

# PARACETAMOL Y CAFEÍNA EN GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Agustín Vallés, IM; Castro Espantaleón, P; Flamarique Muruzabal, S; Fernández Izquierdo, D;  
Vela Lumbreras, S; Calvo Martínez, MI; Espuelas Millán, MS; Martínez Galán, FM.

Máster de Formación Permanente en Diseño Galénico y Fabricación en Industria Farmacéutica. Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra



## INTRODUCCIÓN

- El malestar y dolor en adultos se trata habitualmente con combinaciones de fármacos estimulantes del sistema nervioso central, analgésicos y antipiréticos como cafeína y paracetamol. En asociación, presentan un efecto sinérgico que resulta en un alivio sintomático del dolor de leve a moderado.
- En este proyecto se desarrolla una forma farmacéutica innovadora que facilita la administración para pacientes con problemas de deglución.

## OBJETIVO

Desarrollar un granulado, basándose en las Normas de Correcta Fabricación, conteniendo 500 miligramos de Paracetamol y 65 miligramos de Cafeína para aliviar el malestar y dolor en adultos.

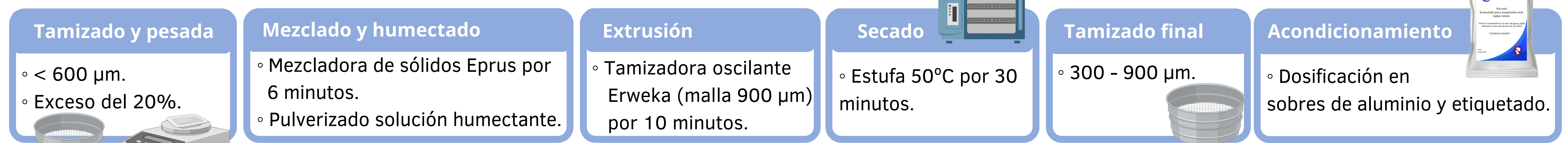
## MATERIAL Y MÉTODOS

### DESARROLLO DE LA FÓRMULA

Basado en ICH Q8 y Q9

- 1 Perfil de calidad del producto (QTPP)
- 2 Espacio de conocimiento de los activos
- 3 Diseño de la fórmula
- 4 Desarrollo del proceso de elaboración
- 5 Estrategia de control

### PROCESO DE ELABORACIÓN



### CONTROL DE CALIDAD

Basado en ICH Q2 y Q14

1. Características organolépticas
2. Uniformidad de masa
3. Ensayo de disolución
4. Uniformidad de contenido

## CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Tabla 2. Resultados validación.

Criterio de aceptación	Especificación n	Resultado	
		PARACETAMOL	CAFEÍNA
Exactitud	<5%	1,79-2,88%	2,01-3,12%
Repetibilidad método	CV<5%	0,63-2,55%	0,30-1,26%
Repetibilidad instrumental	CV<5%	0,12%	0,26%
Repetibilidad intermedia	CV<5%	0,41-1,03%	0,60-1,37%
Linealidad	CV<5% R <sup>2</sup> >0,99	0,43-0,99% 0,997-0,999	0,33-0,76% 0,998-0,999
Selectividad	R <sub>s</sub> >1,5	1,51	

Validación del método

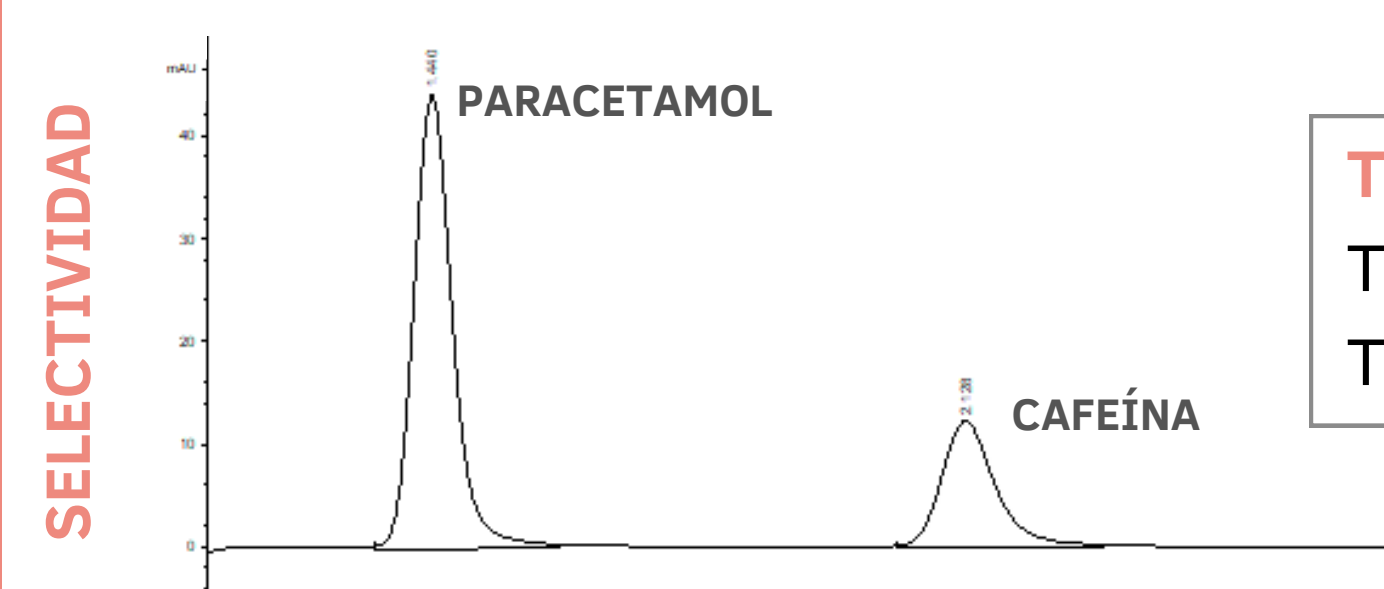


Figura 1. Cromatograma del granulado.

### A Método HPLC isocrático

- Fase móvil Metanol : Ácido acético glacial : Agua (28:3:69).
- Columna: C18, 100 mm x 4,6 mm x 5  $\mu\text{m}$
- V inyección: 20  $\mu\text{L}$ .
- $\lambda$  detección: 275 nm.
- Flujo: 1 mL/min.

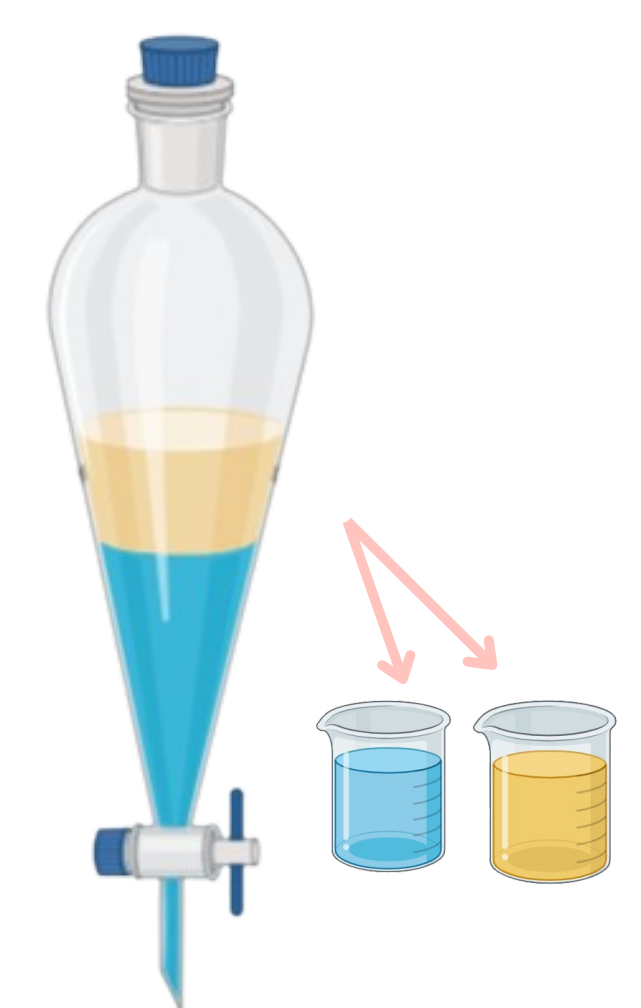


### B Método por UV-visible tras extracción líquido-líquido

- Extracción de los activos líquido-líquido utilizando 2 fases: agua y cloroformo.

Tabla 1. Solubilidad de los activos.

DISOLVENTE	API	SOLUBILIDAD (mg/mL)
AGUA	Paracetamol	15-20
	Cafeína	15-20
CLOROFORMO	Paracetamol	0,22-0,5
	Cafeína	>120



- Rotaevaporación cloroformo 45°C y 475 milibar y disolución del extracto en agua.
- Detección en espectrofotómetro | paracetamol: 242 nm  
| cafeína: 271 nm

## RESULTADOS

### FÓRMULA PATRÓN

Tabla 3. Fórmula patrón del granulado.

Materia prima	Función	% (p/p)
Paracetamol	Activo	17,26
Cafeína	Activo	2,24
Manitol	Diluyente	55,80
Ácido tartárico	Saborizante	8,60
Povidona K-30	Aglutinante	1,72
Aerosil	Lubricante	0,43
Etol 96%	Solución humectante	9,14
Esencia de limón	Saborizante	4,87

### CONTROL DE CALIDAD

Tabla 4. Resultados controles de calidad.

Ensayo	Especificación	Resultado	Conforme
Uniformidad de contenido: Cuantificación de los API	90-110%	94-102%	✓
Uniformidad de masa	Desviación <7,5% peso	<7.5%	✓
Características organolépticas	Color blanquecino, tamaño uniforme y sabor a limón	Polvo blanco, sabor a limón	✓
Ensayo de disolución	No <70% de la dosis unitaria tras 5'	>80%	✓



Figura 2. Acondicionamiento primario

## CONCLUSIONES

- Se ha desarrollado una formulación innovadora de paracetamol y cafeína en granulado para suspensión oral.
- Se han diseñado dos métodos analíticos para la cuantificación de ambos API y uno de ellos un método de HPLC isocrático que ha sido validado.
- Se ha diseñado e implementado un sistema de de calidad para cumplir con el QTPP del producto.