



Universidad Nacional

SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



AT 2026-FFBB-013

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

Estabilidad fisicoquímica de formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo USP 47-NF 42

Presentado por:

JACINTO ESPINOZA LIZETH ROSARIO

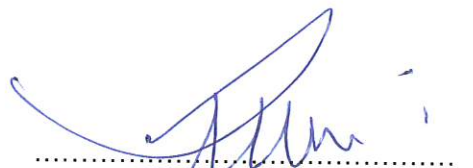
Bachiller del nivel **PREGRADO** de la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es 1% por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Con Código de Matricula: 20162516

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 29 de enero de 2026


.....
Dr. PEÑA GALINDO JULIO JOSE
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Farmacia y Bioquímica



Estabilidad fisicoquímica de formas farmacéuticas líquidas de
Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo
plazo USP 47–NF 42

Línea de investigación

Salud pública y conservación del medio ambiente

INFORME FINAL DE TESIS

AUTOR (A):

Bach. Lizeth Rosario Jacinto Espinoza

Ica - Perú

2025

Dedicatoria

Para mi padre, quien ahora es mi ángel guardián.
Cada paso de esta tesis fue guiado por el recuerdo de tu amor incondicional y la esperanza de que siempre estarías orgulloso de mí, siempre estarás en mi corazón.

A mi madre, por sus enseñanzas, sacrificio, amor incondicional asimismo por ser mi ejemplo de fortaleza, perseverancia y por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba.

A mis hermanos, por su apoyo moral, consejos y amor incondicional, gracias por estar siempre conmigo.

Agradecimiento

A Dios por guiar mis pasos y darme la fortaleza para cumplir cada una de mis metas.

Agradezco a mi asesor el Mg. Juan Felipe Panay Centeno por su apoyo en el desarrollo de mi tesis.

A los docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por sus enseñanzas brindadas a lo largo de estos años de estudio.

Índice de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos.....	iv
Índice de tablas.....	v
Índice de figuras	vi
Resumen.....	vii
Abstract	viii
I. Introducción	9
II. Estrategia metodológica.....	16
III. Resultados.....	19
IV. Discusión	28
V. Conclusiones	33
VI. Recomendaciones	34
VII. Referencias bibliográficas.....	35
VIII. Anexos	39

Índice de tablas

Tabla 1. Condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura y humedad relativa	19
Tabla 2. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad acelerada.....	19
Tabla 3. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad a largo plazo	20
Tabla 4. Evaluación de Parámetros fisicoquímicos de formas farmacéuticas líquidas en Paracetamol.....	21
Tabla 5. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad a largo plazo	23
Tabla 6. Normalidad Valor PH.....	25
Tabla 7. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con el PH).....	25
Tabla 8. Normalidad Valoración (%)	25
Tabla 9. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con Valoración (%))	26
Tabla 10. Normalidad Impurezas (%)	26
Tabla 11. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con Impurezas (%))	26
Tabla 12. Normalidad Disolución (%)	27
Tabla 13. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con Disolución (%)).....	277

Índice de figuras

Figura 1. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad acelerada	199
Figura 2. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad a largo plazo	20

Resumen

El estudio buscó analizar la influencia entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42. La metodología establecida fue de tipo cuantitativo, con diseño pre experimental, en donde se obtuvieron datos de preparaciones líquidas en lotes de Ibuprofeno 100 mg/5 mL Suspensión Oral y Paracetamol 120 mg/5 mL jarabe, producidos por un laboratorio farmacéutico local, obteniendo información por medio de la guía de análisis documental. Los resultados indicaron que las formulaciones de Ibuprofeno y Paracetamol presentaron una adecuada estabilidad fisicoquímica bajo condiciones tanto aceleradas como prolongadas. Los valores de pH se mantuvieron entre 4.1 y 5.0, la valoración se aproximó al 100 %, y la disolución superó el 99 %, sin detectarse presencia microbiológica. Asimismo, las impurezas permanecieron por debajo del 0.9 %, reflejando un control efectivo de la calidad y cumplimiento con las especificaciones establecidas por la USP 47–NF 42. Se ha concluido que ambas formulaciones conservaron sus propiedades químicas, físicas y organolépticas dentro de los límites exigidos por la farmacopea, garantizando uniformidad, seguridad y eficacia durante todo el proceso de evaluación. De esta manera, se confirmó la estabilidad integral del producto, evidenciando una relación directa entre las condiciones de conservación y el mantenimiento de sus características farmacotécnicas esenciales.

Palabras clave: Estabilidad, paracetamol, ibuprofeno, control de calidad, USP.

Abstract

The study sought to analyze the influence between physicochemical stability in liquid dosage forms of Ibuprofen and Paracetamol under accelerated and long-term conditions, USP 47 – NF 42. The established methodology was quantitative, with a pre-experimental design, where data were obtained from liquid preparations in batches of Ibuprofen 100 mg/5 mL Oral Suspension and Paracetamol 120 mg/5 mL syrup, produced by a local pharmaceutical laboratory, obtaining information through the documentary analysis guide. The results indicated that the formulations of Ibuprofen and Paracetamol presented adequate physicochemical stability under both accelerated and prolonged conditions. The pH values remained between 4.1 and 5.0, the titration was close to 100%, and the dissolution exceeded 99%, with no microbiological presence detected. Likewise, impurities remained below 0.9%, reflecting effective quality control and compliance with the specifications established by USP 47–NF 42. It has been concluded that both formulations retained their chemical, physical and organoleptic properties within the limits required by the pharmacopoeia, guaranteeing uniformity, safety and efficacy throughout the evaluation process. In this way, the integral stability of the product was confirmed, evidencing a direct relationship between the conservation conditions and the maintenance of its essential pharmacotechnical characteristics.

Keywords: Stability, paracetamol, ibuprofen, quality control, USP.

I. Introducción

En el contexto internacional, una de las dificultades persistentes radica en la conservación prolongada de formulaciones líquidas orales, particularmente aquellas destinadas a poblaciones vulnerables. Aunque el 99,8 % de recuperación de principio activo en condiciones refrigeradas durante 12 meses puede parecer aceptable, en entornos con limitaciones logísticas la estabilidad se ve comprometida. A temperaturas de 40 °C y 75 % de humedad relativa, se ha documentado una recuperación de apenas 27,1 %, lo que revela una fuerte degradación química. Esta situación compromete no solo la eficacia terapéutica, sino también la seguridad del producto, lo cual ha sido advertido por normativas de farmacopeas regionales que exigen mantener niveles de integridad estructural y microbiológica durante todo el periodo de almacenamiento (1).

En estudios realizados por la Facultad de Química de la UAEMex, se evidenció que las cápsulas de gelatina blanda utilizadas en sistemas autosusceptibles a entornos gastrointestinales presentan severas alteraciones estructurales cuando se someten a condiciones térmicas extremas. En los ensayos de termoestabilidad, tras seis ciclos de exposición a temperaturas de 45 °C y -20 °C, se identificaron deformaciones en la pared y una reducción del potencial Z a apenas +0,6 mV, lo que indica pérdida de estabilidad coloidal. A pesar del uso de sorbitol en una concentración del 52,8 %, el sistema presentó signos de reticulación y migración de agua hacia las paredes, fenómenos que deterioran la estructura y la funcionalidad del vehículo farmacéutico (2).

La disminución del pH salival luego del contacto con soluciones orales administradas en la población infantil representa un riesgo bioquímico considerable en el país. En un estudio realizado bajo condiciones controladas en Lima, se observó que, a los 30 minutos de exposición, el ibuprofeno presentó un nivel de acidez salival de 4.50 en promedio, en comparación con el paracetamol que mostró un pH de 5.93. Este nivel se considera crítico, pues interfiere directamente con la capacidad buffer de la saliva. Además, se evidenció que el ibuprofeno mantuvo esta acidez incluso desde los primeros minutos de exposición, lo que pone en duda su comportamiento químico frente a la estabilidad en soluciones genéricas pediátricas distribuidas por el Seguro Integral de Salud (SIS) (3).

En la actualidad, no contar con formulaciones líquidas que garanticen estabilidad prolongada en sistemas pediátricos representa una limitación crítica para el entorno nacional. Se ha demostrado que soluciones como las de furosemida, almacenadas a 4, 25 y 40 °C durante seis meses, conservaron estabilidad química y microbiológica cuando fueron envasadas en vidrio tipo III y polietileno, sin alteraciones significativas en su pH

(mantenido en 7.0). Sin embargo, esta condición aún no es replicable para todos los medicamentos de uso pediátrico, y más aún, no existen lineamientos nacionales que exijan sistemáticamente dichas pruebas como prerrequisito para la distribución de genéricos en boticas o instituciones públicas (4).

A nivel regional, persisten dificultades para garantizar la integridad fisicoquímica de las formulaciones líquidas que se almacenan en ambientes calurosos como el de Ica, donde las temperaturas pueden alcanzar niveles críticos. En condiciones aceleradas de conservación, se detectaron variaciones significativas del contenido activo en soluciones con excipientes como sorbitol o propilenglicol, observándose desviaciones del pH hasta de ± 0.6 en algunos casos. Esta variabilidad representa un reto para las autoridades como la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), cuya normativa exige estabilidad mínima durante seis meses, requerimiento que muchas formulaciones regionales no llegan a cumplir completamente (5).

El laboratorio farmacéutico que produce formulaciones líquidas orales destinadas a procesos de control de calidad enfrenta limitaciones sustanciales en la comprensión precisa del comportamiento fisicoquímico de mezclas multicomponente bajo condiciones ambientales simuladas. Estas limitaciones se originan, principalmente, en la escasa sistematización de datos sobre la estabilidad de principios activos combinados en soluciones líquidas, especialmente al ser sometidas a escenarios acelerados o prolongados de almacenamiento, donde variables como la temperatura y la humedad relativa alteran la consistencia del producto. Como consecuencia, se han reportado variaciones en parámetros analíticos clave, tales como el pH, la viscosidad y la homogeneidad, lo que genera incertidumbre respecto a la calidad del producto durante su vida útil. Entre los principales problemas se identifican la degradación progresiva de los compuestos, la formación de precipitados no esperados y la pérdida de uniformidad en la dosificación, lo cual afecta la confiabilidad del medicamento a lo largo del tiempo. Esta situación plantea una necesidad crítica de caracterizar la relación existente entre las condiciones de almacenamiento y la conservación de propiedades esenciales, con el fin de contribuir a un conocimiento más riguroso y validado científicamente sobre la estabilidad de formulaciones líquidas en el ámbito farmacéutico.

Entre los antecedentes internacionales, se tiene a: Gaspar (1), en el 2022, Argentina, buscó desarrollar y optimizar las formulaciones líquidas orales destinadas al tratamiento de enfermedades cardíacas en población pediátrica. La metodología fue cuantitativa, en donde se recolectaron datos por medio de la guía de observación en 10 individuos

experimentales. Se logró formular soluciones líquidas de distintos principios activos con concentraciones estables, como por ejemplo hidroclorotiazida a 2 mg/mL. Las formulaciones optimizadas mostraron estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante el almacenamiento, con un modelo estadístico significativo ($F = 36,81$; $p < 0,01$) que validó la correlación entre variables independientes y respuesta. Se concluyó que, también se logró enmascarar adecuadamente el sabor amargo, mejorando la palatabilidad del producto final.

Chiclana et al. (6), en el 2021, España, analizó la viabilidad de formular carvedilol en solución líquida para uso pediátrico, evaluando su solubilidad en distintos medios ácidos. El diseño fue el experimental, obteniendo datos de acuerdo con la guía de análisis documental de tres medios tamponados con PH de 3.5, 4.0 y 4.5. Los resultados evidenciaron que el carvedilol fue insoluble en medios con pH superiores a 4.5. En los medios con pH 3.5, 4.0 y 4.5, el fármaco alcanzó una solubilidad del 100% y mantuvo un aspecto adecuado. Se concluyó que, tras 12 semanas, las formulaciones presentaron recuperaciones superiores al 97.5%, con estabilidad de pH y sin signos de precipitación, lo que confirmó su estabilidad en esos medios.

Operto (7), en el 2024, Argentina, elaboró formulaciones líquidas orales que se han encontrado destinadas al tratamiento de enfermedades cardiacas en niños y adultos mayores. El enfoque fue el cuantitativo, considerando que los datos fueron valorados de acuerdo con la guía de observación en 10 participantes. El análisis estadístico permitió verificar que las formulaciones desarrolladas mantenían su estabilidad durante el periodo evaluado. El diseño experimental aplicado indicó una significancia estadística elevada con un valor F del modelo de 36,81 ($\alpha=0,01\%$), demostrando la influencia de factores como pH y tipo de excipiente sobre la recuperación del ingrediente activo. Se concluyó al confirmar la ausencia de E. coli y se respetaron los límites microbiológicos permitidos.

Bello (2), en el 2024, México, diseñó una forma farmacéutica oral de liberación controlada para la administración de ARN interferente pequeño (siRNA), utilizando sistemas autonanoemulsificantes (SNEDDS) como plataforma vehicular. El diseño fue el experimental, teniendo como instrumento el análisis documental de información técnica de lotes de formulaciones farmacéuticas. Los sistemas formulados mostraron tamaños de partícula menores a 200 nm, con un índice de polidispersidad inferior a 0.3, indicando homogeneidad. La potencial zeta superó los ± 20 mV, lo que reflejó estabilidad coloidal. Se concluyó que, la liberación controlada de siRNA alcanzó porcentajes superiores al

80% en un periodo de 12 horas, cumpliendo los parámetros deseados para un sistema efectivo de administración oral.

Caiazza (8), en el 2022, España, diseñó y elaboró controles de calidad a una forma farmacéutica bucodispersable con hidroclorotiazida (HCTZ) para uso pediátrico. La metodología fue la experimental aplicada, con una muestra de 10 lozenges elaborados con hidroclorotiazida al 10 %, siendo obtenida la información en base a la guía de análisis documental. Los lozenges obtenidos presentaron una concentración media del $96,58 \% \pm 3,80 \%$ del principio activo, cumpliendo con la especificación de uniformidad de contenido según la Farmacopea Europea. La disgregación se produjo en 2 minutos y 35 segundos, dentro del límite aceptado para considerarse bucodispersable. Se concluyó que, la dispersión fue homogénea y sin residuos visibles tras el tamizado, cumpliendo con los requisitos de finura de la dispersión.

Entre los antecedentes nacionales, se tiene a: Giraldo y Rojo (9), en el 2024, Lima, valoraron las características de los productos farmacéuticos falsificados que aparecieron en las alertas emitidas por la DIGEMID durante el periodo comprendido entre 2018 y 2022. El enfoque establecido fue el cuantitativo, considerando que los datos se recolectaron por medio del análisis documental, aplicado hacia 801 unidades muestrales. Durante el periodo 2018–2022 se identificaron 801 productos farmacéuticos falsificados. El 32,1 % correspondió a medicamentos del sistema nervioso, seguidos del sistema musculoesquelético (18,4 %) y del aparato digestivo y metabolismo (16 %). En cuanto a formas farmacéuticas, las tabletas representaron el 51,7 % del total, mientras que el 98,9 % de los productos poseía nombre comercial. Se concluyó que, el Cercado de Lima fue el lugar más frecuente de incautación (90,4 %), y el 35,7 % de los productos se halló en el centro comercial Unicachi.

Chihua (3), en el 2023, Lima, comparó el efecto in vitro del paracetamol e ibuprofeno genéricos, ambos en presentación jarabe, sobre el pH salival. La metodología fue hipotética deductiva, contando con una muestra de 30 niños de entre los 7 a 10 años, obteniendo datos de acuerdo con la guía de observación. El pH salival inicial fue de 7.58 en promedio. La solución de paracetamol registró un pH propio de 4.97, mientras que el ibuprofeno presentó un valor de 4.05. Al combinarse con saliva, el pH promedio fue de 5.76 (paracetamol) y 4.39 (ibuprofeno) al minuto 0. Se concluyó que, a los 30 minutos, el paracetamol alcanzó un pH promedio de 5.93, mientras que el ibuprofeno solo logró llegar a 4.50, evidenciando una mayor acidez sostenida.

Torres y Tellería (10), en el 2025, Lima, buscaron evaluar la eficacia y la seguridad del paracetamol en comparación con el ibuprofeno para lograr el cierre del ductus arterioso

persistente (DAP) en recién nacidos prematuros. La metodología fue analítica, obteniendo información en base a la guía de análisis documental de fuentes directas por el método del PRISMA. Se encontró que el paracetamol y el ibuprofeno tuvieron una eficacia similar para el cierre del DAP (RR: 0.97; IC95% [0.91–1.04]). Se concluyó que, en términos de seguridad, el paracetamol se asoció con menor riesgo de insuficiencia renal (RR: 0.37; IC95% [0.16–0.81]) y sangrado gastrointestinal (RR: 0.40; IC95% [0.17–0.91]). En otros desenlaces, como enterocolitis y mortalidad, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Masabel (11), en el 2022, Cajamarca, comparó la eficacia del paracetamol frente al ibuprofeno en el tratamiento del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros. La metodología planteada fue de diseño observacional, en donde los datos se recolectaron de acuerdo con la guía de análisis documental en fuentes bibliográficas de más de 444 registros. El análisis reveló que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre paracetamol e ibuprofeno para lograr el cierre del ductus arterioso (RR: 1.04; IC95%: 1.00–1.08). La heterogeneidad fue nula ($I^2 = 0\%$), lo que indicó consistencia entre los estudios. Se concluyó que, aunque el paracetamol presentó una ligera ventaja descriptiva, no fue estadísticamente concluyente. Sin embargo, en términos de seguridad, mostró menor incidencia de efectos adversos como daño renal, hepático y gastrointestinal.

Julcamoro (4), en el 2023, Cajamarca, describió la eficacia del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. La metodología fue de cohorte, con una muestra de recién nacidos en edad gestacional con menos de 35 semanas., obteniendo datos en base a la guía de observación. Los resultados evidenciaron una diferencia en el cierre del conducto arterioso persistente entre los neonatos tratados con paracetamol intravenoso y los que no lo recibieron. Se concluyó que, el estudio no presentó valores específicos de eficacia en esta etapa del documento, se planteó que el grupo tratado mostró una mayor proporción de cierres exitosos del CAP, sin registrar efectos adversos graves asociados al fármaco, lo que respaldó su uso como opción terapéutica viable en este grupo etario.

Y como antecedentes locales no se han encontrado estudios dentro del ámbito regional o local relacionados con la temática de estudio.

¿Cuál es la influencia entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42? Y como objetivo general: Analizar la influencia entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en

condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42, derivándose a los objetivos específicos: a) Evaluar las condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42, b) Evaluar los parámetros fisicoquímicos, respecto a la acidez / alcalinidad, características organolépticas y concentración del principio activo en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42, c) Verificar el cumplimiento de los estudios de estabilidad con los criterios establecidos por la USP 47–NF 42.

Dentro del contexto social actual de consumo farmacológico masivo, la formulación de soluciones líquidas con múltiples principios activos plantea una serie de interrogantes que inciden directamente en la seguridad de poblaciones vulnerables. La ausencia de datos robustos que expliquen cómo se comportan estos compuestos en condiciones de conservación prolongada limita el acceso equitativo a medicamentos con garantías de estabilidad. Esta situación afectó, principalmente, a comunidades donde los recursos disponibles para reposición frecuente de tratamientos son escasos, generando una dependencia de productos que deben mantenerse funcionales durante periodos extensos. Así, se refuerza la necesidad de producir conocimiento que sustente decisiones basadas en evidencia en beneficio colectivo.

La recopilación técnica de datos asociados a las variaciones en las propiedades fisicoquímicas a lo largo del tiempo ofrece una base sólida que puede ser utilizada por diversos actores del sector salud para desarrollar esquemas de mejora en el control de calidad. La disponibilidad de dicha información permitió que futuros trabajos **prácticos** diseñen mecanismos ajustados a realidades específicas de manufactura y distribución, optimizando procesos sin requerir intervenciones directas sobre los sistemas en uso. De esta manera, los hallazgos obtenidos pueden servir como referencia para decisiones informadas en formulación, almacenamiento o validación de productos líquidos multicomponente.

Las transformaciones que experimentan ciertas formulaciones cuando son sometidas a condiciones variables de conservación han sido abordadas de forma parcial y dispersa en la literatura especializada, lo que dificulta el establecimiento de marcos comparativos sólidos. Este estudio se posicionó en un punto clave de orden **teórico** para cubrir vacíos vinculados al comportamiento conjunto de compuestos de uso frecuente, cuya interacción química y estabilidad en soluciones líquidas aún no se ha sistematizado con suficiente rigor. La profundización en este tipo de análisis permitió avanzar hacia una mayor

claridad en la comprensión de las variables que condicionan la eficacia de los preparados en entornos reales.

A través de la recopilación organizada de datos obtenidos mediante la revisión sistemática de documentos técnicos y resultados emitidos por laboratorios especializados, se optó por un enfoque que permitió extraer evidencia de los procesos de formulación. Esta **elección** metodológica facilitó el análisis comparativo de información previamente generada, favoreciendo la identificación de regularidades en cuanto al comportamiento de las soluciones en distintos escenarios de conservación.

Es fundamental examinar la evolución de características fisicoquímicas en soluciones administradas oralmente adquirió especial relevancia ante la necesidad de mantener la eficacia terapéutica en productos almacenados durante lapsos prolongados. La consistencia en los parámetros físicos y químicos garantizó no solo el cumplimiento normativo, sino también la confianza de los usuarios en el uso continuado del fármaco. Este tipo de estudios amplió la perspectiva científica sobre los límites de conservación de los medicamentos líquidos, y contribuyó a validar prácticas en entornos donde la estabilidad es clave para la disponibilidad sostenida del tratamiento, demostrando la importancia de la investigación.

La organización del estudio se estructuró en diversos capítulos que abordaron las etapas fundamentales del proceso investigativo. En el Capítulo I se presentó la problemática que dio origen a la investigación y su respectiva justificación. El Capítulo II expuso el marco teórico que sustenta conceptualmente el trabajo desarrollado. El Capítulo III detalló los procedimientos metodológicos aplicados, considerando el enfoque seleccionado y las técnicas utilizadas para la recolección de los datos. A partir de este desarrollo, el Capítulo IV permitió alcanzar los objetivos establecidos, complementándose con los apartados de conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos.

II. Estrategia metodológica

2.1. Enfoque de investigación

El enfoque fue el cuantitativo al generar información que cuente con fundamentación numérica, con lo cual Reyes (20), expone que se pretende dentro del análisis ofrecer información que produzca la estadística de los datos.

2.2. Tipo de investigación

El tipo de investigación fue aplicada, con la finalidad de demostrar un uso práctico acerca de un problema real. Reyes (20), señala que este tipo de análisis se basa en que se genere una serie de datos que puedan solventar o solucionar un determinado problema real, dentro del contexto de estudio.

2.3. Nivel de investigación

El nivel fue el explicativo debido a que buscó demostrar la interacción posible entre las variables de investigación, bajo un contexto experimental. Reyes (20), plantea que dicho estudio busca que se valore la interacción de un objetivo de estudio, en base a un contexto de control y análisis.

2.4. Diseño de investigación

El diseño fue el longitudinal y pre experimental, debido a que se obtuvieron datos de fuentes técnicas obtenidas en diferentes tiempos de estudio. Mientras que, el ser pre experimental correspondió a que se involucren a los objetivos de estudio de forma íntegra sin que se incide en diferencias los grupos de análisis, según Reyes (20).

2.5. Población y muestra de la investigación

Población de estudio

El estudio implicó preparaciones líquidas en lotes de Ibuprofeno 100 mg/5 mL Suspensión Oral y Paracetamol 120 mg/5 mL jarabe, producidos por un laboratorio farmacéutico local. Reyes (20), sustenta que la población corresponde a un conjunto de elementos de estudio que tienen la finalidad de ofrecer información referente a un tema de estudio.

Muestra de estudio

La muestra estuvo conformada por doscientas unidades para estudios acelerados y cuatrocientas unidades para estudios de largo plazo, correspondientes a formulaciones líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol, distribuidas en cinco lotes para cada principio activo. Cada uno de estos lotes fue sometido a dos condiciones distintas de almacenamiento: aceleradas y de largo plazo, conforme a los parámetros definidos por la USP 47–NF 42. Reyes (20), señala que este tipo de muestra busca que se establezca la consideración de elementos de estudio de acuerdo con la obtención de fuentes de alta fiabilidad.

Muestreo

La selección se realizó bajo un muestreo no probabilístico por conveniencia, considerando aquellos lotes elaborados en condiciones controladas y que cumplan con los criterios de homogeneidad. Las unidades serán analizadas en distintos intervalos temporales para observar variaciones fisicoquímicas a lo largo del periodo de estudio, según Reyes (20).

Criterios de inclusión

- Se incluyeron lotes de formulaciones líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol que hayan sido elaborados bajo condiciones controladas de producción y cuenten con registro de fabricación.
- Fueron considerados aquellos lotes que posean documentación técnica completa sobre sus componentes, concentraciones y fecha de elaboración.
- Solo se admitieron unidades que no presenten alteraciones visibles al momento del envasado inicial y que estén almacenadas en envases apropiados para productos líquidos orales.
- Se incluyeron muestras cuya evaluación se realice siguiendo los parámetros de estabilidad establecidos por la USP 47–NF 42.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron aquellas formulaciones que presenten evidencia de contaminación, ruptura del envase o alteración del sistema de cierre.
- No se tomaron en cuenta lotes cuya información de trazabilidad o condiciones de producción sea incompleta o inexistente.
- Fueron descartadas las muestras que hayan sido expuestas a condiciones no controladas previas al inicio del estudio.
- Quedaron fuera del análisis aquellas unidades que no cumplan con los requisitos mínimos para ser sometidas a condiciones aceleradas o de largo plazo según los estándares de la USP.

2.6. Técnicas de recolección de datos

La técnica usada fue el análisis documental, en donde Reyes (20), fundamenta que se pueda obtener información de fuentes de alta calidad técnica sobre la que se cuente con sustento por ensayos de laboratorio.

2.7. Instrumentos de recolección de datos

El instrumento fue la guía de análisis documental, obteniendo información de temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento en cuanto a la variable condiciones de almacenamiento y tiempo. Mientras que, para el caso de la variable parámetros fisicoquímicos, se evidenciará el estudio de la acidez / alcalinidad,

características organolépticas y concentración del principio activo, teniendo la escala de razón para la distribución de los datos. Reyes (20), fundamenta que este instrumento busca que el criterio de calidad pueda ser maximizado dentro de la investigación, con la finalidad de que se solventa por medio de fuentes bibliográficas o técnicas.

Validez

La validez dentro del presente estudio radica a ser consecuencia de que la totalidad de la información ofrecida fue consecuencia del análisis de laboratorio, no pudiendo poner en tela de juicio la calidad de datos ofrecidos por profesionales de laboratorio (20).

Confiabilidad

La confiabilidad no fue posible de calcular, debido a que la información ha sido obtenida de ensayos de laboratorio, en donde no existe perspectiva o diferencia de valoración, sino que cada uno de los procesos fue comprobado y contrastado, siendo todos confiables por haber sido realizado por parte de especialistas (20).

2.8. Técnicas de procesamiento, análisis e interpretación de resultados

Para el tratamiento de los datos obtenidos, se empleó el procesamiento estadístico descriptivo e inferencial, con el objetivo de organizar, sintetizar y examinar los valores recolectados a partir de las evaluaciones fisicoquímicas realizadas en los diferentes puntos temporales. El análisis incluyó la presentación de medidas de tendencia central, dispersión y tablas de distribución, así como la aplicación de pruebas estadísticas que permitan determinar la existencia de diferencias o asociaciones entre las variables evaluadas bajo condiciones aceleradas y de largo plazo. La interpretación de los resultados se efectuó a partir de los criterios establecidos por la USP 47–NF 42, lo que permitió contextualizar los hallazgos conforme a estándares técnicos internacionalmente reconocidos para productos farmacéuticos líquidos.

2.9. Aspectos éticos

Para llevar a cabo la investigación se gestionó la autorización respectiva ante la entidad correspondiente y el comité de ética, asegurando en todo momento la confidencialidad de los participantes. El estudio se desarrolló conforme a los principios establecidos en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, específicamente en los artículos 6, 8 y 9, así como en las disposiciones del Estatuto de Helsinki (21). Se enfatizó el principio de beneficencia, procurando generar aportes significativos relacionados con la temática abordada. Del mismo modo, se cumplió con la no maleficencia, evitando cualquier tipo de perjuicio directo o indirecto, utilizando la información exclusivamente con fines académicos. También se respetó el principio de justicia mediante la aplicación equitativa de los criterios de selección, mientras que el principio de autonomía no fue aplicable debido a la naturaleza prospectiva del estudio.

III. Resultados

OE1: Evaluar las condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42.

Tabla 1. Condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura y humedad relativa

	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	LOT E 1	LOT E 2	LOT E 3	LOT E 4	LOT E 5
ESTABILIDAD A LARGO PLAZO	T. ^a : 30°C ± 2°C ; HR: 65% ± 5%	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	T. ^a : 30°C ± 2°C ; HR: 35% ± 5%	✓	✓	✓	✓	✓
ESTABILIDAD ACELERADA	T. ^a : 40°C ± 2°C ; HR: 75% ± 5%	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	T. ^a : 40°C ± 2°C ; HR: No más de 25%	✓	✓	✓	✓	✓

N.A.: No Aplica por la forma farmacéutica

Nota: Procesado en SPSS V26.00

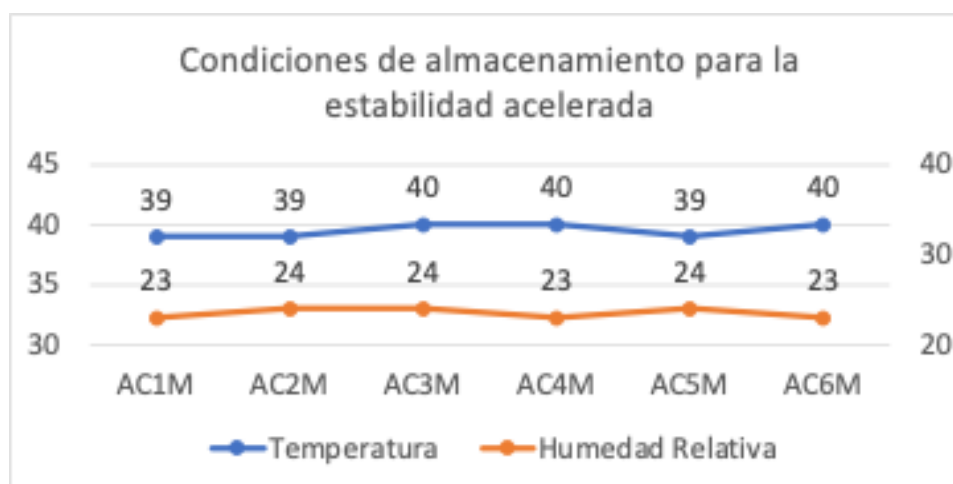
En la fase de conservación prolongada, la totalidad de lotes registró conformidad a 30 °C ± 2 °C y 35 % ± 5 % de humedad, lo que aseguró su estabilidad durante el periodo evaluado. En el estudio acelerado, los resultados fueron igualmente favorables bajo 40 °C ± 2 °C y con humedad no mayor al 25 %, demostrando la resistencia del preparado frente a variaciones térmicas extremas.

Tabla 2. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad acelerada

	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADAS					
	AC1M	AC2M	AC3M	AC4M	AC5M	AC6M
Temperatura	39	39	40	40	39	40
Humedad Relativa	23	24	24	23	24	23

Nota: Procesado en SPSS V26.00

Figura 1. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad acelerada



Nota: Procesado en SPSS V26.00

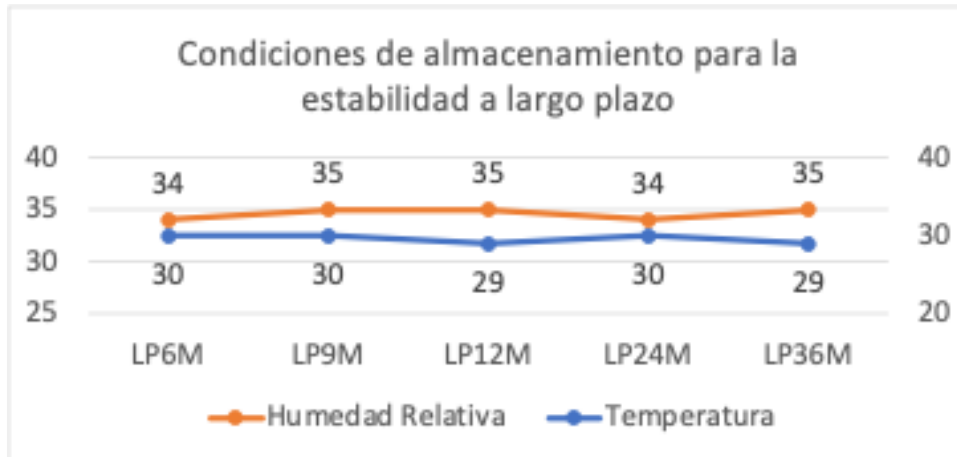
Las temperaturas oscilaron entre 39 °C y 40 °C, lo que evidenció un entorno estable para la evaluación acelerada. En paralelo, la humedad relativa se situó mayormente entre 23 % y 24 %, representando un control adecuado de la humedad ambiental.

Tabla 3. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad a largo plazo

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD LARGO PLAZO					
	LP6M	LP9M	LP12M	LP24M	LP36M
Temperatura	30	30	29	30	29
Humedad Relativa	34	35	35	34	35

Nota: Procesado en SPSS V26.00

Figura 2. Condiciones de almacenamiento para la estabilidad a largo plazo



Nota: Procesado en SPSS V26.00

En el estudio de conservación prolongada, los valores de temperatura se mantuvieron próximos a 30 °C, con pequeñas fluctuaciones entre 29 °C y 30 °C, lo cual evidenció un entorno térmico controlado y coherente con las recomendaciones farmacotécnicas. De forma complementaria, la humedad relativa se mantuvo entre 34 % y 35 %, estableciendo un rango de estabilidad óptimo para el mantenimiento de las propiedades de las formulaciones líquidas.

OE2: Evaluar los parámetros fisicoquímicos, respecto a la acidez / alcalinidad, características organolépticas y concentración del principio activo en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42.

Tabla 4. Evaluación de Parámetros fisicoquímicos de formas farmacéuticas líquidas en Paracetamol

PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD						
		AC		LP				
		3M	6M	6M	12M	24M	36M	
DESCRIPCIÓN	Solución de color rojo con olor y sabor a fresa	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	
		CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	
		CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	
		CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	
		CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	
PH	3,8 - 6,1	4,5 ^A	4,6 ^A	4,7 ^A	4,6 ^A	4,5 ^A	4,5 ^A	
		4,5 ^B	4,5 ^B	4,6 ^B	4,6 ^B	4,5 ^B	4,5 ^B	
		4,8 ^C	4,5 ^C	4,7 ^C	4,5 ^C	4,5 ^C	5,0 ^C	
		5,0 ^D	5,0 ^D	4,5 ^D	4,9 ^D	4,5 ^D	4,9 ^D	
		5,0 ^E	5,0 ^E	5,0 ^E	5,0 ^E	4,9 ^E	4,9 ^E	
VALORACION (Paracetamol/5ml)	108,00 mg/5mL - 132,00mg/5mL (mg/5mL)	120,10 ^A	121,54 ^A	121,83 ^A	121,63 ^A	119,30 ^A	120,35 ^A	
		119,84 ^B	121,63 ^B	121,51 ^B	121,23 ^B	120,36 ^B	121,64 ^B	
		121,10 ^C	123,14 ^C	122,17 ^C	122,54 ^C	122,54 ^C	120,71 ^C	
		120,43 ^D	121,36 ^D	120,60 ^D	121,89 ^D	119,80 ^D	120,62 ^D	
		122,57 ^E	122,30 ^E	122,69 ^E	121,68 ^E	119,86 ^E	120,62 ^E	
	90,0 % - 110,0% (%)	100,1 ^A	101,3 ^A	101,5 ^A	101,4 ^A	99,4 ^A	100,3 ^A	
		99,4 ^B	101,4 ^B	101,3 ^B	101,0 ^B	100,3 ^B	101,4 ^B	
		100,9 ^C	102,6 ^C	101,8 ^C	102,1 ^C	102,1 ^C	100,6 ^C	
		100,4 ^D	101,1 ^D	100,5 ^D	101,6 ^D	99,8 ^D	100,5 ^D	
		102,1 ^E	101,9 ^E	102,9 ^E	101,4 ^E	99,9 ^E	100,0 ^E	
IMPUREZAS ORGÁNICAS(4-Aminofenol)	No más de 0,15%	ND ^A	0,00 ^A	ND ^A	ND ^A	ND ^A	0,00 ^A	
		ND ^B	ND ^B	ND ^B	ND ^B	ND ^B	0,00 ^B	
		ND ^C	0,00 ^C	ND ^C	ND ^C	ND ^C	ND ^C	
		ND ^D	ND ^D	ND ^D	0,00 ^D	ND ^D	ND ^D	
		ND ^E	0,00 ^E	ND ^E	0,00 ^E	0,00 ^E	ND ^E	
LÍMITE MICROBIANO	X	< 100 UFC/mL	NA ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A

			NA ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
			NA ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
			NA ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D
			NA ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E
			NA ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A
			NA ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
	Y	< 10 UFC/mL	NA ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
			NA ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D
			NA ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E
			NA ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A
			NA ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
Microorganismos Específicos (Escherichia Coli)		Ausencia/mL	NA ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
			NA ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D
			NA ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E

LEYENDA:

A: LOTE 1; B: LOTE 2; C: LOTE 3; D: LOTE 4; E: LOTE 5

AC: ESTUDIO ACELERADO; LP: ESTUDIO LARGO PLAZO

X: Recuento Total de Microorganismos Aerobios; Y: Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras

Nota: Procesado en SPSS V26.00

Tabla 5. Evaluación de Parámetros fisicoquímicos de formas farmacéuticas líquidas en Ibuprofeno

PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD					
		AC			LP		
		3M	6M	6M	12M	24M	36M
DESCRIPCIÓN	Suspensión homogénea de color rojo, con olor y sabor a fresa	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE _A ^A	CUMPLE _A ^A
		CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
		CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
		CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE _D ^D	CUMPLE _D ^D
		CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E
PH	3,6 - 4,6	4,3 ^A	4,3 ^A	4,2 ^A	4,1 ^A	4,1 ^A	4,1 ^A
		4,2 ^B	4,2 ^B	4,2 ^B	4,1 ^B	4,1 ^B	4,1 ^B
		4,2 ^C	4,2 ^C	4,1 ^C	4,1 ^C	4,2 ^C	4,2 ^C
		4,2 ^D	4,2 ^D	4,2 ^D	4,1 ^D	4,2 ^D	4,1 ^D
		4,3 ^E	4,2 ^E	4,1 ^E	4,2 ^E	4,2 ^E	4,1 ^E
DISOLUCIÓN (Ibuprofeno/5ml)	No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de Ibuprofeno, se disuelve en 60 minutos.	100,0 ^A	100,0 ^A	102,0 ^A	101,0 ^A	102,0 ^A	103,0 ^A
		102,0 ^B	102,0 ^B	102,0 ^B	101,0 ^B	101,0 ^B	100,0 ^B
		100,0 ^C	101,0 ^C	102,0 ^C	99,0 ^C	99,0 ^C	101,0 ^C
		103,0 ^D	102,0 ^D	103,0 ^D	102,0 ^D	102,0 ^D	100,0 ^D
		100,0 ^E	101,0 ^E	99,0 ^E	103,0 ^E	101,0 ^E	102,0 ^E
VALORACION (Ibuprofeno/5ml)	90,00 mg/5mL - 110,00mg/5mL (mg/5mL)	120,81 ^A	103,39 ^A	103,92 ^A	100,29 ^A	101,50 ^A	101,46 ^A
		102,33 ^B	100,52 ^B	99,90 ^B	96,39 ^B	102,32 ^B	102,63 ^B
		97,50 ^C	98,65 ^C	102,14 ^C	99,31 ^C	101,28 ^C	100,28 ^C
		100,28 ^D	100,31 ^D	100,28 ^D	100,42 ^D	99,64 ^D	100,50 ^D
		100,45 ^E	101,26 ^E	100,18 ^E	100,31 ^E	99,75 ^E	100,35 ^E
	90,0 % - 110,0% (%)	102,8 ^A	103,4 ^A	103,9 ^A	100,3 ^A	101,5 ^A	101,5 ^A
		102,3 ^B	100,5 ^B	99,9 ^B	96,4 ^B	102,3 ^B	102,6 ^B
		97,5 ^C	98,7 ^C	102,1 ^C	99,3 ^C	101,3 ^C	100,3 ^C
		100,4 ^D	100,3 ^D	100,3 ^D	100,4 ^D	99,6 ^D	100,5 ^D
		100,5 ^E	101,3 ^E	100,2 ^E	100,3 ^E	99,8 ^E	100,4 ^E
IMPUREZAS ORGÁNICAS (Productos de degradación totales)	No más de 0,9%	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE _A ^A	CUMPLE _A ^A

			CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
			CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
			CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE _D	CUMPLE _D	CUMPLE _D
			CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E
LÍMITE MICROBIANO	X	< 100 UFC/mL	NA ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE _A	CUMPLE _A	CUMPLE _A
			NA ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
			NA ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
			NA ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE _D	CUMPLE _D	CUMPLE _D
			NA ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E
	Y	< 10 UFC/mL	NA ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE _A	CUMPLE _A	CUMPLE _A
			NA ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B
			NA ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C
			NA ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE _D	CUMPLE _D	CUMPLE _D
			NA ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E
Microorganismos Específicos (Escherichia Coli)	Ausencia/mL	NA ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE ^A	CUMPLE _A	CUMPLE _A	CUMPLE _A	
		NA ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	CUMPLE ^B	
		NA ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	CUMPLE ^C	
		NA ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE ^D	CUMPLE _D	CUMPLE _D	CUMPLE _D	
		NA ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	CUMPLE ^E	

LEYENDA:

A: LOTE 1; B: LOTE 2; C: LOTE 3; D: LOTE 4; E: LOTE 5

AC: ESTUDIO ACELERADO; LP: ESTUDIO LARGO PLAZO

X: Recuento Total de Microorganismos Aerobios; Y: Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras

Nota: Procesado en SPSS V26.00

OG: Analizar la influencia entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42

Tabla 6. Normalidad Valor PH

	Estadístico	P
Shapiro-Wilk	0.905	0.319
Kolmogorov-Smirnov	0.144	0.987
Anderson-Darling	0.306	0.483

Nota. Additional results provided by *moretests*

Nota: Procesado en SPSS V26.00

El análisis estadístico demostró que los datos del valor de pH presentaron una distribución adecuada para la aplicación de pruebas paramétricas. Los coeficientes de Shapiro-Wilk (0.905; $p = 0.319$), Kolmogorov-Smirnov (0.144; $p = 0.987$) y Anderson-Darling (0.306; $p = 0.483$) indicaron niveles de significancia superiores a 0.05, confirmando la normalidad de los registros.

Tabla 7. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con el PH) - Anova

	Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	P
Fármaco	0.28125	1	0.28125	25.000	0.007
Condición	0.00125	1	0.00125	0.111	0.756
Fármaco * Condición	0.00125	1	0.00125	0.111	0.756
Residuos	0.04500	4	0.01125		

Nota: Procesado en SPSS V26.00

En el procesamiento de los datos se identificó que la variable pH mostró un comportamiento estadísticamente significativo únicamente en función del tipo de producto, registrando un valor $F = 25.000$ y $p = 0.007$. Esto evidenció que las formulaciones evaluadas difirieron de manera considerable entre sí, mientras que los factores asociados a la condición de almacenamiento y la interacción entre ambos factores no alcanzaron significancia ($p = 0.756$).

Tabla 7. Normalidad Valoración (%)

	Estadístico	P
Shapiro-Wilk	0.916	0.399
Kolmogorov-Smirnov	0.234	0.689
Anderson-Darling	0.46	0.187

Nota. Additional results provided by *moretests*

Nota: Procesado en SPSS V26.00

En esta evaluación los resultados reflejaron que la variable Valoración (%) siguió una distribución normal, condición necesaria para aplicar modelos paramétricos. El estadístico Shapiro-Wilk obtuvo un coeficiente de 0.916 con una $p = 0.399$, Kolmogorov-Smirnov reportó 0.234 con $p = 0.689$ y Anderson-Darling mostró 0.46 con $p = 0.187$. Al encontrarse los valores de significancia por encima de 0.05, se aceptó la hipótesis de normalidad.

Tabla 8. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con Valoración (%)) - Anova

	Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	p
Fármaco	2.42	1	2.42	17.93	0.013
Condición	4.5	1	4.5	33.33	0.004
Fármaco * Condición	0.32	1	0.32	2.37	0.198
Residuos	0.54	4	0.135		

Nota: Procesado en SPSS V26.00

El factor fármaco alcanzó un $F = 17.93$ con $p = 0.013$, mientras que la condición mostró un $F = 33.33$ y $p = 0.004$, ambos por debajo del umbral 0.05, confirmando diferencias estadísticas relevantes. En contraste, la interacción entre factores no resultó significativa ($p = 0.198$). La media cuadrática residual (0.135) indicó bajo error experimental, evidenciando consistencia en los resultados.

Tabla 9. Normalidad Impurezas (%)

	Estadístico	p
Shapiro-Wilk	0.732	0.005
Kolmogorov-Smirnov	0.375	0.211
Anderson-Darling	1.31	<.001

Nota. Additional results provided by *moretests*

Nota: Procesado en SPSS V26.00

Los resultados mostraron una distribución no normal de los datos correspondientes a las Impurezas (%).

Tabla 10. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con Impurezas (%)) - Anova

	Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	p
Fármaco	1.53125	1	1.53125	1225	<.001
Condición	0.00125	1	0.00125	1	0.374
Fármaco * Condición	0.00125	1	0.00125	1	0.374
Residuos	0.005	4	0.00125		

Nota: Procesado en SPSS V26.00

En el análisis de varianza, el factor fármaco mostró un efecto altamente significativo sobre la variable Impurezas (%), alcanzando un $F = 1225$ con $p < 0.001$, lo que indicó diferencias notables entre las formulaciones analizadas. En contraste, la condición de almacenamiento y la interacción entre factores no presentaron valores significativos ($p = 0.374$), evidenciando que la temperatura y el tiempo no modificaron sustancialmente la presencia de compuestos de degradación.

Tabla 11. Normalidad Disolución (%)

	Estadístico	p
Shapiro-Wilk	0.902	0.299
Kolmogorov-Smirnov	0.214	0.788
Anderson-Darling	0.54	0.113

Nota. Additional results provided by *moretests*

Nota: Procesado en SPSS V26.00

El análisis de normalidad de la variable Disolución (%) arrojó resultados satisfactorios, con Shapiro-Wilk = 0.902 (p = 0.299), Kolmogorov-Smirnov = 0.214 (p = 0.788) y Anderson-Darling = 0.54 (p = 0.113). En todos los casos, los valores de p superaron 0.05, confirmando que los datos se ajustaron a una distribución normal.

Tabla 12. Influencia la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42 (De acuerdo con Disolución (%)) - Anova

	Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	p
Fármaco	20442.42	1	20442.42	38389.5211	<.001
Condición	0.02	1	0.02	0.0376	0.856
Fármaco *					
Condición	0.045	1	0.045	0.0845	0.786
Residuos	2.13	4	0.5325		

Nota: Procesado en SPSS V26.00

Los resultados del análisis mostraron diferencias altamente significativas en función del tipo de producto. El factor fármaco obtuvo un F = 38389.52 con p < 0.001, lo que evidenció una marcada variabilidad entre las formulaciones estudiadas. En cambio, la condición de almacenamiento (p = 0.856) y la interacción entre factores (p = 0.786) no presentaron efectos estadísticamente relevantes.

IV. Discusión

En la Tabla 1, el análisis evidenció que todas las unidades sometidas a control mantuvieron su comportamiento dentro de los parámetros de temperatura y humedad establecidos. Los cinco lotes presentaron coincidencia en los criterios de aceptación, lo que indicó uniformidad en las condiciones de almacenamiento. La consistencia obtenida permitió afirmar que el control ambiental aplicado fue eficaz para conservar las propiedades fisicoquímicas esperadas, tanto en procesos de corta como de larga duración, evidenciando homogeneidad entre los lotes y ausencia de desviaciones significativas durante las pruebas.

Se puede observar en la Tabla 2 y Figura 1 los valores promedio de temperatura y humedad relativa para el almacenamiento de estabilidad acelerada, los cuales se mantuvieron dentro de rangos controlados, esta estabilidad contribuyó a garantizar la reproducibilidad de los ensayos y la fiabilidad de los resultados obtenidos. Dicho control ambiental resultó esencial para evaluar el comportamiento de los principios activos frente al estrés térmico, asegurando que las variaciones registradas no comprometieron la integridad ni la calidad del producto durante los seis meses de ensayo acelerado.

Asimismo, en la Tabla 3 y Figura 2, para el estudio de almacenamiento de estabilidad a largo plazo, se evidenció un entorno térmico controlado y coherente con las recomendaciones farmacotécnicas. De forma complementaria, la humedad relativa se mantuvo, estableciendo un rango de estabilidad óptimo para el mantenimiento de las propiedades de las formulaciones líquidas. En consecuencia, las condiciones ambientales controladas demostraron ser apropiadas para garantizar la durabilidad del producto durante el tiempo de estudio, preservando la composición y evitando degradaciones asociadas a la exposición prolongada.

En investigaciones previas, se evidenciaron resultados que guardan una relación semejante con los hallazgos obtenidos, al demostrar que las formulaciones en estudio conservaron su estabilidad durante todo el periodo analizado, debido a que esta depende de la interacción entre factores externos e internos que afectan la estructura del sistema como la temperatura y la humedad, evitando procesos de degradación acelerada. Los sistemas bien controlados preservan la integridad química del principio activo, impidiendo la pérdida de su eficacia durante su vida útil (7,8,9,23)

En la Tabla 4, los resultados mostraron un comportamiento uniforme en todos los lotes evaluados de Paracetamol, con cumplimiento total de los criterios establecidos para cada parámetro. En relación con la apariencia, el color, olor y sabor se mantuvieron constantes en cada periodo, demostrando estabilidad organoléptica. El pH se conservó entre 4.5 y 5.0, lo cual garantizó una acidez adecuada para la conservación de la solución. Respecto a la valoración, los valores se situaron en torno a 120 mg/5 mL, equivalentes a 100 % del rango permitido, indicando

consistencia en la concentración del principio activo. Además, las impurezas orgánicas se mantuvieron no detectables en todos los casos, mientras que los límites microbiológicos cumplieron con los estándares de la norma USP, reflejando ausencia de contaminación.

En la Tabla 5, para el caso del Ibuprofeno, los datos reflejaron un cumplimiento integral en los criterios fisicoquímicos establecidos para los distintos lotes. En cuanto a la apariencia, la suspensión conservó su color rojo, olor y sabor característicos sin presentar signos de separación o degradación. Los valores de pH fluctuaron levemente entre 4.1 y 4.3, lo que mantuvo el equilibrio ácido requerido. La disolución mostró porcentajes superiores al 100 % en la mayoría de las mediciones, garantizando una adecuada liberación del principio activo. Los resultados de valoración oscilaron entre 99 % y 103 %, confirmando uniformidad en la concentración del fármaco. Asimismo, las impurezas orgánicas se mantuvieron dentro del 0.9 % permitido, y los ensayos microbiológicos ratificaron la ausencia de *Escherichia coli*.

El mantenimiento de las propiedades fisicoquímicas de una formulación líquida depende del control preciso de variables como el equilibrio ácido-base y la interacción entre el principio activo y los excipientes. Dicho balance evita procesos de oxidación, precipitación o pérdida de potencia (8,9). El equilibrio químico en una formulación farmacéutica depende de la capacidad del sistema para resistir variaciones de pH o temperatura sin modificar su estructura molecular, garantizando que las características sensoriales y la eficacia terapéutica permanezcan inalteradas durante su periodo de validez (3). Igualmente, el comportamiento fisicoquímico de un medicamento está determinado por la compatibilidad de los componentes activos y auxiliares, lo que influye en la durabilidad y aceptación organoléptica del producto (10).

En conjunto, los resultados demostraron la conformidad de los productos con las exigencias de la USP 47–NF 42, asegurando su estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante todo el periodo de evaluación (3,4,10,11,23).

En la Tabla 6, el análisis estadístico demostró que los datos del valor de pH presentaron una distribución adecuada para la aplicación de pruebas paramétricas. Los coeficientes de Shapiro-Wilk (0.905; $p = 0.319$), Kolmogorov-Smirnov (0.144; $p = 0.987$) y Anderson-Darling (0.306; $p = 0.483$) indicaron niveles de significancia superiores a 0.05, confirmando la normalidad de los registros. Dicho hallazgo permitió emplear procedimientos paramétricos en el análisis posterior de varianza, garantizando la confiabilidad de los contrastes establecidos para identificar posibles diferencias entre los valores medios de los lotes procesados bajo condiciones diferenciadas de temperatura y tiempo de almacenamiento.

En el procesamiento de los datos, presentado en la Tabla 7, se identificó que la variable pH mostró un comportamiento estadísticamente significativo únicamente en función del tipo de producto, registrando un valor $F = 25.000$ y $p = 0.007$. Esto evidenció que las formulaciones evaluadas difirieron de manera considerable entre sí, mientras que los factores asociados a la condición de almacenamiento y la interacción entre ambos factores no alcanzaron significancia ($p = 0.756$).

Las diferencias se concentraron en el contenido ácido-básico, demostrando que cada formulación mantuvo una estabilidad interna distinta frente a la composición del principio activo. El reducido valor de la media cuadrática residual (0.01125) indicó un buen ajuste del modelo, reflejando precisión en los resultados. Estos datos confirmaron que el tipo de sustancia farmacéutica tuvo un peso importante en el comportamiento del pH, manteniendo los valores dentro del rango permitido por las especificaciones establecidas para los estudios comparativos.

En la Tabla 8 los resultados reflejaron que la variable Valoración (%) siguió una distribución normal, condición necesaria para aplicar modelos paramétricos. El estadístico Shapiro-Wilk obtuvo un coeficiente de 0.916 con una $p = 0.399$, Kolmogorov-Smirnov reportó 0.234 con $p = 0.689$ y Anderson-Darling mostró 0.46 con $p = 0.187$. Al encontrarse los valores de significancia por encima de 0.05, se aceptó la hipótesis de normalidad. La homogeneidad observada en los datos permitió analizar con fiabilidad las diferencias entre formulaciones y condiciones de almacenamiento. Este resultado garantizó la aplicabilidad del ANOVA para contrastar los promedios de concentración de principio activo entre los diferentes grupos. En consecuencia, la validación de normalidad proporcionó respaldo estadístico a los siguientes cálculos de inferencia, evitando sesgos en la interpretación de los resultados relativos a la potencia del medicamento durante los distintos periodos de estudio.

Los valores obtenidos en la Tabla 9 evidenciaron efectos significativos tanto del tipo de producto como de la condición de almacenamiento. El factor fármaco alcanzó un $F = 17.93$ con $p = 0.013$, mientras que la condición mostró un $F = 33.33$ y $p = 0.004$, ambos por debajo del umbral 0.05, confirmando diferencias estadísticas relevantes. En contraste, la interacción entre factores no resultó significativa ($p = 0.198$). La media cuadrática residual (0.135) indicó bajo error experimental, evidenciando consistencia en los resultados. Estos hallazgos señalaron que tanto el principio activo como el tipo de almacenamiento influyeron en la concentración expresada en porcentaje, reflejando variaciones cuantitativas atribuibles a la formulación y a las condiciones térmicas y de humedad. Dichas diferencias mostraron que los cambios ambientales y la naturaleza del componente afectaron la estabilidad cuantitativa del contenido, pero dentro de los límites aceptables establecidos por la farmacopea vigente.

En la Tabla 10, los resultados mostraron una distribución no normal de los datos correspondientes a las Impurezas (%). El estadístico Shapiro-Wilk presentó un valor de 0.732 con $p = 0.005$, menor a 0.05, mientras que Anderson-Darling reportó 1.31 con $p < 0.001$, evidenciando desviaciones significativas respecto a la normalidad. Aunque Kolmogorov-Smirnov reflejó $p = 0.211$, la coincidencia de los otros dos métodos determinó el rechazo de la hipótesis nula. La distribución asimétrica indicó la presencia de valores extremos o diferencias marcadas entre los lotes, lo que sugiere heterogeneidad en los resultados de pureza. Estos patrones confirmaron que los análisis posteriores requerían interpretarse con cautela, considerando el comportamiento no paramétrico de la variable. Aun así, las diferencias obtenidas permitieron identificar la existencia de posibles

alteraciones en la proporción de productos de degradación, las cuales fueron evaluadas mediante comparaciones estadísticas complementarias de acuerdo con las especificaciones técnicas del estudio.

En el análisis de varianza, presentado en la Tabla 11, el factor fármaco mostró un efecto altamente significativo sobre la variable Impurezas (%), alcanzando un $F = 1225$ con $p < 0.001$, lo que indicó diferencias notables entre las formulaciones analizadas. En contraste, la condición de almacenamiento y la interacción entre factores no presentaron valores significativos ($p = 0.374$), evidenciando que la temperatura y el tiempo no modificaron sustancialmente la presencia de compuestos de degradación. La baja media cuadrática residual (0.00125) reforzó la precisión de los resultados. Estos hallazgos sugirieron que la composición química del principio activo fue el determinante principal de las impurezas detectadas, manteniéndose los niveles dentro del límite aceptable fijado por la normativa. Así, el tipo de formulación fue el factor decisivo en el comportamiento de la pureza, mientras que las condiciones ambientales no representaron un riesgo relevante para la conservación del producto.

El análisis de normalidad de la variable Disolución (%) presentado en la Tabla 12, arrojó resultados satisfactorios, con Shapiro-Wilk = 0.902 ($p = 0.299$), Kolmogorov-Smirnov = 0.214 ($p = 0.788$) y Anderson-Darling = 0.54 ($p = 0.113$). En todos los casos, los valores de p superaron 0.05, confirmando que los datos se ajustaron a una distribución normal. Esto garantizó la validez del modelo paramétrico aplicado en el análisis de varianza. La simetría estadística obtenida respaldó la consistencia del comportamiento de los resultados, indicando que las diferencias encontradas entre formulaciones o condiciones de almacenamiento respondían a causas sistemáticas más que a variaciones aleatorias. Este cumplimiento de los supuestos permitió evaluar con precisión el comportamiento del porcentaje de disolución y su relación con las características intrínsecas de cada lote, otorgando fiabilidad a la comparación de medias realizada posteriormente en el análisis inferencial.

Por último, en la Tabla 13, los resultados del análisis mostraron diferencias altamente significativas en función del tipo de producto. El factor fármaco obtuvo un $F = 38389.52$ con $p < 0.001$, lo que evidenció una marcada variabilidad entre las formulaciones estudiadas. En cambio, la condición de almacenamiento ($p = 0.856$) y la interacción entre factores ($p = 0.786$) no presentaron efectos estadísticamente relevantes. La media cuadrática residual (0.5325) reflejó un nivel bajo de error experimental, respaldando la precisión de los resultados. Estos valores indicaron que las diferencias en la capacidad de disolución se debieron principalmente al tipo de principio activo y no al entorno térmico o temporal. En consecuencia, las formulaciones mantuvieron un desempeño constante bajo las distintas condiciones evaluadas, cumpliendo los límites farmacotécnicos exigidos por la normativa USP, lo que garantizó su eficacia terapéutica durante las etapas de estudio establecidas.

En estudios anteriores se logró demostrar una estabilidad fisicoquímica en formulaciones líquidas haciendo uso de un modelo estadístico significativo (1). Por consiguiente, la estabilidad farmacéutica depende del balance entre factores intrínsecos del principio activo y las condiciones ambientales que lo rodean (estrés térmico y lumínico) siendo estas las responsables de alterar la cinética de degradación, pues estas reacciones aumentan exponencialmente con la temperatura, razón por la cual la estabilidad debe predecirse mediante modelos acelerados que permitan estimar la vida útil de un producto bajo condiciones controladas (7,2,22).

V. Conclusiones

1. Se ha concluido que existió una relación significativa entre las características fisicoquímicas y el tipo de formulación analizada. El fármaco presentó valores de $p < 0.05$ en parámetros como pH ($F = 25.000$; $p = 0.007$), valoración ($F = 17.93$; $p = 0.013$), impurezas ($F = 1225$; $p < 0.001$) y disolución ($F = 38389.52$; $p < 0.001$). En cambio, las condiciones de almacenamiento y la interacción entre variables no mostraron diferencias significativas, al registrarse valores p superiores a 0.05. Estos resultados demostraron que el tipo de principio activo influyó directamente sobre la estabilidad, manteniendo valores dentro de los límites farmacotécnicos permitidos.
2. De acuerdo con el procesamiento de los datos, se determinó que las condiciones de conservación se mantuvieron dentro de los parámetros aceptados por la farmacopea. En el estudio acelerado, las temperaturas oscilaron entre 39 °C y 40 °C con una humedad relativa entre 23 % y 24 %, mientras que en la conservación prolongada se registraron valores próximos a 30 °C y 35 %. La uniformidad de estos resultados en los diferentes periodos (6 a 36 meses) garantizó la reproducibilidad del control ambiental. Dichos rangos demostraron estabilidad térmica y humedad constante, condiciones que aseguraron la integridad de las formulaciones durante todo el tiempo de evaluación.
3. Se determinó que las características organolépticas y los valores fisicoquímicos cumplieron con los criterios de aceptación establecidos. En las soluciones de Paracetamol, el pH se mantuvo entre 4.5 y 5.0, y la valoración entre 99 % y 102 %, evidenciando estabilidad cuantitativa. En el caso del Ibuprofeno, los valores de pH oscilaron entre 4.1 y 4.3, y la disolución superó el 100 % en la mayoría de mediciones. Las impurezas permanecieron por debajo del 0.9 %, y no se detectó presencia microbiológica. Estos resultados confirmaron la conservación del color, olor, sabor y concentración, asegurando uniformidad y calidad en ambas formulaciones durante los distintos periodos.
4. A partir del análisis efectuado, se estableció que las formulaciones de Ibuprofeno y Paracetamol cumplieron de manera íntegra con los parámetros fijados por la USP 47–NF 42. El pH permaneció dentro de los rangos de 4.1 a 5.0, la valoración se mantuvo próxima al 100 % y la disolución superó el 99 % en todos los lotes. Además, las impurezas no sobrepasaron el 0.9 % y las pruebas microbiológicas confirmaron ausencia total de *Escherichia coli*. En conjunto, los resultados demostraron estabilidad química y microbiológica en ambas formulaciones bajo condiciones tanto aceleradas como prolongadas, garantizando la eficacia del producto farmacéutico.

VI. Recomendaciones

1. Promover la implementación de un programa de análisis comparativo entre formulaciones líquidas, con el fin de establecer un banco de datos sobre la estabilidad bajo diferentes regímenes de conservación. Este programa servirá como base de datos para identificar tendencias de cumplimiento, detectar desviaciones recurrentes y orientar auditorías regulatorias, contribuyendo a garantizar la calidad y eficacia de las formulaciones en el mercado farmacéutico peruano.
2. Es recomendable implementar una línea de investigación aplicada a validar métodos estadísticos para comparar los resultados obtenidos de las soluciones farmacéuticas. Este enfoque innovador permitiría certificar la veracidad de los resultados obtenidos.
3. Capacitar al personal para realizar un monitoreo continuo de temperatura y humedad de las cámaras de estabilidad, verificar la integridad de las muestras, controlar las condiciones de almacenamiento y llevar un registro documentario con trazabilidad adecuada.

VII. Referencias bibliográficas

1. Gaspar M. Desarrollo y optimización de formas farmacéuticas líquidas de uso oral para el tratamiento de cardiopatías en pacientes pediátricos [Internet] [Informe de posgrado]. [Argentina]: Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://rephip.unr.edu.ar/server/api/core/bitstreams/ce989fb7-a6c5-40d0-8ff0-5d1c70b56d80/content>
2. Bello E. Diseño y preparación de una forma farmacéutica basada en un sistema nanoestructurado, para el transporte y liberación de siRNA [Internet] [Informe de posgrado]. [México]: Universidad Autónoma del Estado de México; 2024 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/141938>
3. Chihua D. Efecto in vitro del paracetamol e ibuprofeno genéricos en jarabes comercializados en Perú, sobre el PH salival. Lima 2023 [Internet] [Informe de pregrado]. [Lima]: Universidad Norbert Wiener; 2023 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/entities/publication/5eaf6b39-5a65-4984-8a9b-9143636d7508>
4. Julcamoro J. Eficacia del paracetamol endovenoso para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca [Internet] [Informe de pregrado]. [Cajamarca]: Universidad Nacional de Cajamarca; 2023 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://190.116.36.86/handle/20.500.14074/6196>
5. Erickson F. Conocimiento, actitud y percepción sobre reacciones alérgicas al paracetamol en pacientes con dengue en establecimientos de la Red de Salud Ica-Perú [Internet] [Informe de pregrado]. [Ica]: Universidad Nacional San Luis Gonzaga; 2024 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.unica.edu.pe/server/api/core/bitstreams/40db2eae-bfa8-48f1-afde-9c3d48eaa82b/content>
6. Chiclana B, Rouaz K, Nardi A, Mercadé D, Suñé J, García E, et al. Solubilidad del carvedilol en medios acidificados para uso en formulaciones líquidas para pediatría. RESCIFAR Revista Española de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. 2021 [citado el 5 de mayo de 2025];2(2):133–5. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8451221>
7. Operto M. Desarrollo y evaluación de la estabilidad de principios activos y su interacción con excipientes en formulaciones farmacéuticas líquidas de uso oral para el tratamiento de cardiopatías [Internet] [Informe de posgrado]. [Argentina]: Universidad Nacional de Rosario; 2024 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://rephip.unr.edu.ar/items/e70ee4f5-0838-4889-bc9d-b584e8825f01>

8. Caiazzo J. Diseño, elaboración y control de calidad de formas de dosificación para pediatría obtenidas por moldeado con excipiente Natatroche® [Internet] [Informe de pregrado]. [España]: Universidad de La Laguna; 2022 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/28322/Diseno%2c%20elaboracion%20y%20control%20de%20calidad%20de%20formas%20de%20dosificacion%20para%20pediatria%20obtenidas%20por%20moldeado%20con%20excipiente%20Natatroche%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Giraldo K, Rojo R. Características de los productos farmacéuticos falsificados emitidos en las alertas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. 2018 - 2022 [Internet] [Informe de pregrado]. [Lima]: Universidad Norbert Wiener; 2024 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/entities/publication/3b900ffa-ffef-45a6-91aa-f7dc039c44c4>
10. Torres J, Tellería C. Eficacia y seguridad del uso de paracetamol en comparación con ibuprofeno para la resolución del Ductus Arterioso Persistente (DAP) en prematuros: Una Revisión Sistemática y Meta-análisis [Internet] [Informe de pregrado]. [Lima]: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2025 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/684477>
11. Masabel E. Eficacia del uso de paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino: una revisión sistemática y meta-análisis [Internet] [Informe de pregrado]. [Cajamarca]: Universidad Nacional de Cajamarca; 2022 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/4827/T016_70199605_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12. Jiménez R. Estudio de estabilidad de Nitazoxanida en condiciones experimentales de análisis químico-farmacéutico [Internet] [Informe de pregrado]. [México]: Universidad Autónoma del Estado de Morelos; 2023 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/4304/JIVRSS05.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Sierra R, González V, Vicente R, Tamame D. Estudios de estabilidad del D005, Nuevo ingrediente farmacéutico activo obtenido a partir de los frutos de acrocomia crispa. Revista CENIC Ciencias Químicas [Internet]. 2022 [citado el 5 de mayo de 2025];53(2):1–12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24422022000200252&script=sci_arttext&tlng=en

14. MINSA. Decreto Supremo N.º 014-2005-SA [Internet] [Informe técnico]. [Lima]: MINSA; 2005 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/252436-014-2005-sa>
15. MINSA. Decreto Supremo N° 016-2011/SA [Internet] [Informe técnico]. [Lima]: MINSA; 2011 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2011/decreto-supremo-no-016-2011-sa/#:~:text=Descripción:,Dispositivos%20Médicos%20y%20Productos%20Sanitarios.>
16. García A. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA FÓRMULA MAGISTRAL A PARTIR DE INYECTABLE DE FUROSEMIDA (MARCA GENÉRICA) Y UNA FORMULACIÓN TIPO SOLUCIÓN ORAL ELABORADA A PARTIR DE MATERIA PRIMA PARA SER UTILIZADA EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACIA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL JUAN PABLO II. [Internet] [Informe de pregrado]. [Guatemala]: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2022 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/tesis/QF1586.pdf>
17. Álvarez S, León C. Estabilidad fisicoquímica acelerada y a largo plazo de olopatadina 0,2% solución oftálmica de un laboratorio farmacéutico nacional [Internet] [Informe de pregrado]. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo; 2023 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/2b6aca80-dfad-48d9-8cb3-645c7ad44645>
18. Dávila C, Santillán R. Desarrollo y validación de un método analítico para la determinación de vitaminas hidrosolubles en una forma farmacéutica líquida (jarabe) por HPLC en la empresa Neofarmaco Cia. Ltda. [Internet] [Informe de pregrado]. [Ecuador]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2021 [citado el 5 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/14611>
19. Merino V, Berisa S, Delgado M, Tirado M, García M, Alonso J, et al. Estudio de estabilidad fisicoquímica y microbiológica de dos nuevos colirios de metilprednisolona sin conservantes. Farmacia Hospitalaria [Internet]. julio de 2024 [citado el 5 de mayo de 2025];48(4):145–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.01.007>
20. Reyes E. Metodología de la investigación científica [Internet]. Page Publishing INC; 2022 [citado el 26 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=SmdxEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT45&dq=METODOLOGÍA+DE+LA+INVESTIGACIÓN+CIENTÍFICA&ots=O02yByM9h5&sig=Uoibg5DAqpqIubEG24m3GXy630U#v=onepage&q=METODOLOGÍA+DE+LA+INVESTIGACIÓN+CIENTÍFICA&f=false>
21. Solis G, Alcalde G, Alfonso I. Research ethics: From principles to practical aspects. Anales de Pediatría (English Edition) [Internet]. septiembre de 2023 [citado el 8 de

- septiembre de 2025];99(3):195–202. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.06.016>
22. Quílez J. Aproximación histórica a momentos clave en el desarrollo de la química. Oportunidades para su enseñanza. *Revista Anales de Química de la RSEQ* [Internet]. 2021 [citado el 14 de octubre de 2025];117(2):1–12. Disponible en:
<https://analesdequimica.es/index.php/AnalesQuimica/article/view/1682>
23. Ortiz M. Un breve desarrollo histórico del concepto de entropía. *Revista de Ciencias Agroalimentarias y Biotecnología* [Internet]. el 29 de marzo de 2025 [citado el 14 de octubre de 2025];2(1):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.29105/rcab2.1-21>
24. Castillo J, Guzmán L, Escola B, Reyes E. Influencia de las Condiciones de Almacenamiento en la Presión de Vapor Reid, Formación de Gomas y el Número de Octano Research de la Gasolina. *Revista Politécnica* [Internet]. el 1 de agosto de 2023 [citado el 5 de mayo de 2025];52(1):63–72. Disponible en:
<https://doi.org/10.33333/rp.vol52n1.07>

VIII. Anexos

Anexo 1 Matriz de consistencia

Problemas de investigación	Objetivos de investigación	Hipótesis de investigación	Variables	Metodología
Problema general	Objetivo general	Hipótesis general	Variable independiente	Tipo de investigación
¿Cuál es la influencia entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42?	Analizar la influencia entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42	Existe una influencia significativa entre la estabilidad fisicoquímica en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42.	Condiciones de almacenamiento y tiempo	Tipo aplicada Enfoque de investigación Cuantitativo Nivel de investigación: Nivel explicativo Diseño de la investigación: Diseño pre experimental / longitudinal
Problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis específicas	Dimensiones	Población y muestra
<ul style="list-style-type: none"> ¿Cómo se comportan las condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42? ¿Cómo se comportan los parámetros fisicoquímicos, respecto a la acidez/alcalinidad, características organolépticas y concentración del principio activo en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42? ¿Cuál es el cumplimiento de los estudios de estabilidad con los criterios establecidos por la USP 47–NF 42? 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar las condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42. Evaluar los parámetros fisicoquímicos, respecto a la acidez / alcalinidad, características organolépticas y concentración del principio activo en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42. Verificar el cumplimiento de los estudios de estabilidad con los criterios establecidos por la USP 47–NF 42 	<ul style="list-style-type: none"> Las condiciones de almacenamiento y tiempo, respecto a la temperatura, humedad relativa y tiempo de almacenamiento, presentan efectos significativos en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42. Los parámetros fisicoquímicos, respecto a la acidez/alcalinidad, características organolépticas y concentración del principio activo, presentan cambios relevantes en las formas farmacéuticas líquidas de Ibuprofeno y Paracetamol en condiciones aceleradas y de largo plazo, USP 47 – NF 42. Se verifica el cumplimiento de los estudios de estabilidad con los criterios establecidos por la USP 47–NF 42. 	Temperatura Humedad relativa Tiempo de almacenamiento Variable dependiente Parámetros Fisicoquímicos Dimensiones Acides / alcalinidad Características organolépticas Concentración del principio activo	Población: Lotes de Ibuprofeno suspensión oral y Paracetamol jarabe. Muestra: Unidades de Ibuprofeno suspensión oral y Paracetamol jarabe. Tipo de muestra: No probabilística Muestreo: Por conveniencia Técnica de recolección de datos Análisis documental Instrumento Guía de análisis documental

Anexo 2 Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Instrumento
Variable independiente: Condiciones de almacenamiento y tiempo	Se entiende como las circunstancias controladas bajo las cuales un producto es expuesto durante un periodo determinado, incluyendo factores físicos del entorno como temperatura y humedad. Estas condiciones pueden alterar la integridad de las formulaciones farmacéuticas, afectando su comportamiento físico o químico conforme avanza el tiempo de conservación previsto (24).	Esta variable fue evaluada mediante el monitoreo de dos parámetros: temperatura y humedad relativa, registradas en unidades de grados Celsius (°C) y porcentaje de humedad (%HR), respectivamente. Además, se consideró el número de días de almacenamiento bajo dichos ambientes, tanto en escenarios acelerados como prolongados, según protocolos estandarizados.	Temperatura	- Valor en °C (temperatura controlada)	Razón	Guía de análisis documental
			Humedad relativa	- Porcentaje de HR (%HR)		
			Tiempo de almacenamiento	- Días de conservación (0, 06, 12, 24, etc.)		
Variable dependiente: Parámetros Fisicoquímicos	Son características inherentes a una sustancia que determinan su comportamiento físico y composición química. Estos parámetros incluyen el grado de acidez, la apariencia visual, el olor, la formación de precipitados y la proporción cuantificable del principio activo, los cuales permiten evaluar la calidad y estabilidad del producto a lo largo del tiempo (18).	Se midió a través de técnicas analíticas específicas: el pH fue determinado con potenciómetro, las propiedades organolépticas fueron observadas mediante inspección sensorial estandarizada (color, olor, presencia de precipitados) y la concentración del principio activo fue cuantificada como porcentaje en relación al valor teórico esperado, conforme a los criterios USP establecidos.	Acides / alcalinidad	- Medición del pH (valor numérico)	Razón	Guía de análisis documental
			Características organolépticas	- Evaluación del color (escala visual estandarizada) - Olor (descripción cualitativa) - Presencia o ausencia de precipitados		
			Concentración del principio activo	- % de contenido respecto al valor teórico según especificaciones USP		

Anexo 3 Resolución decanal de aprobación del proyecto



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
Ciudad Universitaria s/n Teléfono 056 763573



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DECANATO

"AÑO DE LA RECUPERACIÓN Y CONSOLIDACIÓN DE LA ECONOMÍA PERUANA"

RESOLUCION DECANAL N° 307-D/FFB-UNICA-2025

Ica, 13 de junio de 2025

VISTO:

El Oficio N° 1090-UI-CI-FFB-UNICA-2025 de fecha 04 de junio de 2025, Exp. N° 2148 del 12 de junio de 2025, presentado por el Director de la Unidad de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, haciendo llegar el reporte y la constancia de haber realizado el análisis con el software de verificación de similitud al proyecto de tesis presentado por el (la) Bach. **JACINTO ESPINOZA LIZETH ROSARIO (Autor)**.

CONSIDERANDO:

Que, según Resolución Presidencial N° 100-CEU-UNICA-2024 de fecha 26 de Setiembre de 2024 emitida por el Comité Electoral Universitario, se resuelve proclamar ganadores del proceso Electoral de Decanos de las Facultades de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga realizado el 25 de setiembre del 2024, figurando como Decano electo en la Facultad de Farmacia y Bioquímica el Dr. SURCO LAOS, FELIPE ARTEMIO.

Que, según Resolución Rectoral N° 1578-R-UNICA-2024 del 28 de setiembre del 2024 se nombra al Dr. SURCO LAOS FELIPE ARTEMIO como Decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga para el período comprendido del 30 de setiembre del 2024 al 29 de setiembre del 2028.

Que, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga", es una unidad fundamental de organización, formación académica y profesional integrada por profesores y estudiantes, la misma que es autónoma en lo académico, administrativo, económico y normativo como lo establece el Estatuto de la UNICA.

Que, el Reglamento de Grados Académicos y Títulos Profesionales, aprobado con RR. N° 048-R-UNICA-2021 (25-01-2021), establece que, para la obtención del Título Profesional mediante Tesis, el Bachiller debe cumplir con el desarrollo de un proyecto de tesis, con el asesor designado.

Que, habiendo presentado el (la): **Bach. JACINTO ESPINOZA LIZETH ROSARIO (Autor)**, su solicitud pidiendo aprobación de Proyecto y Asesor con fecha 06 de mayo de 2025, Exp. N° 1579, se acuerda aceptar la propuesta de asesor: **Mg. PANAY CENTENO JUAN FELIPE**, con Oficio N° 953-UI-CI-FFB-UNICA-2025 de fecha 22 de mayo de 2025, quien debe coordinar y revisar el proyecto enviando un documento que está apto para pasar el antiplagio de acuerdo al Artículo 32.- Procedimiento para la obtención del Título profesional donde señala que el proyecto de tesis pase por el sistema antiplagio, y una vez aprobada deberá ser formalizada mediante Resolución Decanal.

Que, habiéndose reunido la Comisión de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica el día 20 de mayo de 2025, fecha en la cual se aprueba el proyecto de tesis.

Que, mediante Resolución Rectoral N° 048-R-UNICA-2021 de fecha 25 de enero de 2021, se aprueba el Reglamento de Grados Académicos y Títulos Profesionales de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga", y sus modificatorias con Resolución Rectoral N° 976-R-UNICA-2021 y Resolución Rectoral N° 2304-2022-R-UNICA.

Que, mediante Resolución Rectoral N° 565-R-UNICA-2025 de fecha 24 de marzo de 2025, se Aprueba la Directiva Excepcional para la Obtención del Título Profesional en las Facultades de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga, estableciéndose en el numeral VII. **Disposiciones Específicas:** Procedimientos para la obtención del Título Profesional.

Que, mediante el Oficio N° 1090-UI-CI-FFB-UNICA-2025 de fecha 04 de junio de 2025, Exp. N° 2148 del 12 de junio de 2025; el Director de la Unidad de Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, hace llegar el reporte de Antiplagio y la constancia de haber realizado el análisis con el software de verificación de similitud de fecha 30 de mayo de 2025, así como la fecha y hora de su aprobación: 30-05-2025, 9.00 am; para la emisión de la Resolución Decanal de aprobación del Proyecto de Tesis "**ESTABILIDAD FÍSICOQUÍMICA DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE IBUPROFENO Y PARACETAMOL EN CONDICIONES ACELERADAS Y DE LARGO PLAZO USP 47 - NF 42**" presentado por el (la) **Bach. JACINTO ESPINOZA LIZETH ROSARIO**, habiendo obtenido el calificativo de Aprobado con el 2% de similitud, de acuerdo a lo establecido en el Artículo 4°, inciso 4.3 del Reglamento para la Evaluación de Originalidad de los Documentos de Investigación aprobado con RR. N° 1668-R-UNICA-2020 (14-12-2020) y R.R. N° 761-R-UNICA-2021 (04-05-2021)



Campus Universitario (Panamericana Sur Km 305) – Facultad de Farmacia y Bioquímica - ICA
Email: farmacia@unica.edu.pe

Escaneado con CamScanner

AÑO DE LA RECUPERACIÓN Y CONSOLIDACIÓN DE LA ECONOMÍA PERUANA

que Aprueba el uso obligatorio del servicio de iThenticate de Trinitin.

Que, en aplicación a lo dispuesto en la Resolución Rectoral N° 048-R-UNICA-2021 y Resolución Rectoral N°565-R-UNICA-2025, se debe efectuar la aprobación del Proyecto de Tesis mencionado.

Que, en virtud a lo expuesto, y en uso de las atribuciones conferidas al Señor Decano en el Artículo 70° de la Ley Universitaria N° 30220.

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Aprobar, el Proyecto de Tesis presentado por el (la): **Bach. JACINTO ESPINOZA LIZETH ROSARIO (Autor), Titulado: "ESTABILIDAD FÍSICOQUÍMICA DE FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE IBUPROFENO Y PARACETAMOL EN CONDICIONES ACELERADAS Y DE LARGO PLAZO USP 47 - NF 42"** para la obtención del Título Profesional.

ARTÍCULO 2°.- Debiendo continuar desarrollando el proyecto con el asesor designado: **Mg. PANAY CENTENO JUAN FELIPE con N°Orcid.org/0000-0001-8721 - 7218;** cumpliendo con el cronograma del proyecto.

ARTÍCULO 3°.- Transcribir la presente resolución a los Interesados e instancias pertinentes para los fines correspondientes.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

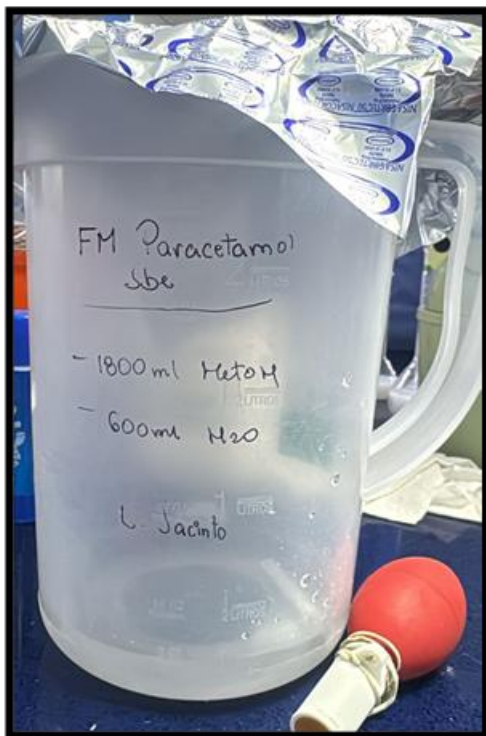
UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Dr. FELIPE ARTEMIO TURCO LAOS
DECANO

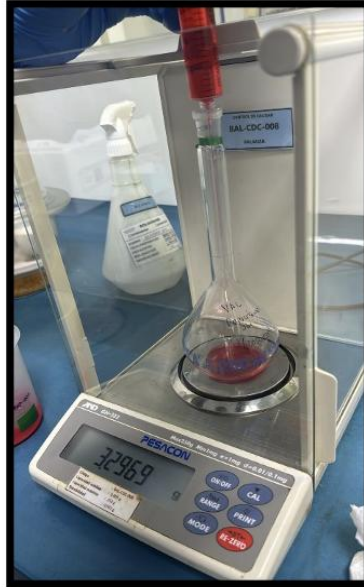
MUESTRAS PARA ANALISIS DE PARACETAMOL JARABE E
IBUPROFENO SUSPENSIÓN ORAL



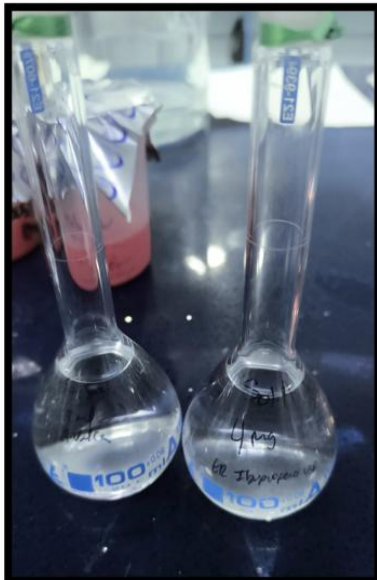
PREPARACIÓN Y FILTRADO DE FASES MOVILES



PREPARACION DE ESTANDARES Y MUESTRAS DEL PARACETAMOL
JARABE – ENSAYO DE VALORACION E UMPUREZAS



PREPARACION DE ESTANDARES Y MUESTRAS DEL IBUPROFENO
SUSPENSION ORAL - ENSAYO DE VALORACIÓN E IMPUREZAS



PREPARACION DE IBUPROFENO SUSPENSION ORAL - ENSAYO DE DISOLUCION



Anexo 5 Metodología Analítica

METODOLOGÍA ANALÍTICA

IBUPROFENO 100mg/5mL Suspensión Oral

1.- DESCRIPCIÓN:

Análisis Organoléptico: Tomar una cantidad representativa de la muestra y colocar sobre un reloj observar su aspecto, color y homogeneidad, verificar el sabor y olor.

Criterio de Aceptación: Suspensión homogénea de color rojo con olor y sabor a fresa.

2.- VOLUMEN DE ENTREGA:

Agite individualmente el contenido de 10 envases evitando la formación de burbujas, verter suavemente el contenido de cada envase en probetas individuales, graduadas y secas, con una capacidad marcada que no exceda de dos veces y media el volumen que se desea medir. Sujetar los envases en un ángulo de aproximadamente 30° con respecto a la horizontal y vaciar cuidadosamente, el contenido en la probeta graduada. Dejar escurrir cada envase durante un periodo que no exceda los 10 minutos Cuando el líquido quede exento de burbujas de aire, medir el volumen.

El volumen promedio del líquido obtenido de los 10 envases es no menos de 100% y el volumen de ningún envase es menos del 95% del volumen declarado en el etiquetado.

Realizar la prueba en 20 envases adicionales si:

A. El volumen promedio es menos de 100% del declarado en el etiquetado, pero el volumen de ningún envase es menos de 95% de la cantidad declarada, ó

B. El volumen promedio no es menor de 100% y el volumen de no más de 1 envase es menos de 95%, pero es no menos de 90% del volumen declarado. El volumen promedio del líquido obtenido de los 30 envases es no menos de 100% del volumen en el etiquetado; y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95%, pero no menos de 90% del volumen declarado en el etiquetado.

Criterios de Aceptación:

Promedio: No menor de 60 mL

De 10 frascos, el contenido neto promedio es no menor del declarado y ninguna unidad es menor del 95 % del declarado.

3.- pH:

Determinar el pH de la muestra con el potenciómetro utilizando un electrodo de vidrio. La temperatura de trabajo es de 25°C +/- 2°C.

Criterios de Aceptación: 3,6 – 4,6

4.- VALORACIÓN:

Fase Móvil:

Disolver 1,52 g de fosfato monobásico de potasio en 560 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,05. Agregar 440 mL de tetrahidrofurano; filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm y desgasificar.

Diluyente:

Preparar una mezcla en volúmenes de Metanol: Agua (1:1)

Solución Estándar:

Pesar 20,0 mg del estándar de Ibuprofeno a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de diluyente, sonicar durante 5 minutos o hasta completar la disolución, enrasar con diluyente y homogenizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm o similar.

Concentración: (0,4 mg/mL de Ibuprofeno)

Solución Muestra:

Pesar aproximadamente 5 mL de muestra (equivalente a 100 mg de Ibuprofeno) a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de diluyente, someter a ultrasonido durante 45 minutos agitando de manera intermitente. Enfriar, enrasar con diluyente y homogenizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,4 mg/mL de Ibuprofeno)

Nota: Preparar 2 estándares; el primero es el estándar de trabajo y se empleará para cuantificación de la muestra, el segundo estándar se empleará como estándar control. Para lo cual se determinará la diferencia porcentual, según se indica a continuación:

$$DST = \left| \left(\frac{\text{Señal } ST_c}{\text{Señal } ST_w} \times \frac{\text{Peso } ST_w}{\text{Peso } ST_c} \times 100 \right) - 100 \right|$$

Donde:

DST: Diferencia porcentual del estándar control versus el estándar de trabajo (Expresada como valor absoluto)

STw: Estándar de trabajo, frente al cual se realizan los cálculos de la muestra.

STc: Estándar control.

Señal STw: Área del estándar trabajo.

Señal STc: Área del estándar control.

Peso STw: Peso del estándar trabajo (mg).

Peso STc: Peso del estándar control (mg).

La DST no debe ser mayor de 2,0%.

Sistema Cromatográfico:

- **Modo:** HPLC
- **Detector:** UV 254nm
- **Columna:** Agilent Zorbax Eclipse XDB, Relleno L7; 150mm x 4,6mm x 5 µm
- **Flujo:** 1,0 mL/min
- **Volumen de Inyección:** 25 µL
- **Tiempo de Retención:** 10,5 minutos aproximadamente.
- **Tiempo de Corrida:** No menos de 1,9 veces el tiempo de retención de ibuprofeno.
- ***Robustez de la columna:** (Phenomenex Luna C8, Relleno L7; 150mm x 4,6mm x 5 µm
- **Tiempo de retención:** 13,5 minutos aproximadamente.
- **Tiempo de Corrida:** No menos de 1,9 veces el tiempo de retención de ibuprofeno.

Aptitud del sistema:

- **Muestra:** Solución estándar

Requisitos de aptitud:

- **Factor de asimetría:** No es más de 3,0
- **Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%.

Análisis:

Muestra: Solución estándar y Solución muestra.

Inyectar por quintuplicado el estándar de trabajo y por duplicado el estándar control, las soluciones muestras se inyectarán por duplicado cada una. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas para los picos.

Calcular la cantidad de Ibuprofeno (C₁₃H₁₈O₂) en mg por cada 5 mL, con la siguiente fórmula:

$$\text{Ibuprofeno mg/5 ml} = \frac{\text{Amp}}{\text{Ast}} \times \frac{\text{Wst}}{50} \times \frac{\text{Pot.st}}{100} \times \frac{250}{\text{Wmp}} \times 5 \times D$$

Donde:

- **Amp:** Promedio de áreas de las 2 inyecciones de cada muestra.
- **Ast:** Promedio de áreas de las 5 inyecciones del estándar de trabajo.
- **Wst:** Peso del estándar de trabajo (mg)
- **Pot.st:** Potencia del estándar (%)
- **Wmp:** Peso de la muestra (g)
- **D:** Densidad (g/mL)

Ibuprofeno:

Cantidad declarada: 100,00 mg/5 mL

Criterio de Aceptación: 90,00 mg/5mL – 110,00 mg/5mL (90,0% - 110,0%)

5-DISOLUCIÓN:**Condiciones de Disolución:**

- **Medio:** Solución amortiguadora de fosfato pH 7,2.
- **Volumen:** 900 mL
- **Aparato:** (2) Paletas
- **Revoluciones:** 50 rpm
- **Tiempo:** 60 minutos

Solución amortiguadora de fosfato pH 7,2 ± 0,05:

Pesar 40,8 g de Fosfato Monobásico de Potasio y 8,3 g de Hidróxido de Sodio. Diluir con 6 L de agua purificada. Ajustar el pH a 7,2 ± 0,05 si fuera necesario con Hidróxido de Sodio 1 N o Ácido Fosfórico.

Solución amortiguadora:

Diluir 0,7 mL de ácido fosfórico al 85% con agua hasta obtener 1000 mL de ácido fosfórico 0,01M.

Fase Móvil:

Solución amortiguadora: Acetonitrilo (63:37). Filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm y desgasificar.

Solución de Estándar Interno:

Pesar 30,0 mg de Benzofenona a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de acetonitrilo, sonicar durante 5 minutos o hasta completar la disolución, enrasar con acetonitrilo y homogenizar.

Concentración: (0,30 mg/mL de Benzofenona)

Solución Madre del Estándar:

Pesar aproximadamente 22,0 mg de estándar Ibuprofeno, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 30 mL de medio de disolución y sonicar durante 5 minutos o hasta completar la disolución, enrasar con medio de disolución y homogenizar. Filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,22 mg/mL de Solución estándar Ibuprofeno)

[Nota: Cálculo de la concentración de Ibuprofeno]

(0,011 J mg/ mL de solución estándar de Ibuprofeno)

Dónde: J es la cantidad declarada de Ibuprofeno en la Suspensión Oral, en mg/Ml]

Solución Estándar:

Transferir 10,0 mL de la Solución Estándar interno y 10,0 mL de la solución madre del estándar (1:1) a un matraz volumétrico de 25 mL (sin enrasar). Filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,11 mg/mL de Ibuprofeno y 0,15 mg/mL de Benzofenona)

Nota: Preparar 2 estándares; el primero es el estándar de trabajo y se empleará para cuantificación de la muestra, el segundo estándar se empleará como estándar control. Para lo cual se determinará la diferencia porcentual, según se indica a continuación:

$$DST = \left| \left(\frac{Señal\ ST_c}{Señal\ ST_w} \times \frac{Peso\ ST_w}{Peso\ ST_c} \times 100 \right) - 100 \right|$$

Dónde:

DST: Diferencia porcentual del estándar control versus el estándar de trabajo (Expresada como valor absoluto)

STw: Estándar de trabajo, frente al cual se realizan los cálculos de la muestra.

STc: Estándar control.

Señal STw: Señal del estándar de trabajo: cociente del promedio de las áreas del pico de Ibuprofeno y de las áreas de Benzofenona de las 5 inyecciones.

Señal STc: Señal del estándar de control: cociente del promedio de las áreas del pico de Ibuprofeno y de las áreas de Benzofenona de las 2 inyecciones.

Peso STw: Peso del estándar trabajo (mg).

Peso STc: Peso del estándar control (mg).

La DST no debe ser mayor de 2,0%.

Solución muestra:

Agitar la muestra antes de empezar el análisis.

1. Usando una jeringa extraer aproximadamente 10 mL de la suspensión, limpiar los bordes y pesar (**W_i**).
2. Expulsar la suspensión en el medio de disolución.
3. Rápidamente, pesar la jeringa nuevamente (**W_f**) y determinar el peso de la muestra (**W_{mp}**).
4. El peso de las muestras se determinará de la siguiente manera:

$$W_{mp} = W_i - W_f$$

Donde:

W_i: Peso de la jeringa cargada con muestra (g).

W_f: Peso de la jeringa inmediatamente después de expulsar la muestra al medio de Disolución (g).

Transcurrido los 60 minutos retirar de cada vaso del disolutor aproximadamente 20 mL colocando el muestreador a una distancia de no menos de 1,0 cm de la pared y aproximadamente a la mitad entre la superficie del medio de disolución y la paleta (borde superior) descartar los primeros 5 mL muestreados, filtrar por papel Whatman N°40, del filtrado de cada vaso transferir 10,0 mL de la solución y 10,0 mL de la Solución Estándar Interno a cada matraz volumétrico de 25 mL (sin aforar) y homogenizar. Filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,11 mg/mL de Ibuprofeno y 0,15 mg/mL de Benzofenona)

Densidad:

En un matraz volumétrico tarado de 50 mL, pesar 50 mL de Suspensión Oral que haya sido bien agitada previamente para garantizar la homogeneidad, invertir con cuidado justo antes de la transferencia al matraz volumétrico, dejar en reposo hasta que el aire atrapado suba. A partir del peso observado de 50 mL de Suspensión Oral, calcular la densidad de la suspensión oral, en g/mL.

Sistema Cromatográfico:

- **Modo:** HPLC
- **Detector:** UV 220nm
- **Columna:** Phenomenex Luna C8, Relleno L7; 150mm x 4,6mm x 5 µm
- **Flujo:** 2,0 mL/min
- **Volumen de Inyección:** 10 µL
- **Tiempo de Retención:** Benzofenona 13 minutos aproximadamente; Ibuprofeno 23 minutos aproximadamente.
- **Tiempo de Corrida:** 32 minutos aproximadamente.

Aptitud del sistema:

- **Muestra:** Solución estándar
- [Nota: Los tiempos de retención relativos para Benzofenona e Ibuprofeno son 0,9 y 1,0 respectivamente.]

Requisitos de aptitud:

- **Resolución:** No menos de 1,5 entre Benzofenona e Ibuprofeno.
- **Factor de asimetría:** No más de 2,0
- **Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%.

Procedimiento:

Inyectar por quintuplicado el estándar de trabajo y por duplicado el estándar control, las soluciones muestras se inyectarán una sola vez. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas para los picos. Calcular los porcentajes disueltos de Ibuprofeno según la fórmula:

$$\% \text{ Ibuprofeno} = \frac{Rmp}{Rst} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{10}{20} \times \frac{Pot.st}{100} \times \frac{900}{Wmp} \times \frac{20}{10} \times \frac{D}{50} \times 100$$

Donde:

- **Rmp:** Cociente de las áreas entre los picos de Ibuprofeno y Benzofenona de la muestra.
- **Rst:** Cociente del promedio de las áreas entre los picos de Ibuprofeno y Benzofenona de las 5 inyecciones del estándar de trabajo.
- **Wst:** Peso del estándar de trabajo (mg)
- **Pot.st:** Potencia del estándar (%)
- **Wmp:** Peso de la muestra (g)
- **D:** Densidad (g/mL)

Criterio de Aceptación: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de Ibuprofeno se disuelve en 60 minutos.

6.- IMPUREZAS ORGÁNICAS:**Fase Móvil:**

Proceder según se indica en la Valoración.

Diluyente:

Proceder según se indica en la Valoración.

Solución muestra:

Proceder según se indica en la Valoración.

Solución de aptitud del sistema:

Pesar aproximadamente 2,5 mg de ER Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno USP y 2,5 mg de ER Compuesto Relacionado J de Ibuprofeno USP; transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de diluyente, someter a ultrasonido durante 5 minutos o hasta completar la disolución, diluir a volumen con diluyente y homogeneizar. **(solución 1)**

Concentración: (0,10 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno USP y ER Compuesto Relacionado J de Ibuprofeno USP)

Pesar aproximadamente 3,52 mg de ER Ácido Benzoico USP, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de diluyente, sonicar durante 5 minutos o hasta completar la disolución, enrasar con diluyente y homogeneizar. **(solución 2).**

Concentración: (0,14 mg/mL de ER Ácido benzoico USP)

Pesar aproximadamente 10 mg de Ibuprofeno estándar, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 10 mL de diluyente, someter a ultrasonido durante 5 minutos o hasta completar la disolución.

Transferir 1,0 mL de la **(solución 1)** y 3,0 mL de la **(solución 2)** al matraz volumétrico de 25 mL (que contiene el estándar de Ibuprofeno), enrasar con diluyente, homogenizar y filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,4 mg/mL de Ibuprofeno; 0,004 mg/mL ER Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno USP; 0,004 mg/mL ER Compuesto Relacionado J de Ibuprofeno USP y 0,0169 mg/mL de Ácido benzoico)

Solución Sensibilidad:

Transferir 5,0 mL de la **(solución 1)** a un matraz volumétrico de 100 mL, enrasar con diluyente y homogenizar. Transferir 4,0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, enrasar con diluyente y filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,0002 mg/mL ER Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno y 0,0002 mg/mL ER Compuesto Relacionado J de Ibuprofeno)

Solución estándar A:

Pesar 4,0 mg de ER Ibuprofeno USP a un matraz volumétrico de 100 mL enrasar con diluyente y homogenizar. Transferir 5,0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, enrasar con diluyente y homogenizar. Transferir 1,0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 10 mL, enrasar con diluyente y filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,0002 mg/mL de ER Ibuprofeno USP)

Solución estándar B:

Transferir 4,0 mL de la **(solución 1)** a un matraz volumétrico de 100 mL, enrasar con diluyente, homogenizar y filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,004 mg/mL ER Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno y 0,004 mg/mL ER Compuesto Relacionado J de Ibuprofeno)

Sistema Cromatográfico:

Proceder según se indica en la valoración, excepto para el detector.

Detectores:

- **Para la cuantificación de productos de degradación no especificados:** UV 220nm
- **Para la cuantificación de compuesto relacionado C de ibuprofeno y compuesto relacionado J de ibuprofeno:** UV 254 nm.

***Robustez de la columna para impurezas orgánicas:** (Agilent Zorbax SB-C8 L7; 150mm x 4,6mm x 5µm).

Aptitud del sistema:

- **Muestras:** Solución de aptitud del sistema, Solución sensibilidad, Solución estándar A y Solución estándar B.

Requisitos de aptitud:

Para la cuantificación de productos de degradación no especificados.

- **Resolución:** No menos de 2,0 entre ácido benzoico y compuesto relacionado J de ibuprofeno; no menos de 2,0 entre compuesto relacionado J de ibuprofeno y compuesto relacionado C de ibuprofeno; no menos de 2,0 entre compuesto relacionado C de ibuprofeno; *solución de aptitud del sistema.*
- **Desviación estándar relativa:** No más de 10,0%, Solución estándar A.

Procedimiento:

Inyectar por sextuplicado la Solución estándar A, la solución de Aptitud del sistema se inyectará una sola vez.

Para la cuantificación de compuesto relacionado J de ibuprofeno y compuesto relacionado C de ibuprofeno.

:

Resolución: No menos de 2,0 entre ácido benzoico y compuesto relacionado J de ibuprofeno; no menos de 2,0 entre compuesto relacionado J de ibuprofeno y compuesto relacionado C de ibuprofeno; no menos de 2,0 entre compuesto relacionado C de ibuprofeno; *solución de aptitud del sistema.*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, para compuesto relacionado J de ibuprofeno y compuesto relacionado C de ibuprofeno, *Solución estándar B.*

Relación señal-ruido: No menos de 10 para compuesto relacionado J de ibuprofeno y compuesto relacionado C de ibuprofeno, *Solución Sensibilidad.*

Procedimiento:

Injectar por quintuplicado la Solución estándar B, la solución Sensibilidad y la solución de Aptitud del sistema se inyectará una sola vez.

Análisis:

Muestras: Solución muestra, Solución estándar A y Solución estándar B. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado J de ibuprofeno y compuesto relacionado C de ibuprofeno en la porción de suspensión oral tomada:

$$\% \text{Resultado} = (r_u / r_s) \times (C_s / C_u) \times 100$$

Donde:

r_u= respuesta del pico de compuesto relacionado J de ibuprofeno o compuesto relacionado C de ibuprofeno, *Solución muestra*

r_s= respuesta del pico de compuesto relacionado J de ibuprofeno o compuesto relacionado C de ibuprofeno, *Solución estándar B*.

C_s= concentración de ER compuesto relacionado J de ibuprofeno o ER compuesto relacionado C de ibuprofeno, *Solución estándar B (mg/mL)*.

C_u= concentración nominal de ibuprofeno en la Solución muestra (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación no especificado en la porción de suspensión oral tomada:

$$\% \text{Resultado} = (r_u / r_s) \times (C_s / C_u) \times 100$$

Donde:

r_u= respuesta del pico de cualquier producto de degradación individual no especificado de la *Solución muestra*.

r_s= respuesta del pico de ibuprofeno de la Solución estándar A.

C_s= concentración de ER ibuprofeno USP en la Solución estándar A.(mg/mL).

C_u= concentración nominal de ibuprofeno en la Solución muestra (mg/mL)

Criterio de aceptación: Ver tabla 1. No tomar en cuenta los picos menores a 0,005%.

Tabla 1

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterio de Aceptación No más de (%)
		Para concentraciones de 20 mg/mL
Ácido Benzoico*	0,33	---
Compuesto Relacionado J de Ibuprofeno	0,48	0,2
Compuesto Relacionado C de Ibuprofeno	0,81	0,25
Ibuprofeno	1,00	----
Cualquier producto de degradación no especificado	-----	0,2
Producto de degradación totales	-----	0,9

***Excipientes, no se incluye en los productos de degradación totales.**

7.- LÍMITE MICROBIANO <61> y <62>

- Recuento Total de Microorganismos Aerobios..... ≤ 100 UFC/mL
- Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras..... ≤ 10 UFC/mL

Microorganismos Específicos:

E. coli.....Ausencia/mL

REFERENCIA:

- USP 2023
- (*) TECNICA INTERNA

METODOLOGÍA ANALÍTICA

PARACETAMOL 120mg/5mL jarabe

1.- DESCRIPCIÓN:

Análisis Organoléptico: Tomar una cantidad representativa de la muestra y colocar sobre un reloj observar su aspecto, color y homogeneidad, verificar el sabor y olor.

Criterio de Aceptación: Solución de color rojo con olor y sabor a fresa.

2.- VOLUMEN DE ENTREGA: <698>

Agite individualmente el contenido de 10 envases. Evitando la formación de burbujas, verter suavemente el contenido de cada envase en probetas graduadas separadas, secas cuya capacidad nominal no exceda dos veces y medio el volumen que se desea medir. Permitir que cada envase drene durante un periodo que no exceda los 30 minutos Cuando el líquido quede exento de burbujas de aire, medir el volumen.

En el caso de no cumplir lo antes indicado realizar la prueba con 20 unidades adicionales.

A. El volumen promedio del líquido obtenido de los 30 envases no es menos de 100% del volumen declarado.

B. El volumen de no más de uno de los 30 envases es menos de 95% pero no menos de 90% del volumen declarado en el etiquetado.

Criterios de Aceptación:

Promedio No menor de 60 mL

De 10 frascos, el contenido neto promedio es no menor del declarado y ninguna unidad es menor del 95 % del declarado.

3.- pH: <791>

Determinar el pH de la muestra con el potenciómetro utilizando un electrodo de vidrio. La temperatura de trabajo es de 25°C +/- 2°C.

Criterios de Aceptación: 3,8 – 6,1

4.- VALORACIÓN:

Fase Móvil:

Preparar una mezcla filtrada y recién desgasificada en volúmenes de Metanol: Agua (1:3). Filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm y desgasificar.

Solución Estándar:

Pesar aproximadamente 25,0 mg de Paracetamol, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 10 mL de fase móvil, sonicar hasta completar la disolución, enrasar con fase móvil y homogenizar. Transferir 1,0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL enrasar con fase móvil y homogenizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm o similar.

Concentración: (0,01 mg/mL de estándar Paracetamol)

Nota: Preparar 2 estándares; el primero es el estándar de trabajo y se empleará para cuantificación de la muestra, el segundo estándar se empleará como estándar control. Para lo cual se determinará la diferencia porcentual, según se indica a continuación:

$$DST = \left| \left(\frac{\text{Señal } ST_c}{\text{Señal } ST_w} \times \frac{\text{Peso } ST_w}{\text{Peso } ST_c} \times 100 \right) - 100 \right|$$

Donde:

DST: Diferencia porcentual del estándar control versus el estándar de trabajo (Expresada como valor absoluto)

STw: Estándar de trabajo, frente al cual se realizan los cálculos de la muestra.

STc: Estándar control.

Señal STw: Área del estándar trabajo.

Señal STc: Área del estándar control.

Peso STw: Peso del estándar trabajo.

Peso STc: Peso del estándar control.

La DST no debe ser mayor de 2,0%.

Solución madre de muestra:

Pesar aproximadamente 21 mL de jarabe (equivalente a 504 mg de Paracetamol) en un matraz volumétrico de 250 mL, diluir a volumen con fase móvil y homogenizar.

Concentración: (2,0 mg/mL de Paracetamol)

Solución Muestra:

Transferir 5,0 mL de la solución madre de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL diluir a volumen con fase móvil y homogenizar. Transferir 5,0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir a volumen con fase móvil y homogenizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm, desechando los primeros 10 ml del filtrado.

Usar el filtrado transparente.

Concentración: (0,01 mg/mL de Paracetamol)

[Nota: Preparar 2 muestras.]

Sistema Cromatográfico:

- Modo: HPLC
- Detector: UV 243nm
- Columna: Relleno L1; 30cm x 3,9mm* x 5 µm
- Flujo: 1,5 mL/min
- Volumen de Inyección: 10 µL

REFERENCIAL

- Tiempo de Corrida: Aproximadamente 6 minutos.
- Tiempo de Retención: Aproximadamente 4,4 minutos.

***Se puede usar también la siguiente columna:**

- Relleno L1 (2); 30cm x 4,0mm x 5 µm
 - Flujo: 1,6 mL/min (Phenomenex Luna)
- Parámetros modificados según capítulo <621> Cromatografía: USP Vigente**

Aptitud del sistema:

- **Muestra:** Solución estándar

Requisitos de aptitud:

- **Eficiencia de la columna:** No es menos de 1000 platos teóricos.
- **Factor de asimetría:** No es más de 2.
- **Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%.

Análisis:

Muestra: Solución estándar y Solución muestra.

Inyectar por quintuplicado el estándar de trabajo y por duplicado el estándar control, las soluciones muestras se inyectarán por duplicado cada una. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas para los picos.

Calcular la cantidad, en mg por cada 5 mL de Paracetamol por la fórmula:

$$\text{mg/5 ml Paracetamol} = \frac{\text{Amp}}{\text{Ast}} \times \frac{\text{Wst}}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{\text{Pot.st}}{100} \times \frac{250}{\text{Wmp}} \times \frac{100}{5} \times \frac{50}{5} \times 5 \times \text{p.e}$$

Donde:

- **Amp:** Promedio de áreas de las 2 inyecciones de cada muestra.
- **Ast:** Promedio de áreas de las 5 inyecciones del estándar de trabajo.
- **Wst:** Peso del estándar de trabajo (mg)
- **Pot.st:** Potencia del estándar (%)
- **Wmp:** Peso de la muestra (g)
- **p.e:** Peso específico.

Paracetamol:

Cantidad declarada: 120 mg/5 mL

Criterio de Aceptación: 108,00 mg/5mL – 132,00 mg/5mL (90,0% - 110,0%)

5.- IMPUREZAS:

4-AMINOFENOL <227>

Solución amortiguadora:

Pesar 4,0 g de citrato de sodio dihidrato y 1,5 g de ácido cítrico anhidro en 1 L de agua.

Diluyente: Preparar una mezcla de Acetonitrilo y Solución amortiguadora (10:90).

Solución A: Solución amortiguadora de fosfato 10 mM, que se prepara agregando 0,60 g de fosfato monobásico de potasio y 0,82 g de fosfato dibásico de sodio anhidro a un matraz volumétrico de 1 L. Disolver y diluir con agua a

volumen, a un pH de 7,0. Filtrar por membrana de PVDF de porosidad 0,45 µm y desgasificar.

Solución B: Agua

Solución C: Acetonitrilo

Fase Móvil: Ver tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Solución C (%)
0	90	5	5
5	90	5	5
7	10	10	80
7,1	90	5	5
10	90	5	5

Solución Madre del Estándar:

Pesar 2,5 mg de 4-Aminofenol a un matraz volumétrico de 100 mL. Enrasar con diluyente y homogenizar.

Concentración: (0,025 mg/mL de estándar 4-Aminofenol)

Preparar en el momento de su uso junto con las otras preparaciones de la solución que se describen a continuación. Desechar después de 4 horas o según lo respaldado por los datos de estabilidad de la solución.

Solución de aptitud del sistema:

Transferir 1,0 mL de la solución madre del estándar a un matraz volumétrico de 10 mL diluir a volumen con diluyente y homogeneizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm.

Concentración: (0,0025 mg/mL de estándar 4-Aminofenol)

Solución madre de la muestra

Pesar 42 mL de jarabe (Aproximadamente 50,7g* que equivalen a 1008 mg de Paracetamol) a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver, enrasar con diluyente y homogenizar.

Concentración: (10,1 mg/mL de Paracetamol)

*Peso referencial

[Nota: Se recomienda que la Solución de la muestra y la Solución estándar se preparen simultáneamente dentro de un periodo de tiempo limitado (por ejemplo 30 minutos) para cada muestra de medicamento.]

Solución estándar:

Agregar 25,0 mL de Solución madre de la muestra y 15,0 mL de Solución madre del estándar a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con diluyente a volumen y homogenizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Solución muestra:

Agregar 25,0 mL de la Solución madre de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL. Enrasar con diluyente y homogenizar. Filtrar por membrana de Polyvinylidene fluoroide (PVDF) de porosidad 0,45 µm, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema Cromatográfico:

- Modo: HPLC
- Detector: UV 300nm
- Columna: Relleno L85; 15cm x 4,6mm x 5 µm
- Temperatura de la columna: 30°
- Flujo: 1 mL/min
- Volumen de Inyección: 10 µL

Aptitud del sistema:

- **Muestras:** Solución de aptitud del sistema y Solución estándar.
[NOTA: El tiempo de retención típico de 4-Aminofenol es aproximadamente 4,2 – 5,3 minutos.]

Requisitos de aptitud:

- **Resolución:** No menos de 1,0 entre 4-aminofenol y el pico más cercano, Solución estándar.
- **Factor de asimetría:** No más de 1,5 para el pico de 4-aminofenol, Solución estándar.
- **Desviación estándar relativa:** No más de 5,0%, Solución estándar.
- **Relación señal-ruido:** No menos de 20 para el pico de 4-aminofenol, Solución de aptitud del sistema.

Análisis:

Muestras: Solución estándar y Solución muestra.

Inyectar la Solución muestra dos veces y la Solución estándar una vez para cada muestra de medicamento de manera secuencial, es decir una tras otra.

Calcular el porcentaje de 4-aminofenol (C₆H₇NO) con respecto a paracetamol en la porción de medicamento tomada:

$$\text{Resultado} = [r_u / (r_s - r_u)] \times (W_s / W_u) \times 100$$

Donde:

r_u= respuesta del pico de 4-aminofenol de la Solución muestra

r_s= respuesta del pico de 4-aminofenol de la Solución estándar

W_s= cantidad de USP 4-aminofenol RS añadida a la Solución estándar (mg)

W_u= cantidad de Paracetamol en la Solución muestra (mg)

Criterios de aceptación: No más de 0,15%.

6.- LÍMITE MICROBIANO <61> y <62>

- Recuento Total de Microorganismos Aerobios..... ≤ **100 UFC/mL**
- Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras..... ≤ **10 UFC/mL**

Microorganismos Específicos:

E. coli.....**Ausencia/mL**

REFERENCIA:

- USP 2023
- (*) TECNICA INTERNA