



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS DE  
IBUPROFENO CON CLORHIDRATO DE FENILEFRINA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A N:**

**GUERRERO VILLA MÓNICA  
HERNÁNDEZ APARICIO LORENA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M. en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA**

**ASESOR DE TESIS:**

**M. en F. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México




**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  
MÓNICA GUERRERO VILLA

**A mis padres Fernando Guerrero Martínez y María Luisa Villa Lulo**

Por darme el mejor regalo, la vida. Por todo el amor y confianza que me brindan y cada una de sus palabras de aliento y consejos que me dan fuerza para seguir adelante. Siempre serán mi mayor orgullo, porque su apoyo, su constante sacrificio y amor incondicional me motivan día a día. Este logro que he cumplido es dedicado a ustedes, que me han enseñado a luchar y ser perseverante, a nunca rendirme, a amar y dar el alma. Los amo eternamente.

**A mis hermanos: Alejandro, Fernando, Román, Abraham, Juan Manuel, Luis Ángel y Rosario.**

A cada uno de ustedes, por ser mi ejemplo y guía en el camino, por regalarme momentos inolvidables y felices. Ustedes, mis mejores amigos y cómplices, con los que he reído y llorado sinceramente. Gracias por todo su cariño y confianza, porque siempre creyeron en mí y me impulsaron para seguir adelante. Gracias también a sus esposas e hijos, ellos que con una sonrisa llenan cada espacio de mi ser y me demuestran lo sencillo que es ser feliz.

**A Lorena Hernández Aparicio**

Por tu amistad y cada momento que pasamos juntas desde el inicio y hasta el final de la carrera. Por todos estos años de risas, cariño, buenos y malos momentos, de aventuras, diversión e incluso tristezas. Gracias amiga!

**A mis profesores.**

Por su entrega y pasión en cada enseñanza. Gracias a la Maestra Ma. De Lourdes Cervantes y cada uno de mis sinodales por el tiempo dedicado y orientación. A la Doctora Lourdes Castillo Granada por su apoyo dentro del proyecto de espectroscopía de infarrojo.

En especial a la Maestra **Teresa Benítez Escamilla**, por su confianza y entrega en este proyecto, por todos sus conocimientos compartidos y por la calidez que siempre me brindó. Sin usted, este proyecto no sería posible porque nunca fue una opción rendirse.

**A la Universidad Nacional Autónoma de México**

Por la oportunidad de conocer el mundo viajando en conocimientos. Por permitirme ser una profesional y darme las bases para desempeñarme en el campo laboral.

**Orgullosamente UNAM, orgullosamente FES ZARAGOZA !**

---



---



AGRADECIMIENTOS  
LORENA HERNÁNDEZ APARICIO

**A mi madre**

Margarita Aparicio por nunca dejarme sola y alentarme a seguir adelante, por todo el cariño, comprensión y confianza brindada. Gracias por acompañarme en mis noches de desvelo, por los sacrificios que has tenido que hacer por mí. Gracias por todo mami, te adoro.

**A mi padre**

Enrique Hernández por apoyarme y brindarme los recursos necesarios para concluir mis estudios, por enseñarme a valorar lo que tengo y a luchar por lo que quiero. Este logro es de ambos, sin ti nada hubiese sido lo mismo.

**A mis hermanas**

A Liliana y Adriana por apoyarme y estar siempre conmigo.

**A Mónica Guerrero**

Por haber sido la mejor compañera y amiga, por los buenos y malos momentos compartidos, por las palabras de aliento, las risas e incluso las lágrimas. De principio a fin de la carrera, juntas desde aquel primer día de propedéutico hasta ahora que por fin vamos a titularnos.

**A la Maestra Teresa Benítez**

Por el conocimiento, paciencia y tiempo brindado para la realización de este proyecto.



## TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO .....	2
1. Desarrollo de medicamentos.....	2
1.1 Preformulación .....	2
1.2 Formulación.....	3
1.3 Estabilidad del fármaco .....	4
1.4 Compatibilidad.....	4
1.5 Escalamiento .....	5
1.6 Ciclaje.....	6
1.7 Patentes en la Industria Farmacéutica .....	6
2. Tabletas.....	8
2.1 <i>Ventajas y desventajas de las tabletas</i> .....	9
2.2 <i>Componentes de las tabletas</i> .....	9
2.3 <i>Métodos de fabricación de tabletas</i> .....	11
2.3.1 Granulación húmeda .....	11
2.3.2 Granulación por vía seca (Doble compresión).....	13
2.3.3 Compresión directa.....	14
2.4 <i>Problemas en la fabricación de tabletas</i> .....	17
2.5 <i>Controles de calidad para tabletas</i> .....	18
2.6 <i>Validación de métodos analíticos</i> .....	19
2.6.1 Características de desempeño analítico.....	20
<b>3. IBUPROFENO</b> .....	<b>22</b>
3.1 <i>Propiedades generales:</i> .....	22
3.2 <i>Propiedades físicas</i> .....	22

3.3	<i>Propiedades químicas</i>	22
3.4	<i>Propiedades fisicoquímicas.</i>	23
3.5	<i>Espectro de absorción infrarrojo IR.</i>	24
3.6	<i>Espectro de absorción Ultravioleta (UV)</i>	24
3.7	<i>Acción farmacológica.</i>	25
3.8	<i>Farmacocinética.</i>	25
3.9	<i>Dosis y vía de administración</i>	25
4.	CLORHIDRATO DE FENILEFRINA	26
4.1	<i>Propiedades generales</i>	26
4.2	<i>Propiedades físicas.</i>	26
4.3	<i>Propiedades químicas</i>	26
4.4	<i>Propiedades fisicoquímicas</i>	27
4.5	<i>Espectro de absorción Infrarrojo (IR)</i>	28
4.6	<i>Espectro de absorción Ultravioleta (UV)</i>	28
4.7	<i>Acción Farmacológica.</i>	29
4.8	<i>Farmacocinética.</i>	29
4.9	<i>Dosis y vías de administración</i>	29
5.	TABLETAS DE IBUPROFENO CON CLORHIDRATO DE FENILEFRINA	30
5.1	<i>Presentaciones comerciales</i>	32
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
IV.	HIPÓTESIS	35
V.	OBJETIVOS	35
VI.	MATERIAL Y EQUIPO	36
VII.	METODOLOGÍA	41
1.	Diagrama de flujo	41

2. Método .....	42
VIII. RESULTADOS.....	63
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	90
X. CONCLUSIONES .....	101
XI. SUGERENCIAS.....	102
XII. REFERENCIAS .....	103
XIII. ANEXOS .....	107

## I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de medicamentos comprende dos etapas importantes: la preformulación y la formulación. En la etapa de preformulación se caracterizan las propiedades físicas, fisicoquímicas, químicas y mecánicas del fármaco con el fin de definir los factores que pueden afectar el diseño y el desarrollo de la forma farmacéutica; en la etapa de formulación se realizan los controles de calidad necesarios para obtener una formulación donde se obtenga un producto consistente en cuanto a eficacia, seguridad y estabilidad.

Durante la formulación de medicamentos se pueden establecer diferentes formas farmacéuticas, la elección de la misma, depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la actividad terapéutica, la población a quien va dirigida, los costos, por mencionar algunas. Las tabletas son la forma farmacéutica que más se fabrica, debido a que el fármaco se encuentra con mayor estabilidad física y química, comparada con las formas farmacéuticas líquidas o semisólidas; además de contener la cantidad exacta de fármaco y ser de fácil administración.

En el presente trabajo, se desarrolló una formulación para tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina (200 mg / 10 mg), los cuales actúan farmacológicamente como antigripales, debido a que el Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), utilizado frecuentemente como antipirético y para el alivio sintomático del dolor de cabeza y la Fenilefrina se usa principalmente como descongestivo, por lo cual, la combinación de ambos fármacos permite la obtención de un antigripal con una acción sinérgica en su efecto terapéutico, que podría ser una alternativa a los ya existentes en el mercado y presentando como ventaja que no provoca sueño.



## II. MARCO TEÓRICO

### 1. Desarrollo de medicamentos

El objetivo del desarrollo e investigación en la industria farmacéutica es el diseñar un producto de calidad, así como su proceso de fabricación; para satisfacer la necesidad de un cliente. <sup>(1)</sup> En el desarrollo de un medicamento se encuentran involucradas varias etapas:

#### 1.1 Preformulación

Un estudio de preformulación 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>(2)</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.

En el caso de las tabletas administradas por vía oral, se espera que sean lo suficientemente robustas como para soportar los rigores de la fabricación, embalaje, envío, que se desintegren fácilmente en el tracto gastrointestinal, que el fármaco tenga una disolución rápida, completa y una buena absorción.

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

Las propiedades deseadas para que un medicamento tenga una buena calidad son:

- Fácil fabricación
- Dureza con baja friabilidad

- Estabilidad
- Rápida desintegración
- Disolución rápida<sup>(2)</sup>

Las propiedades fisicoquímicas que pueden influir en el rendimiento de una tableta son las siguientes:

- pKa, este parámetro puede influir en la solubilidad, velocidad de disolución y la estabilidad de la tableta.
- La solubilidad acuosa, la cual puede afectar la velocidad de disolución.
- El hábito cristalino, que puede afectar el flujo del polvo en la fabricación de tabletas.
- La distribución de tamaño de partícula, que puede afectar el flujo del polvo y la velocidad de disolución en tabletas.
- La humectabilidad, la cual afecta la granulación húmeda durante la masificación y la velocidad de disolución.
- Además, las propiedades del estado sólido como son: el flujo del polvo, la solubilidad, la velocidad de disolución y la estabilidad. <sup>(2)</sup>

La información generada durante esta etapa permite llevar a cabo la elección de la forma farmacéutica, los excipientes, el sistema contenedor cierre, el proceso de fabricación y los controles en proceso que garanticen la calidad del medicamento.<sup>(3)</sup>

## **1.2 Formulación**

La etapa de formulación en el diseño de medicamentos sigue inmediatamente de la preformulación, esta etapa sirve para diseñar, analizar, y controlar la fabricación a través de mediciones oportunas (controles en proceso) de las especificaciones de calidad críticas y atributos de rendimiento de la materia prima y procesos; con el objetivo de asegurar la calidad del producto final. <sup>(4)</sup>

La formulación es una etapa muy importante para el proceso de fabricación de productos farmacéuticos que cumplan con los atributos de calidad, eficacia y seguridad. <sup>(5)</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 con base en 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 una formulación estable con un tiempo de vida aceptable.

Generalmente la degradación de los fármacos es el resultado de una solvólisis, oxidación, fotólisis y pirólisis. Los estudios de preformulación incluyen pruebas de estabilidad del fármaco bajo condiciones de temperatura y humedad, el efecto de la luz sobre la estabilidad del fármaco también debe ser evaluada. <sup>(6)</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 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. (7, 8)

Si existe incompatibilidad fármaco-excipiente en el producto terminado se podrían presentar algunos de los siguientes cambios.

- ✓ Cambio en el color / apariencia
- ✓ La pérdida de las propiedades mecánicas (dureza)
- ✓ Los cambios en el rendimiento de disolución
- ✓ Cambio en el estado físico
- ✓ Pérdida por sublimación
- ✓ Una disminución en la potencia
- ✓ Aumento en los productos de degradación (8)

## **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, 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 de proceso es desarrollado y formulado de manera tal que se puede aplicar de manera efectiva para guiar la selección de equipo, los parámetros de 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. (9, 10)

El desarrollo y lanzamiento comercial de un producto farmacéutico comercializado a nivel mundial comienza necesariamente en pequeñas cantidades. El descubrimiento de fármacos puede centrarse en el nivel molecular y la formación temprana puede tratar con solo 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>(9)</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.

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, se encuentran condiciones de temperatura que simulen los cambios que pueden presentarse una vez que el producto farmacéutico está en la distribución.

Para los productos farmacéuticos que pueden ser sometidos a variaciones de temperatura por encima de cero, las condiciones a las que pueden someterse son: tres ciclos de dos días a temperaturas de refrigeración (2-8°C) seguido de dos días bajo condiciones aceleradas de almacenamiento (40°C, 75%HR).

Una vez que el tiempo de ciclaje se llevó a cabo, se realizan los controles de calidad nuevamente con el fin de determinar si el producto farmacéutico conserva aún las propiedades que tenía inicialmente. <sup>(8)</sup>

## **1.7 Patentes en la Industria Farmacéutica**

La patente es el derecho que protege al titular a impedir el uso y explotación de su invención por un tercero sin su consentimiento. <sup>(9)</sup>

La industria farmacéutica ocupa el primer lugar en la investigación, desarrollo e innovación, cuyo objetivo es el descubrimiento de nuevas moléculas o principios activos que tengan como resultado final el lanzamiento de nuevos fármacos o medicamentos, cuya investigación constituye un proceso largo y complejo que requiere gran inversión de tiempo, coste, con alto riesgo de recuperación de la inversión.

Por ello, la industria farmacéutica protege mediante patentes el resultado de sus investigaciones relativas tanto a nuevos productos farmacéuticos como a los procedimientos para su obtención.

Esto les permite establecer monopolios de comercialización, de tal manera que puedan obtener los beneficios suficientes para poder potenciar la existencia de un proceso continuo de investigación y desarrollo de medicamentos.

El sistema de patentes actúa como estimulante de la actividad innovadora de las empresas, puesto que las patentes otorgan al titular de éstas un monopolio limitado en el tiempo mediante el cual puedan obtener los beneficios necesarios para que su inversión resulte sustentable y también para obtener información científica y técnica reciente. <sup>(10)</sup>

La rentabilidad de la industria farmacéutica garantiza la investigación y desarrollo de nuevos productos que puedan dar lugar a fármacos más eficaces y seguros y que puedan cubrir la demanda de medicamentos en el mercado. Precisamente, el sistema de patentes, permite rentabilizar económicamente el proceso de investigación realizado pues permite recuperar el dinero invertido en las etapas de investigación y desarrollo. Esto permite a la empresa permanecer en el mercado y competir con las demás empresas del sector.

El sistema de patentes mantiene un balance entre los derechos de propiedad que el titular tiene sobre su invención y el deseo por parte de la sociedad de que la información técnica contenida en el documento de patente se divulgue. En ausencia de un sistema de patentes, se recortarían los gastos en investigación y desarrollo

ya que la mayoría de los medicamentos pueden ser copiados, con mínimos gastos por empresas que tengan una relativa experiencia en el campo farmacéutico. <sup>(10)</sup>

## **2. Tabletas**

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 mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, colorantes, ceras, plastificantes, entre otros; este recubrimiento no modifica su forma original y no incrementa significativamente el peso de la tableta (generalmente del 2 al 5%).

O bien puede estar recubierta con varias capas de una preparación compuesta por azúcares y otros aditivos como colorantes, ceras, entre otras, que incrementan significativamente el peso del núcleo.

Vía de administración: oral, bucal, sublingual y vaginal.

Consideraciones de uso: de liberación prolongada, de liberación retardada, masticables, efervescentes, dispersables, para solución para suspensión. <sup>(11)</sup>

## 2.1 Ventajas y desventajas de las tabletas

Cuadro 1. Ventajas y desventajas de Tabletas. <sup>(12)</sup>, <sup>(13)</sup>, <sup>(14)</sup>

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Permite una posología exacta del fármaco.</li><li>• Enmascarar olor, sabor, color.</li><li>• Atractivos al consumidor.</li><li>• Fácil administración.</li><li>• Se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y la liberación del fármaco.</li><li>• Pueden producirse en masa con procedimientos de producción estrictos y sometidos a un control de calidad que dan un preparado elegante de una calidad homogénea.</li><li>• Mayor estabilidad química y física.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No apta para lactantes ni pacientes en estado de coma.</li><li>• Manufactura compleja.</li><li>• Es necesaria la disgregación y disolución para liberar el principio activo y ejercer su efecto.</li><li>• Se puede afectar la biodisponibilidad debido a la baja hidrosolubilidad o poca permeabilidad del fármaco.</li><li>• Algunos fármacos pueden provocar efectos irritantes locales o cualquier otro tipo de reacción adversa sobre la mucosa gastrointestinal.</li></ul>

## 2.2 Componentes de las tabletas

Las tabletas además de fármaco o fármacos, contienen generalmente excipientes como:

- Diluyentes o materiales de carga, que aumentan el volumen aparente del polvo y el tamaño del comprimido.
- Aglutinantes o adhesivos, que promueven la adhesión de las partículas de la formulación y que mantiene la integridad de la tableta final.



- Disgregantes o agentes de desintegración, que promueven la desintegración de las tabletas, para aumentar la disponibilidad, consiguiendo la liberación del principio activo.
- Antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz y minimizan su desgaste.
- Deslizantes, facilitan el flujo del material en la tableta al disminuir la fricción entre los gránulos.
- Lubricantes, que ayudan a evitar que el material se adhiera a los punzones reduciendo la fricción entre las partículas durante la compresión y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz.
- Adyuvantes, tales como colorantes (óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo) y agentes aromatizantes (menta, limón, cereza).<sup>(12-16)</sup>

En el cuadro 2 se presentan los porcentajes teóricos en los que se utilizan los componentes de las tabletas y algunos ejemplos de los mismos.

*Cuadro 2. Excipientes: Componentes de tabletas. <sup>(16)</sup>*

<b>Excipiente</b>	<b>Porcentaje dentro de la formulación</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Diluentes</b>	1 - 99 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monohidrato de lactosa</li> <li>• Manitol</li> <li>• Celulosa microcristalina</li> </ul>
<b>Aglutinantes</b>	2 – 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilcelulosa</li> <li>• Hidroxipropilmetilcelulosa</li> <li>• Polivinil pirrolidona</li> </ul>
<b>Desintegrante</b>	1 – 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Croscarmelosa de sodio</li> <li>• Crospovidona</li> <li>• Glicolato sódico de almidón</li> </ul>

<b>Antiadherente</b>	5-10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estearato de magnesio</li> <li>• Talco</li> <li>• Almidón</li> </ul>
<b>Deslizantes</b>	1 – 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sílice</li> <li>• Estearato de magnesio</li> <li>• Talco</li> </ul>
<b>Lubricantes</b>	1 – 5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estearil fumarato de sodio</li> <li>• Acido esteárico</li> <li>• Talco</li> <li>• Estearato de magnesio</li> </ul>
<b>Adyuvantes</b>	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colorantes</li> <li>• Saborizantes</li> <li>• Edulcorantes</li> </ul>

### 2.3 Métodos de fabricación de tabletas

Las tabletas comprimidas se pueden obtener por métodos básicos: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa. <sup>(16)</sup>

#### 2.3.1 Granulación húmeda

La granulación en húmedo es un método ampliamente empleado, el cual implica el amasado de una mezcla de las partículas usando un líquido de granulación. El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Además de un aglutinante disuelto que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el gránulo esté seco. Algunos ejemplos de los excipientes mencionados se muestran en el cuadro 2.

Los pasos que se requieren son (a) el pesado y mezclado de los ingredientes, (b) preparación de un polvo humedecido o una masa húmeda, (c) formación del polvo humedecido en gránulos, (d) secado de la granulación, (e) el dimensionamiento de

la granulación en seco, (f) añadir el lubricante a la mezcla y (g) la formación de tabletas por compresión. <sup>(16)</sup>

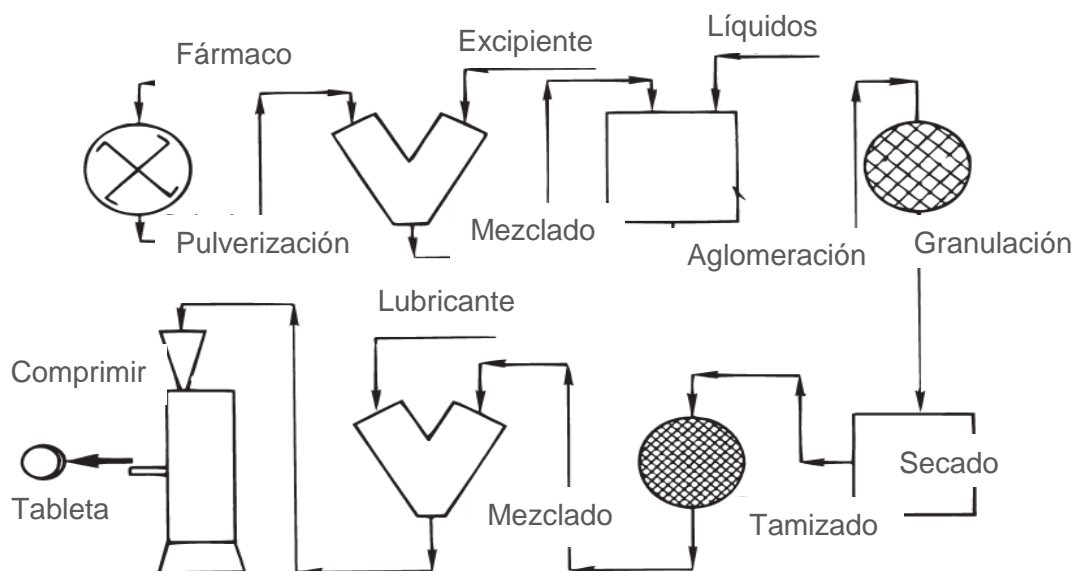


Figura 1. Granulación vía húmeda. <sup>(16)</sup>

Cuadro 3. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda. <sup>(13), (16), (19)</sup>

Ventajas	Desventajas
Permite el manejo mecánico sin perder la calidad de la mezcla.	Tamaño de partícula y solubilidad del principio activo, aumentando el tamaño de partícula, minimizando la superficie de contacto (afectando la disolución).
Mejora características de flujo de los polvos: aumento de tamaño y esfericidad de las partículas.	Distribución no uniforme de agentes aglutinantes o desintegrantes (se afecta la disolución y la dureza).
Mejora la cohesión durante y después de la compactación.	Segregación del principio activo inducida por amasado y secado (afectando uniformidad de contenido).

---

Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada.

Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad (afectando la estabilidad).

Permite la incorporación de líquidos a polvos.  
Hace de superficies hidrofóbicas más hidrofílicas.

Sobre lubricación (afectando la disolución).

Permite el recubrimiento de gránulos del principio activo, por lo tanto, mejora la estabilidad.

Permite el control de la forma y distribución de tamaño de partícula.

---

### 2.3.2 Granulación por vía seca (Doble compresión)

Por el método de granulación en seco, la mezcla en polvo se compacta en piezas de gran tamaño y posteriormente es clasificado en gránulos. Usando la aplicación de presión sin el uso intermedio de un líquido, para este método el ingrediente activo o el diluyente deben tener propiedades cohesivas. La granulación en seco es especialmente aplicable a materiales que se degradan en humedad o por las temperaturas elevadas requeridas para secar los gránulos. <sup>(16)</sup>

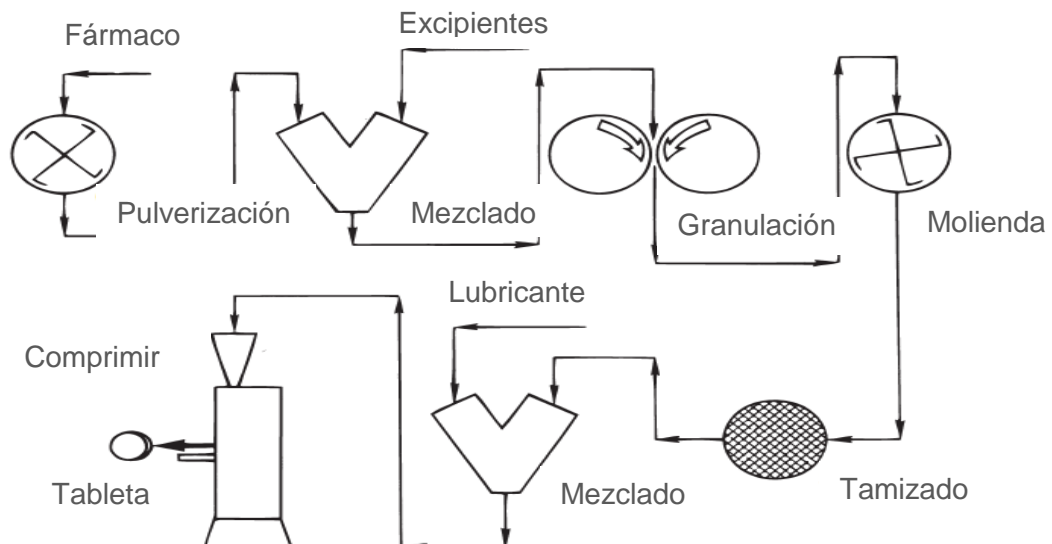


Figura 2. Granulación vía seca. <sup>(16)</sup>

Cuadro 4. Ventajas y desventajas de la granulación por vía seca. <sup>(13), (16), (19)</sup>

Ventajas	Desventajas
Permite la manipulación mecánica sin pérdida de los atributos de la mezcla.	Tamaño de partícula variable y problemas en la solubilidad de los principios activos, afectando la disolución.
Mejora el flujo de los polvos por aumento de tamaño de partícula.	No útil para tabletas con principios activos en bajas dosis.
Mejora la cohesión durante la compactación.	Posible sobre lubricación debido al empleo de agentes lubricantes pre y post compresión inicial.
Permite la granulación sin adición de líquidos o uso de calor.	Erosión y segregación de partículas.
Útil para fármacos sensibles al calor y la humedad.	Gran nivel de reprocesamiento.

### 2.3.3 Compresión directa

La compresión directa es la opción de manufactura más directa, fácil de controlar y menos costosa. Para la formación de comprimidos por compresión directa de productos químicos utiliza dos pasos principales de proceso, mezclado y compresión. El principio activo y los excipientes deben poseer propiedades de flujo libre y cohesivas que les permitan ser comprimidos directamente sin necesidad de granulación. <sup>(16)</sup>

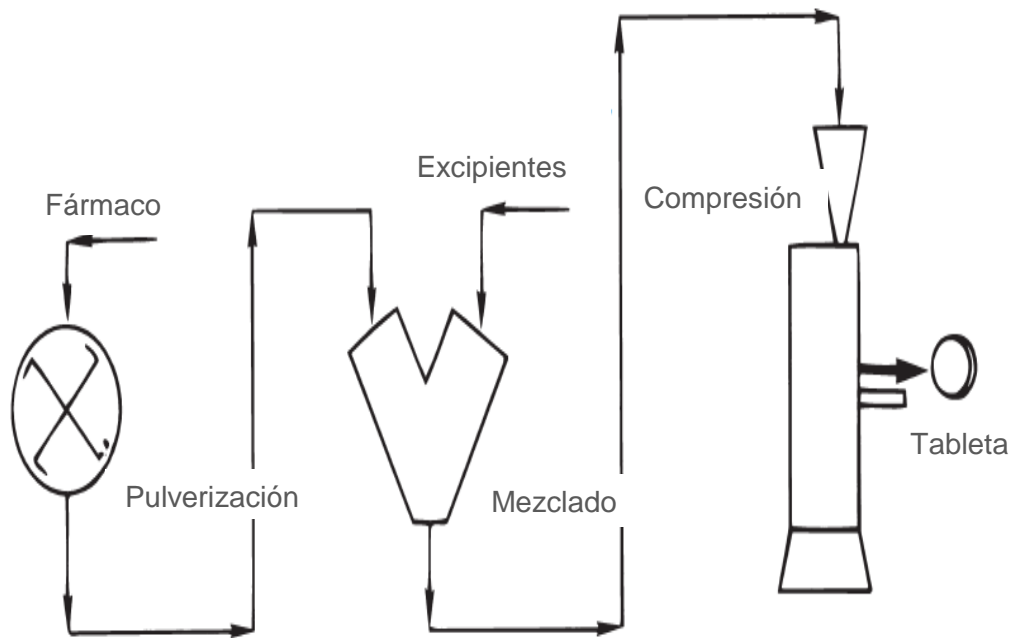


Figura 3. Granulación por compresión directa. <sup>(16)</sup>

Cuadro 5. Ventajas y desventajas de la granulación por compresión directa. <sup>(13), (16), (19)</sup>

Ventajas	Desventajas
Menor costo en instalaciones, tiempo, equipos, energía y espacio.	Es crítico el origen de las materias primas: exigencias de control de calidad.
Elimina problemas en el proceso de granulación debido a la humedad y temperatura (vía húmeda) y presión (vía seca).	Dificultad en alcanzar dureza en comprimidos con alto contenido de principio activo.
Facilita la desintegración del comprimido en las partículas originales del principio activo.	Distribución no homogénea del principio activo, en bajas dosis, debido al mal mezclado.
Disminuye la disparidad de tamaño de partícula en la formulación.	Aumento de tamaño de partícula para aumentar la fluidez del principio activo en

	dosis altas (disminuye la velocidad de disolución).
Proporciona mayor estabilidad física y química frente al envejecimiento.	Sobre lubricación por exceso de mezclado (disminución de la velocidad de disolución). Necesidad de pre compresión para comprimidos con alto contenido de principio activo.

En la industria farmacéutica existen excipientes o principios activos utilizados en la fabricación de tabletas por compresión directa, llamados *fármacos co-procesados* y/o *excipientes co-procesados*. Los cuales son modificados físicamente sin perder su estabilidad ni estructura química, combinándolos con uno o más excipientes utilizados en el proceso de compresión directa (excipientes CD) y dependiendo del porcentaje de excipientes usados en su proceso puede ser 80%, 90% entre otros, lo que quiere decir que son 20-10% de fármaco y el resto son los excipientes que ayudan a mejorar sus características. <sup>(17)</sup>

Entre los excipientes co-procesados se encuentran al Ludipress, Kollidon, Kollidon CL, Advantose FS, Cellactose, Ludiflash, Pharmatose, StarLac, entre otros. <sup>(17)</sup>

La compresibilidad y la fluidez del polvo son los factores clave en la selección de un método de tableteado. <sup>(18)</sup>

*Cuadro 6. Selección del método de tableteado según la fluidez y compresibilidad del polvo. <sup>(18)</sup>*

		Compresibilidad	
		Alta	Baja
Fluidez	Alta	Compresión directa	Granulación húmeda
	Baja	Granulación seca	

## 2.4 Problemas en la fabricación de tabletas

Durante el proceso de tableteado pueden surgir varios problemas técnicos entre los cuales destacan:

*Cuadro 7. Problemas durante el proceso de tableteado. (13), (19)*

Problema	Causa	Solución
<b>Adherencia a los punzones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Excesiva humedad de la mezcla</li><li>• Punzones dañados o insuficientemente pulidos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Supervisar secado de gránulos</li><li>• Controlar velocidad de la tableteadora</li></ul>
<b>Escasa dureza</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Presión demasiado baja</li><li>• Insuficiente disgregante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Controlar la fuerza de compresión</li></ul>
<b>Excesiva dureza</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Exceso de aglutinantes</li><li>• Excesiva presión de compactación</li><li>• Poca humectación del granulado</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Supervisar la cantidad de aglutinante</li><li>• Supervisar la fuerza de compresión</li></ul>
<b>Fragilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Falta de aglutinantes</li><li>• Insuficiente presión de compactación</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluar el aumento de aglutinante en la formulación</li></ul>
<b>Inexactitud de dosis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Variación importante en el peso y dosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Supervisar proceso de mezclado</li><li>• Controlar peso de las tabletas</li></ul>

Tales problemas están relacionados con las propiedades del polvo destinado a formar los comprimidos y también con el diseño y condiciones de la tableteadora, por lo cual es de suma importancia comprobar que el polvo posea propiedades técnicas adecuadas y que se utiliza una tableteadora bien acondicionada. (20)



## 2.5 Controles de calidad para tabletas

La calidad es la relación entre las propiedades de un producto y el objetivo que tienen que satisfacer: una necesidad al consumidor. Para poder fabricar medicamentos de calidad se ha establecido un conjunto de actividades para garantizar que dichos medicamentos respondan a su uso previsto. Se han implementado sistemas de calidad, necesarios y acordes con la idea de que la calidad de un medicamento se crea desde el inicio de su proceso de producción. <sup>(21)</sup>

Las pruebas de control de calidad en producto terminado aplicables a tabletas son las siguientes: <sup>(22)</sup>

*Cuadro 8. Controles de Calidad para formas farmacéuticas sólidas según la NOM-073-SSA1-2015 <sup>(22)</sup>*

<b>Producto intermedio</b>	<b>Producto terminado</b>
Apariencia	Apariencia
Color	Color
Ensayos de identidad	Ensayos de identidad
Reología de sólidos	Peso promedio
Humedad	Variación de peso
Tamaño de partícula	Uniformidad de contenido
Valoración	Desintegración
	Disolución
	Dureza
	Humedad
	Friabilidad
	Valoración

## 2.6 Validación de métodos analíticos

Para el desarrollo farmacéutico de un nuevo medicamento es imprescindible el utilizar un método analítico que permita cuantificar el ingrediente activo de una formulación. Para asegurar la confiabilidad, los métodos analíticos se someten a un proceso de validación. <sup>(23)</sup>

La validación de los métodos analíticos se fundamenta en la determinación de diversos parámetros, que se aplican de acuerdo con la categoría a la que pertenezcan. <sup>(11)</sup>

*Cuadro 9. Validación de un método analítico de acuerdo al Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. Guía de validación 2002.*

Características de desempeño	Categoría 1	Categoría 2		Categoría 3	Categoría 4
		Cuantitativas	Pruebas límite		
Verificación del sistema	*	*	*	*	NO
Precisión del sistema	SI	SI	*		NO
Linealidad del sistema	SI	SI	*	*	NO
Especificidad/Selectividad	SI	SI	SI	*	SI
Exactitud del método	SI	SI	*	*	NO
Linealidad del método	SI	SI	*	*	NO
Precisión del método	SI	SI	NO	SI	NO
Límite de detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Tolerancia	*	*	*	*	*
Robustez	*	*	*	*	*

\*Puede ser necesario dependiendo la naturaleza del método

Los métodos analíticos se clasifican en cuatro categorías, ya que requieren de diferentes esquemas de estudio:

### **Categoría 1.**

Métodos analíticos para cuantificar a un componente específico en muestras de producto terminado o en pruebas de estabilidad, ya sea en fármacos, activos o preparados farmacéuticos, u otros analitos de interés.

### **Categoría 2.**

Métodos analíticos para la determinación de impurezas en muestras de fármacos, preparados farmacéuticos y aditivos.

### **Categoría 3.**

Métodos analíticos utilizados en la determinación de un analito en una muestra con el objetivo de evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico.

### **Categoría 4.**

Pruebas de identificación de un analito en muestras de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos cuyo propósito es establecer la presencia del analito de interés. <sup>(11)</sup>

#### **2.6.1 Características de desempeño analítico**

En la fase del desarrollo del método, las características de desempeño y sus criterios de aceptación deben ser establecidos. <sup>(11)</sup>

*Precisión del sistema.* Es el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida.

*Linealidad del sistema.* Es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito se ajustan al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica.

*Especificidad/Selectividad del método.* Permite investigar la influencia de otros componentes de la muestra en las determinaciones cualitativas o cuantitativas de un método analítico.

*Exactitud del método.* Es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.

*Linealidad e intervalo del método.* Es el intervalo comprendido entre las concentraciones superior e inferior del analito y para el que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de precisión, exactitud y linealidad.

*Precisión del método.* Es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas o bajo diferentes condiciones analíticas, utilizando una muestra homogénea. <sup>(11)</sup>

### 3. IBUPROFENO

#### 3.1 Propiedades generales:

- Fórmula:  $C_{13}H_{18}O_2$
- Peso molecular: 206.3 g/mol
- Nombre químico: Ácido (2RS)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico
- Fórmula desarrollada:

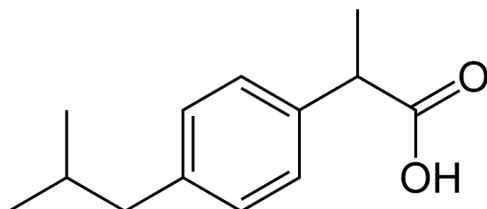


Figura 4. Molécula de Ibuprofeno.

#### 3.2 Propiedades físicas

- Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, cristales incoloros.
- Olor: Olor característico. <sup>(11, 24, 25)</sup>

#### 3.3 Propiedades químicas

- Reactividad química (principales grupos funcionales a reaccionar): <sup>(26)</sup>

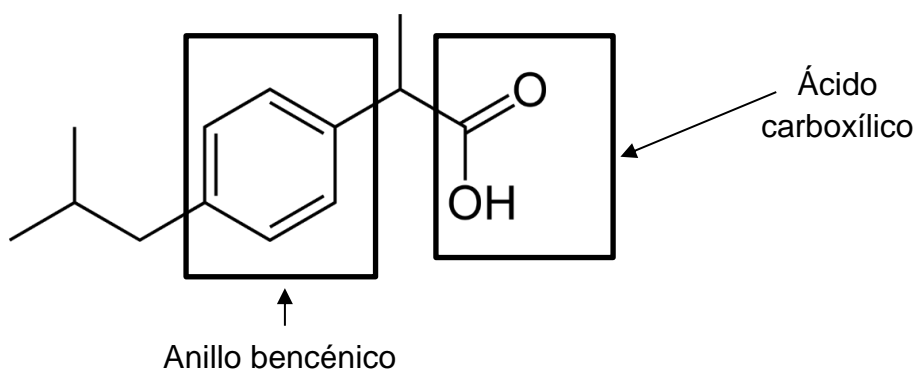


Figura 5. Grupos funcionales de Ibuprofeno

La reactividad de un ácido carboxílico está marcada en primer lugar, por la elevada acidez del hidroxilo, y en segundo por la electrofilia del carbono carboxílico.

La acidez del grupo carboxílico suele interferir casi siempre en las reacciones que quieran llevar con medio básico, neutralizando la base. Por tanto, el ataque nucleofílico al carbono carbonílico deberá hacerse en medio ácido.

Los sustituyentes afectan la reactividad del anillo aromático, activándolo, haciéndolo más reactivo y algunos, desactivan el anillo, haciéndolo menos reactivo que el benceno. <sup>(26)</sup>

### Incompatibilidad

Materias a evitar: Agentes oxidantes, bases, agentes reductivos, productos de descomposición, combustión peligrosa, humos tóxicos de monóxido de carbono y dióxido de carbono. No ocurre polimerización peligrosa. <sup>(27)</sup>

### Vías de degradación

El Ibuprofeno es sensible a la oxidación y foto degradación.

El proceso fotoquímico primario más significativo de la posición del enlace carbono – carbono (C-C) a un grupo carboxílico. Los procesos secundarios posteriores (abstracción de hidrógeno, dimerización, incorporación de etanol o reacción con el oxígeno) pueden explicar la formación de diferentes foto productos. <sup>(26, 28)</sup>

### 3.4 Propiedades fisicoquímicas.

- Solubilidad. Prácticamente insoluble en agua. Fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metilo. Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y carbonatos. <sup>(11)</sup>
- Punto de fusión: 75-77 °C.
- pKa 4.91 <sup>(29)</sup>

### 3.5 Espectro de absorción infrarrojo IR

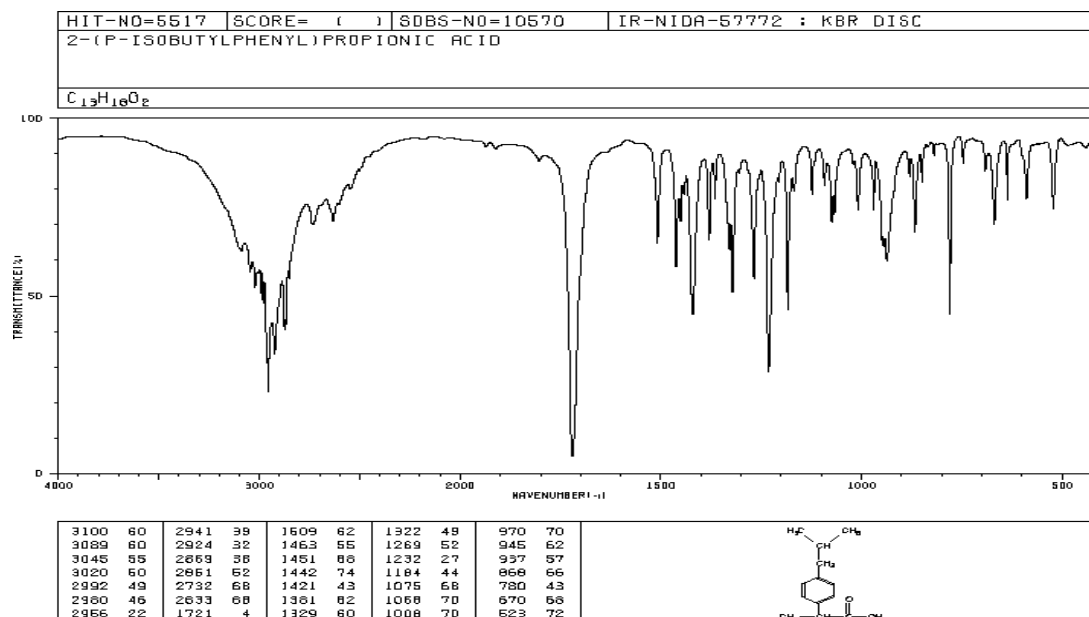


Figura 6. Espectro de absorción IR de Ibuprofeno en pastilla de KBr. (30)

### 3.6 Espectro de absorción Ultravioleta (UV)

Solución alcalina 265 (A<sub>1</sub>= 110a), 273 nm.

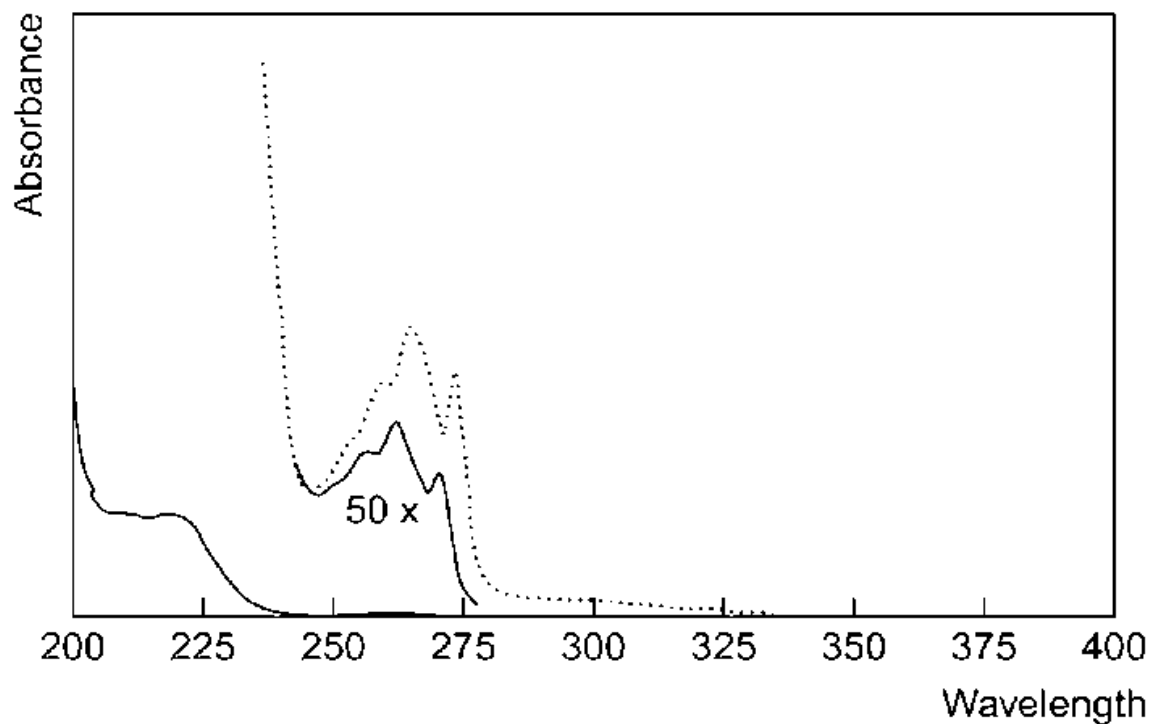


Figura 7. Espectro de absorción UV de Ibuprofeno, solvente NaOH. (25)

### **3.7 Acción farmacológica**

El Ibuprofeno se usa para aliviar el dolor, la sensibilidad, la inflamación y la rigidez ocasionados por la osteoporosis (artritis debida a la degradación del revestimiento de las articulaciones) y la artritis reumatoide (Inflamación del revestimiento de las articulaciones). También se usa para aliviar dolores leves y moderados, como el dolor menstrual, bajar la fiebre y dolores de cabeza, musculares, molestias del resfriado, dolor de dientes y de la espalda. <sup>(31)</sup>

### **3.8 Farmacocinética**

El Ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, presenta doce picos de concentraciones plasmáticas de 1 a 2 horas después de la administración. Su vida media de eliminación es de unas 2 horas aproximadamente. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

El Ibuprofeno en el hígado, da lugar a dos metabolitos inactivos que, junto con el Ibuprofeno, se excretan por vía renal inactivos o conjugados. La excreción renal es rápida y completa. <sup>(32)</sup>

### **3.9 Dosis y vía de administración**

Vía de administración: Oral.

Administración: Adultos: Uso antiinflamatorio, las dosis concentradas es de 1200 a 1800 mg/día. La dosis total diaria no debe exceder de 2400 mg.

Uso analgésico o antipirético: 400-600 mg cada 4 o 6 horas. <sup>(33)</sup>



## 4. CLORHIDRATO DE FENILEFRINA

### 4.1 Propiedades generales

- Nombre genérico: Clorhidrato de Fenilefrina
- Nombre químico: Clorhidrato de (R)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminoetanol
- Fórmula condensada:  $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$
- Peso molecular: 203.67 g/mol
- Fórmula desarrollada: <sup>(11)</sup>

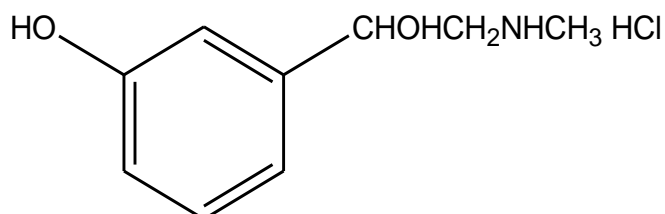


Figura 8. Molécula de Clorhidrato de Fenilefrina

### 4.2 Propiedades físicas

Descripción: Cristales blancos o casi blancos. <sup>(11)</sup>

### 4.3 Propiedades químicas

Reactividad química <sup>(26)</sup>

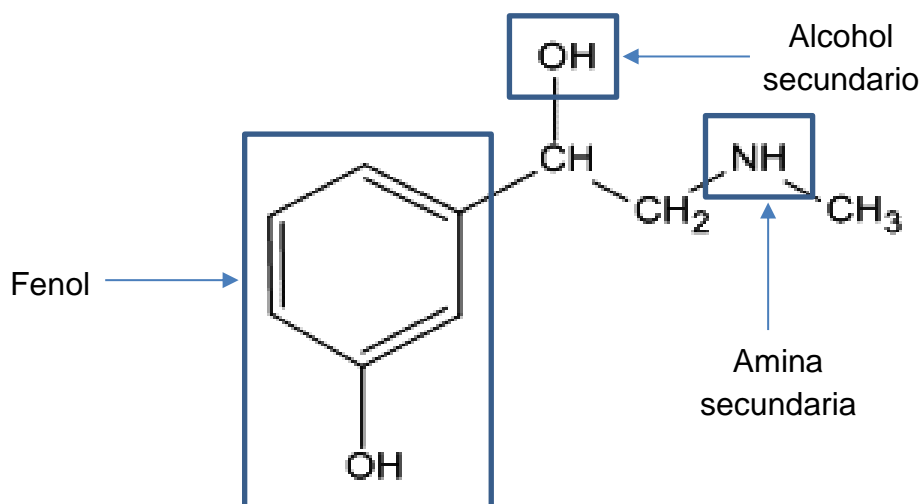


Figura 9. Grupos funcionales de Clorhidrato de Fenilefrina.

## Incompatibilidades

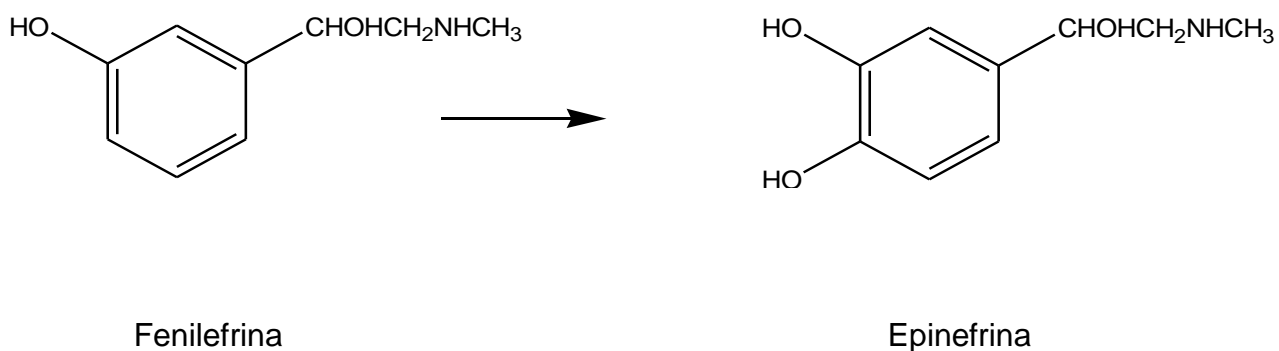
No combinar con álcalis, butacaína, sales ferrosas, metales, o agentes oxidantes.

(11)

## Vías de degradación

Hidroxilación fotoquímica. Evidenciado por una decoloración marrón y en última instancia, la formación de un oscuro precipitado marrón, un pigmento melanina. La decoloración se acelera por la luz, pero se produce eventualmente incluso en soluciones protegidas de la luz. (27, 28)

Reacción química de hidroxilación fotoquímica: (28)



## 4.4 Propiedades fisicoquímicas

- Solubilidad: Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol, casi insoluble en éter dietílico
- Punto de fusión: 140 – 145 °C.
- pKa<sub>1</sub>: 8.97, pKa<sub>2</sub>: 9.84 (29)
- Coeficiente de partición: -0.31 (25)

## 4.5 Espectro de absorción Infrarrojo (IR)

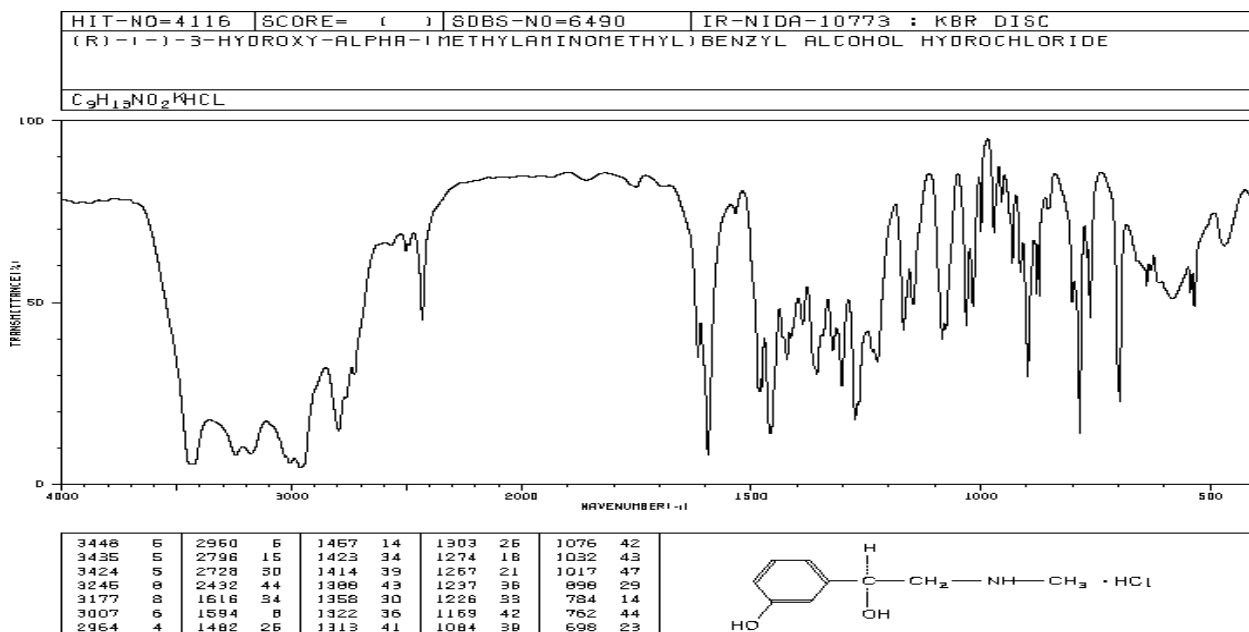


Figura 10. Espectro de absorción IR de Clorhidrato de Fenilefrina en pastilla de KBr. (30)

## 4.6 Espectro de absorción Ultravioleta (UV)

Solución ácida 273 nm ( $A_1 = 110a$ ); solución alcalina 238 nm ( $A_1 = 534a$ ), 291 nm ( $A_1 = 182a$ ).

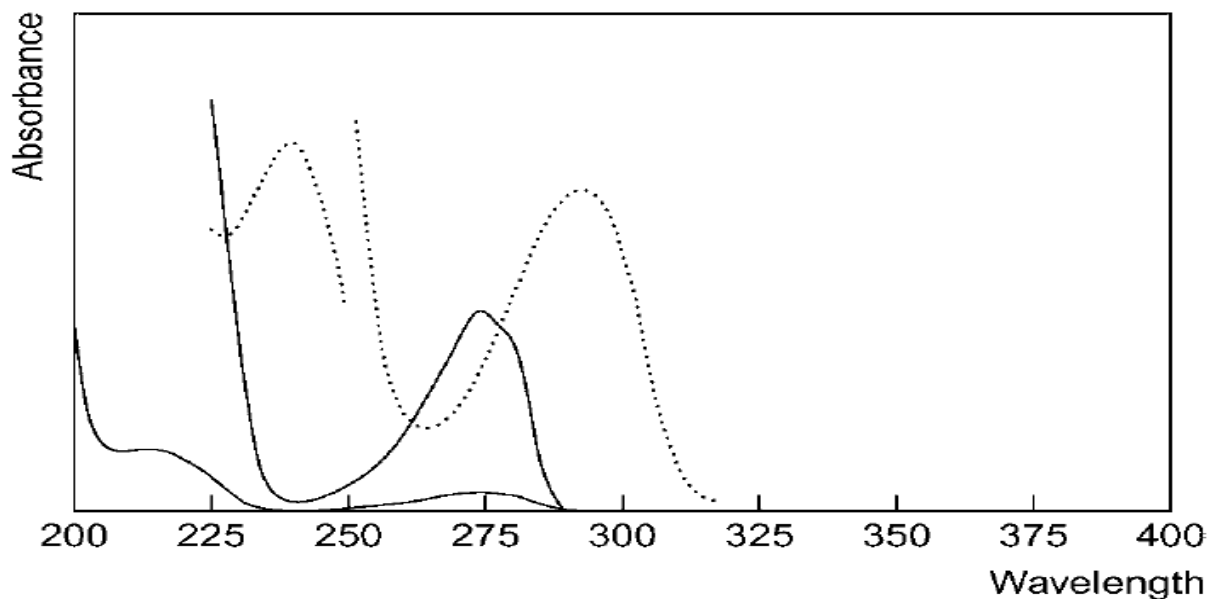


Figura 11. Espectro de absorción UV de Clorhidrato de Fenilefrina, solvente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 M. (25)

#### **4.7 Acción Farmacológica**

El Clorhidrato de Fenilefrina es una amina simpaticomimética. Utilizada como antiarrítmico, descongestionante, vasoconstrictor, vasopresor.

Estimula directamente los receptores alfa-adrenérgicos e inhibe la adenilato ciclasa enzima intracelular, que después inhibe la producción de AMPc. La inhibición de la AMPc provoca constricción venosa y arterial y aumenta la resistencia vascular periférica y la presión arterial sistólica.

De uso intranasal, estimula directamente los receptores alfa-adrenérgicos en la mucosa nasal, constricción de los vasos de la zona y la disminución de flujo de sangre y edema de la mucosa. <sup>(31)</sup>

#### **4.8 Farmacocinética**

La fenilefrina es completamente absorbida después de la administración oral y experimenta un extenso metabolismo de primer paso en la pared intestinal. Después de la administración oral de fenilefrina (1 o 78 mg), las concentraciones séricas máximas se producen a 0.75-2 horas.

La fenilefrina y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. Dentro de las primeras 24 horas, después de la administración oral, se excreta aproximadamente el 80% de la dosis en la orina y de un 20% a 30% en forma de metabolitos. <sup>(32)</sup>

#### **4.9 Dosis y vías de administración**

1. Fenilefrina como vasopresor para adultos:

- Vía Intramuscular (IM) o subcutánea: 2 mg a 5 mg
- Vía Intravenosa (IV): 0.2 mg.

2. Fenilefrina para hipotensión severa y shock:

- Infusión Intravenosa (IV): 10mg en 500 mL de solución glucosada al 5%.

3. Dosis pediátricas de fenilefrina como vasopresor 0.1 mg/kg, repetidos en 1 o 2 horas si es necesario. <sup>(33)</sup>

## 5. TABLETAS DE IBUPROFENO CON CLORHIDRATO DE FENILEFRINA

Según la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual en su página oficial (disponible en <http://www.wipo.int/patents/es/>), una patente es un derecho exclusivo que se concede sobre una invención que faculta a su titular a decidir si la invención puede ser utilizada por terceros y en qué forma. Como contrapartida de ese derecho, en el documento de patente publicado, el titular de la patente pone a disposición del público la información técnica relativa de la invención.

Con base en esta información, se realizó una investigación con el fin de encontrar las patentes registradas de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en diferentes bases de datos.

Se realizó la búsqueda de las posibles patentes de las tabletas en la base de datos en *uspto United States Patent and Trademark Office* (uspto, 2018) sin encontrar registros que validaran una patente de dichas tabletas, como se muestra en la siguiente figura:

The image shows two screenshots of the USPTO Patent Full-Text and Image Database search interface. The top screenshot shows the search form with the following details:

- Header: [USPTO PATENT FULL-TEXT AND IMAGE DATABASE](#)
- Navigation buttons: Home, Quick, Advanced, Pat Num, Help, View Cart
- Status: Data current through April 3, 2018..
- Query: [Help]
- Term 1: IBUPROFEN in Field 1: Title
- AND
- Term 2: PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE in Field 2: Title
- Select years: [Help] 1976 to present [full-text]
- Buttons: Search, Restablecer
- Footnote: Patents from 1790 through 1975 are searchable only by Issue Date, Patent Number, and Current US Classification. When searching for specific numbers in the Patent Number field, utility patent numbers are entered as one to eight numbers in length, excluding commas (which are optional, as are leading zeroes).

The bottom screenshot shows the search results:

- Header: [USPTO PATENT FULL-TEXT AND IMAGE DATABASE](#)
- Navigation buttons: Help, Home, Quick, Advanced, Pat Num, Order Copy, PTDLS
- Status: Searching US Patents Text Collection ...
- Results of Search in US Patents Text Collection db for: TTL/IBUPROFEN AND TTL/"PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE": 0 patents.
- Message: No patents have matched your query
- Refine Search: TTL/IBUPROFEN AND TTL/"PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE"

Figura 12. Búsqueda de patente de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en *uspto*.

Posteriormente se realizó la misma búsqueda en *European Patent Office* (European Patent Office, 2018) en su página oficial donde tampoco se encontraron patentes registradas de las tabletas.

#### Advanced search

Find my term(s)  
All of these words  
ibuprofen and phenylephrine hydrochloride

This exact phrase  
tablets

Find my term(s)  
in the title of the page

Any of these words

None of these words

File formats  
All

Search

allintitle: ibuprofen and phenylephrine hydrochloride "tablets"

+ Advanced search

No results for "allintitle: ibuprofen and phenylephrine hydrochloride "tablets" found.

Suggestions:

- Make sure all words are spelled correctly.
- Try different keywords.
- Try more general keywords.

Figura 13. Búsqueda de patente de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en *European Patent Office*.

Debido a que no se tuvo éxito en la búsqueda de patentes registradas de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina, se realizó la búsqueda del registro de tabletas en la página oficial de la FDA U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, en su página oficial, donde se encontraron dos registros de tabletas de diferentes laboratorios: *Pfizer* y *Perrigo R y D*.

### Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

SHARE TWEET LINKEDIN PIN IT EMAIL PRINT

[Home](#) | [Modify Search](#)

Search Results for Proprietary Name, Active Ingredient or Application Number: **IBUPROFEN; PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE**

4 records returned

RX  OTC  DISCN

Display 50 records per page

Search for text in the table:

Mkt. Status	Active Ingredient	Proprietary Name	Appl No	Dosage Form	Route	Strength	TE Code	RLD	RS	Applicant Holder
OTC	IBUPROFEN; PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	ADVIL CONGESTION RELIEF	<a href="#">N022565</a>	TABLET	ORAL	200MG; 10MG		RLD	RS	PFIZER INC
OTC	IBUPROFEN; PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	IBUPROFEN AND PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	<a href="#">A203200</a>	TABLET	ORAL	200MG; 10MG				PERRIGO R AND D CO

Figura 14. Búsqueda de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en *FDA, Orange Book*

Como se observa en la figura 14, ambos productos se encuentran registrados: con una NDA (Nueva aplicación de medicamentos, por sus siglas en inglés) 022565 para *Pfizer*, la cual es el vehículo a través del cual los patrocinadores de medicamentos proponen formalmente que la FDA apruebe un nuevo medicamento seguro y eficaz en sus usos propuestos con beneficios que superan los riesgos, con la finalidad de venta y comercialización en los EE. UU. Para el caso de las tabletas de *Perrigo R y D*, el registro se encuentra con una ANDA (Nueva solicitud abreviada de medicamentos, por sus siglas en inglés) 203200 que contiene datos que se envían a la FDA para la revisión y posible aprobación de un medicamento genérico. Una vez aprobado, se puede fabricar y comercializar el producto de medicamento genérico para proporcionar una alternativa segura, efectiva y de menor costo al medicamento de marca al que hace referencia. <sup>(34)</sup>

## 5.1 Presentaciones comerciales

### 1. Advil® Congestion Relief

Cada comprimido contiene: Ibuprofeno 200.0 mg, Fenilefrina Clorhidrato 10.0 mg

- Laboratorio: Pfizer
- Fecha de aprobación: 27 de mayo 2010. Fármaco con evaluaciones de equivalencia terapéutica: producto aprobado. Fármaco autorizado de referencia.
- Acción farmacológica: antigripal. <sup>(33, 35)</sup>

### 2. Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina

Cada comprimido contiene: Ibuprofeno 200.0 mg, Fenilefrina Clorhidrato 10.0 mg

- Laboratorio: PERRIGO R y D
- Fecha de aprobación: 03 de julio 2014. Fármaco con evaluaciones de equivalencia terapéutica: producto aprobado. Fármaco no autorizado de referencia.
- Acción farmacológica: antigripal. <sup>(33, 35)</sup>

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un nuevo mercado que emerge cada vez con más fuerza en la industria farmacéutica es el de los medicamentos genéricos. Este tipo de medicamentos, al igual que tiene una gran demanda en la población, también tiene una de las limitantes más fuertes, como lo es el derecho de la patente. Lo cual condiciona la implementación de los medicamentos genéricos en el mercado hasta el término de la vigencia de la patente del medicamento original. Para contrarrestar estos efectos, las farmacéuticas dueñas de patentes que están por expirar, suelen solicitar de nuevo la patente con algunas modificaciones al medicamento e incluso desarrollar formulaciones genéricas de la misma con el fin de no tener pérdidas e incrementar la productividad de su empresa. <sup>(36)</sup>

Por lo tanto, el desarrollo de medicamentos es uno de los más importantes en la industria farmacéutica ya que contribuye a la salud de la población, al prevenir o dar tratamiento a enfermedades. El desarrollo de medicamentos involucra principalmente las etapas de preformulación y formulación. En la etapa de preformulación se caracteriza a los principios activos de acuerdo con sus propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas y mecánicas, así como los estudios de estabilidad y compatibilidad entre principios activos y excipientes. La etapa de formulación se basa en los resultados obtenidos en la etapa de preformulación, con los cuales se realizan formulaciones tentativas y con ello se elige la formulación y el método de fabricación más adecuado para los principios activos, obteniendo un producto que cumpla con los requerimientos de calidad, eficacia, seguridad y estabilidad.

Los medicamentos antigripales son de alta demanda, sobre todo en temporada invernal o en cambios climáticos. Existen diferentes marcas comerciales, pero muchos de ellos tienen como desventaja que provocan somnolencia o la mayoría contienen paracetamol, el cual causa daño hepático por uso prolongado. Actualmente existen en el mercado, tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina del Laboratorio *Pfizer* y Laboratorio *PERRIGO R y D*, que actúan



farmacológicamente como antigripales; ambas presentaciones no se distribuyen en México, sólo en Estados Unidos. Por tal motivo, en el presente trabajo se desarrollarán, con base en estudios de preformulación y formulación, tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina, que garanticen la estabilidad física, química y fisicoquímica de la forma farmacéutica, además de contar con el cumplimiento de los requerimientos normativos y parámetros de calidad previamente establecidos. Dicha formulación no será revelada por completo en este trabajo, debido a que existen registros de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina y el desarrollo es sólo con fines de docencia. Una vez establecida la orden maestra de fabricación será propuesta para el módulo de Tecnología Farmacéutica II.

Es importante mencionar que la formulación desarrollada en el presente trabajo puede ser una alternativa a los antigripales ya existentes en el mercado, teniendo como ventajas que no produce sueño y puede indicarse en pacientes que tienen restringido el uso del paracetamol.

#### **IV. HIPÓTESIS**

Realizando estudios de preformulación y formulación se seleccionarán los excipientes y el método de fabricación más adecuados para obtener tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina que sean química y físicamente estables.

#### **V. OBJETIVOS**

##### **Objetivo general**

Desarrollar los estudios de preformulación y formulación para obtener tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina como antigripal, que cumplan con los parámetros de calidad establecidos para dicha forma farmacéutica.

##### **Objetivos particulares**

- Realizar la caracterización, estabilidad y compatibilidad fármacos-excipientes.
- Establecer la formulación y método de fabricación de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina que cumpla con los parámetros de calidad normativos establecidos.
- Establecer la orden maestra de fabricación para tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina.
- Desarrollar y validar los métodos analíticos para cuantificar Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina en la formulación.

## VI. MATERIAL Y EQUIPO

### 1. Material

- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Algodón
- Anillos de acero
- Bolsas de polietileno transparentes
- Bureta con llave de teflón
- Cámaras de elución
- Celdas de cuarzo
- Charolas de acero inoxidable
- Cubreobjetos
- Desecador
- Embudo de acero inoxidable
- Embudos de vidrio
- Espátula de acero inoxidable
- Etiquetas
- Frascos de vidrio
- Gradilla
- Hojas milimétricas
- Mallas de acero inoxidable No. 10, 20, 30 40
- Matraces volumétricos
- Matraces yodométricos
- 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 vidrio
- Porta objetos
- Probetas graduadas de 50, 100, 1000 mL
- Probetas graduadas con tapón esmerilado de 25, 50 mL
- Regla
- Soporte universal
- Tamices no. 20, 40, 60, 80, 100, 120
- Tubos capilares
- Tubos de ensayo
- Vaso de precipitado
- Vidrio de reloj

## **2. Instrumentos**

- Fishers-Johns Melting Point Apparatus
- Balanza analítica Mettler Toledo ME 204
- Balanza semianalítica Mettler Toledo PC 2000
- Cronómetro
- Durómetro ERWEKA TBH 125D
- Espectrofotómetro Hitachi U-2900
- Potenciómetro HI 2550 pH/ORP & EC/TDS/NaCl Mettler
- Termobalanza Shimadzu MOC63u
- Termohigrómetro Traceable
- Termómetro -10°C a 250°C

### 3. Equipos

- Cámara de humedad
- Cámara de luz blanca
- Cámaras de estabilidad de 20°C, 30°C y 40°C/75% HR
- Desintegrador Tester BJ-2
- Disolutor Agilent 708-DS
- 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 Piccola Modelo 17677301

### 4. Reactivos

- Sólidos (grado analítico)
  - Bicarbonato de sodio
  - Sílica gel
  - Fosfato monobásico de potasio
  - Hidróxido de sodio
  - Sílica gel como agente desecante
  - Yoduro de potasio
  - Zinc metálico
  - Dicromato de potasio

- Líquidos (grado analítico)
  - Acetato de etilo
  - Ácido acético
  - Ácido clorhídrico
  - Peróxido de hidrógeno 30%
  - Agua destilada
  - n-Butanol
  - Cloruro de metileno
  - Etanol
  - Hexano
  - Metanol
  - Solución amortiguadora pH 4
  - Solución amortiguadora pH 7
  - Solución amortiguadora pH 10

## **5. Insumos (grado farmacéutico)**

- Ibuprofeno CD 90%. Proveedor Helm de México S.A. de C.V. Lote No. 0514/016/90P/PII
- Clorhidrato de Fenilefrina. Proveedor Schering-Plough. Lote No. 1025967
- Diluyente 1
- Diluyente 2
- Diluyente 3
- Aglutinante 1
- Aglutinante 2
- Aglutinante 3
- Desintegrante 1
- Desintegrante 2
- Antiadherente 1
- Antiadherente 2

- Antiadherente 3
- Diluente CD 4
- Diluente CD 5
- Diluente CD 6

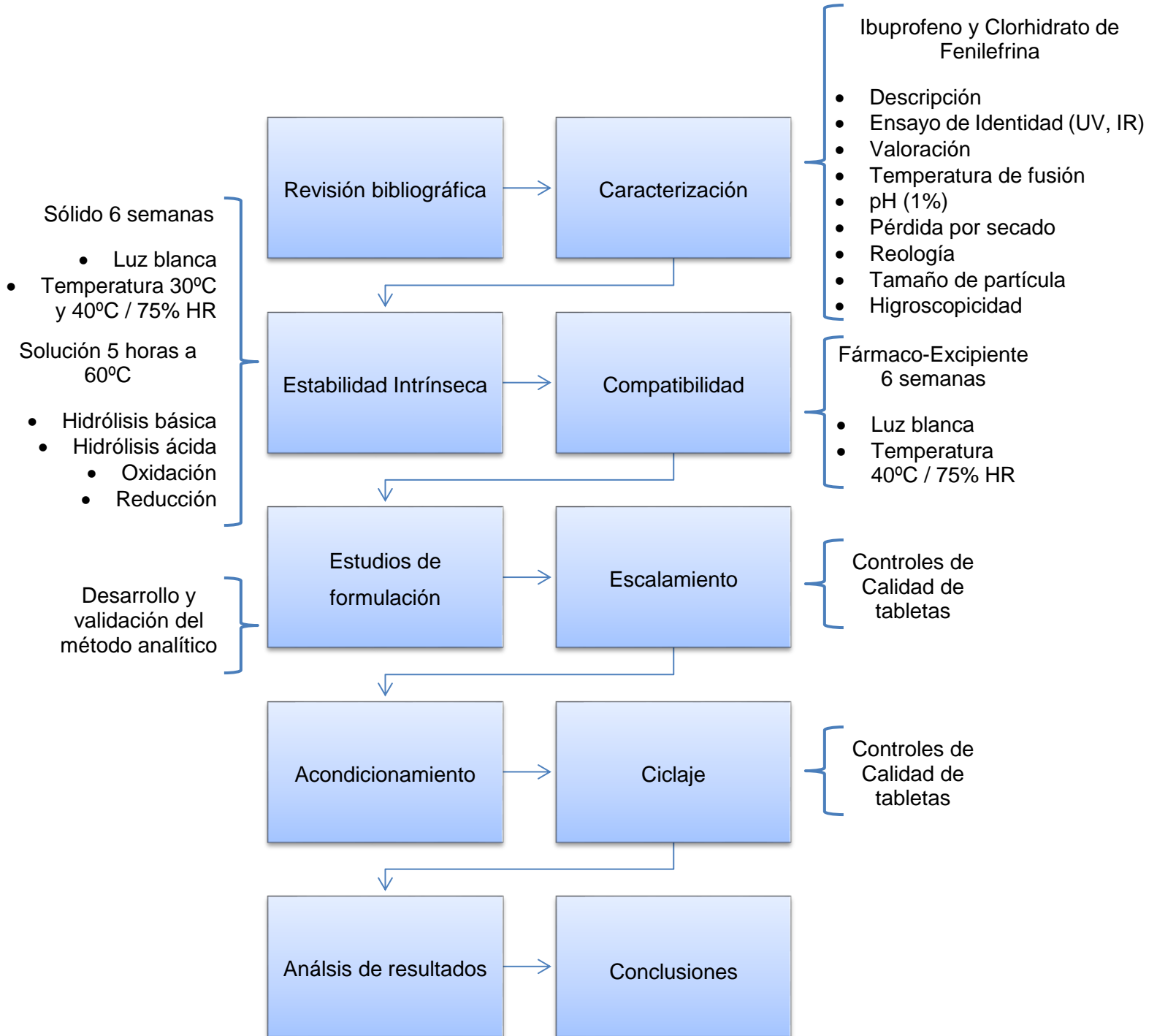
## **6. Soluciones preparadas**

- Solución valorada de bromo 0.08N
- SR de Yoduro de potasio
- SI de almidón soluble
- Solución valorada de tiosulfato de sodio 0.08 N
- Ácido clorhídrico (HCl) 2 N
- Hidróxido de sodio (NaOH) 2 N
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2
- Solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M

Nota. Todas las soluciones fueron preparadas de acuerdo con la FEUM 11a edición.

## VII. METODOLOGÍA

### 1. Diagrama de flujo





## **2. Método**

### **2.1 Revisión bibliográfica**

Se revisaron diferentes fuentes bibliográficas como libros, artículos científicos y se clasificó la información necesaria para sustentar el proyecto.

### **2.2 Preformulación**

Las siguientes pruebas se realizaron a los principios activos Clorhidrato de Fenilefrina e Ibuprofeno CD90% para conocer sus propiedades fisicoquímicas:

#### **2.2.1 Caracterización**

La caracterización se realizó de acuerdo con los Métodos Generales de Análisis de la FEUM 11a edición, USP 36 edición y certificado de análisis del proveedor del principio activo.

##### **a. Descripción**

Se describieron las características físicas del principio activo como color y apariencia.

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

- Espectroscopia infrarroja (MGA 0351) <sup>(11)</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 Ultravioleta (MGA 0361) <sup>(11)</sup>

Para la preparación del estándar de Ibuprofeno se pesaron 15 mg de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL donde se disolvió y aforó con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con metanol. Esta solución tiene una concentración de 12 µg/mL.

Para la preparación del estándar de Clorhidrato de Fenilefrina se pesaron 20 mg de Clorhidrato de Fenilefrina y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL donde se disolvió y aforó con agua, se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con agua. Esta solución tiene una concentración de 64 µg/mL.

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

Se pesaron 16.6 mg de Ibuprofeno CD 90% y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL donde se adicionaron 25 mL de metanol y se sonicó la muestra durante 15 min. Posteriormente se aforó con metanol, se filtró y se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con metanol. Esta solución tiene una concentración de 12 µg/mL.

Se pesaron 20 mg de Clorhidrato de Fenilefrina y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL donde se disolvió con 15 mL de agua y se sonicó la muestra durante 15 min. Posteriormente se aforó con agua y se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con agua. Esta solución tiene una concentración de 64 µg/mL.

Estas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro el cual se programó en un intervalo de 200 a 300 nm, utilizando como blanco agua para las muestras de Clorhidrato de Fenilefrina y metanol para las muestras de Ibuprofeno.

### **c. Temperatura de fusión (MGA 0471) <sup>(11)</sup>**

Se colocó en el disco del aparato Fisher Jonhs dos cubreobjetos y entre estos una muestra de cada uno de los principios activos. Se calentó el disco regulando la velocidad y se observó el momento de la fusión con ayuda de la lupa que está integrada al equipo y tomando lectura en el termómetro.

#### **d. Pérdida por secado**

Se colocó en la charola de la termobalanza 1.0 g de cada uno de los principios activos. Se utilizó el programa 3 de la termobalanza (80°C durante 10 min) y una vez transcurrido el tiempo se tomó lectura de porcentaje de humedad en la pantalla del instrumento.

#### **e. pH aparente (MGA 0701) <sup>(11)</sup>**

Para esta prueba se calibró el potenciómetro con soluciones buffer de pH 4, 7 y 10 para posteriormente determinar el pH de una solución de cada principio activo al 1%.

#### **f. Higroscopicidad <sup>(37)</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. <sup>(37)</sup>*

<b>Clasificación</b>	<b>Característica</b>
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 masa es igual o superior al 2%.
Ligeramente higroscópico	El aumento de masa es inferior al 2% e igual o superior al 0.2%.

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

- Valoración de Ibuprofeno

Para la preparación del estándar de Ibuprofeno se pesaron 15 mg de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL donde se disolvió y aforó con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL, se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con metanol. Se prepararon 3 muestras de Ibuprofeno CD 90%, se pesaron 16.7 mg de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL donde se disolvió y se llevó a aforó con metanol, se tomó una alícuota de 1 mL, se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con metanol.

Tanto la solución estándar como las muestras problema tienen una concentración de 12 µg/mL. Estas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro, el cual se programó a 221nm, utilizando como blanco metanol. Se calculó la cantidad de fármaco, por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

C= Concentración en mg/mL de Ibuprofeno en la SRef

D= Factor de dilución de la muestra

A<sub>m</sub>= Absorbancia obtenida de la solución de la muestra

A<sub>Ref</sub>= Absorbancia obtenida de la solución de referencia

- Valoración del Clorhidrato de Fenilefrina

Se realizó la determinación en 3 muestras problema, se pesaron 20 mg de Clorhidrato de Fenilefrina y se pasaron a un matraz yodométrico, se disolvió con 4 mL de agua, en seguida se agregaron 10 mL de SV de bromo 0.08 N y 1 mL de ácido clorhídrico, se tapó inmediatamente. Se agitó la mezcla y se dejó en reposo durante 15 minutos. Se agregó rápidamente 1 mL de solución de yoduro de potasio (1:10) y se dejó reposar durante 5 min. Se agitó cuidadosamente, se removió el tapón y se lavó con una pequeña porción de agua.

Se valoró con SV de tiosulfato de sodio 0.08 N utilizando 0.6 mL de SI de almidón.

Se realizó una determinación en blanco preparado de la misma manera que las

muestras problema sin la fenilefrina. Se calculó la cantidad de fármaco por medio de la siguiente relación: cada mililitro de SV de bromo 0.08 N consumido, es equivalente a 2.716 mg de Clorhidrato de Fenilefrina.

#### **h. Tamaño de partícula <sup>(11)</sup>**

Se pesaron 25 g de cada principio activo y se hicieron pasar por los tamices no. 20, 40, 60, 80, 100 y 120 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 al cuadro siguiente:

*Cuadro 11. Clasificación de los sólidos de acuerdo a su tamaño de partícula. <sup>(11)</sup>*

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	E 100	
Muy fino	E 100		F100	

#### **i. Reología de polvos <sup>(32)</sup>**

- Densidad aparente y compactada

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 de volumen aparente. Después la probeta se llevó 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 la determinación se pesó la probeta y por diferencia de peso se obtuvo la cantidad en gramos de la muestra.

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

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

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

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

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

*Cuadro 12. Escala de fluidez. (38)*

Índice de Carr	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
> 38	Extremadamente malas	>1.60

- Velocidad de flujo y ángulo de reposo

Se colocó un embudo de acero inoxidable en un anillo de hierro y se fijó a 7 cm de altura, debajo de este se colocó una hoja milimétrica debajo de 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 de 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:

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

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \left( \frac{\text{altura}}{0.5 (\text{diámetro})} \right)$$

*Cuadro 13. Escala de ángulo de reposo. (38)*

Ángulo de reposo	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada
41° a 45°	Aceptable
46° a 55°	Pobre
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

### 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:

- Luz blanca
- 30°C
- 40°C / 75% HR

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: ácido acético: acetato de etilo: hexano (0.5: 2.5: 7.5)

Clorhidrato de Fenilefrina: n-butanol: ácido acético: agua (4: 1: 5)

#### 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 de estudio de estabilidad en solución

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

Las muestras fueron monitoreadas 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 40 mg de cada fármaco en frascos pequeños transparentes con tapa, posteriormente se mezclaron con 40 mg de los siguientes excipientes:

- Diluyente 1
- Diluyente 2
- Diluyente 3
- Aglutinante 1
- Aglutinante 2



- Aglutinante 3
- Desintegrante 1
- Desintegrante 2
- Antiadherente 1
- Antiadherente 2
- Antiadherente 3
- Diluyente CD 4
- Diluyente CD 5
- Diluyente CD 6

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

Se pesaron 40 mg de cada fármaco y se mezclaron en frascos pequeños transparentes con tapa, se realizó la siguiente mezcla:

- Ibuprofeno CD 90% y Clorhidrato de Fenilefrina

#### **2.3 Formulación**

Posteriormente a los estudios de preformulación y de acuerdo con los resultados obtenidos, se desarrollaron 5 formulaciones por el proceso de granulación húmeda y 3 formulaciones por el proceso de compresión directa, estos lotes tentativos fueron de 150 g. Todo esto con el fin de establecer la mejor formulación con base en sus propiedades reológicas.

Los lotes fueron fabricados a nivel laboratorio de acuerdo con la orden maestra de fabricación y procedimiento maestro de producción (Anexo 1).

#### **2.4 Control de Calidad**

Tanto a las formulaciones tentativas, así como a 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 11a edición y a la USP 36a.

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

##### **a. Descripción.**

Se describieron las características físicas como color y apariencia.

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

Espectrofotometría Ultravioleta (MGA 0361) <sup>(11)</sup> Ver numeral 2.2.1 Caracterización, inciso b del método

**c. Humedad** Ver numeral 2.2.1 Caracterización, inciso d del método.

**d. Tamaño de partícula (MGA 0891)** <sup>(11)</sup> Ver numeral 2.2.1 Caracterización, inciso h del Método

**e. Reología de polvos (MGA 1031, MGA 1061)** <sup>(32)</sup> Ver numeral 2.2.1 Caracterización, inciso i del Método

#### **2.4.2 Control de calidad para 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 Ultravioleta (MGA 0361) <sup>(11)</sup> Ver numeral 2.2.1 Caracterización, inciso b del método

##### **c. Pérdida por secado**

Se colocaron 10 tabletas en un mortero, se trituraron y después se pesó en la charola de la termobalanza 1.0 g de polvo de tableta. Se utilizó el programa 3 de la termobalanza (80°C durante 10 min) y una vez transcurrido el tiempo se tomó lectura de porcentaje de humedad en la pantalla del instrumento.

#### **d. Peso promedio**

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

#### **e. Uniformidad de dosis (MGA 0299) <sup>(11)</sup>**

- Ibuprofeno. Se utilizó el método de variación de masa. Se pesaron con exactitud 10 tabletas individualmente, se calculó el contenido de Ibuprofeno en cada una de las 10 tabletas, relacionando la masa de cada tableta con el resultado obtenido de la valoración de Ibuprofeno.
- Clorhidrato de Fenilefrina. Se utilizó el método de uniformidad de contenido. Se analizaron individualmente 10 unidades de dosis, se calculó el contenido de Clorhidrato de Fenilefrina en cada una de las 10 tabletas obteniendo el valor de aceptación.

#### **f. Desintegración (MGA 0261) <sup>(11)</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 el tiempo cuando se consideró que la tableta se desintegró completamente.

#### **g. Disolución de Ibuprofeno (MGA 0291) <sup>(11)</sup>**

Se siguió de acuerdo al método general de análisis 0291 de FEUM 11a edición, bajo las siguientes condiciones:

- Medio de disolución. SA de fosfatos, pH 7.2.
- Aparato 2 (paletas).
- Velocidad: 50 rpm.
- Tiempo: 60 min.
- Temperatura:  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

Para la preparación del estándar se pesaron 16.5 mg de SRef de Ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL donde se disolvió y se llevó a aforó con SA de fosfatos pH 7.2, se tomó una alícuota de 1 mL, se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con SA de fosfatos pH 7.2. Esta solución tiene una concentración aproximada de 13.2 µg/mL.

Se colocó una tableta en cada vaso del disolutor, con 900 mL de medio SA de fosfatos pH 7.2 a las condiciones ya establecidas, transcurrido el tiempo se tomó la muestra de cada vaso con ayuda de jeringas, mismas que se filtraron posteriormente. Después se tomó una alícuota de 3 mL de las muestras filtradas de cada vaso y se diluyeron con SA de fosfatos pH 7.2 a 25 mL, posteriormente se tomó una alícuota de 1 mL y se diluyó con 2 mL de SA de fosfatos pH 7.2 para tener una concentración de 13.3 µg/mL de Ibuprofeno.

Finalmente se determinó la absorbancia de la referencia y de las muestras en un espectrofotómetro a la longitud de onda de máxima absorción de 221 nm. Como blanco se utilizó SA de fosfatos pH 7.2.

Se calculó el porcentaje de principio activo disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

C= Cantidad por mililitro de principio activo en la preparación de referencia.

D= Factor de dilución de la muestra.

Am = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

ARef= Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

M= Cantidad de Ibuprofeno indicada en el marbete

#### **h. Dureza (MGA1051) <sup>(11)</sup>**

Se usaron 5 tabletas 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.

#### **i. Friabilidad (MGA 1041) <sup>(11)</sup>**

Se retiró el polvo a 12 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:

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

Donde:

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.

#### **j. Valoración de Ibuprofeno.**

Se preparó una solución del estándar de Ibuprofeno a una concentración de 12 µg/mL en metanol. Se pesaron 15 mg de SRef de Ibuprofeno, se adicionaron a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con metanol, se tomó una alícuota de la solución anterior de 1 mL y se adicionó en un matraz volumétrico de 50 mL aforando con metanol.

Para la preparación de las muestras se pesaron y se trituraron 10 tabletas hasta polvo fino, mezclando el polvo uniformemente, para cada muestra se pesaron 26.3 mg del polvo, equivalente a 15 mg de Ibuprofeno.

Se adicionaron a un matraz volumétrico de 50 mL, se adicionaron 25 mL de metanol para disolver el polvo y se sonicó la muestra durante 15 min. Posteriormente se aforó con metanol, se filtró y se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con metanol. Esta solución tiene una concentración de 12 µg/mL.

Las muestras y la referencia se leyeron en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 221 nm utilizando como blanco metanol.

Finalmente se calculó la cantidad de Ibuprofeno, por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

C= Concentración en mg/mL de Ibuprofeno en la SRef

D= Factor de dilución de la muestra

A<sub>m</sub>= Absorbancia obtenida de la solución de la muestra

A<sub>Ref</sub>= Absorbancia obtenida de la solución de referencia

#### **k. Valoración del Clorhidrato de Fenilefrina**

Para la preparación del estándar de Clorhidrato de Fenilefrina se pesaron 20 mg de SRef de Clorhidrato de Fenilefrina y se colocaron en un matraz volumétrico de 25 mL donde se disolvió y aforó con agua, se tomó una alícuota de 2 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL y se aforó con agua. Esta solución tiene una concentración de 64 µg/mL.

Para la preparación de las muestras se pesaron y se trituraron 10 tabletas hasta polvo fino, mezclando el polvo uniformemente, para cada muestra se pesaron 350 mg del polvo, equivalente a 20 mg de Clorhidrato de Fenilefrina.

Se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL donde se adicionaron 25 mL de agua, se sonicó la muestra durante 15 min, posteriormente se aforó con agua y se filtró. La solución filtrada se adicionó en una bureta con llave de teflón, se tomó una alícuota de 3.2 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con agua. Esta solución tiene una concentración de 64 µg/mL.

Las muestras y la referencia se leyeron en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 272 nm utilizando como blanco agua.

Finalmente se calculó la cantidad de Clorhidrato de Fenilefrina, por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

C= Concentración en mg/mL de Clorhidrato de Fenilefrina 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

## **2.5. Escalamiento**

La formulación seleccionada (compresión directa) se escaló a un lote de 600 g, la fabricación se llevó a cabo de acuerdo con la orden maestra de producción. (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 Ciclaje**

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

- 20°C
- 40°C / 75% HR.

Las muestras se mantuvieron en ciclaje durante dos 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.

## 2.8 Desarrollo y validación del método analítico por espectrofotometría UV

### 2.8.1 Ibuprofeno

#### a. Linealidad del sistema.

Se preparó una solución stock con una concentración aproximada de 0.3 µg/mL, posteriormente se tomaron alícuotas de 0.6 mL, 0.8 mL, 1.0 mL, 1.2 mL y 1.4 mL con una bureta, colocándose cada una en un matraz aforado de 25 mL y llevando al aforo con metanol para obtener concentraciones de 7.20 µg/mL, 9.60 µg/mL, 12.00 µg/mL, 14.40 µg/mL y 16.80 µg/mL respectivamente.

Las muestras se realizaron por duplicado y se leyeron en espectrofotómetro a una longitud de onda de 220 nm utilizando metanol como blanco.

Se determinó la relación concentración-respuesta en 5 niveles de concentración de Ibuprofeno.

*Cuadro 15. Concentraciones para linealidad del sistema de Ibuprofeno*

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)
60	7.20
80	9.60
100	12.00
120	14.40
140	16.80

#### b. Precisión del sistema.

Se realizaron seis muestras a un nivel de concentración de 100% a partir de una solución stock de 0.3 µg/mL, tomando una alícuota de 1 mL y colocándola en un matraz de 25 mL, llevando a volumen con metanol con una concentración de 12 µg/mL.



### c. Especificidad del método analítico.

Se preparó un placebo cargado con Clorhidrato de Fenilefrina y se realizó el tratamiento de la muestra por duplicado para valoración de Ibuprofeno a 12 µg/mL utilizando metanol como disolvente. También se realizó una muestra con referencia de Ibuprofeno a 12 µg/mL. A las muestras del placebo cargado y la referencia se les realizó un barrido en espectrofotómetro UV demostrando que el placebo cargado no muestra señal en la longitud de absorción de Ibuprofeno (220 nm).

### d. Linealidad del método.

Se determinó por medio de placebo cargado, preparando un placebo de la formulación, incluyendo Clorhidrato de Fenilefrina y se adicionó Ibuprofeno. Se pesaron 26.25 mg de placebo y se colocaron en un matraz de 50 mL llevando a volumen con metanol, se tomaron alícuotas de 0.8 mL, 1.0 mL y 1.2 mL con una bureta para cada pesada inicial y se diluyeron en un matraz aforado de 25 mL con metanol para obtener concentraciones aproximadas de 9.60 µg/mL, 12.00 µg/mL y 14.40 µg/mL respectivamente.

Se determinó la relación de la cantidad recuperada-cantidad adicionada en tres niveles (80%, 100% y 120%) por duplicado.

*Cuadro 16. Concentraciones para linealidad del método para Ibuprofeno con placebo cargado*

<b>Nivel de concentración (%)</b>	<b>Concentración (µg/mL)</b>
<b>80</b>	9.60
<b>100</b>	12.10
<b>120</b>	14.40

#### **e. Exactitud.**

A partir de la muestra del placebo cargado realizado para linealidad del método, se prepararon por sextuplicado y por pesadas independientes muestras al 100% de Ibuprofeno (12.00 µg/mL), las cuales se leyeron en espectrofotómetro UV a 220 nm obteniendo la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro.

#### **f. Reproducibilidad.**

Se determinó la cantidad en porcentaje de Ibuprofeno en polvo de tabletas por triplicado a una concentración de 12.00 µg/mL en metanol, por dos analistas diferentes en dos días diferentes para demostrar la concordancia entre analistas.

#### **g. Estabilidad.**

Se realizaron por triplicado muestras independientes de Ibuprofeno a partir de una solución stock a una concentración aproximada de 12.00 µg/mL en metanol. Se determinó la concentración inicial en porcentaje por espectrofotometría UV a 220 nm y se almacenaron a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) y refrigeración (2 °C a 8 °C) durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de almacenamiento, se realizó la lectura de las muestras con una solución estándar preparada al instante.

### **2.8.2 Clorhidrato de Fenilefrina**

#### **a. Linealidad del sistema.**

Se preparó una solución stock con una concentración aproximada de 0.8 µg/mL, posteriormente se tomaron alícuotas de 1.2 mL, 1.6 mL, 2.0 mL, 2.4 mL y 2.8 mL con una bureta, colocándose cada una en un matraz aforado de 25 mL y llevando al aforo con agua para obtener concentraciones de 38.50 µg/mL, 51.33 µg/mL, 64.00 µg/mL, 76.99 µg/mL, 89.82 µg/mL respectivamente.

Las muestras se realizaron por duplicado y se leyeron en espectrofotómetro a una longitud de onda de 272 nm utilizando agua como blanco.

Se determinó la relación concentración-respuesta en 5 niveles de concentración de Clorhidrato de Fenilefrina.

Cuadro 17. Concentraciones para linealidad del sistema de Clorhidrato de Fenilefrina

Nivel de concentración (%)	Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )
60	38.50
80	51.33
100	64.00
120	76.99
140	89.82

**b. Precisión del sistema.**

Se realizaron seis muestras a un nivel de concentración de 100% a partir de una solución stock de 0.8  $\mu\text{g/mL}$ , tomando una alícuota de 2 mL y colocándola en un matraz de 25 mL, llevando a volumen con agua con una concentración de 64  $\mu\text{g/mL}$ .

**c. Especificidad del método analítico.**

Se preparó un placebo cargado con Ibuprofeno y se realizó el tratamiento de la muestra por duplicado para valoración de Clorhidrato de Fenilefrina a 64  $\mu\text{g/mL}$  utilizando agua como disolvente. También se realizó una muestra con referencia de Clorhidrato de Fenilefrina a 64  $\mu\text{g/mL}$ . A las muestras del placebo cargado y la referencia se les realizó un barrido en espectrofotómetro UV demostrando que el placebo cargado no muestra señal en la longitud de absorción de Clorhidrato de Fenilefrina (272 nm).

#### **d. Linealidad del método.**

Se determinó por medio de placebo cargado, preparando un placebo de la formulación, incluyendo Ibuprofeno y se adicionó Clorhidrato de Fenilefrina. Se pesaron 420 mg, 560 mg, 700 mg, 840 mg y 980 mg del placebo cargado y se tomó una alícuota de 2 mL diluyendo en un matraz aforado de 25 mL con agua para obtener concentraciones aproximadas de 38.40 µg/mL, 51.20 µg/mL, 64.00 µg/mL, 76.80 µg/mL y 89.60 µg/mL respectivamente.

Se determinó la relación de la cantidad recuperada-cantidad adicionada en cinco niveles (60%, 80%, 100%, 120% y 140%) por duplicado.

*Cuadro 18. Concentraciones para linealidad del método para Clorhidrato de Fenilefrina con placebo cargado*

<b>Nivel de concentración (%)</b>	<b>Concentración (µg/mL)</b>
<b>60</b>	38.40
<b>80</b>	51.20
<b>100</b>	64.00
<b>120</b>	76.80
<b>140</b>	89.60

#### **e. Exactitud.**

A partir de la muestra del placebo cargado realizado para linealidad del método, se prepararon por sextuplicado y por pesadas independientes muestras al 100% de Clorhidrato de Fenilefrina (64.00 µg/mL), las cuales se leyeron es espectrofotómetro UV a 272 nm obteniendo la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro.

**f. Reproducibilidad.**

Se determinó la cantidad en porcentaje de Clorhidrato de Fenilefrina en polvo de tabletas por triplicado a una concentración de 64.00 µg/mL en agua, por dos analistas diferentes en dos días diferentes para demostrar la concordancia entre analistas.

**g. Estabilidad.**

Se realizaron por triplicado muestras independientes de Clorhidrato de Fenilefrina a partir de una solución stock a una concentración aproximada de 64.00 µg/mL en agua. Se determinó la concentración inicial en porcentaje por espectrofometría UV a 272 nm y se almacenaron a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) y refrigeración (2 °C a 8 °C) durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de almacenamiento, se realizó la lectura de las muestras con una solución estándar preparada al instante.

## VIII. RESULTADOS

### Caracterización de principios activos

Cuadro 19. Caracterización fisicoquímica de Clorhidrato de Fenilefrina. <sup>(11), (37)</sup>

Nombre: Fenilefrina, Clorhidrato de Proveedor: Schering-Plough		Lote: 1025967
		Fecha de análisis: 23 agosto 2016
Prueba	Especificación	Resultado
Descripción	Cristales blancos o casi blancos.	Polvo cristalino blanco.
Ensayo de identidad	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de Clorhidrato de Fenilefrina.	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de Clorhidrato de Fenilefrina (ver anexo 3).
IR		
UV	El espectro de la muestra corresponde a la sustancia de referencia de Clorhidrato de Fenilefrina a una concentración de 64 µg/mL en agua.	$\lambda_{\text{referencia}} = 272 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 272 \text{ nm}$ (ver anexo 3)
Pérdida por secado	Por especificar	1.28 %
Temperatura de fusión	140 – 145 °C	141-142 °C
pH (1%)	4.5 - 5.5	5.2
Higroscopicidad	Higroscópico El aumento de masa es igual o superior al 2%	Higroscópico 2.8%
Valoración	Contiene no menos del 97.5%y no más del 102.5% de Clorhidrato de Fenilefrina.	98.69 % CV= 2.03 %

Cuadro 20. Caracterización fisicoquímica de Ibuprofeno. (11), (37)

<b>Nombre:</b> Ibuprofeno CD 90% Proveedor: Helm de México S.A de C.V.		Lote: 0514/016/90P/PII
		Fecha de análisis: 31 de agosto 2016
Prueba	Especificación	Resultado
<b>Descripción</b>	Gránulos blancos o casi blancos.	Gránulos blancos
<b>Ensayo de identidad</b>		
<b>IR</b>	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de Ibuprofeno	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de Ibuprofeno (ver anexo 3)
<b>UV</b>	El espectro de la muestra corresponde a la sustancia de referencia de Ibuprofeno a una concentración de 12 µg/mL en metanol	$\lambda_{\text{referencia}} = 222 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 221.4 \text{ nm}$ (ver anexo 3)
<b>Pérdida por secado</b>	Por especificar	1.74 %
<b>Punto de fusión</b>	75- 77 °C	73 – 74 °C
<b>pH (1%)</b>	Por especificar	4.7
<b>Higroscopicidad</b>	Ligeramente higroscópico El aumento de masa es inferior al 2% e igual o superior al 0.2%	Ligeramente higroscópico 0.4%
<b>Valoración</b>	Contiene no menos del 87.75%y no más del 92.25% de ibuprofeno.	92.74 % CV= 0.61 %

Cuadro 21. Pruebas Reológicas de Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina. (11), (38)

Prueba	Especificación		Resultados	
			Ibuprofeno CD 90%	Clorhidrato de Fenilefrina,
Tamaño de partícula	Por especificar		Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
Densidad aparente	Por especificar		0.543 g/mL	0.402 g/mL
Densidad compactada	Ibuprofeno CD 90%	0.59 g/mL	0.599 g/mL	0.504 g/mL
	Clorhidrato de Fenilefrina	Por especificar		
Índice de Carr	Propiedades de flujo: 10% Excelente 18-22% Aceptables		9.30% Propiedad de flujo: Excelentes	20.16% Propiedad de flujo: Aceptables
Índice de Hausner	Propiedades de flujo: 1.0-1.11 Excelente 1.19-1.34 Aceptables		1.10 Propiedad de flujo: Excelentes	1.25 Propiedad de flujo: Aceptables



## Estabilidad intrínseca

*Cuadro 22. Estabilidad en sólido Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina a la 6ª semana.*

Condición	Ibuprofeno CD 90%			Fenilefrina, Clorhidrato de		
	Rf estándar	Rf muestra	Resultado	Rf estándar	Rf muestra	Resultado
30°C	0.80	0.80	Estable	0.76	0.76	Estable
40°C 75% HR	0.70	0.70	Estable	0.72	0.72	Estable
Luz blanca	0.69	0.69	Estable	0.80	0.80	Estable

Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución ácido acético: acetato de etilo: hexano para Ibuprofeno y sistema de elución n-butanol: ácido acético: agua para Clorhidrato de Fenilefrina.

## Estabilidad en solución

*Cuadro 23. Estabilidad en solución después de 5 horas para Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina.*

Reacción	Ibuprofeno CD 90%			Fenilefrina, Clorhidrato de		
	Rf estándar	Rf muestra	Resultado	Rf estándar	Rf muestra	Resultado
Hidrólisis ácida	0.69	0.59	Inestable	0.55	0.55	Estable
Hidrólisis básica	0.70	0.60	Inestable	0.58	0.58	Estable
Reducción	0.74	0.74	Estable	0.56	0.56	Estable
Oxidación	0.70	0.68	Inestable	0.65	0.65	Inestable, presentó cambio de color

Temperatura 60°C Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución ácido acético: acetato de etilo: hexano para Ibuprofeno y sistema de elución n-butanol: ácido acético: agua para Clorhidrato de Fenilefrina.

## Compatibilidad fármaco-excipiente

Cuadro 24. Compatibilidad de Ibuprofeno CD 90% a la sexta semana.

Materia prima	Rf estándar	Rf muestra	Interpretación
Diluyente 1	0.59	0.59	Incompatibilidad física, presentó otras manchas
Diluyente 2	0.67	0.69	Compatible
Diluyente 3	0.63	0.63	Compatible
Aglutinante 1	0.60	0.61	Compatible
Aglutinante 2	0.57	0.62	Compatible
Aglutinante 3	0.67	0.69	Compatible
Desintegrante 1	0.67	0.67	Compatible
Desintegrante 2	0.69	0.69	Compatible
Antiadherente 1	0.73	0.73	Compatible
Antiadherente 2	0.65	0.69	Incompatibilidad física, presentó otras manchas.
Antiadherente 3	0.69	0.69	Compatible
Diluyente CD 4	0.66	0.63	Compatible
Diluyente CD 5	0.58	0.56	Compatible
Diluyente CD 6	0.61	0.57	Compatible
Clorhidrato de Fenilefrina	0.68	0.68	Compatible

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

*Cuadro 25. Compatibilidad de Clorhidrato de Fenilefrina a la sexta semana.*

<b>Excipiente</b>	<b>Rf estándar</b>	<b>Rf muestra</b>	<b>Interpretación</b>
Diluyente 1	0.67	0.67	Compatible
Diluyente 2	0.73	0.73	Compatible
Diluyente 3	0.67	0.67	Compatible
Aglutinante 1	0.70	0.70	Compatible
Aglutinante 2	0.66	0.66	Compatible
Aglutinante 3	0.72	0.72	Compatible
Desintegrante 1	0.70	0.70	Compatible
Desintegrante 2	0.73	0.73	Compatible
Antiadherente 1	0.68	0.68	Compatible
Antiadherente 2	0.66	0.66	Compatible
Antiadherente 3	0.73	0.73	Compatible
Diluyente CD 4	0.64	0.64	Compatible
Diluyente CD 5	0.78	0.78	Compatible
Diluyente CD 6	0.72	0.67	Incompatible, presentó otras manchas.
Ibuprofeno CD 90%	0.68	0.68	Compatible

Condición de 40°C / 75%HR. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución n-butanol: ácido acético: agua.

## Formulaciones

Cuadro 26. Formulaciones realizadas mediante el proceso de granulación húmeda.

Materia prima	Granulación húmeda				
	A	B	C	D	E
Ibuprofeno CD 90%	56.83%	56.83%	56.83%	56.83%	57.14%
Clorhidrato de Fenilefrina	2.89%	2.89%	2.89%	2.89%	--
Aglutinante 1	2.50%	--	2.50%	2.50%	5.00%
Desintegrante 1	2.50%	2.50%	--	2.50%	2.50%
Antiadherente 1	1.50%	1.50%	--	1.50%	1.50%
Diluyente 2	33.78%	--	--	--	33.86%
Aglutinante 3	--	8.00%	--	--	--
Diluyente 3	--	28.28%	23.78%	36.67	--
Desintegrante 2	--	--	12.50%	--	--
Antiadherente 3	--	--	1.50%	--	--

El tamaño de lote de las formulaciones fue de 150 gramos.

Cuadro 27. Formulaciones realizadas por el proceso de compresión directa.

Materia prima	Compresión directa		
	F	G	H
Ibuprofeno CD 90%	56.83%	57.14%	57.14%
Clorhidrato de Fenilefrina	2.89%	--	--
Aglutinante 1	2.50%	2.50%	2.50%
Desintegrante 1	2.50%	2.50%	2.50%
Diluyente CD 5	--	--	36.40%
Diluyente CD 4	--	36.40%	--
Diluyente CD 6	33.78%	--	--
Antiadherente 3	1.50%	1.50%	1.50%

El tamaño de lote de las formulaciones fue de 150 gramos.

## Controles de calidad para producto intermedio

Cuadro 28. Pruebas reológicas de producto intermedio para formulaciones por granulación húmeda. <sup>(11), (38)</sup>

Prueba	Especificación	Formulaciones granulación húmeda				
		A	B	C	D	E
<b>Descripción</b>	Por especificar	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
<b>Humedad</b>	2%	2.09 %	1.24 %	1.01 %	0.69 %	1.11 %
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo semigrueso	Polvo fino	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso	Polvo fino
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.41 g/mL	0.45 g/mL	0.47 g/mL	0.54 g/mL	0.40 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.47 g/mL	0.50 g/mL	0.54 g/mL	0.62 g/mL	0.47 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedades de flujo: <10% Excelente 11-17% Bueno	11.33% Propiedades de flujo: Bueno	10.00% Propiedades de flujo: Excelente	11.00% Propiedades de flujo: Bueno	13.30% Propiedades de flujo: Bueno	14.70% Propiedades de flujo: Bueno
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedades de flujo: 1.0-1.11 Excelente 1.12-1.18 Buenas	1.13 Propiedades de flujo: Buenas	1.10 Propiedades de flujo: Excelente	1.12 Propiedades de flujo: Buenas	1.15 Propiedades de flujo: Buenas	1.16 Propiedades de flujo: Buenas

<b>Ángulo de reposo</b>	Capacidad de flujo: 25-30° Excelente	29.68° Capacidad de flujo: Buena	26.49° Capacidad de flujo: Excelente	37.66° Capacidad de flujo: Adecuada	37.80° Capacidad de flujo: Adecuada	24.00° Capacidad de flujo: Excelente
	31-35° Buena	36-40° Adecuada				
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	357.60 g/min	528.00 g/min	430.20 g/min	436.80 g/min	420.90 g/min

*Cuadro 29. Pruebas reológicas de producto intermedio para formulaciones fabricadas por compresión directa. (11), (38)*

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Formulaciones compresión directa</b>		
		<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
<b>Descripción</b>	Por especificar	Gránulos blancos	Polvo blanco	Polvo blanco
<b>Humedad</b>	2%	0.35 %	1.13 %	0.84 %
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo fino	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.62 g/mL	0.54 g/mL	0.63 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.68 g/mL	0.61 g/mL	0.72 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: <10% Excelente 11-17% Bueno 18-22% Aceptable	8.60% Propiedad de flujo: Excelente	12.00% Propiedad de flujo: Buena	12.00% Propiedad de flujo: Buena

<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: 1.0-1.11 Excelente 1.12-1.18 Buenas 1.19-1.34 Aceptable	1.09 Propiedad de flujo: Excelentes	1.14 Propiedad de flujo: Buenas	1.14 Propiedad de flujo: Buenas
<b>Ángulo de reposo</b>	Capacidad de flujo: 25-30° Excelente 31-35° Buena 41-45° Aceptable	23.42° Capacidad de flujo: Excelente	35.50° Capacidad de flujo: Buena	27.80° Capacidad de flujo: Excelente
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	290.40 g/min	342.60 g/min	514.70 g/min

## Escalamiento

*Cuadro 30. Lote piloto de formulación seleccionada por compresión directa*

<b>Materia prima</b>	<b>Lote piloto 600 gramos</b>
Ibuprofeno CD 90%	56.83%
Clorhidrato de Fenilefrina	2.89%
Diluyente CD 5	33.78%
Desintegrante 1	2.50%
Antiadherente 3	1.50%
Aglutinante 1	2.50%
Total	100%

Nota: para fines de protección de la formulación no se revelan los excipientes.

## Controles de calidad de producto intermedio de la formulación seleccionada

Cuadro 31. Controles de calidad de lote laboratorio y lote piloto de la formulación seleccionada. <sup>(11), (38)</sup>

Prueba	Especificación	Lote laboratorio 300 gramos	Lote piloto 600 gramos
<b>Descripción</b>	Polvo blanco semigrueso, libre de partículas extrañas	Polvo blanco semigrueso, libre de partículas extrañas	Polvo blanco semigrueso libre de partículas extrañas
<b>Humedad</b>	2.0% <sup>(19)</sup>	1.8 %	2.0 %
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Sólido semigrueso	Sólido semigrueso
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.56 g/mL	0.60 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.59 g/mL	0.66 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: <10% Excelente	5 % Propiedad de flujo: Excelente	10 % Propiedad de flujo: Excelente
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: 1.0-1.11 Excelente	1.1 Propiedad de flujo: Excelente	1.1 Propiedad de flujo: Excelente
<b>Ángulo de reposo</b>	Capacidad de flujo: 25-30° Excelente	27° Capacidad de flujo: Excelente	29° Capacidad de flujo: Excelente
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	563.82 g/min	464.40 g/min



## Controles de calidad de producto a granel de la formulación seleccionada

Cuadro 32. Controles de calidad de lote piloto (600 g) de la formulación seleccionada. <sup>(11), (37)</sup>

Prueba	Especificación	Resultado
Descripción	Por especificar	Tabletas de forma circular color blanco libre de partículas extrañas
Ensayo de identidad de Clorhidrato de Fenilefrina	El espectro de la muestra corresponde a la sustancia de referencia de Clorhidrato de Fenilefrina a una concentración de 64 µg/mL en agua	$\lambda_{\text{referencia}} = 272 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 271.5 \text{ nm}$ (ver anexo 6)
Ensayo de identidad de Ibuprofeno	El espectro de la muestra corresponde a la sustancia de referencia de Ibuprofeno a una concentración de 12 µg/mL en metanol	$\lambda_{\text{referencia}} = 221 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 220.6 \text{ nm}$ (ver anexo 6)
Peso promedio	350 mg/tab (332.5 a 367.5 mg/tab)	369.54 mg/tab (366.9 mg/tab a 372.2 mg/tab)
Dureza	4 kg/fza a 12 kg/fza	7.73 kg/fza
Diámetro	Por especificar	9.63 mm
Desintegración	Tiempo de desintegración menor a 30 min	4.19 min
Friabilidad	No más de 1.0%	0.45 %
Humedad	2%	1.93 %

Uniformidad de contenido de Clorhidrato de Fenilefrina	VA < 15	VA= 13.51
Uniformidad de contenido de Ibuprofeno	VA < 15	VA= 7.72
Valoración de Clorhidrato de Fenilefrina	No menos de 95.0% y no más de 105.0%	116.22 % CV = 2.34 %
Valoración de Ibuprofeno	No menos de 95.0% y no más de 105.0%	103.88 % CV = 2.14%
Disolución de Ibuprofeno	Q ≥ 85%	Q = 107.58 %

## Ciclaje

Cuadro 33. Controles de calidad de tabletas en material de envase 1 (envase de vidrio color ámbar) y material de envase 2 (plástico de polietileno) después del ciclaje. (ver Anexo 7). <sup>(11), (37)</sup>

Prueba	Especificación	Resultado inicial	Material de envase 1	Material de envase 2
Descripción	Por especificar	Tabletas de forma circular color blanco libre de partículas extrañas	Tabletas de forma circular color blanco, libre de partículas extrañas	Tabletas de forma circular color blanco, moteadas
Peso promedio y variación de peso	350 mg/tab (332.5 a 367.5 mg/tab)	369.54 mg/tab (366.9 mg/tab a 372.2 mg/tab)	370.54 mg/tab (365.9 a 373.7 mg/tab)	370.91 mg/tab (365 a 374.9 mg/tab)
Dureza	4 kg/fza a 12 kg/fza	7.73 kg/fza	14.04 kg/fza	14.98 kg/fza
Diámetro	Por especificar	9.63 mm	9.66 mm	9.72 mm
Desintegración	Tiempo de desintegración menor a 30 min	4.19 min	14.20 min	13.18 min
Friabilidad	No más de 1.0%	0.45 %	0.32%	0.15%
Humedad	2%	1.93 %	1.65 %	1.59 %
Valoración de Clorhidrato de Fenilefrina	No menos de 95.0% y no más de 105%	116.22 % CV = 2.34 %	106.39 % CV = 2.48 %	98.59 % CV = 0.74 %
Valoración de Ibuprofeno	No menos de 95.0% y no más de 105%	103.88 % CV = 2.14%	99.38 % CV = 0.53 %	99.38 % CV = 0.83 %
Disolución de Ibuprofeno	Q ≥ 85%	Q = 107.58 %	Q = 103.90 %	Q = 103.78 %

## Validación del método analítico para Ibuprofeno

### Linealidad del sistema

Cuadro 34. Linealidad del sistema para Ibuprofeno

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
60	7.20	0.287
		0.284
80	9.60	0.394
		0.391
100	12.00	0.485
		0.487
120	14.40	0.584
		0.582
140	16.80	0.704
		0.715

$$r^2 = 0.9967$$

$$y = 0.0433x - 0.0028$$

IC pendiente = 0.0051 a 0.0053; El intervalo no incluye al cero.

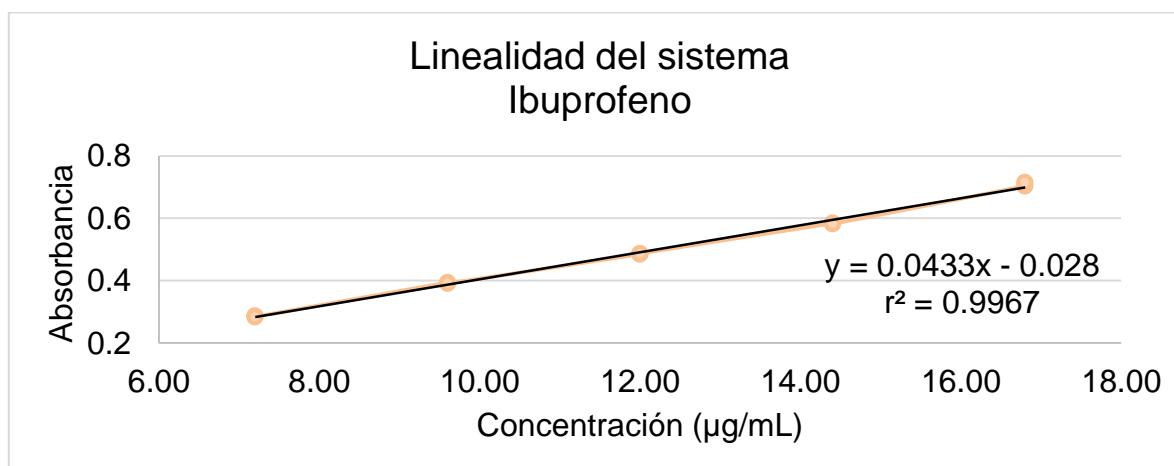


Figura 15. Gráfica de linealidad del sistema para Ibuprofeno

## Precisión del sistema

Cuadro 35. Precisión del sistema de Ibuprofeno

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
100	12.00	0.478
		0.485
		0.489
		0.486
		0.487
		0.475

CV = 1.15 %

## Especificidad del método analítico

Cuadro 36. Especificidad de Ibuprofeno

Muestra	Especificidad
Referencia de Ibuprofeno 12.5 µg/mL	Longitud de onda de absorción 220.5 nm con 0.505 de absorbancia (ver anexo 8)
Placebo 1 cargado con Clorhidrato de Fenilefrina	No se presentan máximos a 220.5 nm
Placebo 2 cargado con Clorhidrato de Fenilefrina	No se presentan máximos a 220.5 nm

## Linealidad del método

Cuadro 37. Linealidad del método de Ibuprofeno

Nivel de concentración (%)	Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje de recobro %R (%)
80	9.68	9.78	101.03
	9.68	9.85	101.76
100	12.10	11.81	97.60
	12.10	11.86	98.02
120	14.48	14.63	101.04
	14.488	14.61	100.84

$r^2 = 0.9906$

%R promedio = 100.05%

IC pendiente = 0.8429 a 1.1565

CV %R = 1.77%

IC ordenada = -1.9156 a 1.9248

IC %R = 98.1933 a 101.9026

CV  $y/x$  = 2.24%

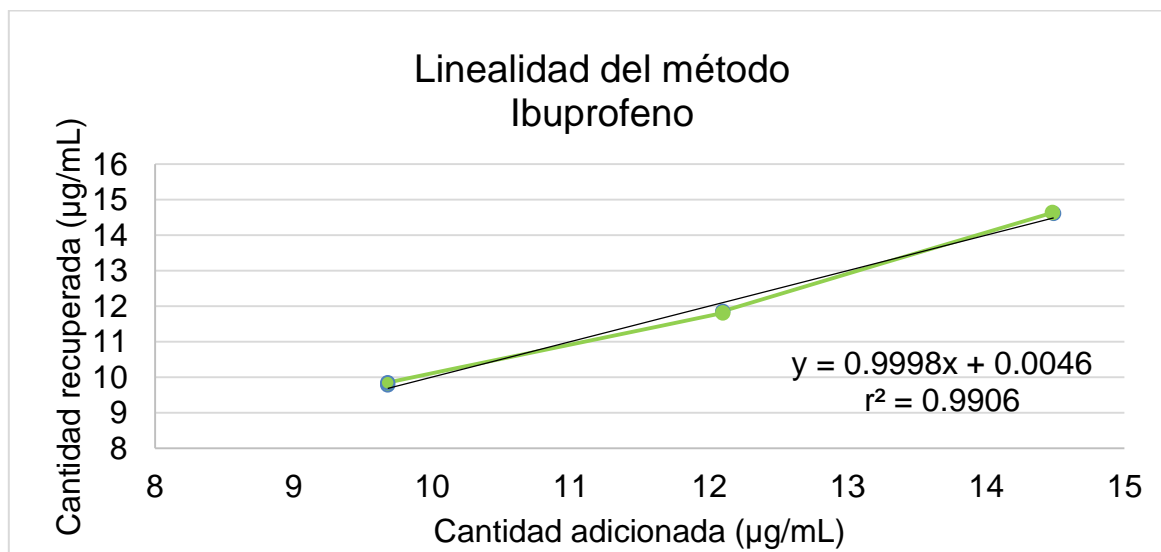


Figura 16. Gráfica de linealidad del método para Ibuprofeno

## Exactitud

Cuadro 38. Exactitud de Ibuprofeno

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje de recobro (%)
12.02	11.77	97.92
12.02	11.90	99.00
12.10	11.81	97.60
12.10	11.86	98.02
12.02	12.08	100.50
12.02	11.83	98.42

%R promedio= 98.58%

CV %R = 1.07%

IC %R = 98.5800 a 99.7000

## Reproducibilidad

Cuadro 39. Reproducibilidad de Ibuprofeno

		Día 1	Día 2
Analista	1	M <sub>1</sub> = 106.52%	M <sub>1</sub> = 103.62%
		M <sub>2</sub> = 102.37%	M <sub>2</sub> = 104.21%
		M <sub>3</sub> = 103.02%	M <sub>3</sub> = 100.29%
	Promedio	103.97%	102.71%
	CV =	2.15%	2.06%
	2	M <sub>1</sub> = 104.80%	M <sub>1</sub> = 104.52%
		M <sub>2</sub> = 102.10%	M <sub>2</sub> = 105.40%
		M <sub>3</sub> = 105.20%	M <sub>3</sub> = 103.91%
		Promedio	104.03%
	CV =	1.62%	0.72%

CV= 1.63%

## Estabilidad

Cuadro 40. Estabilidad de Ibuprofeno a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C)

Muestra	Inicio	24 horas
1	98.02%	99.06%
2	98.35%	95.91%
3	99.41%	99.05%
Promedio	98.59%	98.01%

$|di| = 0.587$                       CV= 0.74%                      CV= 1.85%

Cuadro 41. Estabilidad de Ibuprofeno en refrigeración (2 °C a 8 °C)

Muestra	Inicio	24 horas
1	98.02%	96.96%
2	98.35%	93.81%
3	99.41%	96.78%
Promedio	98.59%	95.85%

$|di| = 2.743$                       CV= 0.74%                      CV= 1.85%



## Validación del método analítico para Clorhidrato de Fenilefrina

### Linealidad del sistema

Cuadro 42. Linealidad del sistema para Clorhidrato de Fenilefrina

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
60	38.50	0.343
		0.341
80	51.33	0.461
		0.464
100	64.00	0.564
		0.567
120	76.99	0.690
		0.688
140	89.82	0.802
		0.808

$$r^2 = 0.9993$$

$$y = 0.009x - 0.0035$$

IC pendiente = 0.0088 a 0.0092; El intervalo no incluye al cero.

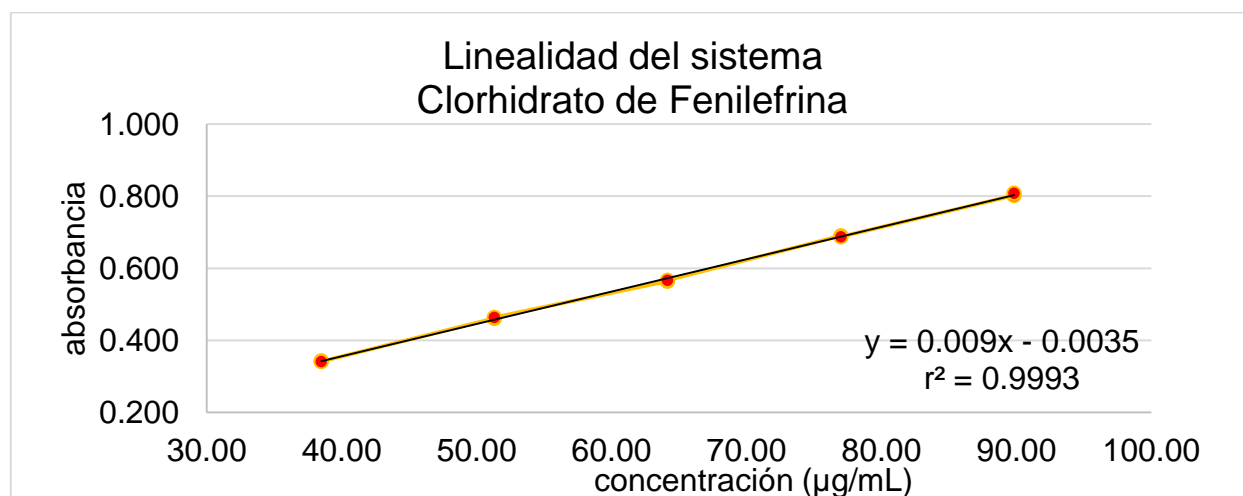


Figura 17. Gráfica de linealidad del sistema para Clorhidrato de Fenilefrina.

## Precisión del sistema

Cuadro 43. Precisión del sistema de Clorhidrato de Fenilefrina

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
100	64.16	0.564
		0.567
		0.566
		0.561
		0.568
		0.564

CV = 0.45 %

## Especificidad del método analítico

Cuadro 44. Especificidad de Clorhidrato de Fenilefrina

Muestra	Especificidad
Referencia de Clorhidrato de Fenilefrina 64.64 µg/mL	Longitud de onda de absorción 272 nm con 0.531 de absorbancia (ver anexo 8)
Placebo 1 cargado con Ibuprofeno	No se presentan máximos a 272 nm
Placebo 2 cargado con Ibuprofeno	No se presentan máximos a 272 nm

## Linealidad del método

Cuadro 45. Linealidad del método de Clorhidrato de Fenilefrina

Nivel de concentración (%)	Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje de recobro %R (%)
60	38.40	40.84	106.34
	38.42	39.80	103.61
80	51.21	48.79	95.28
	51.23	48.35	94.38
100	64.03	64.11	100.13
	64.02	64.41	100.61
120	76.81	79.87	103.99
	76.82	77.22	100.53
140	84.13	83.41	99.14
	84.12	82.38	97.93

$r^2 = 0.9872$

%R promedio = 100.19%

IC pendiente = 0.9550 a 1.0200

CV %R = 3.77%

IC ordenada = -1.3550 a 2.9610

IC %R = 97.4915 a 102.8947

CV  $y/x$  = 1.20%

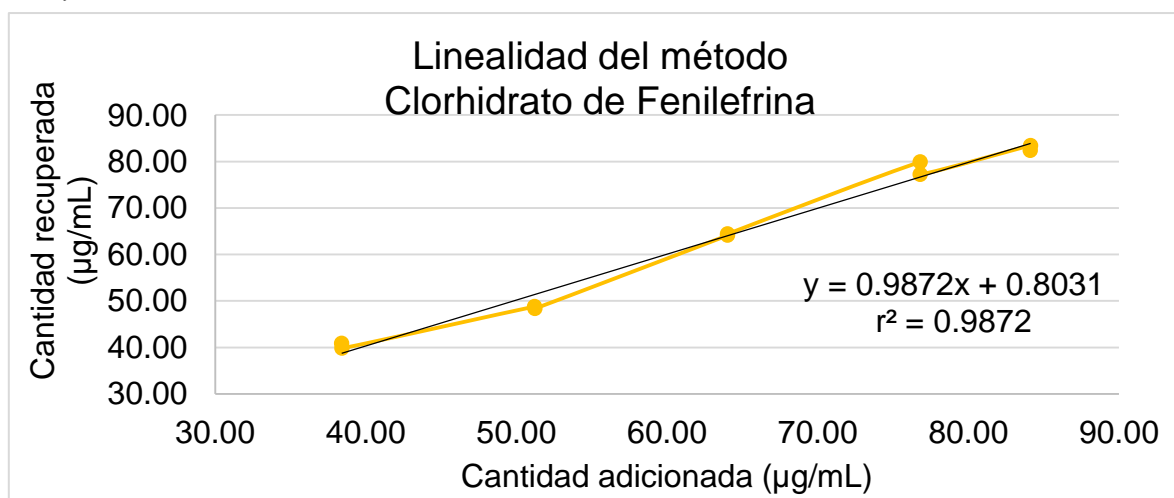


Figura 18. Gráfica de linealidad del método para Clorhidrato de Fenilefrina.

## Exactitud

Cuadro 46. Exactitud de Clorhidrato de Fenilefrina

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje de recobro (%)
64.01	64.01	100.01
64.00	64.01	100.01
64.01	64.02	100.01
64.03	64.01	99.98
64.02	64.02	100.01
64.03	64.01	99.98

%R promedio= 100.00%    CV %R = 0.02%    IC %R = 99.9830 a 100.0170

## Reproducibilidad

Cuadro 47. Reproducibilidad de Clorhidrato de Fenilefrina

		Día 1	Día 2
Analista	1	M <sub>1</sub> = 85.44%	M <sub>1</sub> = 88.40%
		M <sub>2</sub> = 85.78%	M <sub>2</sub> = 88.58%
		M <sub>3</sub> = 84.09%	M <sub>3</sub> = 87.31%
	Promedio	85.10%	88.10%
	CV =	1.05%	0.78%
	2	M <sub>1</sub> = 85.74%	M <sub>1</sub> = 84.50%
		M <sub>2</sub> = 84.18%	M <sub>2</sub> = 84.15%
		M <sub>3</sub> = 85.38%	M <sub>3</sub> = 84.32%
	Promedio	85.10%	84.32%
	CV =	0.96%	0.21%

CV= 1.89%

## Estabilidad

Cuadro 48. Estabilidad de Clorhidrato de Fenilefrina a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C)

Muestra	Inicio	24 horas
1	99.88%	-*
2	98.82%	101.14%
3	99.46%	99.85%
Promedio	99.39%	100.50%

$|di| = 1.112$                       CV= 0.54%                      CV= 0.91%

(\*) La muestra se perdió debido a un mal almacenamiento de la misma.

Cuadro 49. Estabilidad de Clorhidrato de Fenilefrina en refrigeración (2 °C a 8 °C)

Muestra	Inicio	24 horas
1	99.88%	-*
2	98.82%	103.50%
3	99.46%	110.59%
Promedio	99.39%	107.05%

$|di| = 7.661$                       CV= 0.54%                      CV= 4.68%

(\*) La muestra se perdió debido a un mal almacenamiento de la misma.

Cuadro 50. Resumen de resultados de los parámetros validados.

Parámetro	Criterio de aceptación	Ibuprofeno	Clorhidrato de Fenilefrina
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC <sub>m</sub> no incluye cero	$r^2 = 0.9967$ IC <sub>m</sub> = 0.0051 a 0.0053 El sistema de cuantificación de Ibuprofeno es proporcional a su concentración.	$r^2 = 0.9993$ IC <sub>m</sub> = 0.0088 a 0.0092 El sistema de cuantificación de Clorhidrato de Fenilefrina es proporcional a su concentración.
Precisión del sistema	CV $\leq 1.5\%$	CV = 1.15 % Existe concordancia entre las muestras de Ibuprofeno a una misma concentración.	CV = 0.45 % Existe concordancia entre las muestras de Clorhidrato de Fenilefrina a una misma concentración.
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9906$	$r^2 = 0.9872$
	IC <sub>m</sub> debe incluir la unidad	IC <sub>m</sub> = 0.8429 a 1.1565	IC <sub>m</sub> = 0.9550 a 1.0200
	IC <sub>b</sub> debe incluir el cero	IC <sub>b</sub> = -1.9156 a 1.9248	IC <sub>b</sub> = -1.3550 a 2.9610
	CV <sub>y/x</sub> $\leq 3\%$	CV <sub>y/x</sub> = 2.24%	CV <sub>y/x</sub> = 1.20%
	IC <sub>%R</sub> incluye 100%	IC <sub>%R</sub> = 98.1933 a 101.9026	IC <sub>%R</sub> = 97.4915 a 102.8947

	<p><math>\%R_{prom}</math> entre 97-103%</p> <p><math>CV_{\%R} \leq 3\%</math></p>	<p><math>\%R_{prom} = 100.05\%</math></p> <p><math>CV_{\%R} = 1.77\%</math></p> <p>El método analítico cumple con la especificación de brindar resultados directamente proporcionales a la concentración de Ibuprofeno en una muestra.</p>	<p><math>\%R_{prom} = 100.19\%</math></p> <p><math>CV_{\%R} = 3.77\%</math></p> <p>El método analítico cumple con la especificación de brindar resultados directamente proporcionales a la concentración de Clorhidrato de Fenilefrina en una muestra, exceptuando que se obtuvo una variación mayor al 3% entre muestras.</p>
Especificidad	<p>El método es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias</p>	Cumple	Cumple
Exactitud	<p><math>IC_{\%R}</math> incluye 100%</p> <p><math>\%R_{prom}</math> entre 97-103%</p> <p><math>CV_{\%R} \leq 3\%</math></p>	<p><math>IC_{\%R} = 98.5800</math> a <math>99.7000</math></p> <p><math>\%R_{prom} = 98.58\%</math></p> <p><math>CV_{\%R} = 1.07\%</math></p>	<p><math>IC_{\%R} = 99.9830</math> a <math>100.0170</math></p> <p><math>\%R_{prom} = 100.00\%</math></p> <p><math>CV_{\%R} = 0.02\%</math></p>

		Existe concordancia entre el porcentaje recuperado y el adicionado en muestras de Ibuprofeno.	Existe concordancia entre el porcentaje recuperado y el adicionado en muestras de Clorhidrato de Fenilefrina
Reproducibilidad	$CV \leq 3\%$	$CV = 1.63\%$  El método analítico presenta concordancia entre diferentes analistas en diferentes días con muestras a una misma concentración.	$CV = 1.89\%$  El método analítico presenta concordancia entre diferentes analistas en diferentes días con muestras a una misma concentración.
Estabilidad	$ di  \leq 3\%$	$ di ^{*TA}: 0.587$ $ di ^{*TR}: 2.743$  Las muestras de Ibuprofeno almacenadas a temperatura ambiente y refrigeración durante 24 horas conservan su integridad fisicoquímica y concentración.	$ di ^{*TA}: 1.112$ $ di ^{*TR}: 7.661$  Las muestras de Clorhidrato de Fenilefrina almacenadas sólo a temperatura ambiente durante 24 horas conservan su integridad fisicoquímica y concentración,

\*TA= Temperatura ambiente (15 °C a 30°C)

\*TR= Temperatura de refrigeración (2 °C a 8 °C)



## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La caracterización de los principios activos en la etapa de preformulación se realizó con base en la monografía individual descrita en la FEUM 11ª edición y en el certificado de análisis del proveedor para Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina.

Como se observa en el cuadro 19 el Clorhidrato de Fenilefrina, en la prueba de pérdida por secado, tiene un resultado de 1.28%; valor que se encuentra ligeramente por encima del valor reportado en el certificado de análisis de dicha materia prima (No más del 1.0%; ver Anexo 4, inciso b), sin embargo no afecta las propiedades reológicas de la materia prima ya que como se observa en el cuadro 19, el Clorhidrato de Fenilefrina mantiene propiedades de flujo aceptables. Sería recomendable secar dicho fármaco antes de utilizarlo, sin embargo no se realizó porque inicialmente se pretendía realizar las tabletas por el método de granulación húmeda y además, al tratarse de una formulación de tabletas no se tiene probabilidad de crecimiento microbiano.

Dentro de las pruebas que cumplen para Clorhidrato de Fenilefrina, se encuentra la descripción; temperatura de fusión; pH (1%); higroscopicidad; ensayo de identidad IR, presentando una banda de absorción por encima de  $1200\text{ cm}^{-1}$  ( $1266.70\text{ cm}^{-1}$ ) para el grupo fenol y una banda para amina secundaria entre  $3500$  y  $3300\text{ cm}^{-1}$  ( $3412\text{ cm}^{-1}$ ); y el ensayo de identidad UV, que presenta un máximo de longitud de onda a  $272\text{ nm}$  para la referencia y la muestra en una solución de  $64\text{ }\mu\text{g/mL}$  en agua. Así como la valoración, la cual se realizó por titulación residual del tipo óxido reducción, en la cual se agrega un exceso de SV bromo para que reaccione con la Fenilefrina, dicho exceso se titula con SV de tiosulfato de sodio y la cantidad de Clorhidrato de Fenilefrina se calcula por medio de la cantidad consumida de SV de Bromo, obteniendo así 98.69% de Clorhidrato de Fenilefrina cumpliendo con la especificación de 97.5% a 102.5%.

La caracterización de Ibuprofeno se describe en el cuadro 18, el cual cumple con las pruebas de descripción, ensayo de identidad IR con una banda para el ácido

carboxílico entre 1730 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  (1708.4  $\text{cm}^{-1}$ ); pérdida por secado, pH (1%) e higroscopicidad. El ensayo de identidad UV, muestra un máximo para la referencia de 222 nm y para la muestra de 221.4 en una solución de 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en metanol. La diferencia entre la longitud de onda máxima de la referencia y la muestra puede deberse a que, según la FEUM 11ª edición, cuando se efectúan mediciones a longitudes de onda menores a 235 nm, se deben tomar precauciones especiales, como purgar el compartimento de la celda con nitrógeno y utilizar disolventes grado espectro, los cuales tienen un alto control de calidad, bajo residuo de evaporación y contenido de agua, así como un mínimo nivel de partículas. Dentro de las pruebas que no cumplen, se encuentra el punto de fusión con una variación pequeña por debajo de la especificación y la valoración con un valor de 92.74%, ligeramente arriba de la especificación (87.75% a 92.25%) resultado que se debe a un posible error de analista pero que no afecta a las formulaciones debido a que se realizó el ajuste correspondiente al valor obtenido.

Los resultados de las pruebas reológicas se muestran en el cuadro 21, el Clorhidrato de fenilefrina tiene propiedades de flujo aceptables y el Ibuprofeno CD 90% tiene propiedades de flujo excelentes. Estos resultados nos indican que las dos materias primas tienen excelente movilidad y cohesividad entre partículas lo que facilita el proceso de compresión directa.

Posterior a la caracterización de los principios activos, se realizaron pruebas de estabilidad en sólido durante 6 semanas para Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina, resultando ser estables a temperatura de 30°C, 40°C / 75% humedad relativa (HR) y a luz blanca (ver cuadro 18) sin presentar cambios físicos y químicos. Para la estabilidad en solución de Ibuprofeno se puede observar que se mantiene inestable en hidrólisis ácida, hidrólisis básica y oxidación, lo cual coincide con Mc Murry (2012) ya que la reactividad del ácido carboxílico se ve marcada por una elevada acidez del hidroxilo y electrofilia del carbono carboxílico, además de ser sensible a la oxidación y foto degradación formando diferentes productos de degradación. El Clorhidrato de Fenilefrina muestra inestabilidad en oxidación, con presencia de cambios de color en la materia prima, coincidiendo con su principal vía

de degradación; la hidroxilación fotoquímica según Tønnesen (2004), misma que se ve evidenciada por una decoloración marrón o una formación de un precipitado marrón, la cual se acelera con la luz, incluso en soluciones protegidas de la luz, presentando epinefrina como producto de degradación.

Al realizar la compatibilidad fármaco-excipiente, donde se sometieron muestras de cada excipiente propuesto para la etapa de formulación con Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina a 40°C / 75% HR, se observó para Ibuprofeno incompatibilidad con el diluyente 1 y con el antiadherente 2, y para Clorhidrato de Fenilefrina con el diluyente CD 6, mostrando en todos los casos incompatibilidad física con presencia de manchas amarillentas (ver cuadro 24 y 25). Conforme a los resultados obtenidos de estabilidad de los principios activos, tanto en solución como en sólido, se tomaron las precauciones debidas para proteger a la forma farmacéutica, evitando la combinación con agentes oxidantes, reductores y álcalis que pudieran afectar a la estabilidad de los fármacos y la formación de productos de degradación tóxicos.

La acción realizada fue excluir dichos excipientes de la forma farmacéutica, garantizando la capacidad del medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas sin riesgo de disminuir el efecto terapéutico ni la eficacia.

Se realizaron cinco formulaciones tentativas por el proceso de granulación húmeda y tres por el proceso de compresión directa, el tamaño de cada uno de los lotes fue de 150 gramos. Como se observa en los cuadros 26 y 27, las formulaciones E de granulación húmeda y las formulaciones G y H de compresión directa, se realizaron sin Clorhidrato de Fenilefrina debido a que se contaba con una cantidad insuficiente de esta materia prima, por lo cual se decidió cubrir el porcentaje de este principio activo (2.89% de Clorhidrato de Fenilefrina) con Ibuprofeno, ya que al ser el componente con mayor concentración y un principio activo en la formulación, esta variación no afecta las propiedades reológicas de la muestra, además de que el Ibuprofeno cuenta con propiedades de flujo excelentes, densidad compactada y tamaño de partícula similares a Clorhidrato de Fenilefrina y densidad aparente sólo con 0.1 g/mL de diferencia.

Se realizaron pruebas reológicas a cada una de las formulaciones tentativas, tanto de granulación húmeda como de compresión directa, para determinar la formulación y método de fabricación más viable. En el cuadro 28 y 29 se muestran los resultados de dichas pruebas donde se observa que las formulaciones presentan propiedades reológicas apropiadas por ambos métodos, pero las formulaciones por compresión directa tienen mejores propiedades como compresibilidad y fluidez alta sin necesidad de granular. Además, el tableteado por compresión directa elimina problemas con la humedad y temperatura, lo cual garantiza la estabilidad de los principios activos con menor costo en instalaciones, tiempo y equipos.

Dentro de las formulaciones por compresión directa, se seleccionó la formulación H (cuadro 29) que mostró excelente capacidad y velocidad de flujo así como densidad aparente y compactada alta, lo que describe la distribución espacial de las partículas del polvo sin aplicar y aplicando fuerza respectivamente (FEUM 11<sup>a</sup> edición). La densidad compactada, tiene un valor mayor debido a que, después de aplicarle fuerza, se disminuyen los espacios entre las partículas. La forma de evaluar el polvo de acuerdo a la densidad aparente y compactada, es el índice de Carr, el cual indica la facilidad de consolidar un polvo con valores entre 11% y 17%, y es de suma importancia para poder rellenar uniformemente las máquinas que fabrican comprimidos (Aulton 2004). Como se observa en el cuadro 29, la formulación H tiene un resultado de 12.00%, comprobando que la formulación H cumple con los requisitos para la fabricación de las tabletas.

Se realizó un primer escalamiento de la formulación seleccionada a un tamaño de lote de 300 gramos (lote laboratorio), al cual se le realizaron controles de calidad de producto intermedio establecidas en la metodología, exceptuando la prueba de identidad, ya que se comprobó que la formulación H conserva sus propiedades reológicas. Se realizó el segundo escalamiento a un tamaño de lote de 600 gramos (lote piloto), al que se le aplicaron las mismas pruebas que el lote laboratorio; como se observa en el cuadro 31 se mantuvo una alta capacidad de flujo y cohesividad entre partículas, lo que permitió que la formulación seleccionada continuara con el proceso de compresión directa.

Durante la compresión directa, se llevaron a cabo controles de proceso para asegurar la correcta fabricación de las tabletas, tales como la homogenización del tamaño de partícula de todos los componentes de la formulación por tamizado, ya que a menor tamaño de partícula, aumentan las fuerzas de cohesión teniendo mayor superficie de contacto y al tener todos los componentes el mismo tamaño de partícula presentan grados de movilidad similares, evitando que se afecte el flujo del polvo y la velocidad de disolución de las tabletas obtenidas, de acuerdo con Hernández (2011). Otro parámetro controlado para la compresión del polvo, fue el tiempo óptimo de mezclado, en el cual se evaluó por triplicado la concentración de Clorhidrato de Fenilefrina en tres puntos diferentes del mezclador de corazas gemelas Erweka AR 400 o tipo "V" a diferentes tiempos (10, 20 y 30 minutos), resultando ser 30 minutos el tiempo adecuado (ver anexo 5). Se realizó para Clorhidrato de Fenilefrina, ya que al ser el principio activo de menor proporción en las tabletas se garantiza una adecuada homogeneidad del mezclado y dosificación más exacta.

La compresión del polvo se realizó en la tableteadora automática Piccola a un peso teórico entre 332.5 a 367.5 mg/tab. El control de proceso para el peso deseado de las tabletas se realizó a diferentes tiempos (2, 10, 15, 20 y 25 minutos) con una muestra representativa; dentro de los resultados obtenidos, se observó que algunas de las tabletas se encontraban por encima de la especificación, lo cual pudo deberse a que en algún momento del proceso de tableteado, ocurrió un desajuste de la tableteadora.

Los controles de calidad para las tabletas, según la Norma Oficial Mexicana *NOM-073-SSA1-2015*, presentados en el cuadro 32, muestra que se obtuvieron tabletas de forma circular, blancas y libres de partículas extrañas que cumplen con las pruebas de identidad UV para Clorhidrato de Fenilefrina con un máximo de longitud de onda de la referencia a 272 nm y la muestra a 271.5 nm en una solución de 64 µg/mL en agua y para Ibuprofeno un máximo de longitud de onda de la referencia a 221 nm y la muestra a 220.6 nm en una solución de 12 µg/mL en metanol; las diferencias entre la muestra y la referencia son aceptadas según la FEUM 11<sup>a</sup>.

edición en su método general de análisis de espectroscopía visible y ultravioleta, donde establece que la diferencia en el intervalo de 240 a 280 nm no exceda de  $\pm 0.5$  nm y para mediciones en longitudes de onda menores a 235 nm se requieren precauciones especiales, señaladas con anterioridad; en este caso, la diferencia para ibuprofeno no es significativamente grande y cumple con una diferencia de 0.4 nm. Dentro de las pruebas que también cumplen las tabletas, se encuentran la dureza, el diámetro, desintegración, friabilidad y humedad, lo cual garantiza que los estudios de preformulación se realizaron correctamente, ya que no existen problemas relacionados con los componentes seleccionados y su concentración en la forma farmacéutica, tal es el caso del aglutinante que mantiene la integridad de la tableta, un exceso forma tabletas duras y una deficiencia de éste, aumenta la friabilidad (Lachman, 1986) la cual es una prueba que garantiza la resistencia al desgaste de las tabletas por fricción. En la prueba de desintegración, se obtiene un tiempo de 4.19 minutos, lo cual indica que las tabletas se desintegran de manera rápida y por lo tanto los principios activos se encuentran más rápidamente expuestos al medio de disolución. (Hernández, 2011).

Como se muestra en el cuadro 32 se realizaron las pruebas de uniformidad de dosis para Clorhidrato de Fenilefrina por uniformidad de contenido y para Ibuprofeno por variación de masa. Conforme a la FEUM 11<sup>a</sup>. Edición, se especifica que para el caso de tabletas sin recubrir con dosis de fármaco menores a 25 mg se procede a demostrar la uniformidad de dosis con la prueba de uniformidad de contenido, en la cual se evalúa el contenido individual de Clorhidrato de Fenilefrina (10 mg) en cada tableta (10 tabletas en primer criterio); y para dosis de fármaco iguales o mayores a 25 mg se realiza la variación de masa, donde se supone una distribución homogénea de Ibuprofeno (300 mg) y se relaciona la masa individual de las tabletas con el contenido obtenido en la valoración de este principio activo.

La uniformidad de contenido para Clorhidrato de Fenilefrina tiene un valor de 13.51, el cual es muy cercano a la especificación ( $VA < 15$ ) y por lo tanto se puede decir que cumple, pero que se encuentra en los límites debido a que al presentar problemas en el control de proceso de peso de las tabletas, se tienen diferentes

concentraciones de los principios activos en la tableta. La variación de peso atribuida al mal ajuste de la tableteadora, afecta principalmente al Clorhidrato de Fenilefrina debido a que al ser principio activo de menor concentración en la tableta (10 mg), se requiere que éste se encuentre en la misma proporción o dentro de la variación permitida en el contenido individual de las tabletas analizadas.

Para Ibuprofeno se obtiene un resultado de 7.72, el cual demuestra que las tabletas contienen cada una, una variación pequeña y dentro de los límites aceptados asegurando que no se afecta la dosis del principio activo en la forma farmacéutica.

La cuantificación de los principios activos se realizó conforme a los métodos analíticos propuestos y validados en el presente trabajo, observando que para Ibuprofeno se obtuvo 103.88% de este principio activo en las tabletas cumpliendo con la especificación de 95.0% a 105.0% y en el caso de la valoración de Clorhidrato de Fenilefrina, se obtuvo 116.22% de principio activo, valor que se encuentra por encima de la especificación y se atribuye principalmente al tratamiento de la muestra, ya que se realiza con una alta cantidad de polvo de tableta (350 mg) en poco volumen (50 mL) por su baja concentración en la forma farmacéutica, obteniendo una solución saturada la cual se filtró para separar a los excipientes que no se disuelven en la muestra y así poder tomar alícuota para la siguiente dilución y llegar a la concentración deseada. El proceso de filtración resultó ser complicado ya que se realizó con papel filtro de poro abierto a poro fino, con lo cual se pudo afectar la concentración del principio activo, debido a que se re-filtro la muestra las veces que fuera necesario hasta obtener una solución clara. Una alternativa para evitar este proceso, puede ser dejar sedimentar las muestras antes de ser filtradas e incluso centrifugarlas.

La disolución es la prueba donde se mide la liberación del principio activo desde la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba calculando Q, que es la cantidad de principio activo disuelto (FEUM 11<sup>a</sup>. Edición). Esta prueba es importante debido a que cuantifica la cantidad disuelta del principio activo, la cual está disponible para ser absorbida y ejercer el efecto terapéutico deseado.

La disolución para Ibuprofeno se realizó conforme al MGA de Disolución (MGA 0291) y la monografía de Ibuprofeno tabletas (FEUM 11ª edición), utilizando el aparato 2 (paletas) y medio de disolución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, simulando las condiciones in vivo, ya que el Ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, donde se tiene un pH ligeramente ácido o incluso neutro y se absorben fármacos del tipo ácidos débiles como el Ibuprofeno con pH de 4.7 según su caracterización fisicoquímica (Santos B., Guerrero D., 1994). La prueba cumple con la especificación  $Q \geq 85\%$  para ibuprofeno con  $Q = 107.58\%$ .

En cuanto a Clorhidrato de Fenilefrina, no se realizó la prueba, debido a que al ser el ingrediente activo con menor proporción en las tabletas, su cuantificación sería complicada y con base en el Diario Oficial de la Federación, en el *ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles.* (DOF: 19/09/2017), establece las pruebas de intercambiabilidad que deben aplicarse de acuerdo a la normatividad para considerar a un medicamento como genérico, tomando en cuenta la forma farmacéutica, margen terapéutico estrecho y dosis crítica, grupo terapéutico, características farmacocinéticas y fisicoquímicas. Los medicamentos mencionados en dicho acuerdo, incluyen a la Fenilefrina en presentaciones de tabletas con diversos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, donde se le asigna que no requiere someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia ya que su absorción no represente riesgo con base en el análisis e investigación del Grupo de Expertos en Pruebas de Intercambiabilidad del Consejo de Salubridad General.

Los medicamentos al comercializarse, sufren cambios drásticos de temperatura y humedad, ya sea por el transporte o el almacenamiento en el que se manejan.

Un comprimido aceptable debe mantenerse intacto durante su manipulación desde que se fabrica hasta que se consume (Aulton, 2004). Para asegurar que los medicamentos fabricados se mantienen estables física y químicamente, se realiza la prueba de ciclaje, el cual es el estudio que prueba si la variación de temperatura en condiciones de transporte y almacenamiento son las adecuadas para los medicamentos (Ruiz A, 2011). Después de realizar las pruebas del producto a



granel, se realizó el acondicionamiento de las tabletas en dos diferentes envases de prueba; envase 1 vidrio color ámbar y envase 2 plástico de polietileno. Las tabletas, en ambos envases, se sometieron a pruebas de estrés durante dos semanas a 20 °C y 40 °C / 75 %HR, con una duración de 72 horas para cada condición. Terminado este periodo de prueba, se realizaron los controles de calidad previamente establecidos con la finalidad de comprobar que las tabletas conservaban sus propiedades iniciales.

En el cuadro 33, se pueden observar los resultados de los controles de calidad realizados en las tabletas tanto en envase 1 como en el envase 2 una vez terminado el estudio de ciclaje para reportar las variaciones que sufrió la forma farmacéutica en cada uno de los envases propuestos. Se muestra la especificación y los resultados iniciales de las pruebas antes de ser acondicionadas. Para ambos envases (vidrio ámbar y plástico de polietileno) se observó que en la prueba de peso promedio se mantiene muy cercana al resultado inicial, con un aumento aproximado de 0.1 mg/tab.

En las pruebas de dureza, se observa que en ambos envases se encuentra por encima de la especificación (4 Kg/fza a 12 Kg/fza), aumentando de 7.73 Kg/fza a 14.04 Kg/fza para envase 1 y a 14.98 Kg/fza para el envase 2. Esto puede deberse a una disminución en la humedad de las tabletas, que aunque cumplen con la especificación, se nota una disminución con respecto al resultado inicial, lo cual indica que al perder humedad, las tabletas se secan y se vuelven más duras.

El aumento de dureza y la disminución de humedad en las tabletas después del ciclaje, se ve reflejado directamente en la prueba de desintegración, ya que al ser tabletas duras, el agua no puede penetrar fácilmente a la forma farmacéutica para desintegrarla y velocidad de desintegración disminuye. Como se observa, para ambos envases se encuentra un aumento en el tiempo de desintegración de 4.19 min iniciales a 14.20 min y 13.18 min para envase 1 y envase 2 respectivamente.

Con base en las valoraciones de los principios activos, se encontró que en ambas tabletas disminuyó el porcentaje para Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina, esto debido a que los fármacos se degradaron al someterlos a condiciones de estrés.

Para Fenilefrina en envase 1, el porcentaje se encuentra fuera de especificación con un valor de 106.39% y en envase 2 se encuentra dentro de especificación con un 98.59%. La variación entre envase 1 y envase 2 se debe principalmente al tratamiento de las muestras, como se mencionó con anterioridad. A pesar de la variabilidad entre las muestras, ambas disminuyeron el porcentaje inicial de 116.22%, pudiéndose atribuir a la degradación de Clorhidrato de Fenilefrina, lo cual debe comprobarse con pruebas cromatográficas.

Para Ibuprofeno, se puede observar la disminución de la concentración del fármaco por tableta de 103.88% inicial a 99.38% para envase 1 y envase 2. Como consecuencia, la cantidad disuelta de Ibuprofeno en la prueba de disolución, también disminuye pero se encuentra dentro de los límites especificados.

En la prueba de descripción, se encuentra que para el envase 2, las tabletas sufren cambios físicos representados por pigmentaciones amarillentas (ver anexo 6), y en el envase 1, las tabletas conservan su presentación original, blancas y libres de partículas extrañas. Con base en los resultados obtenidos de las pruebas de ciclaje, se concluye que el mejor envase de acondicionamiento es el envase 1, vidrio de color ámbar, aunque en ambos envases se encontraron resultados similares, el envase de vidrio ámbar conserva la integridad visual, sin mostrar cambios físicos en las tabletas.

Como último punto, es importante mencionar que se desarrolló y validó el método analítico por espectrofotometría ultravioleta para cuantificar ambos principios activos en las tabletas. En el cuadro 50 se muestra un resumen de los resultados de las pruebas de desempeño evaluadas para el método analítico, obteniendo de manera general, que tanto para Ibuprofeno como Fenilefrina existe una relación directamente proporcional entre la respuesta analítica y la concentración de los analitos, siendo lineal; como se observa en el cuadro 45, para Clorhidrato de Fenilefrina, en linealidad del método, se obtuvo un valor para el coeficiente de variación de 3.77%, el cual se encuentra fuera de especificación ( $CV \leq 3\%$ ) y es atribuible al procesamiento que sufre la muestra en el análisis, sin embargo al

cumplir con las demás especificaciones, se demuestra que cumple con la relación entre la cantidad adicionada y recuperada (ver cuadro 45)

También se encontró que el método es preciso y exacto ya que existe concordancia entre la respuesta analítica obtenida y entre el porcentaje recuperado y adicionado, respectivamente. Así como reproducible debido a que la respuesta obtenida es similar entre dos analistas en días diferentes. Finalmente, el método es específico, respondiendo solamente a los analitos y estable a temperatura ambiente para Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina conservando su integridad fisicoquímica y concentración durante 24 horas, y sólo Ibuprofeno es estable en refrigeración por 24 horas.

La validación de método, el cual no es el objetivo principal del presente trabajo, es importante debido a que al validar se demuestra que el método funciona para lo que fue diseñado, es decir, para la cuantificación de Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina.

## X. CONCLUSIONES

Los estudios de preformulación y formulación aportaron la información necesaria de cada principio activo, como la caracterización, estabilidad y compatibilidad fármaco-excipientes, con el fin de establecer los parámetros y controles que se deben tener en cuenta en el proceso de formulación y fabricación de tabletas.

Se establecieron los excipientes así como el método de fabricación por compresión directa, que resultó ser el más adecuado para obtener tabletas que cumplan con las características físicas, químicas y fisicoquímicas previamente establecidas.

La formulación desarrollada podrá ser una alternativa para medicamento genérico siempre y cuando se cumpla con los lineamientos establecidos en la normatividad vigente.

Se emitió una orden maestra de fabricación y acondicionamiento para la producción de tabletas de Ibuprofeno CD 90% y Clorhidrato de Fenilefrina por el método de compresión directa.

Se desarrolló y validó el método analítico por espectrofotometría UV para la cuantificación de los principios activos presentes en las tabletas.

## XI. SUGERENCIAS

- Controlar el proceso de tableteo para evitar variaciones de peso y uniformidad de dosis que provoquen no conformidades en la valoración de los principios activos.
- Realizar prueba de disolución para Clorhidrato de Fenilefrina.
- Desarrollar un método indicativo de estabilidad para detectar la presencia de productos de degradación de los principios activos en las diversas condiciones de almacenamiento.
- Evaluar nuevos envases de acondicionamiento y realizar los controles de calidad establecidos que aseguren la integridad de los principios activos.
- Mejorar el procesamiento de la muestra para lograr cuantificar totalmente el Clorhidrato de Fenilefrina y cumplir con las especificaciones del proceso de validación del método analítico.

## XII. REFERENCIAS

1. Funsalud Fundación Mexicana para la salud A.C. Descripción del sector farmacéutico, 2012. México; 2013.
2. Hernández HG, et al. Medipharm. Tratado de medicina farmacéutica. España: Editorial medica panamericana; 2011.
3. Hoag S, Augsburger L. Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Volume 1: unit operations and mechanical properties. USA: Informahealth Care; 2010.
4. Bhagyesh Trivedi, Quality by design (QBD) in pharmaceuticals, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 4, 2012.
5. Giqbson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. A practice guide from Drug selection to commercial dosage form. USA: CRC Press; 2009.
6. L. Maggi, Photostability of extended-release matrix formulations; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 55; 2013.
7. Yoshioka S, Stella JV. Stability of drugs and dosage forms. USA: Kluwer academic publishers; 2002.
8. Ruiz AA, Álvarez H. Escalamiento de procesos químicos y bioquímicos basado en un modelo fenomenológico. Información tecnológica. Vol. 22(6), 33-52 (2011).
9. Hernández G., Moreno A., Zaragoza F., Porras A. Tratado de medicina farmacéutica. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
10. Pérez P., Sobredo A. Industria farmacéutica y patentes. Madrid: Grafoffset, S. L.: 2010.
11. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª ed. México: Secretaria de Salud Pública, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
12. Qiu Y, et al. Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice. USA: Elsevier; 2009.

13. Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd ed. Philadelphia U.S.A: Lea and Febiger; 1986.
14. Augsburger L., Hoag S. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 2: Rational Design and Formulation. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2008.
15. Villafuerte L., Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011, Vol. 42, Núm. 1.
16. Allen L., Popovich N., Ansel H. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
17. McCormick D., Evolución de la compresión directa, Vol. 3, Núm. 3, Pharmaceutical Technology, 2005.
18. Rojas V, 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.
19. Aulton M.E. Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Mosby doyma; 2004.
20. Augsburger L., Hoag S. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 2: Rational Design and Formulation. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2008.
21. Remington G A. The science and practice of pharmacy. 21va ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
22. Norma Oficial Mexicana. NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, 07 de junio 2016.
23. Aguilar B., González R., Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos, Vol. 30, No. 1. Centro de Química Farmacéutica, 2006.
24. Cox S. Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes. U.S.A: Wiley-Interscience: 2008.

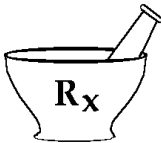
25. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th. Edition. Londres: Pharmaceutical Press; 2011.
26. Mc Murry J. Química Organica. 8ª ed. México: Cengage Learning; 2012.
27. Tønnesen. H. Photostability of drugs and formulation. 2a ed. USA: ed CRC Press; 2004.
28. Caviglioli G, Valeria P, Brunella P, Sergio C. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. Journal Pharmaceutical and biomedical analysis. 2002; 30: 499-509.
29. O'Neil, M.J. The Merck Index: una enciclopedia de químicos, drogas y productos biológicos. 14ª ed. New Jersey: Merck; 2006.
30. Spectral database for organic compounds SDBS [on line]. Japan: National institute of advanced industrial science and technology; [cited 30 July 2016]. Available: [http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top](http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top).
31. Formulario Nacional de Medicamentos. [Accesado 26-08-16]. Disponible en [fnmedicamentos.sid.cu/index.php?p=FullRecordandID=835](http://fnmedicamentos.sid.cu/index.php?p=FullRecordandID=835) (1999-2016)
32. Vademecum: Ibuprofeno. [Accesado 26-08-15]. Disponible en [www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i002.html](http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i002.html).
33. MedlinePlus. Informacion para usted. Biblioteca Nacional de Medicamentos de EEUU. [Accesado 26-08-16]. Disponible en <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682159-es.html#sid-effects>.
34. FDA U.S. Food and Drug Administration. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. [Internet]. U.S.A.: U.S. Food and Drug Administration. [Fecha de actualización 26 julio 2016]. [Accesado 26 de Julio 2016]. Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl\\_No=203200&TABLE1=OB\\_OTC](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=203200&TABLE1=OB_OTC)



35. 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 11 December 2016] Available: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/980362gd.pdf>
36. Sales F. Alonso A. Trejo L. Situation del sector farmacéutico en México. 1ra ed. México: Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública; 2010.
37. European Pharmacopoeia comisión 2011.
38. Pharmacopoeia Convention, Inc. United States Pharmacopoeia 36/National Formulary 29. Rockville, MD: U.S. Pharmacopoeia Convention, Inc; 2013.
39. Norma Oficial Mexicana. NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, 21 de noviembre 2012.

### XIII. ANEXOS

Anexo 1. Orden de producción.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUIMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA	
--	--	---

#### ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN Y ACONDICIONAMIENTO

#### ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

PRODUCTO: Ibuprofeno 200 mg Clorhidrato de Fenilefrina 10 mg  FORMA FARMACÉUTICA: Tabletas 350 mg  PRESENTACIÓN: Frasco con 15 tabletas  TAMAÑO DE LOTE DE PRODUCCIÓN: 600 gramos, 1714 tabletas  USO: Docencia
--

#### FÓRMULA UNITARIA

Cada tableta contiene:

Componente	Porcentaje en fórmula (%)
Ibuprofeno CD 90%	56.83%
Clorhidrato de Fenilefrina	2.89%
Aglutinante 1	2.50%
Antiadherente 3	1.50%
Desintegrante 1	2.50%
Diluyente CD 5	33.78%

Grado técnico de las materias primas: Farmacéutico.



## PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN

**PRODUCTO:** Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina, 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
- Controlar peso y dureza de la tableta en proceso de tableteado

### PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA / HORA
1. LIBERACIÓN DE ÁREA 1.1 Limpiar y sanitizar el área de producción con solución de etanol al 70%. 1.2 Identificar el área con la etiqueta de área limpia. 1.3 Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación.			

<p>2. PROCESO DE PRODUCCIÓN</p> <p>2.1 Surtir 369.70 gramos de Ibuprofeno CD 90%, 17.37 gramos de Clorhidrato de Fenilefrina, 15.00 gramos de Aglutinante 1, 9.00 gramos de Antiadherente 3, 15.00 gramos de Desintegrante 1 y 173.93 gramos de Diluyente CD 5.</p> <p>2.2 Tamizar por malla #20, en el siguiente orden: Clorhidrato de Fenilefrina, Desintegrante 1, Aglutinante 1, Ibuprofeno y Diluyente CD 5.</p> <p>2.3 Mezclar los polvos del paso anterior en mezclador de corazas gemelas por 30 minutos a 30 rpm.</p> <p>2.4 Tamizar, adicionalmente, por malla #20 el Antiadherente 3 e incluirlo en la mezcla contenida en el mezclador de corazas gemelas.</p> <p>2.5 Mezclar por un minuto en mezclador de corazas gemelas a 30 rpm.</p> <p>2.6 Tomar una muestra representativa del lote y realizar las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción</li> <li>• Humedad</li> <li>• Reología: densidad aparente, densidad compactada, índice</li> </ul>			
--	--	--	--

<p>de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo y velocidad de flujo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distribución del tamaño de partícula</li> <li>• Valoración de Ibuprofeno y Clorhidrato de Fenilefrina</li> </ul> <p>2.7 Si el resultado de las pruebas anteriores es aprobado según lo especificado, proceder a comprimir la mezcla de polvos a un peso de 350 mg con una variación aceptada de <math>\pm 5\%</math> en tableteadora rotativa Piccola</p> <p>2.8 Tomar una muestra representativa de tabletas y realizar los siguientes controles de proceso, según la Norma Oficial Mexicana. NOM-R50/2-1981, y análisis de producto a granel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción</li> <li>• Ensayo de identidad</li> <li>• Peso promedio</li> <li>• Variación de masa</li> <li>• Uniformidad de dosis</li> <li>• Desintegración</li> <li>• Friabilidad</li> <li>• Dureza</li> <li>• Disolución</li> <li>• Humedad</li> <li>• Valoración de Ibuprofeno</li> <li>• Valoración de Fenilefrina</li> </ul>			
---	--	--	--

<p>2.9 Mediante el resultado obtenido proceder a aprobar o rechazar las tabletas.</p> <p>3. ACONDICIONAMIENTO</p> <p>3.1 Acondicionar en frascos ámbar con capacidad para 15 tabletas.</p>			
--	--	--	--

## Anexo 2. Etiqueta.





<p><b>Fórmula:</b> Cada tableta contiene: Ibuprofeno 200 mg Clorhidrato de Fenilefrina 10 mg Excipiente cbp 1 tableta</p> <p><b>Vía de administración:</b> oral</p> <p><b>Indicación terapéutica:</b> indicado para el alivio temporal de la congestión nasal y fiebre por estados gripales.</p> <p><b>Dosis:</b> Adultos y niños mayores de 12 años, tomar 1 tableta cada 8 horas, mientras persistan los síntomas, por no más de 7 días.</p> <p>Si persisten las molestias, consulte a su médico.</p> <p>Reg. Sanitario SSA. VI</p>	  <p><b>Ibuprofeno, Clorhidrato de Fenilefrina</b> Tabletas</p> <p>Ibuprofeno 200 mg Clorhidrato de Fenilefrina 10 mg</p>  <p>Frasco con 15 tabletas</p>	<p>No se deje al alcance de los niños. Consérvese a temperatura ambiente en el envase bien cerrado.</p> <p>Uso en el embarazo y lactancia: No se use en el embarazo ni lactancia. </p> <p>Hecho en México por Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, Batalla 5 de mayo s/n esquina Fuerte de Loreto, Colonia Ejército de Oriente. Delegación Iztapalapa, Ciudad de México.</p> <p>Fab. : Oct. 16 Cad. : Reg No. _____ SSA VI Lote:</p>
---	---	---

Figura 19. Anverso de etiqueta de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina para envase de vidrio color ámbar <sup>(39)</sup>

**Precauciones y advertencias:** Se debe usar con precaución en pacientes geriátricos, quienes podrían ser especialmente sensibles frente a la acción de la fenilefrina y del ibuprofeno. Se debe tener precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, ya que este medicamento puede provocar mareos o somnolencia.

**Uso pediátrico:** No se use en menores de 12 años.

**Reacciones secundarias:** A las dosis terapéuticas, esta asociación es generalmente bien tolerada y no provoca efectos colaterales o secundarios

**Efectos adversos:** El ibuprofeno puede provocar trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento); cefalea, irritabilidad, edema periférico. La Fenilefrina puede causar inquietud, ansiedad, nerviosismo, debilidad, mareos, malestar o dolor precordial, temblores, dificultad respiratoria y palidez.

**Interacciones medicamentosas y alimentarias:** No utilizar este medicamento con anticoagulantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa ni con alcohol. Si está tomando litio o digoxina puede causar toxicidad. Avise a su médico si está tomando otros medicamentos antes de usar este producto.

**Ingesta accidental y sobredosis:** Ibuprofeno: dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargo y somnolencia, dolor de cabeza, tinnitus, depresión del sistema nervioso central, convulsiones, hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular.  
Fenilefrina: vasoconstricción periférica y visceral, reducción del flujo sanguíneo, reducción en la producción de la orina, acidosis metabólica, bradicardia y disminución del gasto cardíaco. Avise a su médico inmediatamente y acuda al hospital más cercano

Figura 20. Reverso de etiqueta de tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina para envase de vidrio color ámbar <sup>(39)</sup>



### Anexo 3. Ensayos de identidad para la caracterización de principios activos.

- Clorhidrato de Fenilefrina.

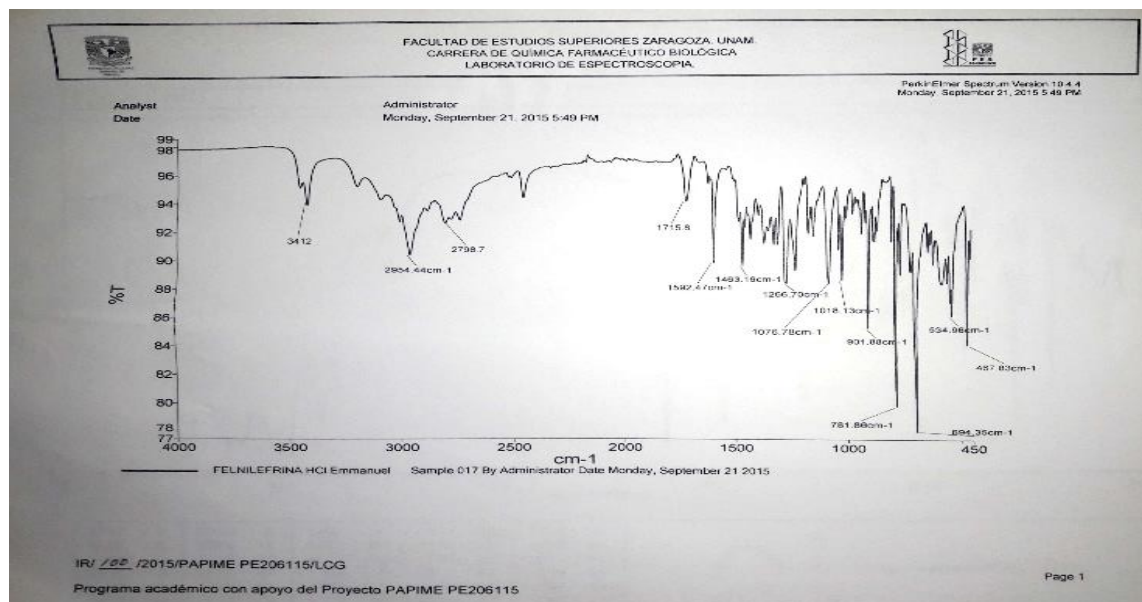


Figura 21. Espectro Infrarrojo de Clorhidrato de Fenilefrina.

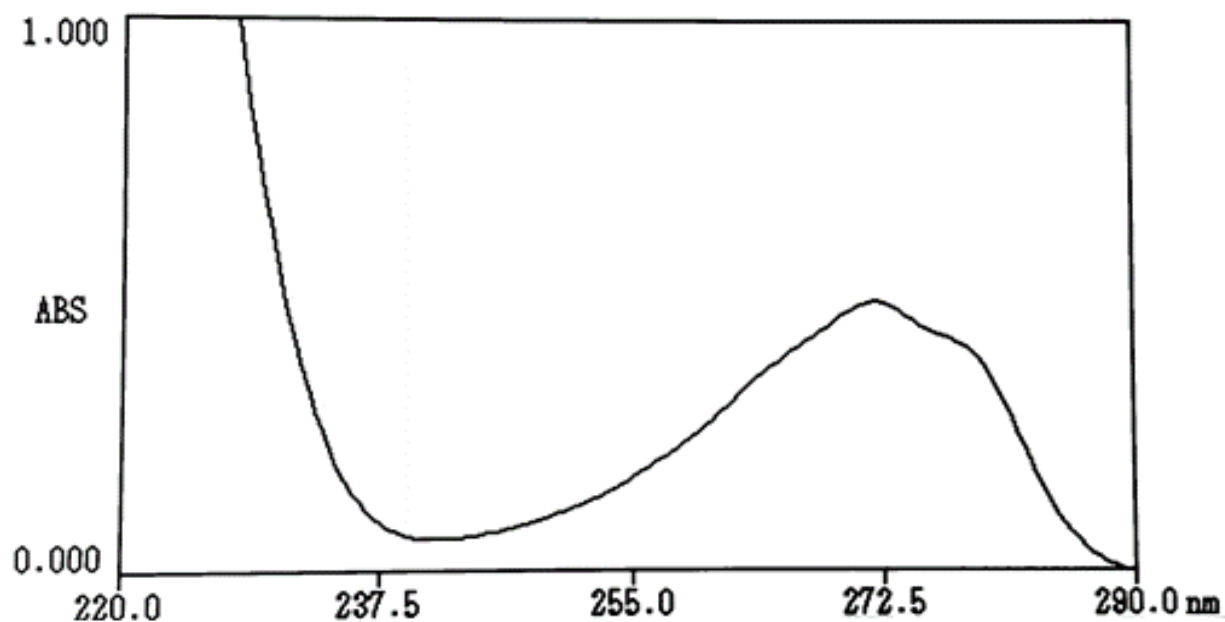


Figura 22. Espectro ultravioleta de Clorhidrato de Fenilefrina.

- Ibuprofeno.

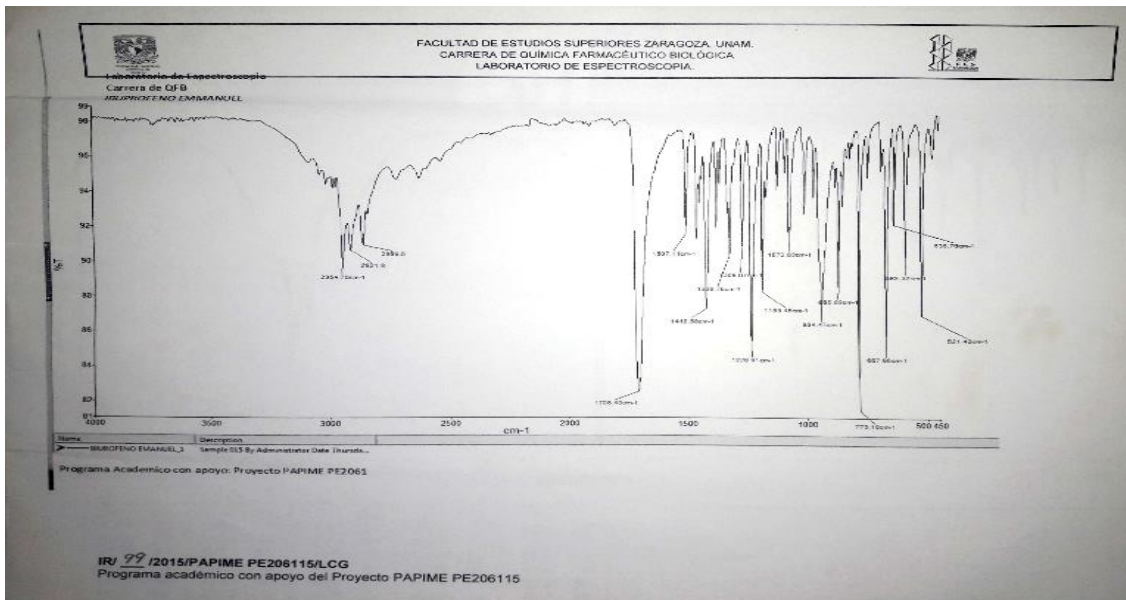


Figura 23. Espectro Infrarrojo de Ibuprofeno.

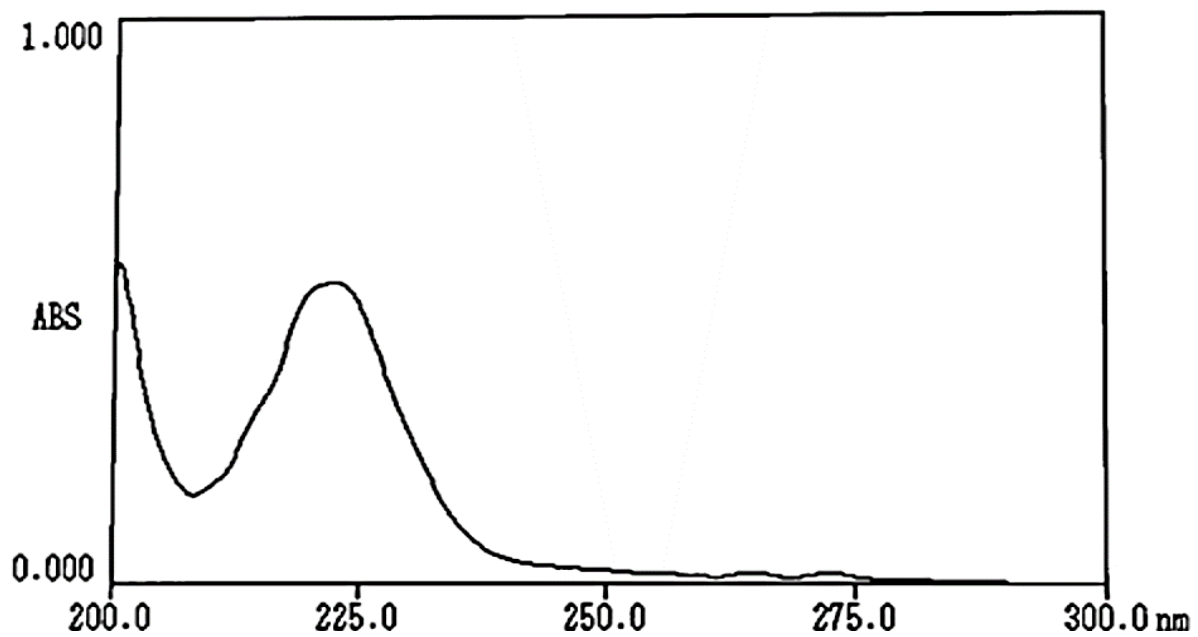


Figura 24. Espectro ultravioleta de Ibuprofeno.

Anexo 4.

A) Certificado de análisis de Ibuprofeno CD 90%.



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

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

Product : KRISOIBU-90P (IBUPROFEN GRANULES DC 90%)  
Batch No. : 0514/016/00P/PII  
Batch size : 1010.0 Kg  
A.R. No. : G/075/PII/14-15  
STP No. : QC-90P-1002-6  
Date of Manufacture : MAY 2014  
Retest Date : APR. 2016  
Date of Analysis : 17/05/2014

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%

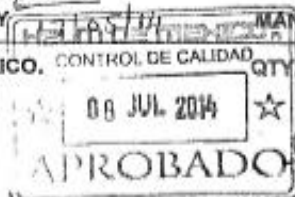
REMARKS : 1. The product COMPLIES to the above specifications.  
2. The batch is produced using Ibuprofen, conforming to USP specifications

ANALYST *[Signature]*

CHECKED BY *[Signature]*

MANAGER - Q.C. *[Signature]*

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



Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd.  
CORPORATE OFFICE: C4 Industrial Area Uppal Hyderabad - 500 039 AP India  
1 48 2720 1101 - 02 / 2720 0432 - 04 / 2720 4471 - 72

## B) Certificado de análisis de Clorhidrato de Fenilefrina



SCHERING PLOUGH, S.A. DE C.V.

Version: 1

CONTROL DE CALIDAD

### CERTIFICADO DE ANALISIS

MATERIA PRIMA : FENILEFRINA, CLOR USP MALLA 150

MPF29-2

CODIGO SCHERING DRAFT

CODIGO RIC.

Codigo : 01020006

Proveedor: BOEHRINGER INGELHEIM

Fecha Analisis: 20-Oct-06

Reviso: NHERNANDEZ

Cantidad: 300000

Fecha Reporte: 27-Oct-06

Fecha de revisión 31-Oct-06

Lote Proveedor: 1026749

Analista: L TORRES

Lote MRP 065858

PRUEBAS	LIMITES DE ACEPTACION	RESULTADOS
Descripción	* Cristales blancos a prácticamente blancos; libres de materia extraña.	CUMPLE
Identificación A (IR):	El espectro IR de la muestra corresponde al espectro del estándar.	CUMPLE
Identificación B:	Una solución (1 en 100) responde a la prueba de cloruros.	CUMPLE
Rango de Fusión	* 140 a 145°C.	143 A 144°C. °C
Residuo de ignición	No más de 0.2%.	0 %
Rotación Específica	* -42 a -47.5°	-45.9 °
Aspecto de la Solución	+ La solución es clara.	CUMPLE
Contenido de Cloruros	17.0 a 17.7% (Calculado en base seca)	17.5 %
Perdida por Secado	* Pierde no más de 1.0% de sus peso.	0.0 %
Pureza cromatográfica: Individual	* No más de 0.5%	* NO MÁS DE 0.5% %
Pureza cromatográfica: Total	* No más de 1.0%	* NO MÁS DE 1.0% %
Sulfatos	No más de 0.20%	CUMPLE %
Ensayo: Fenilefrina clorhidrato	* 97.5 a 102.5% (Calculado en base seca).	99.2 %
Limite de Cetonas	El color de la solución final no es más intenso que el obtenido en una solución control preparada con 1 mL de acetona diluida.	CUMPLE
Prueba Adicional: pH	4.5 a 5.5 (en solución acuosa)	5.2
Prueba adicional: Tamaño de partícula	No menos de 95% pasa a través de malla 150.	98 %
Color de la Solución	+ El color no excede al de la solución de comparación B9.	CUMPLE

Tecnica: Schering-Plough: Edición No.1, Fecha de Edición:20-Ene-06. FEUM edición vigente.

Observaciones:

Disposición:  Aprobado  
 Rechazado  
 Para Información

\* Pruebas de Reanálisis  
 +Prueba FEUM

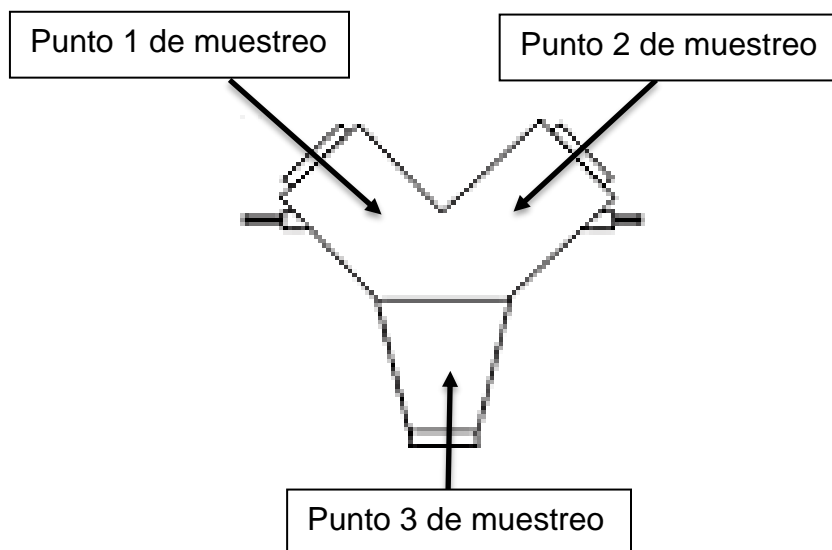
Vo. Bo.

FECHA

Q.F.B. SOCORRO MEDINA M.  
 GERENTE DE CONTROL Y GARANTÍA DE LA CALIDAD

## Anexo 5. Tiempo óptimo de mezclado

Mezclador de corazas gemelas Erweka AR 400 y tres puntos de muestreo, determinando por triplicado la concentración Clorhidrato de Fenilefrina.



Tiempo de mezclado (min)	Desviación estándar ( $\mu\text{g/mL}$ )
10	4.362
20	5.495
30	4.822

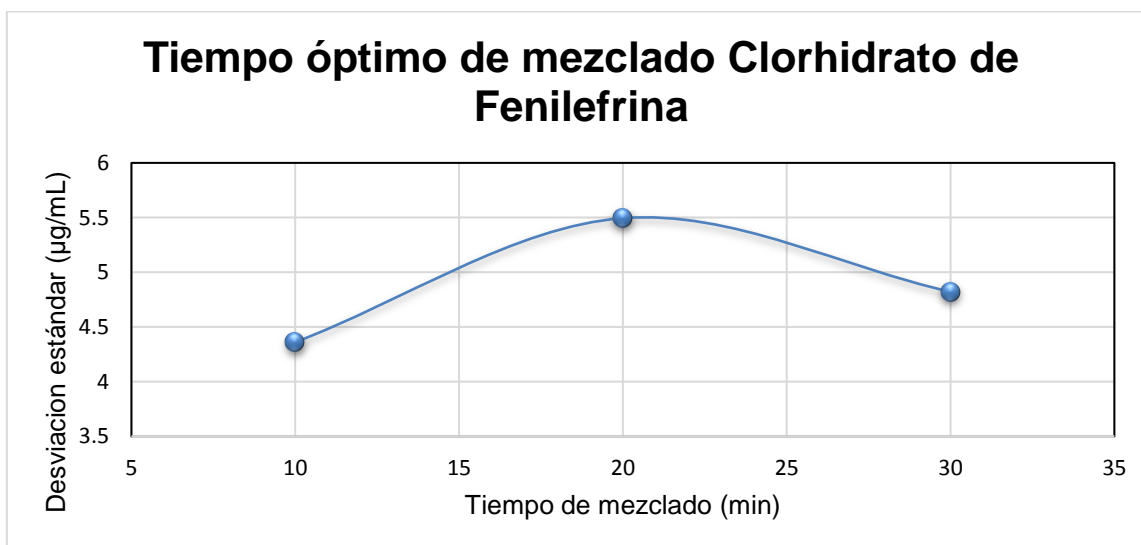


Figura 25. Gráfica de tiempo óptimo de mezclado para Clorhidrato de Fenilefrina.

Anexo 6. Ensayo de identidad de principios activos en formulación seleccionada.

- Clorhidrato de Fenilefrina.

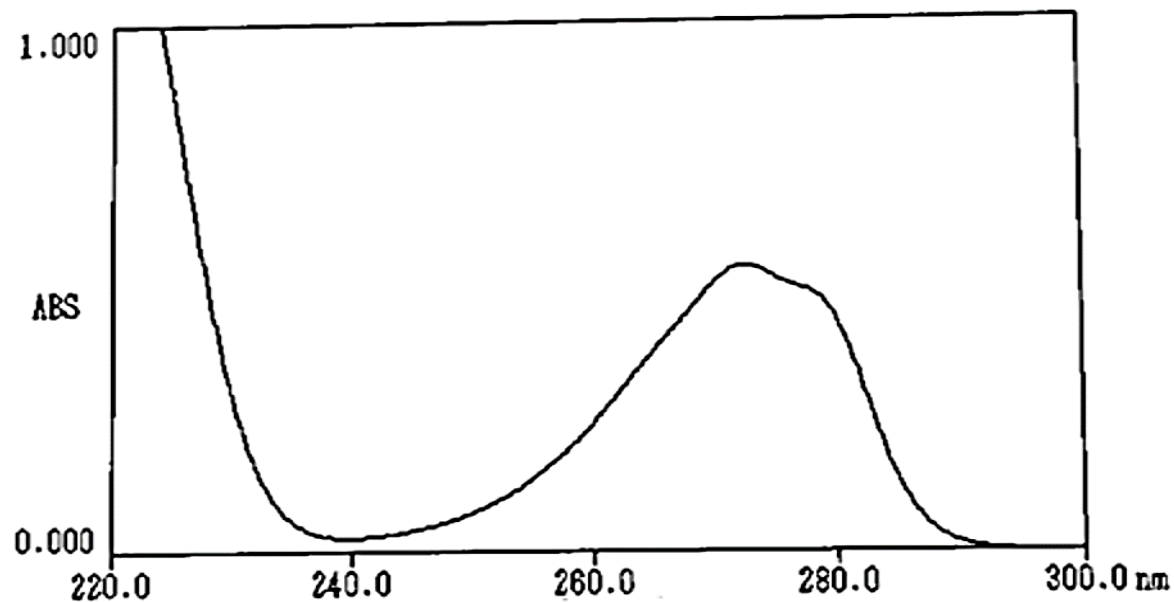


Figura 26. Espectro ultravioleta de Clorhidrato de Fenilefrina.

- Ibuprofeno.

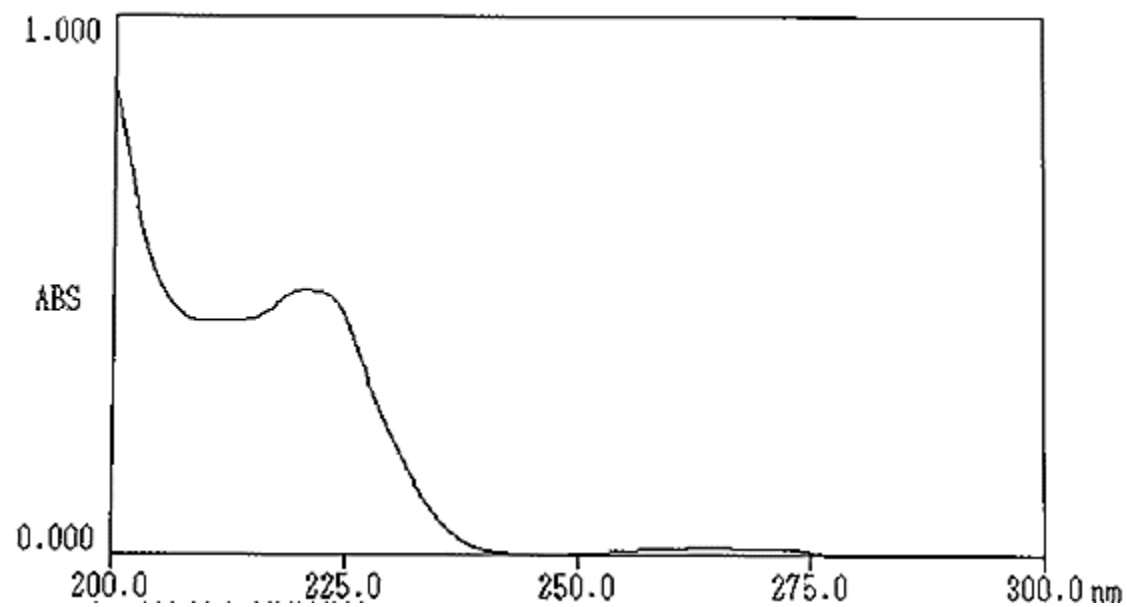


Figura 27. Espectro ultravioleta de Ibuprofeno CD 90%

Anexo 7. Acondicionamiento y ciclaje.

Material de envase 1. Envase de vidrio color ámbar

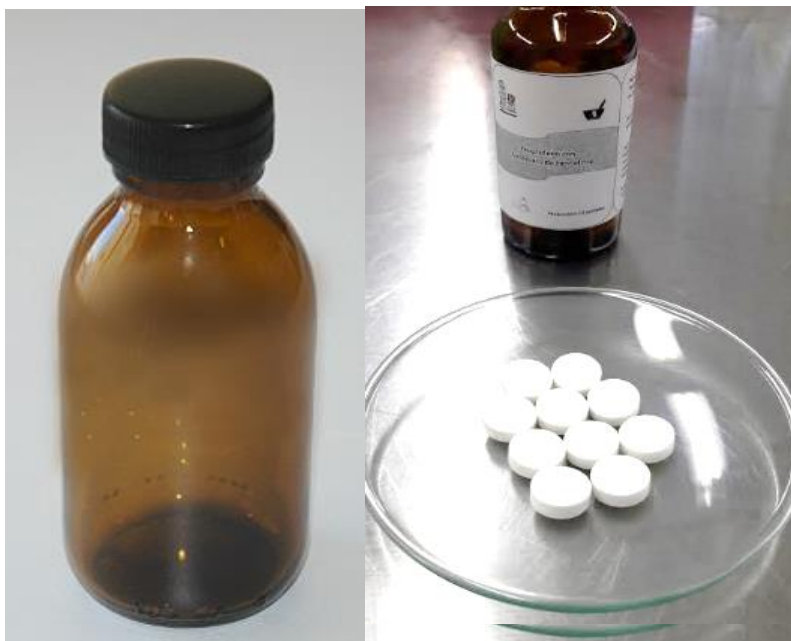


Figura 28. Tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en envase de vidrio color ámbar antes del ciclaje.

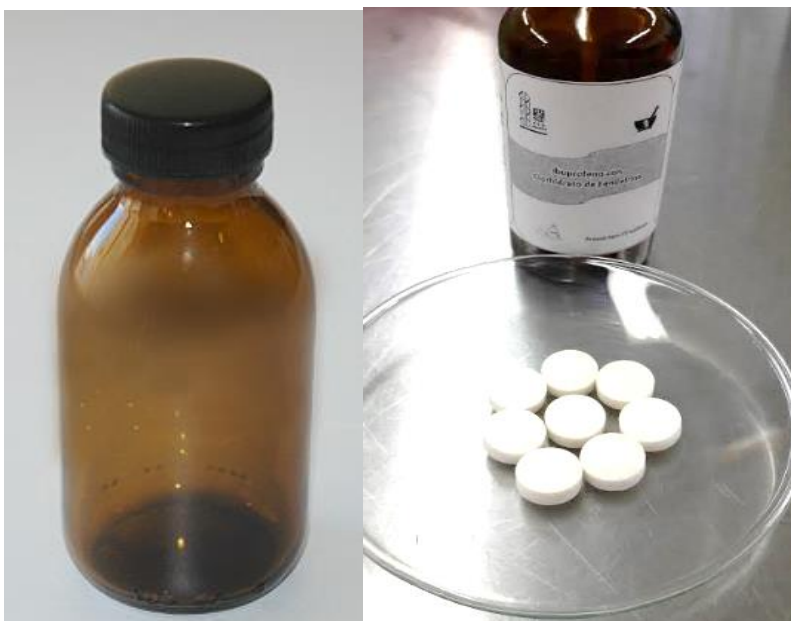


Figura 29. Tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en envase de vidrio color ámbar después del ciclaje.



Material de envase 2. Envase de plástico de polietileno.

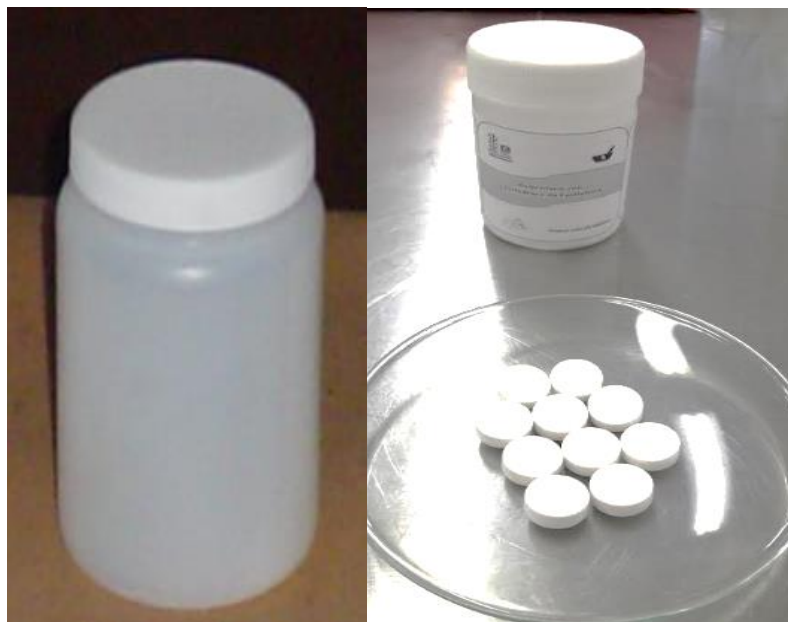


Figura 30. Tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en envase de plástico de polietileno antes del ciclaje.

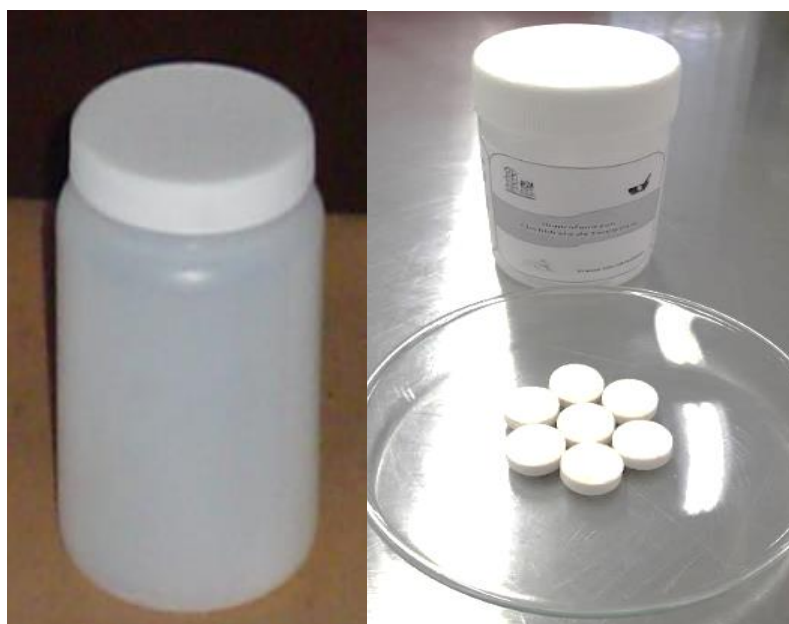


Figura 31. Tabletas de Ibuprofeno con Clorhidrato de Fenilefrina en envase de plástico de polietileno después del ciclaje.



Anexo 8: Especificidad del método analítico

- Ibuprofeno

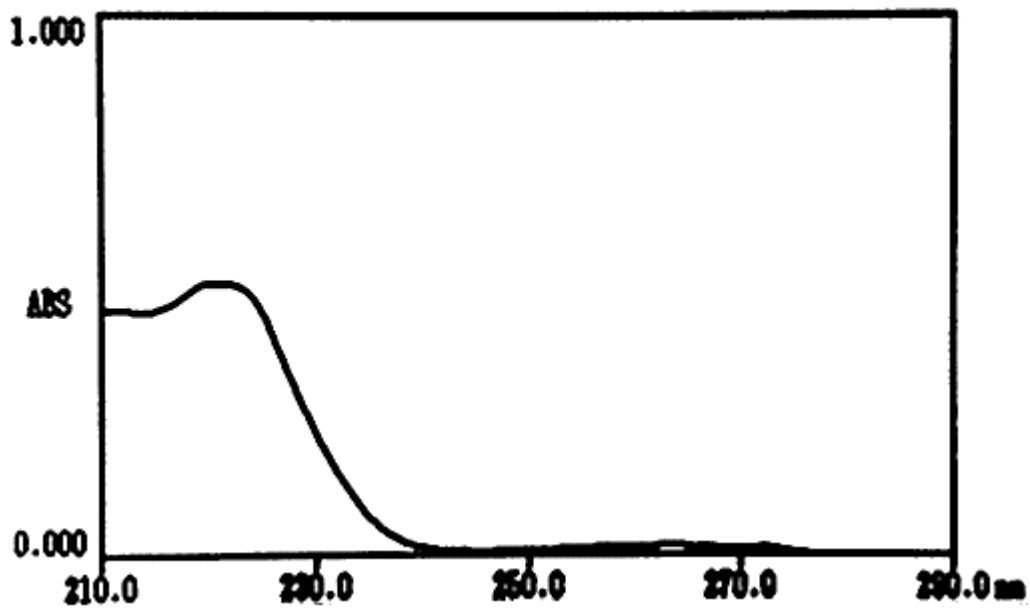


Figura 32. Espectro ultravioleta de Ibuprofeno referencia.

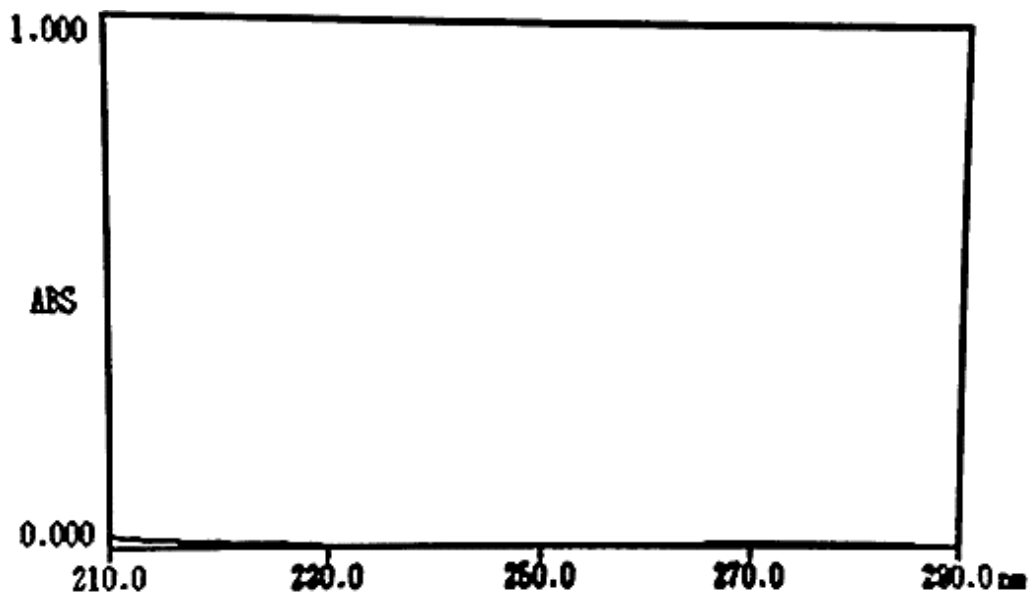


Figura 33. Espectro ultravioleta de placebo.

- Clorhidrato de Fenilefrina.

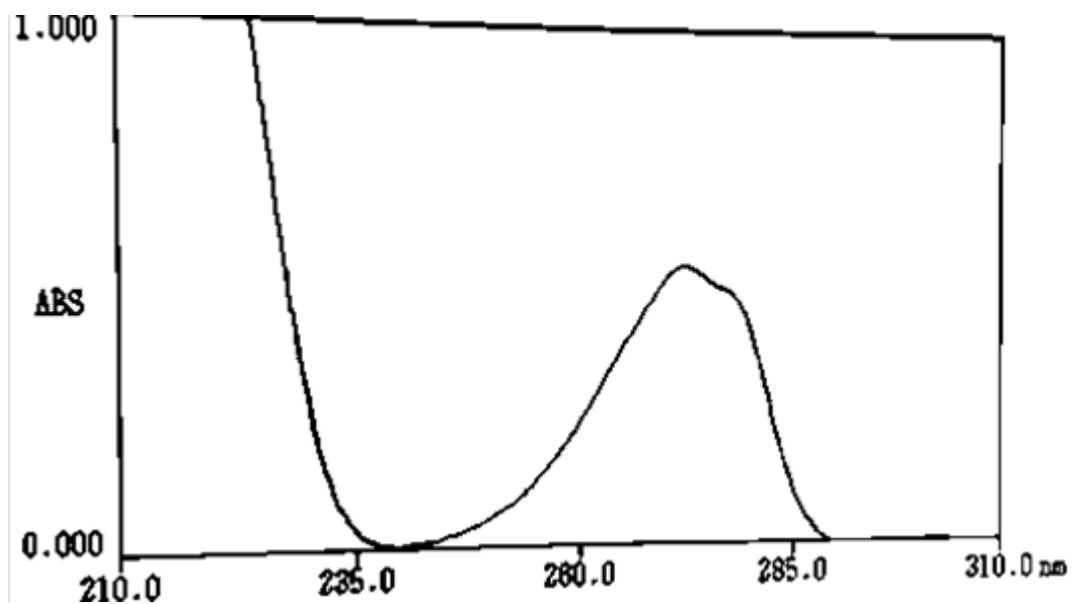


Figura 34. Espectro ultravioleta de Clorhidrato de Fenilefrina, referencia.

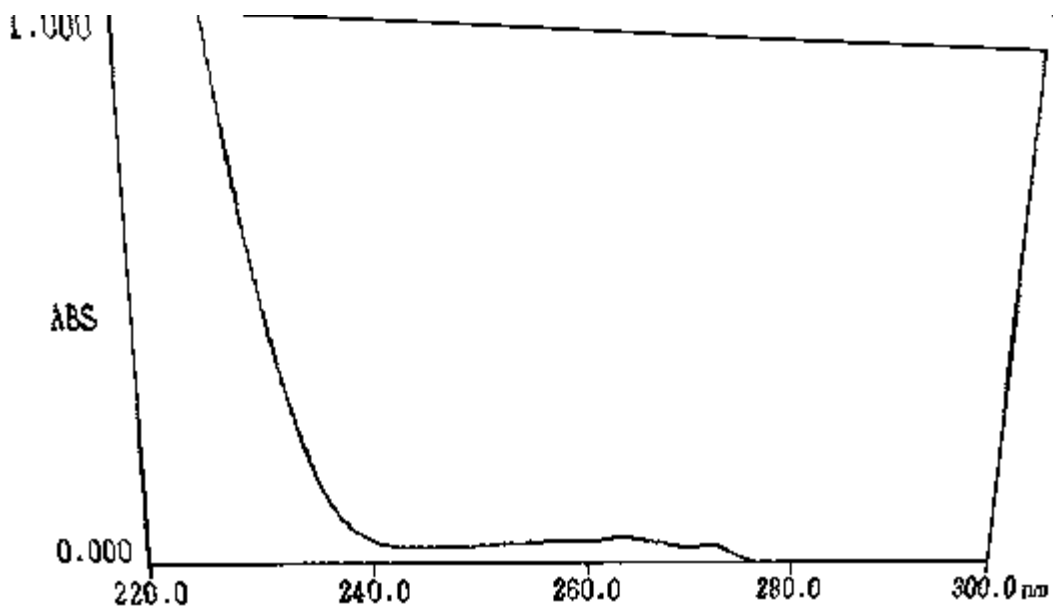


Figura 35. Espectro ultravioleta de placebo.