

COMBINACIÓN DE CELECOXIB - ACETAMINOFÉN DE ESTABILIDAD MEJORADA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención pertenece al campo de la química farmacéutica, particularmente se refiere a la combinación de dos principios activos, celecoxib y acetaminofén en una composición farmacéutica sólida de liberación inmediata y estabilidad mejorada, para el tratamiento del dolor; así como al método de fabricación que permite obtenerla, asegurando las características químicas de cada fármaco en el medicamento y garantizando la estabilidad del producto.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto 4-[5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil]-1H-pirazol-1-il]-bencensulfonamida referido en lo sucesivo como celecoxib, fue previamente reportado en la patente norteamericana US 5,466,823 de TALLEY JOHN J, publicada el 14/11/1995, en la cual, se describe y reivindica
15 un grupo de 1,5-diarilpirazoles y sus sales. Los compuestos de 1,5-diarilpirazol reportados se describen como útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con inflamación. Dicha patente norteamericana tiene equivalente en México; esta es la patente mexicana MX 200516, cuyo titular es G.D. SEARLE LLC; en este documento de invención se brindó protección al principio activo celecoxib y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

De acuerdo con la patente mexicana MX238788, publicada el 28/06/2001, muchos fármacos inhibidores de COX-2 selectivo, entre los que se incluye el celecoxib, son hidrófobos y tienen una baja solubilidad en agua. Esto ha presentado dificultades prácticas para formular composiciones de administración oral que lo contienen, en particular cuando se desea o requiere
25 el inicio rápido del efecto terapéutico.

La formulación de celecoxib para una administración oral efectiva a un sujeto ha sido hasta ahora complicada por las propiedades físicas y químicas únicas del celecoxib, en particular su baja solubilidad y factores relacionados con su estructura cristalina, entre los que se incluyen
30 cohesión, baja densidad volumétrica y baja compresibilidad. El celecoxib es de manera inusual insoluble en medios acuosos (por lo cual, pertenece al grupo II de la clasificación biofarmacéutica; por su alta permeabilidad y su baja solubilidad). Además, el celecoxib sin formular tiene una morfología cristalina que tiende a formar largas agujas cohesivas; típicamente se fusiona en una masa monolítica al ser comprimido para la formación de tabletas. Aun cuando se combina con

otras sustancias, los cristales de celecoxib, tienden a separarse de las otras sustancias, y se aglomeran, durante el mezclado de la composición, lo cual da por resultado una composición combinada en una forma no uniforme que contiene agregados grandes no deseados de celecoxib. Ante la necesidad de soluciones a los diversos problemas descritos relacionados con celecoxib; en dicha patente MX 238788 se proporciona una formulación que contempla una o más unidades de dosis de liberación dual que contienen celecoxib como único API.

Además, existen en México diversos productos comercializables que contienen celecoxib, por ejemplo, el medicamento de referencia Celebrex® que tiene como titular de registro a la empresa Pfizer, S. A. de C. V., su número de registro sanitario es 031M99 SSA. Se vende bajo la forma farmacéutica en cápsulas en concentraciones de celecoxib 100 mg, 200 mg y 400 mg. Incluso, LABORATORIOS SILANES S.A DE C.V. es titular del medicamento Bienuex®; su número de registro sanitario es 162M2020 SSA bajo la forma farmacéutica de cápsulas en concentraciones de celecoxib de 100 mg o 200 mg.

Por otra parte, tenemos el principio activo acetaminofén, que de acuerdo con el índice Merck (Maryadele J. O'Neil; Patricia Heckelman. 15ª edición. The royal Society of Chemistry. 2013.) y la página de internet: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>; también es conocido como N-(4-hidroxifenil) acetamida; p-hidroxiacetanilida; p-acetamidofenol; N-acetil-p-amino fenol; p-acetilaminofenol, APAP, o paracetamol. Adicionalmente, resulta relevante mencionar que este ingrediente activo pertenece al grupo III de la clasificación biofarmacéutica por su alta solubilidad y su baja permeabilidad.

Existen en México diversos productos comercializables que contienen acetaminofén; por ejemplo, el medicamento de referencia MEJORALITO PEDIÁTRICO® que tiene como titular de registro a la empresa GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V., su número de registro sanitario es 016M88 SSA y se comercializa en tabletas de 80 mg. Al respecto de este ingrediente activo, podemos citar la patente norteamericana US 2,998,450 de WARNER LAMBERT PHARMACEUTICAL, publicada el 29/08/1961, que brindó protección por primera vez, a un proceso para la producción de N-acetil-p-amino fenol. Ahora bien, en la solicitud de patente china CN201810166169 de CHONGQING HILAN PHARMACEUTICAL CO LTD, publicada el 13/07/2018, se menciona que las tabletas de acetaminofén tienen poca estabilidad y después de un almacenamiento a largo plazo sus propiedades intrínsecas se reducen, por ejemplo; disminuye el efecto de desintegración y su disolución se torna pobre. Sucesivamente, la

patente MX 332009 de TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED, publicada el 05/01/2012, menciona que el compuesto p-acetilaminofenol, es un fármaco analgésico y antipirético que se utiliza para aliviar la fiebre, dolores de cabeza, y otros dolores menores, es un ingrediente principal en numerosas medicaciones para la gripe, el resfriado y muchas prescripciones analgésicas.

Derivado de lo anterior, se ha sugerido la combinación de celecoxib con acetaminofén debido a que tiene un efecto particularmente benéfico como analgésico, ya que la suma de la analgesia obtenida con la asociación de ambos principios activos es superior a la obtenida de manera independiente por cada uno de ellos, esto derivado de los diferentes mecanismos de acción de cada fármaco. Por un lado, el celecoxib actúa como inhibidor selectivo de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) por lo que reduce la síntesis de prostaglandinas, mientras que el acetaminofén actúa de manera primaria en el sistema nervioso central incrementando el umbral al dolor por inhibición de una isoforma de la COX conocida como COX3, aunque el mecanismo de esta acción aún no está completamente descrito. Las propiedades antipiréticas del acetaminofén se deben a efectos directos sobre el centro de la regulación de la temperatura del hipotálamo. Tal es el caso de la patente MX 366118 de More Pharma Corporation S. de R.L de C.V., publicada el 15/01/2015, que protege una combinación de acetaminofén y celecoxib que en cantidades específicas genera una potenciación analgésica contra el dolor de tipo inflamatorio. Específicamente, dicha patente se refiere a una combinación sinérgica de 375 mg de acetaminofén con 50 a 75 mg de celecoxib, útil para el tratamiento del dolor inflamatorio en animales y seres humanos, así como el uso de dichos principios activos en las cantidades indicadas en la preparación de combinaciones farmacéuticas sinérgicas. Como puede observarse, la patente MX 366118 está encaminada a obtener una combinación de acetaminofén y celecoxib que exhiba un efecto sinérgico, tal que permita reducir las dosis de los principios activos por su conocido efecto adverso en el sistema gastrointestinal. Sin embargo, no muestra algún interés por mantener o asegurar las características o atributos químicos de cada fármaco en el medicamento, de manera que se eviten interacciones químicas que afecten la estabilidad del producto.

Continuando, existen en el estado de la técnica otros documentos de patente, que hacen referencia a la combinación celecoxib con acetaminofén; sin embargo, estos no resuelven, ni siquiera contemplan el problema técnico que implica la combinación de dos fármacos con diferentes características reológicas y de solubilidad, ya que por un lado tenemos un fármaco

liposoluble, con flujo malo y adhesividad excesiva (celecoxib); y por el otro, tenemos un fármaco hidrosoluble con flujo malo y baja compactación (acetaminofén); estas propiedades podrían causar interferencia no solo en la estabilidad, sino también en la absorción y en la liberación de los principios activos. Algunos de esos documentos son los siguientes.

5

La solicitud de patente mexicana MX/a/2008/012643 de RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED, publicada el 11/10/2007, que reclamó una tableta de medicamento que contiene acetaminofén como él (o un) ingrediente activo en una cantidad de entre 200 a 800 mg, un saborizante encapsulado, y un segundo medicamento analgésico seleccionado de un grupo que incluye, pero no se limita a celecoxib, así como un método de tableteo directo para fabricar dicha tableta.

10

Otro documento de relevancia citado en MX/a/2008/012643 es la patente US No. 4562024, que revela un proceso de granulación húmeda mejorado para preparar tabletas comprimidas, en particular aquellas que tienen “un medicamento comprimible de manera insatisfactoria; por ejemplo, acetaminofén”. De este modo se deja claro que el acetaminofén es un material difícil para tabletear.

15

También la solicitud de patente mexicana PA/a/2004/007536 de PHARMACIA CORPORATION, publicada el 14/08/2003; reivindicó el uso de un inhibidor selectivo a ciclooxigenasa-2 o profármaco del mismo, el cual, se selecciona de un grupo que incluye, pero no se limita a celecoxib, y uno o más ingredientes activos para resfriados o para la tos, que incluye, pero no se limita a acetaminofén.

20

Luego, la solicitud de patente norteamericana US200509051, publicada el 28/04/2005, que tiene como titular a la empresa NORRIS MICHAEL C, reclamó una composición farmacéutica que comprende una combinación de un inhibidor selectivo o específico de la COX-2 o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, un opiáceo o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la ciclooxigenasa de acción central o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, como ingredientes activos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

30

Donde el inhibidor selectivo o específico de la COX-2 se selecciona del grupo que consiste en meloxicam, celecoxib, rofecoxib y sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los

mismos, y el inhibidor de la ciclooxigenasa de acción central es acetaminofén. La composición es para su uso en el tratamiento del dolor con o sin fiebre.

5 Por otro lado, existen en el arte previo algunos documentos de patente que tienen mayor relevancia, porque resuelven ciertos problemas técnicos relacionados con la combinación celecoxib/acetaminofén:

10 Por ejemplo, la solicitud de patente internacional con número de publicación WO2006043025 de BOOTS HEALTHCARE INT LTD, publicada el 27/04//2006; reclamó una composición granular que comprende una pluralidad de gránulos fundidos solidificados que incluye, pero no se limita a un fármaco COX-2 como el celecoxib, y además un ingrediente farmacológicamente activo adicional que comprende ibuprofeno o acetaminofén.

15 También protege un proceso para producir dicha composición granular que comprende las etapas de: (a) formar una masa fundida, fundiendo un fármaco Cox-2 opcionalmente en presencia de uno o más excipientes; y (b) formar la masa fundida en una pluralidad de gránulos fundidos solidificados.

20 En la descripción de WO2006043025 se dice que las formulaciones preparadas a partir de la composición granular son estables durante el almacenamiento y tienen propiedades ventajosas de disolución. También menciona que la composición granular exhibe típicamente características deseables de flujo y compresibilidad y puede comprimirse usando excipientes mínimos sin pegarse o taparse durante el proceso de formación de tabletas para proporcionar una forma de dosificación que tenga propiedades de dureza adecuadas combinadas con
25 propiedades ventajosas de desintegración. Sin embargo, en la solicitud no se proporcionan ejemplos que demuestren tal estabilidad durante el almacenamiento.

30 Incluso, como podrá entenderse más adelante, el proceso divulgado en WO2006043025 difiere de lo reclamado en el presente documento de invención, primeramente, porque la solicitud de BOOTS HEALTHCARE INT LTD involucra una etapa inicial que se lleva a cabo en una extrusora de fusión, donde se obtiene una masa fundiendo completamente un fármaco Cox-2. En la descripción de dicha solicitud se dice que en una modalidad preferida el fármaco Cox-2 y cualquier componente adicional alimentan a un sistema de tipo extrusor (preferiblemente después de haber sido combinados). Los materiales se calientan y mezclan en la extrusora hasta que el

fármaco Cox-2 se funde completamente y se produce una mezcla uniforme. El fármaco Cox-2 y cualquier componente adicional se extruyen y el extruido se enfría. Preferiblemente, el fármaco Cox-2 y cualquier componente adicional se extruyen en una extrusora de doble tornillo. La masa caliente (que comprende el fármaco Cox-2 y cualquier componente adicional) extruida forma una masa aglomerada que puede recogerse y, si se desea, molerse para formar gránulos. De inmediato es notable que tales procedimientos presentes en WO2006043025 aumentarán el costo y la complejidad del proceso de fabricación general. Lo cual no es eficiente y, por ende, no es deseable. Además, existen otros inconvenientes en el proceso preferido según la descripción de WO2006043025; por ejemplo, la extrusora está provista de una zona de enfriamiento, necesaria para eliminar el calor generado por la acción de amasar sobre el material que se está extruyendo. En la zona de enfriamiento, el calor interno generado dentro del material que se está extruyendo se lleva de modo que no se pueda producir la fusión parcial del fármaco Cox-2, lo que puede ser perjudicial para el rendimiento del material en el extrusor. Lo anterior obliga a tener controles para la temperatura, volviendo más complejo el proceso de fabricación y como consecuencia se agregan variables innecesarias que podrían impactar en el rendimiento final del producto terminado. Otra deficiencia del proceso divulgado en WO2006043025 ocurre cuando la misma solicitud menciona que el fármaco Cox-2 se funde sustancialmente por completo, ya que se forma un líquido y los componentes adicionales utilizados a menudo son insolubles en la masa fundida del fármaco Cox-2 produciendo una dispersión del componente adicional sólido dentro de la masa fundida líquida. Lo cual, obliga a un proceso extra de mezclado para que el fármaco adicional se combine de manera homogénea con el fármaco COX-2 fundido. De este modo, nuevamente observamos que el proceso reclamado en WO2006043025 puede mejorarse y optimizarse de manera que realmente se obtenga un producto estable, y como consecuencia, disminuir las variables que impacten en el rendimiento y la calidad del medicamento final, además de propiciar costos de producción menores.

Consecutivamente, la solicitud de patente mexicana MX/a/2011/011928 que tiene como titular a la empresa BAYER HEALTHCARE LLC, publicada el 18/11/2010; reclamó una mezcla para conformarla y dar un comprimido farmacéutico, caracterizada porque comprende cristales de un ingrediente medicinalmente activo, que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 40 μm y un adyuvante de disolución, en la que dicha mezcla se ha molido suficientemente para recubrir sustancialmente los cristales con el adyuvante de disolución, por lo que la velocidad de disolución del ingrediente medicinalmente activo, cuando se conforma para dar un comprimido, es potenciada en comparación con la velocidad de disolución de dicho

ingrediente activo en un comprimido sin tal molienda. La mezcla está caracterizada porque el ingrediente medicinalmente activo se selecciona entre otros compuestos, de celecoxib, acetaminofén y mezclas de los mismos; y el adyuvante de disolución se selecciona del grupo que consiste en sales de sodio y calcio de carbonatos y bicarbonatos. Aunque el principal objetivo de dicha solicitud de patente consiste en proporcionar una técnica para aumentar la solubilidad de especialidades farmacéuticas en forma de comprimidos con el propósito de disminuir el tiempo de residencia en el estómago, esta no resuelve el reto tecnológico que implica proporcionar una estabilidad mejorada para la combinación celecoxib/acetaminofén.

Consecutivamente, en la patente mexicana MX202128 de EDWARD MENDELL CO. INC., se menciona que el acetaminofén es considerado un ingrediente activo de alta carga, porque la mayoría de las formulaciones de tabletas comprimidas comerciales incluyen desde 70% hasta 85% por peso de acetaminofén por tableta terminada. Esta alta carga de ingrediente activo combinado con las características físicas, prácticamente pobres para la compresión directa, no han permitido que los formuladores farmacéuticos utilicen las técnicas de compresión directa para preparar las tabletas finales. Por lo tanto, una limitación de la compresión directa como el método para la producción de tabletas es el tamaño potencial de la tableta comprimida. Si la cantidad de ingrediente activo es alta, el formulador farmacéutico puede seleccionar la granulación húmeda con otros excipientes para lograr el tamaño aceptable de la tableta con la cantidad deseada de acetaminofén.

Actualmente muchos expertos en la técnica también prefieren la granulación húmeda a la compresión directa debido a que la granulación húmeda tiene una mayor probabilidad para superar cualesquiera problemas asociados con las características físicas de los diferentes ingredientes en la formulación, por lo tanto, es deseable un material que tenga las características de flujo y cohesión que son requisitos necesarios para obtener una forma de dosis sólida aceptable. Otras ventajas de la granulación húmeda son primero, que mediante este proceso se obtiene el material que se va a comprimir con mejores propiedades de humedad, particularmente en el caso de sustancias de medicamentos hidrofóbicas. La adición de un excipiente hidrofílico hace la superficie de un medicamento hidrofóbico, más hidrofílico, facilitando la desintegración y la disolución. En segundo lugar, el contenido uniforme de formas de dosis sólidas, generalmente se mejora con el método de granulación húmeda debido a todos los granulados que se obtienen, por lo tanto, usualmente contienen aproximadamente la misma cantidad de medicamento. Así se evita la segregación de los diferentes ingredientes del material que se va a comprimir (debido a

las características físicas diferentes). Finalmente, el tamaño de la partícula, y la forma de las partículas que comprenden el granulado que se va a comprimir se optimiza mediante el procedimiento de granulación húmeda. Esto se debe al hecho de que cuando el sólido seco se granula con humedad el aglutinante “pega” las partículas de forma tal que se aglutinan en los gránulos que son más o menos esféricos.

Como podemos observar, la patente MX202128 aplica las técnicas de granulación húmeda para el principio activo acetaminofén, sin embargo, ninguno de los documentos en el estado de la técnica, está encaminado a optimizar la estabilidad de los comprimidos del combinado celecoxib con acetaminofén durante su almacenamiento, de manera que permita mantener y asegurar las características químicas de cada ingrediente activo en el medicamento.

Ante estos hechos, surge la necesidad de encontrar un proceso que solucione el problema técnico de la alta adhesividad y baja solubilidad del celecoxib que, al combinarse con el acetaminofén, fármaco que posee baja compactación, podría retardar la disolución de este último y afectar, por ende, su estabilidad. La complejidad tecnológica radica en la combinación de dos fármacos con diferentes dosis y características reológicas, de compactación y de solubilidad; por un lado, tenemos el celecoxib, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, liposoluble, con flujo malo y adhesividad excesiva y por el otro, tenemos el acetaminofén, un fármaco antipirético y analgésico, hidrosoluble, con flujo malo y baja compactación; por lo tanto, existe la necesidad de una combinación de ambos fármacos que sea estable bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, con una absorción y mecanismo de liberación eficaz, que permita una analgesia y una disminución de efectos adversos, demostrando además, la no interacción farmacocinética en comparación con los monofármacos.

SUMARIO DE LA INVENCION

El principal objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende celecoxib y acetaminofén en forma de una tableta recubierta de liberación inmediata, así como un proceso de elaboración de la misma. La composición y el proceso evitan las interacciones químicas existentes al combinar celecoxib con acetaminofén, y resuelven el problema técnico que implica la combinación de dos fármacos con diferentes dosis y características reológicas de compactación y de solubilidad; de manera que se garantiza la estabilidad del producto.

El proceso para fabricar la composición farmacéutica estable de celecoxib con acetaminofén comprende los siguientes pasos:

- 5 a) mezclar los principios activos celecoxib y acetaminofén con al menos uno de un humectante, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante y un diluyente por aproximadamente 7 minutos;
- b) humectar con agua purificada y granular la mezcla del paso anterior;
- c) secar el gránulo obtenido en el paso anterior hasta alcanzar una humedad entre aproximadamente 1.8% y 2.0%;
- 10 d) agregar un aglutinante y un desintegrante, mezclar durante aproximadamente 5 minutos;
- e) humectar con agua purificada y realizar una segunda granulación;
- f) secar el gránulo obtenido del paso anterior hasta alcanzar una humedad entre 1.3% y 1.5%;
- 15 g) reducir el tamaño del granulado;
- h) agregar un desintegrante, un alcalinizante) y un diluyente, mezclar durante aproximadamente 5 minutos.
- i) agregar un lubricante y mezclar durante 3 minutos;
- j) comprimir la mezcla obtenida en el paso anterior en núcleos;
- 20 k) recubrir los núcleos obtenidos del paso anterior con 2.0% de recubrimiento.

En una modalidad en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de 200 mg de celecoxib y 500 mg de acetaminofén, los núcleos comprimidos tienen un peso de 1200 mg $\pm$ 60 mg.

25 En una modalidad en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de 200 mg de celecoxib y 200 mg de acetaminofén, los núcleos comprimidos tienen un peso de 600 mg $\pm$ 30 mg.

30 La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso descrito anteriormente tiene una dureza de 6.0-13.0 Kp y tiempo de desintegración menor a 9 minutos.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica sólida de liberación inmediata y estabilidad mejorada para administración oral en una sola unidad de dosificación, que consiste en la combinación de dos principios activos: celecoxib y acetaminofén, destinados para el tratamiento del dolor, fiebre y molestias menores de diferentes etiologías, que resulta de aplicar el proceso optimizado.

En una modalidad de la invención, se presenta una composición farmacéutica estable con excipientes farmacéuticamente aceptables y un proceso para fabricar la misma. El celecoxib se encuentra en una cantidad de 200 mg con acetaminofén en una cantidad de 200 mg o 500 mg. La composición farmacéutica contiene, de manera no limitativa, excipientes que incluyen, tensoactivos o humectantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, alcalinizantes, lubricantes, y agentes para recubrimiento

En otra modalidad de la invención, la composición es para administración por vía oral.

En otra modalidad adicional de la invención, la composición farmacéutica está formulada en una forma farmacéutica sólida, preferentemente, está formulada en forma de tabletas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Tendencia de los resultados de contenido de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletetas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 2. Tendencia de los resultados de contenido de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletetas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 3. Tendencia de los resultados de disolución de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletetas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 4. Tendencia de los resultados de disolución de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletetas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 5. Tendencia de los resultados de contenido de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

5 **Figura 6.** Tendencia de los resultados de contenido de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

10 **Figura 7.** Tendencia de los resultados de disolución de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

15 **Figura 8.** Tendencia de los resultados de disolución de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

20 **Figura 9.** Tendencia de los resultados de contenido de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 6 meses en la Condición de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

25 **Figura 10.** Tendencia de los resultados de contenido de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 6 meses en la Condición de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

30 **Figura 11.** Tendencia de los resultados de disolución de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 6 meses en la Condición de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

35 **Figura 12.** Tendencia de los resultados de disolución de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 200 mg Tabletas, lotes DFF1912-01, DFF1912-02, y DFF1912-03, durante 6 meses en la Condición de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

Figura 13. Tendencia de los resultados de contenido de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 6 meses en la Condición de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% HR $\pm 5\%$ HR.

5 **Figura 14.** Tendencia de los resultados de contenido de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 6 meses en la Condición de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% HR $\pm 5\%$ HR.

10 **Figura 15.** Tendencia de los resultados de disolución de celecoxib del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 6 meses en la Condición de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% HR $\pm 5\%$ HR.

15 **Figura 16.** Tendencia de los resultados de disolución de acetaminofén del producto celecoxib-acetaminofén 200 mg/ 500 mg Tabletas, lotes DFF1911-13, DFF1911-14, y DFF1911-15, durante 6 meses en la Condición de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% HR $\pm 5\%$ HR.

Figura 17. Promedio de las concentraciones plasmáticas y error estándar en celecoxib.

20 **Figura 18.** Promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones plasmáticas y error estándar de celecoxib. Concentraciones originales en $\mu\text{g/mL}$.

Figura 19. Promedio de las concentraciones plasmáticas y error estándar en acetaminofén.

25 **Figura 20.** Promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones plasmáticas y error estándar de acetaminofén. Concentraciones originales en $\mu\text{g/mL}$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 Definiciones:

El término “ingrediente activo” tal como se utiliza en la presente invención se refiere a la sustancia en un producto que tiene actividad biológica.

El término “excipiente”, tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier sustancia utilizada como vehículo para la administración del ingrediente activo a un sujeto, y cualquier sustancia agregada al ingrediente activo, por ejemplo, para mejorar sus propiedades de manejo o para permitir que la composición resultante pueda ser producida en una forma farmacéutica de administración oral que tenga la forma y consistencia deseadas. Los excipientes pueden incluir a manera de ilustración y no limitante agentes diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, adhesivos, humectantes, lubricantes, deslizantes, sustancias agregadas para enmascarar un mal sabor, sustancias añadidas para mejorar el aspecto de una forma farmacéutica y cualquier otra sustancia convencionalmente utilizada en la preparación de formas farmacéuticas orales.

El término “unidad de dosis” tal como se utiliza en la presente se refiere a una cantidad de una composición farmacéutica pretendida para una sola administración.

El término “forma farmacéutica de administración oral”: Significa una unidad de dosis de una composición farmacéutica pretendida para ser administrada al tracto gastrointestinal de un sujeto a través de la boca de dicho sujeto y para los propósitos de la presente invención.

El término “Vida útil”: fecha hasta la que se garantiza la estabilidad del fármaco en su envase o recipiente original, no abierto ni manipulado y conservado en condiciones adecuadas.

El término “reacción adversa” se refiere respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

El término “Perfil de disolución” se refiere a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

El término “Estabilidad mejorada” se refiere a un diseño técnico científico que se efectúa a una formulación por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil y determinan su fecha de caducidad.

El término “Activo muy soluble” se refiere a un fármaco con una solubilidad en agua del 50 al 100% en una relación 1:1 m/s.

Ahora bien, con el afán de mejorar la comprensión de esta invención, es necesario explicar los siguientes conceptos.

Estabilidad

5 En la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios” se define el concepto de estabilidad como la capacidad de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario contenido en un sistema contenedor-cierre de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas.

10 Los estudios de estabilidad son las pruebas que se efectúan a un fármaco, o medicamento por un tiempo determinado bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, para demostrar el periodo de vida útil de éstos y determinan su fecha de caducidad.

15 Dichos estudios, permiten además asignar/confirmar los periodos de caducidad/reanálisis, tiempos de permanencia a granel o productos intermedios almacenados durante el proceso, establecer las condiciones de almacenamiento y transporte, así como seleccionar el mejor sistema contenedor-cierre. Para la República Mexicana la Zona Climática reconocida para realizar estos estudios de estabilidad es la Zona Climática II (subtropical, con posible humedad
20 elevada), conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

 Previo al inicio del estudio de estabilidad se debe realizar un análisis completo del fármaco; a través de pruebas que incluyen métodos generales de análisis como:

25 *Uniformidad de dosis.* Se demuestra a través del método de Uniformidad de contenido. El cual, se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única para determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa está dentro de los límites establecidos.

30 *Disolución.* Este método se emplea para determinar la liberación de un principio activo en el medio de prueba, a partir de la forma de dosificación que lo contiene, la prueba implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz

sólido-líquido el cual, a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba.

5 *Sustancias relacionadas.* Son los compuestos similares al fármaco que pueden generarse durante su proceso de obtención.

Las pruebas que se efectúan en los estudios de estabilidad de la presente invención se definen en la NOM-073-SSA1-2015 de la siguiente manera:

10 Las condiciones del estudio de estabilidad y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco, y de conformidad con el numeral 10.9 de la NOM-073-SSA1-2015, "Cuando el estudio de estabilidad a largo plazo de al menos 3 lotes comerciales demuestre un plazo igual o mayor a 24 meses, se otorgará el periodo de caducidad correspondiente a la vida útil soportada."

15 Estudios de estabilidad a largo plazo: a los diseñados bajo condiciones de almacenaje de temperatura y humedad, que permiten comprobar de un fármaco, un medicamento o un remedio herbolario, las condiciones de almacenaje y de vida de anaquel, a través de un programa de tiempos de muestreo y de evaluación de los requisitos físicos, químicos, biológicos, que
20 comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de vida útil.

Estudios de estabilidad acelerada: Son los diseñados bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco, de un medicamento o de un remedio herbolario.

25 El principal objeto de la invención es proporcionar un proceso optimizado que evita las interacciones químicas existentes al combinar celecoxib con acetaminofén para administración oral en una sola unidad de dosificación, y resolver el problema técnico que implica la combinación de dos fármacos con diferentes dosis y características reológicas de compactación y de
30 solubilidad; de manera que se garantiza la estabilidad de un producto de liberación inmediata destinados para el tratamiento del dolor, fiebre y molestias menores de diferentes etiologías.

Al mejorar la estabilidad del producto, se aumenta la vida útil del medicamento y se disminuyen las reacciones adversas, tal y como se demuestra en el estudio clínico de fase I que presenta las incidencias de efectos adversos.

5 En consecuencia, se proporciona en este documento de invención un proceso de fabricación en el que, sorprendentemente, la selección de operaciones unitarias, el orden y el tiempo de ejecución de cada etapa, son fundamentales para controlar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos, asegurando su estabilidad de conservación a largo plazo y su disolución, de manera que cumple con las características de calidad establecidas, garantizando
10 la identidad, pureza y potencia del producto, de modo que, asegure su aptitud de uso.

Para lograrlo, se realizaron una serie de pruebas considerando un proceso de granulación por vía húmeda, encontrando que, para obtener un producto estable, bajo las especificaciones requeridas, las operaciones críticas son el tamizado, tiempo de granulación, mezclado,
15 compresión y recubrimiento. Por lo tanto, las operaciones unitarias y excipientes fueron seleccionados de acuerdo con el comportamiento y requerimientos del producto.

Las variables que mejoraron para celecoxib incluyen sus características reológicas y adhesivas y para acetaminofén se mejoraron las características reológicas y de compactación,
20 asegurando el adecuado funcionamiento del producto.

La forma farmacéutica seleccionada para dosificar los fármacos fue la de tabletas por su exactitud de dosis, también pueden ser diseñadas en forma de capleta porque facilitan la deglución y presentan el menor tamaño posible para la cantidad y peso de las mismas.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, la prueba de estabilidad se lleva a cabo durante un período de 6 meses en la condición acelerada $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ HR de acuerdo con la NOM-73.

30 La invención contempla los atributos de estabilidad de la forma de dosificación para permanecer compatible durante un periodo igual o mayor a 24 meses. Los atributos de estabilidad de la composición farmacéutica de la presente invención también se evalúan en condiciones de prueba de temperatura y humedad en la condición a largo plazo $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ HR para establecer el periodo de vida útil.

Formulación cualitativa – cuantitativa

La composición farmacéutica de la presente invención comprende celecoxib y acetaminofén como principios activos, en donde la composición farmacéutica es una tableta recubierta de liberación inmediata.

5

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica que comprende celecoxib y acetaminofén como principios activos además comprende al menos uno de un tensoactivo/humectante, un aglutinante, un diluyente, un desintegrante, un deslizante, un alcalinizante, un lubricante, un recubrimiento y un vehículo.

10

En otra realización preferida, el celecoxib se encuentra en una cantidad equivalente a una dosis de 200 mg mientras que el acetaminofén se encuentra en una cantidad a una dosis de 200 mg o 500 mg.

15

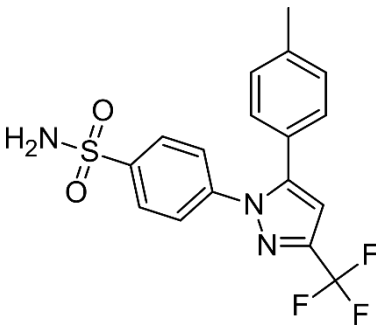
Componentes de la formulación

Los componentes de la formulación fueron seleccionados con base en su función, con la ausencia o modificación de uno de ellos no se cumple con las características de calidad establecidas. Estos componentes son:

20

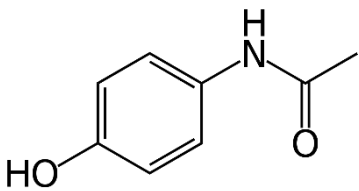
25

30

	Fármaco 1/ Nombre	Celecoxib
5	Estructura química	
	Fórmula condensada	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S
10	Peso molecular	381.372 g/mol
	Descripción	Cristales blancos sin olor y sabor característico
	Solubilidad	Muy soluble en alcohol, metanol, en acetona y en cloroformo; poco soluble en acetato de etilo; prácticamente insoluble en agua.
15	Clasificación biofarmacéutica	Pertenece al grupo II (alta permeabilidad y baja solubilidad)
	pKa	11.1
	Punto de fusión	157-158°C
20	Condiciones de almacenamiento	Conservar en un lugar seco y a una temperatura no mayor de 30°C

25

30

	Fármaco 2/Nombre	Acetaminofén
5	Estructura química	
	Fórmula condensada	C ₈ H ₉ NO ₂
	Peso molecular	151.17 g/mol
10	Descripción	Es un polvo cristalino blanco, sin olor que tiene un ligero sabor amargo.
	Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol, soluble en agua hirviendo; y en hidróxido de sodio 1 N.
	Clasificación biofarmacéutica	Pertenece al grupo III (alta solubilidad y baja permeabilidad)
15	pKa	9.38
	Punto de fusión	169-171°C
	Condiciones de almacenamiento	Debe proteger este material de la exposición a la luz. Manténgalo alejado de materiales oxidantes y guárdelo a temperatura ambiente.

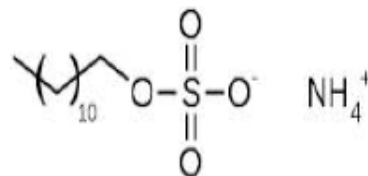
20

25

30

Laurilsulfato de sodio

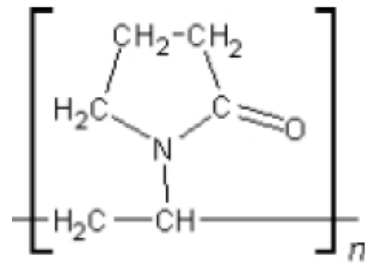
Es un humectante el cual se seleccionó a una concentración del 1.39%, es un surfactante aniónico el cual permite que el fármaco insoluble se humecte, rompiendo la tensión superficial y logrando un efecto solubilizante.



Intervalo de uso: 1 a 25%
Otros ejemplos: Poloxámeros, derivados de aceite de ricino polioxietileno, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, polioxietilen alquil éteres y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan.

Polividona K30

Es un aglutinante, el cual, se seleccionó a una concentración del 2.16%, es un aditivo de alto poder aglutinante, el cual, al absorber el agua durante la fabricación promueve la granulación de los componentes de la formulación mediante la formación de enlaces entre las partículas de los materiales, mejorando las propiedades físicas de la mezcla de polvos, como son la compactación, tamaño de partícula, densidad y flujo.

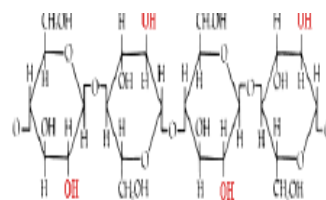


Intervalo de uso: 1 a 25%

Otros ejemplos: Polividonas en todos los grados K y sus derivados, derivados de celulosa como por ejemplo carbomeros, hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, derivados de almidón como almidón pregelatinizado y almidón de maíz.

Celulosa microcristalina PH 101

Es un diluyente que se seleccionó a una concentración del 24.21% por sus propiedades para obtener una mezcla de buenas características de compactación y flujo.

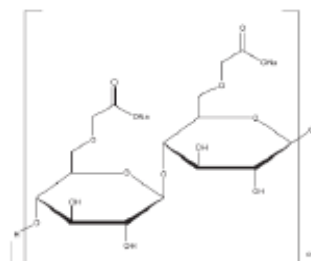


Intervalo de uso: 5 a 90%

Otros ejemplos: Derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina, derivados de fosfatos como fosfato dibásico de calcio, derivados de almidón como almidón pregelatinizado y almidón de maíz.

Croscarmelosa sódica

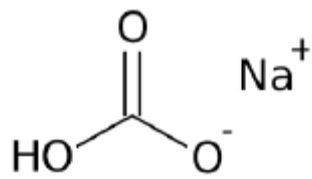
Es un desintegrante que se seleccionó en una concentración de 4.08%, ya que por su naturaleza fibrosa proporciona excelentes posibilidades de absorción de agua y su estructura química reticulada crea un producto hidrofílico insoluble y altas propiedades de hinchamiento.



Intervalo de uso: 0.5 a 15%

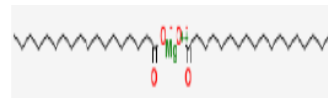
Otros ejemplos: Derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina, derivados de povidonas tales como crospovidona, plasdone, derivados de almidón como almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz.

Dioxido de Silicio Coloidal	
Es un agente deslizante que en una concentración de 0.41% mejora las características de flujo del granulado por reducción de la fricción entre las partículas, minimizando la formación de aglomerados, su mecanismo de acción es por dispersión de las cargas electrostáticas formadas en la superficie de los granulados y disminución de las fuerzas de Van Der Waals para lograr la separación de los gránulos.	SiO ₂
Intervalo de uso:	1 a 2%
Otros ejemplos: Derivados de celulosa como carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina, derivados de almidón como almidón pregelatinizado y almidón de maíz; derivados de silicatos, por ejemplo, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio y talco.	

Bicarbonato de sodio	
Es un agente alcalinizante, que en una concentración del 8.17% es adecuado para incrementar la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. La incorporación del bicarbonato genera un microambiente alcalino en la tableta que al contacto con los distintos medios del tracto gastrointestinal modifica el pH asegurando la adecuada disolución del celecoxib y por consecuencia su absorción garantizando su biodisponibilidad.	
Intervalo de uso:	10 a 50%
Otros ejemplos: Carbonato de sodio, hidróxido de calcio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio, hidróxido de potasio, dihidrato de citrato de sodio e hidróxido de sodio.	

Estearato de Magnesio

Es un agente lubricante que debido a las características de adhesividad del acetaminofén es necesaria su adición en una concentración del 0.41% para evitar el pegado entre los diferentes herramentales durante el proceso de compresión.



Intervalo de uso: 0.25 a 10%
 Otros ejemplos: Derivados de estearato como estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearatos, estearil fumarato, derivados sulfatados como por ejemplo laurilsulfato de magnesio y laurilsulfato de magnesio; Talco.

Opadry blanco YS-1-7003

Es un sistema de recubrimiento con base en el polímero hidroxipropilmetilcelulosa que en una concentración de 2.00% brinda protección y color a la combinación.



Intervalo de uso: 0.5 a 6%
 Otros ejemplos: Derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, derivados polivinílicos, como alcohol polivinílico; polietilenglicol, povidonas en todos los grados K y sus derivados.

En otra realización más preferida, la composición farmacéutica que comprende celecoxib y acetaminofén como principios activos además comprende:

- laurilsulfato de sodio como tensoactivo/humectante;

- polividona como aglutinante;
- celulosa microcristalina como diluyente;
- croscarmelosa sódica como desintegrante;
- dióxido de silicio coloidal como deslizante;
- bicarbonato de sodio como alcalinizante;
- estearato de magnesio como lubricante,
- un sistema de recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa;
- agua purificada como vehículo.

En una realización preferida de la invención el desarrollo tecnológico comprende la formulación cualitativa y cuantitativa que a continuación se describe:

mg/Tab.	Componentes	Función
200.00	Celecoxib	Fármaco
500.00	Acetaminofén	Fármaco
17.00	Lauril sulfato de sodio	Tensoactivo/Humectante
26.50	Polividona K30	Aglutinante
296.50	Celulosa microcristalina PH101	Diluyente
50.00	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
5.00	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante
100.00	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
5.00	Estearato de magnesio	Lubricante
24.50	Opadry blanco YS-1-7003	Protección y color
0.635	Agua purificada (mL)	Vehículo

En otra modalidad, la formulación se compone de:

5

10

15

mg/Tab.	Componentes	Función
200.00	Celecoxib	Fármaco
200.00	Acetaminofén*	Fármaco
11.45	Lauril sulfato de sodio	Tensoactivo/Humectante
10.60	Polividona K30	Aglutinante
105.00	Celulosa microcristalina PH101	Diluyente
28.50	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
2.00	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante
56.85	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
2.00	Estearato de magnesio	Lubricante
12.25	Opadry blanco YS-1-7003	Protección y color
0.318	Agua purificada (mL)	Vehículo

20

Respecto al sistema de recubrimiento, en una modalidad preferida es Opadry blanco YS-1-7003, el cual es un sistema de recubrimiento con base en el polímero hidroxipropilmetilcelulosa.

Esta formulación, para la fabricación de un medicamento, es útil en el tratamiento del dolor; preferentemente el dolor agudo y dolor postoperatorio.

25

Las formulaciones se preparan de manera no limitativa de acuerdo con el siguiente proceso.

Proceso de Fabricación optimizado.

30

La complejidad tecnológica radica en la combinación de dos fármacos con diferentes dosis y características reológicas, de compactación y de solubilidad; por un lado, tenemos el celecoxib, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, liposoluble, con flujo malo y adhesividad excesiva y por el otro, tenemos el acetaminofén, un fármaco antipirético y analgésico, hidrosoluble, con flujo malo y baja compactación; por lo tanto, existe la necesidad de una combinación de ambos fármacos que sea estable bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene, con una absorción y mecanismo de liberación eficaz, que

permita una analgesia y una disminución de efectos adversos, demostrando además, la no interacción farmacocinética en comparación con los monofármacos.

El proceso comprende los pasos de:

- 5
- a. mezclar los principios activos celecoxib y acetaminofén con al menos uno de un humectante, un aglutinante, un desintegrante, un deslizante y un diluyente por aproximadamente 7 minutos;
 - b. humectar con agua purificada y granular la mezcla del paso anterior;
 - 10 c. secar el gránulo obtenido en el paso anterior hasta alcanzar una humedad entre aproximadamente 1.8% y 2.0%;
 - d. agregar un aglutinante y un desintegrante, mezclar durante aproximadamente 5 minutos;
 - e. humectar con agua purificada y realizar una segunda granulación;
 - 15 f. secar el gránulo obtenido del paso anterior hasta alcanzar una humedad entre 1.3% y 1.5%;
 - g. reducir el tamaño del granulado;
 - h. agregar un desintegrante, un alcalinizante y un diluyente, mezclar durante aproximadamente 5 minutos.
 - 20 i. agregar un lubricante y mezclar durante 3 minutos;
 - j. comprimir la mezcla obtenida en el paso anterior en núcleos;
 - k. recubrir los núcleos obtenidos del paso anterior con 2.0% de recubrimiento.

25 En una modalidad en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de 200 mg de celecoxib y 500 mg de acetaminofén, los núcleos comprimidos tienen un peso de 1200 mg $\pm$ 60 mg.

30 En una modalidad en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de 200 mg de celecoxib y 200 mg de acetaminofén, los núcleos comprimidos tienen un peso de 600 mg $\pm$ 30 mg.

En una modalidad preferida, el humectante es lauril sulfato de sodio, el aglutinante es polividona, el diluyente es celulosa microcristalina, el desintegrante es croscarmelosa sódica, el

deslizante es dióxido de silicio coloidal, el alcalinizante es bicarbonato de sodio, el lubricante es estearato de magnesio y el sistema de recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa.

En una modalidad aún más preferida, el proceso para fabricar la composición farmacéutica de conformidad con la presente invención comprende los siguientes pasos:

1. Se realiza una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), de los siguientes materiales celecoxib, acetaminofén como activos y los siguientes materiales lauril sulfato de sodio (humectante), 50% de polividona K30 (aglutinante), 37.50% de croscarmelosa (desintegrante), dióxido de silicio coloidal (deslizante) y 30.0% de celulosa microcristalina PH 101.

2. A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No.1, mezclando durante 7 minutos.

3. A un equipo granulador se agrega la mezcla del paso No. 2; se humecta y se granula con agua purificada.

4. En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.3.; hasta alcanzar una humedad entre 1.8% y 2.0%.

5. Se adiciona el granulado del paso No. 4, el 50% de polividona K 30 y el 37.5% de croscarmelosa sódica.

6. Se mezcla los materiales adicionados del paso No. 5 con el granulado del paso No.4, durante 5 minutos.

7. Se realiza una segunda granulación a la mezcla del paso No. 6; se humecta y se granula con agua purificada.

8. En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.7; hasta alcanzar una humedad entre 1.3% y 1.5%.

9. Se realiza una operación de reducción de tamaño, preferiblemente por malla de 0.127 cm (0.050 pulgadas), a los gránulos obtenidos en el paso No. 8.

10. Se realiza una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), colocando 25% de croscarmelosa sódica (desintegrante), bicarbonato de sodio (alcalinizante) y el 70% de celulosa microcristalina PH101(diluyente).

11. A un mezclador de difusión se le agrega los tamizados del paso No. 9 y 10, durante 5 minutos.

12. Se realiza una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), se coloca estearato de magnesio (lubricante).

13. A un mezclador de difusión se le agrega el mezclado del paso No. 11 y el tamizado del paso No. 12, durante 3 minutos.

14. La mezcla de polvo final se comprime en núcleos.

15. A los núcleos obtenidos del paso No. 9 se les aplica un 2.0 % de recubrimiento.

5

En una modalidad preferida, la granulación es granulación húmeda.

En una modalidad en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de 200 mg de celecoxib y 500 mg de acetaminofén, los núcleos comprimidos tienen un peso de 1200 mg $\pm$ 60 mg.

10

En una modalidad en la que la composición farmacéutica comprende una dosis de 200 mg de celecoxib y 200 mg de acetaminofén, los núcleos comprimidos tienen un peso de 600 mg $\pm$ 30 mg.

15

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso descrito anteriormente tiene una dureza de 6.0-13.0 Kp y tiempo de desintegración menor a 9 minutos.

20 La fabricación se realizó considerando las características fisicoquímicas de los fármacos, para celecoxib se mejoran sus características reológicas y adhesividad y para acetaminofén se mejoran sus características reológicas y de compactación, asegurando su estabilidad y disolución.

25 En una modalidad preferida, el granulado se realiza por granulación húmeda, la cual permite obtener los gránulos en una mezcla cohesiva, opcionalmente con uno o varios excipientes.

30 Por otra parte, las etapas de mezclado aseguran la distribución homogénea de los fármacos con los excipientes de la fórmula, se favorece la solubilidad y mejora la conformación de los gránulos; también se mejora la biodisponibilidad de los fármacos.

Respecto al recubrimiento, es de conocimiento común que incrementos superiores al 1% en recubrimiento permiten la protección de sabores amargos y dan resistencia mecánica, mejora

la disolución, resistencia mecánica y mejora en general las propiedades organolépticas del producto.

5 Como resultado del proceso optimizado, se obtiene un producto que combina en una sola unidad de dosificación los fármacos celecoxib y acetaminofén, preferentemente con dosis de [200 mg/500 mg], y [200 mg/200 mg], lo cual, representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas de cada fármaco y a la diferencia en dosis de la combinación. La presente invención garantiza la obtención de un producto estable, en donde la combinación de ingredientes activos no presenta interacción farmacocinética en comparación con
10 cada fármaco por separado.

La estabilidad se presentó al momento de unir mediante puentes sólidos los dos activos, aprovechando las ventajas y desventajas de cada API, por ejemplo el celecoxib es un fármaco insoluble en agua, y adhesivo, por lo que, con la unión de un activo muy soluble (acetaminofén)
15 y no adhesivo, se mejoran las propiedades reológicas y de disolución; por el contrario el acetaminofén es un activo muy soluble e incompactable, por lo que con la unión mediante puentes sólidos con el activo insoluble (celecoxib) permitirá mejorar las propiedades reológicas y de compactabilidad. Por otro lado, la acción de un agente alcalinizante es adecuado para incrementar la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. La incorporación del alcalinizante
20 genera un microambiente alcalino en la tableta que al contacto con los distintos medios del tracto gastrointestinal modifica el pH asegurando la adecuada disolución del celecoxib y por consecuencia su absorción garantizando su biodisponibilidad.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, los diversos atributos de
25 estabilidad probados para la composición de tableta incluyen el perfil de disolución del tiempo de desintegración.

Una vez explicadas las razones por las cuales, aplicando el proceso de la presente invención, se obtendría un producto estable; a continuación, se proporciona un ejemplo de un
30 proceso de fabricación inadecuado que, ciertamente, no permiten obtener un producto estable.

Proceso de fabricación inadecuado.

Ejemplo 1. Mezclado físico.

1. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), colocando 200 mg de celecoxib, 500 mg de acetaminofén como activos y el porcentaje de los siguientes materiales: 1.87% de solubilizante, 5.40% de un primer diluyente, 3.12% de un segundo diluyente, 5.0% de un desintegrante, 0.31% de un deslizante y 0.3% de un antiadherente.
2. A un mezclador de difusión se le agregó el tamizado del paso No.1, se mezcló durante 5 minutos.
3. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas) colocando 0.61% de un lubricante.
4. A un mezclador de difusión se le agregó el mezclado del paso número 2 y el tamizado del paso No. 3, se mezcló durante 3 minutos.
5. La mezcla obtenida del paso No. 4 se procesó en una tableteadora rotativa a pesos equivalentes entre 810 y 890 mg por tableta.

Ejemplo 2. Granulación Seca:

1. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas) colocando 200 mg de celecoxib, 500 mg de acetaminofén como activos y el porcentaje de los siguientes materiales: 1.71% de solubilizante, 3.02% de un aglutinante, 4.58% de un desintegrante, 0.29% de un deslizante, y 12.09% de un diluyente.
2. A un mezclador de difusión se le agregó el tamizado del paso No.1, se mezcló durante 5 minutos.
3. Se realizó una granulación seca mediante extrusión a la mezcla del paso No. 2.
4. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.127 cm (0.050 pulgadas), a los gránulos obtenidos en el paso No. 3
5. Se realizó una operación por tamizado, preferiblemente por malla de 0.257 cm (0.062 pulgadas), colocando 0.42% de un desintegrante, 5.2% de un solubilizante y 15.0% de un diluyente.
6. A un mezclador de difusión se le agregaron los tamizados del paso No. 4 y 5, se mezcló durante 5 minutos.

7. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), colocando 1.0% de lubricante.

8. A un mezclador de difusión se le agregó el mezclado del paso No. 6 y el tamizado del paso No. 7, se mezcló durante 3 min.

5 9. La mezcla obtenida del paso No. 8 es tableteada en una tableteadora rotativa a pesos equivalentes entre 950 mg y 1050 mg por tableta.

Ejemplo 3. Granulación húmeda de cada activo:

10 1. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), para homogeneizar el tamaño de partícula de los fármacos y materiales, colocando 200 mg de celecoxib y el porcentaje de los siguientes materiales 0.97% de un humectante, 1.62% de un aglutinante, 0.44% de un desintegrante, 0.17% de un deslizante y 2.81% de un diluyente.

15 2. A un mezclador de difusión se le agregó el tamizado del paso No. 1, se mezcló durante 5 minutos.

3. Se realizó una granulación húmeda de la mezcla de polvos del paso No. 2 obteniendo una humedad menor a 0.7%.

4. Se realizó una operación de reducción de tamaño, preferiblemente por malla de 0.127 cm (0.050 pulgadas) a los gránulos obtenidos en el paso No. 3.

20 5. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas) colocando 500 mg de acetaminofén y el porcentaje de los siguientes materiales 0.98% de un humectante, 1.63% de un aglutinante, 0.43% de un desintegrante, 0.16% de un deslizante y 2.81% de un diluyente.

25 6. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.157 cm (0.062 pulgadas), colocando 1.02% de un desintegrante, 4.08% de un solubilizante y 16.95% de un diluyente.

7. A un mezclador de difusión se le agregó el tamizado del paso No. 6, se mezcló durante 5 minutos.

30 8. Se realizó una granulación húmeda a la mezcla de polvos del paso No. 7, obteniendo una humedad entre 2.0% y 2.7%.

9. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla de 0.127 cm (0.050 pulgadas), a los gránulos obtenidos en el paso No. 8.

10. A un mezclador de difusión se le agregaron los tamizados del paso No. 4 y paso No. 9, se mezcló durante 5 minutos.

11. Se realizó una operación de tamizado, preferiblemente por malla 0.157 cm (0.062 pulgadas), colocó 0.33% de un lubricante.

12. A un mezclador de difusión se le agregó el mezclado del paso No. 10 y el mezclado del paso No. 11, se mezcló durante 3 minutos.

5 13. La mezcla obtenida del paso No. 8, se procesó en una tableteadora rotativa a pesos equivalentes entre 760 y 840 mg por tableta.

A continuación, se describen las operaciones unitarias que no dan un producto estable:

10 Mezclado físico: La alta adhesividad del activo celecoxib, provoca problemas en las propiedades reológicas y respecto al activo acetaminofén, su baja compactabilidad provoca baja resistencia mecánica.

15 Granulación seca: de igual forma la alta adhesividad del activo celecoxib, provoca problemas reológicos con ambos activos.

20 Granulación Húmeda (en un proceso inadecuado): Se realiza por separado los dos activos (como monofármacos), después se unen en una sola mezcla y se comprimen. Esta operación unitaria por separado no proporciona un producto estable, además de no cumplir con los perfiles de disolución de cada activo.

25 Ya que se han contrastado los resultados con modalidades donde no se obtiene la estabilidad reclamada en la presente invención; y una vez descrita la invención mediante modalidades preferidas de la misma, se debe entender que pueden realizarse variaciones de ésta por una persona con conocimientos medios en la materia, sin que tales modificaciones se aparten del alma de la presente invención. Por lo tanto, tales modificaciones, se contemplan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones:

30 ***Estudio de estabilidad a Largo Plazo (30 °C ± 2 °C/75% HR ± 5% HR) para Celecoxib/Acetaminofén [200 mg /200 mg]***

A continuación, se muestran los resultados de estabilidad a largo plazo para los Lotes DFF1912-01, DFF1912-02 y DFF1912-03 (30°C ± 2 °C / 75% ± 5% HR).

5

10

15

20

25

30

Lote: DFF1912-01									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
Descripción	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido CELECOXIB	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	96.33%	96.42%	98.48%	98.84%	99.11%	102.31%	98.64%
		M2	96.63%	96.85%	97.65%	99.06%	99.11%	101.77%	99.04%
		M3	96.39%	96.15%	98.97%	98.78%	99.24%	102.05%	96.75%
			96.4%	96.5%	98.4%	98.9%	99.2%	102.0%	98.1%
		DS	0.16%	0.37%	0.68%	0.15%	0.08%	0.26%	1.24%
		M1	192.65	192.84	196.96	197.68	198.22	204.62	197.28
		M2	193.26	193.70	195.31	198.12	198.22	203.54	198.07
		M3	192.78	192.30	197.94	197.56	198.48	204.10	193.50
			192.9	192.9	196.7	197.8	198.3	204.1	196.3
Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	98.10%	97.75%	100.27%	99.25%	98.24%	102.27%	99.49%
		M2	98.22%	98.82%	99.41%	99.04%	98.23%	101.19%	100.45%
		M3	97.91%	98.23%	100.46%	99.15%	98.36%	101.33%	98.20%
			98.1%	98.3%	100.1%	99.1%	98.3%	101.6%	99.4%
		DS	0.16%	0.54%	0.56%	0.11%	0.07%	0.58%	1.14%
		M1	196.19	195.50	200.54	198.50	196.48	204.54	198.97
		M2	196.45	197.64	198.82	198.08	196.46	202.38	200.91
		M3	195.82	196.46	200.93	198.30	196.72	202.66	196.40
			196.2	196.5	200.1	198.3	196.6	203.2	198.8
Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos	M1	100.48%	97.98%	95.25%	99.88%	98.87%	98.33%	91.55%
		M2	97.71%	97.77%	97.51%	97.28%	99.25%	95.87%	94.69%
		M3	100.26%	99.10%	93.69%	99.90%	100.92%	98.53%	94.82%
		M4	101.73%	96.81%	94.83%	98.42%	95.47%	92.84%	98.75%

Lote: DFF1912-01									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.02%
	No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%	0.02%
10									
15	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
20	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
25	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
	Contenido de agua	X20	3.31%	3.59%	3.99%	3.45%	3.35%	4.14%	3.67%
	Dureza	X10	19.2 Kp	19.2 Kp	21.5 Kp	22.4 Kp	19.4 Kp	21.2 Kp	21.0 Kp

Lote: DFF1912-02										
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021	
Descripción	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta	
			biconvexa	biconvexa	biconvexa	biconvexa	biconvexa	biconvexa	biconvexa	biconvexa
			recubierta	recubierta	recubierta	recubierta	recubierta	recubierta	recubierta	recubierta
			de color	de color	de color	de color	de color	de color	de color	de color
			blanco, lisa	blanco, lisa	blanco, lisa	blanco, lisa	blanco, lisa	blanco, lisa	blanco, lisa	blanco, lisa
			en	en	en	en	en	en	en	en
			ambas caras	ambas caras	ambas caras	ambas caras	ambas caras	ambas caras	ambas caras	
Contenido CELECOXIB	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	96.17%	97.88%	99.34%	98.67%	99.80%	103.63%	97.26%	
			M2	96.31%	99.26%	99.69%	98.72%	99.76%	102.38%	98.64%
		M3	98.87%	100.35%	100.11%	98.79%	99.88%	102.28%	97.73%	
			M	96.1%	99.2%	99.7%	98.7%	99.8%	102.8%	97.9%
		DS	0.24%	1.25%	0.39%	0.06%	0.06%	0.73%	0.72%	
			M1	192.35	195.76	198.68	197.34	199.60	207.26	194.53
		M2		192.62	198.52	199.38	197.44	199.52	204.76	197.29
		M3		191.73	200.70	200.22	197.58	199.76	204.56	195.46
		M		192.2	198.3	199.4	197.5	199.6	205.5	195.8
		Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.57%	101.37%	100.62%	99.02%	99.16%	102.68%
M2	97.77%				102.58%	101.09%	99.03%	99.03%	101.69%	99.36%
M3	97.28%			103.82%	103.21%	100.12%	99.20%	101.82%	99.09%	
	M			97.5%	102.6%	101.6%	99.4%	99.1%	102.1%	99.2%
DS	0.25%			1.19%	1.36%	0.64%	0.09%	0.53%	0.20%	
	M1			195.13	202.74	201.24	198.04	198.32	205.36	197.98
M2				195.54	205.16	202.18	198.06	198.06	203.38	198.73
M3				194.57	207.64	206.43	200.24	198.40	203.64	198.18
M				195.1	205.2	203.3	198.8	198.3	204.1	198.3
Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos			M1	94.51%	101.22%	94.34%	101.10%	96.11%	100.98%
		M2	91.34%	72.39%	108.08%	97.29%	95.42%	96.61%	100.92%	
		M3	96.33%	93.26%	97.08%	100.91%	96.88%	100.15%	98.76%	
		M4	94.09%	101.22%	98.91%	97.33%	96.32%	100.95%	99.56%	
		M5	91.76%	97.59%	95.60%	100.81%	95.28%	97.71%	100.49%	
		M6	89.14%	99.94%	95.23%	97.89%	96.78%	97.73%	98.44%	

5

10

15

20

25

30

Lote: DFF1912-02									
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5		$\bar{M}$	92.9%	94.3%	98.2%	99.2%	96.1%	99.0%	98.0%
		DS	2.79%	11.81%	5.19%	1.91%	0.70%	1.92%	4.19%
10	Disolución ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos	M1	98.83%	101.31%	88.13%	97.46%	99.46%	99.58%	99.53%
		M2	92.16%	101.24%	95.90%	94.52%	92.61%	88.82%	97.05%
		M3	99.58%	102.56%	99.29%	97.39%	100.17%	97.23%	96.22%
		M4	96.96%	99.02%	98.55%	94.41%	91.73%	97.12%	101.55%
		M5	95.79%	96.83%	97.16%	97.47%	92.86%	94.99%	102.22%
		M6	95.06%	94.34%	97.83%	94.53%	92.03%	95.61%	99.99%
		$\bar{M}$	96.4%	99.2%	96.1%	96.0%	94.8%	95.6%	99.4%
		DS	2.80%	3.16%	4.26%	1.69%	4.12%	3.83%	2.40%
15	Impurezas orgánicas	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%
		No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%
		No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.02%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
		No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.05%	0.04%	0.02%	0.03%
20	Impurezas orgánicas	No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
25	Impurezas orgánicas								
30	Impurezas Orgánicas								

Lote: DFF1912-02									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.01%	0.00%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%
	No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.03%	0.02%	0.01%	0.03%
15	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
20	Contenido de agua	X20	3.25%	3.61%	4.01%	3.52%	3.25%	4.14%	3.56%
25	Dureza	X10	19.8 Kp	17.8 Kp	21.6 Kp	21.7%	19.3 Kp	21.7 Kp	19.1 Kp

Lote: DFF1912-03									
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5 Descripción	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
10	Contenido CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	95.90%	99.37%	99.02%	98.82%	100.01%	103.87%	101.37%
15		M2	96.23%	99.24%	98.41%	98.92%	100.10%	102.92%	98.47%
		M3	96.25%	97.77%	99.94%	99.08%	99.96%	102.31%	101.81%
		$\bar{M}$	96.1%	98.8%	99.1%	98.9%	100.0%	103.0%	100.5%
		DS	0.20%	0.90%	0.78%	0.13%	0.07%	0.76%	1.81%
		M1	191.80	198.74	198.04	197.64	200.02	207.74	202.75
		M2	192.46	198.48	196.82	197.84	200.20	205.84	196.93
		M3	192.49	195.54	199.88	198.16	199.92	204.62	203.62
		$\bar{M}$	192.2	197.6	198.2	197.9	200.0	206.1	201.1
20	Contenido ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.83%	102.80%	99.82%	99.04%	99.31%	103.21%	102.89%
25		M2	98.14%	103.24%	99.34%	99.04%	99.74%	102.13%	100.05%
		M3	98.10%	100.67%	100.85%	99.49%	99.14%	101.62%	103.56%
		$\bar{M}$	98.0%	102.2%	100.0%	99.2%	99.4%	102.3%	102.2%
		DS	0.17%	1.35%	0.77%	0.26%	0.31%	0.79%	1.82%
		M1	195.66	205.60	199.64	198.08	198.62	206.42	205.78
		M2	196.27	206.48	198.67	198.08	199.48	204.26	200.10
		M3	196.20	201.34	201.70	198.98	198.28	203.24	207.12
		$\bar{M}$	196.0	204.5	200.0	198.4	198.8	204.6	204.3
30	Disolución CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	91.15%	101.18%	97.37%	96.60%	98.58%	97.17%	100.30%
		M2	88.44%	99.09%	95.34%	99.15%	94.35%	98.86%	99.40%
		M3	90.72%	96.11%	93.18%	96.18%	76.36%	98.18%	101.98%
		M4	88.59%	100.09%	94.08%	98.52%	98.70%	95.41%	99.82%
		M5	88.15%	99.77%	81.20%	96.13%	94.66%	93.62%	99.65%
		M6	87.16%	89.41%	96.13%	98.47%	98.45%	85.22%	99.29%
		$\bar{M}$	89.0%	97.6%	92.9%	97.5%	93.52%	94.7%	100.1%

Lote: DFF1912-03									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	Disolución ACETAMINOFÉN	DS	1.75%	4.47%	6.37%	1.39	9.24%	5.32%	1.00%
		M1	95.40%	97.86%	96.81%	97.36%	88.54%	99.17%	101.79%
		M2	90.00%	97.04%	82.54%	98.51%	89.56%	98.47%	102.05%
		M3	92.55%	97.74%	94.10%	97.27%	95.57%	95.24%	101.85%
		M4	94.43%	96.12%	97.92%	102.99%	89.67%	101.59%	101.58%
		M5	96.04%	99.98%	96.93%	97.23%	90.50%	99.00%	100.98%
		M6	97.48%	98.20%	98.31%	104.17%	95.89%	96.75%	101.71%
		M	94.3%	97.8%	94.4%	99.6%	91.6%	98.4%	101.7%
		DS	2.84%	1.32%	6.37%	3.16%	3.54%	2.22%	0.36%
		DS	2.84%	1.32%	6.37%	3.16%	3.54%	2.22%	0.36%
15	Impurezas orgánicas	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%
		No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%
		No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.01%
		No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.06%	0.04%	0.03%	0.01%	0.03%
25	Impurezas Orgánicas	No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
		No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.01%
		No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%
30	Impurezas Orgánicas	No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%
		No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%

Lote: DFF1912-03									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5 10 15	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
20	Contenido de agua	X20	3.35%	3.46%	4.16%	3.67%	3.68%	4.45%	3.05%
	Dureza	X10	20.0 Kp	18.4 Kp	21.2 Kp	23.0%	20.0 Kp	22.0 Kp	19.8 Kp

Estudio de estabilidad a Largo Plazo (30 °C ± 2 °C/75% HR ± 5% HR) para Celecoxib/Acetaminofén [200 mg /500 mg]

Se presentan los resultados obtenidos para los lotes **DFF1911-13, DFF1911-14 y DFF1911-15** a 24 meses en estabilidad a Largo plazo (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR).

Lote: DFF1911-13									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
Descripción	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido CELECOXIB	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.36%	98.75%	97.51%	100.55%	98.55%	99.39%	96.48%
		M2	97.72%	98.20%	99.12%	100.64%	98.58%	99.42%	98.62%
		M3	97.53%	98.74%	97.85%	100.72%	98.67%	99.94%	96.82%
		$\bar{M}$	97.5%	98.6%	98.2%	100.6%	98.6%	99.6%	97.3%
		DS	0.19%	0.32%	0.86%	0.08%	0.06%	0.31%	1.18%
		M1	194.72	197.50	195.02	201.10	197.10	198.78	192.97
		M2	195.45	196.40	198.23	201.28	197.16	198.84	197.25
		M3	195.06	197.48	195.71	201.44	197.34	199.88	193.63
		$\bar{M}$	195.1	197.1	196.3	201.3	197.2	199.2	194.6
		DS	0.05%	0.35%	0.64%	0.04%	0.47%	0.28%	0.05%
Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M1	97.11%	98.13%	98.77%	98.62%	98.83%	97.18%	97.78%
		M2	97.19%	97.44%	99.51%	98.67%	98.01%	97.25%	97.72%
		M3	97.11%	97.85%	98.26%	98.60%	98.05%	97.68%	97.68%
		$\bar{M}$	97.1%	97.8%	98.8%	98.6%	98.3%	97.4%	97.7%
		DS	0.05%	0.35%	0.64%	0.04%	0.47%	0.28%	0.05%
		M1	485.56	490.65	493.83	493.10	494.15	485.90	488.89
		DS	0.05%	0.35%	0.64%	0.04%	0.47%	0.28%	0.05%

Lote: DFF1911-13									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5		M2	486.96	487.20	497.54	493.35	490.05	486.25	488.61
		M3	485.55	489.25	491.29	493.00	490.25	488.40	488.40
		$\bar{M}$	485.7	489.0	494.2	493.2	491.5	486.9	488.6
10	Disolución CELECOXIB	M1	100.53%	104.17%	96.22%	99.41%	97.57%	99.86%	92.38%
		M2	100.25%	103.18%	93.67%	99.79%	96.34%	97.80%	94.72%
		M3	96.05%	101.63%	93.88%	99.26%	96.58%	98.79%	93.80%
		M4	98.73%	103.60%	93.85%	99.97%	98.12%	98.20%	98.32%
		M5	102.68%	103.32%	96.45%	99.46%	96.85%	99.22%	95.52%
		M6	92.27%	99.88%	97.32%	100.34%	97.88%	101.03%	97.08%
		$\bar{M}$	98.4%	102.63%	95.2%	99.7%	97.2%	99.2%	95.3%
		DS	3.79%	1.55%	1.69%	0.41%	0.76%	1.18%	2.27%
15	Disolución ACETAMINOFÉN	M1	97.77%	102.03%	98.28%	95.59%	92.87%	90.01%	89.79%
		M2	97.50%	98.16%	99.04%	96.56%	99.54%	93.02%	95.43%
		M3	100.90%	97.21%	98.32%	94.20%	91.81%	93.77%	95.20%
		M4	100.18%	94.72%	101.83%	96.54%	91.95%	95.29%	96.13%
		M5	102.76%	95.45%	97.51%	96.57%	92.48%	95.63%	94.88%
		M6	101.35%	95.95%	99.30%	94.59%	99.67%	94.32%	92.65%
		$\bar{M}$	100.1%	97.3%	99.1%	95.7%	94.7%	93.7%	94.0%
		DS	2.07%	2.72%	1.52%	1.11%	4.02%	2.17%	2.53%
20									
25	Impurezas orgánicas CELECOXIB	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.00%	No detectado
		No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.00%	No detectado
		No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.03%	0.04%	0.01%	0.01%
30									

Lote: DFF1911-13									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.08%	0.08%	0.02%	0.00%	0.03%
10	No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	No detectado
	No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.01%	0.00%	0.01%
	No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%	0.02%	0.01%	0.02%
15	Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
20		Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
25		Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
30	Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.42%	3.95%	4.14%	4.13%	3.80%	4.27%

Lote: DFF1911-13									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
Dureza	No más de 50.0 Kp	X10	26.2 Kp	24.9 Kp	28.2 Kp	24.6 Kp	25.5 Kp	30.9 Kp	25.0 Kp

5

10

15

20

25

30

Lote: DFF1911-14									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
Descripción	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido CELECOXIB	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.88%	99.97%	97.79%	101.55%	100.24%	97.06%	99.49%
		M2	97.04%	100.04%	97.94%	98.35%	97.09%	96.79%	98.08%
		M3	97.22%	99.01%	97.72%	101.43%	100.10%	95.55%	98.92%
			97.4%	99.7%	97.8%	100.4%	99.1%	96.5%	98.8%
		DS	0.46%	0.58%	0.12%	1.81%	1.79%	0.83%	0.72%
		mg/Tableta	M1	195.76	199.94	195.58	203.10	200.48	194.12
			M2	194.08	200.08	195.88	196.70	194.18	193.58
			M3	194.43	198.02	195.43	202.86	200.20	191.10
				194.8	199.3	195.6	200.9	198.3	192.9
Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M1	97.46%	99.26%	98.37%	102.42%	101.34%	96.06%	98.93%
		M2	96.77%	99.28%	98.69%	99.12%	98.07%	95.94%	98.80%
		M3	96.95%	98.13%	98.56%	102.14%	101.08%	94.83%	99.94%
			97.1%	98.9%	98.5%	101.2%	100.2%	95.6%	99.2%
		DS	0.37%	0.66%	0.16%	1.81%	1.81%	0.71%	0.63%
		mg/Tableta	M1	487.28	496.30	491.86	512.10	506.70	480.30
			M2	483.84	496.40	493.47	495.60	490.35	479.70
			M3	484.73	490.65	492.82	510.70	505.40	474.15
				485.3	494.5	492.7	506.1	500.8	478.1
Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos	M1	94.11%	99.63%	96.86%	98.43%	94.31%	97.42%	92.98%
		M2	97.30%	98.83%	95.70%	100.46%	102.49%	98.71%	92.22%
		M3	94.79%	99.71%	97.15%	98.56%	99.58%	96.31%	92.12%
		M4	94.47%	102.35%	93.85%	100.43%	99.35%	97.43%	96.61%
		M5	96.51%	99.49%	92.84%	98.51%	101.17%	96.88%	94.41%
		M6	97.60%	95.69%	91.88%	100.13%	98.12%	101.25%	91.94%
			95.8%	99.3%	94.7%	99.4%	99.2%	98.0%	93.4%

5

10

15

20

25

30

Lote: DFF1911-14									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
10	Contenido de agua	X20	3.35%	3.78%	4.19%	3.96%	3.59%	4.01%	4.03%
	Dureza	X10	25.7 Kp	24.0 Kp	25.3 Kp	24.4 Kp	26.5 Kp	32.6 Kp	27.0 Kp

15

20

25

30

Lote: DFF1911-15									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
Descripción	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido CELECOXIB	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	98.33%	97.16%	97.23%	100.87%	99.21%	98.64%	96.49%
		M2	97.24%	97.12%	97.59%	100.56%	99.22%	98.57%	97.76%
		M3	99.16%	96.89%	97.48%	100.61%	99.28%	97.94%	96.62%
		$\bar{M}$	98.2%	97.1%	97.4%	100.7%	99.2%	98.4%	97.0%
		DS	0.98%	0.15%	0.19%	0.17%	0.04%	0.39%	0.72%
		M1	196.66	194.32	194.45	201.74	198.42	197.28	192.98
		M2	194.49	194.24	195.19	201.12	198.44	197.14	195.52
		M3	198.33	193.78	194.95	201.22	198.56	195.88	193.23
		$\bar{M}$	196.5	194.1	194.9	201.4	198.5	196.8	193.9
		DS	0.98%	0.76%	0.20%	0.23%	0.10%	0.84%	0.49%
Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M1	98.00%	99.69%	98.43%	98.96%	98.58%	99.65%	97.90%
		M2	96.90%	98.74%	98.70%	98.58%	98.46%	98.89%	98.24%
		M3	98.81%	100.22%	98.33%	98.55%	98.65%	98.00%	97.29%
		$\bar{M}$	97.9%	99.6%	98.5%	98.7%	98.6%	98.8%	97.8%
		DS	0.98%	0.76%	0.20%	0.23%	0.10%	0.84%	0.49%
		M1	490.00	498.45	492.13	494.80	492.90	498.25	489.52
		M2	484.51	493.70	493.51	492.90	492.30	494.45	491.21
		M3	484.04	501.10	491.66	492.75	493.25	490.00	486.46
		$\bar{M}$	489.5	497.8	492.4	493.5	492.8	494.2	489.1
		DS	0.98%	0.76%	0.20%	0.23%	0.10%	0.84%	0.49%
Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos	M1	91.89%	101.78%	96.22%	98.63%	96.51%	99.62%	96.14%
		M2	96.75%	100.10%	95.65%	97.03%	96.39%	101.97%	90.10%
		M3	93.83%	100.56%	98.16%	98.30%	96.72%	97.31%	95.05%
		M4	92.77%	101.15%	99.25%	97.02%	98.01%	98.38%	94.75%

[illegible]

Lote: DFF1911-15									
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
			19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.01%	0.00%	0.01%	0.00%	0.02%
	No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%	0.02%	0.00%	0.02%
10	Cuenta de Mesófilos aerobios	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
	No más de 10 ³ UFC/g								
	Hongos filamentosos y Levaduras	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g
15	No más de 10 ² UFC/g								
	Ausencia de patógenos	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
20	<i>Escherichia coli</i>								
	Contenido de agua	X20	3.43%	3.85%	4.31%	4.43%	3.97%	4.46%	4.02%
25	Dureza	X10	27.3 Kp	26.2 Kp	26.1 Kp	28.2 Kp	26.6 Kp	28.9 Kp	27.4 Kp
	No más de 50.0 Kp								

Estudio de estabilidad acelerada (40 °C ± 2 °C/75% HR ± 5% HR) para Celecoxib/Acetaminofén [200 mg /200 mg]

- 5 Los lotes **DFF1912-01, DFF1912-02 y DFF1912-03** del producto **Celecoxib – Acetaminofén 200 mg / 200 mg Tabletas**, sometidos a la condición de estabilidad acelerada (40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR) durante 6 meses, demostraron conservar sus características químicas y físicas dentro de las especificaciones establecidas; por lo que se asegura su Calidad, Eficacia y Seguridad.

Lote: DFF1912-01						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Descripción	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido	CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	96.33%	98.03%	98.07%	98.71%
		M2	96.63%	97.36%	97.18%	98.18%
		M3	96.39%	98.33%	97.99%	99.14%
		$\bar{M}$	96.4%	97.9%	97.8%	98.7%
		DS	0.16%	0.51%	0.51%	0.49%
		M1	192.65	196.06	196.14	197.42
		M2	193.26	194.72	194.36	196.37
		M3	192.78	196.66	195.98	198.28
		$\bar{M}$	192.9	195.8	195.5	197.4
Contenido	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	98.10%	99.20%	100.04%	99.88%
		M2	98.22%	99.86%	99.74%	99.45%
		M3	97.91%	99.78%	100.15%	100.40%
		$\bar{M}$	98.1%	99.6%	100.0%	99.9%
		DS	0.16%	0.36%	0.21%	0.48%
		M1	196.19	198.40	200.08	199.77
		M2	196.45	199.72	199.48	198.89
		M3	195.82	199.56	200.30	200.81
		$\bar{M}$	196.2	199.2	200.0	199.8

Lote: DFF1912-01						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	100.48%	89.93%	93.92%	93.85%
		M2	97.71%	91.56%	99.36%	96.87%
		M3	100.26%	91.69%	96.92%	77.03%
		M4	101.73%	92.79%	71.91%	83.52%
		M5	108.33%	93.19%	89.88%	96.88%
		M6	101.12%	94.54%	95.42%	98.41%
		$\bar{M}$	101.6%	92.3%	91.2%	91.1%
		DS	3.52%	1.72%	10.94%	9.61%
Disolución	ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos	M1	93.80%	97.29%	96.37%	96.74%
		M2	97.04%	96.72%	95.40%	95.71%
		M3	88.47%	96.85%	95.10%	92.03%
		M4	92.13%	97.56%	95.83%	95.31%
		M5	94.12%	98.10%	94.46%	96.09%
		M6	95.54%	98.67%	91.76%	98.04%
		$\bar{M}$	93.5%	97.5%	94.8%	95.7%
		DS	3.18%	0.77%	0.72%	2.11%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.00%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%
	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.06%	0.08%
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

Lote: DFF1912-01						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	4-Aminofenol					
	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.03%
Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 100 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.31%	3.73%	3.56%	4.21%
Dureza	No más de 30.0 Kp	X10	19.2 Kp	20.3 Kp	20.9 Kp	22.7 Kp

Lote: DFF1912-02						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Descripción	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido	CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	96.17%	98.66%	98.48%	97.58%
		M2	96.31%	99.09%	99.24%	99.76%
		M3	98.87%	100.11%	98.22%	98.76%
		$\bar{M}$	96.1%	99.3%	98.7%	98.7%
		DS	0.24%	0.75%	0.54%	1.10%
		M1	192.35	197.32	196.96	195.17
		M2	192.62	198.18	198.48	199.52
		M3	191.73	200.22	196.44	197.52
		$\bar{M}$	192.2	198.6	197.3	197.4
Contenido	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.57%	101.25%	100.88%	98.68%
		M2	97.77%	102.17%	102.26%	101.28%
		M3	97.28%	101.78%	100.64%	100.43%
		$\bar{M}$	97.5%	101.7%	101.3%	100.1%
		DS	0.25%	0.46%	0.87%	1.33%
		M1	195.13	202.50	201.76	197.36
		M2	195.54	204.34	204.52	202.57
		M3	194.57	203.56	201.28	200.87
		$\bar{M}$	195.1	203.5	202.5	200.3
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	94.51%	92.95%	97.81%	103.00%
		M2	91.34%	94.23%	95.92%	89.80%
		M3	96.33%	88.56%	96.73%	98.92%
		M4	94.09%	95.51%	91.76%	92.93%
		M5	91.76%	79.57%	96.56%	80.64%
		M6	89.14%	92.08%	96.31%	79.09%
		$\bar{M}$	92.9%	88.8%	95.9%	90.7%
		DS	2.79%	6.24%	2.19%	10.58%
Disolución	ACETAMINOFÉN	M1	98.83%	98.07%	96.07%	95.29%

Lote: DFF1912-02						
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	Q = 75.0% en 30 minutos	M2	92.16%	100.56%	92.04%	96.03%
		M3	99.58%	100.56%	97.59%	94.38%
		M4	96.96%	99.35%	94.40%	97.55%
		M5	95.79%	99.10%	95.24%	97.60%
		M6	95.06%	100.46%	91.75%	97.95%
		$\bar{M}$	96.4%	99.7%	94.5%	96.5%
		DS	2.80%	1.02%	2.42%	1.51%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%
	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.05%	0.08%
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.03%

Lote: DFF1912-02						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 100 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.25%	3.71%	3.48%	4.37%
Dureza	No más de 30.0 Kp	X10	19.8 Kp	19.7 Kp	20.6 Kp	23.1 Kp

Lote: DFF1912-03						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Descripción	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta biconvexa recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido	CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	95.90%	98.46%	99.59%	98.19%
		M2	96.23%	99.01%	99.98%	98.40%
		M3	96.25%	99.38%	99.17%	99.36%
		M	96.1%	99.0%	99.6%	98.7%
		DS	0.20%	0.47%	0.41%	0.64%
		M1	191.80	196.92	199.18	196.37
		M2	192.46	198.02	199.96	196.81
		M3	192.49	198.76	198.34	198.73
		M	192.2	197.9	199.2	197.3
Contenido	ACETAMINOFÉN	M1	97.83%	100.95%	103.30%	100.02%

Lote: DFF1912-03							
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses	
		No.	19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020	
	90.0% a 110.0%	M2	98.14%	102.69%	103.88%	99.71%	
	200.0 mg / Tableta	M3	98.10%	103.44%	102.63%	101.22%	
		$\bar{M}$	98.0%	102.4%	103.3%	100.3%	
		DS	0.17%	1.25%	0.60%	0.80%	
			M1	195.66	201.90	206.60	200.03
			M2	196.27	205.38	207.76	199.41
			M3	196.20	206.88	205.26	202.45
			$\bar{M}$	196.0	204.7	206.5	200.6
		Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	91.15%	93.02%	93.16%
	M2			88.44%	94.82%	92.83%	95.99%
M3	90.72%			94.63%	89.42%	91.74%	
M4	88.59%			99.11%	97.11%	93.03%	
M5	88.15%			95.43%	95.50%	96.88%	
M6	87.16%			92.21%	92.84%	91.08%	
$\bar{M}$	89.0%			94.9%	93.5%	93.8%	
DS	1.75%			2.53%	2.82%	2.46%	
Disolución	ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos			M1	95.40%	96.38%	100.26%
		M2	90.00%	98.18%	98.22%	97.64%	
		M3	92.55%	97.27%	100.32%	95.38%	
		M4	94.43%	99.01%	94.65%	98.95%	
		M5	96.04%	101.30%	98.41%	96.81%	
		M6	97.48%	99.66%	100.07%	96.84%	
		$\bar{M}$	94.3%	98.6%	98.7%	97.5%	
		DS	2.84%	1.78%	2.20%	1.53%	
		Impurezas orgánicas	CELECOXIB No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%
CELECOXIB No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20		0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	

Lote: DFF1912-03						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	CELECOXIB No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%
	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.04%	0.06%	0.08%
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.03%
Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 100 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.35%	3.54%	3.60%	4.04%
Dureza	No más de 30.0 Kp	X10	20.0 Kp	19.6 Kp	20.1 Kp	21.2 Kp

Estudio de estabilidad acelerada (40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR) para Celecoxib/Acetaminofén [200 mg /500 mg]

Se presentan los resultados obtenidos para los lotes **DFF1911-13, DFF1911-14 y DFF1911-15 celecoxib – acetaminofén 200 mg / 500 mg Tabletas** a 6 meses en estabilidad Acelerada (40 °C ± 2 °C / 75% HR ± 5% HR).

Lote: DFF1911-13						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Descripción	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido	CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.36%	97.62%	95.45%	97.56%
		M2	97.72%	98.09%	96.55%	97.95%
		M3	97.53%	99.13%	98.10%	98.77%
			97.5%	98.3%	96.7%	98.1%
		DS	0.19%	0.79%	1.37%	0.63%
		M1	194.72	195.24	190.90	195.11
		M2	195.45	196.18	193.10	195.91
		M3	195.06	198.26	196.20	197.54
		M	195.1	196.6	193.4	196.2
Contenido	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M1	97.11%	97.19%	95.95%	98.60%
		M2	97.19%	98.50%	96.93%	98.49%
		M3	97.11%	98.78%	97.62%	99.37%
		M	97.1%	98.2%	96.8%	98.8%
		DS	0.05%	0.86%	0.87%	0.48%
		M1	485.56	485.95	479.75	493.02
		M2	486.96	492.50	484.65	492.44
		M3	485.55	493.90	488.10	496.84
		M	485.7	490.8	484.2	494.1
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en	M1	100.53%	97.18%	100.58%	95.66%
		M2	100.25%	96.83%	99.39%	93.94%

Lote: DFF1911-13						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	60 minutos	M3	96.05%	96.44%	100.21%	92.68%
		M4	98.73%	96.79%	98.66%	93.33%
		M5	102.68%	99.52%	100.25%	90.61%
		M6	92.27%	97.75%	95.13%	91.90%
		$\bar{M}$	98.4%	97.4%	99.0%	93.0%
		DS	3.79%	1.15%	2.06%	1.86%
Disolución	ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos	M1	97.77%	94.47%	89.64%	97.13%
		M2	97.50%	95.94%	92.55%	91.84%
		M3	100.90%	95.46%	89.85%	95.77%
		M4	100.18%	92.46%	92.60%	81.99%
		M5	102.76%	96.08%	96.39%	91.17%
		M6	101.35%	96.05%	96.33%	91.08%
		$\bar{M}$	100.1%	95.4%	92.9%	91.5%
		DS	2.07%	1.55%	3.20%	5.8%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.02%	0.01%	0.02%
	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.05%	0.10%
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

Lote: DFF1911-13						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.01%	0.01%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.00%	0.02%	0.03%
Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 100 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.42%	4.02%	3.86%	4.57%
Dureza	No más de 30.0 Kp	X10	26.2 Kp	25.3 Kp	27.0 Kp	26.0 Kp

Lote: DFF1911-14						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Descripción	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido	CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.88%	98.82%	95.92%	98.04%
		M2	97.04%	98.22%	94.06%	97.37%
		M3	97.22%	96.65%	96.49%	97.71%
		$\bar{M}$	97.4%	97.9%	95.5%	97.7%
		DS	0.46%	1.15%	1.33%	0.34%
		M1	195.76	197.64	191.84	196.08
		M2	194.08	196.44	188.12	194.74
		M3	194.43	193.30	192.98	195.43
		$\bar{M}$	194.8	195.8	191.0	195.4
Contenido	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M1	97.46%	98.72%	99.59%	98.09%
		M2	96.77%	99.20%	96.88%	97.33%
		M3	96.95%	95.95%	98.06%	97.73%
		$\bar{M}$	97.1%	98.0%	98.2%	97.7%
		DS	0.37%	1.79%	1.39%	0.39%
		M1	487.28	493.60	497.95	490.46
		M2	483.84	496.00	484.40	486.64
		M3	484.73	479.75	490.30	488.66
		$\bar{M}$	485.3	489.8	490.9	488.6
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	94.11%	99.12%	100.32%	101.56%
		M2	97.30%	96.49%	96.78%	90.33%
		M3	94.79%	96.10%	97.58%	92.43%
		M4	94.47%	95.94%	96.70%	91.13%
		M5	96.51%	87.86%	97.52%	90.90%
		M6	97.60%	94.17%	96.94%	94.36%
		$\bar{M}$	95.8%	95.0%	97.6%	93.5%
		DS	1.59%	4.02%	1.40%	4.52%
Disolución	ACETAMINOFÉN	M1	93.26%	94.15%	94.70%	95.20%

Lote: DFF1911-14						
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	Q = 75.0% en 30 minutos	M2	92.13%	93.79%	92.62%	92.89%
		M3	92.93%	94.59%	95.11%	86.51%
		M4	94.25%	97.97%	98.45%	92.83%
		M5	92.28%	96.66%	93.94%	93.40%
		M6	93.10%	92.90%	98.64%	86.94%
		$\bar{M}$	93.0%	95.0%	95.6%	91.3%
		DS	0.82%	2.02%	2.57%	3.99%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%
	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.04%	0.04%	0.05%	0.09%
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.01%	0.01%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%

Lote: DFF1911-14						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 100 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.35%	4.06%	3.98%	4.46%
Dureza	No más de 30.0 Kp	X10	25.7 Kp	24.3 Kp	28.0 Kp	24.3 Kp

Lote: DFF1911-15						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
Descripción	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	X20	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras	Tableta oblonga recubierta de color blanco, lisa en ambas caras
Contenido	CELECOXIB 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	98.33%	97.56%	96.11%	98.26%
		M2	97.24%	98.23%	96.47%	96.34%
		M3	99.16%	98.28%	96.50%	97.90%
			98.2%	98.0%	96.4%	97.5%
		DS	0.98%	0.41%	0.23%	1.05%
		M1	196.66	195.12	192.22	196.51
		M2	194.49	196.46	192.94	192.67
		M3	198.33	196.56	193.00	195.80
			196.5	196.0	192.7	195.0
Contenido	ACETAMINOFÉN	M1	98.00%	97.26%	95.52%	99.48%

Lote: DFF1911-15						
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M2	96.90%	97.69%	95.78%	97.84%
		M3	98.81%	97.80%	95.86%	99.35%
		$\bar{M}$	97.9%	97.6%	95.7%	98.9%
		DS	0.98%	0.29%	0.18%	0.92%
		M1	490.00	486.30	477.60	497.38
		M2	484.51	488.45	478.90	489.18
		M3	484.04	489.00	479.30	496.76
		$\bar{M}$	489.5	487.9	478.6	494.4
		DS				
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	91.89%	96.74%	97.49%	90.64%
		M2	96.75%	97.39%	94.77%	91.04%
		M3	93.83%	95.97%	96.84%	91.96%
		M4	92.77%	96.56%	100.61%	91.70%
		M5	93.12%	97.24%	101.35%	89.93%
		M6	94.20%	94.38%	98.20%	86.59%
		$\bar{M}$	93.8%	96.4%	98.2%	90.3%
		DS	1.79%	1.14%	2.49%	2.17%
Disolución	ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos	M1	86.78%	96.82%	88.28%	96.37%
		M2	90.50%	96.97%	97.40%	90.36%
		M3	94.87%	96.79%	90.95%	90.98%
		M4	94.71%	97.34%	91.73%	96.27%
		M5	95.96%	95.56%	93.06%	97.99%
		M6	96.02%	95.31%	92.93%	86.69%
		$\bar{M}$	93.1%	96.5%	92.4%	93.1%
		DS	3.99%	0.85%	3.26%	4.75%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	CELECOXIB No más de 0.10% de Impureza B de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%

Lote: DFF1911-15						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
			19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
	CELECOXIB No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%
	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.04%	0.05%	0.08%
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.01%	0.01%
	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%
Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	Hongos filamentosos y Levaduras No más de 10 ² UFC/g	X20	Menor a 100 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 100 UFC/g
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.43%	3.72%	4.18%	4.10%
Dureza	No más de 30.0 Kp	X10	27.3 Kp	27.6 Kp	26.9 Kp	26.5 Kp

Estudio de no interacción farmacocinética entre Celecoxib 200 mg y Acetaminofén 500 mg administrados en forma individual o en combinación, dosis única en sujetos sanos, ambos géneros en condiciones de ayuno.

5 En el presente estudio se compara el perfil farmacocinético ($C_{\text{máx}}$ y ABC_{0-t}) de la combinación de dosis fija de celecoxib/acetaminofén 200 mg/500 mg, dosis única, versus cada componente administrado individualmente, en sujetos sanos, de ambos géneros, en condiciones de ayuno, para establecer la no interacción de los fármacos en combinación.

10 Medicamento de prueba y medicamento de referencia.

		Medicamento de Prueba	Medicamento de Referencia 1	Medicamento de Referencia 2
	Denominación Común Internacional	Celecoxib – Paracetamol	Celecoxib	Paracetamol
15	Denominación Genérica	Celecoxib – Paracetamol	Celecoxib	Paracetamol
	Denominación Distintiva	Celecoxib – Paracetamol	CELEBREX®	TYLENOL®
	Forma Farmacéutica	Tabletas	Cápsulas	Tabletas
	Dosis	200 mg / 500 mg	200 mg	500 mg
20	No. de Lote	20B021G1	AR3352	AM5269
	Fabricante	Laboratorios Silanes S.A. de C.V.	Pfizer, S.A. de C.V.	Janssen-Cilag, S.A. de C.V.
	Fecha de caducidad	Febrero 2022	Octubre 2021	Mayo 2022

25 El estudio busca establecer los parámetros farmacocinéticos de celecoxib y acetaminofén (paracetamol) calculados con los niveles plasmáticos de los sujetos de investigación tras la administración de tres medicamentos: uno en combinación fija a una dosis única de celecoxib-paracetamol tabletas de 200 mg / 500 mg, respectivamente, versus la administración individual (monoterapia) de los fármacos de referencia, celecoxib cápsulas de 200 mg y paracetamol tabletas de 500 mg, en condiciones de ayuno y comprobar si los intervalos de confianza al 90% para el medicamento de prueba y los medicamentos de referencia se encuentran dentro del rango

30

80-125% para ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$, rango citado en el protocolo. De esta forma establecer la equivalencia en la biodisponibilidad.

El estudio realizado fue longitudinal, prospectivo, abierto, cruzado, 3x6x3, tres tratamientos, tres periodos, seis secuencias, de dosis única, de celecoxib / acetaminofén 200 mg / 500 mg administrados vía oral en combinación o individualmente de acuerdo con la aleatorización, en condiciones de ayuno, en población mexicana sana de géneros masculino y femenino con un tiempo de lavado para la eliminación del fármaco de una semana (07 días) entre cada periodo.

El estudio se realizó en dos grupos y dos periodos. El estudio inició y finalizó con 42 sujetos de investigación de sexo masculino (14) y femenino (28). Previo ayuno de no menos de 10 horas se tomó una muestra de sangre al tiempo 0.00 horas, posteriormente les fue administrada una dosis de celecoxib acetaminofén tabletas de 200 mg / 500 mg en una dosis única del medicamento de prueba o el medicamento de referencia en monoterapia (Celebrex® celecoxib 200 mg o Tylenol® paracetamol 500 mg) según previa aleatorización por vía oral con 250 mL de agua a temperatura ambiente. Después de la administración del medicamento correspondiente se tomaron otras 20 muestras a los siguientes tiempos: 0.16, 0.33, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas post-dosis.

Los métodos analíticos para la cuantificación plasmática de celecoxib y acetaminofén fueron desarrollados con apoyo bibliográfico de las publicaciones de Akhtar M. et al., Emami J. et. al., Paulson S. et. al. Y Shep D., et. al. El análisis de celecoxib en muestras de plasma para el estudio celecoxib – acetaminofén se realizó mediante precipitación de proteínas con posterior análisis por HPLC / MS-MS en un rango de concentración de 20.000 a 2000.000 ng/mL. El análisis de acetaminofén se realizó mediante precipitación de proteínas, con posterior análisis por HPLC/MS en un rango de concentración de 0.250 a 20.000 µg/mL.

Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos, sus respectivas media aritmética, desviaciones estándar, coeficiente de variación, media geométrica, mínimo, mediana, y máximo de los parámetros farmacocinéticos estimados de muestreo del medicamento de referencia (R) y del medicamento de prueba (P) fueron los siguientes:

Celecoxib

Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de celecoxib en los sujetos de investigación.

Parámetro Farmacocinético	Media aritmética		Desviación Estándar		Coeficiente de Variación		Media Geométrica		Mínimo		Mediana		Máximo	
	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1
ABC ₀₋₄ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	5593.760	5716.008	1617.086	1788.515	0.289	0.312	5362.640	5432.471	2761.864	2099.279	5193.131	5492.161	9035.787	10251.581
ABC _{0-∞} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	6472.077	6570.640	2231.034	2158.606	0.344	0.328	6171.724	6253.942	3168.173	2680.619	5855.489	6185.715	15982.778	14176.423
C _{máx} ($\mu\text{g/mL}$)	602.685	636.822	301.486	274.954	0.500	0.431	534.889	582.070	190.079	165.480	597.100	583.979	1528.271	1518.389
V _d /F (mL)	641.163	615.701	302.422	276.955	0.471	0.449	587.246	572.706	239.987	286.720	565.970	528.961	1691.598	1860.688
C ₁₀ /F (mL/h)	33.827	33.639	9.958	11.338	0.294	0.337	32.405	31.979	12.513	14.107	34.157	32.349	63.127	74.609
K _e (1/h)	0.059	0.060	0.021	0.022	0.355	0.373	0.055	0.055	0.015	0.021	0.060	0.060	0.097	0.120
T _{1/2} (h)	13.965	13.501	7.930	6.108	0.567	0.452	12.560	12.413	7.110	5.762	11.529	11.376	41.289	32.530
T _{máx} (h)	2.476	2.505	1.101	1.602	0.444	0.639	2.251	2.070	1.000	0.750	2.000	1.875	6.000	8.000

Acetaminofén

Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de acetaminofén en los sujetos de investigación.

Parámetro Farmacocinético	Media aritmética		Desviación Estándar		Coeficiente de Variación		Media Geométrica		Mínimo		Mediana		Máximo	
	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1
ABC ₀₋₄ (µg/mL·h)	33.483	33.369	11.981	10.409	0.357	0.311	31.613	31.832	16.694	15.197	31.735	31.766	69.210	65.520
ABC _{0-∞} (µg/mL·h)	35.535	35.489	12.539	10.823	0.352	0.304	33.563	33.897	17.874	16.175	34.288	34.568	71.505	67.029
C _{max} (µg/mL)	9.607	10.532	3.119	3.534	0.324	0.335	9.081	9.938	4.038	4.404	9.250	9.769	15.322	17.075
Vd/F (mL)	70474.688	73926.297	22695.394	47854.810	0.322	0.647	67532.742	66963.316	35360.898	39563.081	66345.811	63928.804	167768.971	347608.187
Cl/F (mL/h)	15736.801	15480.178	5222.168	5081.167	0.331	0.328	14897.040	14750.421	6992.431	7459.446	14582.149	14466.461	27972.660	30910.131
K _e (1/h)	0.232	0.232	0.065	0.059	0.280	0.256	0.220	0.220	0.062	0.042	0.244	0.238	0.350	0.352
T _{1/2} (h)	3.407	3.483	1.737	2.373	0.509	0.681	3.142	3.146	1.977	1.967	2.835	2.908	11.068	16.445
t _{max} (h)	1.760	0.815	0.969	0.429	0.768	0.527	0.991	0.715	0.330	0.330	1.000	0.750	4.000	2.000

Intervalo de confianza al 90%

Los intervalos de confianza al 90% para la transformación logarítmica de $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$ se encuentran en el rango de 80-125%, rango citado en el protocolo.

5

Intervalos de confianza al 90% de los parámetros farmacocinéticos de celecoxib

Parámetro**	Intervalo Clásico		Poder
ABC_{0-t}	96.7440	106.0750	0.9966
$ABC_{0-\infty}$	96.6131	106.2816	0.9956
$C_{\text{máx}}$	98.3215	120.4409	0.9403

10

**Transformación logarítmica base e.

Intervalos de confianza al 90% de los parámetros farmacocinéticos de acetaminofén.

15

Parámetro**	Intervalo Clásico		Poder
ABC_{0-t}	97.1303	104.3860	0.9988
$ABC_{0-\infty}$	97.2555	104.8761	0.9980
$C_{\text{máx}}$	101.6881	117.7694	0.8877

**Transformación logarítmica base e.

20

Véanse las figuras 17-20 para las gráficas de los promedios de las concentraciones plasmáticas.

Conclusión estadística

De acuerdo con las pruebas de biodisponibilidad comparativa utilizadas y sugeridas por la norma NOM-177-SSA1-2013, en celecoxib/acetaminofén tabletas de 200 mg/500 mg, respectivamente, los intervalos de confianza al 90% (IC90) estimado a partir de la transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , se encuentran en el rango 80-125%, rango citado en el protocolo; como información adicional, el parámetro farmacocinético para $ABC_{0-\infty}$ se encuentra en el mismo rango. Así mismo, los P-valores de t1 y t2 de la prueba t doble unilateral de Schuirmann fueron menores a 0.05, permitiendo rechazar la hipótesis nula de no equivalencia en la biodisponibilidad.

30

Por lo anterior se puede concluir que la biodisponibilidad comparativa entre celecoxib-acetaminofén tabletas de 200 mg/500 mg, respectivamente, fabricadas, distribuidas y

35

acondicionadas por Laboratorios Silanes S.A de C.V. es estadísticamente equivalente a la de los medicamentos individuales celecoxib cápsulas de 200 mg (Celebrex ®), fabricadas por Pfizer Pharmaceuticals LLC, y acetaminofén tabletas de 500 mg (Tylenol ®) fabricadas por Janssen-Cilag, S.A. de C.V. lo cual indica que la velocidad y la cantidad absorbida, no se ve afectada en la combinación celecoxib-acetaminofén tabletas de 200 mg/ 500 mg, respectivamente. La potencia de la prueba es mayor al 80% para los parámetros evaluados, esto tanto para celecoxib como para paracetamol.

Aplicación y ventajas de la invención

Se proporciona en este documento de invención un proceso de fabricación en el que, sorprendentemente, la selección de operaciones unitarias, el orden y el tiempo de ejecución de cada etapa, son fundamentales para controlar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos, asegurando su estabilidad de conservación a largo plazo y su disolución, de manera que cumple con las características de calidad establecidas, garantizando la identidad, pureza y potencia del producto, de modo que, asegure su aptitud de uso.

Las variables que mejoraron para celecoxib incluyen sus características reológicas y adhesivas y para acetaminofén se mejoraron las características reológicas y de compactación, asegurando el adecuado funcionamiento del producto.

La forma farmacéutica seleccionada para dosificar los fármacos fue la de tabletas por su exactitud de dosis, también pueden ser diseñadas en forma de capleta porque facilitan la deglución y presentan el menor tamaño posible para la cantidad y peso de las mismas.

Una ventaja adicional de la invención es que, al mejorar la estabilidad del producto, se aumenta la vida útil del medicamento y se disminuyen las reacciones adversas, tal y como se demuestra en el estudio clínico de fase I que presenta las incidencias de efectos adversos.