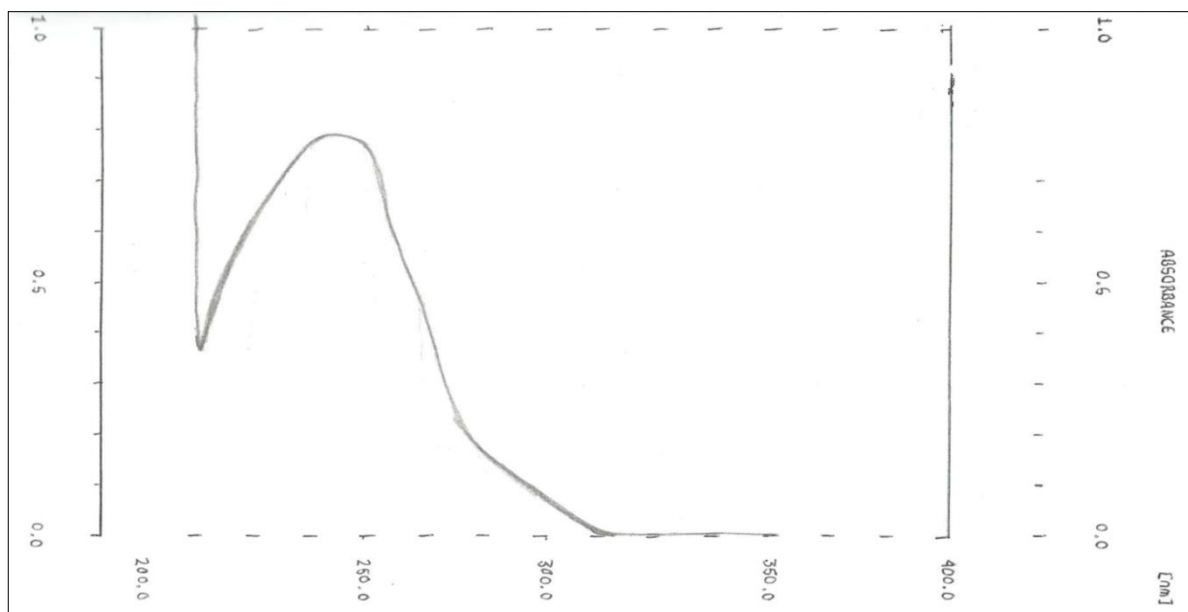


Figura 19. Espectro UV de SRef de paracetamol en metanol.

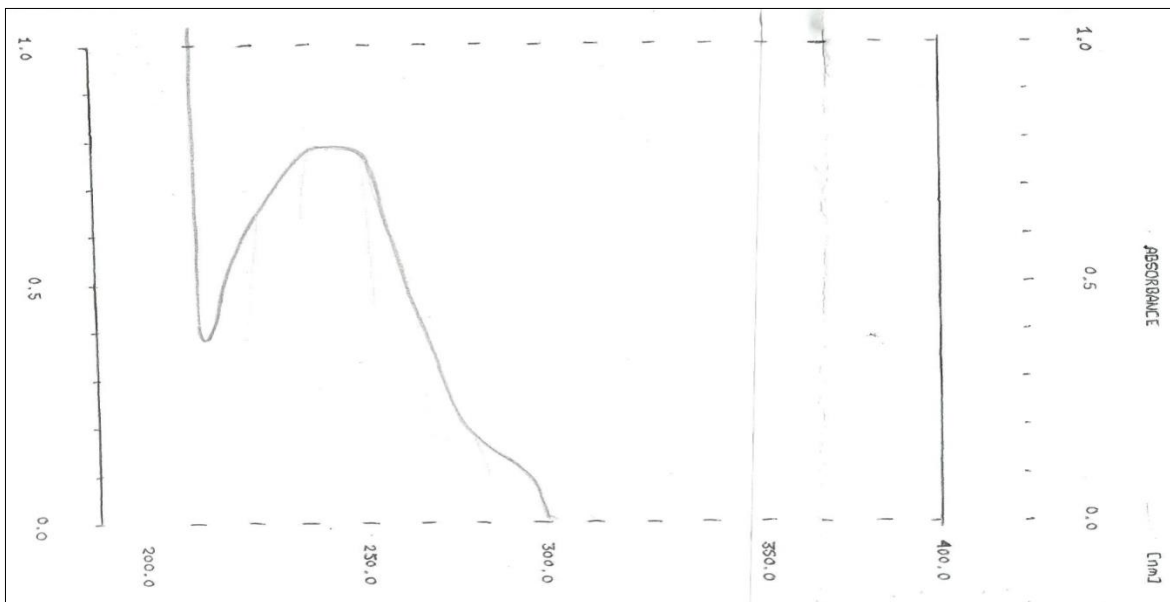


Figura 20. Espectro UV de paracetamol polvo en metanol.

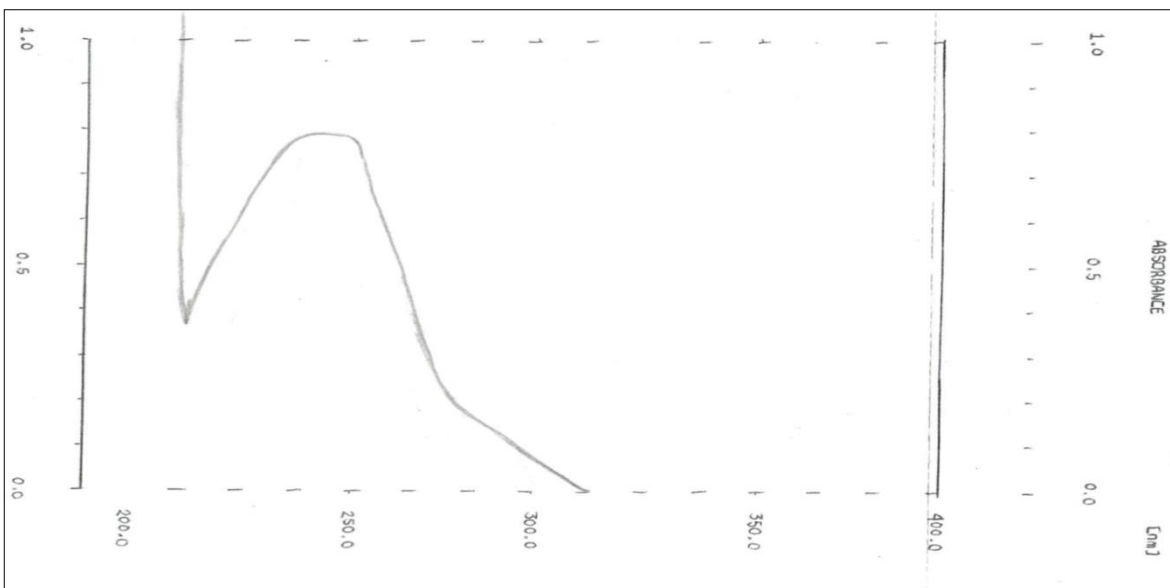


Figura 21. Espectro UV paracetamol CD 90% en metanol.

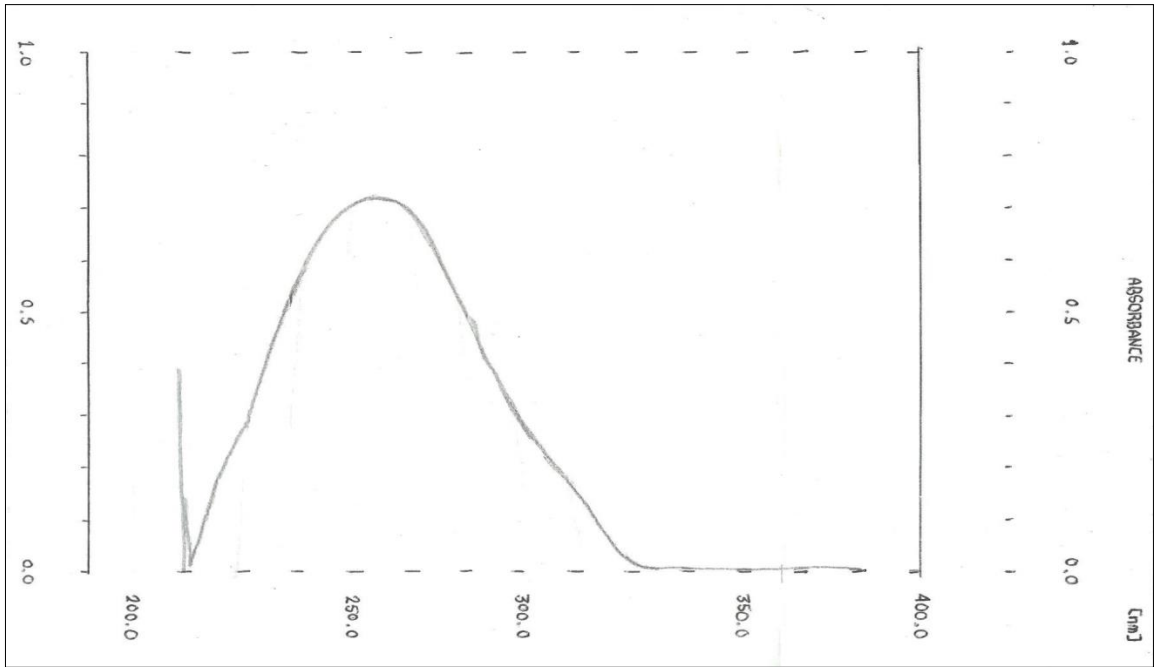


Figura 22. Espectro UV de SRef de paracetamol en NaOH

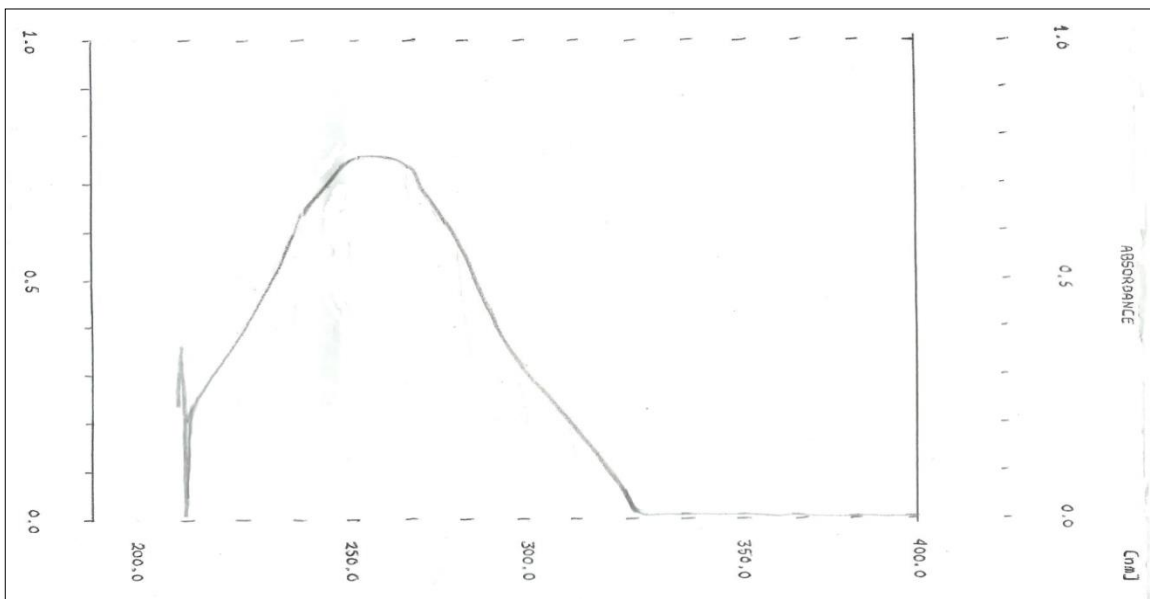


Figura 23. Espectro UV de granulado de F4 en NaOH

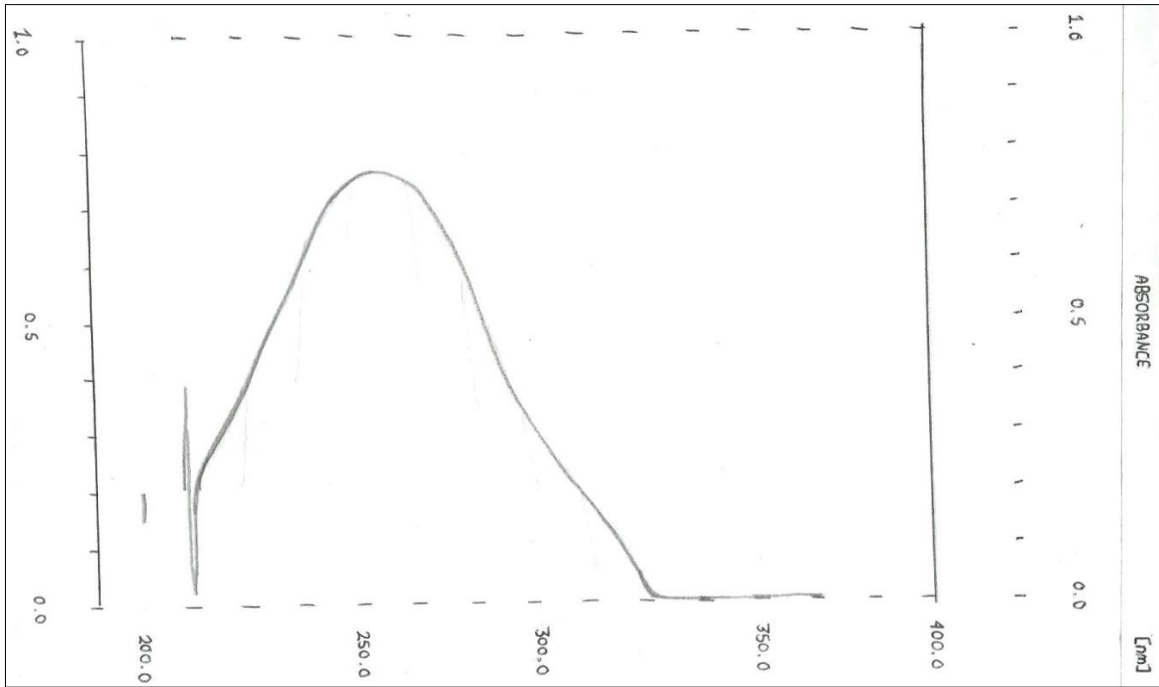


Figura 24. Espectro UV de granulados de F7 en NaOH

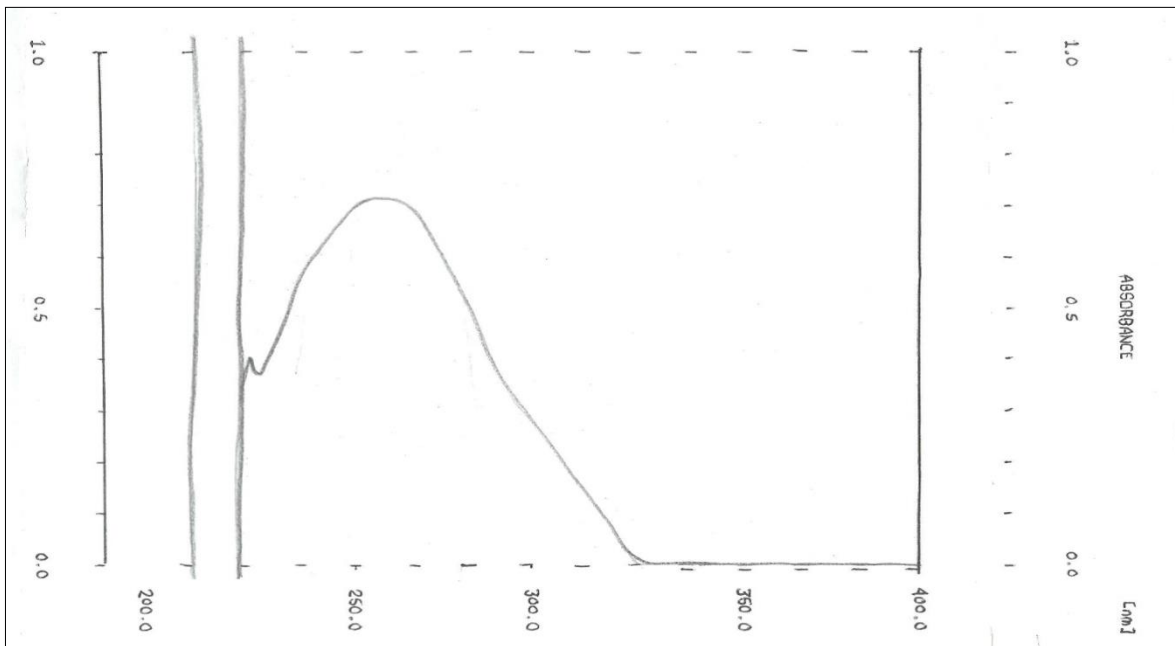


Figura 25. Espectro UV de tabletas de F4 antes del ciclaje en NaOH.

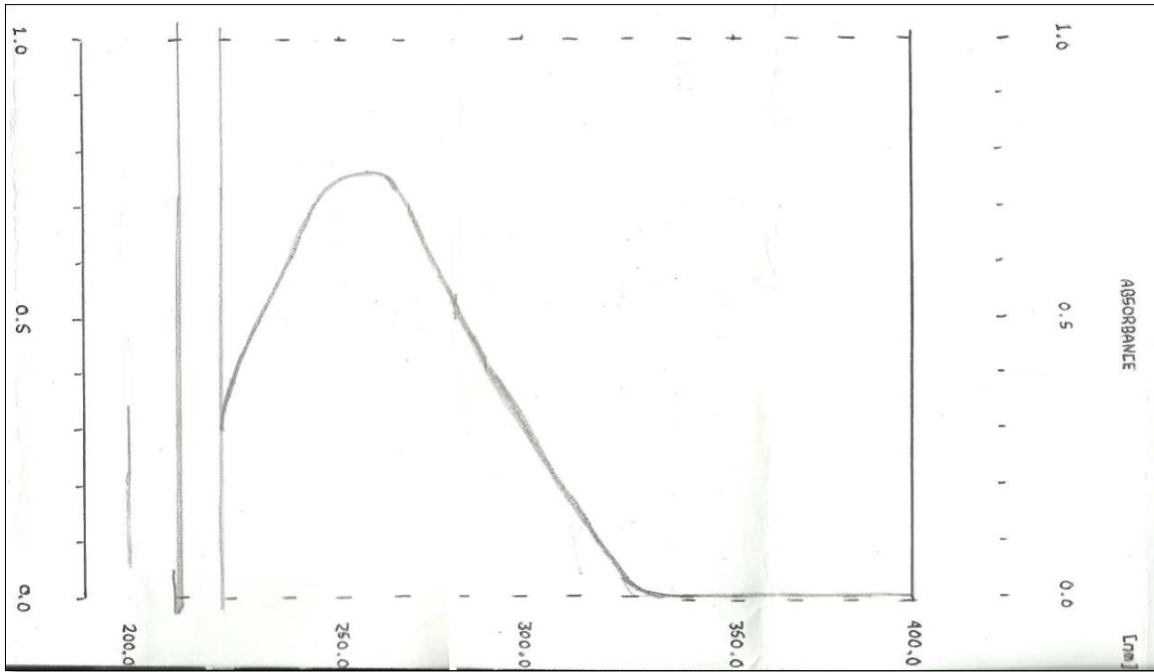


Figura 26. Espectro UV de tabletas F7 antes del ciclaje en NaOH.

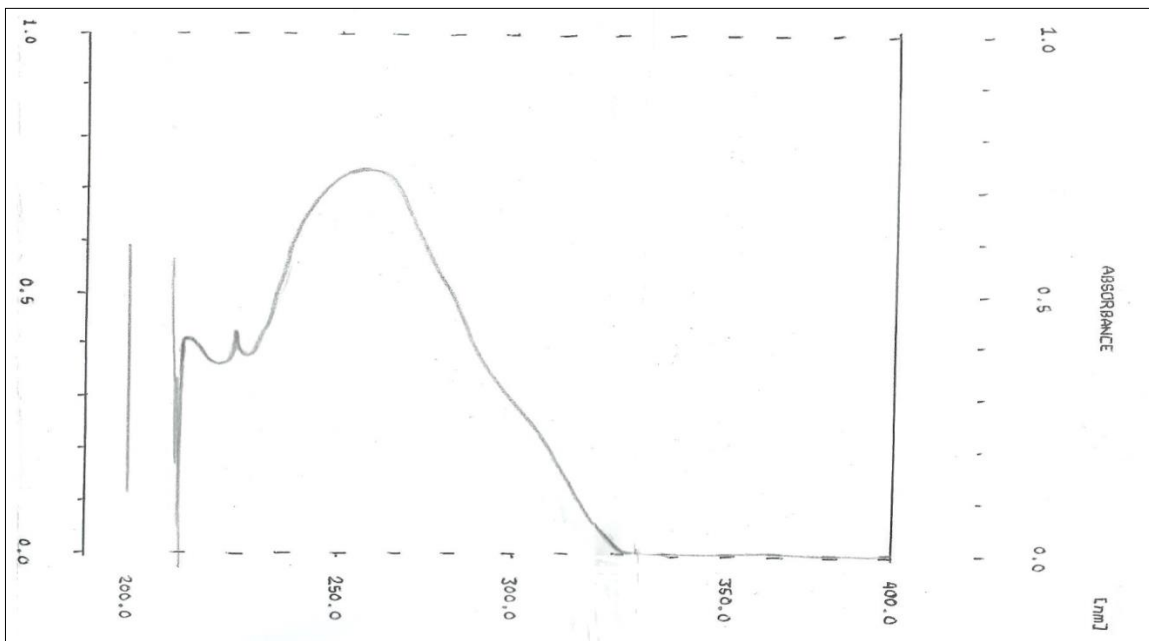


Figura 27. Espectro UV de tabletas F4 después del ciclaje en NaOH.

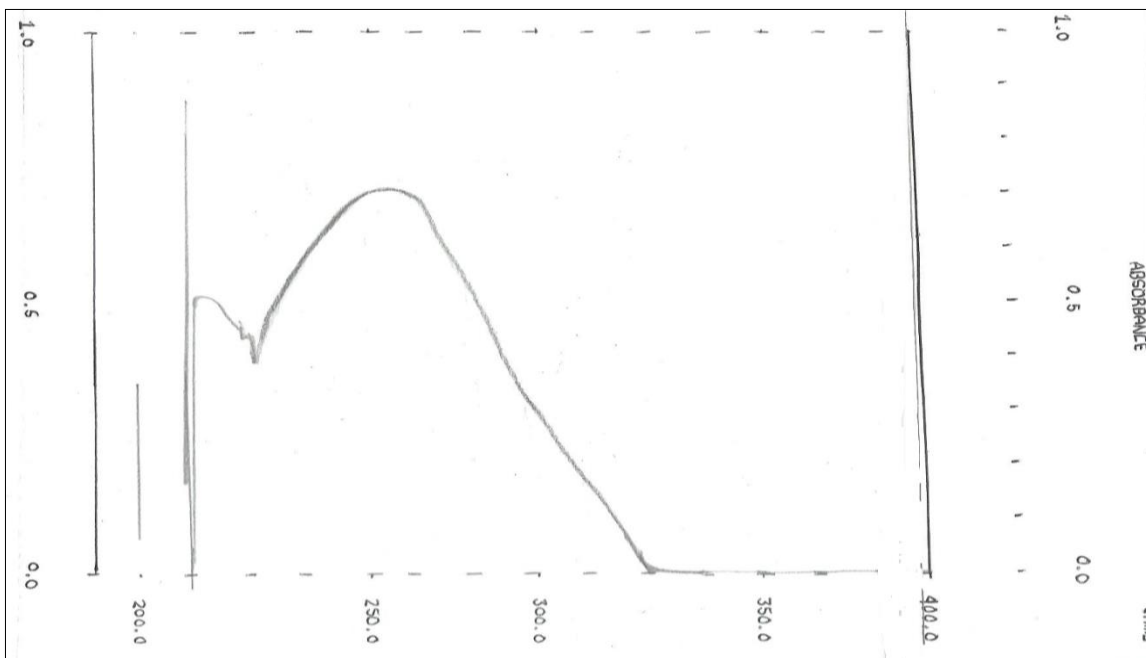


Figura 28. Espectro UV de tabletas de F7 después del ciclaje en NaOH.



## Anexo 5. Certificados de proveedor



### CERTIFICATE OF ANALYSIS

QUALITY CONTROL DEPARTMENT  
FORMULATIONS DIVISION  
DATE: 28/08/2014

Product : KRISOPAP-90C (ACETAMINOPHEN GRANULES DC 90%)	Date of Manufacture : JUL. 2014
Batch No. : 0714/065/90C/PV	Retest Date : JUN. 2018
Batch size : 4040.0 Kg.	Date of Analysis : 05/08/2014
A.R. No. : G/127/PV/14-15	
STP No. : QC-90C-0209-7	

Sampled by : K.MOULALI  
Date : 28/07/2014

S.No.	TESTS PERFORMED	RESULTS	Signature of Analyst
01.	Description	White free flowing granules	White to off-white free flowing granules
02.	Identification		
	A) IR spectrum	Complies	The IR spectrum conforms to reference standard
	B) By HPLC	Complies	The retention time of the major peak of the sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the assay.
03.	Moisture content (by KF)	1.41%	1.1% to 1.5%
04.	Limit of Free p-aminophenol (by HPLC)	Nil	Not more than 45 ppm
05.	Residue on ignition	0.09%	Not more than 0.2%
06.	Organic impurities (by HPLC)		
	Acetaminophen related compound B (N-(4-Hydroxy phenyl) propanamide)	0.003%	Not more than 0.045 %
	Acetaminophen related compound C (N-(2-Hydroxy phenyl) acetamide)	Absent	Not more than 0.045 %
	Acetaminophen related compound D (N-phenyl acetamide)	Absent	Not more than 0.045 %
	Acetaminophen related compound J (p-chloroacetanilide)	Absent	Not more than 0.0009 %
	Individual unspecified impurity	0.004%	Not more than 0.045%
	Total impurities	0.009%	Not more than 0.09 %
07.	Assay (by HPLC, on anhydrous basis)	90.61%	87.75% to 92.25%
08.	Tapped density (150 taps, 14 mm drop)	0.67 g/ml	0.40 g/ml to 0.70 g/ml
09.	Sieve analysis (Cumulative retention)		
	On US Std. sieve # 12	Nil	Maximum 5.0%
	On US Std. sieve # 20	14.73%	Minimum 5.0%
	On US Std. sieve # 40	48.17%	Minimum 45.0%
	On US Std. sieve # 60	77.48%	Minimum 60.0%
	On US Std. sieve # 100	91.02%	Minimum 80.0 %
10.	Microbiological limits		
	i) Total aerobic microbial count	45 cfu/g	< 1000 cfu/ g
	ii) Total combined Yeasts and Molds	< 10 cfu/g	< 100 cfu/ g
	iii) Salmonella sp.	Absent	Negative
	iv) Escherichia coli	Absent	Negative
	v) Staphylococcus aureus	Absent	Negative
	vi) Pseudomonas aeruginosa	Absent	Negative

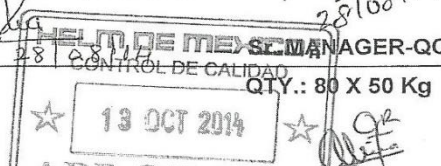
Note: Residual solvents: 1) Solvents are not used in the manufacturing of Krisopap-90C Acetaminophen Granules DC 90%.  
2) Residual solvent (Acetic acid) is controlled by loss on drying test as per Q3 (CR5) guidelines.

REMARKS : 1. The product COMPLIES to the above specifications.  
2. The batch is produced using Acetaminophen, conforming to USP specifications

ANALYST *28/08/14*

CHECKED BY *28/08/14* HELM DE MEXICO MANAGER-QC

ISSUED TO: M/s. HELM DE MEXICO S.A. MEXICO



Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd.  
CORPORATE OFFICE: C4 Industrial Area Uppal Hyderabad - 500 039 AP India  
T: +91 40 2720 1101 - 02 / 2720 0103 - 04 / 2720 4471 - 72

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

QUALITY CONTROL DEPARTMENT  
FORMULATIONS DIVISION  
DATE : 17/05/2014

Product	: KRISOIBU-90P (IBUPROFEN GRANULES DC 90%)	Date of Manufacture	: MAY 2014
Batch No.	: 0514/016/90P/PII	Retest Date	: APR. 2016
Batch size	: 1010.0 Kg	Date of Analysis	: 17/05/2014
A.R. No.	: G/075/PII/14-15		
STP No.	: QC-90P-1002-6		

Sampled by : K.MOULALI  
Date : 14/05/2014

Signature of Analyst

S.No.	TESTS PERFORMED	RESULTS	SPECIFICATIONS
01	Description	White free flowing granules	White to almost white free flowing granules
02	Identification		
	A) IR	Complies	IR spectrum of sample matches to that of standard
	B) HPLC test	Complies	The Retention time of the sample should match with the standard
03	Moisture content (by KF)	1.13%	1.0% to 1.8%
04	Limit of Ibuprofen related compound C	0.002%	Not more than 0.09%
05	Residue on ignition	0.73%	Not more than 2.0%
06	Assay (on anhydrous basis)	90.98%	87.75% to 92.25%
07	Tapped density (150 taps, 14 mm drop)	0.59 g/ml	0.50 g/ml to 0.70 g/ml
08	Sieve analysis (Cumulative retention)		
	On US Std. sieve # 12	Nil	Maximum 2.0%
	On US Std. sieve # 40	21.73%	Minimum 15.0%
	On US Std. sieve # 60	52.46%	Minimum 50.0%
	On US Std. sieve #100	82.27%	Minimum 80.0%
	On US Std. sieve #200	96.92%	Minimum 85.0%

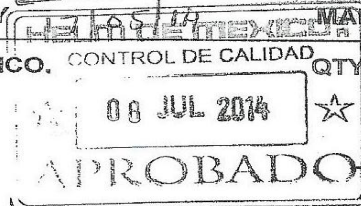
REMARKS : 1.The product COMPLIES to the above specifications.  
2.The batch is produced using Ibuprofen, conforming to USP specifications

ANALYST *K.Moulali* 17/05/14

CHECKED BY *[Signature]*

MANAGER - Q.C. *[Signature]* 17/05/14

ISSUED TO: M/s. HELM DE MEXICO S.A. MEXICO. CONTROL DE CALIDAD QTY: 20 X 50 Kg.



## Anexo 6. Placas cromatográficas

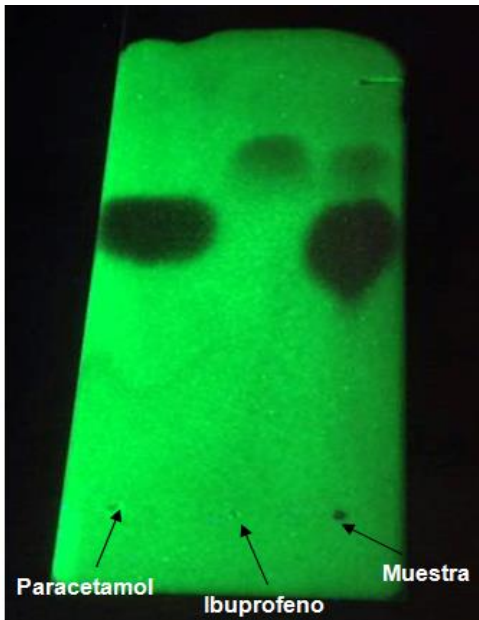


Figura 29. Muestra de tabletas por el método de granulación húmeda antes de ciclaje.

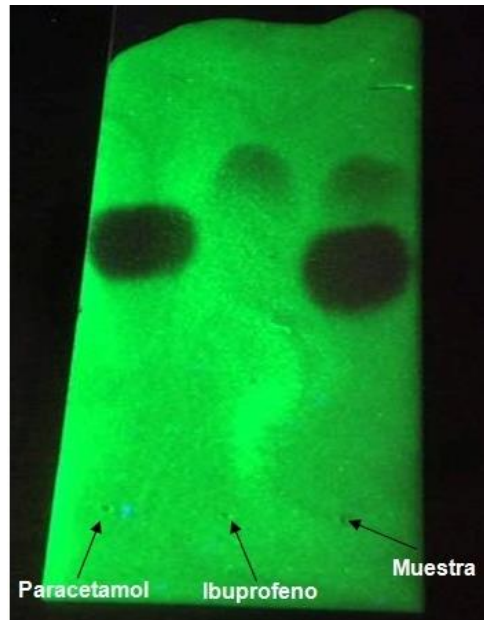


Figura 30. Muestra de tabletas por el método de granulación húmeda después del ciclaje.

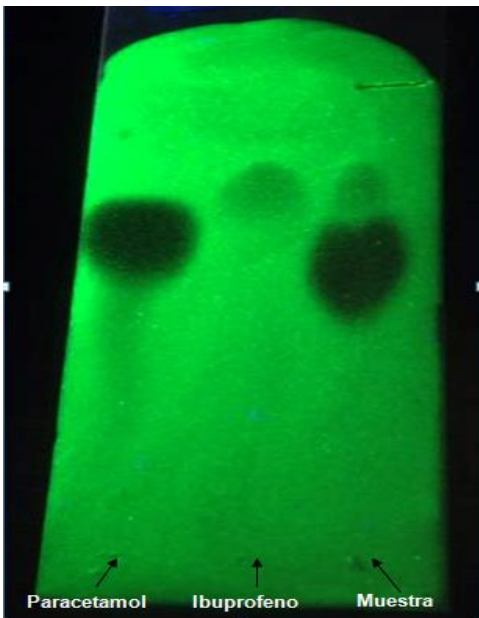


Figura 31. Muestra de tabletas por el método de compresión directa antes de ciclaje.

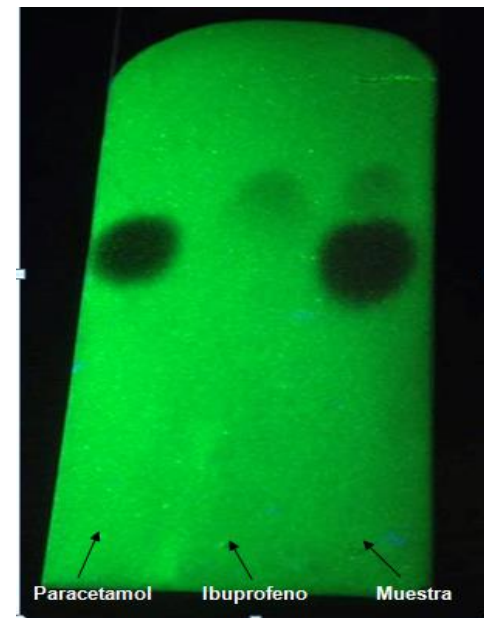


Figura 32. Muestra de tabletas por el método de compresión directa después de ciclaje.

## Anexo 7. Evaluación del mezclado

**Cuadro 50. Evaluación del mezclado de F4\***

Muestra	Contenido de paracetamol (%)		
	Punto 1	Punto 2	Punto 3
1	106.88	110.34	110.49
2	114.67	114.77	104.63
3	109.68	108.82	106.97
Promedio	110.41	111.31	107.36
CV	3.58	2.77	2.74

\*F4: Granulación húmeda

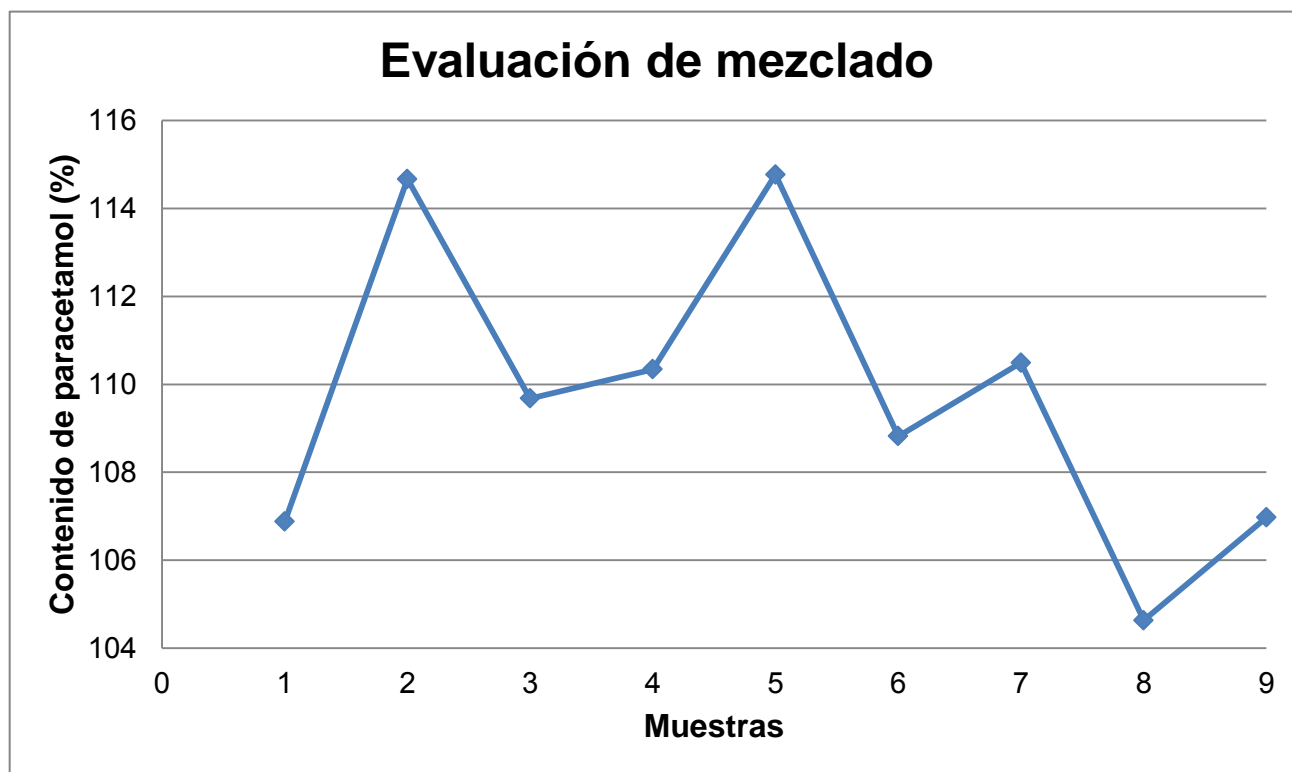


Figura 33. Grafica de mezclado de F4

**Cuadro 51. Evaluación del mezclado F7\***

Muestra	Contenido de paracetamol (%)		
	Punto 1	Punto 2	Punto 3
1	103.44	86.80	96.96
2	89.44	87.80	94.03
3	96.01	80.94	96.30
Promedio	96.30	85.18	95.76
CV	5.94	3.55	1.31

\*F7:Compresión directa

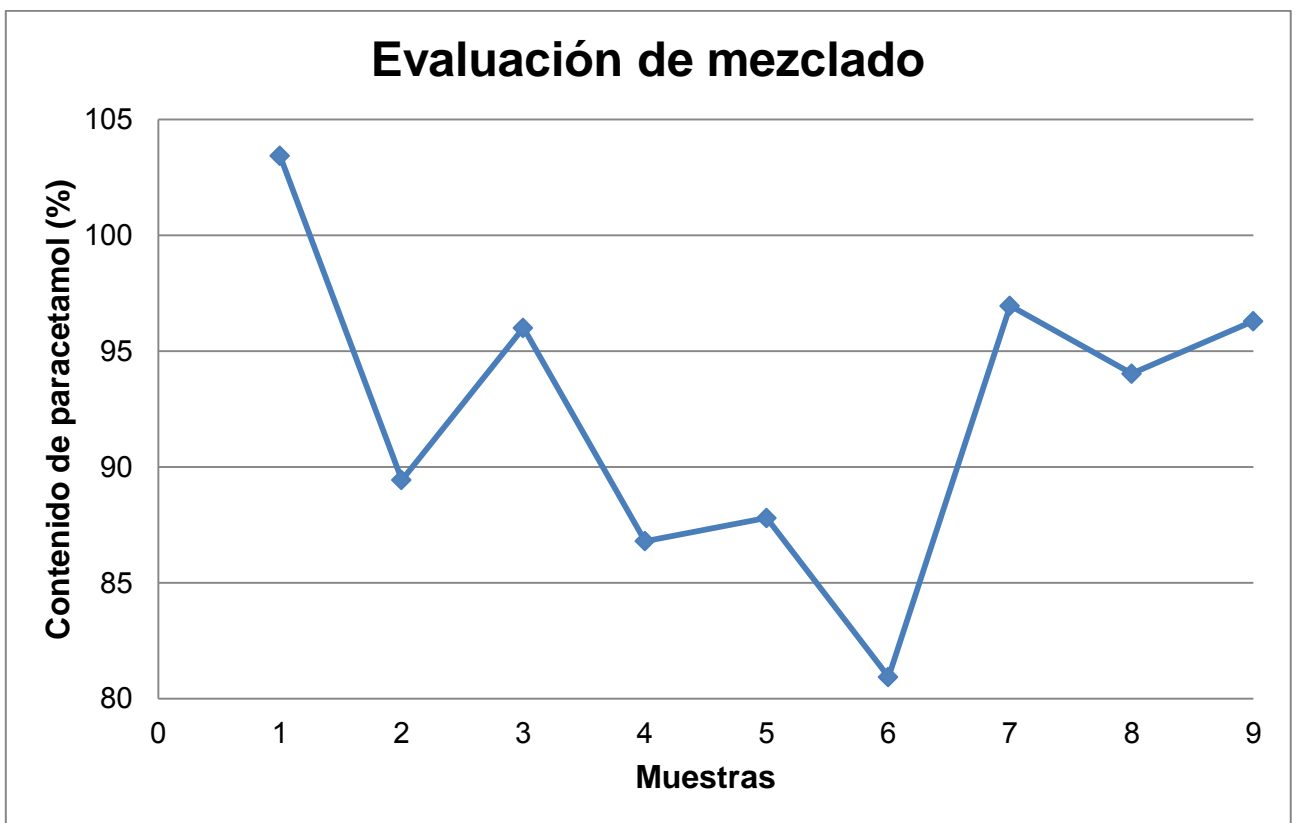


Figura 34. Grafica de mezclado F7.

### XIII. Referencias

1. Velázquez B. Farmacología. 18° ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España, 2005.
2. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ed. 58, PLM. México D.F. 2012.
3. Villafuerte L Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas. 2011; 42(1). Disponible en:  
[http://www.erevistas.csic.es/ficha\\_articulo.php?url=oai:redalyc.uaemex.mx:57918590003&oai\\_iden=oai\\_revista353](http://www.erevistas.csic.es/ficha_articulo.php?url=oai:redalyc.uaemex.mx:57918590003&oai_iden=oai_revista353). Fecha de consulta: 16 de Noviembre del 2014.
4. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Revista Médica de Chile. 2010; 138 (Supl 2):93-97.
5. Hernández HG, et al. Medipharm. Tratado de medicina farmacéutica. España: Editorial medica panamericana; 2011.
6. Hoag S, Augsburger L. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Volume 1: unit operations and mechanical properties. USA: Informahealth care; 2010.
7. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. USA: Taylor & Francis; 2001.
8. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practice guide from Drug selection to commercial dosage form. USA: CRC Press; 2009.
9. Yoshioka S, Stella JV. Stability of drugs and dosage forms. USA: Kluwer academic publishers; 2002.
10. Qiu Y, et al. Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice. USA: Elsevier; 2009.
11. Ruíz AA, Álvarez H. Escalamiento de procesos químicos y bioquímicos basado en un modelo fenomenológico. Información tecnológica. Vol. 22 (6), 33-52 (2011).
12. Guidance for Industry Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration

- Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [on line] June 1998 [cited 07 October 2015] Available: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/980362gd.pdf>
13. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11 ed. México: Secretaría de Salud Pública, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
  14. Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3ra ed. Philadelphia U.S.A.: Lea and Febiger; 1986.
  15. Aulton M E. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Mosby doyma; 2004.
  16. Mahato R, Narang A. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery. 2da ed. U.S.A: CRC Press. 2012
  17. Chaudhari S, Patil P. Pharmaceutical excipients: review .International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry. 2012; 1(1):21-34.
  18. Remington G A. The science and practice of pharmacy. 21va ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
  19. Hoag S, Augsburger L. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Volume 2: Rational design and formulation.3ra ed. USA: Informa healthcare; 2008.
  20. Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. Drug development and industrial pharmacy. 2012; 38(10):1159-1170.
  21. Nachaegari S, Bansal A. Co-processed excipients for solid dosage forms. Pharmaceutical technology. 2004: 52-64
  22. Parikh D. Handbook of pharmaceutical granulation technology. 2da .U.S.A: Taylor and Francis;2005
  23. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology: Volume 6. 3ra ed. U.S.A: Informa healthcare:2007
  24. McCormick D. Evolución de la compresión directa. Pharmaceutical Technology. 2005; 3(3):9-13.
  25. Norma Oficial Mexicana NOM-R-50/2-1981, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas, Parte 2.

- Materias primas y productos farmacéuticos, así como el aviso de la declaratoria de vigencia. México DF: 14 de mayo de 1981.
26. Cox S. Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes. U.S.A: Wiley-Interscience: 2008
  27. Martindale. The complete Drug Reference. 34th Ed. England: The pharmaceutical Press; 2005.
  28. The Merck Index .14thEd. USA: Merck and Co. Inc.; 2006.
  29. Connors K, Chemical stability of pharmaceuticals, Second Edition, Wiley Interscience. USA 1986.
  30. Moffat A. Clarke's analysis of drugs and poisons.3rded.Pharmaceutical Press.
  31. Spectral database for organic compounds SDBS [on line]. Japan: National institute of advanced industrial science and technology;[cited 16 April 2015]. Available:  
[http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)
  32. Brittain H. Analytical Profiles of Drug Substance and Excipients, Vol. 27. Academic Press, USA 2001.
  33. Caviglioli G, Valeria P, Brunella P, Sergio C, Attilia A, Gaetano B. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. Journal of Pharmaceutical and biomedical analysis.2002;30:499-509.
  34. Farmacia San Pablo [internet].México [2015, citado octubre 2015].Disponible en: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/#/>.
  35. Farmacia del ahorro [internet]. México [2015, citado octubre 2015].Disponible en: <http://www.fahorro.com/>
  36. Farmatodo [internet]. México [2015, citado octubre 2015].Disponible en: <https://www.farmatodo.com.mx/>
  37. Ávila J. Introducción a la economía. 3ra ed. México: Plaza y Valdés editores; 2004.
  38. Rovira J, Sanabria C. La evaluación económica en salud y la toma de decisiones en Iberoamérica. Rev. Fac. Cien. Econ. Univ. Nac. Mayor de San Marcos.2005; 10(28):27-46.



39. García JF, García MA, Rodríguez GA, Gálvez AM. Herramientas de la evaluación económica y la investigación operacional que apoyan la toma de decisiones en salud. *Salud en Tabasco*.2010; 16(2,3):933-938.
40. Ocampo J. Costos y evaluación de proyectos. México:Cecsa.2009
41. European Pharmacopoeia comisión 2011
42. PNO-0104-09-02.Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la prueba de densidad aparente, compactada y los índices.
43. Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 36/National Formulary 29. Rockeville, MD: U.S. Pharmacopoeia Convention, Inc; 2013.
44. PNO-0103-0902.Procedimiento normalizado para la prueba de velocidad de flujo y de ángulo de reposo.
45. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012. Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. DOF [en línea] 21 Noviembre 2012. [consultado 05 Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Normas-Oficiales-Mexicanas.aspx>
46. Chougule A, Dikpati A, Trimbake T. Formulation development techniques of co-processed excipients. *Journal of advanced pharmaceutical sciences*. 2012; 2(2):231-249.
47. Cory W, Harris C, Martinez S. Accelerated degradation of ibuprofen in tablets. *Pharmaceutical Development and technology*.2010;15(6):636-643
48. Bharate S, Bharate S, Bajaj A. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *Journal excipients and food chem*.2010;1(3):3-26
49. Rowe CR, Sheskey JP, Owen CS. Handbook of pharmaceutical excipients. Fifth edition. USA: Pharmaceutical press; 2006.
50. Occ Mundial D.R [internet] México: online career center México; 1996 [01 julio 2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://www.occ.com.mx>
51. Un mejor empleo [internet] México; 2007 [2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://www.unmejorempleo.com.mx>
52. Acción trabajo [internet] México [2015; citado 13 octubre 2105]. Disponible en: <http://acciontrabajo.com.mx>

53. Portal del empleo [internet] México: secretaria del trabajo y previsión social y servicio nacional del empleo [2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://www.empleo.gob.mx>
54. Anuncios clasificados gratis distrito federal [internet] Distrito federal [2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://distritofederal.com.mx>
55. Mitula [internet] México [2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://empleo.mitula.mx>
56. Indeed [internet] México [2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://www.indeed.com.mx>
57. Bumeran [internet] México [2015; citado 13 octubre 2015]. Disponible en: <http://www.bumeran.com.mx>
58. Notimex [internet]. México: Precio del dólar en México, hoy 12 de octubre de 2015 [citado 13 de octubre 2015]; disponible en: <http://noticias.starmedia.com/economia/precio-dolar-en-mexico-hoy-12-octubre-2015.html>
59. CFE [internet]. México [2015; citado 13 de octubre 2015]. Disponible en: [http://app.cfe.gob.mx/Aplicaciones/CCFE/Tarifas/Tarifas/tarifas\\_industria.asp](http://app.cfe.gob.mx/Aplicaciones/CCFE/Tarifas/Tarifas/tarifas_industria.asp)