



ECONOMÍA
SECRETARÍA DE ECONOMÍA



IMPI
INSTITUTO MEXICANO
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES
SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE
PROCESAMIENTO ADMINISTRATIVO DE
PATENTES
COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE
FORMA

Certificado de acuse de
recibo registro(s):
MX/2024/046411

Expediente de Patente **MX/a/2023/011800**

Asunto: Se proporciona información relativa al Servicio de
Acceso Digital (DAS).

Ciudad de México, a 3 de julio de 2024.

Vicente Octavio ESPEJO HINOJOSA
Leibnitz 117 PH1
Col. Anzures, C.P. 11590
Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México

No. Folio: **58841**

En atención a su promoción MX/E/2024/046411, en la que solicitó la emisión de la copia certificada de la solicitud de patente MX/a/2023/011800 a fin de que sea depositada como documento de prioridad disponible en el Servicio de Acceso Digital (DAS) de la OMPI, se le comunica lo siguiente:

Con relación a la solicitud de copias certificadas de la solicitud **MX/a/2023/011800**, para efecto de reclamo de prioridad, se le informa que se ha puesto a disposición del Servicio de Acceso Digital (DAS) de la OMPI, bajo los siguientes datos de identificación:

Solicitud	Fecha de presentación	Código DAS
MX/A/2023/011800	05/10/2023	5EC8

Lo anterior, para los efectos a que haya lugar, en términos de lo dispuesto por el artículo 20 del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial.

El suscrito firma el presente oficio con fundamento en los artículos 5° fracciones I y XIX, 9 y 10 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial; artículos 1°, 2°, 3° fracción V, inciso a), sub inciso i), segundo guion, 4°, 5° y 12° fracciones I, II, III, IV y VI del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1°, 2°, 3°, 4°, 5° fracción V inciso a) sub inciso i), segundo guion, 16 fracciones I, II, III, IV y VI y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1°, 3° y 5° fracciones VII y XV y penúltimo párrafo del Acuerdo Delegatorio de Facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento.



MX/2024/58841

Arenal 550, Pueblo Santa María Tepepan, C.P. 16020, Alcaldía Xochimilco, Ciudad de México,
Teléfono: 55 5334 0700, www.gob.mx/impi





El presente documento electrónico, su integridad y autoría, se podrá comprobar en www.gob.mx/impi.

Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

ATENTAMENTE
COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE
FORMA
OMAR SANTIAGO GÁLVEZ CASTILLO.
OSGC/CLSA/2024



Cadena Original

OMAR SANTIAGO GALVEZ CASTILLO|00001000000705235735|SERVICIO DE
ADMINISTRACION
TRIBUTARIA|1796|FOR|MX/2024/58841|MX/a/2023/011800|Informe|1820|CLSA|P
ág(s) 2|Q+0ShMJBziKsECrmelxSgIyp2ZI=

Sello Digital

UjDPR+aD4crrwKLvdyYc2n15J4kFqYwcHA9bCfHtY/0noLipQYcVxgptEaoA
M8U+Gk/nKXH6tHw0qTt2TP9LcmcD3HCJyygJfhnH3dpNCUQMzZDxkzjPF7YI
F1XKU5rxsf0oQhpW8LtMIXhdtzJyb9VCgUDJukekVaOh+oDquerHIOgN8KRb
5/w/y9yzFkWhPSXg12nOAK0XMBNNYhPixnqfR9csFZX/F02RoKLyo84IDsyH
kUqoq2wfDGJ2FY+e3juseaP2jcRXG0VWlqEzeFFOly4kInJ3lftoOdBD2RI+
jHg3GeIFbRMID4DtuvK+AdEcscEls2XPAezSSXD/6g==

Para verificar la autenticidad del presente documento, podrá ingresar a la página electrónica <https://validadocumento.impi.gob.mx/>, escaneando el código bidimensional QR que aparece a un costado de la e-firma del Servidor Público que signó el mismo, indicando, en su caso, el tipo de documento que pretende validar (solicitud, acuse, oficio o promoción); lo anterior, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; en caso de no contar con lector QR o en su defecto no pueda ser leído por su dispositivo, digitar en la página antes referida el siguiente código: DM4MT8r+z4KwUZEvb0hTgtllkag=



INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
COPIA CERTIFICADA

Número de expediente de solicitud: MX/a/2023/011800

Fecha de presentación: 5 de octubre de 2023

Total de fojas certificadas: 103

La presente copia se emite a costa del solicitante, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 5º fracciones I y XIX, 9 y 10 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º fracción V inciso a) sub inciso i) segundo guión, 4º, 5º y 12º fracciones I, II, III, IV y VI del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 2º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a) sub inciso i), segundo guión, 16 fracciones I, II, III, IV y VI y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º y la fracción XXIII y el penúltimo párrafo del artículo 5º del Acuerdo Delegatorio de Facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

Ciudad de México, 2 de julio de 2024.

COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE FORMA
OMAR SANTIAGO GALVEZ CASTILLO

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento.

El presente documento electrónico, su integridad y autoría, se podrá comprobar en www.gob.mx/impi.

Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

Cadena Original.

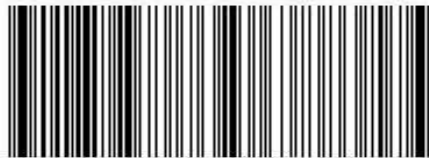
OMAR SANTIAGO GALVEZ CASTILLO|00001000000705235735|SERVICIO DE ADMINISTRACION TRIBUTARIA|MX/a/2023/011800|MX/I/2024/001028|103|go0bH4qtJo6o4htWc4OoO NdJ1hI=

Sello Digital.

T3M9Zcay1TuGri4mTnbS+M0ux4BKkkLHNG2nHXiWbq8FOxGWZn2hkVFugKjr7D FZyiwZVJVwCF7rEBo37gu+n1b81Y7tHreVKEhHxPoSwcCYieF5904jREh/YQnkUwX mUW8AL6V8dtmrA65TuLBreGHbUL954dFTpPrNyBbEGB8ck9O5hkbxMcpmLbO9 KFYFG83xdnhbBM3jUAOph3MhICO0tnT9NUPcHOB+DB4g5MQoPdwt1BRZb5yJN w0wkxLX0+H53xBVh/TFVI5xW2riOPN9fce4RVICi7I7rEXO4qm2gewMwcqkogQiOE RzcLb7FIT/IQt7juuE1K6ybgXQ==



Para verificarla autenticidad del presente documento, podrá ingresar a la página electrónica <https://validadocumento.impi.gob.mx/>, escaneando el código bidimensional QR que aparece a un costado de la e-firma del Servidor Público que signó el mismo, indicando, en su caso, el tipo de documento que pretende validar (solicitud, acuse, oficio o promoción); lo anterior, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; en caso de no contar con lector QR o en su defecto no pueda ser leído por su dispositivo, digitar en la página antes referida el siguiente código: mlgpalOUtOaexDVHsGnZdMU4I+E=.



MX/E/2023/070669

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES.

SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE
PROCESAMIENTO ADMINISTRATIVO
DE PATENTES.

COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE
RECEPCIÓN Y CONTROL DE DOCUMENTOS.

EXPEDIENTE: MX/a/2023/011800

FOLIO DE RECEPCIÓN: MX/E/2023/070669

IDENTIFICADOR DE LA SOLICITUD: 157264

LUGAR, FECHA Y HORA DE RECEPCIÓN
DE LA SOLICITUD:
CIUDAD DE MÉXICO 05/10/2023 11:48:55

ACUSE DE RECIBO DE LA SOLICITUD DE:

Patente

SOLICITANTE(S)

LABORATORIOS SILANES S.A. DE C.V.

REPRESENTANTE LEGAL:

Ariel FUENTES CARRASCO

DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD:

DOCUMENTO	NOMBRE ARCHIVO	TAMAÑO	HOJA(S)
SOLICITUD	Solicitud_000157264_05_10_2023.pdf	302.16 KB	5
COMPROBANTE DE PAGO	Pago.pdf	22.59 KB	1
PODER NOTARIAL	POA SILANES.PDF	5113.44 KB	1
MEMORIA_TECNICA	Celecoxib-Acetaminofen 24 ago 2023-1-86.pdf	1037.55 KB	86
DIBUJOS	Celecoxib-Acetaminofen 24 ago 2023-87-96.pdf	340.72 KB	10
OTROS	Cesion de derechos.pdf	389.54 KB	1

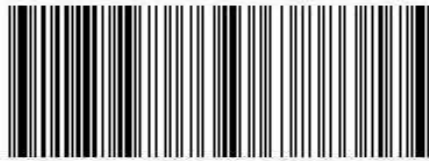
TOTAL DE HOJAS: 121 (No se incluyen hoja(s) del acuse)

Los documentos adjuntos están sujetos al estudio correspondiente que el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial realice de conformidad con la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial o la Ley de la Propiedad Industrial, según sea el caso, considerando la fecha de recepción de su solicitud; así como de conformidad al Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial, aplicable a ambas legislaciones en términos de lo dispuesto por los artículos Transitorios Cuarto y Noveno del Decreto por el que se expide la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial, publicado el día 01 de julio de 2020 en el diario oficial de la federación

La presente solicitud se recibe en términos del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de servicios electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; por lo tanto, previo a su presentación, el usuario aceptó lo siguiente:

- I.- Que el trámite se efectúe, desde su inicio hasta su conclusión, a través de medios de comunicación electrónica;
- II.- Bajo protesta de decir verdad, que revisó en la vista previa la información capturada y los anexos a la solicitud y que éstos son correctos; así mismo que, una vez concluido el proceso, no podría editar o variar la información o sus anexos;
- III.- Bajo protesta de decir verdad, indicó que la información capturada es cierta;
- IV.- Consultar su tablero, al menos, los días quince y último de cada mes, o bien, el día hábil siguiente si alguno de éstos fuere inhábil y que, en caso de no hacerlo, la notificación se tendría por hecha el día hábil siguiente a los días quince y último de cada mes, y
- V.- Dar aviso por escrito, a través del correo electrónico buzon@impi.gob.mx, a la Dirección Divisional de Patentes, dentro de los tres días hábiles siguientes a aquel en que se vea imposibilitado, por causas imputables al Instituto, a consultar el tablero o abrir los archivos depositados en el mismo, en los días señalados en la fracción IV anterior.

A efecto de que los documentos presentados a través del Sistema de Patentes en Línea, produzcan los mismos efectos que los documentos firmados autógrafamente y tengan el mismo valor probatorio, manifestó bajo protesta de decir verdad, que los documentos son copia íntegra e inalterada del documento impreso; que se encuentren digitalizados en formato PDF (Portable Document Format), y que los remitió de forma legible.



Asimismo, desde su registro en el Portal de Acceso a Servicios Electrónicos, manifestó reconocer como propia la CURP, la cual no podrá ser sustituida con posterioridad; reconoció como propia y válida la dirección de correo electrónico proporcionada y aceptó que en ella se le envíe cualquier comunicación relacionada con la cuenta; aceptó que el uso de la contraseña queda bajo su exclusiva responsabilidad y que deberá notificar oportunamente al Instituto, cualquier situación que pudiera implicar un uso indebido; reconoció como propia, veraz y auténtica la información que envíe a través del PASE o de los servicios electrónicos del Instituto, ya sea haciendo uso de su CURP y contraseña o, en su caso, su e-firma; aceptó que el uso de su CURP y contraseña o, en su caso, e-firma, por persona distinta quedará bajo su exclusiva responsabilidad y acepta como propia la información que ésta envíe o descargue a través del PASE o de los servicios electrónicos del Instituto; asumió cualquier tipo de responsabilidad derivada del mal uso que hagan de su CURP y contraseña o, en su caso, su e-firma; y reconoció que el simple uso de los servicios electrónicos del Instituto constituye la aceptación más amplia de las condiciones señaladas en el artículo 11 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de servicios electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento.
El presente documento electrónico, su integridad y autoría, se podrá comprobar en www.gob.mx/impi.
Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1° fracción III; 2° fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.



Cadena Original

JAVIER ARIZMENDI SHO|00001000000514523498|SERVICIO DE ADMINISTRACION TRIBUTARIA|157264|
MX/a/2023/011800|MX/E/2023/070669|05/10/2023 11:48:55|Documento_Firma_Electronica.pdf|1|7097.75 KB|rQYGgy
+Wgvh9JOBNLKkEms0sVVg=

Sello Digital

fDz8BMR16o0bR3nxZRSOVWUVUa3yxAjCg41xUQNpk/Y5g7o7E2PAv54Led8+4TzD7mnQuvrErvy5lZy/YiY5hbVEZOpWyufYB
ZmTI7R1+wCZxy4Tq57KYyK0xVqLt47Zxv0DodNRiHG007sjQAEgD5AG5rwYVcJAw+nPSwm3QsAFdobjus8K
+zyLBxL9OuJBhvbXYjUjGivmqY2ad61193FJSmHq3b3cYkl/djxjgA8X6b31fEZk13gkdlJygyeMFMYPdMN6v0oKNqju9ZERXNJ
gOLViw5jJ7Yoi1s7YpzzcRlbDpAjqxBALSY33Q5LdW5xAdHO71PLWOqTe+zlfQ==

Para verificar la autenticidad del presente documento, podrá ingresar a la página electrónica <https://validadocumento.impi.gob.mx/>, escaneando el código bidimensional QR que aparece a un costado de la e-firma del Servidor Público que signó el mismo, indicando, en su caso, el tipo de documento que pretende validar (solicitud, acuse, oficio o promoción); lo anterior, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 1° fracción III; 2° fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; en caso de no contar con lector QR o en su defecto no pueda ser leído por su dispositivo, digitar en la página antes referida el siguiente código: p7rk3aqwcVwU+Ex4xedCWuVCIM=

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

**REPRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTE ENVIADA A TRAVÉS DEL PORTAL
DE ACCESO A SERVICIOS ELECTRÓNICOS (PASE).**

Homoclave del formato
IMPI-00-009

Folio
Folio: MX/E/2023/070669

Fecha de solicitud del trámite		
05		10 2023

Datos generales de la solicitud

☒ Solicitud de Patente	Normal
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad	
☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial	
Especifique cual:	
☐ Modelo Industrial	☐ Dibujo Industrial

Expediente: MX/a/2023/011800
ID Solicitud: 157264
Fecha: 05/10/2023 11:48:55

Datos del (de los) solicitante(s)

Personas físicas
CURP:
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Nacionalidad:
Teléfono (Lada, Número, Extensión):
Correo electrónico:
☐ Continúa en anexo

Personas morales
RFC:
Denominación o razón social: LABORATORIOS SILANES S.A. DE C.V.
Nacionalidad: MÉXICO
Teléfono (Lada, Número, Extensión):
Correo electrónico:
 Continúa en anexo

gob mx	
Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial	
Domicilio del (de los) solicitante(s)	
Código postal: 11000	
Calle: AVENIDA PASEO DE LAS PALMAS	
Número exterior: 340	Número interior: 3ER PISO
Colonia: LOMAS DE CHAPULTEPEC, V SECCIÓN	
Municipio o delegación: MIGUEL HIDALGO	Localidad:
Estado o entidad federativa: CIUDAD DE MEXICO	Entre calles:
País: MÉXICO	

Datos del (de los) inventor(es) /diseñador(es)	
CURP:	
Nombre(s): Jorge Alejandro	
Primer apellido: GONZÁLEZ	
Segundo apellido: CANUDAS	
Nacionalidad: MÉXICO	
Teléfono (Lada, Número, Extensión):	
Correo electrónico:	☒ Continúa en anexo

Domicilio del (de los) inventor(es)/diseñador(es)	
Código postal: 11000	
Calle: : AVENIDA PASEO DE LAS PALMAS	
Número exterior: 340	Número interior: 3ER PISO
Colonia: LOMAS DE CHAPULTEPEC, V SECCIÓN	
Municipio o delegación: MIGUEL HIDALGO	Localidad:
Estado o entidad federativa: CIUDAD DE MEXICO	Entre calles:
País: MÉXICO	

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Datos del (de los) apoderado(s)

RGP:

Personas autorizadas para oír/recibir notificaciones:
Miguel Angel HERNANDEZ ORTIZ, Ana Haydeé FONTES
MARROQUIN, Luis Ezquiel ZAMBRANO ISLAS, Ricardo Michelle
SILVA ORTIZ, Itzel Guadalupe GÓMEZ HIGADERA, María Guadalupe
RÍOS SÁNCHEZ

MARROQUIN, Luis Ezquiel ZAMBRANO ISLAS, Ricardo Michelle
SILVA ORTIZ, Itzel Guadalupe GÓMEZ HIGADERA, María Guadalupe
RÍOS SÁNCHEZ

RÍOS SÁNCHEZ

Teléfono (Lada, Número, Extensión):
5591994559

☐ Continúa en anexo

Domicilio del (de los) apoderado(s)

Código postal: 01000

Calle: CRACOVIA

Número interior: TORRE B

Colonia:
SAN ANGEL

Localidad:

Entre calles:

País: MÉXICO

Datos de la Solicitud

Denominación o título de la invención:
COMBINACIÓN DE CELECOXIB - ACETAMINOFÉN DE ESTABILIDAD MEJORADA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN

Fecha divulgación previa:

Divisional de la solicitud

Fecha presentación:

Número:

Figura jurídica:

Prioridad Reclamada

Fecha de Presentación:Código DAS

Contacto:

Arenal # 550, Pueblo Santa María Tepepan, Xochimilco, 16020, Ciudad de México.

Teléfono: 55-53-34-07-00 en la Ciudad de México y área metropolitana, del interior de la República sin costo para el usuario 800-570-59-90.

Correo electrónico: buzon@impl.gob.mx

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Observaciones

Bajo protesta de decir verdad, el firmante manifiesta que los datos asentados en esta solicitud son ciertos y que en caso de actuar como mandatario, cuenta con facultades para llevar a cabo el presente trámite.



Cadena Original

ARIEL FUENTES CARRASCO|CURP|FUCA720226HDFNRR03|RENAPO|05/10/2023 11:48:54|1000298|121|Documento_Firma_Electronica.pdf|7082.75 KB|rQYGgy+Wgvh9JOBNLKkEms0sVVg=|000157264|PATENTE|Normal|COMBINACIÓN DE CELECOXIB - ACETAMINOFÉN DE ESTABILIDAD MEJORADA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN|LABORATORIOS SILANES S.A. DE C.V.|MORAL|Jorge Alejandro GONZÁLEZ CANUDAS|Ariel FUENTES CARRASCO|FUCA720226HDFNRR03|

Sello Digital

Zae83nAqXCKIbn5QPVqbBIJmNDW6FW9/GinINooKCK0=

Anexo(s)

Hoja anexa a la solicitud ID: 157264

De Fecha: 05/10/2023 11:48:55



Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Lista Inventores/Diseñadores

Inventor/Diseñador 2

- Nombre: Marco Antonio ESPINOSA OLIVARES
- CURP:
- Nacionalidad: MÉXICO
- Domicilio: Calle AVENIDA PASEO DE LAS PALMAS, Ext. 340, Int. 3ER PISO, Col. LOMAS DE CHAPULTEPEC, V SECCIÓN, C. P. 11000
- Población, Estado y País: MIGUEL HIDALGO, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

Inventor/Diseñador 3

- Nombre: Cecilia Jannette MUÑOZ MARTÍNEZ
- CURP:
- Nacionalidad: MÉXICO
- Domicilio: Calle AVENIDA PASEO DE LAS PALMAS, Ext. 340, Int. 3ER PISO, Col. LOMAS DE CHAPULTEPEC V SECCIÓN, C. P. 11000
- Población, Estado y País: MIGUEL HIDALGO, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

Inventor/Diseñador 4

- Nombre: Paola Yazmín OLLERVIDES RUBIO
- CURP:
- Nacionalidad: MÉXICO
- Domicilio: Calle AVENIDA PASEO DE LAS PALMAS, Ext. 340, Int. 3ER PISO, Col. LOMAS DE CHAPULTEPEC V SECCIÓN, C. P. 11000
- Población, Estado y País: MIGUEL HIDALGO, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

Inventor/Diseñador 5

- Nombre: Guillermo SANDER PADILLA
- CURP:
- Nacionalidad: MÉXICO
- Domicilio: Calle AVENIDA PASEO DE LAS PALMAS, Ext. 340, Int. 3ER PISO, Col. LOMAS DE CHAPULTEPEC V SECCIÓN, C. P. 11000
- Población, Estado y País: MIGUEL HIDALGO, CIUDAD DE MEXICO, MÉXICO

Número de Páginas Manifestadas

- Número de Páginas: 98

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

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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
10 garantizando la estabilidad del producto.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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
15 norteamericana US 5,466,823 de TALLEY JOHN J, publicada el 14/11/1995, en la cual, se describe y reivindica 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
20 documento de invención se brindó protección al principio activo celecoxib y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la patente mexicana MX 238788, publicada el 28/06/2001, muchos fármacos inhibidores de COX-2 selectivo, entre los que se incluye el celecoxib, son
25 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 el inicio rápido del efecto terapéutico.

30 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 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 ciclooxigenasa 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

4

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.

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 tableteado directo para fabricar dicha tableta.

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

5

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.

5 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.

10

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
15 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.

Donde el inhibidor selectivo o específico de la COX-2 se selecciona del grupo que
20 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. 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
25 celecoxib/acetaminofén:

Por ejemplo, la solicitud de patente internacional con número de publicación WO2006043025 de BOOTS HEALTHCARE INT LTD, publicada el 27/04//2006; reclamó
30 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.

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.

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 propiedades ventajosas de desintegración. Sin embargo, en la solicitud no se proporcionan ejemplos que demuestren tal estabilidad durante el almacenamiento.

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 MX 202128 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 MX 202128 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

10

adversos, demostrando además, la no interacción farmacocinética en comparación con los monofármacos.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 5 El principal objeto de la invención es proporcionar un proceso optimizado que evita las interacciones químicas existentes al combinar celecoxib con acetaminofén, y resuelve 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.
- 10 El proceso para fabricar la composición farmacéutica estable de celecoxib con acetaminofén comprende los siguientes pasos:
- 15 a) Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas), a 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.
- 20 b) A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No.1, mezclando durante 7 minutos.
- c) A un equipo granulador se agrega la mezcla del paso No. 2; se humecta y se granula con agua purificada.
- 25 d) En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.3.; hasta alcanzar una humedad entre 1.8% y 2.0%.
- 30 e) Se adiciona el granulado del paso No. 4, el 50% de Polividona K 30 y el 37.5% de croscarmelosa sódica.

11

- f) Se mezcla los materiales adicionados del paso No. 5 con el granulado del paso No.4, durante 5 minutos.
- 5 g) Se realiza una segunda granulación a la mezcla del paso No. 6; se humecta y se granula con agua purificada.
- h) En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.7; hasta alcanzar una humedad entre 1.3% y 1.5%.
- 10 i) Se realiza una operación de reducción de tamaño por malla 0.050 pulgadas, a los gránulos obtenidos en el paso No. 8.
- 15 j) Se realiza una operación de cernido por malla 0.062 pulgadas, colocando 25% de Croscarmelosa sódica (desintegrante), Bicarbonato de sodio (alcalinizante) y el 67% de celulosa microcristalina PH101(diluyente).
- k) A un mezclador de difusión se le agrega los tamizados del paso No. 9 y 10, durante 5 minutos.
- 20 l) Se realiza una operación de cernido por malla 0.062 pulgadas; se coloca estearato de magnesio (lubricante).
- 25 m) A un mezclador de difusión se le agrega el mezclado del paso No. 11 y el tamizado del paso No. 12, durante 3 minutos.
- n) La mezcla de polvo final se comprime en núcleos de 1200 ± 60 mg, con una dureza de 6.0-13.0 Kp y tiempo de desintegración menor a 9 minutos.
- 30 o) A los núcleos obtenidos del paso No. 9 se les aplica un 2.0% de recubrimiento

La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso descrito en la especificación comprende celecoxib y acetaminofén para usarse en el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es dolor agudo y dolor postoperatorio.

5 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.

10 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,
15 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.

20 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

25 **Figura 1.** 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 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

30 **Figura 2.** 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 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

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

5 **Figura 4.** 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 24 meses en la Condición de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

10 **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 $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

15 **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 $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

20 **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 $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

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 $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

25 **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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

30 **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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$.

14

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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{ HR} \pm 5\%\text{ HR}$.

5 **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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{ HR} \pm 5\%\text{ HR}$.

10 **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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{ HR} \pm 5\%\text{ HR}$.

15 **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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{ HR} \pm 5\%\text{ HR}$.

20 **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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{ HR} \pm 5\%\text{ HR}$.

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 $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{ HR} \pm 5\%\text{ HR}$.

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

Figura 18. Promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones plasmáticas y error estándar de celecoxib. Concentraciones originales en ug/mL.

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

Figura 20. Promedio de la transformación logarítmica de las concentraciones plasmáticas y error estándar de acetaminofén. Concentraciones originales en ug/mL.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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.

16

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

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.

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.

17

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 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:

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.

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.

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:

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."

5 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 comprueban la conservación de sus propiedades durante su periodo de
10 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.

15 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
20 de compactación y de 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
25 disminuyen las reacciones adversas, tal y como se demuestra en el estudio clínico de fase I que presenta las incidencias de efectos adversos.

En consecuencia, se proporciona en este documento de invención un proceso de fabricación en el que, sorprendentemente, la selección de operaciones unitarias, el orden
30 y el tiempo de ejecución de cada etapa, son fundamentales para controlar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos, asegurando su estabilidad de conservación

19

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.

- 5 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, compresión y recubrimiento. Por lo tanto, las operaciones unitarias y excipientes fueron seleccionados de acuerdo con el comportamiento y
10 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, asegurando el adecuado funcionamiento del producto.

15

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.

- 20 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 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%\text{HR}$ de acuerdo con la NOM-73.

- 25 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 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%\text{HR}$ para establecer el periodo de vida útil.

30

Formulación cualitativa – cuantitativa

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

5	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
10		Celulosa microcristalina	Diluyente
	296.50	PH101	
	50.00	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
	5.00	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante
	100.00	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
15	5.00	Estearato de magnesio	Lubricante
	24.50	Opadry blanco YS-1-7003	Protección y color
	0.635	Agua purificada (mL)	Vehículo

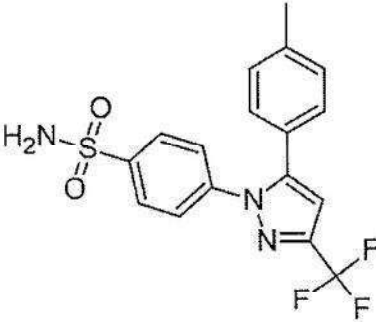
En otra modalidad, la formulación se compone de:

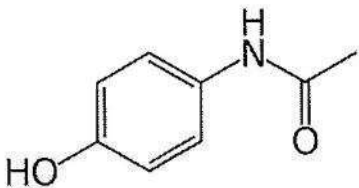
20	mg/Tab.	Componentes	Función
	200.00	Celecoxib	Fármaco
	200.00	Acetaminofén*	Fármaco
	11.45	Lauril sulfato de sodio	Tensoactivo/Humectante
	10.60	Polividona K30	Aglutinante
25		Celulosa microcristalina	Diluyente
	105.00	PH101	
	28.50	Croscarmelosa sódica	Desintegrante
	2.00	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante
	56.85	Bicarbonato de sodio	Alcalinizante
30	2.00	Estearato de magnesio	Lubricante
	12.25	Opadry blanco YS-1-7003	Protección y color
	0.318	Agua purificada (mL)	Vehículo

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

Componentes de la formulación

5 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:

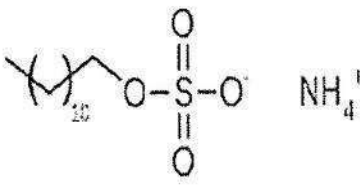
	Fármaco 1/ Nombre	Celecoxib
10	Estructura química	
15	Fórmula condensada	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S
	Peso molecular	381.372 g/mol
	Descripción	Cristales blancos sin olor y sabor característico
20	Solubilidad	Muy soluble en alcohol, metanol, en acetona y en cloroformo; poco soluble en acetato de etilo; prácticamente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

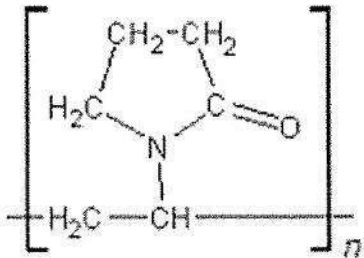
	Fármaco 2/Nombre	Acetaminofén
5	Estructura química	
	Fórmula condensada	C ₈ H ₉ NO ₂
	Peso molecular	151.17 g/mol
10	Descripción	Es un polvo cristalino blanco, sin olor que tiene un ligero sabor amargo.
	Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol, soluble en agua hirviendo; y en hidróxido de sodio 1 N.
	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.

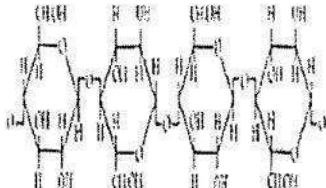
20

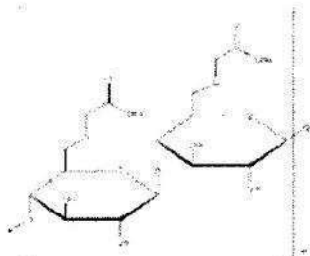
25

30

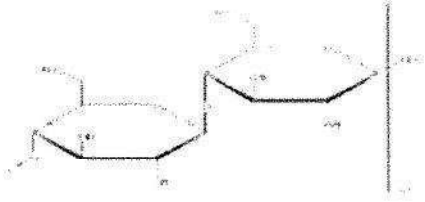
Laurilsulfato de sodio	
Es un humectante el cual se seleccionó a una concentración del 1.39%, es un surfactante aniónico el cual permite que el fármaco insoluble se humecte, rompiendo la tensión superficial y logrando un efecto solubilizante.	
Intervalo de uso: 1 a 25%	Otros ejemplos: Poloxámeros, derivados 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	
5	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.
	
10	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.

15	Croscarmelosa sódica	
20	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.	
25	Intervalo de uso: 0.5 a 15% Otros ejemplos: Derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina, derivados de povidonas tales como crospovidona, plasdones, derivados de almidón como almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz.	

Estearato de Magnesio	
5	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. 
10	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	
20	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. 
25	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.

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

Proceso de Fabricación optimizado.

- 5 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
- 10 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.
- 15
- a. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas), a 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
- 20 Celulosa microcristalina PH 101.
- b. A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No.1, mezclando durante 7 minutos.
- 25
- c. A un equipo granulador se agrega la mezcla del paso No. 2; se humecta y se granula con agua purificada.
- d. En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.3.; hasta
- 30 alcanzar una humedad entre 1.8% y 2.0%.

29

- e. Se adiciona el granulado del paso No. 4, el 50% de Polividona K 30 y el 37.5% de croscarmelosa sódica.
- 5 f. Se mezcla los materiales adicionados del paso No. 5 con el granulado del paso No.4, durante 5 minutos.
- g. Se realiza una segunda granulación a la mezcla del paso No. 6; se humecta y se granula con agua purificada.
- 10 h. En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.7; hasta alcanzar una humedad entre 1.3% y 1.5%.
- i. Se realiza una operación de reducción de tamaño por malla 0.050 pulgadas, a los gránulos obtenidos en el paso No. 8.
- 15 j. Se realiza una operación de cernido por malla 0.062 pulgadas, colocando 25% de Croscarmelosa sódica (desintegrante), Bicarbonato de sodio (alcalinizante) y el 67% de celulosa microcristalina PH101(diluyente).
- 20 k. A un mezclador de difusión se le agrega los tamizados del paso No. 9 y 10, durante 5 minutos.
- l. Se realiza una operación de cernido por malla 0.062 pulgadas, se coloca estearato de magnesio (lubricante).
- 25 m. A un mezclador de difusión se le agrega el mezclado del paso No. 11 y el tamizado del paso No. 12, durante 3 minutos.
- 30 n. La mezcla de polvo final se comprime en núcleos de 1200 ± 60 mg con una dureza de 6.0 -13.0 Kp y tiempo de desintegración menor a 9 minutos.

30

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

La novedad del proceso radica en la selección de las operaciones unitarias, el orden y el tiempo de ejecución para controlar las diferentes propiedades fisicoquímicas de los fármacos, por lo que las operaciones críticas del proceso de fabricación se describen a continuación:

Operación Unitaria	Intervalos de uso	Justificación
Tamizado 1,2,3 y 4	Velocidad de tamizado 1200 rpm	Son necesarios ya que se requiere homogenizar el tamaño de partícula de los fármacos y los materiales colocados en estos pasos deben ser uniformes.
Granulación 1 y 2	Tiempo de Granulación de 180 a 240 segundos	Es necesario para mantener los fármacos en una mezcla cohesiva y eliminar las propiedades tecnológicas como adhesividad, compactabilidad y flujo malo que pondrían en riesgo la obtención de una forma farmacéutica estable; además se requiere asegurar la homogeneidad entre los fármacos.

Operación Unitaria	Intervalos de uso	Justificación
Mezclado 1,2,3 y 4	Tiempo de mezclado 180 a 300 segundos	Son necesarios para mantener en contacto dos o más materiales y obtener una distribución homogénea. El mezclado 1 tiene como objetivo la distribución homogénea de los fármacos con los excipientes de la fórmula consiguiendo una interposición entre los componentes de la fórmula; el mezclado 2 tiene como objetivo distribuir los gránulos con el desintegrante y aglutinante para favorecer la solubilidad y mejorar la conformación del granulo; el mezclado 3 tiene como objetivo distribuir los gránulos con el alcalinizante; parte del desintegrante y parte del diluyente, para favorecer la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos y por último el mezclado 4 que tiene como objetivo incorporar y lubricar a la mezcla de los materiales garantizando que el lubricante se encuentre distribuido uniformemente en la mezcla para disminuir la fricción del polvo a la maquina tableteadora y cumplir las características de calidad.
Compresión	De acuerdo con especificaciones	A partir del granulado se obtienen núcleos con buenas características mecánicas.
Recubrimiento	Ganancia en peso de 1.95 a 2.0%	Coloca una película sobre los núcleos que limita la permeación de humedad hacia el comprimido.

30 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.

Las operaciones unitarias que proporcionan un producto estable son:

- 5 Granulación húmeda combinando los dos activos: Permite obtener los gránulos en una mezcla cohesiva, opcionalmente con uno o varios excipientes.

Mezclado: Durante las etapas de mezclado, se asegura la distribución homogénea de los fármacos con los excipientes de la fórmula, se favorece la solubilidad y mejora la
10 conformación de los gránulos; también se mejora la biodisponibilidad de los fármacos.

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
15 organolépticas del producto.

Es importante mencionar que, si una de las operaciones unitarias se elimina o bien, se modifica su orden en el proceso de fabricación, no se obtiene un producto estable que cumpla con las características de calidad establecidas.

20

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
25 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 cada fármaco por separado.

30 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) 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 del bicarbonato de sodio como agente alcalinizante, 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.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, los diversos atributos de 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 proceso de fabricación inadecuado que, ciertamente, no permiten obtener un producto estable.

Proceso de fabricación inadecuado.

Ejemplo 1. Mezclado físico.

1. Se realiza una operación de cernido por malla (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 diluyente 1, 3.12 % del diluyente 2, 5.0 % de desintegrante, 0.31 % de deslizante y 0.3% de antiadherente.
2. A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No.1, durante 5 minutos.
3. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas) colocando 0.61% de lubricante.

34

4. A un mezclador de difusión se le agrega el mezclado del paso número 2 y el tamizado del paso No. 3, durante 3 minutos.
5. La mezcla obtenida del paso No. 4 es tableteada en una tableteadora rotativa a pesos equivalentes entre 810 y 890 mg por tableta.

5

Ejemplo 2. Granulación Seca:

1. Se realiza una operación de cernido por malla (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 aglutinante, 4.58 % de desintegrante, 0.29 % de deslizante, y 12.09 % de diluyente.
2. A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No.1, durante 5 minutos.
3. Se realiza una granulación seca mediante extrusión a la mezcla del paso No. 2.
4. Se realiza una operación de cernido por malla 0.050 pulgadas) a los gránulos obtenidos en el paso No. 3
5. Se realiza una operación por cernido por malla (0.062 pulgadas), colocando 0.42% de desintegrante, 5.2 % de solubilizante y 15.0 % de diluyente.
6. A un mezclador de difusión se le agrega los tamizados del paso No. 4 y 5, durante 5 minutos.
7. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas) colocando 1.0% de lubricante.
8. A un mezclador de difusión se le agrega el mezclado del paso No. 6 y el tamizado del paso No. 7, durante 3 min.
9. La mezcla obtenida del paso No. 8 es tableteada en una tableteadora rotativa a pesos equivalentes entre 950 y 1050 mg por tableta.

Ejemplo 3. Granulación húmeda de cada activo:

30

1. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas), para homogeneizar el tamaño de partícula de los fármacos y materiales, colocando 200

35

mg de celecoxib y el porcentaje de los siguientes materiales 0.97% de humectante, 1.62% de aglutinante, 0.44% de desintegrante, 0.17% de deslizante y 2.81% de diluyente.

2. A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No. 1 durante 5 minutos.
3. Se realiza una granulación húmeda de la mezcla de polvos del paso No. 2 obteniendo una humedad menor a 0.7.
4. Se realiza una operación de reducción de tamaño por malla (0.050 pulgadas) a los gránulos obtenidos en el paso No. 3.
5. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas) colocando 500 mg de acetaminofén y el porcentaje de los siguientes materiales 0.98% de humectante, 1.63 % de aglutinante, 0.43 % de desintegrante, 0.16% de deslizante y 2.81% de diluyente.
6. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas) colocando 1.02 % de desintegrante, 4.08 % de solubilizante y 16.95 % de diluyente.
7. A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No. 6 durante 5 minutos.
8. Se realiza una granulación húmeda a la mezcla de polvos del paso Numero 7, obteniendo una humedad entre 2.0 y 2.7.
9. Se realiza una operación de cernido por malla (0.050 pulgadas), a los gránulos obtenidos en el paso No. 8.
10. A un mezclador de difusión se le agrega los tamizados del paso número 4 y paso No. 9, durante 5 minutos.
11. Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas), coloca 0.33% de lubricante.
12. A un mezclador de difusión se le agrega el mezclado del paso No. 10 y el mezclado del paso No. 11, durante 3 minutos.
13. La mezcla obtenida del paso No. 8, es tableteada 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:

36

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.

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

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.

- 10 Esta operación unitaria por separado no proporciona un producto estable, además de no cumplir con los perfiles de disolución de cada activo.

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

- 15 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:

20

Estudio de estabilidad a Largo Plazo ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$) para Celecoxib/Acetaminofén [200 mg /200 mg]

- 25 A continuación, se muestran los resultados de estabilidad a largo plazo para los Lotes DFF1912-01, DFF1912-02 y DFF1912-03 ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$).

30

5

10

15

20

25

30

Lote: DFF1912-01									
Determinación	Especificación	Muestra Na.	Inicial 19 Dic 2019	3 meses 19 Mar 2020	6 meses 19 Jun 2020	9 meses 19 Sep 2020	12 meses 19 Dic 2020	18 meses 19 Jun 2021	24 meses 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%
		M	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
		M	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%
		M	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
		M	196.2	196.5	200.1	198.3	196.6	203.2	198.8
Disolución CELECOXIB	= 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%
		M5	108.33%	98.13%	97.71%	99.85%	97.72%	99.80%	96.00%

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
		M6	101.12%	98.52%	96.46%	97.51%	96.15%	100.87%	91.94%
		$\overline{M}$	101.6%	98.1%	95.9%	98.8%	98.1%	97.7%	94.6%
		DS	3.52%	0.78%	1.66%	1.25%	2.08%	2.98%	2.82%
Disolución ACETAMINOFÉN	Q = 75.0% en 30 minutos	M1	93.80%	96.00%	96.80%	94.94%	99.39%	102.35%	98.99%
		M2	97.04%	87.66%	99.70%	96.95%	91.59%	98.43%	100.44%
		M3	88.47%	91.53%	99.06%	94.98%	92.88%	98.85%	98.11%
		M4	92.13%	100.26%	98.42%	96.81%	99.86%	97.81%	98.61%
		M5	94.12%	97.94%	98.30%	104.29%	92.00%	101.31%	98.50%
		M6	95.54%	99.38%	97.50%	96.76%	93.14%	100.69%	89.35%
		$\overline{M}$	93.5%	95.5%	98.3%	97.5%	94.8%	99.9%	97.3%
		DS	3.18%	5.16%	1.06%	3.56	3.98%	1.80%	4.10%
Impurezas orgánicas CELECOXIB	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.00%	0.01%	0.01%	0.00%	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%	0.00%
	No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.02%	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	0.01%
	No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.06%	0.04%	0.03%	0.02%	0.00%	0.02%

Lote: DFFI912-01									
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 10 15	Impurezas orgánicas ACETAMINOFÉN	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%	0.01%	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%
20 25	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
		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
		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	3.31%	3.59%	3.99%	3.45%	3.35%	4.14%
	Dureza	No más de 50.0 Kp	X10	19.2 Kp	19.2 Kp	21.5 Kp	22.4 Kp	19.4 Kp	21.2 Kp

Lote: DFF1912-02									
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
n	n	No.	19 Dic 2019	19 Mar 2020	19 Jun 2020	19 Sep 2020	19 Dic 2020	19 Jun 2021	19 Dic 2021
5	Descripción	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									
15	Contenido CELECOXIB	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1 96.17% M2 96.31% M3 98.87% M 96.1% DS 0.24%	97.88% 99.26% 100.35% 99.2% 1.25%	99.34% 99.69% 100.11% 99.7% 0.39%	98.67% 98.72% 98.79% 98.7% 0.06%	99.80% 99.76% 99.88% 99.8% 0.06%	103.63% 102.38% 102.28% 102.8% 0.73%	97.26% 98.64% 97.73% 97.9% 0.72%
20			M1 192.35 M2 192.62 M3 191.73 M 192.2	195.76 198.52 200.70 198.3	198.68 199.38 200.22 199.4	197.34 197.44 197.58 197.5	199.60 199.52 199.76 199.6	207.26 204.76 204.56 205.5	194.53 197.29 195.46 195.8
25	Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1 97.57% M2 97.77% M3 97.28% M 97.5% DS 0.25%	101.37% 102.58% 103.82% 102.6% 1.19%	100.62% 101.09% 103.21% 101.6% 1.36%	99.02% 99.03% 100.12% 99.4% 0.64%	99.16% 99.03% 99.20% 99.1% 0.09%	102.68% 101.69% 101.82% 102.1% 0.53%	98.99% 99.36% 99.09% 99.2% 0.20%
30	Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos	M1 94.51% M2 91.34% M3 96.33% M4 94.09% M5 91.76%	101.22% 72.39% 93.26% 101.22% 97.59%	94.34% 108.08% 97.08% 98.91% 95.60%	101.10% 97.29% 100.91% 97.33% 100.81%	96.11% 95.42% 96.88% 96.32% 95.28%	100.98% 96.61% 100.15% 100.95% 97.71%	89.84% 100.92% 98.76% 99.56% 100.49%

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									
25	Contenido de agua	X20	3.25%	3.61%	4.01%	3.52%	3.25%	4.14%	3.56%
	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									
Determinació	Especificació	Muestra	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
n	n	No.	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	95.90%	99.37%	99.02%	98.82%	100.01%	103.87%	101.37%
		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%
		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
		M	192.2	197.6	198.2	197.9	200.0	206.1	201.1
		Contenido ACETAMINOFÉN	90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta	M1	97.83%	102.80%	99.82%	99.04%	99.31%
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%
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
M	196.0			204.5	200.0	198.4	198.8	204.6	204.3
Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos			M1	91.15%	101.18%	97.37%	96.60%	98.58%
		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%

Lote: DFF1912-03									
Determinación	Especificación	Muestra	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
	n	No.							
	No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.01%	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%
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	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
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.35%	3.46%	4.16%	3.67%	3.68%	4.45%	3.05%
Dureza	No más de 50.0 Kp	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]

5 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%
		Σ	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
		Σ	195.1	197.1	196.3	201.3	197.2	199.2	194.6
		DS							
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%
		Σ	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
		Σ							

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		M3	485.55	489.25	491.29	493.00	490.25	488.40	488.40
		M	485.7	489.0	494.2	493.2	491.5	486.9	488.6
10	Disolución CELECOXIB	Q = 60.0% en 60 minutos	M1	100.53%	104.17%	96.22%	99.41%	97.57%	99.86%
			M2	100.25%	103.18%	93.67%	99.79%	96.34%	97.80%
			M3	96.05%	101.63%	93.88%	99.26%	96.58%	98.79%
			M4	98.73%	103.60%	93.85%	99.97%	98.12%	98.20%
			M5	102.68%	103.32%	96.45%	99.46%	96.85%	99.22%
			M6	92.27%	99.88%	97.32%	100.34%	97.88%	101.03%
			M	98.4%	102.63%	95.2%	99.7%	97.2%	99.2%
			DS	3.79%	1.55%	1.69%	0.41%	0.76%	1.18%
15	Disolución ACETAMINOFÉN	Q = 75.0% en 30 minutos	M1	97.77%	102.03%	98.28%	95.59%	92.87%	90.01%
			M2	97.50%	98.16%	99.04%	96.56%	99.54%	93.02%
			M3	100.90%	97.21%	98.32%	94.20%	91.81%	93.77%
			M4	100.18%	94.72%	101.83%	96.54%	91.95%	95.29%
			M5	102.76%	95.45%	97.51%	96.57%	92.48%	95.63%
			M6	101.35%	95.95%	99.30%	94.59%	99.67%	94.32%
			M	100.1%	97.3%	99.1%	95.7%	94.7%	93.7%
			DS	2.07%	2.72%	1.52%	1.11%	4.02%	2.17%
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	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
	Ausencia de patógenos <i>Escherichia coli</i>	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.42%	3.95%	4.14%	4.13%	3.80%	4.27%	3.93%
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%
		$\bar{M}$	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
			$\bar{M}$	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%
		$\bar{M}$	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
			$\bar{M}$	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%
		$\bar{M}$	95.8%	99.3%	94.7%	99.4%	99.2%	98.0%	93.4%
		DS	1.59%	2.15%	2.30%	1.02%	2.85%	1.82%	1.96%

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
Disolución ACETAMINOFÉN	Q = 75.0% en 30 minutos	M1	93.26%	100.69 %	103.31%	95.92%	92.53%	96.21%	89.12%
		M2	92.13%	98.38%	96.90%	97.51%	99.84%	93.13%	96.21%
		M3	92.93%	96.96%	99.05%	95.99%	92.28%	95.51%	95.13%
		M4	94.25%	97.81%	92.25%	97.30%	91.83%	94.68%	90.04%
		M5	92.28%	98.85%	97.29%	95.76%	99.66%	95.76%	96.38%
		M6	93.10%	98.04%	96.69%	97.25%	93.05%	94.69%	96.16%
		$\bar{M}$	93.0%	98.5%	97.6%	96.6%	94.9%	95.0%	93.8%
		DS	0.82%	1.28%	3.69%	0.84%	4.01%	1.15%	3.56%
Impurezas orgánicas CELECOXIB	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	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%	0.00%	No detectado
	No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.03%	0.03%	0.01%	0.00%	0.01%
	No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.04%	0.05%	0.08%	0.06%	0.02%	0.00%	0.03%
Impurezas orgánicas ACETAMINOFÉN	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%	0.00%	0.01%	0.00%	0.01%	0.00%	0.02%
	No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.02%	0.00%	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	No aplica	No aplica	No aplica	Menor a 10 UFC/g

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

5

10

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%
		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
		M	196.5	194.1	194.9	201.4	198.5	196.8	193.9
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%
		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
		M	489.5	497.8	492.4	493.5	492.8	494.2	489.1
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%

5

10

15

20

25

30

5

10

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
		M5	93.12%	100.64%	96.58%	98.09%	97.11%	97.54%	92.55%
		M6	94.20%	94.64%	94.18%	97.31%	98.07%	101.48%	92.46%
		$\bar{X}$	93.8%	99.8%	96.7%	97.7%	97.1%	99.4%	93.5%
		DS	1.79%	2.60%	1.87%	0.72%	0.76%	2.00%	2.36%
Disolución ACETAMINOFÉN	Q = 75.0% en 30 minutos	M1	86.78%	98.56%	98.19%	94.86%	92.64%	84.46%	91.91%
		M2	90.50%	97.19%	97.65%	93.74%	92.25%	87.22%	87.79%
		M3	94.87%	94.72%	99.44%	94.80%	99.54%	94.41%	94.52%
		M4	94.71%	94.18%	98.77%	93.63%	92.71%	88.08%	95.00%
		M5	95.96%	98.11%	93.15%	94.68%	99.65%	98.67%	90.15%
		M6	96.02%	98.43%	100.91%	93.62%	91.83%	93.53%	87.50%
		$\bar{X}$	93.1%	96.9%	98.0%	94.2%	94.8%	91.1%	91.1%
		DS	3.99%	2.00%	2.69%	0.65%	3.96%	5.86%	3.55%
Impurezas orgánicas CELECOXIB	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.00%	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%	0.00%	No detectado
	No más de 0.10% de productos de degradación no específicos	X20	0.01%	0.01%	0.03%	0.01%	0.01%	0.00%	0.01%
	No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.08%	0.04%	0.02%	0.00%	0.03%

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
Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN								
	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%	0.00%	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%
Límites microbianos	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
	No más de 10 ² UFC/g								
	Ausencia de patógenos	X20	Ausente	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Ausente
	<i>Escherichia coli</i>								
Contenido de agua	No más de 15.0%	X20	3.43%	3.85%	4.31%	4.43%	3.97%	4.46%	4.02%
Dureza	No más de 50.0 Kp	X10	27.3 Kp	26.2 Kp	26.1 Kp	28.2 Kp	26.6 Kp	28.9 Kp	27.4 Kp

5

10

15

20

25

30

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

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 19 Dic 2019	1 mes 19 Ene 2020	3 meses 19 Mar 2020	6 meses 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%
		NI	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
		NI	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%
		NI	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

Lote: DFF1912-01						
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
		M3	195.82	199.56	200.30	200.81
		$\bar{M}$	196.2	199.2	200.0	199.8
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%

5

10

15

20

25

30

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
5	CELECOXIB No más de 0.50% de Impurezas totales	X20	0.03%	0.05%	0.06%	0.08%
	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%
10	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.03%
15	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
20	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
25	Contenido de agua	X20	3.31%	3.73%	3.56%	4.21%
	Dureza	X10	19.2 Kp	20.3 Kp	20.9 Kp	22.7 Kp

5

10

15

20

25

30

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
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
10 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
20 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
25 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%

5

10

15

20

25

30

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
Disolución	ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos	M1	98.83%	98.07%	96.07%	95.29%
		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%
		SI	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%

5

10

15

20

25

30

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	ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.03%
	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%
		$\overline{M}$	96.1%	99.0%	99.6%	98.7%
		DS	0.20%	0.47%	0.41%	0.64%

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
Contenido	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 200.0 mg / Tableta		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
			$\overline{M}$	192.2	197.9	199.2	197.3
			M1	97.83%	100.95%	103.30%	100.02%
			M2	98.14%	102.69%	103.88%	99.71%
			M3	98.10%	103.44%	102.63%	101.22%
			$\overline{M}$	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		
	$\overline{M}$	196.0	204.7	206.5	200.6		
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos		M1	91.15%	93.02%	93.16%	94.05%
			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%
			$\overline{M}$	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%	99.38%
			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%
			$\overline{M}$	94.3%	98.6%	98.7%	97.5%
			DS	2.84%	1.78%	2.20%	1.53%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	

5

10

15

20

25

30

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
5	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib					
	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%	0.04%	0.06%	0.08%
10						
15						
20	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%
25						
30	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

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
	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

Lote: DFF1911-13						
Determinación	Especificación	Muestra	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
		No.	19 Dic 2019	19 Ene 2020	19 Mar 2020	19 Jun 2020
		M2	195.45	196.18	193.10	195.91
		M3	195.06	198.26	196.20	197.54
Contenido	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	Σ	195.1	196.6	193.4	196.2
		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%
		Σ	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
		Σ	485.7	490.8	484.2	494.1
Disolución	CELECOXIB Q = 60.0% en 60 minutos	M1	100.53%	97.18%	100.58%	95.66%
		M2	100.25%	96.83%	99.39%	93.94%
		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%
		Σ	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%
		Σ	100.1%	95.4%	92.9%	91.5%
		DS	2.07%	1.55%	3.20%	5.8%
Impurezas orgánicas	CELECOXIB	X20	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%

Lote: DFF1911-13						
Determinación	Especificación	Muestra No.	Inicial 19 Dic 2019	1 mes 19 Ene 2020	3 meses 19 Mar 2020	6 meses 19 Jun 2020
5	No más de 0.40% de Impureza A de Celecoxib					
	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%
10	Impurezas orgánicas	ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de 4-Aminofenol	X20	0.00%	0.00%	0.00%
		ACETAMINOFÉN No más de 0.15% de cualquier impureza no especificada	X20	0.01%	0.00%	0.01%
		ACETAMINOFÉN No más de 0.60% de Impureza totales	X20	0.01%	0.00%	0.02%
15	Límites microbianos	Cuenta de Mesófilos aerobios No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 1000 UFC/g	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	Menor a 100 UFC/g

5

10

15

20

25

30

67

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
	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

5

10

15

20

25

30

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%

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
Disolución	ACETAMINOFÉN Q = 75.0% en 30 minutos	M1	93.26%	94.15%	94.70%	95.20%
		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%

5

10

15

20

25

30

70

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
5	ACETAMINOFÉN	X20	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%
	No más de 0.60% de					
	Impureza totales					
10	Cuenta de Mesófilos aerobios	X20	Menor a 1000 UFC/g	No aplica	No aplica	Menor a 1000 UFC/g
	No más de 10 ¹ UFC/g					
	Hongos filamentosos y Levaduras					
15	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>					
	Contenido de agua	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

20

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
25	Tableta oblonga	X20	Tableta oblonga	Tableta oblonga	Tableta oblonga	Tableta oblonga
	recubierta de color blanco, lisa en ambas caras					
30	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%
		Xi	98.2%	98.0%	96.4%	97.5%

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
		DS	0.98%	0.41%	0.23%	1.05%
5		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
		Σ	196.5	196.0	192.7	195.0
10	ACETAMINOFÉN 90.0% a 110.0% 500.0 mg / Tableta	M1	98.00%	97.26%	95.52%	99.48%
		M2	96.90%	97.69%	95.78%	97.84%
		M3	98.81%	97.80%	95.86%	99.35%
		Σ	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
		Σ	489.5	487.9	478.6	494.4
15						
20	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%
		Σ	93.8%	96.4%	98.2%	90.3%
		DS	1.79%	1.14%	2.49%	2.17%
25						
30	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%
		Σ	93.1%	96.5%	92.4%	93.1%
		DS	3.99%	0.85%	3.26%	4.75%

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
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%	0.04%	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

73

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
	Ausencia de patógenos	X20	Ausente	No aplica	No aplica	Ausente
	<i>Escherichia coli</i>					
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.

En el presente estudio se compara el perfil farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ 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.

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
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
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

- 15 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
- 20 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 80-125% para ABC_{0-t} y $C_{máx}$, rango citado en el protocolo. De esta forma establecer la equivalencia en la biodisponibilidad.
- 25 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
- 30 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 ug/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:

5 10 15 20 25 30

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 ₀₋₈ (µg/mL·h)	5593.760	5716.903	1617.086	1788.515	0.289	0.312	5362.640	5432.431	2761.884	2090.239	5492.161	5492.161	9035.787	10251.581
ABC _{0-∞} (µg/mL·h)	6472.077	6570.640	2231.034	2158.606	0.344	0.323	6171.724	6253.912	3168.173	2650.619	5335.489	5335.489	15983.778	14176.433
C _{max} (µg/mL)	602.683	636.832	301.486	274.954	0.500	0.431	334.389	582.070	190.079	165.480	597.100	583.979	1523.271	1518.389
V _d /F (mL)	641.163	615.701	302.422	276.935	0.471	0.449	337.246	372.366	259.987	286.720	565.970	528.961	1691.598	1860.683
C ₀ /F (mL/h)	33.827	33.639	9.988	11.333	0.294	0.337	32.405	31.979	12.513	14.107	34.137	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	0.031	0.060	0.060	0.097	0.120
T _{1/2} (h)	13.965	13.591	7.930	6.108	0.567	0.452	12.560	12.413	7.110	5.762	11.529	11.376	44.389	32.530
T _{max} (h)	2.476	2.505	1.101	1.602	0.444	0.639	2.772	2.070	1.000	0.750	2.000	2.571	8.000	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		Meda Geométrica		Mínimo		Mediana		Máximo	
	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1
AUC ₀₋₁₂ (µg/mL·h)	33.483	33.369	11.981	10.409	0.357	0.311	31.613	31.832	16.094	15.197	21.735	13.766	69.210	55.510
AUC _{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	24.568	71.505	70.029
C _{max} (µg/mL)	9.607	10.532	3.119	3.534	0.324	0.335	9.081	9.918	4.038	4.404	6.359	6.769	15.822	17.075
V _d F (mL)	70314.688	73936.297	22695.394	47854.810	0.332	0.647	67532.742	66963.316	35860.898	39563.081	66345.811	39928.804	167168.971	87698.187
Cl _B (mL/h)	15936.801	15480.178	5222.168	5081.167	0.331	0.328	14897.040	14750.421	6992.431	7459.446	14582.149	14466.461	29972.660	29910.131
K _e (1/h)	0.232	0.232	0.065	0.059	0.280	0.256	0.229	0.239	0.062	0.062	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	1.987	2.835	2.808	11.068	16.445
t _{max} (h)	1.260	0.815	0.969	0.429	0.168	0.527	0.991	0.715	0.330	0.190	1.009	0.750	66.940	2.000

5

10

15

20

25

30

Intervalo de confianza al 90%

Los intervalos de confianza al 90% para la transformación logarítmica de $C_{m\acute{a}x}$, 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
$C_{m\acute{a}x}$	98.3215	120.4409	0.9403

10 **Transformación logarítmica base e.

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

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

15 **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 $C_{m\acute{a}x}$, 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 t_1 y t_2 de la prueba t doble unilateral de Schuirmann fueron menores a 0.05, permitiendo rechazar la hipótesis nula de no equivalencia en la biodisponibilidad.

Por lo anterior se puede concluir que la biodisponibilidad comparativa entre celecoxib-acetaminofén tabletas de 200 mg/500 mg, respectivamente, fabricadas, distribuidas y acondicionadas por Laboratorios Silanes S.A de C.V. es estadísticamente equivalente a la de los medicamentos individuales celecoxib cápsulas de 200 mg (Celebrex ®),
5 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
10 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
15 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.

20

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
25 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
30 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.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica estable de celecoxib con acetaminofén, que comprende los siguientes pasos:

- 5 a) Se realiza una operación de cernido por malla (0.062 pulgadas), a 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.
- 10 b) A un mezclador de difusión se le agrega el tamizado del paso No.1, mezclando durante 7 minutos.
- 15 c) A un equipo granulador se agrega la mezcla del paso No. 2; se humecta y se granula con agua purificada.
- d) En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.3.; hasta alcanzar una humedad entre 1.8% y 2.0%.
- 20 e) Se adiciona el granulado del paso No. 4, el 50% de Polividona K 30 y el 37.5% de croscarmelosa sódica.
- 25 f) Se mezcla los materiales adicionados del paso No. 5 con el granulado del paso No.4, durante 5 minutos.
- g) Se realiza una segunda granulación a la mezcla del paso No. 6; se humecta y se granula con agua purificada.
- 30 h) En el equipo granulador, se seca el gránulo obtenido del paso No.7; hasta alcanzar una humedad entre 1.3% y 1.5%.

81

i) Se realiza una operación de reducción de tamaño por malla 0.050 pulgadas, a los gránulos obtenidos en el paso No. 8.

j) Se realiza una operación de cernido por malla 0.062 pulgadas, colocando 25% de Croscarmelosa sódica (desintegrante), Bicarbonato de sodio (alcalinizante) y el 67% de celulosa microcristalina PH101(diluyente).

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

l) Se realiza una operación de cernido por malla 0.062 pulgadas; se coloca estearato de magnesio (lubricante).

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

n) La mezcla de polvo final se comprime en núcleos de 1200 ± 60 mg, con una dureza de 6.0-13.0 Kp y tiempo de desintegración menor a 9 minutos.

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

2. El proceso para fabricar una composición farmacéutica estable de celecoxib con acetaminofén de la reivindicación 1, caracterizado porque el cernido por malla (0.062 pulgadas), se realiza a una velocidad de tamizado de 1200 rpm.

3. El proceso para fabricar una composición farmacéutica estable de celecoxib con acetaminofén de la reivindicación 1, caracterizado porque el tiempo de granulación comprende el intervalo de 180 a 240 segundos.

4. El proceso para fabricar una composición farmacéutica estable de celecoxib con acetaminofén de la reivindicación 1, caracterizado porque el tiempo de mezclado comprende el intervalo de 180 a 400 segundos.
- 5 5. Una composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, que comprende como ingredientes activos celecoxib y acetaminofén.
6. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso
10 de la reivindicación 1, caracterizada, además, porque el acetaminofén está presente en una cantidad de 200 mg o 500 mg y el celecoxib en una cantidad de 200 mg.
7. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso
15 de la reivindicación 1, caracterizada, además, porque su administración es por vía oral.
8. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada, además, porque dicha composición farmacéutica está
20 formulada en una forma farmacéutica sólida.
9. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, caracterizada, además, porque la composición farmacéutica está formulada en forma de tabletas.
- 25 10. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, caracterizada, además, porque los ingredientes activos celecoxib y acetaminofén presentes en la combinación, exhiben un mecanismo de liberación inmediata.

11. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, caracterizada, además, porque los ingredientes activos de la combinación son administrables en una sola toma.
- 5 12. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, caracterizada, además, porque contiene excipientes que incluyen, tensoactivos o humectantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, deslízantes, alcalinizantes, lubricantes, y agentes para recubrimiento.
- 10 13. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente tensoactivo o humectante es laurilsulfato de sodio.
14. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la
15 reivindicación 13, donde el laurilsulfato de sodio está presente en una concentración de 1.39%.
15. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente aglutinante es polividona K30.
20
16. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 15, donde la polividona K30 está presente en una concentración de 2.16%.
- 25 17. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente diluyente es celulosa microcristalina PH 101.
- 30 18. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 17, donde la celulosa microcristalina está presente en una concentración de 24.21%.

19. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente desintegrante es croscarmelosa sódica.
- 5 20. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 19, donde la croscarmelosa sódica está presente en una concentración de 4.08%
- 10 21. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente deslizante es dióxido de silicio coloidal.
22. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 21, donde el dióxido de silicio coloidal está presente en una concentración de 0.41%.
- 15 23. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente alcalinizante es bicarbonato de sodio.
- 20 24. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 23, donde el bicarbonato de sodio está presente en una concentración de 8.17%
- 25 25. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente lubricante es estearato de magnesio.
26. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 25, donde el estearato de magnesio está presente en una concentración de 0.41%.
- 30 27. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1, donde el excipiente para recubrimiento es Opadry blanco YS-1-7003.

85

28. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada, de conformidad con la reivindicación 27, donde el Opadry blanco YS-1-7003 está presente en una concentración de 2.00 %

5 29. La composición farmacéutica de estabilidad mejorada obtenida mediante el proceso de la reivindicación 1 que comprende celecoxib y acetaminofén para usarse en el tratamiento del dolor.

10 30. La composición para usarse de conformidad con la reivindicación 29, en donde el dolor es dolor agudo y dolor postoperatorio.

15

20

25

30

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe y reclama un proceso para fabricar una composición farmacéutica de administración oral en forma de tabletas, que consiste en la combinación de los principios activos celecoxib y acetaminofén, la cual, es particularmente estable; también se reclama dicha composición farmacéutica, de manera que cuando se destina para el tratamiento del dolor, brinda analgesia y una disminución de efectos adversos.

10

15

20

25

30

1 / 10

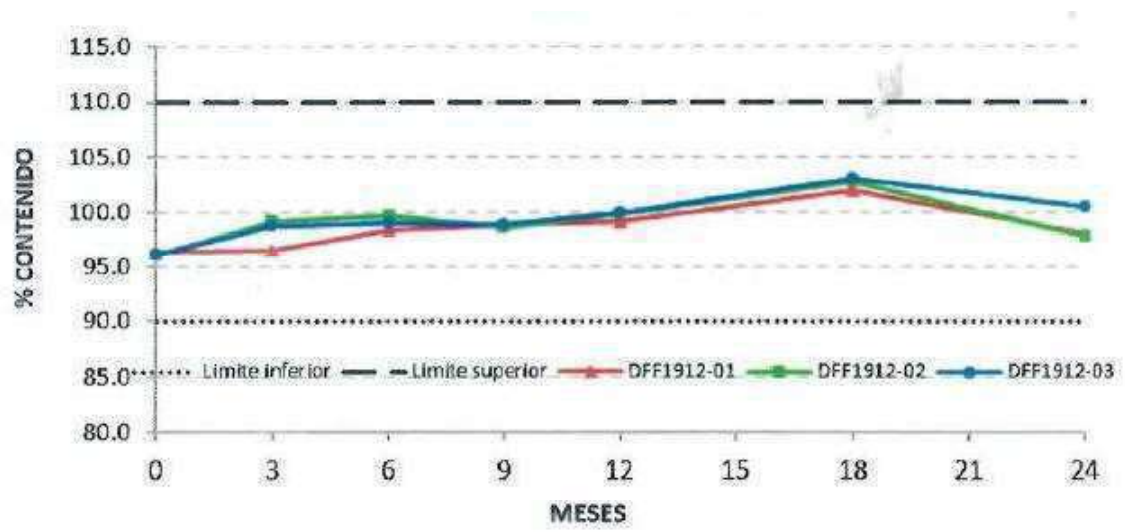


Figura 1.

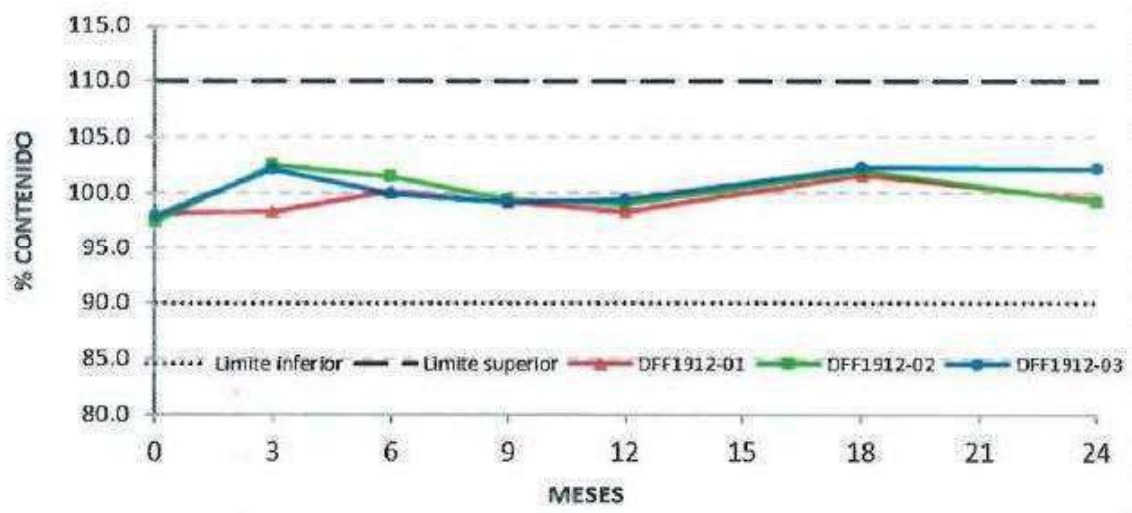


Figura 2.

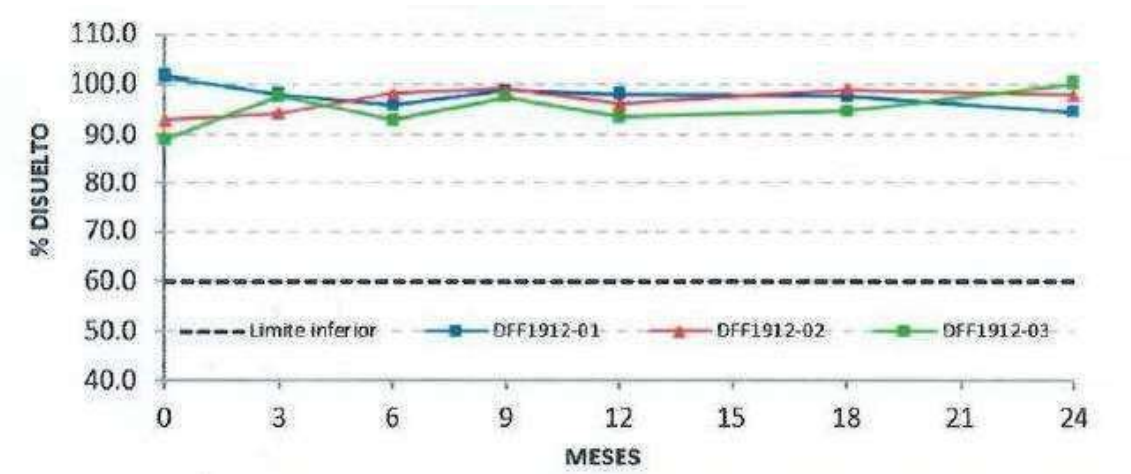


Figura 3.

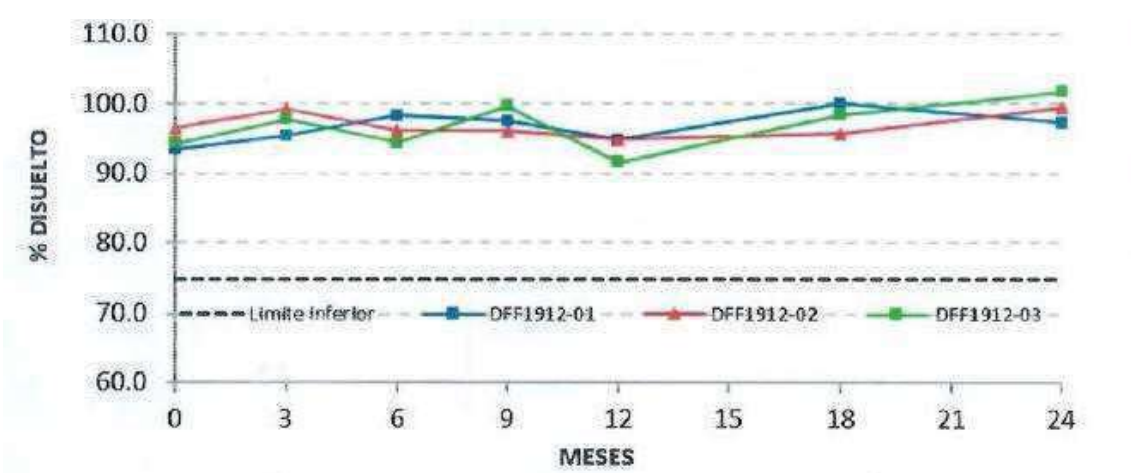


Figura 4.

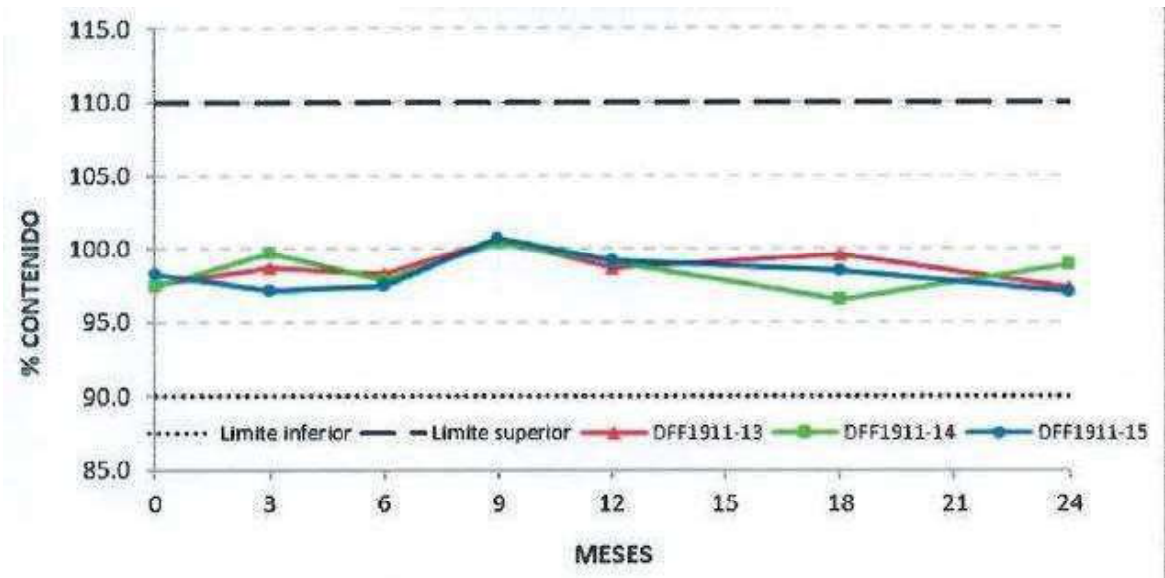


Figura 5.

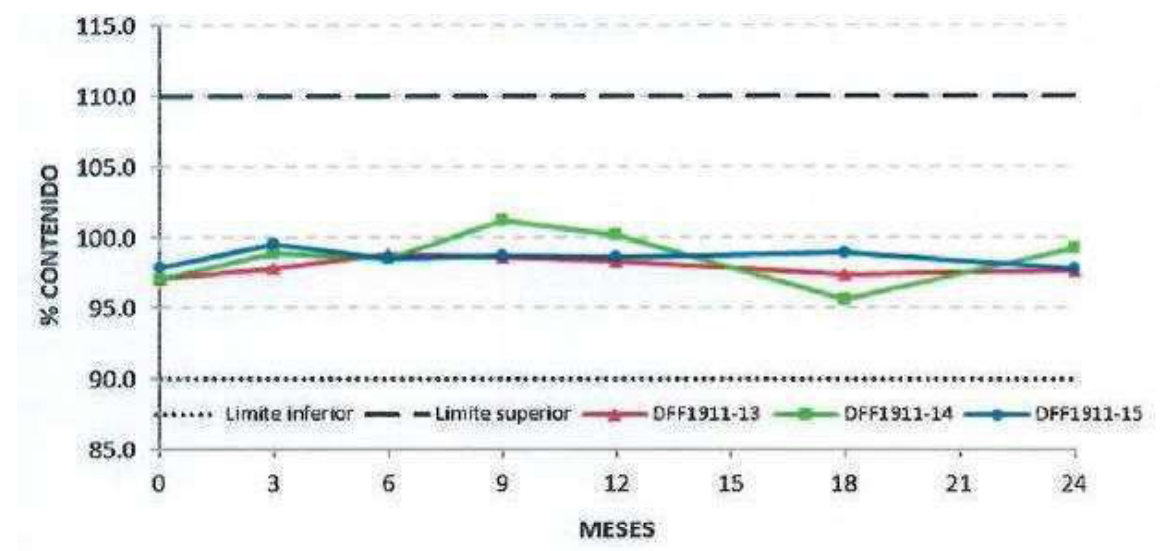


Figura 6.

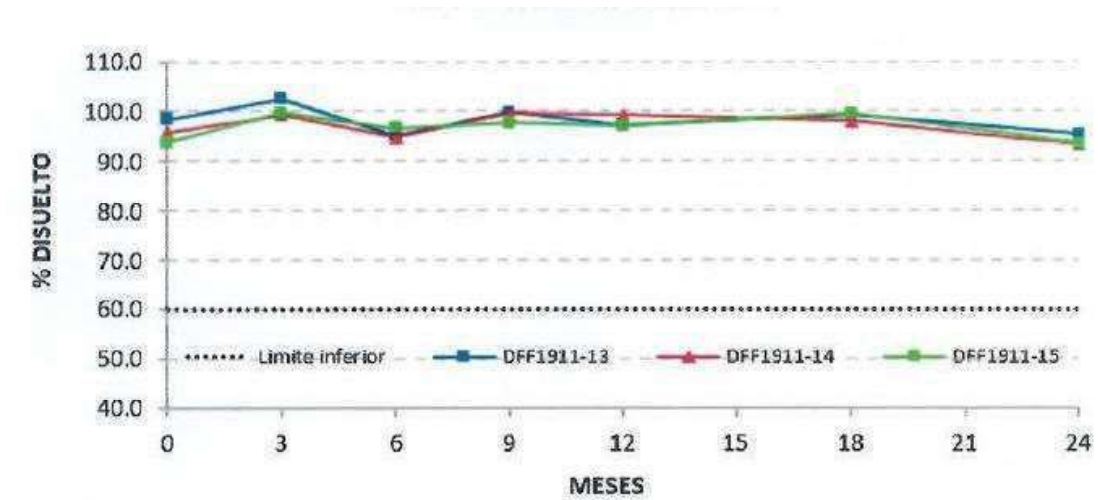


Figura 7.

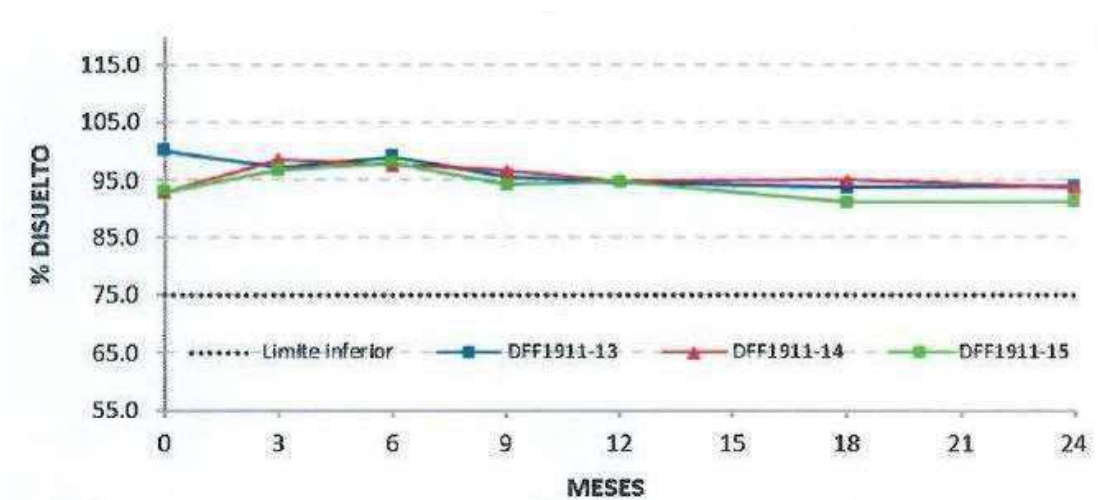


Figura 8.

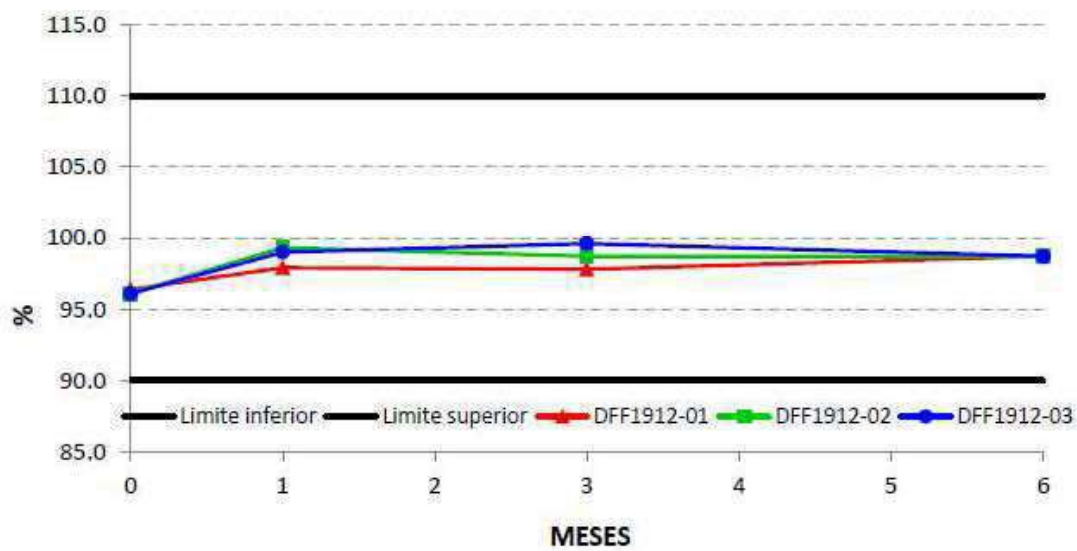


Figura 9.

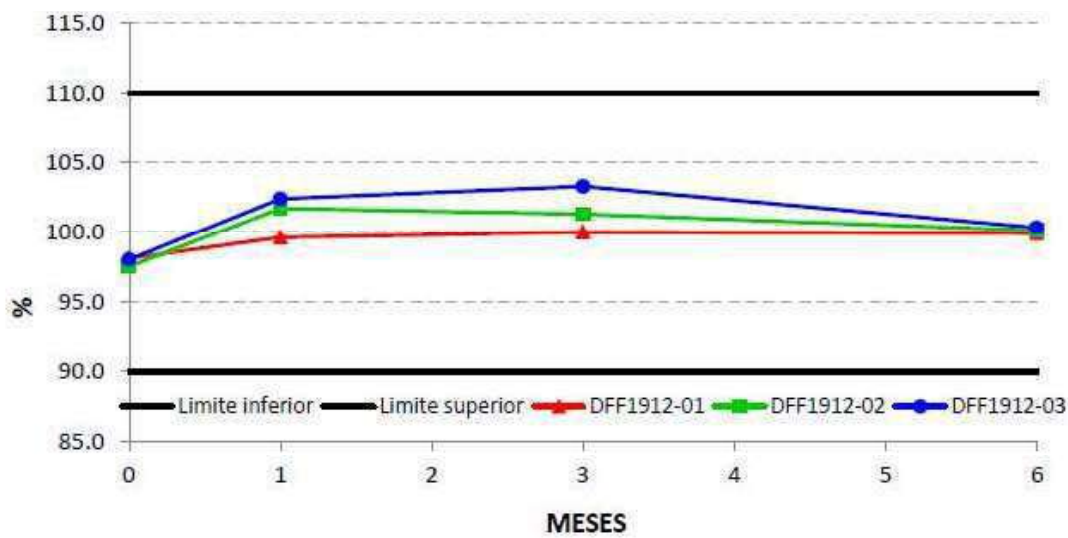


Figura 10.

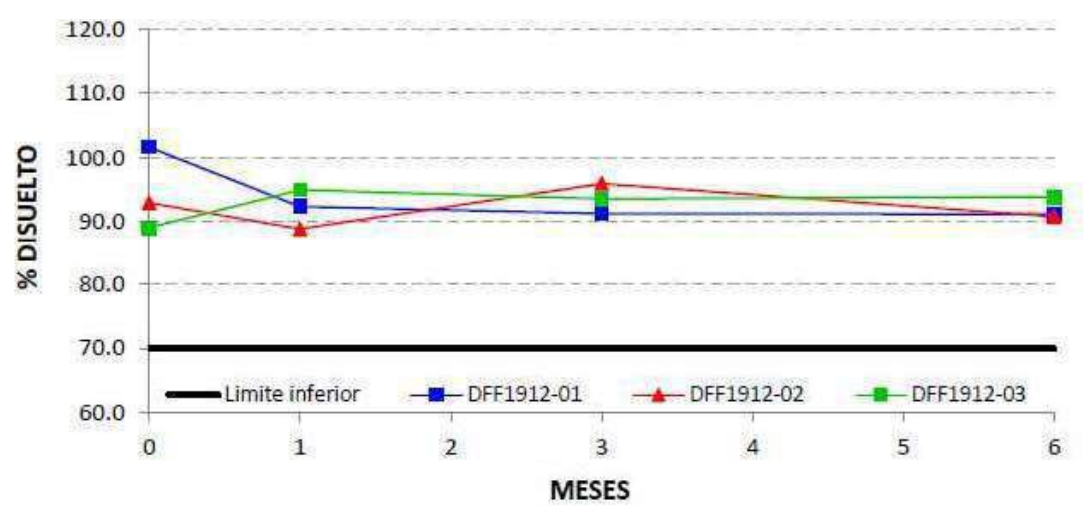


Figura 11.

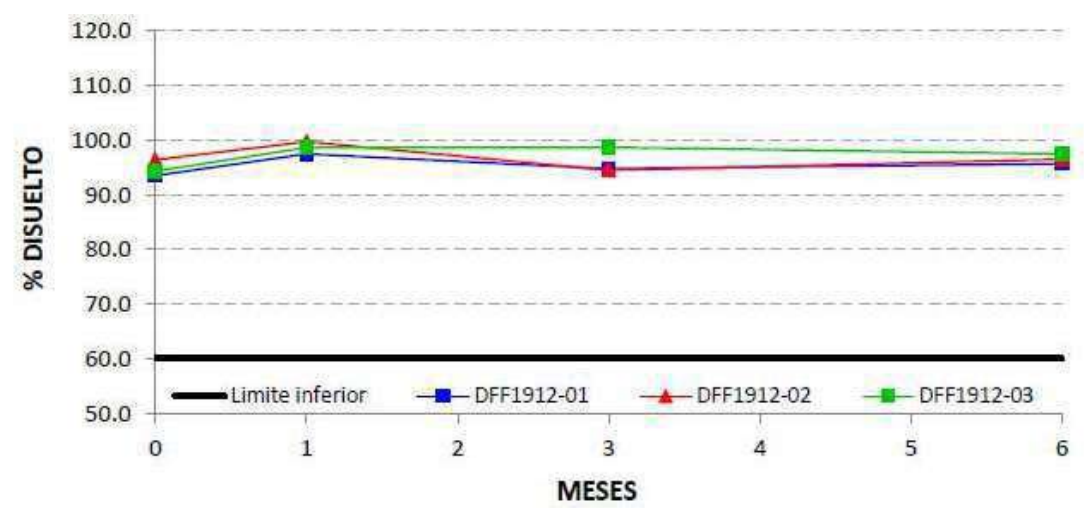


Figura 12.

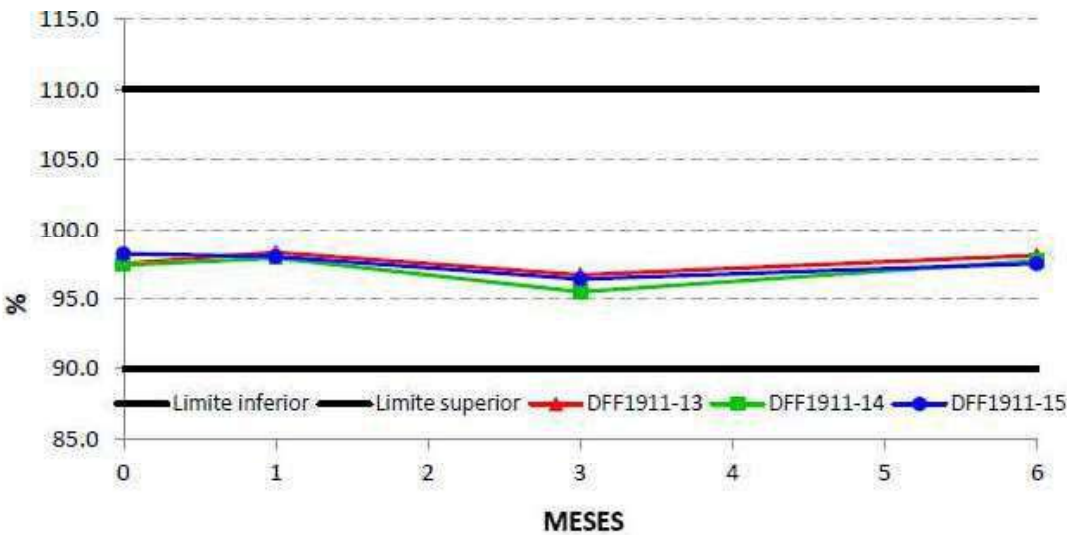


Figura 13.

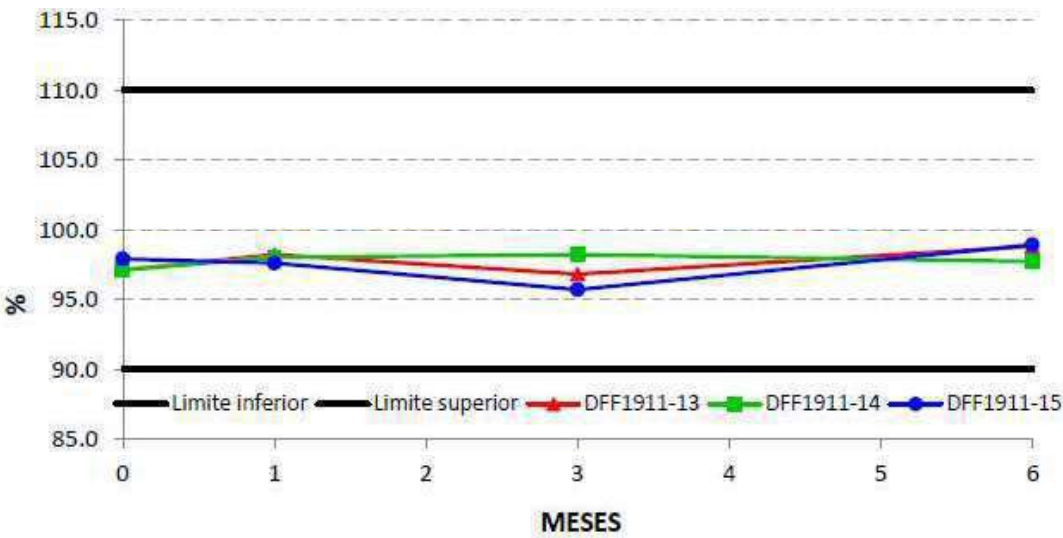


Figura 14.

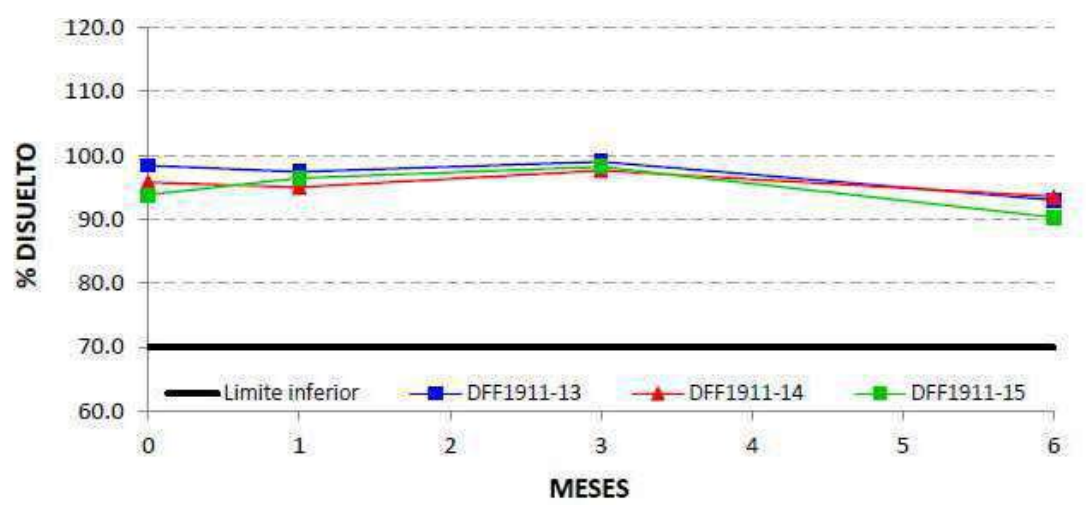


Figura 15.

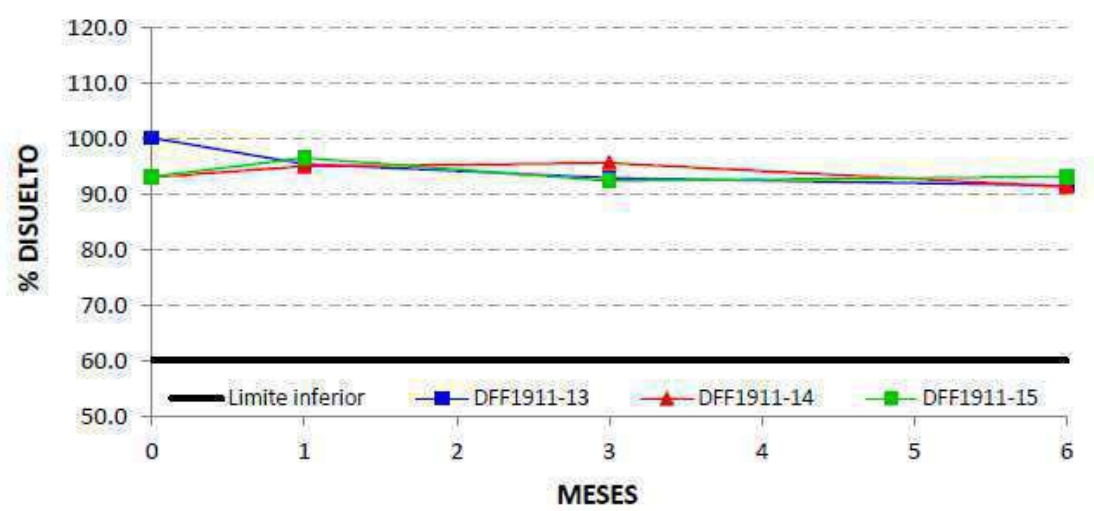


Figura 16.

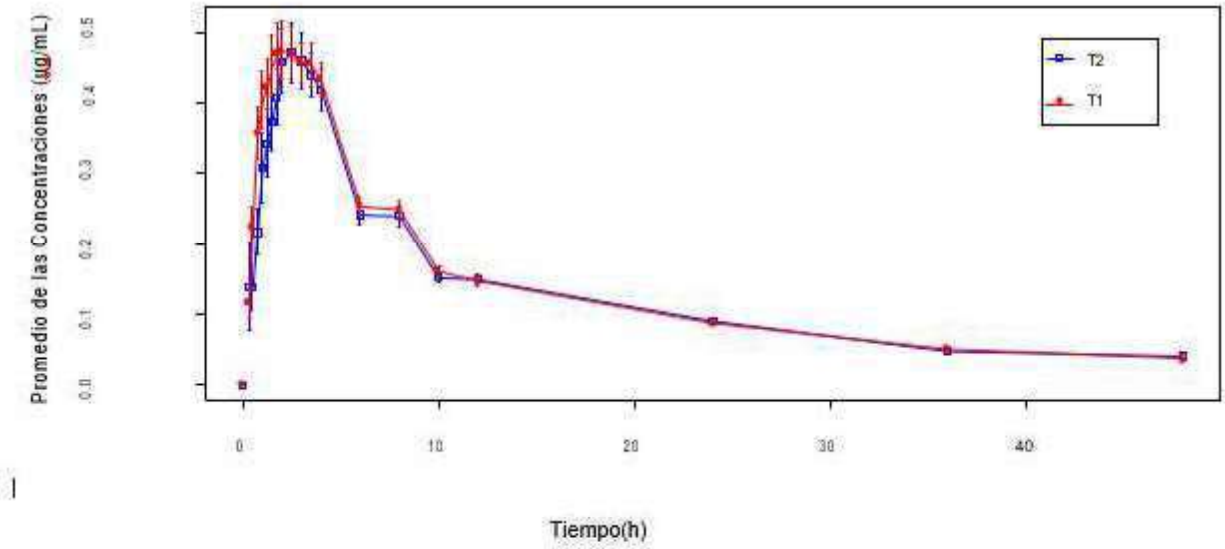


Figura 17.

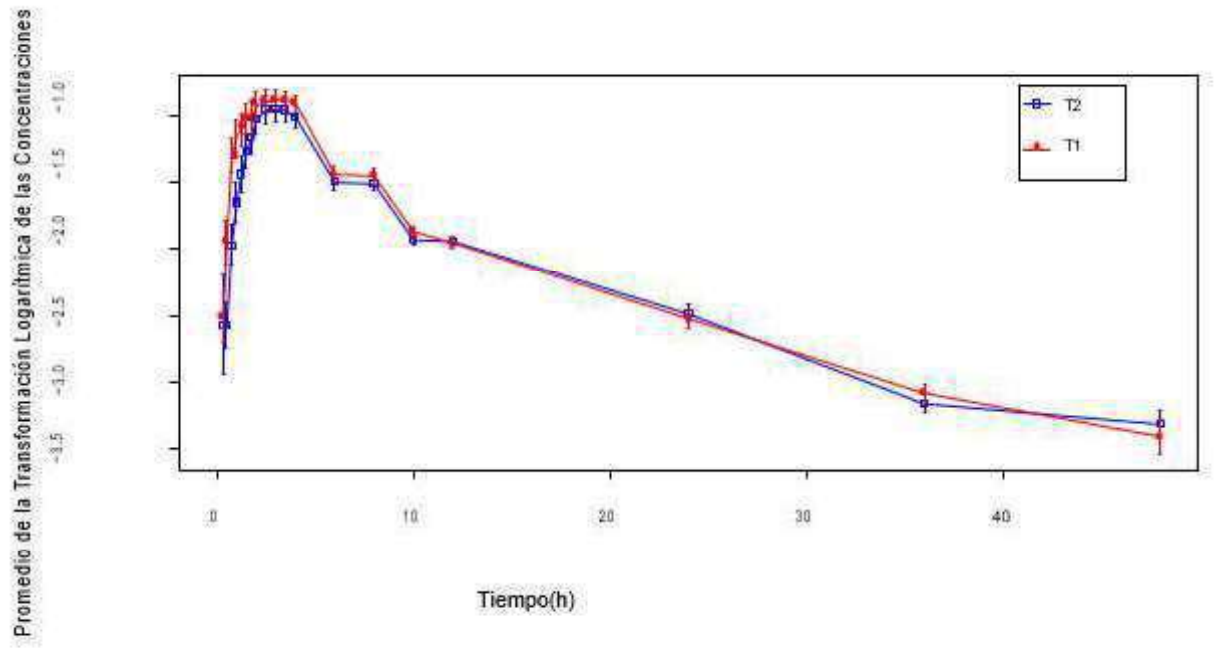


Figura 18.

10 / 10

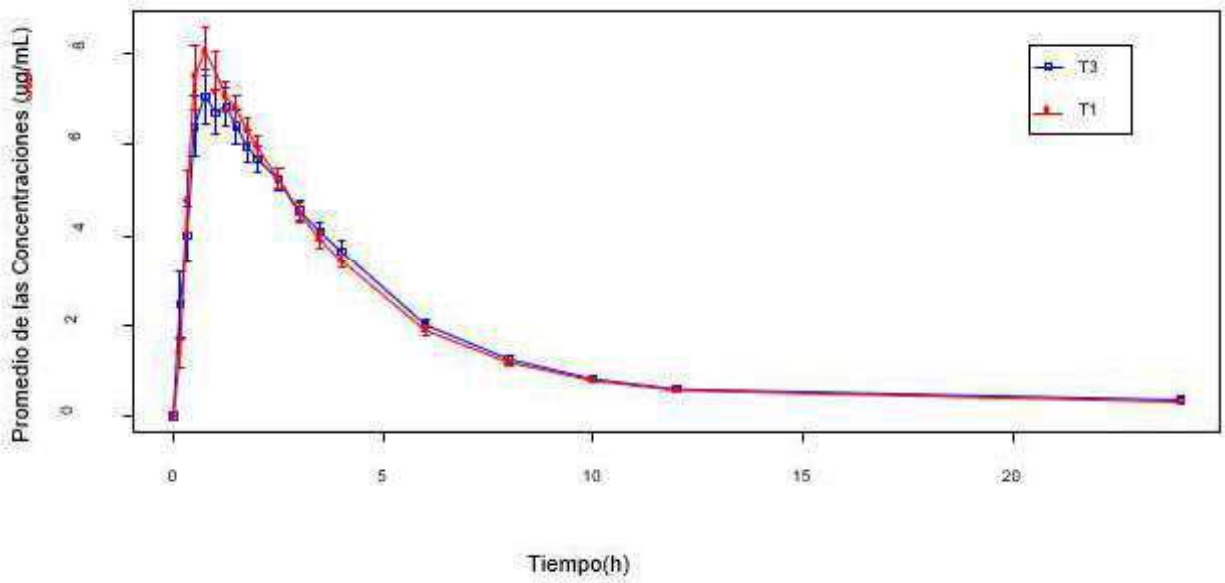


Figura 19.

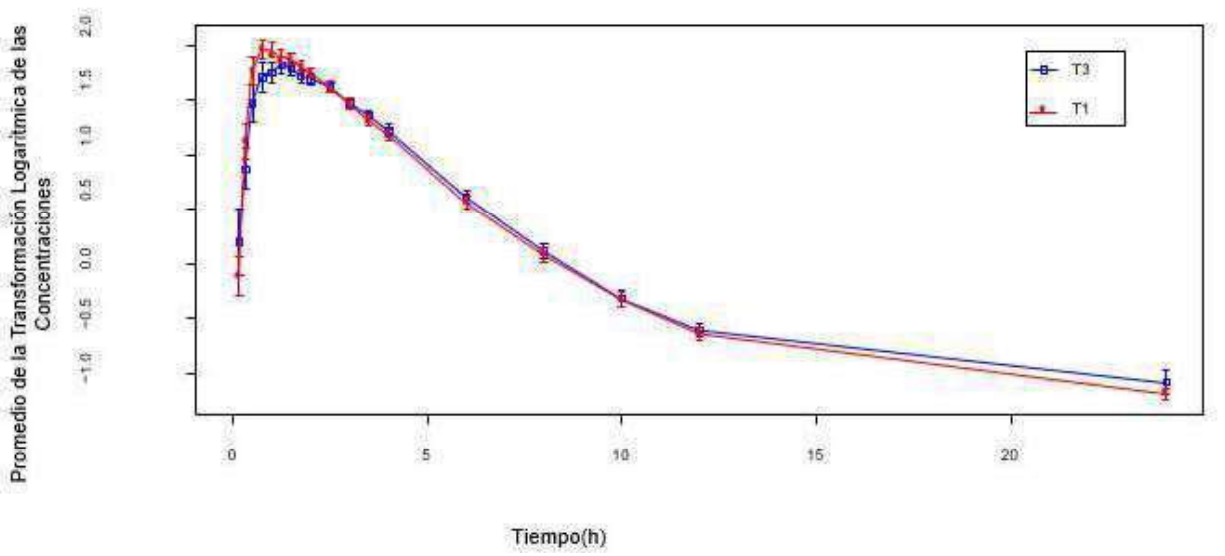


Figura 20.