

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

Tamizado y pesada

- < 600 μm .
- Exceso del 20%.



Mezclado y humectado

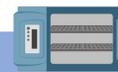
- Mezcladora de sólidos Eprus por 6 minutos.
- Pulverizado solución humectante.

Extrusión

- Tamizadora oscilante Erweka (malla 900 μm) por 10 minutos.

Secado

- Estufa 50°C por 30 minutos.



Tamizado final

- 300 - 900 μm .



Acondicionamiento

- Dosificación en sobres de aluminio y etiquetado.



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 ² >0,99	0,43-0,99% 0,997-0,999	0,33-0,76% 0,998-0,999
Selectividad	R _s >1,5	1,51	

Validación del método

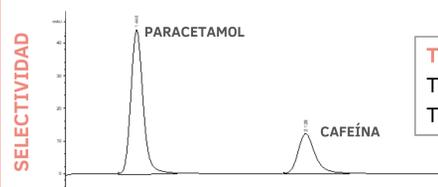
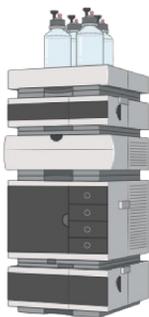


Figura 1. Cromatograma del granulado.

A Método HPLC isocrático

- Fase móvil Metanol : Ácido acético glacial : Agua (28:3:69).
- Columna: C18, 100 mm x 4,6 mm x 5 μm
- V inyección: 20 μL .
- λ detección: 275 nm.
- Flujo: 1 mL/min.

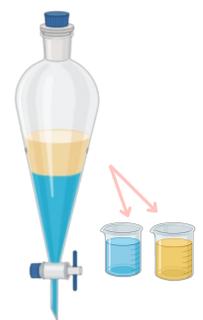


B Método por UV-visible tras extracción líquido-líquido

- 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.