



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

# **Desarrollo y caracterización de una formulación de cápsulas de paracetamol con ibuprofeno**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

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

Pérez García Alma Karen

Rubio Martínez Luis Ángel

**DIRECTOR DE TESIS**

M. en A. Teresa Benítez Escamilla

**ASESORES**

QFB. Lidia Sánchez Ortiz

M. en A.C. Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo



**CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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





## Agradecimientos Alma Karen Pérez García

### **A mis padres María Patricia García Sánchez y Raymundo Pérez**

*Gracias a ustedes por ser los principales promotores de mis sueños, gracias por cada día confiar, creer en mí y en mis expectativas; gracias a ti madre por ser mi confidente, por estar dispuesta a acompañarme todas las mañanas y desearme un buen día en la escuela así como cada agotadora noche de estudio, en las que tu compañía me impulsaba a nunca rendirme; gracias a ti padre por siempre desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de tus palabras que me guiaron durante mi vida y poder lograr concretar este sueño.*

### **A mi abuelita Alberta García Sánchez**

*Este trabajo está dedicado a usted quien es mi segunda madre, gracias por estar siempre conmigo desde que era una niña ya que con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir mi sueño de convertirme en una profesionalista de la cual me esforzaré en mantenerla siempre orgullosa.*

### **A mi hermano Carlos Daniel Pérez García**

*¡Hermanito! gracias por tu apoyo y constante motivación durante este proceso tan largo, te agradezco por siempre, estoy orgullosa del hombre en el que te has convertido.*

### **A mi mejor amigo Luis Ángel Rubio Martínez**

*Las palabras sobran para decirte lo tan agradecida que estoy contigo, son ya ocho años desde que te conozco al inicio de la carrera; en este tiempo hemos vivido muchas anécdotas de las cuales podemos decir “¡Hey! Pero las risas no faltaron”; te agradezco por tantas palabras de motivación y consuelo en los momentos difíciles, espero poder seguir creando nuevos recuerdos y forjando este bonito vínculo de amistad, sin embargo llegó el momento que tanto anhelamos en el que podemos decir “¡Lo logramos!”.*

### **A mi directora de tesis M. en A. Teresa Benítez Escamilla**

*Gracias maestra por la confianza que depósito en mí, le agradezco por haber sido muy paciente y haber sido esa persona que en base a su experiencia y sabiduría pudo explicarme aquellos detalles para culminar este proyecto.*

### **A mis asesores de tesis, sinodales y profesores**

*A la QFB. Lidia Sánchez Ortiz, M. en AC. Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo, M. en F. Leticia Huerta Flores, QFB. Leticia Cecilia Juárez, por el tiempo dedicado y orientación. Asimismo a la Dra. Lourdes Castillo Granada por su apoyo dentro del proyecto de espectroscopía de infrarrojo.*

### **A HELM de México S.A**

*Por su colaboración en la donación de insumos que hizo posible la realización de este proyecto.*

### **A mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México**

*No tengo como pagarle a la vida el privilegio de haber estudiado en la máxima casa de estudios, gracias a ella debo mi formación y desarrollo, gracias FES ZARAGOZA, “por mi raza hablará el espíritu”.*

**¡Orgullosamente UNAM, azul y oro!, ¡Orgullosamente Zaragozana!**





## **Agradecimientos Luis Ángel Rubio Martínez**

### **A mi madre Alicia Martínez Rodríguez**

*Te doy las gracias por siempre creer en mí, dándome tú apoyo incondicional y permanecer junto a mí en cada paso del camino motivándome para alcanzar mis metas y cumplir mis sueños. Agradezco las palabras de aliento, esfuerzo y dedicación puestos en mí para salir adelante. Este logro que he cumplido es gracias a ti y no hay palabras para describir cuanto te amo y cuan orgulloso estoy de ti.*

### **A mi hermana Rosabelia Venett**

*Por ser un apoyo incondicional, siempre creer en mí e inspirarme siendo un ejemplo que como con esfuerzo y fuerza de voluntad se pueden lograr las metas y cumplir los sueños. Te quiero y estoy orgulloso de ti.*

### **A Alma Karen Pérez García**

*Por ser una gran compañera desde el inicio de la carrera hasta el final de nuestra tesis; pero te agradezco aún más por la gran amistad que me has brindado en estos años y que aún sigue creciendo, por los buenos momentos llenos de diversión y alegría, y por los momentos en que me has brindado apoyo y consuelo. Gracias amiga.*

### **A mi directora de tesis M. en A. Teresa Benítez Escamilla**

*Por brindarme su apoyo en este proyecto, por su gran capacidad de enseñanza, orientación, paciencia y por el tiempo invertido en mi formación profesional. Tiene toda mi gratitud, cariño y respeto.*

### **A mis asesores de tesis y sinodales**

*Q.F.B. Lidia Sánchez Ortiz, M. en A.C. Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo, Q.F.B. Leticia Cecilia Juárez, M. en F. Leticia Huerta Flores, por su disposición, apoyo, orientación y paciencia en el desarrollo y revisión de esta tesis.*

### **A HELM de México**

*Por la donación de insumos que hizo posible la realización de este proyecto.*

### **A la UNAM**

*En especial a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, mi segunda casa, por la formación personal y profesional y los momentos que siempre llevare conmigo.*

**¡Orgullosamente UNAM!, ¡Orgullosamente FES ZARAGOZA!**



## Abreviaturas

A: Absorbancia	ICH: International Conference on Harmonization	%p/v: Porcentaje peso/volumen
AINES: Antiinflamatorio no esteroideo	Kg: Kilogramo	Q: %Disuelto
b: Pendiente	L: Litro	r <sup>2</sup> : Coeficiente de determinación
°C: Grados centígrados	Log P: Coeficiente de partición	%R: Porcentaje de recobro
CCF: Cromatografía en capa fina	m: Pendiente	Rf: Relación de frentes
cm: Centímetro	MGA: Método General de Análisis	s: Desviación estándar
CD: Compresión directa	mL: Mililitro	S/N: Sin número
CV: Coeficiente de variación	mm: Milímetro	SRef: Sustancia de referencia
λ: Longitud de onda	μg/mL: Microgramos por mililitro	T: Temperatura
d <sub>i</sub>  : Diferencia absoluta de la media aritmética	N: Normal (eq/L)	TA: Temperatura ambiente
FDA: Food and Drug Administration	nm: Nanómetros	TT: Transferencia de tecnología
FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	No.: Número	USP: United States Pharmacopeia
g: Gramos	pH: Potencial de hidrógeno	UV: Ultravioleta
HR: Humedad relativa	pKa: Constante de disociación ácida	VA: Variación de masa
IR: Infrarrojo	PNO: Procedimiento Normalizado de Operación	
IC: Intervalo de confianza	ppm: Partes por millón	

## Índice

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. MARCO TEÓRICO .....	2
2.1 Desarrollo de medicamentos .....	2
2.2 Escalamiento.....	6
2.3 Ciclaje .....	7
2.4 Caracterización del proceso.....	8
2.5 Forma farmacéutica .....	9
2.6 Validación de métodos analíticos.....	15
2.7 Principios activos .....	18
2.8 Marcas comerciales .....	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
4. HIPÓTESIS .....	28
5. OBJETIVOS.....	28
6. MATERIALES .....	29
7. MÉTODO .....	33
7.1 Diseño de estudio: .....	33
7.2 Diagrama de flujo.....	34
7.3 Preformulación .....	35
7.4 Formulación .....	51
7.5 Control de calidad .....	51
7.6 Escalamiento.....	56
7.7 Acondicionamiento.....	56
7.8 Ciclaje .....	57
7.9 Desarrollo y validación del método analítico por espectrofotometría UV .....	57

8. RESULTADOS.....	61
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	86
10. CONCLUSIONES .....	98
11. SUGERENCIAS.....	99
12. REFERENCIAS.....	100
13. ANEXO .....	104



## 1. INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica el desarrollo de una formulación de un medicamento nuevo o conocido se inicia en los laboratorios de investigación y desarrollo, en donde se realizan pruebas para asegurar la compatibilidad entre los excipientes con fármacos, excipientes con excipientes y fármaco con fármaco en caso de que la formulación sea multifármaco. Una vez que cumple con los requerimientos establecidos, la formulación y su proceso de fabricación pueden ser transferidos a una planta piloto para desarrollar lotes pequeños y observar el comportamiento de la formulación a medida del escalamiento al acercarse al volumen final de producción y al equipo que será utilizado. Una vez desarrollada la formulación y caracterizado el proceso de fabricación dentro de una empresa, esta puede transferir el proceso a otra planta que esté equipada y que tenga la capacidad de producción deseada para dicho medicamento o puede transferir a través de compra-venta la formulación a otra empresa. Asimismo, en el proceso de formulación se establece la forma farmacéutica la cual es dependiente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, acción farmacológica así como el sector poblacional al cual es dirigido, en este caso los principios activos usados en la formulación son: el paracetamol e ibuprofeno, los cuales pertenecen al grupo de los AINEs (fármacos no esteroideos con actividad analgésica y/o antipirética y/o antiinflamatoria); el ibuprofeno es un fármaco que presenta las tres actividades, mientras que el paracetamol solo presenta actividad antipirética y analgésica; por lo cual pueden formularse de manera conjunta para mejorar su actividad en forma de cápsulas a través del proceso de la encapsulación semiautomática que es el proceso de fabricación más corto utilizado para lotes pequeños y de escalamiento para una de las formas farmacéuticas de mayor consumo.

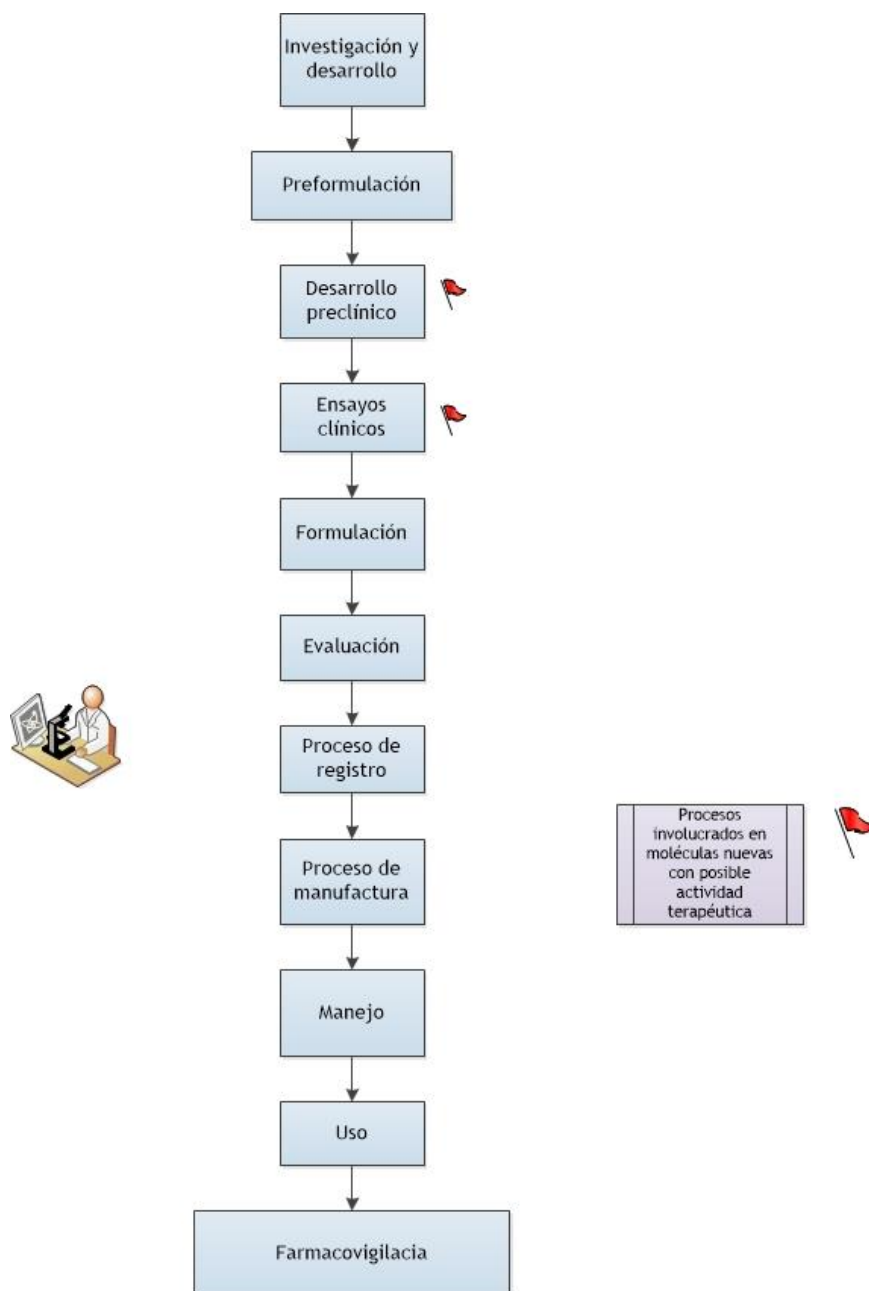
En el presente trabajo se llevó a cabo el desarrollo de una formulación de cápsulas de paracetamol con ibuprofeno (162.5 mg/100 mg), su caracterización para establecer los puntos críticos y la parte documental que lo sustentó. Posteriormente se realizó el escalamiento y se emitió la orden maestra de fabricación con el fin de que sea utilizada en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Desarrollo de medicamentos

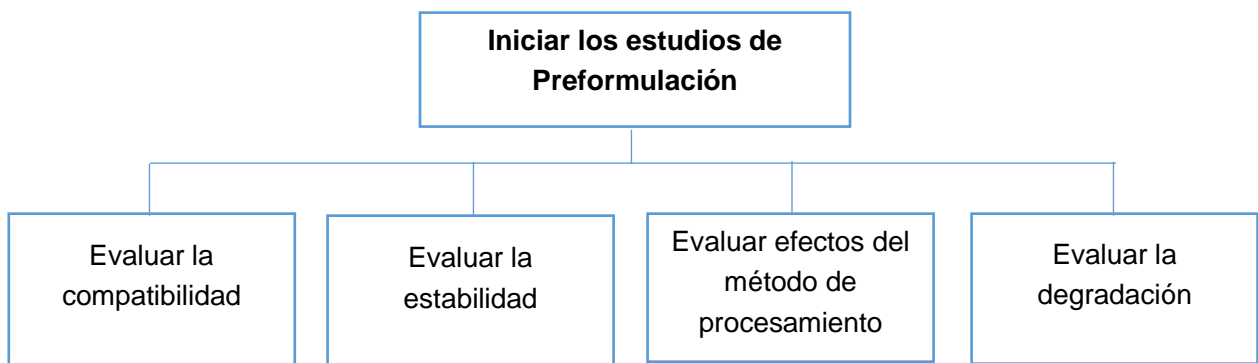
El propósito del desarrollo e investigación en la industria farmacéutica es diseñar un producto de calidad, con el fin de satisfacer la necesidad de un cliente. <sup>1</sup> En el desarrollo de un medicamento se encuentran involucradas varias etapas, las cuales se muestran en la figura 1.

**Figura 1.** Proceso de elaboración de medicamentos <sup>2</sup>



2.1.1 Preformulación: Los estudios de preformulación pueden describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En esta etapa es prioritario tener disponibilidad de los datos en una fase temprana del diseño del medicamento, con el fin de adoptar las medidas necesarias para definir las propiedades fisicoquímicas y la manera como éstas podrían afectar el desarrollo potencial de una posible forma farmacéutica. Las actividades involucradas en esta etapa se muestran en la figura 2.<sup>1,2</sup>

**Figura 2.** Etapas de preformulación de un medicamento<sup>1, 2</sup>



2.1.2 Formulación: La etapa de formulación en el diseño de medicamentos sigue inmediatamente de la preformulación, esta etapa comprende las pruebas que se realizarán variando los porcentajes de los excipientes. La formulación de un medicamento debe procurar el empleo del menor número de componentes posibles y permitir la obtención del mejor costo/efectividad del fármaco porque entre mayor sea el número de componentes, mayor es la probabilidad de incompatibilidades o manifestaciones de inestabilidad y mayor el costo por la adición de posibles etapas innecesarias al proceso de fabricación. Dentro de esta etapa se definen los aditivos, correctivos e intermedios que le confieren las propiedades fisicoquímicas al medicamento.<sup>2,3</sup>

2.1.3 Estabilidad del fármaco, compatibilidad y degradación forzada: Los estudios de estabilidad determinan 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. Una incompatibilidad se define como una interacción indeseable entre el fármaco y uno o más componentes de la formulación, entre fármaco y fármaco y entre excipientes, lo que daría como resultado un cambio en las propiedades físicas, químicas, microbiológicas o propiedades terapéuticas. La degradación forzada es una degradación de la sustancia farmacológica, producto farmacológico y excipientes, en condiciones más severas que las aceleradas. Proporciona una idea de las vías de degradación y los productos de degradación de la sustancia farmacológica y ayuda a dilucidar la estructura de los productos de degradación. Los estudios de degradación forzada muestran el comportamiento químico de la molécula que a su vez ayuda en el desarrollo de la formulación.<sup>4,5</sup>

Los objetivos de la degradación forzada son: <sup>5</sup>

- 2.1.3.1 Establecer vías de degradación de sustancias farmacológicas y productos farmacéuticos.
- 2.1.3.2 Para diferenciar los productos de degradación que están relacionados con productos farmacéuticos de los que se generan a partir de productos no farmacológicos en una formulación.
- 2.1.3.3 Para dilucidar la estructura de los productos de degradación.
- 2.1.3.4 Determinar la estabilidad intrínseca de una sustancia farmacológica en formulación.
- 2.1.3.5 Para revelar los mecanismos de degradación como la hidrólisis, oxidación, termólisis o fotólisis de la sustancia y el producto farmacológicos.

2.1.3.6 Establecer estabilidad indicando la naturaleza de un método desarrollado.

2.1.3.7 Comprender las propiedades químicas de las moléculas de sustancias farmacológicas.

2.1.3.8 Para generar formulaciones más estables.

2.1.3.9 Producir un perfil de degradación similar al que se observaría en un estudio formal de estabilidad en condiciones de ICH.

Las condiciones de degradación durante el desarrollo de formulaciones se observan en la tabla 1.

**Tabla 1.** Condiciones utilizadas principalmente para estudios de degradación forzada<sup>5, 6</sup>

Tipo de degradación	Condiciones experimentales	Condiciones de almacenaje	Tiempo de muestreo (días)
Hidrólisis	P.A de control (sin ácido ni base)	40° C, 60° C	1,3,5
	0.1 M HCl	40° C, 60° C	1,3,5
	0.1 M NaOH	40° C, 60° C	1,3,5
	Control ácido (sin P.A)	40° C, 60° C	1,3,5
	Control base (sin P.A)	40° C, 60° C	1,3,5
	pH: 2,4,6,8	40° C, 60° C	1,3,5
Oxidación	3% de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	25° C, 60° C	1,3,5
	Control de peróxido	25° C, 60° C	1,3,5
	Azobisisobutironitrilo (AIBN)	40° C, 60° C	1,3,5
	Control AIBN	40° C, 60° C	1,3,5
Fotólisis	Luz Blanca	No aplica	1,3,5
Térmico	Cámara de calor	60° C	1,3,5
	Cámara de calor	60° C / 75% HR	1,3,5
	Cámara de calor	80° C	1,3,5
	Cámara de calor	80° C / 75% HR	1,3,5
	Control de calor	Temperatura ambiente.	1,3,5

\*P.A: Principio Activo

## 2.2 Escalamiento

El concepto de escalamiento parte de la propia definición de medición: Medir es asignar números a las propiedades de los objetos u operaciones, de acuerdo con ciertos criterios y reglas. El escalamiento es el proceso mediante el cual se desarrollan los criterios y las reglas de asignación numérica que determinan las unidades de medida significativas para llevar de un tamaño dado a otro tamaño mayor o menor de una operación u objeto. Escalar un proceso o equipo es convertirlo de su escala de investigación (laboratorio o piloto) a escala industrial (producción); en un laboratorio de investigación se desarrolla un nuevo producto con valor comercial.<sup>7</sup>

Las plantas pilotos son plantas de proceso a escala reducida, al construir y operar una planta piloto se permite generar información sobre el proceso para su uso en el diseño y la optimización de plantas a escala real permitiendo el análisis de las interacciones presentes en operaciones tales como la termodinámica, el flujo de fluidos, la transferencia de masa y energía, las reacciones químicas, la biotecnología, el control de procesos, entre otras. También facilita la posterior operación y aplicación a nivel industrial o en algún área de trabajo determinada.<sup>7,8</sup>

El diseño de una planta piloto se basa en sus objetivos estratégicos:<sup>7</sup>

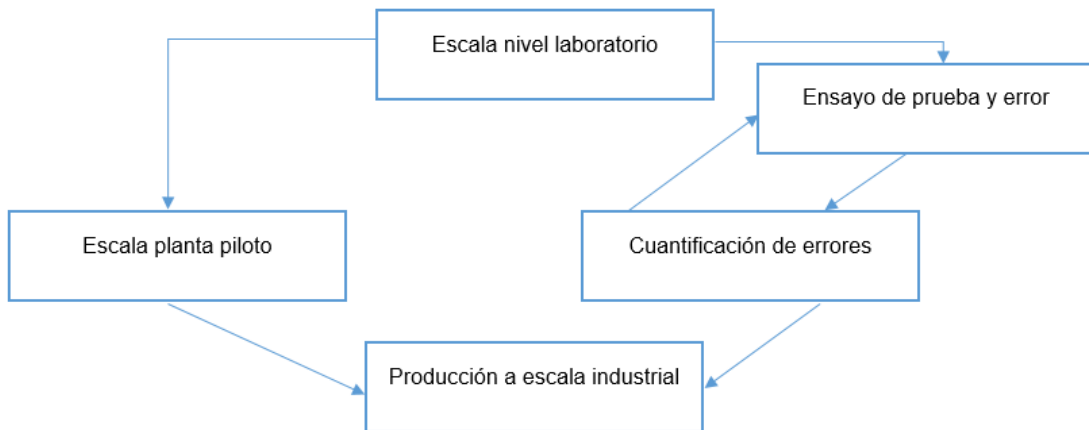
- Formulación y desarrollo de procesos.
- Manufactura de procesos farmacéuticos.
- Transferencia de tecnología, evaluación y escalamiento.

El uso de plantas de proceso a escala piloto tiene como propósitos principales:<sup>7,8</sup>

- Predecir el comportamiento de una planta a nivel industrial, operando la planta piloto a condiciones similares a las esperadas. En este caso los datos obtenidos serán la base para el diseño de la planta industrial, como se muestra en la figura 3.
- Estudiar el comportamiento de plantas industriales ya construidas, en donde la planta piloto es una réplica y estará sujeta a condiciones de operación previstas para la planta industrial. En este caso a la planta piloto se le llama

modelo y tiene como función principal mostrar los efectos de los cambios en las condiciones de operación de manera más rápida y económica que si se realizaran en la planta original.

**Figura 3.** Pasos de la producción industrial <sup>7</sup>



### 2.3 Ciclaje

Se denomina ciclaje térmico al estudio que prueba la variación de la temperatura sobre un medicamento, asimismo determina si las condiciones de transporte y almacenamiento son las adecuadas para que los medicamentos se mantengan estables física y químicamente.<sup>6</sup>

En general, una sustancia farmacológica debe evaluarse en condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que prueben su estabilidad térmica y, si corresponde, su sensibilidad a la humedad. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios elegidos deberían ser suficientes para cubrir el almacenamiento, el envío y el uso posterior.<sup>7,9</sup>

Todas las propiedades deben permanecer dentro de especificaciones a lo largo de la vida útil del producto (fabricación, almacenamiento, envío, vida de anaquel y uso posterior), tales propiedades son: <sup>9,10</sup>

- Terapéuticas
- Físicas

- Químicas
- Microbiológicas
- Tóxicas

Los objetivos principales del ciclaje son: <sup>9,10</sup>

- Seleccionar el Sistema contenedor-cierre adecuado para mantener al producto (fármaco, medicamento o remedio herbolario), durante su vida útil, dentro de las especificaciones de calidad establecidas.
- Determinar la estabilidad.
- Asignar las condiciones de almacenamiento apropiadas.

## 2.4 Caracterización del proceso

La caracterización del proceso asegura que se lleve a cabo de manera satisfactoria la validación y garantiza resultados consistentes del proceso. Algunas de las ventajas que provee son:

- Comprensión del rol de cada paso del proceso, como entender si las impurezas se limpian durante un paso específico de la purificación.
- Entendimiento del impacto de las entradas del proceso (parámetros de operación) en las salidas (parámetros de desempeño) e identificar los parámetros clave de operación y desempeño.
- Asegura que el proceso genera productos consistentes en rendimiento y pureza dentro de todos los rangos de operación.<sup>11,12,13</sup>

Adicionalmente, aunque no es un motivo primario para hacer la caracterización de proceso, estos estudios frecuentemente descubrirán áreas para mejorar el proceso en términos de consistencia, rendimiento o pureza del producto.<sup>11, 12,13</sup>

- Experimentos de proyección o "Screening": Típicamente se asume que la respuesta sobre el parámetro de operación en prueba será lineal, por ello se utilizan estudios con sólo dos niveles (un valor alto y un valor bajo). Además, en esos dos niveles se prefiere probar aproximadamente 1.5 a 2 veces el rango de operación preferido en la producción. El rango es suficientemente



amplio para ver un efecto si es que este existe, pero no tan amplio como para hacer que el fallo sea inevitable. Por esto, se puede obtener información sobre la robustez del proceso. La información que se obtiene de estos estudios se utiliza para indicarle a producción cuales parámetros necesitan un control más estricto y cuales requieren menos atención.<sup>14</sup>

- Interacciones entre parámetros clave: A partir del screening se sabe cuáles parámetros tienen un efecto sobre el desempeño del proceso. Por lo tanto, comúnmente sólo se prueban los parámetros hasta los límites de sus rangos normales o preferidos de operación. Dependiendo del número de variables a examinar, se pueden usar diseños experimentales factoriales completos, factoriales fraccionales u otros. En general el objetivo es utilizar un diseño donde se pueda determinar el efecto de cualquier interacción de la que se sospeche. A pesar de que normalmente se asume que la respuesta será lineal en los rangos de operación, se tiene que tomar algún criterio para determinar si esta suposición es correcta o no. En los casos en que se sospeche que el comportamiento no es lineal se deben hacer diseños de experimentos multinivel. De la misma manera, normalmente sólo se buscan interacciones de dos factores ya que las interacciones de más de dos factores son muy poco comunes y probarlas requiere estudios más largos y complejos.<sup>14</sup>

## 2.5 Forma farmacéutica

Se denomina cápsula al cuerpo hueco (pequeño receptáculo), obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda; dentro de la cual se dosifica el o los fármacos y aditivos en forma sólida (mezcla de polvos o micro gránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación (se pueden volver a abrir y se fabrican en varios tamaños y una sola forma); las cápsulas blandas están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación (estas no se abren después de haber sido selladas y se fabrican en varios tamaños y formas).

Son preparaciones sólidas conformadas de dos piezas de consistencia dura o suave, compuestas de gelatina. Están diseñadas principalmente para uso oral, pero no es exclusivo. Pueden contener polvos, gránulos, esferas, líquidos o geles.<sup>15</sup>

Las cápsulas se fabrican generalmente a partir de gelatina obtenida por hidrólisis ácida de la piel de cerdo o hidrólisis alcalina de la piel y huesos de otros animales, sin embargo, se puede obtener a partir de otras sustancias adecuadas, tales como almidón y otros polisacáridos. Durante la fabricación de las cápsulas se pueden agregar aditivos tales como colorantes autorizados, opacantes, conservadores antimicrobianos, agentes edulcorantes y/o saborizantes. De acuerdo con su composición y método de preparación se pueden considerar dentro de varias categorías; cápsulas duras, cápsulas blandas y cápsulas gastrorresistentes.<sup>15, 16</sup>

### 2.5.1 Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica

**Tabla 2.** Ventajas y desventajas de forma farmacéutica: Cápsula<sup>16, 17</sup>

Ventajas	Desventajas
Dosis unitarias	No apta para fármacos y/o excipientes que reaccionan con la gelatina
Dosis precisas	No apta para pacientes lactantes y pacientes inconscientes
Versatilidad en tamaño	No apta para fármacos higroscópicos, delicuescentes, eflorescentes, con alta humedad o en forma de agujas
Cubren aspectos como color, olor y sabor	Fácil de adulterar (cápsulas de gelatina dura)
Uso de menos excipientes que disminuye el riesgo de incompatibilidades	No es fácil de deglutir
Protegen al producto de factores como luz, oxígeno, polvo	Menos estables al calor y la humedad comparados con las tabletas
Son inodoras e insípidas	

2.5.2 Generalidades de las cápsulas de gelatina dura: Entre los componentes principales de las cubiertas y el contenido de las cápsulas se encuentran: <sup>16</sup>

2.5.2.1 Componentes de la cubierta de la cápsula:

- Agua: Tiene como función el disolver la gelatina para formar el gel y moldear las cápsulas, debe estar libre de CO<sub>2</sub>. Se encuentra en una concentración del 30 al 40%.
- Gelatina (Tipo A obtenida por hidrólisis ácida, tipo B obtenida por hidrólisis básica, Tipo A/B o de origen vegetal).
- Opacantes: Tienen la función de evitar el paso de la luz al interior de la cápsula para proteger fármacos fotosensibles. Ejemplo: Óxido de titanio. Se encuentran en una concentración del 0.15 al 1.2%.
- Colorantes (Sintéticos y naturales aprobados por la FDA).
- Plastificantes: Tiene como finalidad contrarrestar el estrés que se induce en el encogimiento de las cápsulas, además de proporcionar suavidad y elasticidad a la cápsula. Ejemplos: Sorbitol, sorbitán, glicerol, polietilenglicol 200 y propilenglicol de bajo peso molecular. Se encuentran en una concentración del 0.2 al 10%.
- Agentes edulcorantes y/o saborizantes.
- Conservadores: Tienen como función el evitar el crecimiento microbiano. Ejemplos: Metil y propil parabeno, ácido ascórbico, benzoatos. Se encuentran en una concentración del 0.25 al 0.5%.

2.5.2.2 En las cápsulas de gelatina dura, se pueden encapsular polvos o granulados por lo que, entre sus componentes principales se encuentran:<sup>16,17</sup>

- Diluyente: Confiere forma o estructura a la forma farmacéutica. Ejemplos: fosfato dibásico de calcio, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón, lactosa, sorbitol. Se encuentran en concentración de 20-80%.
- Disgregantes: Actúa favoreciendo la penetración del agua y promueve la disgregación en las cápsulas. Ejemplos: almidón, ácido algínico o coprocesados (crospovidona, croscarmelosa, gliocolato sódico de almidón). Se encuentran en concentración de 2-4%.
- Aglutinante: Sustancias cuya función es proporcionar adhesividad y cohesividad a las partículas de una mezcla de polvos durante la granulación, además de mantener la integridad del granulado. Ejemplos: Goma guar, celulosa microcristalina metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa. Se encuentran en concentración de 1-20%.
- Lubricantes: Reduce la fricción durante el ciclo de mezclado y aplicación en la placa de llenado. Mejoran las características de flujo de la mezcla de polvos, donde es importante asegurar una correcta alimentación del material. Ejemplos: Estearatos metálicos, talco y almidón de maíz. Se encuentran en concentración de 0.25-0.5%.

**Tabla 3. Características físicas de las cápsulas de gelatina dura marca Capsugel®<sup>18</sup>**

Tamaño	000	00	0el'	0	1el	1	2el	2	3	4	5
<b>1. Peso</b>											
Mg	163	118	110	96	81	76	66	61	48	38	28
Tolerancia (mg)	±10	±7	±7	±6	±5	±5	±5	±4	±3	±3	±2
<b>2. Capacidad</b>											
Volumen de cápsula (mL)	1.37	0.91	0.78	0.68	0.54	0.50	0.41	0.37	0.30	0.21	0.13
Densidad de polvos	Capacidad de la cápsula (mg)										
0.6 g/mL	822	546	468	409	324	300	246	222	180	126	78
0.8 g/mL	1096	729	624	544	432	400	328	296	240	168	104
1.0 g/mL	1370	910	790	680	540	500	410	370	300	210	130
1.2g/mL	1644	1092	936	916	649	600	492	444	360	252	156
<b>3. Longitudes de las partes de la cápsula (Cuerpo y tapa)</b>											
Cuerpo (pulgadas)	0.874	0.796	0.826	0.726	0.697	0.654	0.656	0.601	0.535	0.490	0.366
Tolerancia (pulgadas)	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.016
Cuerpo (mm)	22.20	20.22	20.98	18.44	17.70	16.61	16.66	15.27	13.59	12.19	9.30
Tolerancia (mm)	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46
Tapa (pulgadas)	0.510	0.462	0.472	0.422	0.413	0.385	0.382	0.352	0.318	0.284	0.244
Tolerancia (pulgadas)	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.016
Tapa (mm)	12.95	11.74	11.99	10.72	10.49	9.78	9.70	8.94	8.08	7.21	6.20
Tolerancia (mm)	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.40
<b>4. Diámetro externo*</b>											
Cuerpo (pulgadas)	0.376	0.322	0.290	0.289	0.261	0.261	0.240	0.239	0.219	0.199	0.194
Cuerpo (mm)	9.55	8.18	7.36	7.34	6.63	6.63	6.09	6.07	5.57	5.05	4.68
Tapa (pulgadas)	0.390	0.336	0.301	0.300	0.272	0.272	0.250	0.250	0.229	0.209	0.193
Tapa (mm)	9.91	8.53	7.66	7.64	6.91	6.91	6.36	6.35	5.82	5.32	4.91

Nota: \*Todas las tolerancias ±0.002 pulgadas (inches) o 0.06 mm. Los datos anteriores son una indicación del diámetro externo y no deben considerarse como un criterio de aceptación / rechazo (debido a la forma cónica de la cápsula y la dificultad para medir el diámetro exacto). Estos datos se pueden utilizar para especificar las dimensiones del material.

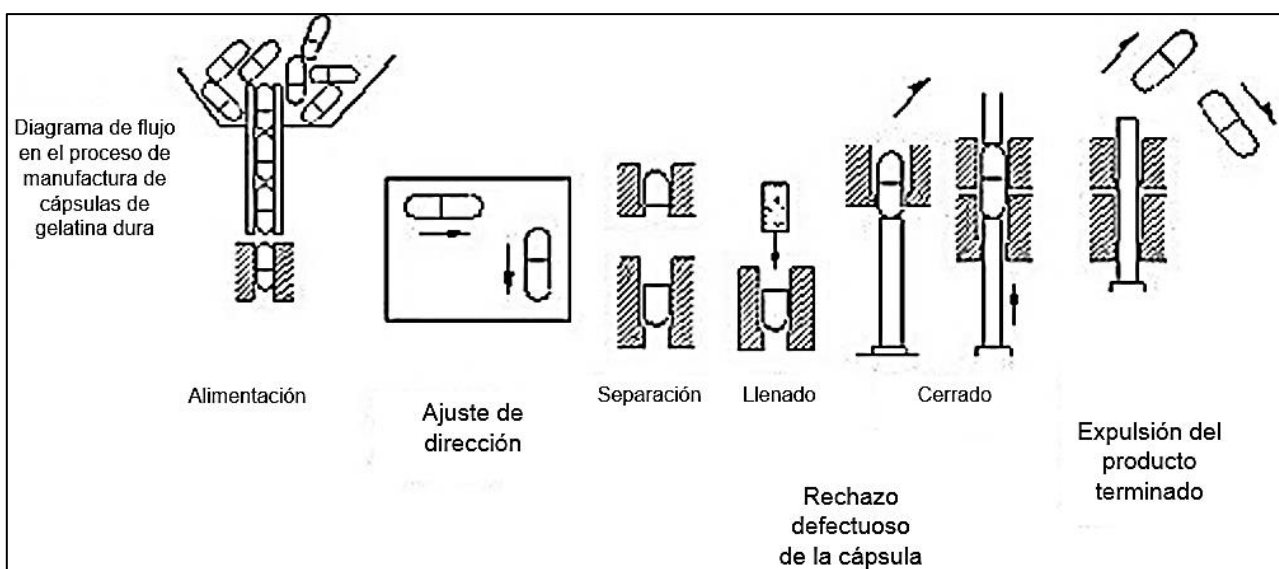
## 2.5.3 Procesos de fabricación

2.5.3.1 Encapsulado manual: Ideales para desarrollo de formulaciones, docencia e investigación. El proceso consiste en separar el cuerpo y tapa de manera manual una a una, se coloca el cuerpo en la llenadora y con ayuda de una espátula se llenan los cuerpos y se cierran y limpian las cápsulas una a una.

2.5.3.2 Encapsulado semimanual: Ideal para el desarrollo de formulaciones. Destinado a pequeños lotes de producción (farmacia, docencia, hospitales) y su formato tiene capacidad de 100 a 300 cápsulas.

2.5.3.3 Encapsulado semiautomático: En este proceso se utiliza vacío para separar los cuerpos y tapas, el llenado y distribución del polvo se realiza a través de una tolva formando cartuchos por compresión y colocándolos dentro del cuerpo, se cierran a través del vacío, se expulsan por gravedad y se limpian y pulen.<sup>17</sup>

**Figura 4.** Proceso de llenado automático de cápsulas de gelatina dura<sup>16, 17</sup>



## 2.6 Validación de métodos analíticos

La validación es la confirmación mediante examen y suministro de evidencia objetiva de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico previsto. <sup>11,14</sup>

La validación de métodos se entiende como el proceso de establecer las características de desempeño y limitaciones de un método y la identificación de las influencias que pueden modificar esas características y hasta qué punto; El proceso de verificación de que un método es adecuado a su propósito, o sea, para resolver un problema analítico particular. <sup>14</sup>

### 2.5.4 ¿Cuándo debe validarse un método analítico? <sup>14,19,20</sup>

Un método debe validarse cuando sea necesario verificar que sus parámetros de desempeño son adecuados para el uso en un problema analítico específico. Por ejemplo:

- Un nuevo método desarrollado para un problema específico.
- Un método ya establecido revisado para incorporar mejoras o extenderlo a un nuevo problema.
- Cuando el control de calidad indica que un método ya establecido está cambiando con el tiempo.
- Un método establecido usado en un laboratorio diferente o con diferentes analistas o con diferente instrumentación.
- Para demostrar la equivalencia entre dos métodos, por ejemplo, entre un método nuevo y uno de referencia.

### 2.5.5 Clasificación de métodos analíticos para fines de validación

**Tabla 4.** Clasificación de los métodos analíticos para fines de validación <sup>14, 19, 20</sup>

<b>Categoría</b>	<b>Clasificación de métodos analíticos</b>
<b>Categoría I</b>	Aquellos que se emplean para cuantificar a un componente específico en muestras de producto terminado o en pruebas de estabilidad, ya sean fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos.
<b>Categoría II</b>	Métodos analíticos para la determinación de impurezas (productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos, etc.).
<b>Categoría III</b>	Son aquellos con los que, mediante la determinación de un analito en una muestra, se evalúa una característica de desempeño de un preparado farmacéutico (liberación o disolución del activo, por ejemplo).
<b>Categoría IV</b>	Pruebas de identificación de un analito en muestras de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos cuyo único propósito es establecer la presencia de dicho analito.

### 2.5.6 Parámetros a evaluar en la validación de métodos analíticos

2.5.6.1 Especificidad: Es la capacidad del método analítico para asegurar la presencia del analito en la muestra de manera inequívoca, aun cuando existan otros componentes (productos de degradación, intermedios de reacción, componentes de la matriz, entre otros) que se espera estén presentes en la muestra; también se define



como la capacidad del método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

2.5.6.2 Linealidad: Es la capacidad del sistema o método, para brindar resultados analíticos que son proporcionales a la concentración del analito en la muestra. Habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

2.5.6.3 Precisión: Denota el grado de dispersión entre los resultados de la cuantificación del analito en múltiples muestras de la misma muestra homogénea. Grado de concordancia entre los datos analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

2.5.6.4 Exactitud: Es el grado de concordancia que existe entre los resultados obtenidos del análisis y el valor aceptado como real o de referencia; es la proximidad de concordancia entre el resultado de una medición y el valor de referencia aceptado.

2.5.6.5 Tolerancia: Es la habilidad para reproducir el método analítico en diferentes laboratorios o bajo circunstancias diferentes sin que ocurran diferencias inesperadas entre los resultados obtenidos. Reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones de operación.<sup>20,21</sup>

2.5.6.6 Estabilidad: Es la propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad

fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.<sup>21</sup>

## 2.7 Principios activos

### 2.7.1 Paracetamol

#### 2.7.1.1 Propiedades generales Paracetamol <sup>22,23</sup>

- Nombre genérico: Paracetamol.
- Nombre químico: 4-hidroxiacetanilida.
- Fórmula condensada:  $C_8H_9NO_2$ .
- Peso molecular: 151.16 g/mol.

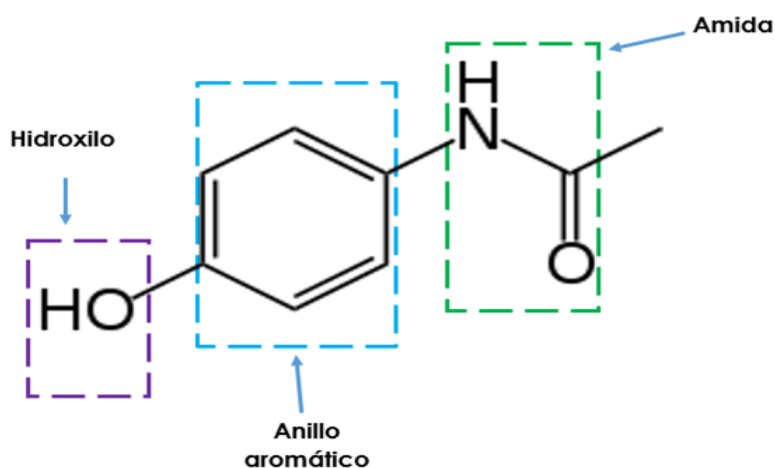
#### 2.7.1.2 Propiedades físicas <sup>22,23</sup>

- Descripción: Polvo blanco cristalino e inodoro.

#### 2.7.1.3 Propiedades químicas

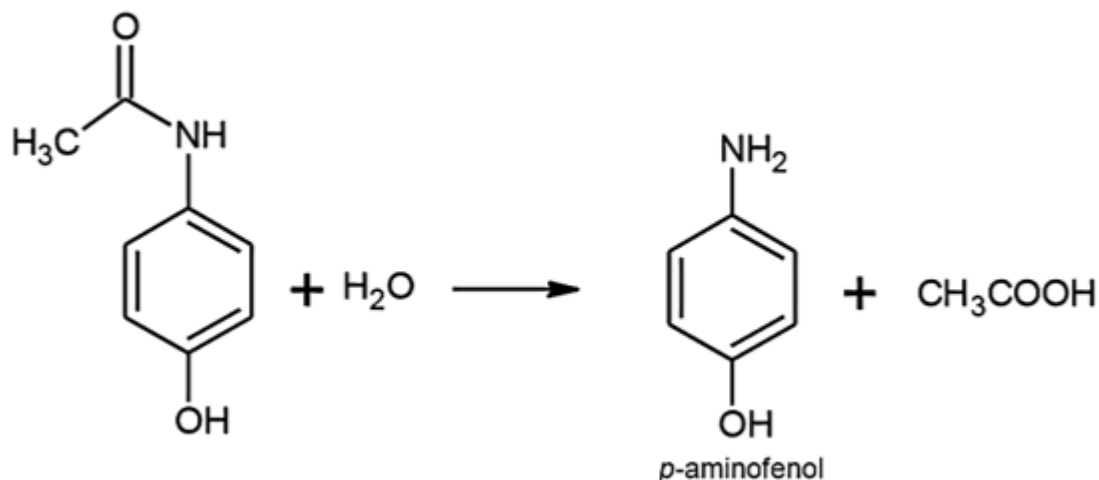
- Reactividad química.<sup>22</sup>

**Figura 5.** Grupos funcionales del paracetamol



- Incompatibilidades: Se debe de evitar poner en contacto con oxidantes fuertes y ácidos.
- Vías de degradación: El paracetamol es vulnerable a sufrir una reacción de hidrólisis y oxidación. <sup>22,23</sup>

**Figura 6.** Vía de degradación del paracetamol <sup>22</sup>

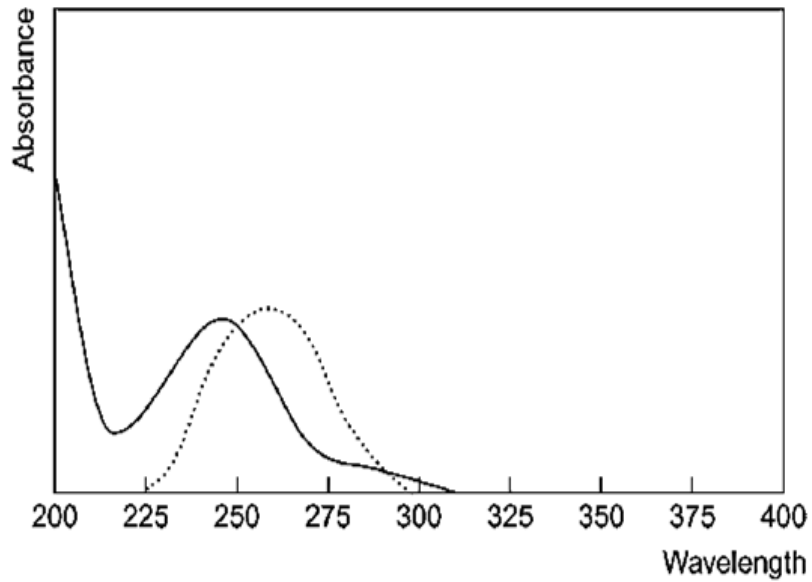


#### 2.7.1.4 Propiedades fisicoquímicas <sup>22,23</sup>

- Solubilidad: Soluble en agua fría, considerablemente más soluble en agua caliente, soluble en etanol, metanol, dimetilformamida, dicloroetileno, acetona y acetato de etilo, muy poco soluble en diclorometano y prácticamente insoluble en éter de petróleo y benceno.
- Punto de fusión: 169° -170.5°C.
- pH: 5.3 - 6.5.
- pKa: 9.5 a 25°C.
- Coeficiente de partición: Log P (octanol/agua) = 0.5.

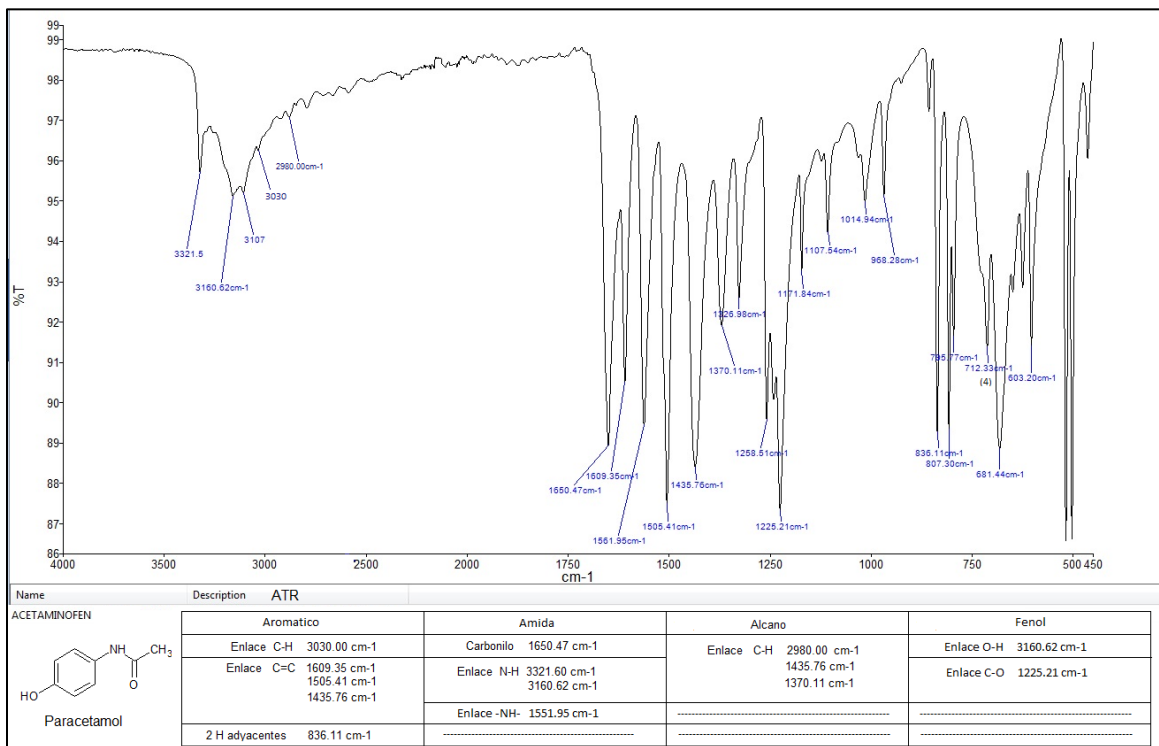
- Espectro ultravioleta<sup>22</sup>

**Figura 7.** Espectro ultravioleta de paracetamol; ácido acuoso 245 nm: base acuosa 257nm.



- Espectro infrarrojo<sup>24</sup>

**Figura 8.** Espectro infrarrojo de paracetamol



### 2.7.1.5 Propiedades farmacológicas

- Acción farmacológica: Actúa como analgésico, antipirético y antihistamínico (con un mecanismo similar al de los salicilatos).<sup>25</sup>
- Toxicidad: La toxicidad reportada en una sola dosis por ingestiones repetidas en varias dosis (7.5 g a 10 g de 1 a 2 días) o por la ingestión crónica del medicamento. La necrosis hepática depende de la dosis, es el efecto tóxico agudo más grave asociado con la sobredosis potencialmente mortal.<sup>25</sup>
- Metabolismo y farmacocinética: Se absorbe en el tracto gastrointestinal con concentraciones plasmáticas de 10 a 60 minutos. Tiene una vida media de tres horas, un volumen de distribución de 0.850 Kg/L. Se metaboliza principalmente en hígado y se excreta en la orina como glucorónico y su conjugado.<sup>23,25</sup>
- Dosis y vías de administración: dosis oral de 650 mg cada 4-6 horas (hasta cuatro veces en un día).<sup>23</sup>
- Dosis rectal: supositorios de 0.5 - 1 g cada 4 - 6 horas (hasta cuatro veces al día).<sup>22</sup>
- Contraindicaciones y efectos adversos: Precaución en pacientes con alteraciones en funciones renal o hepática y en pacientes con dependencia de alcohol. Los reportes de efectos adversos han sido mínimos, sin embargo, se sabe de reacciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis.<sup>22,25</sup>

## 2.7.2 Ibuprofeno

### 2.7.2.1 Propiedades generales <sup>22,23</sup>

- Nombre genérico: Ibuprofeno.
- Nombre químico: Ácido 2(4-isobutilfenil) propiónico.
- Formula condensada: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>.
- Peso molecular: 206.29 g/mol.

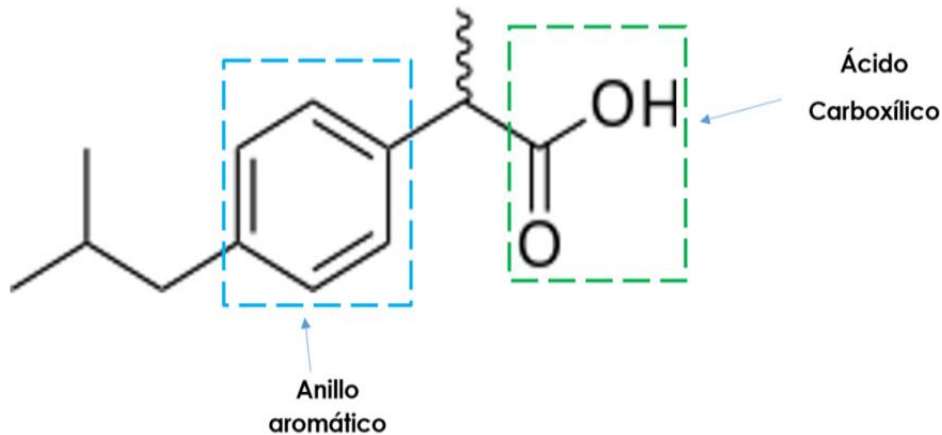
### 2.7.2.2 Propiedades físicas <sup>22,23</sup>

- Descripción: Polvo blanco o cristales inodoros.

### 2.7.2.3 Propiedades químicas

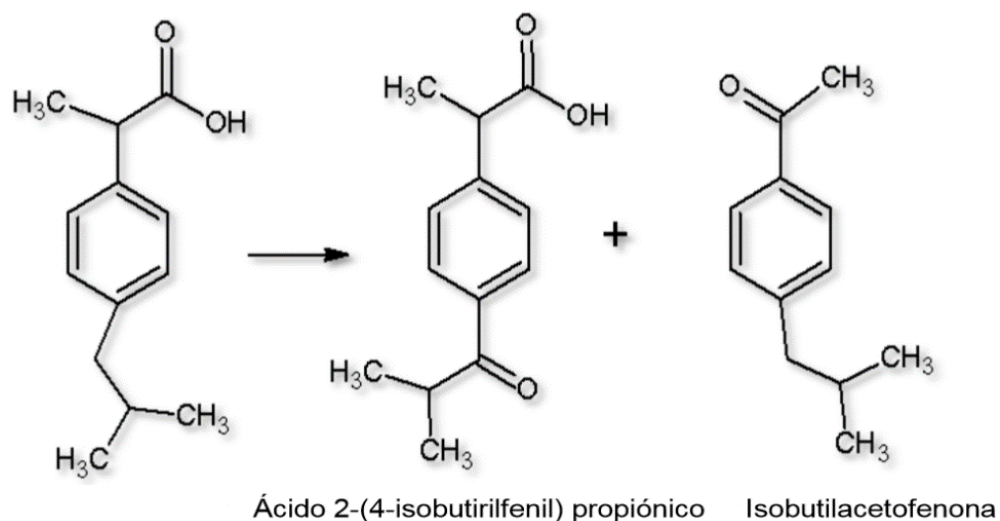
- Reactividad química.<sup>22,23</sup>

**Figura 9.** Grupos funcionales del ibuprofeno <sup>22, 23</sup>



- Incompatibilidades: Se debe de evitar poner en contacto con agentes oxidantes, agentes reductores y con bases.
- Vías de degradación: El ibuprofeno es susceptible a sufrir reacciones de oxidación y fotólisis.<sup>22</sup>

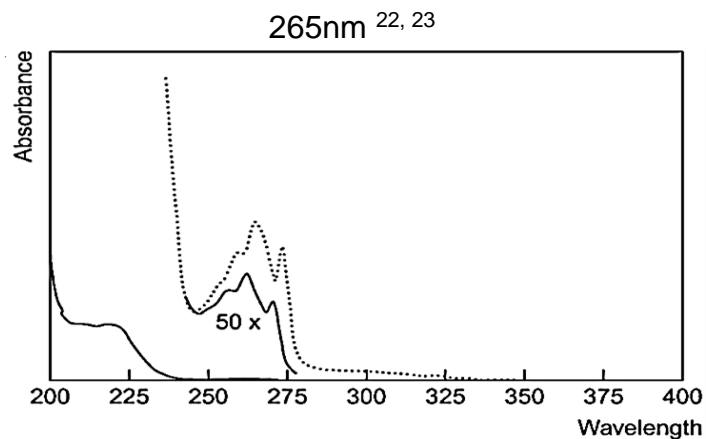
**Figura 10.** Vía de degradación del ibuprofeno <sup>22,23</sup>



#### 2.7.2.4 Propiedades fisicoquímicas <sup>22, 23</sup>

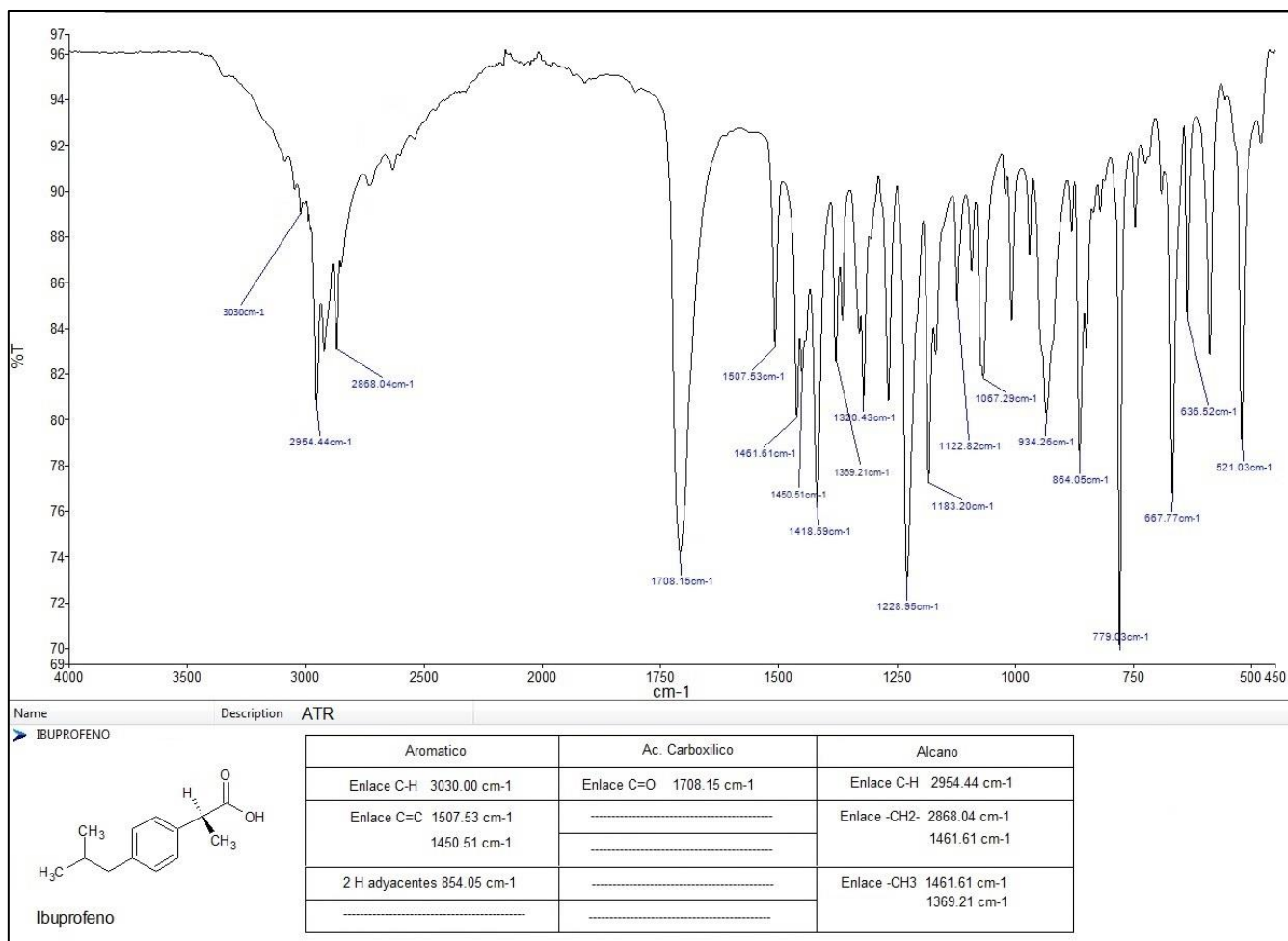
- Solubilidad: Insoluble en agua, soluble en acetona, diclorometano y metanol, ligeramente soluble en acetato de etilo.
  - Punto de fusión: 75°C y 77°C.
  - pH: 5.3-6.5.
  - pKa<sub>1</sub>:4.2 pKa<sub>2</sub>:5.2.
  - Coeficiente de partición: Log P (octanol/agua) = 4.0.
- 
- Espectro ultravioleta.

**Figura 11.** Espectro ultravioleta de ibuprofeno; fase acuosa 222nm, fase básica



- Espectro infrarrojo

**Figura 12.** Espectro infrarrojo de ibuprofeno <sup>24</sup>



### 2.7.2.5 Propiedades farmacológicas

- Acción farmacológica: Tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. Así como genitourinarias, gastrointestinales, hematológicas y cardiovasculares. <sup>22,23,25</sup>
- Toxicidad: La gravedad de los síntomas varía según la dosis ingerida y el tiempo transcurrido, sin embargo, la tolerancia de cada persona a la dosis también juega un



papel importante. Generalmente, los síntomas por sobredosis de ibuprofeno observados son similares a los síntomas causados por sobredosis de otros AINES.<sup>23,25</sup>

- Metabolismo y farmacocinética: Se absorbe en el tracto gastrointestinal, recto y piel. Rápidamente es excretado en orina como metabolito y sus conjugados.<sup>22,23</sup>
- Dosis y vías de administración: Dosis oral 1.2-1.8 g por día.<sup>23</sup>
- Dosis parenteral: 10 mg por Kg.<sup>22</sup>
- Contraindicaciones y efectos adversos: En recién nacidos puede causar perforación intestinal, retención de líquidos, hemorragia intestinal, náuseas y vómito tras la sobredosificación.<sup>22,23,25</sup>

## 2.8 Marcas comerciales

Para que un medicamento sea comercializado en el país debe obtener una autorización por parte de COFEPRIS denominada registro sanitario, con el objeto de que sean evaluados en cuanto a su seguridad y eficacia. El registro sanitario, en los términos de la Ley General de Salud (Artículo 376), es una autorización sanitaria, con la cual deberán contar los medicamentos, dispositivos médicos, plaguicidas y nutrientes vegetales; el cual es el procedimiento sanitario, por el cual un producto farmacéutico pasa por una estricta evaluación previa a su comercialización.<sup>26,27</sup>

Los medicamentos comercializados en México con registro sanitario pueden clasificarse en dos categorías:<sup>26,28</sup>

- Medicamento de patente: Los medicamentos de patente son aquellos que surgen de una investigación profunda que realiza un laboratorio con la intención de sanar un padecimiento específico, por este descubrimiento se le otorga la patente, la cual tiene un determinado período de duración, es decir, el inventor tiene la exclusividad de producción de dicho medicamento en el

mercado, a fin de recuperar su inversión. Cuando esta patente se termina, cualquier laboratorio puede producir el medicamento, surgiendo así los genéricos.

- **Medicamento genérico:** Se consideran genéricos, a todos los medicamentos que pueden ser utilizados en lugar de los originales, pues han pasado previamente por una serie de pruebas que demuestran que su comportamiento respecto al de patente es idéntico en cuanto a tiempo de acción, potencia, eficacia y seguridad, con lo cual garantiza que contengan la misma sustancia activa, pureza, tamaño de partícula y mismo efecto, que el producto original.

### 2.8.1 Marca y nombre comercial

Una marca es todo signo visible que distingue productos o servicios de otros de su misma especie o clase en el mercado. Su uso exclusivo se obtiene mediante su registro ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI); por su parte, el *nombre comercial* es la protección del nombre de un establecimiento industrial, comercial o de servicios, los cuales estarán protegidos sin necesidad de registro.<sup>28</sup>

### 2.8.2 Presentaciones comerciales<sup>29,30,31,32,33</sup>

**Tabla 5.** Tabla comparativa de diferentes presentaciones comerciales

Nombre comercial	Dosis	Laboratorio	Presentación	País de origen	Acción farmacológica
<i>ParfenCare</i>	Paracetamol 325mg, Ibuprofeno 200mg.	AdvaCare Pharma USA.	10 cápsulas	Estados Unidos de América.	Analgésico y antiinflamatorio.
<i>Deutsch+ ibuprofen+ paracetamol 525<sup>30</sup></i>	Paracetamol 325mg, Ibuprofeno 200mg.	Salutem Pharma GMBH.	20 cápsulas	Alemania	Analgésico y antiinflamatorio.
<i>Fargesic</i>	Paracetamol 325mg, Ibuprofeno 200mg.	Farabi Pharmaceutical Co.	100 cápsulas	Irán	Analgésico y antiinflamatorio.
<i>Nuromol</i>	Paracetamol 500 mg, Ibuprofeno 200mg.	NUROFEN PHARMACY MEDICINE	10 cápsulas	Reino Unido	Analgésico y antiinflamatorio.
<i>Molar - Ex</i>	Paracetamol 200mg, Ibuprofeno 200mg.	BIOGENET S.A.	24 cápsulas.	Ecuador	Analgésico y antiinflamatorio.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los estudios de preformulación tienen como finalidad caracterizar las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de desarrollo del medicamento en la que se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permitan diseñar las formas farmacéuticas que le confieran mayor estabilidad, seguridad y eficacia al medicamento y la manera como éstas podrían afectar el desarrollo potencial de una posible forma farmacéutica.

En los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza como parte de la formación de los alumnos de la carrera de Q.F.B del módulo de Tecnología Farmacéutica III, se realizan proyectos de desarrollo de formulaciones donde se generan documentos de fabricación, los cuales en ocasiones son proporcionadas a los asesores del laboratorio de Tecnología Farmacéutica II para que los alumnos que cursan dicho módulo fabriquen esas formas farmacéuticas en la planta piloto de la facultad; sin embargo a veces dichas órdenes de producción presentan problemas al momento de reproducirlas debido a que no se realizó el proceso de caracterización de forma adecuada y no se controlaron los puntos críticos para lograr la producción adecuada.

Es por ello que este proyecto está enfocado en el desarrollo de una formulación de cápsulas de paracetamol e ibuprofeno 162.5 mg/100.0 mg y su caracterización con el fin de determinar los puntos críticos del proceso para asegurar su reproducibilidad para los estudiantes del módulo de Tecnología Farmacéutica II que utilicen las órdenes y procedimientos maestros de producción y acondicionamiento generadas; esto se realizará a partir de la caracterización y elección de los principios activos y excipientes utilizados considerando el stock con los que cuenta el almacén de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, posteriormente se procederá a realizar el escalamiento gradual de la formulación desarrollada y se generarán los documentos maestros.

#### **4. HIPÓTESIS**

- Los estudios de preformulación, formulación y la caracterización del proceso de fabricación de cápsulas de paracetamol con ibuprofeno 162.5 mg/100 mg permitirán establecer la mejor formulación, así como los puntos críticos de proceso, para poder realizar la documentación correspondiente del proceso de fabricación en los documentos maestros.

#### **5. OBJETIVOS**

##### 5.1. Objetivo general

- Realizar el desarrollo y caracterización de una formulación de cápsulas de paracetamol con ibuprofeno que permita establecer los documentos maestros de producción para ser utilizados en el módulo de Tecnología Farmacéutica II.

##### 5.2. Objetivos particulares

- Realizar la caracterización y estabilidad de los fármacos.
- Evaluar los excipientes para la formulación mediante las pruebas de interacción.
- Establecer los puntos críticos de proceso de la formulación.
- Evaluar las diferencias que puedan existir entre el uso de cápsulas de gelatina dura de origen animal y de origen vegetal.
- Desarrollar y validar el método analítico para la cuantificación de paracetamol e ibuprofeno.
- Generar los documentos maestros, que se requieren para cumplir con la normatividad mexicana.

## 6. MATERIALES

### 6.1 Material

- Agitador de vidrio
- Agitador magnético
- Algodón
- Anillos de hierro
- Bolsas de polietileno transparentes
- Bureta 10mL
- Cámara cromatográfica
- Celdas de cuarzo
- Cepillo de cerdas gruesas
- Charolas de acero inoxidable
- Desecador
- Embudo de acero inoxidable
- Embudos de tallo corto estriado
- Espátulas acero inoxidable
- Etiquetas
- Frascos de vidrio y polietileno diferentes capacidades
- Gradillas
- Hojas milimétricas
- Mallas de acero inoxidable No. 10,20
- Matraces volumétricos 25, 50, 100 mL
- Mortero con pistilo
- Papel aluminio
- Papel filtro poro cerrado
- Papel glassine
- Papel Parafilm
- Perilla de tres vías
- Pesafiltros
- Pipetas graduadas 10 mL
- Pipetas volumétricas 1 mL
- Pinzas de disección
- Pinzas de doble presión
- Placas de vidrio graduadas
- Porta objetos
- Probeta graduada 50, 100, 1000 mL

- Probetas graduadas con tapón esmerilado 50 mL
- Regla
- Soporte universal
- Tamices No, 20, 40, 60, 80, 120
- Tubos de ensaye
- Tubos capilares
- Vasos de precipitado 10, 50, 100, 250, 6000 mL
- Vidrio de reloj

## 6.2 Instrumentos

- Balanza analítica *Mettler Toledo modelo ME204*
- Balanza semianalítica *OHAUS modelo Scout Pro*
- Cronómetro
- Fisher-Johns *modelo Fisher Scientific*
- Espectrofotómetro infrarrojo modelo *Perkin Elmer Spectrum Versión 10.4.4*
- Espectrofotómetro *modelo Hitachi U-2900*
- Potenciómetro *Mettler*
- Termómetro inmersión total -10°C a 150°C *Brannan modelo LO-tox*
- Termohigrómetro *modelo Sper Scientific*
- Vernier electrónico *Truper*

## 6.3 Equipos

- Cámara de humedad
- Cámara de luz blanca
- Desintegrador modelo *Disintegration Tester modelo BJ-2*
- Disolutor *Vankel modelo VK 7000*
- Estufas de estabilidad 20°C, 30°C y 40°C *CAISA modelo INC.2.4.2TR*
- Estufa de calentamiento modelo *Thermolyne modelo OVEN SERIES 9000*
- Mezclador de corazas gemelas *Erweka modelo AR 400*
- Parrilla de agitación y calentamiento *Thermo Scientific modelo CIMAREC*

- Ro-Tap *modelo RX-29*
- Encapsuladora y orientadora semiautomática *DOTT BONAPACE &C*
- Vortéx para vaso modelo *Thermolyne modelo Type 37600 mixer*
- Lámpara de luz UV *UVP modelo UVGL-25*

#### 6.4 Sustancias de referencia

- Paracetamol SR-44 (Estándar secundario) Pureza 100.24%
- Ibuprofeno SR- 34 (Estándar secundario) Pureza 100.00%
- Paracetamol Lote 70A1 COSUFAR (Estándar primario) 1mg BS equivale a 1.002mg

#### 6.5 Reactivos grado analítico

##### - Sólidos

- Gel de sílice
- Hidróxido de sodio
- Sílica gel como agente desecante
- Zinc metálico

##### - Líquidos

- Acetato de etilo
- Ácido acético
- Ácido clorhídrico
- Agua destilada
- Cloroformo
- Etanol
- Hexano
- Metanol
- Peróxido de hidrógeno al 30%
- Solución amortiguadora pH 4
- Solución amortiguadora pH 7
- Solución amortiguadora pH 10

#### 6.6 Insumos grado farmacéutico

- Ibuprofeno DC 90%
- Paracetamol DC 90%
- Ácido esteárico
- Almidón de maíz
- Cápsula de origen vegetal número 0 proveedor CAPSUGEL
- Cápsula de origen bio-sintético número 0 proveedor TecnoCaps
- Avicel RC
- Helmccl PH 101 y PH 102
- Celulosa microcristalina cedrosa PH 102
- Prosolv
- Microcel PH 102
- Vivapur PH 102
- Estereato de magnesio
- Fosfato dibásico de calcio
- Lactosa
- Talco

#### 6.7 Soluciones preparadas

- Ácido clorhídrico 2 N
- Hidróxido de sodio 2 N
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8
- Solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M

Nota: Las soluciones fueron preparadas de acuerdo con la FEUM 12<sup>a</sup> edición.



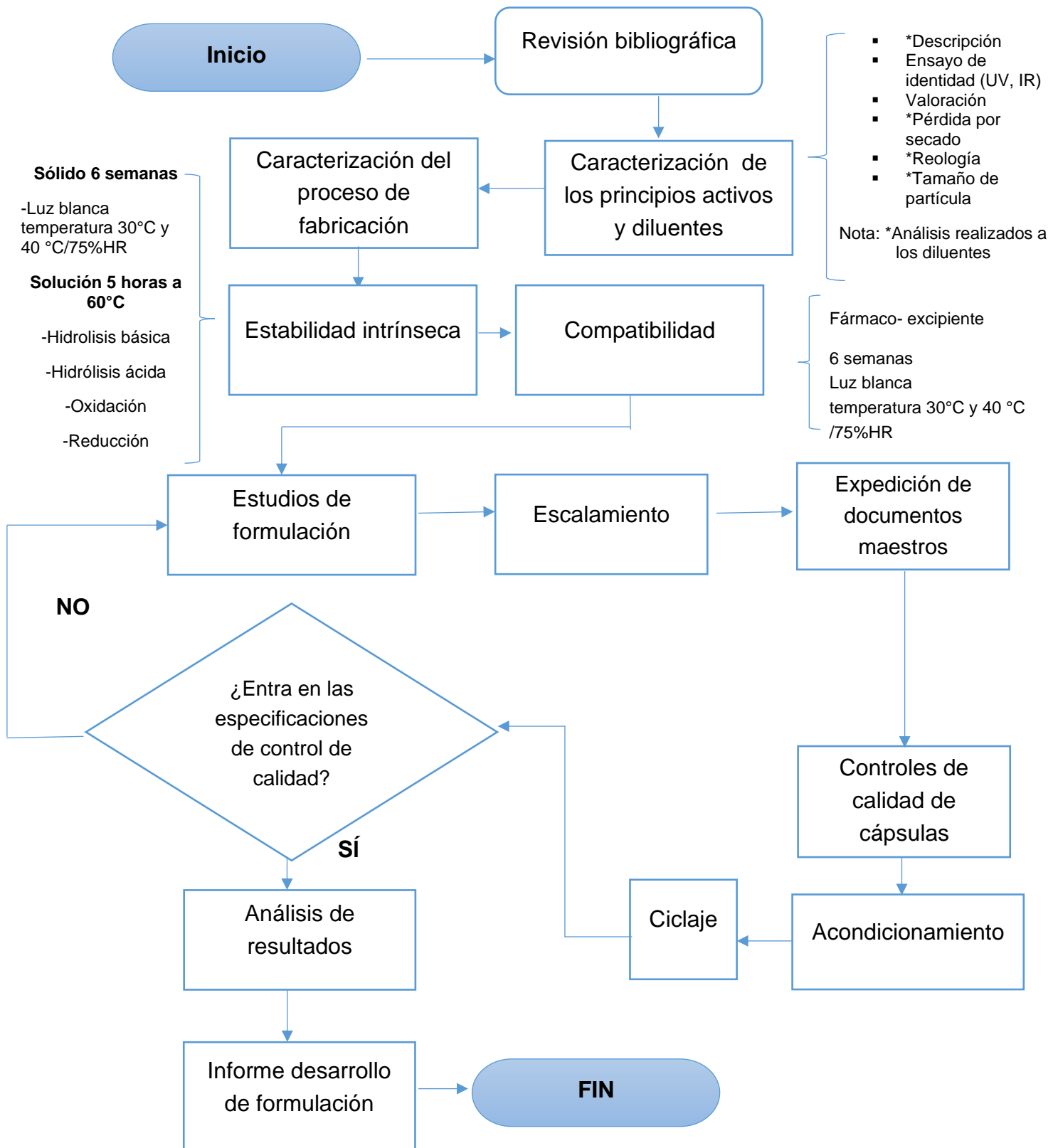
## 7. MÉTODO

### 7.1 Diseño de estudio:

- Prospectivo, transversal, descriptivo, experimental.
- Universo de estudio: Cápsulas de paracetamol con ibuprofeno (162.5 mg/100 mg).
- Variables: tamaño de partícula, reología de polvos, tiempo óptimo de mezclado, tipo de cápsulas.

## 7.2 Diagrama de flujo

**Figura 13.** Diagrama de flujo de metodología



### 7.3 Preformulación

Las siguientes pruebas se realizaron a los principios activos, diluentes y material de envase con el fin de conocer sus propiedades físicas, fisicoquímicas y mecánicas para así definir su estabilidad, compatibilidad o posible interacción entre sí.

#### 7.3.1 Caracterización de principios activos

La caracterización de los principios activos se llevó a cabo de acuerdo con los métodos generales de análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12ª edición y a los PNO's internos de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, asimismo se utilizó la hoja técnica provista por el proveedor.

##### a) Descripción

Se colocó una muestra de aproximadamente 2 gramos de cada principio activo por separado en una caja Petri y se colocó la caja sobre una superficie negra, se observó con luz blanca la muestra y se describieron las características físicas de los principios activos tanto color como apariencia.

##### b) Solubilidad<sup>15,34</sup>

Se pesaron muestras de cada principio activo y se transfirieron a tubos de ensaye, se agregaron los diferentes disolventes a probar (metanol y agua para paracetamol y metanol, etanol, agua, cloruro de metileno, acetona para ibuprofeno) a 25°C, con agitación durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos, se continuó con la adición del mismo volumen de disolvente hasta que se solubilizó la muestra y se determinó la solubilidad en cada disolvente de acuerdo con la tabla 6.

**Tabla 6.** Términos de solubilidad<sup>15</sup>

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

c) Ensayos de identidad<sup>15</sup>

- Espectrofotometría infrarroja (MGA 0351)

Las muestras se pulverizaron. Posteriormente se registró el espectro de absorción de las muestras por ATR. Esta prueba se realizó solicitando el servicio de espectroscopía infrarroja de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

- Espectrofotometría UV (MGA 0361)<sup>15</sup>
  - Paracetamol:

Para la preparación del estándar de paracetamol se pesaron 30.0 mg del estándar y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió con metanol y posteriormente se aforó con el mismo disolvente, se tomó una alícuota de 1.0 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50.0 mL y se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/mL.

Para la preparación de la muestra, se pesaron 33.33 mg de paracetamol CD 90% (lo equivalente a 30 mg de paracetamol) previamente pulverizado en un mortero con ayuda del pistilo, posteriormente se transfirió a un matraz volumétrico de 50.0 mL,

adicionando 30.0 mL de metanol y se agitó mecánicamente la muestra durante 30 minutos, posteriormente se aforó con el mismo disolvente, una vez aforado la muestra se filtró por gravedad utilizando un filtro de poro mediano, de dicho filtrado se tomó una alícuota de 1.0 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con agua. Esta solución contiene 12 µg/mL.

- Ibuprofeno:

Para la preparación del estándar y las muestras se procedió de igual forma que el procedimiento del paracetamol.

Barrido:

Para conocer la longitud de onda de máxima absorbancia, se realizaron barridos de los fármacos y las muestras anteriormente preparadas leyéndolas en el espectrofotómetro, el cual se programó en un intervalo de 200 a 400 nm, utilizando como blanco metanol en todas las muestras.

Se registró la máxima longitud de absorbancia de las muestras y se comparó con la máxima absorbancia del estándar, comparando así los espectros experimentales con los teóricos.

d) Temperatura de fusión (MGA 0471)<sup>15</sup>

Se colocó una muestra del principio activo entre dos cubreobjetos circulares y se comprimió ligeramente, posteriormente se colocó en el disco de metal del aparato de Fisher-Johns.

Se calentó el disco de forma constante hasta 10°C por debajo del punto de fusión de la muestra (160°C para el paracetamol y 65°C para el ibuprofeno), una vez alcanzada esa temperatura el disco se calentó gradualmente y se observó el inicio y fin de la fusión de la muestra, registrando la temperatura registrada en el termómetro.

e) Pérdida por secado (MGA 0671)<sup>15</sup>

Se pesó 1.0 g de cada principio activo en un pesafiltro previamente secos y a peso constante. Se dejó secar las muestras en una estufa a una temperatura de 105°C durante 4 horas para el paracetamol y 70°C durante 2 horas para el ibuprofeno, después de haber transcurrido el tiempo se colocó en un desecador hasta que alcanzó la temperatura ambiente para poder pesarlos. Se calculó la masa perdida por secado con la fórmula siguiente:

$$P_p = P_i - P_f$$

Donde:

$P_p$  = Peso perdido

$P_i$  = Peso inicial de la muestra

$P_f$  = Peso final de la muestra

Y se determinó el porcentaje de peso perdido con la fórmula siguiente:

$$\%P_p = \frac{P_p}{P_i} \times 100$$

Donde:

$\%P_p$  = Porcentaje de peso perdido

$P_p$  = Peso perdido

$P_i$  = Peso inicial de la muestra

f) pH aparente (MGA 0701)<sup>15</sup>

Antes de la lectura del pH de la muestra, se calibró el potenciómetro con soluciones buffer pH 4, 7 y 10 sumergiendo el electrodo en cada una de ellas en el orden solicitado por el potenciómetro. La determinación del pH de cada principio activo se realizó sumergiendo el electrodo en una solución al 1.0% p/v del principio activo en agua.

g) Higroscopicidad <sup>35,36</sup>

Se determinó la higroscopicidad mediante una técnica gravimétrica. Se utilizó una cámara de humedad al 75%±5% HR (utilizando una solución saturada de cloruro de sodio y midiendo la humedad con un termohigrómetro calibrado) a temperatura ambiente, dentro de la cámara de humedad se colocó un pesafiltro a peso constante con 1.0 gramo del principio activo previamente secado (a 100°C en el caso de paracetamol y a 80°C en el caso del ibuprofeno), después de 24 horas se pesaron las muestras y se determinó el porcentaje de aumento de masa con la siguiente fórmula:

$$\%P_g = \frac{P_f - P_i}{P_i} \times 100$$

Donde:

%P<sub>g</sub>: Porcentaje de peso ganado después de 24 horas en cámara de humedad a TA

P<sub>f</sub>: Peso ganado después de 24 horas en cámara de humedad a TA

P<sub>i</sub>: Peso inicial de la muestra

Con el porcentaje de peso ganado, cada principio activo se clasificó de acuerdo con la tabla 7:

**Tabla 7.** Clasificación escala de higroscopicidad de la Farmacopea Europea 7ª Ed.

Categoría	Clasificación
Delicuescente	Es absorbida suficiente agua para que se forme un líquido
Muy higroscópico	El aumento de masa es mayor o igual de 15%p/p
Moderadamente higroscópico	El aumento de masa es igual o mayor al 2%p/p, pero menor al 15%p/p
Ligeramente higroscópico	El aumento de masa es igual o mayor al 0.2%p/p, pero menor al 2%p/p
No higroscópico	No existe aumento de peso o este es menor al 0.2%p/p

h) Valoración de principios activos

▪ Paracetamol:

Para la preparación del estándar de paracetamol se pesaron 30.0 mg del estándar y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió con 10 mL NaOH 0.1N posteriormente se aforó con la misma disolución, se tomó una alícuota de 1.0 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó. Esta solución contiene 12 µg/mL.

Para la preparación de la muestra se pesaron 33.33 mg de paracetamol CD 90% (lo equivalente a 30 mg de paracetamol) previamente pulverizado en un mortero con ayuda del pistilo, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionando 30 mL de solución alcalina y se agitó mecánicamente la muestra durante 30 minutos, posteriormente se aforó, filtrando por gravedad utilizando un filtro de poro mediano, se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo. Esta solución contiene 12 µg/mL.



- Ibuprofeno:

Para la preparación del estándar y las muestras se procedió de igual forma que el procedimiento del paracetamol. Utilizando solución de metanol-agua en lugar de NaOH 0.1N.

Determinación:

Estas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro el cual se programó a las respectivas máximas longitudes de onda de absorbancia del ibuprofeno y del paracetamol obtenidas en el ensayo de identidad por espectrofotometría UV (221.0 nm y 257.0 nm respectivamente), utilizando como blanco agua. Se calculó la cantidad de cada fármaco, por medio de la siguiente fórmula:

$$C_f = CD \frac{A_m}{A_{ref}}$$

Donde:

C = Concentración en mg/mL de paracetamol o ibuprofeno en la sustancia de referencia

D = Factor de dilución

$A_m$  = Absorbancia obtenida de la solución de la muestra

$A_{ref}$  = Absorbancia obtenida de la solución de referencia

- i) Tamaño de partícula (MGA 0891)<sup>15</sup>

Se pesaron 25 g de cada principio activo y el polvo se hizo pasar por los tamices #20, 40, 60, 80, 120 (previamente pesados) durante 12 minutos con la ayuda del *Ro-Tap*, después de transcurrido el tiempo, se pesó la cantidad retenida en cada tamiz y se calculó el porcentaje de polvo que atravesó cada tamiz para clasificarlo acorde a la tabla 8:

**Tabla 8.** Aberturas de las mallas de referencia<sup>15</sup>

Letra guía	No. de malla	Abertura (mm)
	2	9.520
	4	4.760
A	8	2.380
A'	10	2.000
B	20	0.840
B'	30	0.590
C	40	0.420
C'	50	0.297
D	60	0.250
D'	70	0.210
E	80	0.177
E'	100	0.149
F	120	0.125
G	200	0.074

**Tabla 9.** Clasificación de los sólidos de acuerdo con su tamaño de partícula<sup>15</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	D 100	
Muy fino	E 100		E 100	

j) Reología de polvos

- Densidad aparente y compactada <sup>15,37</sup>

Se pesó una probeta de 50 mL con tapón previamente lavada y sanitizada y completamente seca, se llenó con la muestra de los principios activos nivelando sin compactar hasta el volumen de 50 mL y se registró la lectura del volumen aparente. Después la probeta se elevó a una altura de 6 cm y se dejó caer sobre la mesa registrando el volumen cada 20 golpes hasta que no se observó variación (mínimo 100 golpes) y se registró el volumen compactado. Para terminar, se pesó la probeta para obtener la cantidad en gramos. Con estos datos se realizaron los cálculos para obtener densidad compactada, densidad aparente, índice de Hausner e índice de Carr con las siguientes fórmulas y para determinar la fluidez de la mezcla de polvos acorde a la tabla 10:

- Densidad aparente:

$$D_a = \frac{P_m}{V_a}$$

Donde:

$D_a$  = Densidad aparente

$P_m$  = Peso de la muestra en gramos

$V_a$  = Volumen aparente en mililitros

- Densidad compactada:

$$D_c = \frac{P_m}{V_c}$$

Donde:

$D_c$  = Densidad compactada

$P_m$  = Peso de la muestra en gramos

$V_c$  = Volumen compactado en mililitros

- Índice de Carr

$$I_C = \frac{V_a - V_c}{V_a} \times 100$$

Donde:

$I_C$  = Índice de Carr

$V_a$  = Volumen aparente en mililitros

$V_c$  = Volumen compactado en mililitros

- Índice de Hauser

$$I_H = \frac{V_a}{V_c}$$

Donde:

$I_H$  = índice de Hausner

$V_a$  = Volumen aparente en mililitros

$V_c$  = Volumen compactado en mililitros

**Tabla 10.** Escala de fluidez<sup>15</sup>

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

- Velocidad de flujo y ángulo de reposo <sup>15,38</sup>

Se colocó un embudo de acero inoxidable en un anillo y se fijó de tal forma que la punta del embudo quedó a 7 cm de altura del centro de la hoja milimétrica sobre la placa de vidrio graduado. Después se cubrió el orificio del embudo y se llenó con los diferentes principios activos hasta 1 cm antes del borde. Se retiró el dedo, se registró el tiempo del flujo del polvo y el diámetro y la altura del montículo formado. Se calculó la velocidad de flujo y el ángulo de reposo con las siguientes fórmulas y se realizó la clasificación del ángulo de reposo acorde a la tabla 11:

- Velocidad de flujo

$$V_f = \frac{P_m}{t}$$

Donde:

$V_f$ : Velocidad de flujo

$P_m$ : Peso de la muestra en gramos

$t$ : Tiempo medido en segundos

- Ángulo de reposo

$$A_r = \tan^{-1} \left( \frac{2h}{D} \right)$$

Donde:

$A_r$ : Ángulo de reposo

$h$ : Altura del montículo formado

$D$ : Diámetro del montículo formado

**Tabla 11.** Escala de ángulo de reposo<sup>15</sup>

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

### 7.3.2 Estabilidad intrínseca

La estabilidad de los fármacos tanto en su forma sólida como en solución se realizó con el fin de confirmar la estabilidad de los fármacos reportada en la bibliografía y conocer sus principales rutas de degradación.

#### a) Estabilidad en sólido

Se pesaron 50 mg de cada principio activo y se colocaron por separado en un vial de vidrio transparente para cada una de las siguientes condiciones de almacenamiento:

- Luz blanca
- 30°C
- 40°C / 75%HR

El tiempo del estudio fue durante 6 semanas y se examinó la estabilidad física y química cada 2 semanas a través de:

- Cromatografía en capa fina (MGA 0241)<sup>15</sup>

Se utilizó como superficie plana para las cromatoplasmas portaobjetos rectangulares en los cuales se extendió de forma uniforme la fase estacionaria (gel de sílice) preparada con agua y se procedió a secarlas durante 1 hora a 100°C. La fase móvil para el paracetamol fue de cloroformo: metanol: acetato de etilo (3:1:1), mientras que la fase móvil para el ibuprofeno fue ácido acético glacial: acetato de etilo:

hexano (0.5:2.5:7.5), cada una se colocó por separado en cámaras de elución cerradas herméticamente para evitar la pérdida de la fase móvil por evaporación. Las muestras fueron obtenidas cada dos semanas, las cuales se disolvieron en 1.0 mL de metanol y se aplicaron junto a un estándar preparado de igual forma en la cromatoplaque de forma vertical a 0.5 cm de la base y a 1.0 cm entre sí; se colocó la cromatoplaque en la cámara de elución y se dejó eluir la fase móvil hasta 1 cm antes del fin de la fase estacionaria, se dejó secar y se reveló con luz UV y se determinó el R<sub>f</sub> con la siguiente fórmula:

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

Donde:

R<sub>f</sub>: Relación de frentes

D<sub>o</sub>: Distancia recorrida por el compuesto desde el origen

D<sub>f</sub>: Distancia recorrida por el frente de la fase móvil

b) Estabilidad en solución

Se realizó adicionando 100 mg de cada principio activo en un tubo de ensaye con 5 mL de cada solución indicada para cada condición en la tabla 12:

**Tabla 12.** Condiciones de estudio de estabilidad en solución<sup>5,6</sup>

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

El tiempo del estudio fue de 8 horas y se examinó la estabilidad física y química cada 2 horas a través de:

Cromatografía en capa fina (MGA 0241)<sup>15</sup>: Ver numeral 7.3.2 estabilidad intrínseca, inciso a del método.

### 7.3.3 Estudios de compatibilidad (fármaco-fármaco)

Se pesaron 50 mg de cada principio activo y se colocaron en un mismo vial de vidrio transparente para someter a una condición de 40°C / 75% HR.

El tiempo del estudio fue durante 6 semanas y se examinó la estabilidad física y química cada 2 semanas a través de:

Cromatografía en capa fina (MGA 0241)<sup>15</sup>: Ver numeral 7.3.2 estabilidad intrínseca, inciso a del método.

Nota: La única modificación que se realizó al método del numeral 7.3.2 estabilidad intrínseca, inciso a del método, fue el cambio de las fases móviles por la fase cloroformo: metanol: acetato de etilo (2:1:1).

### 7.3.4 Estudios de compatibilidad (fármaco-excipiente)

Se pesaron 50 mg de cada principio activo y se colocaron de forma individual en un vial de vidrio transparente, posteriormente se mezclaron por separado con 50 mg de los siguientes excipientes:

- Ácido esteárico
  - Almidón de maíz
  - Cápsula de origen vegetal número 0 proveedor CAPSUGEL
  - Cápsula de origen biosintético número 0 proveedor TecnoCaps
  - Celulosa microcristalina
- Avicel RC
- Helmcel PH 102
- Celulosa microcristalina *Cedrosa* PH 102
- Microcel PH 102
- Prosolv



-Vivapur PH 102

- Estereato de magnesio
- Fosfato dibásico de calcio
- Lactosa
- Talco

Las muestras se sometieron a una condición de 40°C / 75%HR, el tiempo del estudio fue durante 6 semanas y se examinó la estabilidad física y química cada 2 semanas a través de:

Cromatografía en capa fina (MGA 0241)<sup>15</sup>: Ver numeral 7.3.2 estabilidad intrínseca, inciso a del método.

#### 7.3.5 Caracterización de diluentes

La caracterización de los diluentes se llevó a cabo de acuerdo con los métodos generales de análisis antes mencionados de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> edición, para conocer su humedad, tamaño de partícula y sus propiedades mecánicas.

#### 7.3.6 Caracterización de cápsulas de gelatina dura

Se llevó a cabo con el fin de determinar si las cápsulas de gelatina dura de origen vegetal del proveedor CAPSUGEL y las cápsulas de origen biosintético TecnoCaps (ambas del número 0) cumplen con las especificaciones del proveedor.

##### a) Peso promedio

Se pesaron de manera individual en una balanza analítica diez cápsulas de cada tipo sobre un vidrio de reloj manipulándolas con guantes. Se realizó la suma de los pesos y se obtuvo el promedio dividiendo la masa total entre el número de muestras pesadas.

b) Capacidad de volumen

Se colocaron en una base diseñada a la medida del diámetro exterior de cada una, 10 cuerpos de cápsulas de cada tipo y se les adicionó con ayuda de una bureta graduada de 10 mL agua de gota a gota hasta que se llegó a la capacidad de contenido del cuerpo de la cápsula.

c) Longitud del cuerpo

Se utilizaron 10 cuerpos de cada tipo de cápsula y con ayuda de un vernier electrónico se midió la longitud del cuerpo, colocando el cuerpo de la cápsula entre las dos mordazas para medida externa sin ejercer presión en la boca y la base del cuerpo.

d) Longitud de la tapa

Se utilizaron 10 tapas de cada tipo de cápsula y con ayuda de un vernier electrónico se midió la longitud de la tapa, colocando la tapa de la cápsula entre las dos mordazas para medida externa sin ejercer presión en la boca y la base de la tapa.

e) Diámetro externo del cuerpo

Se utilizaron 10 cuerpos de cada tipo de cápsula y con ayuda de un vernier electrónico se midió el diámetro externo del cuerpo, colocando el cuerpo de la cápsula entre las dos mordazas para medida externa sin ejercer presión en ambos lados de la boca.

f) Diámetro externo de la tapa

Se utilizaron 10 tapas de cada tipo de cápsula y con ayuda de un vernier electrónico se midió el diámetro interno del cuerpo, colocando las dos mordazas para medida externa sin ejercer presión en ambos lados de la boca.

g) Longitud total de cápsulas cerradas<sup>18</sup>

Se utilizaron 10 cápsulas de cada tipo y se cerraron totalmente, ejerciendo un poco de fuerza para superar el pre-cierre y llegar al sistema de cierre y con ayuda de un vernier electrónico se midió la longitud total de la cápsula cerrada, colocando las

dos mordazas para medida externa sin ejercer presión en la base del cuerpo y la tapa.

#### h) Desintegración (MGA 0261)<sup>15</sup>

Se colocaron seis cápsulas de cada proveedor, en los tubos de las canastillas del desintegrador, colocando un disco en cada uno de ellos para evitar que la cápsula flotara, posteriormente cada canastilla se sumergió en agua a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se registró el tiempo en el cual la cápsula se desintegró por completo.

### 7.4 Formulación

Posterior a realizar las pruebas de preformulación a los principios activos, los diluentes y contenedores primarios y con base en los datos obtenidos, se desarrollaron ocho formulaciones de 100 g cada una, cuatro utilizando como diluyente la celulosa microcristalina Helmcel PH 102 y cuatro utilizando como diluyente la celulosa microcristalina Vivapur PH 102 y las ocho formulaciones utilizando como lubricante el ácido esteárico. Con el fin de establecer la mejor formulación con base en sus propiedades reológicas.

Los lotes fueron fabricados de acuerdo con la orden y procedimientos maestros de producción (ver anexo 1).

### 7.5 Control de calidad

Tanto a las formulaciones tentativas, como a las formulaciones finales se les realizaron los controles de calidad pertinentes para producto intermedio y producto a granel/terminado, conforme a los MGA de la FEUM 12<sup>a</sup> ed. y a la USP 36<sup>a</sup>.

### 7.5.1 Control de calidad para producto intermedio

#### a) Descripción

Consultar numeral 7.3.1 caracterización de principios activos, inciso “a” del método.

#### b) Valoración

El ibuprofeno no fue cuantificado debido a que no se cuenta con un método farmacopeico y al desarrollar un método por UV este no es específico, ya que el paracetamol generaba interferencia en el método espectrofotométrico.

Para realizar la cuantificación de paracetamol, se realizó la preparación del estándar de paracetamol, para lo cual se pesaron 25 mg del estándar y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió con hidróxido de sodio 0.1 N y posteriormente se aforó con la misma solución, se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con hidróxido de sodio 0.1 N. Esta solución contiene 10 µg/mL.

Para la preparación de la muestra se pesaron 46.1 mg de mezcla de polvos (lo equivalente a 25 mg de paracetamol) previamente pulverizado en un mortero con ayuda del pistilo, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionando 30 mL de hidróxido de sodio 0.1 N y se agitó mecánicamente la muestra durante 30 minutos, posteriormente se aforó con la misma solución, una vez aforada la muestra se filtró por gravedad utilizando un filtro de poro mediano, de dicho filtrado se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con la misma solución. Esta solución contiene 10 µg/mL.

Determinación:

Se leyeron las absorbancias de la muestra y la referencia a 257.0 nm usando hidróxido de sodio 0.1N como blanco de ajuste. Se calculó la concentración de paracetamol en la muestra por medio de la siguiente fórmula:

$$C_f = CD \frac{A_m}{A_{ref}}$$

Donde:

C = Concentración en mg/mL de paracetamol o ibuprofeno en la sustancia de referencia

D = Factor de dilución

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

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

c) Pérdida por secado (MGA 0671)<sup>15</sup>

Consultar numeral 7.3.1 caracterización de principios activos, inciso “e” del método.

d) Tamaño de partícula (MGA 0891)<sup>15</sup>

Consultar numeral 7.3.1 caracterización de principios activos, inciso “i” del método.

e) Reología de polvos <sup>17,36,37</sup>

Consultar numeral 7.3.1 caracterización de principios activos, inciso “j” del método.

#### 7.5.2 Control de calidad para producto terminado

a) Descripción

Se colocaron tres cápsulas en una caja Petri y se ubicó la caja sobre una superficie negra; se observó con luz blanca la muestra y se examinaron visualmente forma, color, tamaño y se observó si existe la presencia de irregularidades.

b) Ensayos de identidad: Espectrofotometría UV (MGA 0361)<sup>15,36</sup>

Ver numeral 7.5.1 control de calidad para producto intermedio, inciso “b” del método.

Nota: Del procedimiento del numeral 7.5.1 control de calidad para producto intermedio, inciso b del método se omitió la determinación del contenido.

c) Uniformidad de contenido (MGA 0299)<sup>15,34</sup>

Se utilizó el método de variación de masa. Se pesaron individualmente con exactitud 10 cápsulas con contenido y posteriormente se vació el contenido, limpiando con ayuda de un papel que no generó residuos el cuerpo y tapa, se pesó nuevamente la cápsula vacía y se registró el peso de las cápsulas y se determinó el promedio del peso de la mezcla de polvos en cada cápsula. Se calculó el contenido de paracetamol en cada una, relacionando la masa de cada cápsula con el resultado obtenido de la valoración de paracetamol, previamente calculado.

d) Desintegración (MGA 0261)<sup>15,34</sup>

Se colocaron seis cápsulas de cada formulación, en los tubos de las canastillas del desintegrador, colocando un disco en cada uno de ellos para evitar que la cápsula flotara, posteriormente cada canastilla se colocó en una solución de HCl 0.1N (que tiene la función de emular el pH gástrico) a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se registró el tiempo en el cual la cápsula se desintegró por completo.

e) Disolución (MGA 0291)<sup>15,34</sup>

Condiciones:

- Medio de disolución: SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio)
- Velocidad: 50 rpm
- Tiempo: 30 minutos
- Aparato: 1, aditamento: Canastillas
- Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

Para la preparación de la referencia se pesaron 35 mg de SRef de paracetamol y se colocó en un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con SA de fosfatos pH 5.8, de esa muestra se tomó una alícuota de 1 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL y se aforó con SA de fosfatos pH 5.8. Esta solución contiene una concentración de  $7.0\text{ }\mu\text{g/mL}$  de paracetamol.

Tratamiento de la muestra:

Se colocó una cápsula en cada vaso del disolutor, con 900 mL de medio SA de fosfatos pH 5.8 a las condiciones ya establecidas, transcurrido el tiempo se tomó una muestra de cada vaso con ayuda de jeringas, mismas que se filtraron posteriormente por gravedad en papel filtro de poro mediano. Después se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL y se aforo con SA de fosfatos pH 5.8 Esta solución contiene una concentración aproximada de 7.22 µg/mL de paracetamol.

Finalmente se determinó la absorbancia de la referencia y de la muestra en un espectrofotómetro a la longitud de onda de máxima absorbancia de 242.5 nm. Como blanco se utilizó SA de fosfatos pH 5.8. Se calculó el porcentaje disuelto de paracetamol por medio de la siguiente fórmula:

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

Donde:

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

D: Factor de dilución de la muestra.

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

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

M: Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

No se realizó la disolución del ibuprofeno debido a que el paracetamol generaba interferencia en el método espectrofotométrico.

#### f) Valoración

Ver numeral 7.5.1 control de calidad para producto intermedio, inciso b del método.

Nota: Del procedimiento del numeral 7.5.1 control de calidad para producto intermedio, inciso b del método se omitió el barrido.

## 7.6 Escalamiento

Se llevaron a cabo formulaciones tentativas de 100g, posteriormente se realizó el escalamiento de la formulación seleccionada a lotes piloto de 200 y 450 gramos de mezcla de polvo lo equivalente a 333, 666 y 1500 cápsulas de paracetamol con ibuprofeno respectivamente.

La formulación seleccionada se escaló a un lote de 450 g, el lote fue fabricado de acuerdo con la orden maestra de fabricación y el procedimiento maestro de producción (ver anexo 1).

## 7.7 Acondicionamiento

Para el acondicionamiento del producto a granel se consideraron dos tipos de material de empaque, el primer frasco fue de polietileno blanco de alta densidad con tapa de rosca de polietileno de alta densidad con sellado a presión; el segundo frasco fue de polietileno color ámbar de baja densidad con tapa de rosca de polietileno de alta densidad con sellado a presión. Se realizó la prueba de hermeticidad (numeral 7.7.1) para determinar cuál era el adecuado para realizar el acondicionamiento.

El producto a granel fue acondicionado de acuerdo con la orden maestra de acondicionamiento y el procedimiento maestro de acondicionamiento (ver anexo 1).

### 7.7.1. Hermeticidad <sup>15</sup>

Se colocaron envases vacíos, boca abajo en un desecador de plástico con adaptador para vacío, se adicionó azul de metileno suficiente para cubrir los envases completamente, el desecador se tapó correctamente. Se conectó la bomba de vacío y se encendió. Inmediatamente se aplicó vacío hasta alcanzar una presión de 6.667kPa (50 mm de Hg) durante un minuto, posteriormente se llevó a una presión normal y se esperó 10 minutos. Una vez finalizado este tiempo, se procedió a sacar los envases y se limpiaron adecuadamente, por último, se abrieron y se



compararon con aquellos que no fueron sometidos a la prueba. Se registró si el envase presentó entrada de azul metileno en su interior o hubo ausencia de este.

### 7.8 Ciclaje

Posterior al proceso de acondicionamiento, se sometieron 10 frascos a ciclaje. El tiempo del estudio fue durante 1 semana, las muestras se sometieron a ciclos de 48 horas de las siguientes condiciones:

- 30°C
- 40°C / 75% HR

Después del ciclaje se llevaron a cabo las pruebas de control de calidad: Ver numeral 7.5.2 control de calidad para producto terminado.

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

Solo fue posible desarrollar y validar el método espectrofotométrico para el paracetamol, ya que este generaba interferencias en el ibuprofeno para su cuantificación.

#### a) Linealidad del sistema

Se preparó una solución stock con una concentración de 0.4 µg/mL utilizando como medio NaOH 0.1N, posteriormente se tomaron alícuotas de 0.9 mL, 1.2mL , 1.5mL, 1.8 mL y 2.1 mL con ayuda de una bureta de 10 mL, se transfirió cada una a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a aforo con hidróxido de sodio 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 que equivalen al 60%, 80%, 100%, 120% y 140% de la concentración respectivamente, como se muestra en la tabla 13.

Las muestras se realizaron por triplicado para cada nivel y se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco el hidróxido de sodio.

**Tabla 13.** Concentraciones para linealidad del sistema de paracetamol

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

b) Precisión del sistema

Se realizó por sextuplicado el nivel de concentración del 100% a partir de una solución stock con una concentración de 0.4 µg/mL utilizando como medio NaOH 0.1N, posteriormente se tomó 1.5 mL con ayuda de una bureta de 10 mL, se transfirió cada una a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a aforo con hidróxido de sodio para obtener una concentración de 12.00 µg/mL y las muestras se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco el hidróxido de sodio.

c) Especificidad del método analítico

Se preparó un placebo con ibuprofeno y con Helmcel PH 102 y se siguió el procedimiento para la valoración del paracetamol, utilizando como disolvente NaOH 0.1N. También se preparó una muestra con referencia al 100% preparada como lo indica el punto b de la validación del método analítico. Tanto al placebo como a la muestra de referencia se les realizó un barrido espectrofotométrico UV para demostrar que el placebo no muestra señal en la longitud de onda del paracetamol (257 nm).

d) Linealidad del método

Se determinó mediante placebo cargado, preparando un placebo de la formulación, incluyendo el ibuprofeno y se adicionó el paracetamol. La linealidad del método se realizó por pesadas independientes a tres niveles 80%, 100% y 120%, se pesaron 36.92 mg, 46.15 mg y 55.38 mg del placebo para cada nivel y se transfirieron a matraces volumétricos de 50 mL, se adicionaron 30mL de solución de NaOH 0.1N y se agitaron mecánicamente durante 30 minutos y se procedió a aforar con la

misma solución, se filtró por gravedad a través de papel filtro de poro mediano y del filtrado se tomó una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con la misma solución de hidróxido de sodio. Obteniendo concentraciones de 8.00 µg/mL, 10.00 µg/mL y 12.00 µg/mL respectivamente. Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco NaOH 0.1N.

Se determinó la relación de cantidad adicionada-recuperada en cada nivel por triplicado, lo cual se muestra en la tabla 14.

**Tabla 14.** Concentraciones para linealidad del sistema de paracetamol

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)
80	8.00
100	10.00
120	12.00

e) Exactitud del método

Utilizando la metodología descrita en linealidad del método, se pesaron por sextuplicado y por pesadas independientes muestras al 100% de concentración del placebo (10.00 µg/mL), las cuales se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco NaOH 0.1N.

Se determinó la relación de cantidad adicionada-recuperada en cada muestra.

f) Reproducibilidad del método

Se determinó la relación de cantidad adicionada-recuperada en cada muestra por triplicado de dos analistas en dos días distintos, estas muestras fueron preparadas a un nivel de 100% (10.00 µg/mL), las cuales se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco NaOH 0.1N.

g) Estabilidad de la muestra

La estabilidad de las muestras se realizó determinando la cantidad adicionada-recuperada de seis muestras, estas muestras fueron preparadas a un nivel de 100% (10.00 µg/mL), las cuales se leyeron inmediatamente después de su preparación en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco NaOH 0.1N. Posteriormente tres de estas muestras se almacenaron a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y tres se almacenaron bajo refrigeración (2°C a 8°C) durante 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo, las seis muestras se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 257 nm utilizando como blanco NaOH 0.1N.

## 8. RESULTADOS

### Caracterización principios activos

Tabla 15. Caracterización fisicoquímica de paracetamol CD 90%

Nombre: Paracetamol CD 90% Proveedor: Sri Krishna		Lote:0714/055/90C/PV Fecha de análisis: 20 de octubre 2019
Prueba	Especificación	Resultado
<b>Descripción</b>	Polvo blanco o casi blanco de libre flujo	Polvo blanco de libre flujo
<b>Ensayo de Identidad IR</b>	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de paracetamol	El espectro IR de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de paracetamol (ver anexo 3)
<b>Ensayo de identidad UV</b>	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de paracetamol a una concentración de 12 µg/mL en metanol	$\lambda_{\text{referencia}} = 242.5 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 242.5 \text{ nm}$ (ver anexo 3)
<b>Solubilidad</b>	Por especificar	Insoluble en agua y soluble en metanol y NaOH 0.1N
<b>Humedad</b>	Por especificar	0.79%
<b>Punto de fusión</b>	Por especificar	165.5-166.5°C
<b>pH (Solución al 1%)</b>	Por especificar	6.50
<b>Higroscopicidad</b>	Ligeramente higroscópico El incremento en masa es menor al 15% m/m Muy higroscópico El incremento en masa es mayor al 15% m/m	0.22 % Ligeramente higroscópico
<b>Valoración</b>	Contiene no menos de 87.75% y no más de 92.25% de paracetamol calculado con referencia a la sustancia seca	En base húmeda contiene 89.51% C.V= 0.24%

Especificaciones y metodologías tomadas del certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver anexo 5), la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Tabla 16.** Caracterización fisicoquímica de ibuprofeno CD 90%

Nombre: Ibuprofeno CD 90% Proveedor: Sri Krishna		Lote:0514/016/90P/PII Fecha de análisis: 20 de octubre 2019
Prueba	Especificación	Resultado
Descripción	Polvo blanco o casi blanco de libre flujo	Polvo blanco de libre flujo
Ensayo de Identidad IR	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)
Ensayo de identidad UV	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de ibuprofeno a una concentración de 12 µg/mL en metanol	$\lambda_{\text{referencia}} = 221\text{nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 221\text{nm}$ (ver anexo 3)
Solubilidad	Insoluble en agua; soluble en metanol	Insoluble en agua; soluble en metanol
Humedad	Por especificar	1.78%
Punto de fusión	Por especificar	75-80°C
pH (Solución al 1%)	Por especificar	4.77
Higroscopicidad	Ligeramente higroscópico El incremento en masa es menor al 15% m/m Muy higroscópico El incremento en masa es mayor al 15% m/m	0.20 % Ligeramente higroscópico
Valoración	Contiene no menos de 87.75% y no más de 92.25% de ibuprofeno calculado con referencia a la sustancia seca	En base húmeda contiene 92.42%  C.V= 1.28%

Especificaciones y metodologías tomadas del certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver anexo 5), la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Tabla 17.** Pruebas reológicas de paracetamol CD 90%

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
<b>Tamaño de partícula</b>	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
<b>Ángulo de reposo</b>	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	25.75° Excelente
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.590 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	0.40 g/mL a 0.70 g/mL	0.665 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: Excelente 5%-11% Bueno 12%-17%	11.33% Excelente
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: Excelente 1.00-1.11 Bueno 1.12-1.18	1.13 Bueno
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	5.784 g/s

Especificaciones y metodologías tomadas del certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver anexo 5), PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Tabla 18.** Pruebas reológicas de ibuprofeno CD 90%

Prueba	Especificación	Resultado
Tamaño de partícula	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
Ángulo de reposo	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	31.56° Bueno
Densidad aparente	Por especificar	0.535 g/mL
Densidad compactada	0.50 g/mL a 0.70 g/mL	0.569 g/mL
Índice de Carr	Propiedad de flujo: Excelente 5%-11% Bueno 12%-17%	6.00% Excelente
Índice de Hausner	Propiedad de flujo: Excelente 1.00-1.11 Bueno 1.12-1.18	1.06 Excelente
Velocidad de flujo	Por especificar	5.648 g/s

Especificaciones y metodologías tomadas del certificado de análisis proporcionado por el proveedor (ver anexo 5) y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

### Estabilidad intrínseca

**Tabla 19.** Estabilidad en sólido paracetamol CD 90% e ibuprofeno CD 90% a la sexta semana

Condición	Paracetamol CD 90%			Ibuprofeno CD 90%		
	Rf referencia	Rf muestra	Resultado	Rf referencia	Rf muestra	Resultado
30°C	0.57	0.59	Estable	0.75	0.73	Estable
40°C/75%HR	0.71	0.69	Estable	0.64	0.62	Estable
Luz Blanca	0.51	0.51	Estable	0.69	0.70	Estable

Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo para paracetamol CD 90% y sistema de elución acetato de etilo para ibuprofeno CD 90%



## Estabilidad en solución

**Tabla 20.** Estabilidad en solución después de 5 horas para paracetamol CD 90% e ibuprofeno CD 90%

Condición	Paracetamol CD 90%			Ibuprofeno CD 90%		
	Rf referencia	Rf muestra	Resultado	Rf referencia	Rf muestra	Resultado
Hidrólisis ácida (HCl 2N)	0.54	0.15	Inestable	0.51	0.05	Inestable
Hidrólisis básica (NaOH 2N)	0.60	0.32	Inestable	0.60	0.21	Inestable
Reducción (Zn/H <sup>+</sup> )	0.55	0.46	Inestable	0.60	0.46	Inestable
Oxidación (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%)	0.56	0.16	Inestable	0.55	0.04	Inestable

Temperatura 60°C. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo para paracetamol CD 90% y sistema de elución ácido acético: acetato de etilo: hexano para ibuprofeno CD 90%

## Compatibilidad fármaco-excipiente

**Tabla 21.** Compatibilidad paracetamol CD 90% a la sexta semana

Materia prima	Rf referencia	Rf muestra	Interpretación
Ibuprofeno CD 90%	0.68	0.70	Compatible
Helmcel PH 102	0.50	0.54	Compatible
Vivapur PH 102	0.51	0.51	Compatible
Celulosa microcristalina PH 102	0.48	0.46	Compatible
Avicel RC	0.55	0.54	Compatible
Talco	0.54	0.48	Compatible
Prosolv	0.59	0.54	Compatible
Almidón de maíz	0.57	0.55	Compatible
Lactosa	0.50	0.47	Compatible
Fosfato dibásico de calcio	0.52	0.49	Compatible
Acido esteárico	0.56	0.56	Compatible
Estearato de magnesio	0.55	0.55	Compatible
Cápsula gelatina dura de origen bio orgánico	0.60	0.60	Compatible
Cápsula gelatina dura de origen vegetal	0.58	0.52	Compatible

Condición: 40°C/75%HR. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución cloroformo: metanol: acetato de etilo para paracetamol CD 90%.

**Tabla 22.** Compatibilidad ibuprofeno CD 90% a la sexta semana

<b>Materia prima</b>	<b>Rf referencia</b>	<b>Rf muestra</b>	<b>Interpretación</b>
Paracetamol CD 90%	0.65	0.67	Compatible
Helmcel PH 102	0.45	0.47	Compatible
Vivapur PH 102	0.45	0.43	Compatible
Celulosa microcristalina PH 102	0.41	0.41	Compatible
Avicel RC	0.41	0.38	Compatible
Talco	0.44	0.45	Compatible
Prosolv	0.47	0.45	Compatible
Almidón de maíz	0.40	0.42	Compatible
Lactosa	0.47	0.44	Compatible
Fosfato dibásico de calcio	0.43	0.41	Compatible
Acido esteárico	0.43	0.45	Compatible
Estearato de magnesio	0.41	0.40	Compatible
Cápsula gelatina dura de origen bio orgánico	0.57	0.52	Compatible
Cápsula gelatina dura de origen vegetal	0.45	0.43	Compatible

Condición: 40°C/75%HR. Monitoreado físicamente y por CCF en sistema de elución ácido acético: acetato de etilo: hexano para ibuprofeno CD 90%.

## Pruebas reológicas y de humedad de diluentes

**Tabla 23.** Pruebas reológicas y de humedad de diluentes

Prueba	Especificación	Diluentes		
		Resultado		
		Helmcel PH 101	Celulosa microcristalina PH 102	Microcel PH 102
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo fino	Polvo fino	Polvo fino
<b>Ángulo de reposo</b>	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	26.68° Excelente	24.93° Excelente	30.68° Bueno
<b>Densidad aparente</b>	PH 101: 0.28 g/mL PH 102: 0.30 g/mL	0.316 g/mL	0.342 g/mL	0.362 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.423 g/mL	0.404 g/mL	0.456 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: Bueno 12%-17% Adecuado 16%-20% Aceptable 21%-25%	25.33% Aceptable	15.33% Buena	20.66% Adecuado
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: Bueno 1.12-1.18 Aceptable 1.26-1.34	1.14 Bueno	1.18 Bueno	1.26 Aceptable
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	No fluye	2.411 g/s	No fluye
<b>Humedad</b>	No más del 7%	3.57%	2.87%	3.42%

Especificaciones y metodologías tomadas de PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Tabla 24.** Pruebas reológicas y de humedad de diluentes (Continuación)

Prueba	Especificación	Diluentes		
		Resultado		
		Avicel RC	Vivapur PH 102	Helmcel PH 102
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo fino	Polvo fino	Polvo Fino
<b>Ángulo de reposo</b>	Bueno 31°-35° Adecuado 36°-40°	38.69° Adecuado	35.28° Bueno	34.36° Bueno
<b>Densidad aparente</b>	PH 101: 0.28 g/mL PH 102: 0.30 g/mL	0.595 g/mL	0.361 g/mL	0.367 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.804 g/mL	0.426 g/mL	0.445 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: Bueno 12%-17% Adecuado 16%-20% Pobre 26%-31%	26.00% Pobre	15.22% Buena	17.66% Adecuado
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: Bueno 1.12-1.18 Aceptable 1.26-1.34 Pobre 1.35-1.45	1.35 Pobre	1.18 Bueno	1.26 Aceptable
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	No fluye	1.054 g/s	0.763 g/s
<b>Humedad</b>	No más del 7%	3.62%	5.51%	4.63%

Especificaciones y metodologías tomadas de PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

## Validación del método analítico para paracetamol

- Linealidad del sistema

**Tabla 25.** Linealidad del sistema de paracetamol

Nivel de concentración (%)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
60	7.20	0.285
		0.287
		0.283
80	9.60	0.391
		0.394
		0.392
100	12.00	0.485
		0.492
		0.490
120	14.40	0.583
		0.581
		0.583
140	16.80	0.704
		0.709
		0.710

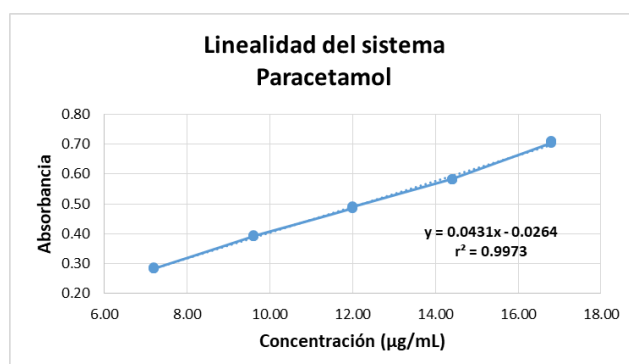
Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C.

$$r^2 = 0.9973$$

$$y = 0.0431x - 0.0264$$

IC<sub>m</sub> = 0.044483416 a 0.041794362; El intervalo no incluye al cero

**Figura 14.** Gráfica de linealidad del sistema para paracetamol



- Precisión del sistema

**Tabla 26.** Precisión del sistema de paracetamol

Nivel de concentración (%)	Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbancia
100	12.00	0.485
		0.492
		0.490
		0.479
		0.483
		0.494

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C.

CV= 1.19%

- Especificidad del método analítico

**Tabla 27.** Especificidad del método analítico de paracetamol

Muestra	Especificidad
Referencia de paracetamol 12 $\mu\text{g/mL}$	$\lambda=257.0$ nm (ver anexo 8)
Placebo	No se presentan máximos a 257 nm (ver anexo 8)

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C.

- Linealidad del método analítico

**Tabla 28.** Linealidad del método analítico de paracetamol

Nivel de concentración	Cantidad adicionada ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cantidad recuperada ( $\mu\text{g/mL}$ )	Porcentaje de recobro "%R" (%)
80	8.08	8.00	98.98
	7.96	7.76	97.51
	8.06	7.97	98.88
100	9.96	9.98	100.20
	10.00	10.04	100.35
	10.16	10.02	98.64
120	12.04	11.89	98.78
	12.12	11.92	98.35
	12.00	11.60	96.68

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C

$r^2 = 0.9951$

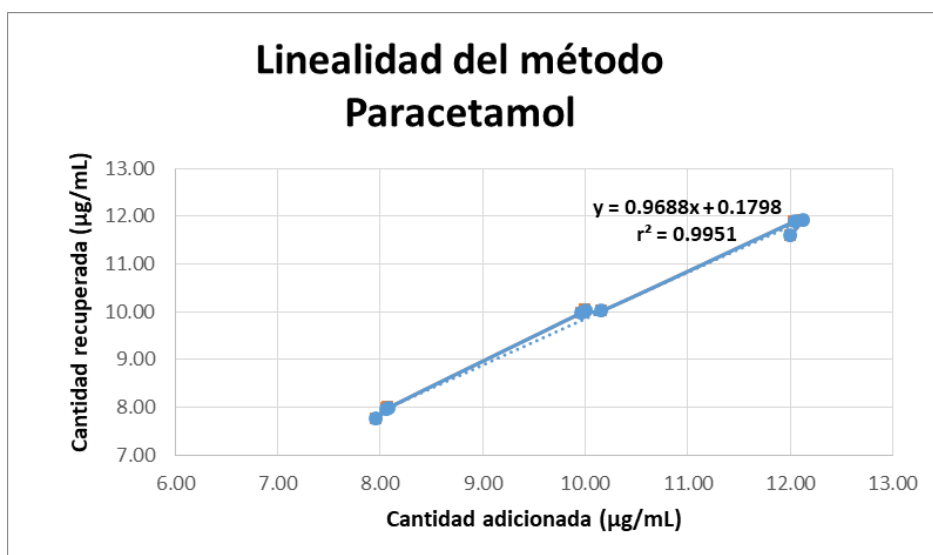
$\%R_{prom} = 98.7081\%$

$IC_m = 0.9082$  a  $1.0295$ ; El intervalo incluye la unidad

$CV_{\%R} = 1.1722\%$

$IC_b = -0.4376$  a  $0.7972$ ; El intervalo incluye al cero

**Figura 15.** Gráfica de linealidad del método para paracetamol



- Exactitud del método analítico

**Tabla 29.** Exactitud del método analítico de paracetamol

Cantidad adicionada (µg/mL)	Cantidad recuperada (µg/mL)	Porcentaje de recobro “%R” (%)
9.97	10.69	107.25
10.05	10.96	109.05
9.92	10.73	108.16
9.99	10.68	106.89
10.08	11.00	109.18
10.05	10.98	109.24

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C



IC<sub>%R</sub>= 107.21 a 109.38; El intervalo incluye al %Recobro promedio

%R<sub>prom</sub> =108.30%

CV<sub>%R</sub>= 0.95%

- Reproducibilidad del método analítico

**Tabla 30.** Reproducibilidad del método analítico de paracetamol

		Dia 1	Dia 2
<b>Analista</b>	<b>1</b>	107.25%	113.31%
		109.05%	112.33%
		108.16%	112.86%
	Promedio	108.16%	112.83%
	CV=	0.83%	0.43%
	<b>2</b>	108.54%	110.30%
		109.75%	110.93%
		107.97%	111.08%
		Promedio	108.75%
	CV=	0.84%	0.37%

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C

CV=1.83%

- Estabilidad analítica de la muestra

**Tabla 31.** Estabilidad analítica de paracetamol a temperatura ambiente (15°C a 30°C)

Muestra	Inicio (%Recobro)	24 horas (%Recobro)
<b>1</b>	107.25%	109.26%
<b>2</b>	109.05%	109.62%
<b>3</b>	108.16%	110.46%
<b>Promedio</b>	108.16%	109.78%

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C

|d<sub>i</sub>|= 1.62

CV= 0.83%

CV= 0.56%

**Tabla 32.** Estabilidad analítica de paracetamol expuesto a refrigeración (2°C a 8°C)

Muestra	Inicio (%Recobro)	24 horas (%Recobro)
1	108.54%	109.26%
2	109.75%	108.90%
3	107.97%	109.69%
<b>Promedio</b>	108.75%	109.28%

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C

|d<sub>i</sub>|= 0.53

CV= 0.84%

CV= 0.36%

**Tabla 33.** Resumen de resultados de los parámetros validados

Parámetro	Criterio de aceptación	Paracetamol
<b>Linealidad del sistema</b>	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9973$
	IC <sub>m</sub> no incluye cero	IC <sub>m</sub> = 0.0445 a 0.0418
<b>Precisión del sistema</b>	CV $\leq$ 1.5%	CV = 1.19%
<b>Linealidad del método</b>	$r^2 \geq 0.98$	$r^2 = 0.9951$
	IC <sub>m</sub> debe incluir la unidad	IC <sub>m</sub> = 0.9082 a 1.0295
	IC <sub>b</sub> debe incluir el cero	IC <sub>b</sub> = -0.4376 a 0.7972
	CV <sub>%R</sub> $\leq$ 3%	CV <sub>%R</sub> = 1.1722%
<b>Especificidad</b>	El método es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias	Cumple; Solo el paracetamol lee a una longitud de onda de 257 nm

Parámetro	Criterio de aceptación	Paracetamol
<b>Exactitud</b>	IC <sub>%R</sub> incluye el %Recobro promedio	%R <sub>prom</sub> = 108.30% IC <sub>%R</sub> = 107.21 a 109.38
	CV <sub>%R</sub> ≤ 3%	CV <sub>%R</sub> = 0.95%
<b>Reproducibilidad</b>	CV ≤ 3%	CV=1.83%
<b>Estabilidad</b>	d <sub>i</sub>   ≤ 3%	d <sub>i</sub>   TA= 1.62
		d <sub>i</sub>   LB= 0.53  Las muestras de paracetamol almacenadas a temperatura ambiente y refrigeración durante 24 horas conservan su integridad fisicoquímica y concentración del analito.

Especificaciones y metodología tomadas de la Guía de validación de métodos analíticos del COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS DE MÉXICO, A.C

## Formulaciones

Durante los estudios de formulación se desarrollaron 8 formulaciones, en donde se varió principalmente el diluyente, los resultados se muestran en la tabla 34 y los lotes fueron de 100g.

**Tabla 34.** Formulaciones propuestas

Materia prima	Formulaciones propuestas							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Paracetamol CD 90%	45.19%	45.19%	46.30%	46.30%	55.56%	55.56%	60.19%	60.19%
Ibuprofeno CD 90%	27.77%	27.77%	46.30%	46.30%	34.07%	34.07%	37.04%	37.04%
Ácido esteárico	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	2.50%	0.50%	0.50%
Helmcel PH 102	24.54%	-	4.90%	-	7.87%	-	2.27%	-
Vivapur PH 102	-	24.54%	-	4.90%	-	7.87%	-	2.27%

## Control de calidad para producto intermedio

**Tabla 35.** Pruebas reológicas de producto intermedio para formulaciones propuestas

Prueba	Especificación	Formulación		
		A	B	C
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
<b>Ángulo de reposo</b>	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	25.46° Excelente	23.99° Excelente	30.02° Excelente
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.571 g/mL	0.426 g/mL	0.486 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.765 g/mL	0.504 g/mL	0.532 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: Excelente 5%-11% Bueno 12%-17%	8.00% Excelente	14.96% Bueno	13.00% Bueno
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: Excelente 1.00-1.11 Bueno 1.12-1.18	1.08 Excelente	1.17 Bueno	1.09 Excelente
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	9.080 g/s	6.890 g/s	4.760 g/s
<b>Humedad</b>	Por especificar	2.84%	3.02%	1.33%

Especificaciones y metodologías tomadas de PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Tabla 36.** Pruebas reológicas de producto intermedio para formulaciones propuestas (Continuación)

Prueba	Especificación	Formulación		
		D	E	F
<b>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
<b>Ángulo de reposo</b>	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	33.78° Bueno	28.02° Excelente	34.53° Bueno
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.478 g/mL	0.467 g/mL	0.452 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.531 g/mL	0.518 g/mL	0.504 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: Excelente 5%-11% Bueno 12%-17%	10.00% Excelente	10.00% Excelente	11.33% Bueno
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: Excelente 1.00-1.11 Bueno 1.12-1.18	1.11 Excelente	1.11 Excelente	1.12 Bueno
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	6.450 g/s	6.479 g/s	5.620 g/s
<b>Humedad</b>	Por especificar	2.05%	1.47%	1.66%

Especificaciones y metodologías tomadas de PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Tabla 37.** Pruebas reológicas de producto intermedio para formulaciones propuestas (Continuación)

Prueba	Especificación	Formulación	
		G	H
Tamaño de partícula	Por especificar	Polvo Semigrueso	Polvo semigrueso
Ángulo de reposo	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	26.79° Excelente	24.94° Excelente
Densidad aparente	Por especificar	0.477 g/mL	0.470 g/mL
Densidad compactada	Por especificar	0.529 g/mL	0.531 g/mL
Índice de Carr	Propiedad de flujo: Excelente 5%-11% Bueno 12%-17%	10.00% Excelente	12.66% Bueno
Índice de Hausner	Propiedad de flujo: Excelente 1.00-1.11 Bueno 1.12-1.18	1.11 Excelente	1.16 Bueno
Velocidad de flujo	Por especificar	8.000 g/s	6.674 g/s
Humedad	Por especificar	1.09%	1.21%

Especificaciones y metodologías tomadas de PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

## Control de calidad de cápsulas

**Tabla 38.** Características físicas de las cápsulas de gelatina dura número 0

Prueba	Especificación	Cápsulas	
		Origen vegetal	Origen biosintético
<b>Peso</b>	96±6.00 mg	95.53 mg	91.33 mg
<b>Capacidad de volumen</b>	0.68 mL	0.62 mL	0.66 mL
<b>Longitud del cuerpo</b>	18.44±0.46 mm	18.41 mm	18.48 mm
<b>Longitud de la tapa</b>	10.72±0.46 mm	10.88 mm	10.84 mm
<b>Diámetro externo del cuerpo</b>	7.34±0.06 mm	7.34 mm	7.36 mm
<b>Diámetro externo de la tapa</b>	7.64±0.06 mm	7.64 mm	7.65 mm
<b>Longitud total de cápsula cerrada</b>	21.7±0.30 mm	21.45 mm	21.49 mm
<b>Tiempo de desintegración</b>	Por especificar	2.34 min	2.41 min

Especificaciones tomadas del proveedor CAPSUGEL



## Escalamiento

Después de realizar formulaciones propuestas de 100 g, se seleccionó aquella que presentó las mejores características reológicas (Formulación G), posteriormente se fabricó un lote de acuerdo con la orden maestra de fabricación y el procedimiento maestro de producción (ver anexo 1).

**Tabla 39.** Lote piloto de formulación seleccionada “G”

<b>Materia prima</b>	<b>Lote piloto 450 g</b>
Paracetamol CD 90%	60.19%
Ibuprofeno CD 90%	37.04%
Ácido esteárico	0.50%
Helmcel pH 102	2.27%
Cápsula gelatina dura de origen biosintético	1500 cápsulas

## Control de calidad de producto intermedio de la formulación G

Tabla 40. Controles de calidad del lote de laboratorio y lote piloto

Prueba	Especificación	Lote laboratorio 200 gramos	Lote piloto 450 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>Tamaño de partícula</b>	Por especificar	Polvo semigrueso	Polvo semigrueso
<b>Ángulo de reposo</b>	Excelente 25-30° Bueno 31-35°	23.77° Excelente	25.35° Excelente
<b>Densidad aparente</b>	Por especificar	0.471 g/mL	0.478 g/mL
<b>Densidad compactada</b>	Por especificar	0.516 g/mL	0.532 g/mL
<b>Índice de Carr</b>	Propiedad de flujo: Excelente 5%-11% Bueno 12%-17%	10.00% Excelente	10.00% Excelente
<b>Índice de Hausner</b>	Propiedad de flujo: Excelente 1.00-1.11 Bueno 1.12-1.18	1.11 Excelente	1.11 Excelente
<b>Velocidad de flujo</b>	Por especificar	5.200 g/s	5.500 g/s
<b>Humedad</b>	Por especificar	1.58%	1.37%
<b>Valoración</b>	La mezcla de polvos contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de paracetamol	105.68% C.V= 2.95%	100.81% C.V= 0.30%

Especificaciones y metodologías tomadas de PNO's internos y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 12<sup>a</sup> ed.

**Control de calidad de producto a granel del escalamiento de la formulación seleccionada.**

**Tabla 41.** Controles de calidad del producto a granel formulación G

Prueba	Especificación	Biosintético	Vegetal
		Resultado	
<b>Descripción</b>	Cápsulas que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas	Cápsulas opacas que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas
<b>Ensayo de identidad UV de paracetamol</b>	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de paracetamol a una concentración de 10 µg/mL en NaOH 0.1N	$\lambda_{\text{referencia}} = 257 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 257 \text{ nm}$ (ver anexo 4)	$\lambda_{\text{referencia}} = 257 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 257 \text{ nm}$ (ver anexo 4)
<b>Peso promedio y variación de peso</b>	300 mg/cápsula (285 a 315 mg/cápsula)	304.05 mg/cápsula (291.78 a 314.78 mg/cápsula)	317.81 mg/cápsula (308.86 a 332.06 mg/cápsula)
<b>Disolución</b>	Q>75% 30 minutos	Q=102.32%	Q= 96.51%
<b>Desintegración</b>	Por especificar	2.15 minutos	4.24 minutos
<b>Uniformidad de dosis</b>	VA≤15	VA=10.65	VA=8.78
<b>Valoración</b>	Las cápsulas contienen no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de paracetamol en el marbete	104.86%  C.V= 1.02%	96.79%  C.V= 0.84%

Especificaciones y metodologías tomadas de la FEUM 12ª ed y USP30 NF 25

**Control de calidad de producto a granel del lote piloto de la formulación G en cápsula de gelatina dura de origen biosintético**

**Tabla 42.** Controles de calidad del lote piloto de la formulación G

<b>Prueba</b>	<b>Especificación</b>	<b>Resultado</b>
<b>Descripción</b>	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas
<b>Ensayo de identidad UV de paracetamol</b>	El espectro UV de la muestra corresponde con el obtenido con una preparación de la Sustancia de referencia de paracetamol a una concentración de 10 µg/mL en NaOH 0.1N	$\lambda_{\text{referencia}} = 257 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{muestra}} = 257 \text{ nm}$ (ver anexo 4)
<b>Peso promedio y variación de peso</b>	300 mg/cápsula (285 a 315 mg/cápsula)	304.05 mg/cápsula (291.78 a 314.78 mg/cápsula)
<b>Desintegración</b>	Por especificar	2.13 minutos
<b>Disolución</b>	Q>75% 30 minutos	Q=108.30%
<b>Uniformidad de dosis</b>	VA≤15	VA= 8.34
<b>Valoración</b>	Las cápsulas contienen no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de paracetamol en el marbete	%104.86%  C.V= 1.02%

Especificaciones y metodologías tomadas de la FEUM 12<sup>a</sup> ed y USP30 NF 25

## Ciclaje

**Tabla 43.** Controles de calidad de escalamiento de 1,500 cápsulas acondicionado en material de envase A\* y material de envase B\*\* después del ciclaje (ver anexo 7)

Prueba	Especificación	Resultado inicial	Material de envase A	Material de envase B
<b>Descripción</b>	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas	Cápsulas transparentes que contienen una mezcla de polvo blanco libre de partículas extrañas
<b>Peso promedio y variación de peso</b>	300 mg/cápsula (285 a 315 mg/cápsula)	308.58 mg/cápsula (303.81 a 316.32 mg/cápsula)	309.11 mg/cápsula (291.97 a 312.63 mg/cápsula)	308.51 mg/cápsula (292.27 a 313.98 mg/cápsula)
<b>Uniformidad de dosis</b>	VA≤15	VA= 8.86	VA= 8.14	VA= 9.97
<b>Desintegración</b>	Por especificar	02:20 min	03:15 min	03:37 min
<b>Disolución de paracetamol</b>	Q>75% 30 minutos	Q=102.51%	Q=103.67%	Q=104.84%
<b>Valoración de paracetamol</b>	Las cápsulas contienen no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de paracetamol en el marbete	101.43%  C.V= 1.92%	102.40%  C.V= 0.97%	104.69%  C.V= 1.40%

Especificaciones y metodologías tomadas de la FEUM 12<sup>a</sup> ed y la USP30 NF 25

\* Frasco de polietileno de alta densidad de color ámbar con tapa de rosca de polietileno de alta densidad con sellado a presión

\*\* Frasco de polietileno de alta densidad de color blanco con tapa de rosca del mismo material con sellado a presión

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La caracterización de los principios activos en la etapa de preformulación se llevó a cabo siguiendo algunas de las pruebas y especificaciones descritas en la monografía (FEUM 12<sup>a</sup> ed. y USP 35), PNO's internos y en el certificado de análisis de los proveedores del paracetamol CD 90% y del ibuprofeno CD 90%.

Los resultados de la caracterización del paracetamol CD 90% se observan en la tabla 15, se le realizó ensayo de identidad por espectrofotometría IR (Ver anexo 3, punto 1, figuras 17 y 18), la muestra presentó una banda de absorción entre 3,100-3,200  $\text{cm}^{-1}$  (3,107.3  $\text{cm}^{-1}$ , 3,161.73  $\text{cm}^{-1}$ ) que corresponden a enlaces entre oxígeno e hidrógeno; entre 1,690-1,630  $\text{cm}^{-1}$  (1,651.09  $\text{cm}^{-1}$ ) que corresponde a un grupo funcional amida y entre 1,600-1,500  $\text{cm}^{-1}$  (1,505.66  $\text{cm}^{-1}$ , 1,562.68  $\text{cm}^{-1}$ , 1,609.62  $\text{cm}^{-1}$ ) que corresponden a un grupo aromático con dobles enlaces entre carbono y carbono que están presentes en el benceno que constituye a la molécula del paracetamol, las bandas de absorción corresponden a los grupos funcionales, enlaces y sustituyentes presentes en la molécula del paracetamol. En el ensayo de identidad por espectrofotometría UV en una solución de metanol-agua con una concentración de 12  $\mu\text{g/mL}$ , tanto el estándar como la muestra del coprocesado presentaron una máxima absorción a una longitud de onda de 242.5 nm (Ver anexo 3, punto 1, figuras 19, 20) que se aproxima a lo reportado en la literatura en un medio ácido (245.0 nm), aun cuando no se requería ensayo de identidad por espectrofotometría UV en medio alcalino se realizó un barrido de muestras tanto del estándar como del paracetamol CD 90% con una solución de NaOH 0.1N con una concentración de 12  $\mu\text{g/mL}$  debido a que al ser un coprocesado y presentar polímeros insolubles en agua, no se lograría extraer apropiadamente para el proceso de valoración con la solución metanol-agua, presentando una máxima absorción a una longitud de onda de 257.0 nm (Ver anexo 4, punto 1, figuras 25, 26 y 27) que corresponde a lo reportado en la literatura en un medio alcalino. La especificación de solubilidad del coprocesado no se encontraba en Farmacopeas ni en el certificado de análisis del proveedor, por lo que se realizó la prueba con los disolventes mencionados en la monografía del paracetamol (agua y metanol) y en solución de NaOH 0.1N, se dictaminó la solubilidad con base en la disminución del

polvo ya que no se solubilizaba totalmente la muestra debido a que presenta polímeros insolubles; el valor obtenido en la determinación de humedad por pérdida por secado 0.79% quedó por debajo de la especificación (Ver anexo 5, punto 1, figura 28); el intervalo de fusión del paracetamol coprocesado fue de 165.5 a 166.5°C, que fue menor que el del paracetamol como sustancia pura (169.0 a 170.05°C), sin embargo esto se esperaba ya que el coprocesado puede presentar sustancias con menor punto de fusión que disminuyan el rango total de fusión. La valoración cumplió con la especificación de contenido del proveedor (Ver anexo 5, punto 1, figura 28) teniendo un porcentaje de contenido en base húmeda de 89.51%, la determinación se realizó utilizando un método espectrofotométrico leyendo a la longitud de onda de máxima absorbancia obtenida en el barrido en solución alcalina por espectrofotometría UV; al analizar el valor de los datos obtenidos en la prueba de higroscopicidad se observa que el valor del Paracetamol tiene un valor de 0.22 % el cual indica que es ligeramente higroscópico, el cual corresponde con los valores especificados en la Farmacopea Europea 7ª ed.

Se realizó el análisis reológico del paracetamol CD 90% para conocer sus características de flujo (Ver tabla 17); la distribución del tamaño de partícula correspondió con la especificación del proveedor (Ver anexo 5, punto 1, figura 28) predominando el tamaño semigrueso; la densidad compactada de igual forma cumplió con la especificación del proveedor obteniendo un valor dentro del rango de especificación (0.665 g/mL), mostrando que el paracetamol como coprocesado tiene una buena capacidad de compactarse al pasar de una densidad aparente de 0.590 g/mL a la ya mencionada densidad compactada. Se consideró que el paracetamol CD 90% presentó buenas propiedades reológicas al obtener un valor de flujo excelente en el índice de Carr y ángulo de reposo y un valor de flujo bueno en el índice de Hausner.

Los resultados de la caracterización del ibuprofeno CD 90% se observan en la tabla 16, al igual que al otro principio activo al ibuprofeno CD 90% se le realizó ensayo de identidad por espectrofotometría IR (Ver anexo 3, punto 2, figuras 21 y 22), la muestra presentó una banda de absorción entre 1,725-1,700  $\text{cm}^{-1}$  (1,709.0  $\text{cm}^{-1}$ )

que corresponde a un grupo funcional ácido carboxílico; entre 1,600-1,500  $\text{cm}^{-1}$  (1,507.24  $\text{cm}^{-1}$ ) que corresponde a un grupo aromático con dobles enlaces entre carbono y carbono que están presentes en el benceno que constituye a la molécula del ibuprofeno y entre 770-730  $\text{cm}^{-1}$ , 715-685  $\text{cm}^{-1}$  (779.22  $\text{cm}^{-1}$ , 668.03  $\text{cm}^{-1}$ ) que corresponden a un grupo aromático con enlaces carbono e hidrógeno mono sustituido, las bandas de absorción corresponden a los grupos funcionales y enlaces presentes en la molécula del ibuprofeno. En el ensayo de identidad por espectrofotometría UV en una solución de metanol-agua con una concentración de 12  $\mu\text{g/mL}$ , tanto el estándar como la muestra del coprocesado presentaron una máxima absorción a una longitud de onda a 221 nm (Ver anexo 3, punto 2, figuras 23, 24). La especificación de solubilidad del coprocesado al igual que la del paracetamol no se encontraba en Farmacopeas ni en el certificado de análisis del proveedor, por lo que se realizó la prueba con los disolventes mencionados en la monografía del paracetamol (agua y metanol), no se observó disolución en el agua y se dictaminó el grado de solubilidad total en metanol de igual forma que en el paracetamol, debido a que aunque la masa total en el tubo de ensaye disminuyó, al presentar polímeros insolubles no se solubilizó el polvo en su totalidad; El valor obtenido en la determinación de humedad 1.78% cumple con la especificación del proveedor (Ver anexo 5, punto 2, figura 29), el ibuprofeno como coprocesado mostró un intervalo de fusión de 75 a 80  $^{\circ}\text{C}$ , que, aunque una parte entra en el intervalo de fusión del ibuprofeno puro (75 a 77  $^{\circ}\text{C}$ ) al contrario que en el paracetamol, el ibuprofeno presento mayor intervalo de fusión, y puede deberse a los demás componentes del producto coprocesado. La valoración no cumplió con la especificación del proveedor obteniendo un valor de contenido del 92.42% presentando 0.17% de contenido más que el límite superior de la especificación, sin embargo al ser una variación mínima que pudo deberse a la diferente técnica de cuantificación (respecto a la utilizada en el certificado de análisis) tanto del paracetamol DC 90% como del ibuprofeno DC 90%, por lo cual ambos principios activos se consideraron al 90% de contenido al momento de realizar los cálculos tanto para las formulaciones propuestas como para la formulación seleccionada; Al analizar el valor de los datos obtenidos en la prueba de higroscopicidad se observa



que el valor del Ibuprofeno posee un valor de 0.20%, como enuncia la bibliografía consultada se determina que tiene características de ser ligeramente higroscópico.

El análisis reológico del ibuprofeno CD 90% para conocer sus características de flujo (Ver tabla 18), mostró que la distribución del tamaño de partícula correspondió con la especificación del proveedor (Ver anexo 5, punto 2, figura 29) predominando el tamaño semigrueso; la densidad compactada de igual forma cumplió con la especificación del proveedor obteniendo un valor dentro del rango de especificación (0.569 g/mL). Se consideró que el ibuprofeno CD 90% presentó buenas propiedades reológicas al obtener un valor de flujo excelente en el índice de Carr e índice de Hausner y un valor bueno en el ángulo de reposo.

Aunque es poco convencional el uso de principios activos coprocesados para una formulación de cápsulas, se decidieron usar ambos principios activos debido a dos principales motivos, el primero es que presentaron buenas propiedades reológicas lo que permitió un mezclado uniforme sin el uso de más excipientes que generarían una disminución en el porcentaje de contenido de las cápsulas debido a su capacidad de contenido y el segundo es que en ambos casos de los principios activos son los que se encuentran en mayor cantidad tanto en el almacén de la planta piloto como en el almacén general en comparación con los principios activos sin procesar.

La estabilidad intrínseca de los principios activos se realizó en su forma sólida y en solución, la estabilidad en sólido se evaluó cada dos semanas durante seis semanas en tres condiciones (luz blanca, 30 °C y 40 °C/75%HR) y la estabilidad en solución se evaluó cada dos horas durante ocho horas en cuatro condiciones (Ver numeral 7.3.2, inciso b, tabla 12) conforme al MGA 0241 apartado de cromatografía en capa delgada, utilizando fase móvil para el paracetamol cloroformo:metanol:acetato de etilo (3:1:1) y para el ibuprofeno ácido acético glacial:acetato de etilo:hexano (0.5:2.5:7.5) utilizando como revelador para ambos luz UV; se evaluó la relación de frentes (Rf) (siendo valores ideales entre 0.55 y 0.75) comparado con una referencia de cada principio activo que no se sometió a ninguna de esas condiciones, se obtuvieron Rf de entre 0.51 y 0.75 (Ver tabla 19) para la estabilidad en sólido

demostrando que la proporción y la polaridad de la fase móvil utilizada en cada principio activo fue la adecuada, además que la  $R_f$  de elución en todas las condiciones no varió más de 0.2 cm entre la muestra y la referencia, por lo que los principios activos no sufrieron modificación física (de forma visual) y química (en las cromatoplasmas no se observó arrastre de otras sustancias de degradación como el p-aminofenol en el caso del paracetamol e isobutilacetofenona en el caso del ibuprofeno) por lo que los fármacos son estables a dichas condiciones; con respecto a la estabilidad en solución (Ver tabla 20), los fármacos sufrieron modificación química en todas las condiciones, ya que la relación de frentes de los estándares oscilaba entre 0.51 y 0.60 mientras que la relación de frentes de las muestras oscilaba entre 0.04 y 0.46. En el caso del paracetamol se sabe que las vías de degradación que presenta son a través de la hidrólisis y oxidación y la  $R_f$  de estas tres condiciones son las que presentaron mayor diferencia entre la referencia y la muestra, lo que indicó que los productos de la hidrólisis y oxidación presentaron diferente polaridad y por ende su capacidad para eluir con la fase móvil. El ibuprofeno presenta las mismas vías de degradación además de la reducción, la diferencia de  $R_f$  entre la referencia y la muestra en el caso de hidrólisis ácida fue de 0.46, para hidrólisis básica fue de 0.39, para la reducción fue de 0.14 y para la oxidación fue de 0.51, por lo que se llegó a la misma conclusión que en el caso del paracetamol.

En la compatibilidad fármaco-fármaco y fármaco-excipientes (Ver tablas 21 y 22 para los resultados de cada principio activo) se observa que en la relación de frentes entre la referencia y la muestra en el caso del paracetamol la mayor diferencia fue de 0.05 lo que fue indicativo de que el paracetamol no presentó interacción química con el ibuprofeno ni con los excipientes considerados para la formulación; en el caso del ibuprofeno, la mayor diferencia fue de 0.05 por lo que de igual forma se concluyó que el ibuprofeno no presentó interacción química con el paracetamol ni con los excipientes considerados. Cabe mencionar que tampoco se presentó interacción física entre los fármacos y principios activos, ya que no se observó un cambio en la coloración ni la consistencia de la mezcla de polvos.

Las tablas 23 y 24 muestran las propiedades reológicas y de humedad de los diluentes propuestos; todos los diluentes son celulosas microcristalinas de diferentes proveedores, el tamaño de partícula de todos fue fino y su humedad cumplió con la especificación farmacopeica (No más de 7%), la selección del diluyente se realizó por descarte de sus propiedades de flujo, se descartó el Helmcel PH 101 y el Avicel RC debido a que no fluyeron por cuenta propia, por lo que se tendría que utilizar mayor cantidad de excipientes como lubricantes para mejorar el flujo en el mezclador de corazas gemelas y evitar que en el proceso de llenado de las cápsulas se generen espacios vacíos que afecten en la cantidad de polvo en el cuerpo de la cápsula; se descartó la celulosa microcristalina PH 102 debido a que tenía una velocidad de flujo lenta y requirió ayuda mecánica para que comenzara a fluir; Fueron seleccionados el Helmcel PH 102 y Vivapur PH 102 como diluyente principal para la formulación y diluyente sustituto respectivamente, debido a que sus propiedades reológicas caen en la clasificación de bueno y esto aseguró que al momento del mezclado se distribuya homogéneamente con el ácido esteárico y los dos principios activos.

Una vez seleccionada la formulación, se realizó la validación del método analítico de espectrofotometría UV en medio alcalino para la cuantificación del paracetamol (Ver numeral 7.9). La linealidad del sistema (Ver tabla 25 y Figura 14) mostró que la respuesta (absorbancia) es proporcional a la cantidad de paracetamol en la muestra (concentración) obteniendo un coeficiente de determinación mayor a 0.98 (0.9973) demostrando que el método es lineal al ser proporcional la respuesta a la concentración del analito; la precisión del sistema (Ver tabla 26) evaluó el grado de variación del resultado en seis muestras en un mismo nivel de concentración y se obtuvo un coeficiente de variación menor al 1.50% (1.19%), demostrando que al cuantificar el paracetamol el método provee poca dispersión entre muestras con un mismo nivel de concentración; la especificidad del método (Ver tabla 27 y anexo 8, figuras 39, 40) mostró que tanto el ibuprofeno como el Helmcel PH 102 no presentaron absorción a 257 nm por lo que no generan interferencia en la respuesta (adición en el valor de la absorbancia) al momento de cuantificar el paracetamol. La linealidad del método (Ver tabla 28 y figura 15) presentó un coeficiente de

determinación mayor a 0.98 (0.9951) con un coeficiente de variación menor al 3% (1.1722%) lo que hace referencia a que el porcentaje de recobro del paracetamol fue proporcional a la concentración de la muestra; el método presentó exactitud (Ver tabla 29) lo que demostró que existió un bajo nivel de dispersión entre los valores de recobro obtenido con respecto al valor teórico; Existe reproducibilidad del método (Ver tabla 30) ya que se obtuvo un coeficiente de variación menor al 3% (1.83%) que indica que los resultados no fueron afectados por el día en que se realizó el análisis ni por el analista, y en las tablas 31 y 32 se registró que las muestras conservaron su integridad fisicoquímica y la concentración del analito a temperatura ambiente y temperatura de refrigeración, lo que sumado a que el método es reproducible indicó que sin importar el analista y que las muestras no sean leídas el mismo día de su preparación el valor de la determinación no se verá afectado siempre y cuando las muestras sean almacenadas apropiadamente. Los resultados de la validación, así como sus criterios de aceptación se resumieron en la tabla 33 para un análisis más rápido y condensado. Respecto al método utilizado, se optó por el uso de NaOH 0.1N en lugar de la extracción con metanol y aforo final con agua para la valoración del producto intermedio y del producto terminado, debido a que la solución básica presentó mayor capacidad de extracción y solubilidad en condiciones ambientales del paracetamol como coprocesado y de la mezcla de polvos de la formulación (en su mayoría polvos hidrofóbicos). El método propuesto no fue capaz de cuantificar de forma aislada el ibuprofeno en medio básico a 265 nm (máxima longitud de absorción del ibuprofeno en dicho medio) ya que se presentó interferencia por parte del paracetamol (obteniendo un valor de absorbancia mayor al esperado), por lo que se recomiendan como alternativa la cromatografía de líquidos de alta resolución (“HPLC” por sus siglas en inglés) para cuantificar el ibuprofeno sin interferencia del paracetamol.

Durante los estudios de formulación las ocho formulaciones propuestas (Ver tabla 34) fueron mezcladas de forma manual durante treinta minutos debido a que solo se deseaba evaluar sus propiedades reológicas y contenido de humedad y no la distribución de los principios activos; las formulaciones se realizaron en cuatro pares (en donde una utilizaba Helmcel PH 102 como diluyente y la otra Vivapur PH 102)

las formulaciones A y B contenían 45.19% de paracetamol y 27.77% de ibuprofeno, las formulaciones C y D 46.30% y 46.30%, las formulaciones E y F 55.56% y 34.07% y las formulaciones G y H 60.19% y 37.04%; en las formulaciones A-F se utilizó un porcentaje de contenido menor de principios activos y mayor cantidad de diluentes (Helmcel PH 102 y Vivapur PH 102) y estos al presentar una humedad alta (5.51% y 4.63%) se optó utilizar un porcentaje de 2.5% de contenido de ácido esteárico para evitar problemas de flujo en el mezclador causado por la humedad de los diluentes; por el contrario en las formulaciones G y H se disminuyó el porcentaje de los diluentes y se aumentó el porcentaje de los principios activos (esto con el fin de que la formulación concordara con la mitad de dosificación de las marcas comerciales existentes en el mercado más conocidas) y estos al ser coprocesados con excelentes propiedades reológicas generaron que el contenido de ácido esteárico disminuyera hasta un 0.5% del contenido (5 veces menor que en las otras seis formulaciones) lo que a su vez favoreció en disminuir el tiempo de desintegración y disolución al evitar que se formaran conglomerados con poca solubilidad.

En general los resultados de las pruebas reológicas de las formulaciones tentativas (Ver tablas 35, 36, 37) entraron en las categorías de buenos y excelentes y cumplieron con las especificaciones farmacopeicas. Por lo que se decidió formular utilizando los porcentajes de contenido de la formulación G ya que como se ha mencionado corresponde con la mitad de contenido de ambos principios activos de las presentaciones comerciales (Ver numeral 2.10.2) y es la formulación más parecida que se puede fabricar con los equipos e insumos con los que cuenta la Planta Piloto; sin embargo en caso de que se agote el Helmcel PH 102 o que debido a contaminación o mal almacenaje disminuyan sus propiedades reológicas o aumente el contenido de humedad podrá ser sustituido por Vivapur PH 102 como lo indica la orden de producción (Ver anexo 1), ya que esta sería la formula tentativa H y cuenta con la misma fórmula unitaria y sus propiedades de flujo son semejantes entre sí, destacando la densidad aparente y densidad compactada; ya que la densidad aparente de la formulación G es 0.477 g/mL y la de la formulación H es de 0.470 g/mL, mientras que la densidad compactada de la formulación G es de 0.529

g/mL y la de la formulación H es de 0.531 g/mL; por lo cual al momento de realizar el llenado de las cápsulas presentarán una distribución de polvos muy parecida y al variar la densidad aparente en 0.007 g/mL (esta es la densidad que se utilizó debido a que no se realizó compresión en el proceso de llenado) el peso promedio se conservará dentro de la especificación.

Tanto en la tabla 39 como en el anexo 1, se muestra la formulación seleccionada de fabricación expresada en porcentaje de contenido; mientras que en anexo 1 además se muestra la fórmula unitaria expresada en mg de contenido, en el caso de los dos principios activos dicha cantidad expresada en mg se derivó a partir de su valoración con el fin de mantener las dosis deseadas de 162.5 mg para el paracetamol y 100.0 mg para el ibuprofeno utilizando como ajuste de masa el diluyente; los alumnos deberán corroborar la pureza en los certificados de análisis de los fármacos y realizar el ajuste de pureza correspondiente a cada uno de los principios activos y ajustar el porcentaje de contenido con el diluyente según sea el caso.

Como parte de la caracterización del proceso, a la formulación seleccionada "G" se le determinó el tiempo óptimo de mezclado en el mezclador de corazas gemelas (Ver anexo 6, punto 1,2,3) donde se evaluaron tres tiempos (20, 30, 40 minutos) con una velocidad constante de 30 revoluciones por minuto muestreando en las tres zonas (dos entradas y exclusiva) y al analizar el coeficiente de variación se observó que en el tiempo de mezclado de 30 minutos mostró menor variación entre los resultados; ya que a los 20 minutos aún no se había mezclado de forma uniforme y a los 40 minutos se presentó un sobremezclado lo que llevó a las partículas más pequeñas a segregarse a la exclusiva y dejar las partículas de mayor tamaño en el área de las dos entradas, se obtuvo con cada uno un coeficiente de variación de 9.070% y 6.591% respectivamente, por lo que se decidió mezclar durante 30 minutos a 30 revoluciones por minuto para lograr un mezclado uniforme.

Una vez seleccionada la formulación, se procedió a realizar el escalamiento de la formulación propuesta de 100 g al doble para obtener el lote laboratorio de 200 g y finalmente llegar al lote piloto de 450 g (equivalente al tamaño final del lote deseado

de 1,500 cápsulas), ambos lotes se realizaron siguiendo la orden de producción (Ver anexo1), se realizaron las pruebas reológicas y de humedad de la mezclas de polvo para comparar sus propiedades y determinar si alguna de ellas se modificó de forma considerable al realizar el escalamiento; la densidad aparente varió 0.007 g/mL entre el lote de 200 g y el de 450 g, esta es una variación mínima considerando que al aumentar la cantidad de principios activos también aumentaría el número de partículas semigruesas (tamaño que predomina en el coprocesado) que tienden a ocupar un mayor volumen, este aumento de partículas semigruesas también impactó de forma mínima la densidad compactada, ya que existió una variación de 0.016 g/mL y esta se ocasionó ya que al momento de compactar el polvo, las partículas más finas ocuparon los intersticios generados entre las partículas de mayor tamaño y estas a su vez se desplazaron ligeramente; las propiedades de flujo de ambos lotes se conservaron iguales (velocidad de flujo, índice de Carr e índice de Hausner); la humedad disminuyó del lote de 200 g al de 450 g en un 0.11%, un cambio que no afectó en la reología por lo que no se considera crítico al momento del escalamiento; la valoración se mantuvo dentro de las especificaciones; sumado todo, se determinó que no existió variación de las propiedades reológicas, de contenido y de humedad en el proceso de escalamiento, por lo cual la formulación se pudo adaptar al lote deseado sin modificaciones.

Se evaluaron dos tipos de cápsulas para encapsular el producto intermedio, de origen vegetal de la marca CAPSUGEL y de origen biosintético de la marca TECNOCAPS ambas del número cero y con cerrado *coní-snap*; se analizaron sus características físicas (dimensiones, volumen de llenado, tiempo de desintegración y peso) (Ver tabla 38) y a excepción del tiempo de desintegración, los resultados se compararon con las especificaciones del proveedor (Ver tabla 3); ambos tipos de cápsula cumplieron con los parámetros de las especificaciones con un mínimo de diferencia entre sus valores; por lo que se decidió que el lote piloto se fraccionaría en dos y se encapsularía en ambos tipos de cápsulas; se compararon los resultados entre los dos tipos de cápsulas con las especificaciones (Ver tabla 41); La desintegración de las cápsulas de origen vegetal tomó casi el doble de tiempo en desintegrarse que las de origen biosintético, esto pudo ser ocasionado a que antes

de que la cápsula comenzara a desintegrarse la celulosa absorbió gran cantidad de agua y posteriormente comenzó la entrada de agua debido al ensanchamiento de los poros que aceleró el proceso de desintegración, mientras que las de origen biosintético al ser de hidroxipropilmetil celulosa se dispersó en forma de coloide y esto aceleró el tiempo de desintegración; en el caso de la valoración ambas cumplieron con la valoración de contenido y entraron en la especificación indicada en la farmacopea; para la disolución (Ver numeral 7.5.2, punto e), se realizó utilizando el aparato 1 con canastillas como aditamento para evitar que las cápsulas flotaran y como medio de disolución SA de fosfatos pH 5.8, obteniendo porcentajes disueltos de 102.32% para las cápsulas de origen biosintético y 96.51% para las cápsulas de origen vegetal. Aun cuando ambas cápsulas cumplieron las especificaciones de disolución, valoración y variación de masa (método utilizado en uniformidad de dosis ya que las cápsulas contienen más de 25 mg del principio activo y este presenta más del 25% de la masa total de la forma farmacéutica) se descartó el uso de las cápsulas de origen vegetal debido al peso promedio, ya que mientras las cápsulas de origen biosintético su peso promedio y límites superior e inferior entran en la especificación (300 mg/cápsula, de 285 a 315 mg/cápsula) lo que indicó el correcto llenado y distribución del polvo, el peso promedio de las cápsulas de origen vegetal supera el límite superior de la especificación y su rango de peso igualmente supera el intervalo de contenido/cápsula (al cumplir las capsulas con dimensiones y volumen de llenado lo más probable es que en el momento de llenado las placas deformaron el cuerpo y aumentó la masa total que podría contener), por lo que los valores de disolución y valoración no son representativos debido a la variabilidad de peso, por lo que las cápsulas que se decidió utilizar fueron las de origen biosintético.

En la tabla 42, se encuentran los resultados de otro lote piloto de la formulación G, este se elaboró con el fin de seguir de manera continua la metodología indicada en la orden de producción, a este lote también se realizaron pruebas de control de calidad las cuales se encuentran dentro de especificación; este lote fue acondicionado usando dos materiales de envase y empaque el contenedor A (frasco color ámbar) y en el contenedor B (frasco color blanco) los cuales cumplieron con



la prueba de hermeticidad. Posteriormente fueron sometidos a pruebas de ciclaje (ver numeral 7.8) los resultados se encuentran en la tabla 43, demostrando que en la descripción y el peso promedio no existen cambios significativos en los diferentes tipos de envase; sin embargo en la prueba de uniformidad de dosis, disolución y valoración existe una ligera variación en el material de envase tipo B, cabe destacar que a pesar de dicha variación los resultados se encuentran dentro de especificación por lo que ambos materiales de envase cumplen con su función y mantienen las propiedades de las cápsulas, por lo que los alumnos pueden optar por el frasco de menor costo o aquel que sea más fácil de adquirir.

## 10. CONCLUSIONES

- Los estudios de preformulación para ambos fármacos fue importante para determinar su reología, pureza, rutas de degradación, permitiendo proponer los excipientes compatibles y condiciones de fabricación.
- Se determinó que el tiempo de mezclado es un punto crítico en el proceso de fabricación que requiere ser controlado para tener así el tiempo óptimo de mezclado y evitar el poco mezclado o sobremezclado y obtener una adecuada uniformidad de dosis.
- Se desarrolló y validó el método analítico por espectrofotometría UV que resulto ser lineal, exacto y preciso para la cuantificación del paracetamol, aunque no logro ser útil para la cuantificación del ibuprofeno.
- Se desarrollaron y emitieron los documentos maestros que pueden ser utilizados por los alumnos del laboratorio de Tecnología Farmacéutica II.
- Debido a que no se presentaron diferencias significativas en el control de calidad de las cápsulas en ambos materiales de envase durante el ciclaje, con fines docentes podrían utilizarse tanto el frasco de polietileno de alta densidad color ámbar como el frasco de polietileno de alta densidad color blanco como material de envase para las cápsulas.

## 11. SUGERENCIAS

- El método analítico propuesto no fue capaz de cuantificar de forma aislada el ibuprofeno en medio básico a 265 nm ya que se presentó interferencia por parte del paracetamol, por lo que se recomienda como alternativa un método analítico con fundamento en el HPLC.
- Debido a que el llenado de las cápsulas se realiza de manera manual y utilizando la densidad aparente, se recomienda que se fraccione el producto intermedio para el número de cápsulas llenadas en un ciclo, esto con el fin de evitar que al adicionar excedente de polvo o pasar repetidamente la espátula para distribuir el polvo este se compacte y afecte el peso de la cápsula y a su vez el control de calidad.
- Realizar los estudios estabilidad de acuerdo Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, para evaluar los dos envases de envase propuesto.

## 12. REFERENCIAS

1. Villafuerte R Leopoldo. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. [internet]. Mar 2011 [consultado 25 NOV 2019]; 42 (1): 18-36. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952011000100003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100003).
2. Olaya E, García R, Torres N, Ferro D, Torres D. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. *Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. [internet]. Oct 2006 [consultado 25 NOV 2019]; 13 (12): 69-82. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v13n2/v13n2a09.pdf>.
3. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*. USA: Taylos & Francias; 2001.
4. Qiu Y, et al. *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice*. 2ed. USA: Elsevier; 2017.
5. Blessy M, Ruchi D, Prajesh N, Agrawal Y. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Sep 2013 [consultado 25 NOV 2019]; 4 (3): 159-165.
6. Guerrero M, Hernández L. *Desarrollo de una formulación de tables de ibuprofeno con clorhidrato de fenilefrina*. México: Universidad Nacional Autónoma de México, FES Zaragoza; 2018.
7. Anaya A, Pedroza H. Escalamiento, el arte de la ingeniería química: Plantas Piloto, el paso entre el huevo y la gallina. *Tecnología, Ciencia, Educación*. Junio 2008; [14 Feb 2020]; 23(1): 31-39. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48223105>.
8. Peters M, Timmerhaus K, West R. *Plant design and economics for chemical engineers*. 5ta ed. Mexico: McGraw-Hill Education; 2003.
9. ICH Expert Working Group. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products [Internet]. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of

- Pharmaceuticals for Human Use; Febrero 2003 [16 Feb 2020]. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Step4.pdf>.
10. 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.
  11. García O, Vallejo B. La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. Estudios Gerenciales. Marzo 2015; 31 (34): 68-78.
  12. Sánchez A. Mecanismos de transferencia de tecnología externos en la industria biofarmacéutica mexicana. El caso de la UDIBI-IPN, ALTEC, [internet], 2017, [consultado: 06/SEP/2019], Disponible en: [http://www.uam.mx/altec2017/pdfs/ALTEC\\_2017\\_paper\\_79.pdf](http://www.uam.mx/altec2017/pdfs/ALTEC_2017_paper_79.pdf).
  13. Rathore A., Sofer G., Process validation in manufacturing of biopharmaceuticals: Guidelines, current practices, and industrial case studies, United States of America: Taylor & Francis Group, 2005, 31- 59pp.
  14. Cervantes M, Sandoval M, Cruz L. Aspectos Generales de la Validación de Procesos. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, 2010.
  15. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 12va ed. México: Secretaría de Salud; 2019.
  16. Podczek F. Pharmaceutical Capsules. 2a ed. London: Pharmaceutical Press; 2004.
  17. Remington A. The Science and Practice of Pharmacy. 21 ed. Lippincott; 2006.
  18. Capsugel, Now a Lonza Company (Internet). México: CAPSUGEL; enero 2020 [enero 2020; febrero 2020]. Disponible en: <https://www.capsugel.com/>.
  19. Centro Nacional de Metrología. Métodos analíticos adecuados a su propósito. Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados. Publicación técnica CNM-MRD-PT-030. 2da edición. Los Cues, Querétaro, México: Centro Nacional de Metrología; 2005.

20. Hernández VJ, Sánchez EG. Introducción a la validación de métodos analíticos para el laboratorio farmacéutico de control de calidad. México: FES Zaragoza, UNAM; 2017.
21. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, AC. Guía de Validación de Métodos Analíticos. México: C.N.Q.F.B.; 2002.
22. Anthony C. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons pharmaceutical press edition 2011
23. Martindale. The complete Drug Reference. 34 th ed. England: The Pharmaceutical Press; 2005.
24. Ríos O. Obtención e interpretación de espectros en infrarrojo medio de compuestos con interés farmacéutico y su organización en una biblioteca digital. México: Universidad Nacional Autónoma de México, FES Zaragoza; 2018.
25. American society of health-system Pharmacists. AHFS Drugs information, 1st ed. USA Editorial Staff; 2017.
26. LEY GENERAL DE SALUD [Internet]. México: Secretaría de Gobernación; 2007 [octubre 2007; 22 febrero 2020]. Disponible en: [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY\\_GENERAL\\_DE\\_SALUD.pdf](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf).
27. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios [Internet]. México: Secretaría de Gobernación; 2020 [febrero 2020; 22 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris>.
28. Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial [Internet]. México: Secretaría de Gobernación; 2020 [febrero 2020; 22 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/impi>
29. AdvareCare Pharma USA. [Internet] Advare Care [Citado 2020 Feb 20]. Disponible en: <https://www.advacarepharma.com/es/farmaceuticos/capsulas-de-paracetamol-ibuprofeno>.
30. Guangzhou Sinolead Biotech Co., Ltd. [Internet] Sinolead Biotech [Citado 2020 Feb 20]. Disponible en:

<https://sinoleadbio.en.made-in-china.com/product/ejcmloRyZWVQ/China-High-Quality-Competitive-Contract-Manufacturing-Ibuprofen-200mg-and-Paracetamol-325mg.htm>

31. Farabi Pharmaceutical Co. [Internet] Farabi Pharmaceutical [Citado 2022 Abr 17]. Disponible en: <https://farabipharma.ir/en/products-based-on-treatment-group/anti-inflammatory-pain-release/>.
32. NUROFEN [Internet] PHARMACY MEDICINE [Citado 2022 Abr 17]. Disponible en: <https://www.nurofen.com.au/products/nuromol?s7fsdf>.
33. PLM Latinoamérica. [Internet]. Ecuador: PLM [Citado 2022 Abr 08]. Disponible en:  
[https://www.medicamentosplm.com/ecuador/Home/productos/molarex\\_capsulas/1060/101/43448/14](https://www.medicamentosplm.com/ecuador/Home/productos/molarex_capsulas/1060/101/43448/14).
34. Pharmacopeia Convention, Inc. United States Pharmacopeia 36/National Formulary 29. Rockville, MD: US. Pharmacopeia Convention, Inc; 2013.
35. Allada R, Maruthapillai A, Palanisamy K, Chappa P. Hygroscopicity Categorization of Pharmaceutical Solids by Gravimetric Sorption Analysis: A systematic Approach. Asian Journal of Pharmaceutics. Octubre 2016; 10(4): 279-286.
36. Cárcamo S, Flores N. formulación de tabletas de paracetamol e ibuprofeno incorporando un método de minimización de costos estimados. México: Universidad Nacional Autónoma de México, FES Zaragoza; 2016.
37. PNO-0104-09-02. Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la prueba de densidad aparente, compactada e índices.
38. PNO-0103-0902. Procedimiento normalizado para la prueba de velocidad de flujo y de ángulo de reposo.
39. FMC. Avicel PH Celulosa microcristalina, NF Ph. Eur JP BP. (Documento PDF). USA: FMC; 1995.
40. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de Medicamentos y remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, 21 de noviembre 2012.

### 13. ANEXO

#### Anexo 1. Orden de producción



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ FECHA: FEBRERO 2020	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

**Producto:** Paracetamol e ibuprofeno 162.5 mg/100 mg

**F.F:** Cápsulas

**Concentración:** 162.5 mg/100 mg

**Lote:**

**Uso:** Docencia

**Caducidad:**

### FÓRMULA UNITARIA

**Cada cápsula contiene:**

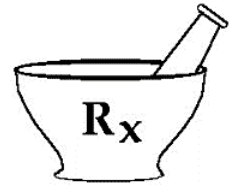
Materias primas	Cantidad	Porcentaje en fórmula
Paracetamol DC 90% que equivale a 162.5 mg de paracetamol	180.57 mg	60.19 %
Ibuprofeno DC 90% que equivale a 100 mg de ibuprofeno	111.12 mg	37.04 %
Ácido esteárico	1.5 mg	0.50%
Helmcel 200*	6.81 mg	2.27 %
Total	300 mg	100.0%
Cápsula de gelatina dura del no.0 de origen biosintético	1 pieza	-

\*(Vivapur 102)

**Grado técnico de las materias primas:** Farmacéutico

**Tamaño de lote de producción:** 1500 cápsulas





ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 1/5
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ FECHA: FEBRERO 2020	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

### PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)

#### EQUIPO E INSTRUMENTOS

- Mezclador de corazas gemelas ERWEKA AR 400
- Encapsuladora manual DOTT BONAPACE &C
- Balanza semianalítica PRECISA L52200C
- Flujómetro Erweka GDT/Remover
- Vernier
- Desintegrador BJ-2Vanguard Pharmaceutical Machinery

#### MATERIAL

- Malla manual de acero inoxidable del número 10 y 20
- Charola de acero inoxidable
- Probeta de 50 mL con tapón esmerilado y base de vidrio
- Soporte universal
- Embudo de acero inoxidable
- Placas de vidrio graduadas
- Bolsas de polietileno de 8x12 cm, 15x20 cm
- Anillo de acero inoxidable
- Hoja de papel milimétrico
- Caja de cartón forrada de color verde bandera

#### PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

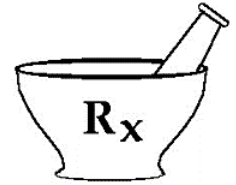
- Proteger al producto de la luz y humedad
- Controlar el tiempo y la velocidad de mezclado

#### CONTROLES DE PROCESO

- Aspecto
- Peso
- Desintegración



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 2/5
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ FECHA: FEBRERO 2020	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p><b>1. LIBERACIÓN DE ÁREA</b></p> <p>1.1. Identificar el equipo y área de trabajo.</p> <p>1.2. Lavar con agua y jabón el equipo y área de trabajo.</p> <p>1.3. Enjuagar con agua purificada.</p> <p>1.4. Sanitizar con solución de etanol al 70% v/v.</p> <p>1.5. Colocar la etiqueta de área limpia.</p> <p>1.6. Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación</p> <p><b>2. PROCESO DE PRODUCCIÓN</b></p> <p>2.1. Liberación de área.</p> <p>2.2. Surtir _____ g de paracetamol DC 90%, _____ g de ibuprofeno DC 90%, _____ g de ácido esteárico y _____ g de Helmcel 102.</p> <p>2.3. Liberación de área.</p> <p>2.4. Tamizar por malla del no. 10 el paracetamol DC 90%, ibuprofeno DC 90% y Helmcel. Tamizar por malla del no. 20 el ácido esteárico por separado.</p> <p>2.5. Liberación de área.</p> <p>2.6. Colocar las materias primas en el mezclador de corazas gemelas, excepto el ácido esteárico y mezclar durante 30 minutos a 30 rpm.</p> <p>2.7. Terminado este tiempo, agregar el ácido esteárico y mezclar con la mezcla obtenida durante 1 minuto más a 30 rpm.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

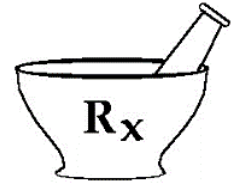


<b>ÁREA: PRODUCCIÓN</b>		<b>CÓDIGO</b>
<b>PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg</b>	<b>EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024</b>	<b>PÁG.: 3/5</b>
<b>ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ FECHA: FEBRERO 2020</b>	<b>REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO</b>	<b>APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:</b>

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>2.8. Colocar la mezcla en una bolsa de plástico identificada con las etiquetas de "Producto intermedio" y de "Uso no autorizado".</p> <p>2.9. Determinar el porcentaje de humedad, el cual deberá encontrarse entre 1-3%. Si es necesario secar durante 40- 60 minutos a 60 °C en una estufa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Humedad inicial: _____</li> <li>❖ Humedad final: _____</li> <li>❖ Temperatura y tiempo de secado: _____</li> </ul> <p>2.10. Liberación de área</p> <p>2.11. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Descripción</li> <li>❖ Densidad aparente</li> <li>❖ Densidad compactada</li> <li>❖ Índice de Carr</li> <li>❖ Índice de Hausner</li> <li>❖ Ángulo de reposo</li> <li>❖ Velocidad de flujo</li> <li>❖ Valoración de paracetamol</li> </ul> <p>2.12 Liberación del área</p>			

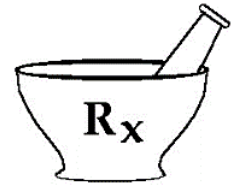


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA



ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 4/5
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ FECHA: FEBRERO 2020	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>2.12. Si el resultado es aprobado dosificar la mezcla en cápsulas de gelatina dura del no.0 de origen biosintético a un peso entre 300 mg <math>\pm</math> 5%.</p> <p>Tomar una muestra representativa para realizar los controles de proceso cada _____ minutos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variación de peso            285 mg-315 mg</li> <li>• Desintegración                menos de 10 minutos.</li> </ul> <p>Registrar los resultados en el apartado de control de proceso. Realizar el gráfico de control correspondiente.</p> <p>2.13. Recibir el producto a granel en una bolsa de polietileno identificada con las etiquetas de "Producto a granel" y "Uso No Autorizado", cerrarla con una liga.</p> <p>2.14. Tomar una muestra representativa del lote y realizar los análisis para el producto a granel.</p> <p>2.15. Mediante el resultado obtenido Aprobar o rechazar el lote.</p>			

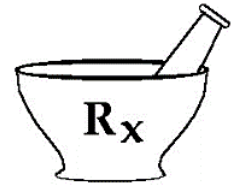


ÁREA: PRODUCCIÓN		CÓDIGO
PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 5/5
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ FECHA: FEBRERO 2020	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA:

PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p style="text-align: center;"><b>CONTROL DE PROCESO</b></p> <p>❖ HUMEDAD            ESPECIFICACIÓN: 1.0%-3.0%            Humedad inicial: _____ %            Humedad final: _____ %            Promedio: _____ %</p> <p>❖ PESO            ESPECIFICACIÓN: 285 mg- 315 mg            Peso mínimo: _____ %            Peso máximo: _____ %            Promedio: _____ %</p> <p>❖ DESINTEGRACIÓN            ESPECIFICACIÓN: Menos de 10 minutos            Muestra inicial: _____ minutos            Muestra final: _____ minutos            Promedio: _____ minutos</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA  
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA



ÁREA: ACONDICIONAMIENTO		CÓDIGO
ORDEN MAESTRA PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA

**Lote:**

**Tamaño de lote:** 50 piezas con 30 cápsulas

**Producto:** Paracetamol e Ibuprofeno 162.5 mg/100mg

**Forma Farmacéutica:** Cápsulas

**Concentración:** 162.5 mg/100 mg

**Uso:** Docencia

**Presentación farmacéutica:** Tarro con 30 cápsulas

PRODUCTO	CANTIDAD	RECIBIÓ	SURTIÓ
Paracetamol e Ibuprofeno 162.5 mg,100 mg, Cápsulas	1500 cápsulas		

MATERIALES	CANTIDAD	RECIBIÓ	SURTIÓ
Tarro de polietileno de alta densidad blanco con capacidad para 30 cápsulas	50 piezas		
Tapa de rosca (Polietileno de alta densidad, polipropileno, u otro con sello)	50 piezas		
Etiqueta individual	53 piezas		
Caja colectiva de cartón, forrada de papel lustre color verde.	1 pieza		
Etiqueta de producto aprobado	2 piezas		
Sobre de sílice gel	50 piezas		
Algodón	50 piezas		
Cartón	1 pieza		



ÁREA: ACONDICIONAMIENTO		CÓDIGO
ORDEN MAESTRA PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA

PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO (INSTRUCCIONES)	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p><b>1. LIBERACIÓN DE ÁREA</b></p> <p>1.1. Identificar el equipo y área de trabajo.            1.2. Lavar con agua y jabón el equipo y área de trabajo.            1.3. Enjuagar con agua purificada.            1.4. Sanitizar con solución de etanol al 70%v/v.            1.5. Colocar la etiqueta de área limpia.</p> <p><b>2. ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO</b></p> <p>2.1. Los responsables de fabricación y control de calidad deben verificar que el número de lote de la etiqueta sea el que corresponde al producto a acondicionar.            2.2. Colocar un sobre de sílice gel en cada tarro.            2.3. Contar de forma manual (utilizar guantes) las cápsulas especificadas y colocarlas en cada tarro.            2.4. Colocar la pieza o trozo de algodón sobre las cápsulas para evitar el movimiento del producto (si es necesario).            2.5. Cerrar los tarros.            2.6. Registrar el contenido de cada tarro.            2.7. Adherir a cada tarro la etiqueta del producto, previamente autorizada por el asesor.            2.8. Inspección de acondicionamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verificar que la etiqueta esté pegada correctamente, que no se desprenda, sin inclinación, sin dobleces y que sea de tamaño adecuado al tarro.</li> <li>- Verificar que el tarro esté bien cerrado</li> </ul> <p>2.9. Acomodar los tarros dentro de la caja colectiva, la cual debe de ser del tamaño exacto. En caso de que sobre un pequeño espacio, colocar un trozo de cartón para evitar el movimiento de los tarros.            2.10. Cerrar la caja colectiva e identificar con la etiqueta del producto aprobado/rechazado.            2.11. Entregar el producto terminado al asesor.</p>			



ÁREA: GARANTÍA DE CALIDAD		CÓDIGO
MÉTODO DE ANÁLISIS PARA CÁPSULAS DE PARACETAMOL E IBUPROFENO 162.5 mg/ 100 mg	EN VIGOR MARZO DE 2022 PRÓXIMA REVISIÓN MARZO DE 2024	PÁG.: 1/1
ELABORADO POR: ALMA KAREN PÉREZ GARCÍA LUIS ÁNGEL RUBIO MARTÍNEZ	REVISADO POR: M en A. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ M en A.C MÓNICA E. MENDOZA JACOBO	APROBADO POR: COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA FECHA

### DETERMINACIÓN DE PARACETAMOL

**Preparación de la referencia:** Pesar con precisión 25 mg de la SRef de paracetamol, pasarla a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar aproximadamente 25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y agitar hasta su disolución. Llevar al aforo con solución de hidróxido de sodio 0.1 N y mezclar. Tomar una alícuota de 1 mL y pasar a un matraz de 50 mL, aforar con la solución de hidróxido de sodio 0.1 N y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL.

**Preparación de la muestra:** Pesar no menos de 20 cápsulas y calcular su peso promedio. Pesar con precisión una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de paracetamol, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 25 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N y agitar mecánicamente durante 30 minutos, aforar con la misma solución de hidróxido de sodio y mezclar. Filtrar la solución anterior, tomar una alícuota de 1 mL y pasarla a un matraz volumétrico de 50 mL, aforar con la solución de hidróxido de sodio 0.1 N y mezclar. Esta solución contiene 10 µg/mL.





**Procedimiento:** Determinar la absorbancia de la solución de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 257 nm, emplear celdas de cuarzo de un centímetro y solución de hidróxido de sodio 0.1 N como blanco de ajuste, calcular la cantidad en miligramos de paracetamol en la porción de la muestra tomada por medio de la fórmula siguiente:  $CD(A_m/A_{ref})$ , en donde C es la concentración en microgramos por mililitro de paracetamol en la solución de referencia, D es el factor de disolución de la muestra, "A<sub>m</sub>" y "A<sub>ref</sub>" son las absorbancias obtenidas con la solución de la muestra y la solución de referencia.

**Método validado por Luis Angel Rubio Martínez**



## Anexo 2. Marbete

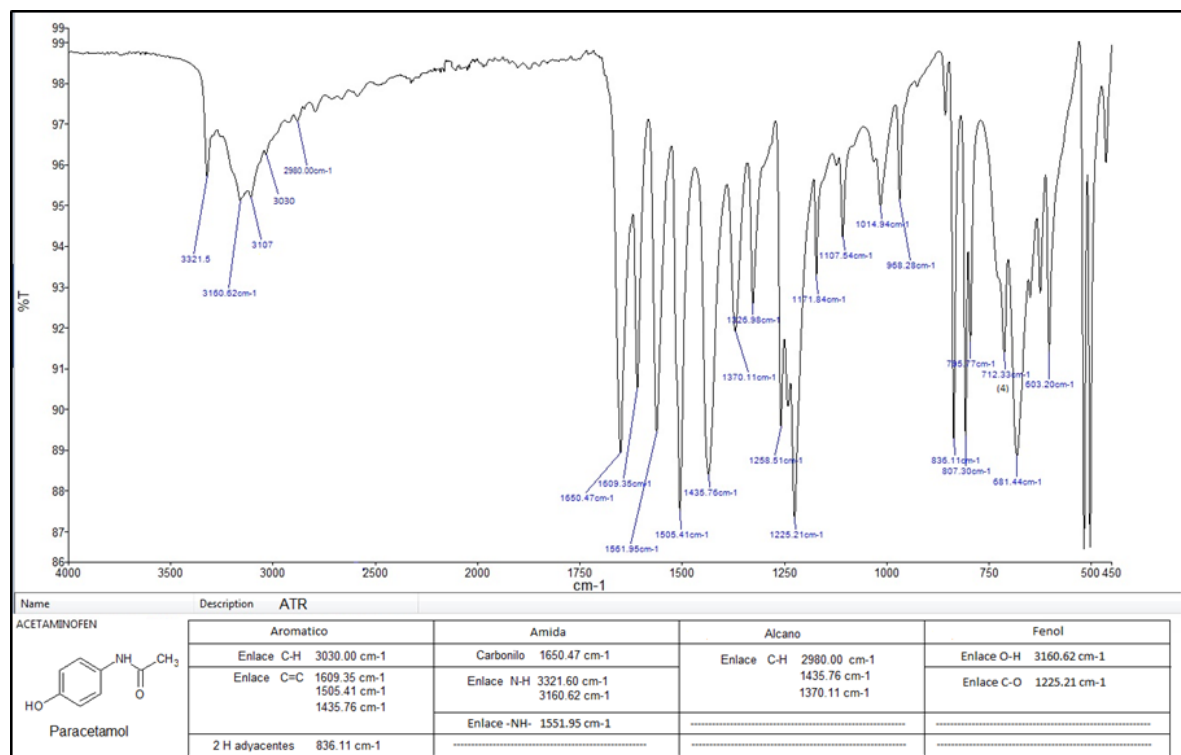
**Figura 16.** Marbete de cápsulas de paracetamol con ibuprofeno para envase de polietileno de alta densidad.<sup>40</sup>

 <p><b>Fórmula</b> Cada tableta contiene: Paracetamol ..... 162.5 mg Ibuprofeno..... 100.0 mg Excipiente cbp..... 1 cápsula</p> <p><b>Via de administración:</b> Oral <b>Indicaciones terapéuticas:</b> Está indicado para el alivio temporal de dolores a moderados como cefalea, dolor dental, muscular y lumbalgia. <b>Contraindicaciones:</b> No está indicado para el tratamiento de enfermedades crónicas, ya que en elevadas dosis de este producto combinado pueden elevar significativamente el riesgo de daño renal.</p>	 <p><b>Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza</b></p> <p><b>Paracetamol Ibuprofeno</b></p> <p>Cápsulas 162.5 mg/ 100 mg</p> <p>Frasco con 30 cápsulas</p>  	<p><b>Dosis y modo de empleo:</b> Tomar una o dos cápsulas cada 4 o 6 horas, mientras persistan los síntomas. Si el dolor o la fiebre persiste, consultar a su médico.</p> <p><b>Conservación y almacenaje:</b> Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en un lugar seco. Protéjase de la luz.</p> <p><b>Advertencias y precauciones:</b> -No se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia -No se deje al alcance de niños -Reporte sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx</p> <p><b>Lote:</b> TPT22 <b>Reg. No:</b> XXXSSA VI <b>Fecha de fabricación:</b> mayo 22 <b>Fecha de caducidad:</b> mayo 24 <b>Hecho en México por:</b> Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza S.A C.V. Batalla 5 de mayo SN, Iztapalapa, Ejército de Oriente, 0.9230 CDMX.</p>
		<p><b>USU DOCUMENTACIÓN</b></p>

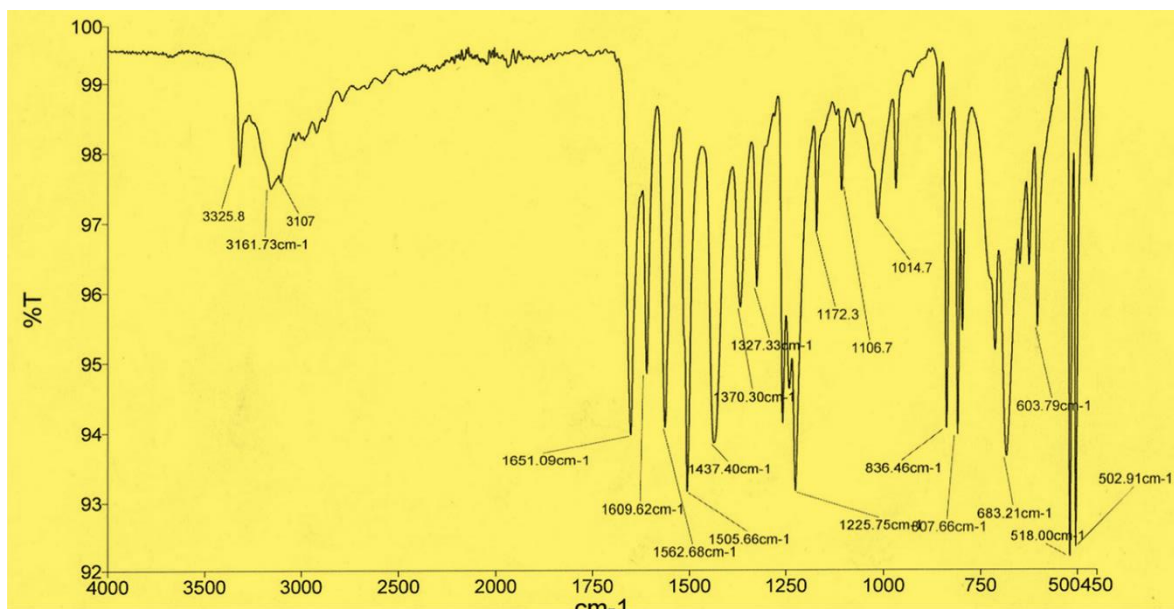
## Anexo 3. Ensayo de identidad para la caracterización de los principios activos en metanol/agua

### I. Paracetamol

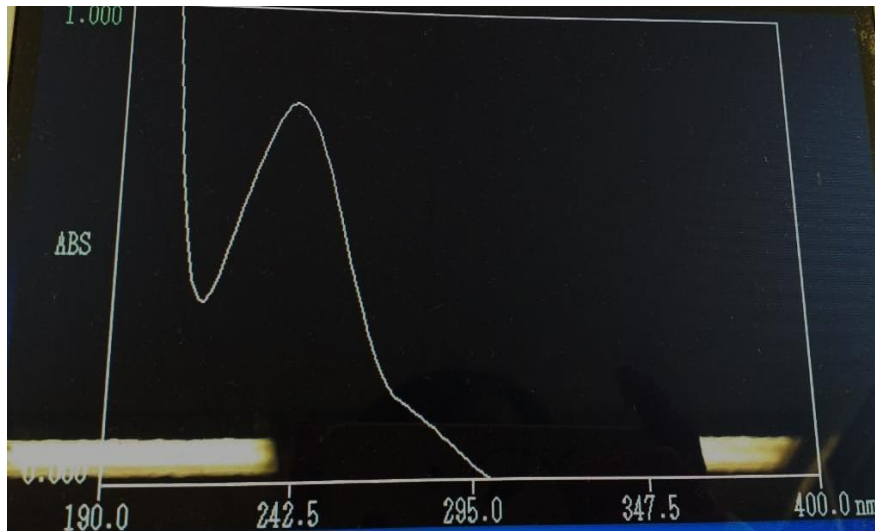
**Figura 17.** Espectro IR de referencia de paracetamol.



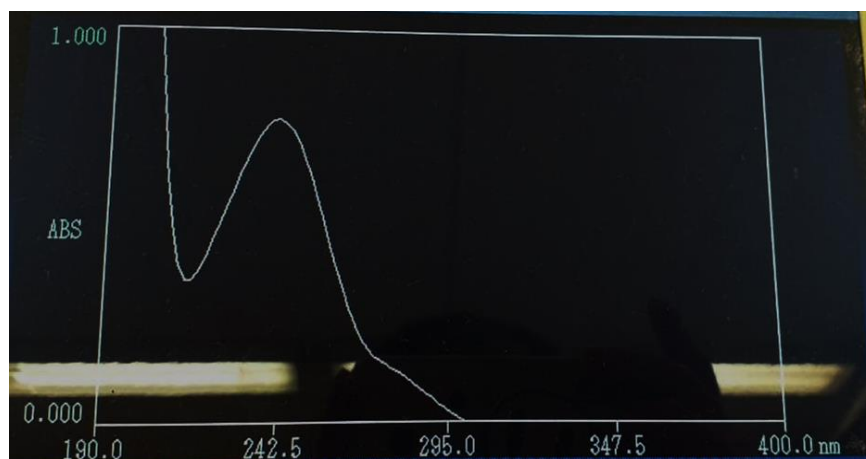
**Figura 18.** Espectro IR de muestra de paracetamol CD 90%.



**Figura 19.** Espectro UV estándar de paracetamol.

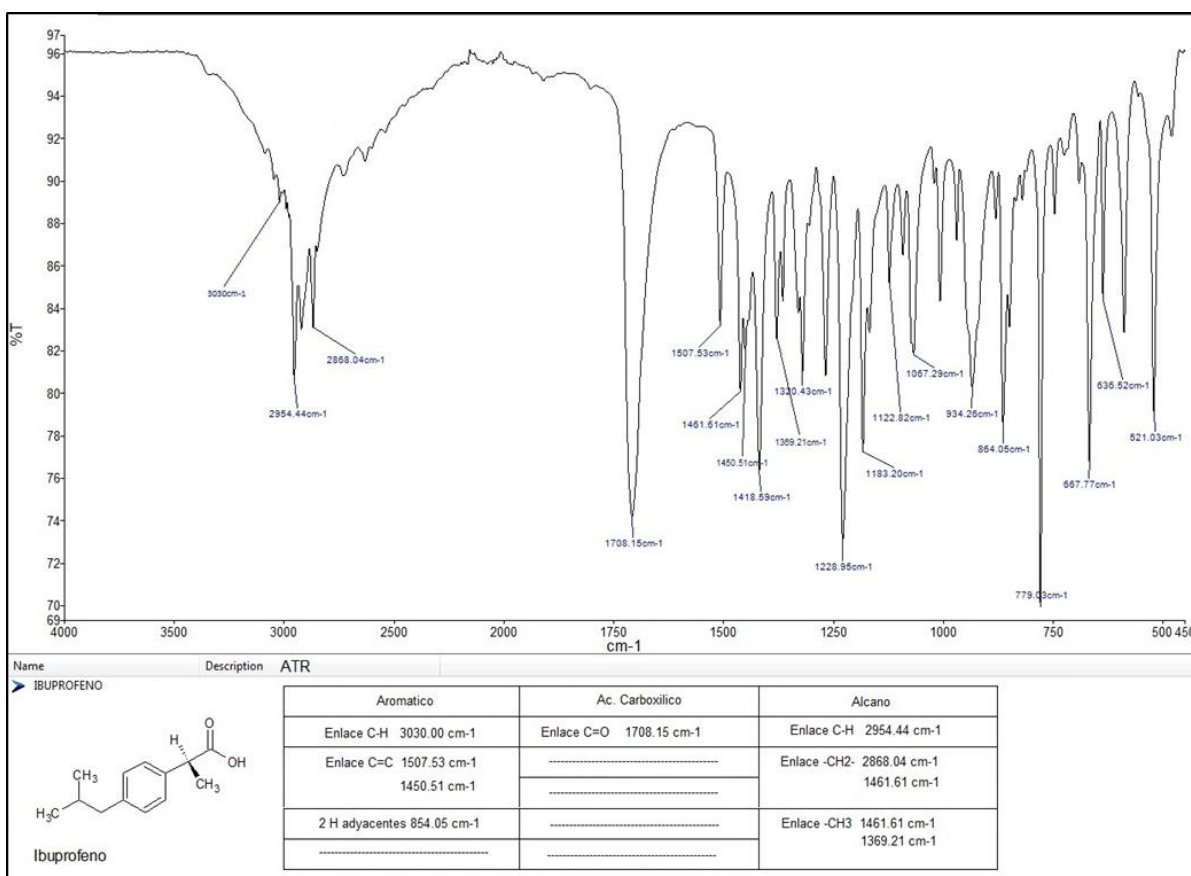


**Figura 20.** Espectro UV muestra de paracetamol CD 90%.

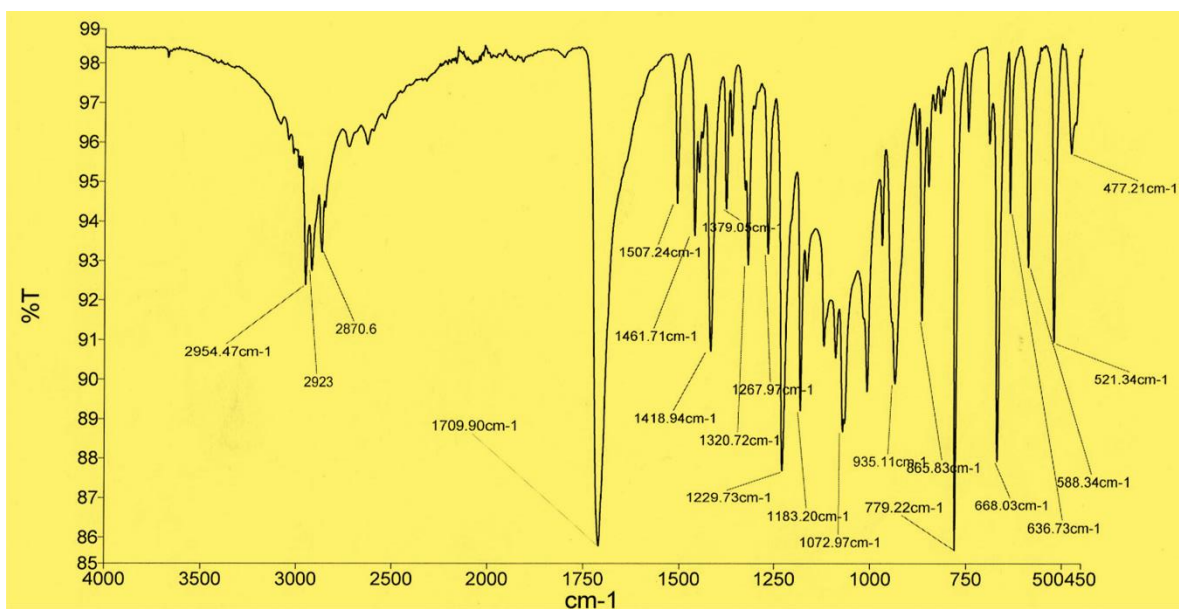


## II. Ibuprofeno

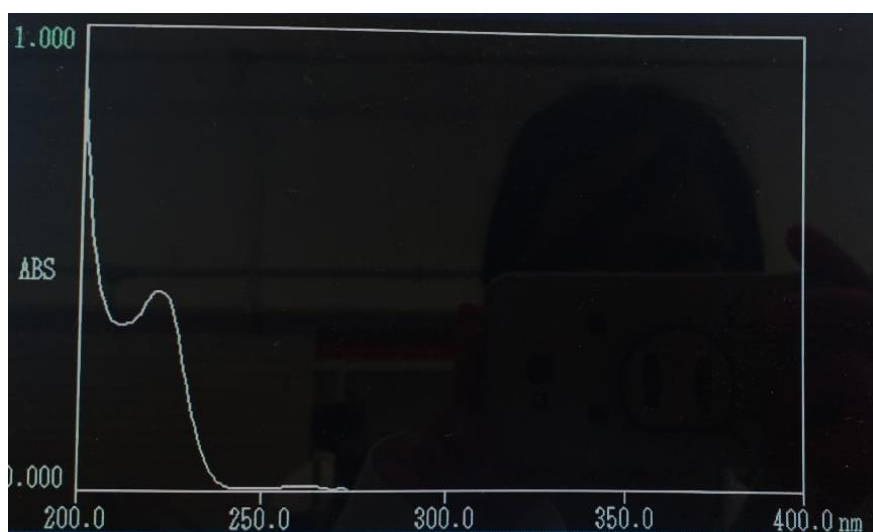
**Figura 21.** Espectro IR de referencia de ibuprofeno.



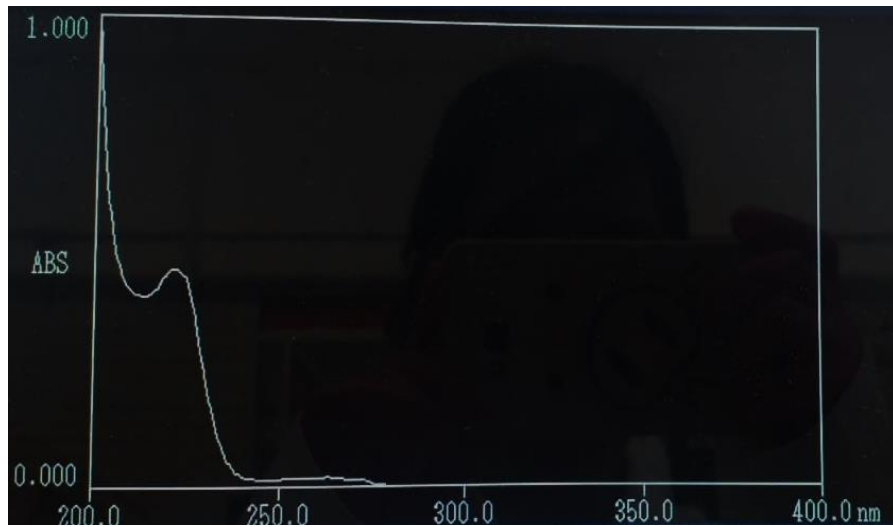
**Figura 22.** Espectro IR de muestra de ibuprofeno CD 90%.



**Figura 23.** Espectro UV estándar de ibuprofeno.



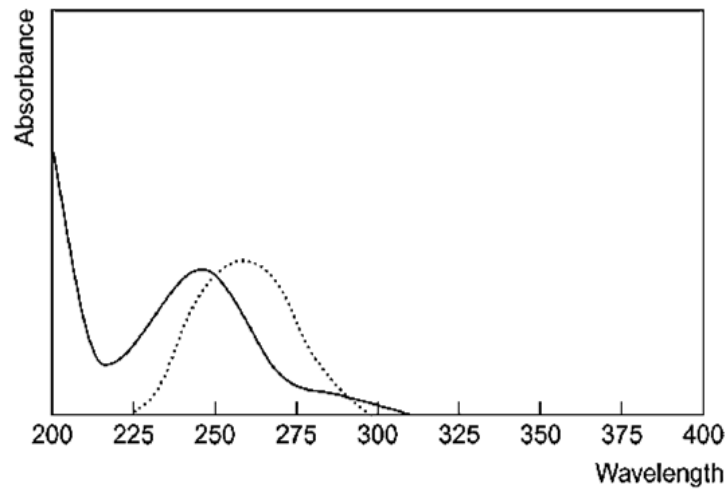
**Figura 24.** Espectro UV muestra de ibuprofeno CD 90%.



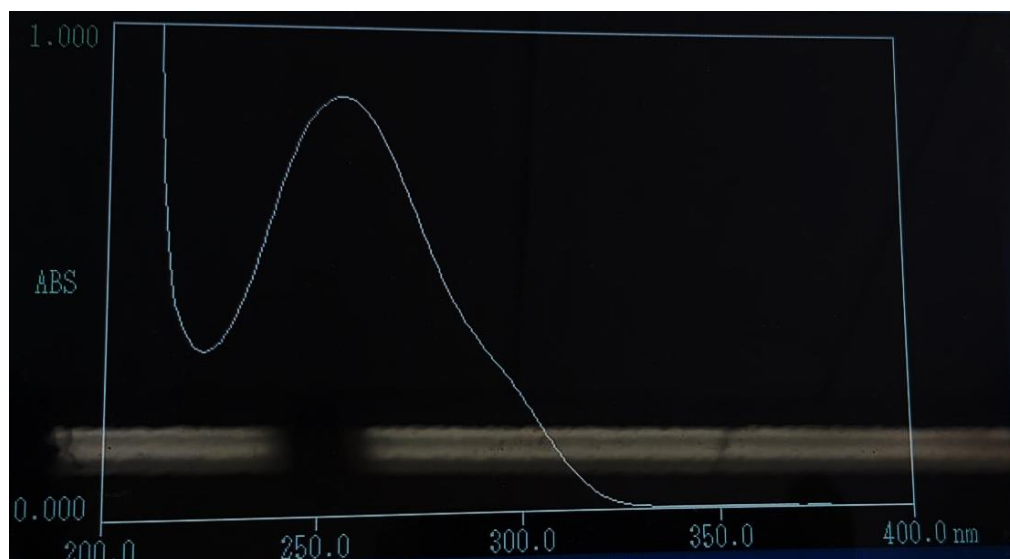
Anexo 4. Ensayo de identidad para la caracterización del paracetamol en hidróxido de sodio 0.1N

I. Paracetamol

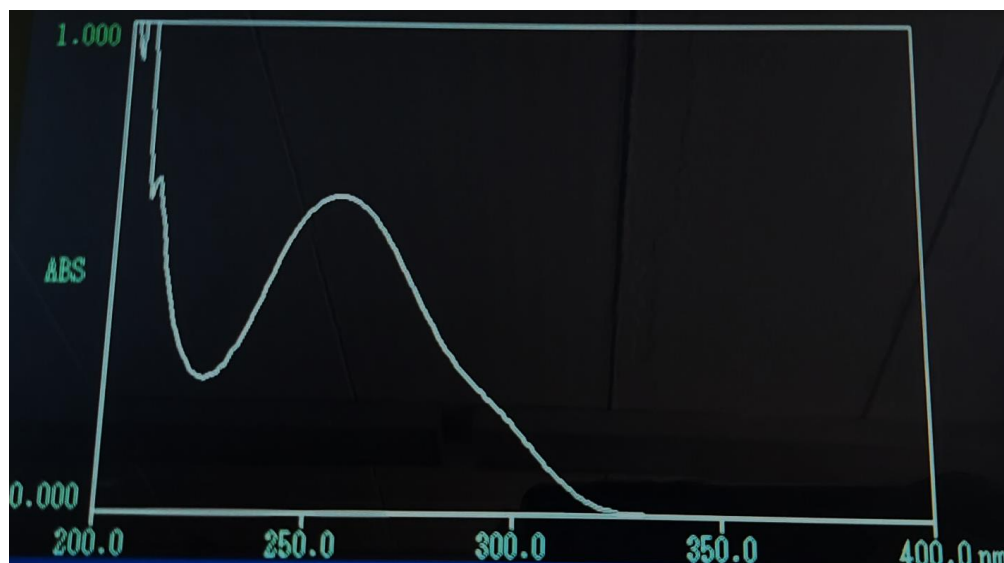
**Figura 25.** Espectro UV de referencia de paracetamol.



**Figura 26.** Espectro UV estándar de paracetamol.



**Figura 27.** Espectro UV muestra de paracetamol CD 90%.



Anexo 5. Certificado de análisis de principios activos

I. Certificado de análisis de paracetamol CD 90%.

Figura 28. Certificado de análisis de paracetamol CD 90%.



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

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

Product : KRISOPAP-90C (ACETAMINOPHEN GRANULES DC 90%)  
 Batch No. : 0714/055/90C/PV Date of Manufacture : JUL. 2014  
 Batch size : 4040.0 Kg. Retest Date : JUN. 2018  
 A.R. No. : G/127/PV/14-15 Date of Analysis : 05/08/2014  
 STP No. : QC-90C-0209-7  
 Sampled by : K.MOULALI  
 Date : 28/07/2014

Signature of Analyst

S.No.	TESTS PERFORMED	RESULTS	SPECIFICATIONS
01.	Description	White free flowing granules	White to off-white free flowing granules
02.	Identification		
A)	IR spectrum	Complies	The IR spectrum conforms to reference standard
B)	By HPLC	Complies	The retention time of the major peak of the sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the assay.
03.	Moisture content (by KF)	1.41%	1.1% to 1.5%
04.	Limit of Free p-aminophenol (by HPLC)	Nil	Not more than 45 ppm
05.	Residue on ignition	0.08%	Not more than 0.2%
06.	Organic impurities (by HPLC)		
	Acetaminophen related compound B (N-(4-Hydroxy phenyl) propanamide)	0.003%	Not more than 0.045 %
	Acetaminophen related compound C (N-(2-Hydroxy phenyl) acetamide)	Absent	Not more than 0.045 %
	Acetaminophen related compound D (N-phenyl acetamide)	Absent	Not more than 0.045 %
	Acetaminophen related compound J (p-chloroacetanilide)	Absent	Not more than 0.0009 %
	Individual unspecified impurity	0.004%	Not more than 0.045%
	Total Impurities	0.009%	Not more than 0.09 %
07.	Assay (by HPLC, on anhydrous basis)	90.61%	87.75% to 92.25%
08.	Tapped density (150 taps, 14 mm drop)	0.67 g/ml	0.40 g/ml to 0.70 g/ml
09.	Sieve analysis (Cumulative retention)		
	On US Std. sieve # 12	Nil	Maximum 5.0%
	On US Std. sieve # 20	14.73%	Minimum 5.0%
	On US Std. sieve # 40	48.17%	Minimum 45.0%
	On US Std. sieve # 60	77.49%	Minimum 60.0%
	On US Std. sieve # 100	91.02%	Minimum 80.0 %
10.	Microbiological limits		
i)	Total aerobic microbial count	46 cfu/g	< 1000 cfu/g
ii)	Total combined Yeasts and Molds	< 10 cfu/g	< 100 cfu/g
iii)	Salmonella sp.	Absent	Negative
iv)	Escherichia coli	Absent	Negative
v)	Staphylococcus aureus	Absent	Negative
vi)	Pseudomonas aeruginosa	Absent	Negative

Notes: Residual solvents: 1) Solvents are not used in the manufacturing of Krisopap-90C Acetaminophen Granules DC 90%.

2) Residual solvent (Acetic acid) is controlled by loss on drying test as per Q3(CRS) guidelines.

REMARKS : 1. The product COMPLIES to the above specifications.

2. The batch is produced using Acetaminophen, conforming to USP specifications

ANALYST *K.MOULALI* 28/08/14

CHECKED BY *K.MOULALI* 28/08/14  
 Sr. MANAGER-QC  
 CONTROL DE CALIDAD

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

QTY.: 80 X 50 Kg  
 13 OCT 2014

Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd.  
 PORATE OFFICE: C4 Industrial Area Uppal Hyderabad - 500 059 AP India  
 1 40 2720 1101 - 02 / 2720 0103 - 04 / 2720 4471 - 72

II. Certificado de análisis de ibuprofeno CD 90%.

Figura 29. 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. : 0514/016/90P/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  
Relest 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 95.0%

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.



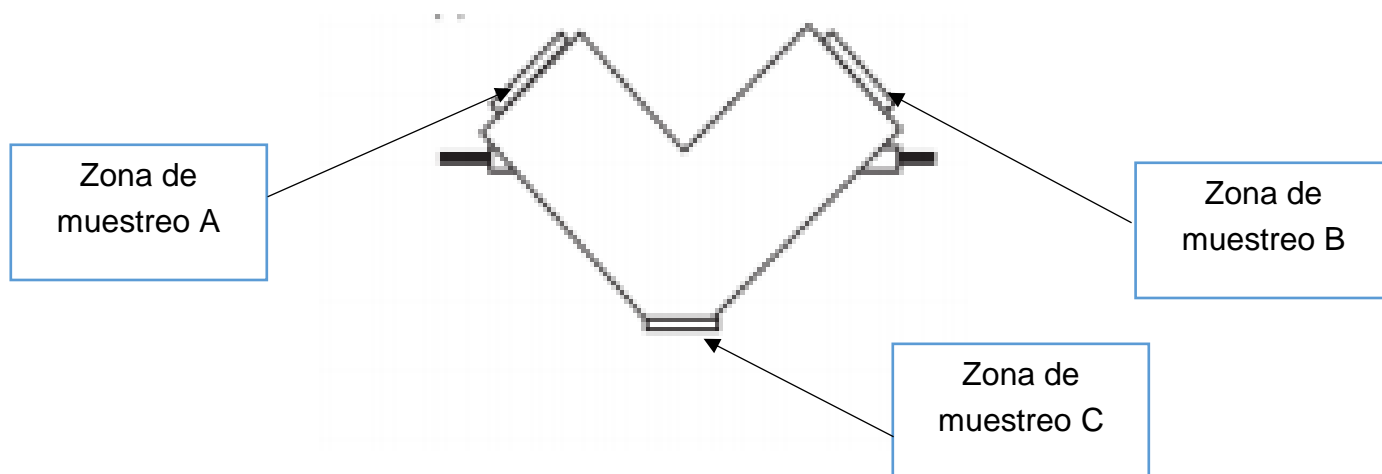
Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd.  
CORPORATE OFFICE: C4 Industrial Area Uppal Hyderabad - 500 039 AP India  
1 40 2720 1101 - 02 / 2720 0805 - 04 / 2720 4471 - 72



## Anexo 6. Tiempo óptimo de mezclado

- I. Imagen de mezclador de corazas gemelas Erweka AR 400 y señalización de las zonas de muestreo.

**Figura 30.** Mezclador de corazas gemelas y zonas de muestreo.



- II. Evaluación tiempo óptimo de mezclado

**Tabla 44.** Evaluación de tiempo óptimo de mezclado.

Tiempo	sx	Promedio	CV
20	8.894	98.066	9.070%
30	1.246	180.975	0.689%
40	11.562	175.419	6.591%

III. Grafica tiempo óptimo de mezclado

Figura 31. Gráfico de evaluación de tiempo de mezclado.

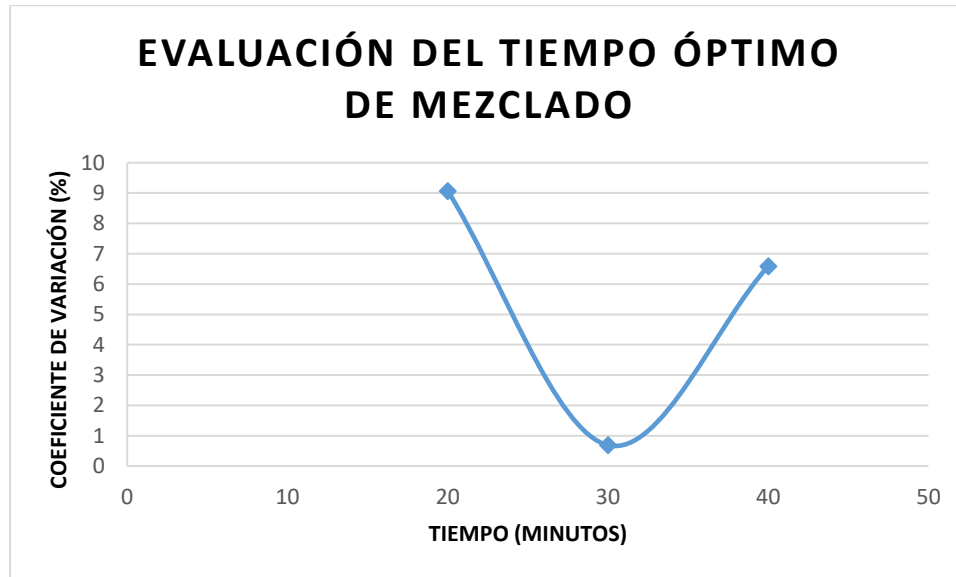
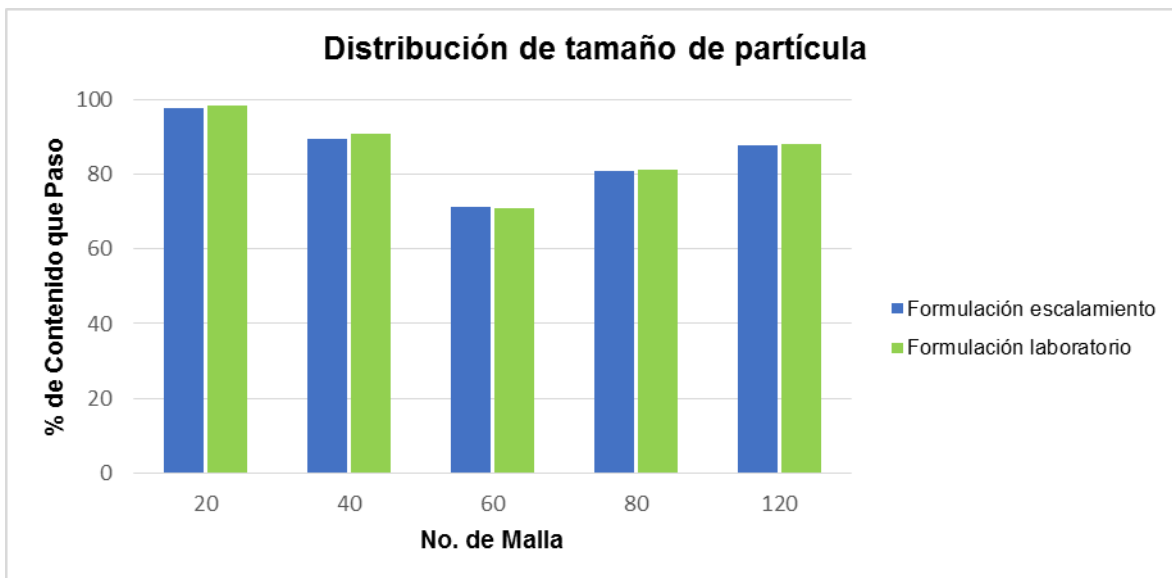


Figura 32. Gráfico de dispersión de tamaño de partícula de formulaciones piloto y laboratorio



## Anexo 7. Acondicionamiento y ciclaje (fotos)

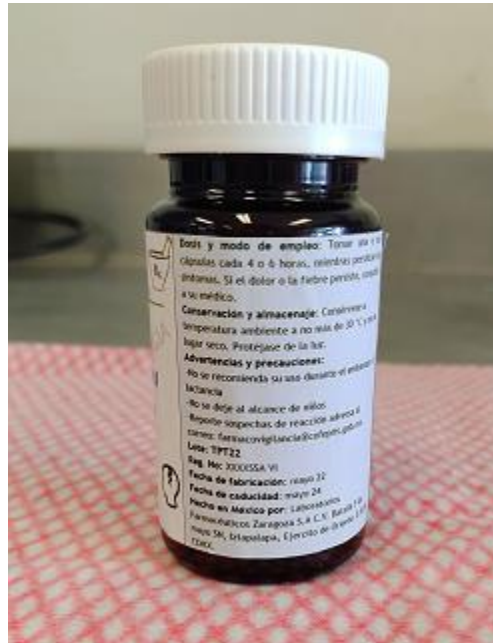
**Figura 33.** Envase A, frasco ámbar de plástico con tapa de polietileno de alta densidad con sello, vista frontal



**Figura 34.** Envase A, frasco ámbar de plástico con tapa de polietileno de alta densidad con sello, vista posterior derecha



**Figura 35.** Envase A, frasco ámbar de plástico con tapa de polietileno de alta densidad con sello, vista posterior izquierda



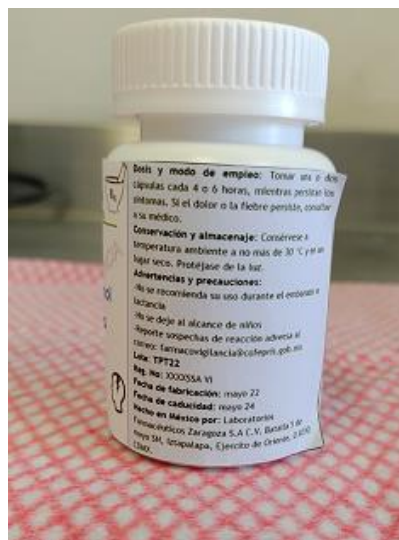
**Figura 36.** Envase B, frasco de plástico color blanco con tapa de polietileno de alta densidad con sello, vista frontal



**Figura 37.** Envase B, frasco de plástico color blanco con tapa de polietileno de alta densidad con sello, vista posterior derecha

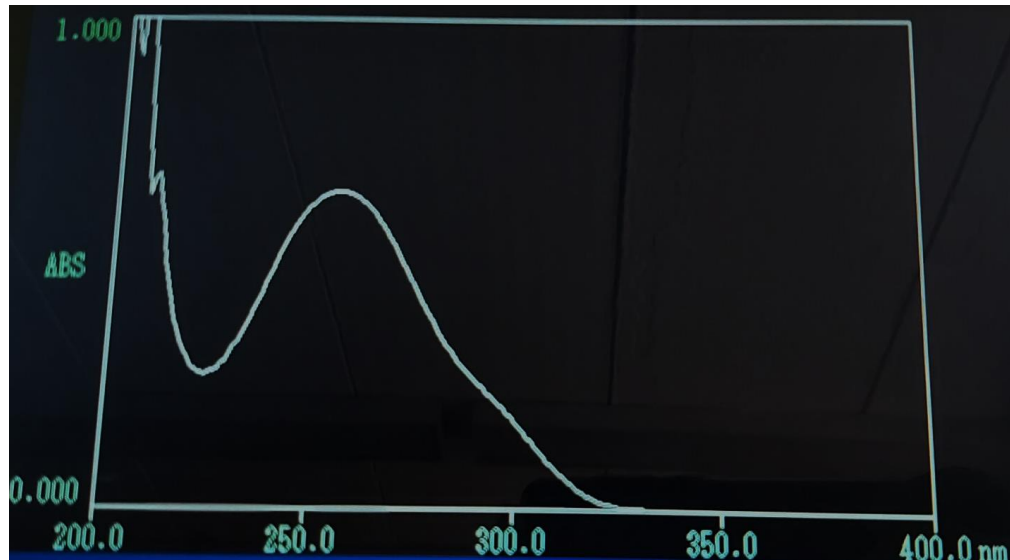


**Figura 38.** Envase B, frasco de plástico color blanco con tapa de polietileno de alta densidad con sello, vista posterior izquierda



Anexo 8. Especificidad

**Figura 39.** Barrido muestra paracetamol



**Figura 40.** Barrido muestra placebo (Ibuprofeno y Helmcel PH 102)

