



**Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco**

**División De Ciencias Biológicas Y De La Salud
Departamento De Sistemas Biológicos
Licenciatura En Química Farmacéutica Biológica**

**Informe De Actividades Del Servicio Social: Identificación Y Cuantificación De Fármacos
En Mezclas Mediante Espectrofotometría Derivativa**

**Proyecto Genérico Correspondiente:
Evaluación De Productos Relacionados Con La Salud**

**Alumno: Salvador Sánchez Badajos
Matrícula: 2143059341**

**Asesores: M. En C. José Raúl Medina López
Dra. Georgina Alarcón Ángeles.**

Lugar De Realización: Laboratorios N-102, N-107 Y N-0012 De La UIDIS, UAM-Xochimilco

**Fecha Tentativa De Inicio Del Proyecto: 1 De abril De 2018.
Fecha Tentativa De Término Del Proyecto: 1 De octubre De 2018.**

DICIEMBRE DE 2019

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS	4
PARACETAMOL	4
Farmacocinética y farmacodinámica	4
Posología	4
IBUPROFENO.....	4
Farmacocinética y farmacodinámica.....	4
Posología	5
CAFEÍNA	5
Farmacocinética y farmacodinámica.....	5
Posología	5
ESPECTROFOTOMETRIA DERIVATIVA	6
OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
General	7
Específicos	7
DESARROLLO EXPERIMENTAL	8
Pruebas preliminares.....	8
Pruebas de identificación con los medicamentos comerciales	9
Productos.....	9
Uniformidad de dosis paracetamol-cafeína	9
Uniformidad de dosis ibuprofeno-cafeína.....	9
Cada capsula de la combinación ibuprofeno-cafeína	9
Validación con el fármaco.....	10
Validación con el medicamento	11
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	12
Uniformidad de dosis paracetamol-cafeína	15
Uniformidad de dosis ibuprofeno-cafeína.....	15
Validación con el fármaco.....	15
Validación con el medicamento	19
OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS	21
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

INTRODUCCIÓN

De manera rutinaria la identificación y cuantificación de compuestos en mezclas binarias se lleva a cabo por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) sin embargo, el análisis espectrofotométrico (UV) es una opción adecuada por las ventajas que representa: rapidez, sencillez y economía además de evitar el uso de disolventes tóxicos que causan daño al medio ambiente (Medina *et al.*, 2017). La espectrofotometría es una técnica común en el campo del análisis farmacéutico y biomédico. El uso de la medición directa de la absorbancia UV está sujeto a la interferencia de fármacos coformulados, excipientes y productos de degradación. La espectrofotometría derivada ofrece una mayor selectividad que la espectrofotometría normal en la determinación simultánea de dos o más compuestos sin separación previa (Carlucci *et al.*, 2010). Dentro del Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia de la UAM-Xochimilco se ha desarrollado un método derivativo para cuantificar trimetoprima y sulfametoxazol en comprimidos y el procedimiento ha sido aplicado exitosamente a estudios de disolución (Medina *et al.*, 2013).

Paracetamol e ibuprofeno son considerados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se encuentran entre los fármacos más ampliamente utilizados. En combinación con cafeína (cuya principal actividad es como estimulante del sistema nervioso central) muestran una potenciación del efecto analgésico. Por otro lado, cafeína en humanos no se ha reportado que presente actividad analgésica *per se*. Díaz menciona que en humanos la cafeína potencia el efecto de ciertos AINE (Díaz *et al.*, 2018). Estos fármacos ofrecen un alivio sintomático del dolor y la inflamación en artropatías crónicas, como la artrosis y la artritis reumatoide, así como en entidades inflamatorias más agudas, como las lesiones, las fracturas y los esguinces causados por actividades deportivas y otras lesiones de partes blandas. De igual manera, alivian el dolor postoperatorio, odontológico y menstrual, así como el producido por las cefaleas y la migraña (Rang *et al.*, 2012).

La producción de medicamentos genéricos es un eje prioritario en las políticas de salud pública de México, porque favorece el derecho a la salud de la población y a la vez posibilita el ahorro del gobierno en uno de los rubros de salud que más costo tienen: los medicamentos. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha generado una gran expectativa en los medicamentos genéricos con el objetivo de promover ahorros en el gasto que el acceso a la salud les representa (Becerril *et al.*, 2019), es por ello que una de las líneas de investigación del laboratorio N-102 de Farmacocinética y Farmacodinamia del Departamento Sistemas Biológicos de la UAM-Xochimilco, comprende el desarrollo de métodos que permiten dar un seguimiento a la calidad biofarmacéutica de productos genéricos de venta en el mercado nacional. El presente trabajo permitió desarrollar un método analítico por espectrofotometría derivativa para identificar y cuantificar de manera simultánea mezclas de paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína.

MARCO TEÓRICO

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS

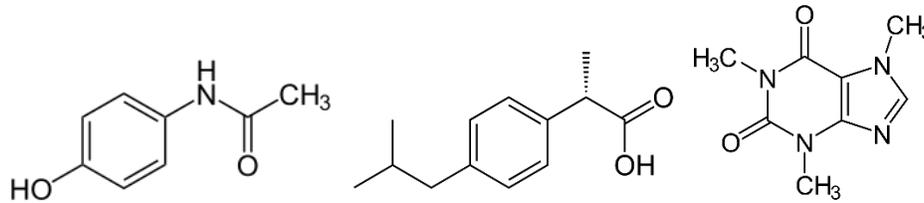


Figura 1. Estructura química de paracetamol (izquierda), ibuprofeno (centro) y cafeína (derecha).

PARACETAMOL

Es un polvo blanco cristalino fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; casi insoluble en cloroformo y éter dietílico. Su peso molecular es de 151.16 g/mol (FEUM 2011). Es uno de los analgésicos-antipiréticos no opiáceos más utilizado y forma parte de numerosos productos disponibles sin receta médica. (Goodman *et al.*, 2003).

Farmacocinética y farmacodinámica

Se administra por vía oral y se absorbe bien, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 30-60 min. La vida media plasmática de paracetamol con dosis terapéuticas es de 2-4 h, aunque en dosis tóxicas puede extenderse a 4-8 h. Este fármaco se inactiva en el hígado y se conjuga para producir glucurónido o sulfato. Presenta una excelente actividad analgésica y antipirética, que puede atribuirse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el SNC, su actividad antiinflamatoria es débil (salvo en algunos casos determinados) y no comparte los efectos secundarios gastrointestinales ni plaquetarios de otros AINE (Rang *et al.*, 2008).

Posología

La dosis usual de paracetamol por vía oral es de 325 a 1000 mg y la cantidad total al día no debe exceder de 4000 mg (2000 mg/día en alcohólicos crónicos). La dosis diaria más común es de 1000 mg, que según los estudios epidemiológicos conlleva una menor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales que las dosis terapéuticas (Goodman *et al.*, 2003).

IBUPROFENO

Tiene la característica de ser un polvo cristalino blanco a casi blanco, cristales incoloros. Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno, Soluble en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y carbonatos. Su peso molecular es de 206.29 g/mol (FEUM 2011). El ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico (Katzung *et al.*, 2010).

Farmacocinética y farmacodinámica

Ibuprofeno se absorbe rápidamente, se fija con avidez a proteínas y pasa por una fase de metabolismo en el hígado (90% del producto se metaboliza en sus derivados hidroxilado y carboxilado) y los metabolitos se excretan por los riñones. La vida media es de unas 2 h (Goodman *et al.*, 2003). El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1 / PTGS1) como de la COX-2 (PTGS2), que catalizan la síntesis de prostaglandinas. La

inhibición de COX2 y COX1 puede explicar los efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, así como los efectos antiplaquetarios leves del fármaco (Capone *et al.*, 2007).

Posología

El ibuprofeno se distribuye en comprimidos o capsulas que contiene 200 a 800 mg. Para tratar la artritis reumatoide y la osteoartritis se utilizan dosis de hasta 800 mg cuatro veces al día, pero cantidades menores suelen ser adecuadas. La dosis usual contra el dolor leve o moderado, como el de la dismenorrea primaria, es de 400 mg cada 4 a 6 h, según se necesite (Goodman *et al.*, 2003).

CAFEÍNA

Tiene propiedades de polvo blanco cristalino o agujas brillantes generalmente aglomeradas; la forma hidratada es eflorescente al aire. Fácilmente soluble en cloroformo; ligeramente soluble en agua; poco soluble en alcohol y en éter dietílico. Su peso molecular es de 194.19 g/mol (FEUM 2011). Forma parte de las metilxantinas, las cuales, tienen escasa solubilidad, aunque esta se intensifica por la formación de complejos con muy diversos compuestos (Goodman *et al.*, 2003).

Farmacocinética y farmacodinámica

La cafeína se metaboliza casi por completo y el 3% o menos se excreta sin cambios en la orina. La ruta principal del metabolismo en humanos (70-80%) es a través de la desmetilación de N-3 a paraxantina, también conocida como 1,7-dimetilxantina. Esta reacción es llevada a cabo por CYP1A2 en el hígado. La cafeína tiene una vida media de 4 a 5 h, que puede prolongarse en pacientes con enfermedades hepáticas, lactantes y neonatos (hasta 100 h), o durante el embarazo (Whirl *et al.*, 2012).

Posología

El consumo recomendado de cafeína para evitar efectos adversos es de aproximadamente 400-450 mg/día para adultos sanos. El exagerado consumo de cafeína induce una serie de cambios biológicos y fisiológicos de forma aguda y crónica, que se pueden traducir en déficit cognitivo, depresión, fatiga, insomnio, cambios cardiovasculares y cefalea, entre otros. El consumo excesivo de cafeína de forma aguda genera estado antinociceptivo y funciona como terapia coadyuvante con otros analgésicos (Lozano *et al.*, 2007).

ESPECTROFOTOMETRIA DERIVATIVA

Los métodos espectrofotométricos son las técnicas más utilizadas y continúan disfrutando de una gran popularidad. La disponibilidad común de la instrumentación, la simplicidad de los procedimientos, la velocidad, la precisión y la exactitud de la técnica aún hacen que los métodos espectrofotométricos sean atractivos. Además, los métodos de análisis espectrofotométricos son más económicos y simples, en comparación con métodos como la cromatografía y la electroforesis. La espectrofotometría derivada en la región UV-vis es una técnica útil para extraer información cualitativa y cuantitativa de bandas superpuestas de los analitos e interferencias (Sánchez *et al.*, 2009). La espectrofotometría derivada ha encontrado una amplia aplicación en el análisis de muestras multicomponentes. Esta técnica se basa en el uso de espectros derivados resultado de la derivatización de espectros de orden cero de absorción UV-Vis. Los espectros derivados obtenidos producen un perfil más característico en comparación con el padre: aparecen nuevos máximos y mínimos y puntos donde los espectros derivados cruzan el eje X. La espectrofotometría derivada mantiene todas las leyes de la espectrofotometría clásica, por ejemplo, dependencia del valor derivado de la concentración de analito y la ley de aditividad. La ley de Beer, en forma derivada. (Karpińska, 2004). La espectroscopía UV derivativa se ha utilizado ampliamente como herramienta para el análisis cuantitativo, la caracterización y el control de calidad en los campos agrícola, farmacéutico y biomédico. Esta característica sobresaliente, junto con la deconvolución de mínimos cuadrados y de cruce cero, o las técnicas de procesamiento de datos de transformadas de Fourier, ha recibido una atención creciente en el análisis cuantitativo de componentes únicos y múltiples, especialmente en matrices absorbentes de UV (Sánchez *et al.*, 2009).

La determinación de la longitud de onda analítica (la longitud de onda en la cual el sistema binario es analizado por espectrofotometría derivativa) implica el análisis de los espectros derivados. En los puntos donde uno de los componentes de la mezcla cruza la línea cero, el valor de los derivados de la mezcla debe, de acuerdo con el principio de la aditividad derivada, ser igual a la derivada del segundo componente. Sin embargo, este método, conocido como la técnica de cruce por cero, a veces requiere el análisis del espectro en muchas longitudes de onda. Esto se refiere particularmente a los espectros con alta variación de curso y espectros derivados de alto orden (Ojeda *et al.*, 2013).

En las últimas décadas, la espectrofotometría derivativa ha ganado rápidamente aplicación en el campo del análisis farmacéutico para superar el problema de la interferencia, debido a las sustancias distintas de los analitos, comúnmente presentes en las formulaciones farmacéuticas o para la combinación de dos o más sustancias farmacológicas. La espectrofotometría derivativa se ha utilizado con éxito como herramienta de control de calidad en el análisis farmacéutico para la determinación simultánea de medicamentos en formulaciones de componentes múltiples. Esta técnica, accesible para la mayoría de los laboratorios, ofrece un medio alternativo para mejorar esta sensibilidad y especificidad en el análisis de mezclas. El procedimiento es simple, rápido y no requiere separaciones preliminares o tratamiento de las muestras (Ojeda *et al.*, 2013).

OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

General

Identificar y cuantificar de forma simultánea al menos un par de mezclas de fármacos en medicamentos genéricos mediante espectrofotometría derivativa.

Específicos

- Realizar pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea de los fármacos en el medio de disolución farmacopeico.
- Realizar pruebas de identificación y cuantificación simultánea de los fármacos a partir de muestras de comprimidos del medicamento de referencia y de al menos un medicamento genérico.
- Validar el método analítico para su posible aplicación en estudios de disolución.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Con la finalidad de cumplir los objetivos propuestos en el presente trabajo el Desarrollo Experimental se ha dividido en tres partes:

Pruebas preliminares

- **Espectros de absorción**
- Para determinar los espectros de absorción de orden cero, primer y segundo orden, se prepararon soluciones de paracetamol, ibuprofeno y cafeína, así como soluciones de las combinaciones paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína. Con los espectros de primer y segundo orden se identifica la longitud de onda (nanómetros) en la cual es posible determinar, en una solución con los dos fármacos, un compuesto sin la interferencia del otro.
- **Curvas de calibración**

Paracetamol: Se elaboró una solución stock pesando 10 mg de estándar de paracetamol y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 ml, se agregó 1 ml de metanol, 3 ml de solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.4 (SA pH 7.4) y se llevó al sonicador durante 10 min para facilitar la disolución, posteriormente, el matraz se aforó con SA pH 7.4. De la solución anterior se tomaron alícuotas de 100, 150, 200, 250 y 300 μ l y se aforaron en matraces volumétricos de 10 ml para obtener concentraciones de 10, 15, 20, 25 y 30 μ g/ml. Posteriormente, de las soluciones anteriores se obtuvieron los espectros de absorción en orden cero en el intervalo de 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm con SA pH 7.4 como blanco de ajuste. Finalmente, los espectros se transformaron a derivada de primer orden (D1) y se capturaron los datos a 273 nm.

Ibuprofeno:

Se elaboró una solución stock pesando 10 mg de estándar de ibuprofeno y se colocaron en un matraz volumétrico de 10 ml, se agregaron 3 ml de SA pH 7.4 y se llevó al sonicador por 10 min para facilitar su dilución, posteriormente el matraz se aforó con SA pH 7.4. Se tomaron alícuotas de 75, 87.5, 100, 125 y 150 μ l y se aforaron en matraces de 10 ml para obtener concentraciones de 7.5, 8.75, 10, 12.5 y 15 μ g/ml. De las soluciones anteriores se obtuvieron los espectros de absorción de cada alícuota en el intervalo de 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm. Finalmente, los espectros se transformaron a derivada de segundo orden (D2) y se capturaron los datos a 235 nm.

Cafeína para la combinación con paracetamol: Se pesaron 10 mg de estándar de cafeína y se agregaron a un matraz volumétrico de 10 ml, se agregaron 5 ml de metanol, se llevó al sonicador por 10 min para facilitar su dilución y se aforo con SA pH 7.4. De la solución anterior se tomó una alícuota de 1 ml y se colocó en un matraz volumétrico de 10 ml, posteriormente se aforo con SA pH 7.4. De la solución anterior se tomaron alícuotas de 50, 100, 200, 250 y 500 μ l y se aforaron en matraces de 10 ml con SA pH 7.4. Las concentraciones de las diluciones fueron de 0.5, 1, 2, 2.5, y 5 μ g/ml. Se obtuvo el espectro de absorción en el intervalo de 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm, se transformaron los espectros en D1 y se capturaron los datos a 216 nm.

Cafeína para la combinación con ibuprofeno: Se pesaron 10 mg de estándar de cafeína y se agregaron a un matraz volumétrico de 10 ml, se agregaron 5 ml de metanol, se llevó al sonicador por 10 min para facilitar su dilución y se aforo con SA pH 7.4. Se tomaron alícuotas de 50, 100, 150, 200 y 250 μ l, y se aforaron en matraces volumétricos de 10 ml para obtener concentraciones de 5, 10, 15, 20 y 25 μ g/ml. Se obtuvo el espectro de absorción en el intervalo de 200 a 300 nm con celdas de cuarzo de 1 cm, se transformaron los espectros a D2 y se capturaron los datos a 218 nm.

Pruebas de identificación con los medicamentos comerciales

Productos

Para llevar a cabo el desarrollo experimental se utilizaron los medicamentos Saridon® (paracetamol-cafeína 500/50 mg) y Actron® (ibuprofeno-cafeína 400/100 mg), con base en lo establecido por la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) que establece utilizar estos productos como medicamentos de referencia (FEUM 2014). Adicionalmente, se utilizaron medicamento genéricos de las mismas combinaciones y dosis. En la **Tabla 1** se muestra la información particular de los medicamentos utilizados.

Tabla 1. Productos comerciales utilizados para el desarrollo experimental.

Medicamento	Laboratorio	Clave	Lote	Caducidad
Saridon®	Bayer de México S.A. de C.V.	R	X2374N X23P8T	Oct-2019 Dic-2020
Quimofeína®	Química Y Farmacia S.A. de C.V.	G	18K036 19A230	Oct-2021 Ene-2021
Actron plus®	Bayer de México S.A. de C.V.	R	X239pq	Dic-20
Bryshal®	Gelpharma, S.A. de C.V.	G	78220	Feb-19

Se realizaron las pruebas farmacopeicas de uniformidad de dosis a las tabletas de los medicamentos de referencia y genérico de las combinaciones paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína. Adicionalmente, se realizó la valoración de las tabletas con la mezcla paracetamol-cafeína.

Uniformidad de dosis paracetamol-cafeína

Cada tableta de la combinación paracetamol-cafeína se colocó en un matraz volumétrico de 100 ml y se agregaron 40 ml de mezcla de SA pH 7.4/metanol (50:50), posteriormente, se colocó en agitación media/alta durante 10 min y se llevó al sonicador durante 10 min. Adicionalmente se realizaron 2 ciclos iguales, agregando 20 ml de la mezcla (50:50), 10 min de agitación y 10 min en el sonicador. Se llevó al aforo con la mezcla (50:50), se agitó suavemente y se filtraron 3 ml de cada matraz. Se tomaron alícuotas de 40 µl de cada muestra, se colocaron en matraces volumétricos de 10 ml y se aforaron con SA pH 7.4. Por último, se obtuvo el espectro de absorción de 200 a 350 nm y se convirtieron los espectros en D1. Se capturaron los datos en 273 y 216 nm para calcular la cantidad de fármaco en cada tableta con referencia a la curva de calibración.

Uniformidad de dosis ibuprofeno-cafeína

Cada capsula de la combinación ibuprofeno-cafeína se colocó en un matraz volumétrico de 100 ml y se agregaron 40 ml de mezcla de SA pH 7.4/metanol (50:50), posteriormente, se colocó en agitación media/alta durante 10 min y se llevó al sonicador durante 10 min. Adicionalmente se realizaron 2 ciclos iguales, agregando 20 ml de la mezcla (50:50), 10 min de agitación y 10 min en el sonicador. Se llevó al aforo con la mezcla (50:50), se agitó suavemente y se filtraron 3 ml de cada matraz. Se tomaron alícuotas de 25 y 150 µl Todas las alícuotas se colocaron en matraces volumétricos de 10 ml y se aforaron con SA pH 7.4. Por último, se tomó el espectro de

absorción de 200 a 350 nm y se convirtieron los espectros en D2. Se capturaron los datos en 235.83 y 219.21 nm para calcular la cantidad de fármaco en cada tableta con referencia a la curva de calibración.

Validación con el fármaco

Se realizó la validación del método espectrofotométrico determinando la linealidad, estabilidad y prueba de filtro con los fármacos en estudio, y la precisión y exactitud con el medicamento genérico de la combinación paracetamol-cafeína de la siguiente manera:

- **Linealidad**

Se realizaron curvas de calibración de los tres fármacos en SA pH 7.4 en diferentes intervalos de concentración para elegir el más conveniente e identificar y cuantificar adecuadamente los fármacos en las tabletas y cápsulas.

Se realizó un intervalo para ibuprofeno y paracetamol, de 7.5 a 15 µg/ml y de 10 a 30 µg/ml respectivamente.

Se probaron cuatro intervalos diferentes con cafeína: 5 a 25 µg/ml, 0.6 a 15 µg/ml, 0.5 a 15 µg/ml y 0.5 a 5 µg/ml. Se eligió el primer intervalo como el más apropiado para cuantificar el fármaco con la combinación ibuprofeno-cafeína y se escogió el último intervalo como el más apropiado para cuantificar el fármaco en tabletas con la combinación paracetamol-cafeína.

Posteriormente, se decidió realizar 6 curvas de calibración de cada fármaco en SA pH 7.4. y se determinó el espectro de absorción y se convirtió a la derivada correspondiente de cada fármaco. Con los datos derivados de la curva de cada fármaco se calculó la regresión lineal y el %CV de las pendientes.

- **Estabilidad**

Se elaboraron dos soluciones de 200 ml con diferentes concentraciones para cada fármaco en SA pH 7.4. 15 y 25 µg/ml para paracetamol, 8 y 13 µg/ml para ibuprofeno y 3 y 22 µg/ml para cafeína. Una parte de cada solución se almacenó a 4°C y el resto se almacenó a temperatura ambiente. Cada solución se analizó por sextuplicado a las 0, 24 y 72 h. A cada solución (bajo las condiciones descritas) se le determinó el espectro de absorción y la derivada correspondiente para realizar el cálculo de diferencia absoluta $DA = ((\text{inicial-final}) / \text{inicial}) * 100$ debe ser menor o igual a 3% para considerar la muestra estable.

- **Influencia del filtro**

Para evaluar el grado de adherencia de los fármacos al filtro, se elaboró esta prueba con filtros de nitrocelulosa, papel filtro y fibra de vidrio.

Paracetamol: Se preparó una solución de 1 mg/ml en SA pH 7.4, se tomó una alícuota de 4 ml y se aforo a 200 ml (20 µg/ml). Se tomaron 8 muestras antes de ser filtradas, posteriormente, se tomaron 8 muestras con cada filtro utilizando soportes de filtro Millipore. Se obtuvo el espectro de absorción en el intervalo 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm y se transformaron los espectros a D1, se capturaron los datos a 272 nm.

Cafeína: Se elaboró una solución de 1 mg/ml en SA pH 7.4, se tomó una alícuota de 2 ml y se aforo a 200 ml (10 µg/ml). Se tomaron 8 muestras antes de ser filtradas, posteriormente, se tomaron 8 muestras con cada filtro utilizando soportes de filtro Millipore. Se obtuvo el espectro de absorción en el intervalo de 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm y se transformaron los espectros a D1, se capturaron los datos a 216 nm.

Ibuprofeno: Se elaboró una solución de 1 mg/ml en SA pH 7.4, se tomó una alícuota de 2 ml aforando a 200 ml con SA pH 7.4 (10 µg/ml). Se tomaron 8 muestras antes de ser filtradas y 8 con cada filtro, utilizando soportes de filtro Millipore. Se obtuvo el espectro de absorción en el

intervalo de 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm, se transformaron los espectros a D2 y se capturaron los datos a 235 nm.

Validación con el medicamento

La validación se llevó a cabo con el medicamento genérico utilizando la técnica de estándar adicionado. El procedimiento se realizó en el Aparato USP 2 con paletas a 75 rpm durante 60 min.

Preparación de la muestra: Se determinó el peso promedio de 10 tabletas y se trituraron en un mortero. Se calculó el peso necesario del molido más 10 mg de estándar para obtener muestras con un equivalente a 80, 100 y 120% de la dosis. Posteriormente, se agregó cada muestra y el estándar en vasos de disolución que contenían 900 ml de SA pH 7.4. a 37°C. A los 60 min se tomaron muestras filtradas de 3 ml de cada vaso. Se tomaron alícuotas de 400 µl de cada muestra y se aforaron en matraces volumétricos de 10 ml con SA pH 7.4. Para finalizar, se obtuvo el espectro de absorción y se transformaron los espectros de absorción a D1 para determinar la cantidad disuelta de fármaco. Cada porcentaje se realizó por duplicado para la cuantificación de cada fármaco.

- **Linealidad**

Con los datos obtenidos se graficó la cantidad disuelta de cada fármaco con respecto a la cantidad adicionada y se realizó el cálculo de regresión lineal. La linealidad se considera adecuada si el valor de $R \geq 0.99$ (FEUM 2011).

- **Exactitud**

Con los datos obtenidos de la linealidad se calculó el error relativo $ER = ((\text{disuelto-agregado}) / \text{agregado} * 100)$. El error relativo no debe ser mayor al 3% o el promedio del porcentaje cuantificado debe encontrarse entre $100 \pm 3\%$.

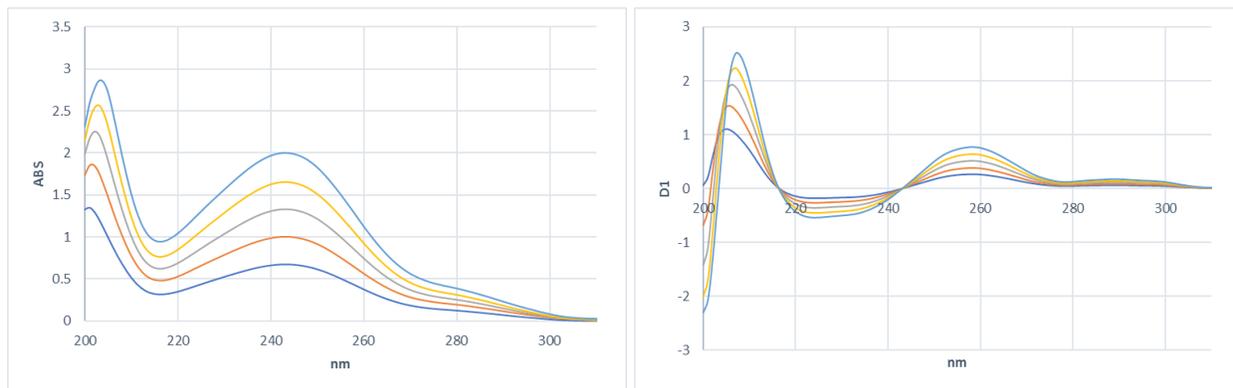
- **Precisión**

Con los datos de exactitud, se calculó el CV del porcentaje cuantificado, el cual deberá ser $\leq 2\%$.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la **Figura 1** se muestran los espectros de absorción y su conversión a D1 de las curvas de calibración seleccionadas para la combinación paracetamol-cafeína en SA pH 7.4. En la **Figura 2** se muestran los espectros de absorción y su conversión a D2 de los intervalos seleccionados de las curvas de calibración para la combinación ibuprofeno-cafeína en SA pH 7.4.

a)



b)

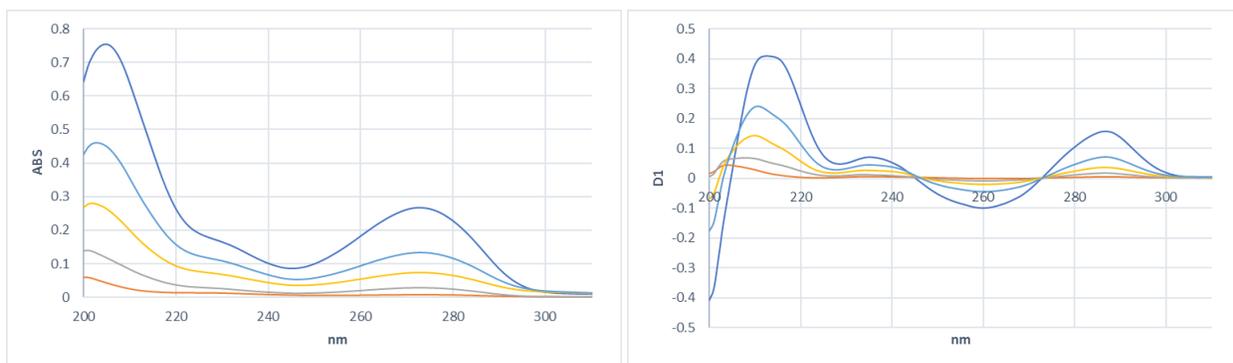
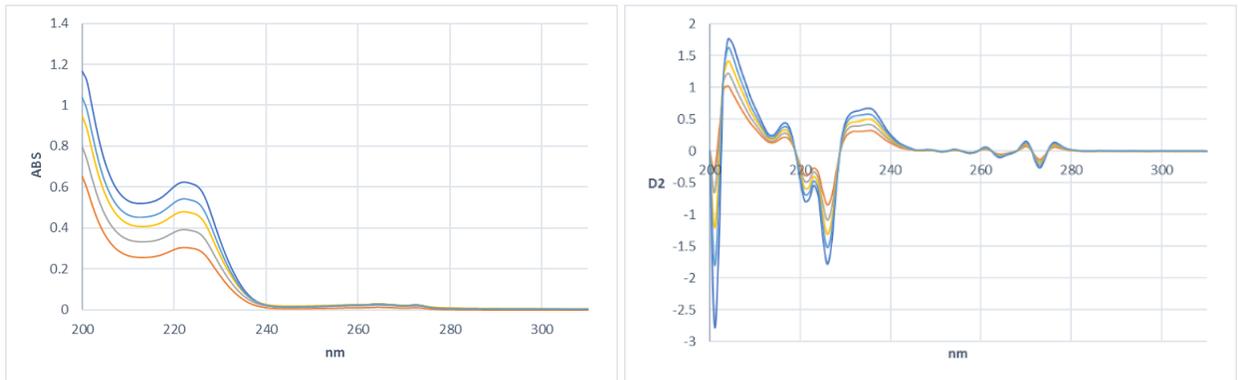


Figura 1. Espectros de absorción de las curvas de calibración (izquierda) y su conversión a D1 (derecha). a) Curva de calibración de paracetamol 10-30 $\mu\text{g/ml}$. b) Curva de calibración de cafeína 0.5-5 $\mu\text{g/ml}$.

a)



b)

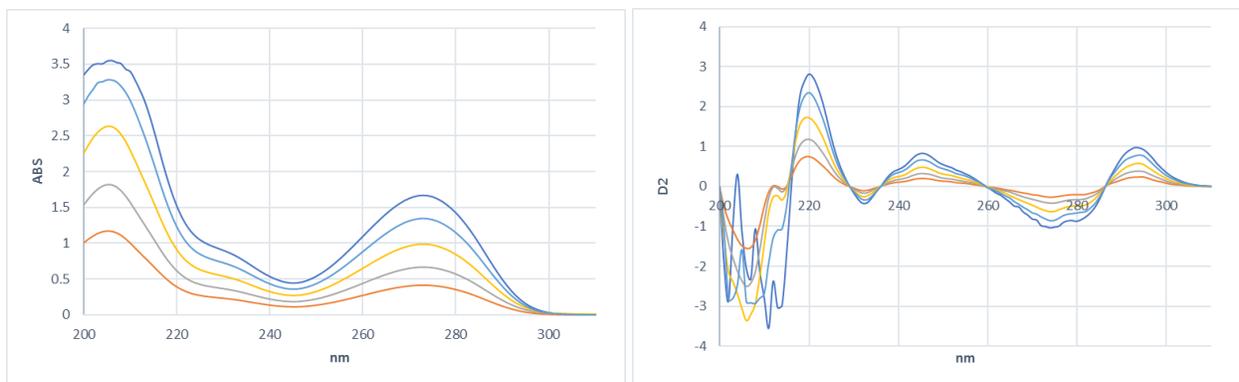
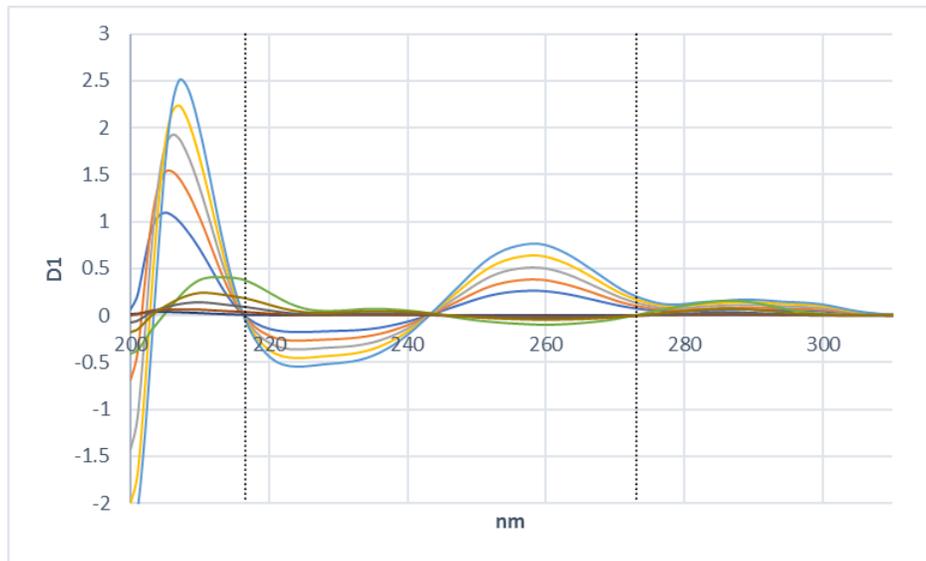


Figura 2. Espectros de absorción de las curvas de calibración (izquierda) y su conversión a D2 (derecha). a) Curva de calibración de ibuprofeno 7.5-15 $\mu\text{g/ml}$. b) Curva de calibración de cafeína 5-25 $\mu\text{g/ml}$.

En la **Figura 3** se muestran los espectros de paracetamol-cafeína en D1 e ibuprofeno-cafeína en D2.

a)



b)

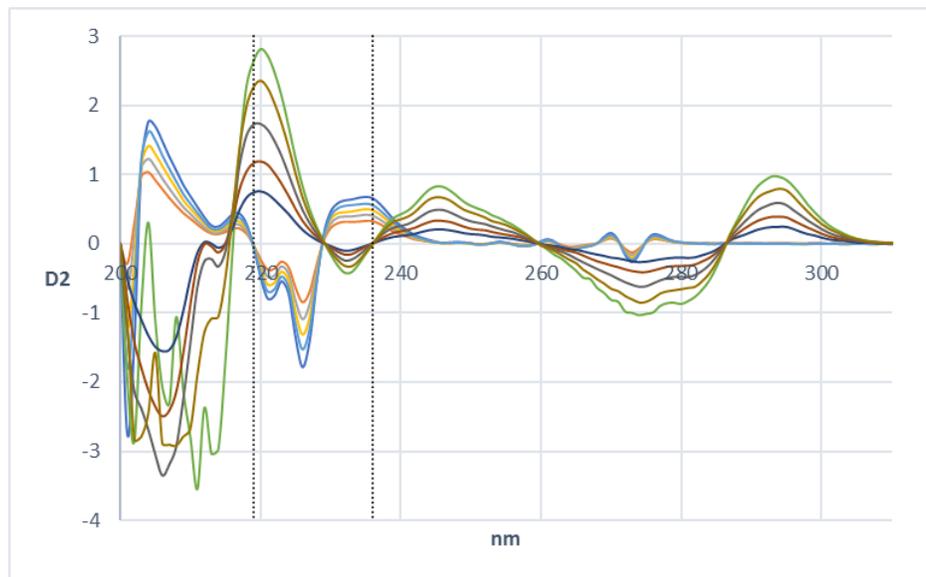


Figura 3. a) Curvas en D1 de paracetamol-cafeína con intervalos de 10-30 y 0.5-5 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. b) Curvas en D2 de ibuprofeno-cafeína con intervalos de 7.5-15 y 5-25 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. En ambas graficas las líneas punteadas representan la longitud de onda a la cual se puede determinar la concentración de cada uno de los fármacos sin interferencia del otro.

Uniformidad de dosis paracetamol-cafeína

Los medicamentos cumplieron con la prueba de uniformidad de dosis. En cada tableta se obtuvo un porcentaje > 85% y < 115% de paracetamol y cafeína como se indica en el marbete. En la **Tabla 2** se muestran los valores máximos y mínimos obtenidos en cada medicamento así como los promedios y el %CV.

Tabla 2. Contenido de paracetamol y cafeína obtenidos en 10 tabletas (%).

	Referencia		Generico	
	Paracetamol	Cafeína	Paracetamol	Cafeína
Uniformidad (Min-Max)	90.5-106.2	90.6-102.8	105.4- 96.7	103.8- 96.3
Promedio	99.5	96.5	101.5	101.6
%CV	4.8	4.3	2.4	2.3

Uniformidad de dosis ibuprofeno-cafeína

Cada medicamento cumplió con la prueba de uniformidad de dosis. En cada capsula se obtuvo un porcentaje > 85% y < 115% de cantidad de ibuprofeno y cafeína como se indica en el marbete. En la **Tabla 3** se muestran los valores máximos y mínimos obtenidos en cada medicamento así como los promedios y el %CV.

Tabla 3. Datos de 10 capsulas de ibuprofeno y cafeína..

	Referencia		Generico	
	Ibuprofeno	Cafeína	Ibuprofeno	Cafeína
Uniformidad (Min-Max)	106.8-94.2	108.7-89.0	106.5-74.5	103.8-82.1
Promedio	99.9	96.6	98.8	97.6
%C.V	4.9	7.2	9.8	7.0

Validación con el fármaco

Linealidad

En la **Tabla 3** se muestran los valores de las seis curvas de calibración para la combinación paracetamol-cafeína en D1, así como los datos de la regresión lineal.

Tabla 3. Datos de D1 de cada curva.

D1 Paracetamol a 273 nm							
µg/ml	1	2	3	4	5	6	Promedios
10	0.0687	0.0671	0.0664	0.0663	0.0647	0.0690	0.0671
15	0.1018	0.1015	0.0998	0.0990	0.0971	0.1050	0.1007
20	0.1308	0.1342	0.1315	0.1351	0.1287	0.1376	0.1330
25	0.1687	0.1691	0.1664	0.1746	0.1612	0.1710	0.1685
30	0.1984	0.2019	0.1995	0.2020	0.1954	0.2014	0.1998
r²	0.9986	0.9999	0.9998	0.9974	0.9998	0.9992	0.9991
B	0.0063	0.0065	0.0067	0.0069	0.0067	0.0064	0.0066
A	0.0032	-0.0001	-0.0004	-0.0034	-0.0007	0.0045	0.0032
D1 Cafeína a 216.5 nm							
[µg/ml]	1	2	3	4	5	6	Promedios
0.5	0.045891	0.047591	0.04622	0.047521	0.0472	0.0473309	0.047
1	0.08529	0.085752	0.08488	0.085651	0.085492	0.085764	0.085
2	0.16302	0.16508	0.16233	0.1649	0.16451	0.16437	0.164
2.5	0.21018	0.20831	0.20933	0.20809	0.21373	0.20975	0.210
5	0.41108	0.4086	0.40941	0.4082	0.4033	0.40332	0.407
r²	0.9997	0.9999	0.9997	0.9999	0.9992	0.9997	1.000
B	0.0775	0.0789	0.0794	0.0766	0.0772	0.0756	0.078
A	0.0040	0.0060	0.0042	0.0060	0.0080	0.0075	0.0040

En la **Tabla 4** se muestran los valores de las seis curvas de calibración para la combinación ibuprofeno-cafeína en D2, así como los datos de la regresión lineal.

Tabla 4. Datos de D2 de cada curva.

D2 Ibuprofeno 235.5 nm							
[µg/ml]	1	2	3	4	5	6	promedios
7.5	0.34732	0.34066	0.34535	0.34224	0.35866	0.35601	0.348
8.75	0.42039	0.38897	0.40246	0.40244	0.41831	0.41126	0.407
10	0.45178	0.44726	0.452	0.45536	0.46621	0.4738	0.458
12.5	0.555608	0.53784	0.55258	0.54804	0.57356	0.56799	0.556
15	0.67848	0.65873	0.64312	0.64901	0.67602	0.67486	0.663
r²	0.9934	0.9974	0.9986	0.9983	0.9995	0.9984	0.998
B	0.0422	0.0407	0.0391	0.0398	0.0420	0.0421	0.041
A	0.0318	0.0238	0.0539	0.0469	0.0463	0.0439	0.0318
D2 Cafeína 218.5 nm							
[µg/ml]	1	2	3	4	5	6	promedios
5	0.43137	0.4289	0.43805	0.43357	0.42941	0.44735	0.435
10	0.84174	0.84293	0.8295	0.80188	0.81246	0.81525	0.824
15	1.2304	1.232	1.2314	1.2365	1.2011	1.2267	1.226
20	1.6406	1.6321	1.6242	1.6293	1.5769	1.6089	1.619
25	2.0043	2.0186	2.0001	2.0156	1.991	1.9787	2.001
r²	0.9988	0.9998	0.9998	0.9994	0.9997	0.9995	1.000
B	0.0794	0.0801	0.0783	0.0798	0.0777	0.0777	0.079
A	0.0183	0.0403	0.0490	0.0259	0.0359	0.0308	0.0183

Precisión

Para demostrar la precisión del método se determinó el factor respuesta de cada solución y se calculó el CV de con cada fármaco. En la **Tabla 5** se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 5. Precisión con los fármacos en estudio. n= 6

D1 Paracetamol		D1 Cafeína		D2 Ibuprofeno		D2 Cafeína	
[µg/ml]	FR	[µg/ml]	FR	[µg/ml]	FR	[µg/ml]	FR
10	0.661	0.5	9.061	7.5	4.600	5	8.444
15	0.662	1	8.246	8.75	4.610	10	8.226
20	0.656	2	7.913	10	4.533	15	8.162
25	0.665	2.5	8.100	12.5	4.405	20	8.080
30	0.657	5	7.859	15	4.379	25	7.993
% C.V.	0.562		5.903		2.400		2.090

Estabilidad

Para evaluar la estabilidad de cada farmaco en solución, se realizó el calculo de la diferencia absoluta. La **Tabla 6** muestra los valores promedio obtenidos de cada farmaco en los distintos tiempos y temperaturas.

Tabla 6. Valores promedio de diferencia absoluta calculados para evaluar la estabilidad de cada fármaco.

Fármaco	µg/ml	24 h TA	72 h TA	24 h 4°C	72 h 4°C
P D1	15	3.05	2.41	-1.24	-2.46
	25	0.58	0.24	0.74	-0.77
I D2	8	0.57	-0.37	-1.87	-1.90
	13	-4.74	-3.25	-5.03	-7.05
C D1	3	2.20	3.32	0.33	2.32
C D2	22	6.22	3.50	5.67	3.61

Con base en los resultados obtenidos, se puede observar que los valores a temperatura ambiente son superiores a los valores a 4°C, por lo tanto, los tres farmacos presentan mayor estabilidad a 4°C.

Influencia del filtro

Se determinó la influencia del filtro realizando el cálculo de diferencia absoluta de cada filtro. La **Tabla 7** muestra los valores promedio.

Tabla 7. Valores de diferencia absoluta calculados para evaluar la influencia del filtro.

FILTRO	Paracetamol DA	Ibuprofeno DA	Cafeína DA
Papel filtro	-0.8523	0.4623	0.3150
Fibra de vidrio	-0.1299	0.4635	-0.4764
nitrocelulosa	0.2501	0.4627	0.6184

Para filtrar las muestras se decidió elegir el filtro de fibra de vidrio debido a que los valores obtenidos con este tipo fueron los valores más cercanos a cero, demostrando así menor retención de fármaco.

Validación con el medicamento

- **Linealidad**

Con los datos obtenidos de los porcentajes del fármaco recuperado en los molidos, se realizó el cálculo de la regresión lineal para cada fármaco. Los resultados obtenidos en esta prueba se muestran en la **Tabla 8** y en la **Figura 4** se muestra la regresión lineal de cada porcentaje.

Tabla 8. Resultados obtenidos para la validación con el medicamento

	Paracetamol			Cafeína		
	mg agregados	mg disueltos	% recuperado	mg agregados	mg disueltos	% recuperado
80%	400.75	396.89	99.04	39.99	33.90	84.77
	401.80	406.82	101.25	40.14	37.28	92.87
100%	500.35	501.81	100.29	50.54	42.50	84.09
	499.61	498.69	99.82	50.31	40.77	81.04
120%	600.24	587.97	97.96	60.33	56.46	93.59
	600.36	592.52	98.69	60.30	52.97	87.84

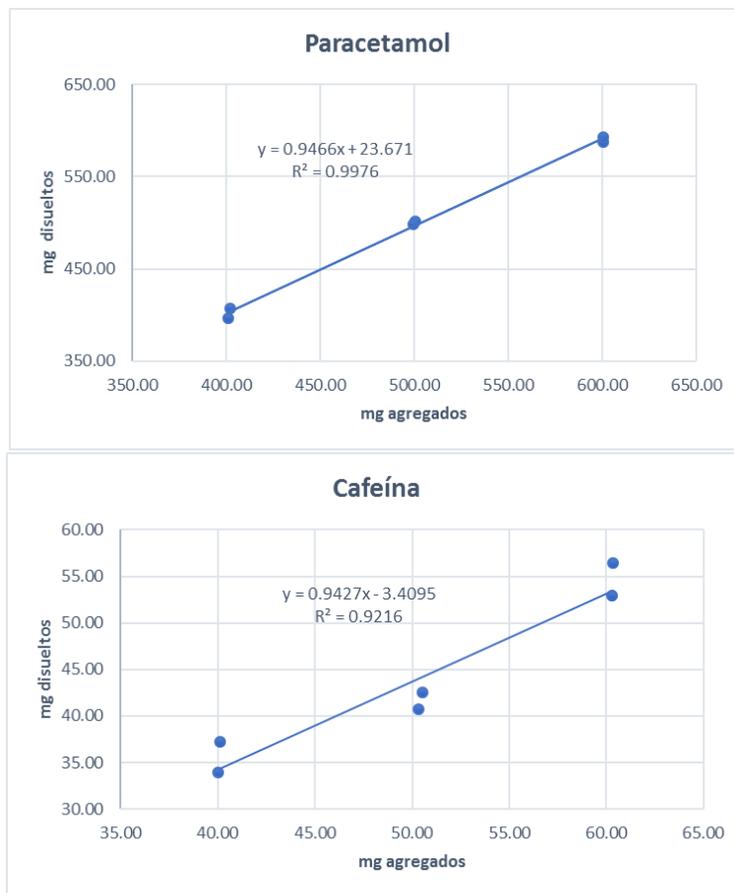


Figura 4. Linealidad de ambos fármacos con el medicamento genérico.

La linealidad del medicamento demostró un valor de $R > 0.9$ en cada fármaco.

- **Precisión**

De los tres porcentajes realizados por duplicado se determinó el %CV de cada fármaco. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 9**.

Tabla 9. %CV obtenidos en cada porcentaje.

	Paracetamol %CV	Cafeína %CV
80%	1.75	6.72
100%	0.44	2.94
120%	0.55	4.51

Como se puede observar en la **Tabla 9**, los resultados para comprobar la precisión para la validación con el medicamento se cumplen con paracetamol, obtenido valores < 2% como lo marca la FEUM, sin embargo, no se cumple lo mismo con cafeína, que se obtiene valores > 2%.

- **Exactitud**

El cálculo del error relativo de los tres porcentajes para comprobar la exactitud se muestra en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Valores del error relativo de los 3 porcentajes del molido.

	ER Paracetamol	ER Cafeína
80%	0.14	-11.18
100%	0.05	-17.44
120%	-1.68	-9.29

De la misma forma que en el cálculo de precisión, se cumple la exactitud para paracetamol, pero no así para cafeína. Estos resultados pueden estar relacionados a la baja solubilidad de cafeína en SA pH 7.4, ya que, durante la prueba de uniformidad de dosis, que se forzó la solubilidad de cafeína en el medio metanol/SA pH 7.4 (50:50), se comprobó la presencia de ambos fármacos en las cantidades indicadas en el medicamento. Dicho lo anterior, se considera que se deberá desarrollar un mejor método para cumplir con estos parámetros necesarios para la validación con el medicamento.

OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

Se logró cumplir el objetivo de la presente investigación debido a que se desarrolló el método para la determinación simultánea de las mezclas paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína en productos comerciales por la técnica de espectrofotometría derivativa.

Los objetivos específicos también se lograron debido a las pruebas preliminares exitosas de identificación y cuantificación simultánea de ambas mezclas de fármacos utilizando solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.4.

Se logro además aplicar el método por espectrofotometría derivativa a muestras del molido de tabletas del medicamento quimofeína®.

Sin embargo, no se logró la validación con el medicamento genérico por el método de espectrofotometría derivativa para evaluar la calidad del medicamento de uso comercial.

CONCLUSIONES

La cuantificación simultánea de las combinaciones paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína fueron posibles mediante la utilización del método por espectrofotometría derivativa.

La utilización de esta técnica logró demostrar que el medicamento genérico con la combinación paracetamol-cafeína no se disuelve de manera correcta, por otro lado, para el medicamento con la combinación ibuprofeno-cafeína, dado que son capsulas, no se cuenta con las pruebas necesarias para la validación con el medicamento, por lo tanto, se debe alertar a las autoridades sanitarias correspondientes para que se desarrollen pruebas validadas para garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos estudiados, ya que no existe una prueba de disolución en la normativa mexicana que proporcione información de la calidad de las tabletas y capsulas que contienen la combinación de estos fármacos.

Este estudio demostró la necesidad de una regulación de medicamentos que están presentes en mezclas binarias así como la inclusión de pruebas de disolución en medicamentos con más de un fármaco ya que la disolución es una prueba para el control de calidad que predice la manera en la que un medicamento se absorberá en el organismo, y por lo tanto tiene repercusión en la salud del paciente, puesto que, si un medicamento no se disuelve, supone una baja disponibilidad en el organismo y por lo tanto, la disminución de su eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Becerril, V. H., Ortiz, M., & Santillán, J. G. (2019). Historia de la regulación de los medicamentos genéricos en México: 1977 a la fecha. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21, 88-100.
- Capone, M. L., Tacconelli, S., Di Francesco, L., Sacchetti, A., Sciulli, M. G., & Patrignani, P. (2007). Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 82(1-4), 85-94.
- Carlucci, G., Di Federico, L., & Iuliani, P. (2010). Simultaneous Determination of Zofenopril and Hydrochlorothiazide in Tablets Using Derivative UV Spectrophotometry. *Analytical Letters*, 43(16), 2609–2617.
- Cordoba, J. A., & Arriola, M. A. (2011). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*.
- Díaz, M. I., Galván, R., López, F. J., & Carrillo-Munguía, N. (2008). Sinergismo de la cafeína sobre los efectos antinociceptivos del metamizol. *Cirugía y Cirujanos*, 76(3), 241-246.
- Hardman, J. G., Goodman Gilman, A., & Limbird, L. E. (2003). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill Interamericana. p. 693, 699-700.
- Karpińska, J. (2004). Derivative spectrophotometry recent applications and directions of developments. *Talanta*, 64(4), 801-822.
- Katzung, B. G. (2010). *Farmacología básica y clínica*. 11 edición McGraw-Hill Interamericana Editores SA de CV México DF. p. 627.
- López, J. R. (2017). Desarrollo de un método UV derivativo de primer orden para determinar de forma simultánea paracetamol e ibuprofeno en medicamentos combinados de dosis fija. *Colección Memorias de los Congresos de la Sociedad Química de México*. Disponible en: http://sqm.org.mx/PDF/2017/memorias2017/09Memorias_QANA.pdf#page=41
- Lozano, R. P., García, Y. A., Tafalla, D. B., & Albaladejo, M. F. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*, 19(3), 225-238.
- M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J. M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R.B. Altman & T.E. Klein. (2012). Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4): 414-417.
- Medina, J. R., Miranda, M. Hurtado, M. Dominguez-Ramirez, A. M., & Ruiz-Segura, J. C. (2013). Simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in immediate-release oral dosage forms by first-order derivative spectroscopy: Application to dissolution studies. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, 505-510.
- Ojeda, C. B., & Rojas, F. S. (2013). Recent applications in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2009–2011: a review. *Microchemical Journal*, 106, 1-16.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2008). *Farmacología*. 6 edición Elsevier España S.L. p. 235.
- Rojas, F. S., & Ojeda, C. B. (2009). Recent development in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2004–2008: A review. *Analytica chimica acta*, 635(1), 22-44.

Vo Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos



M. en C. José Raúl Medina López



Dra. Georgina Alarcón Ángeles



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL:
IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE FÁRMACOS EN MEZCLAS MEDIANTE
ESPECTROFOTOMETRÍA DERIVATIVA

ALUMNO: SALVADOR SÁNCHEZ BADAJOS

MATRÍCULA: 2143059341

DIRECCIÓN: CERRADA ARBOLEDAS MZ 186 LT 1 LOMAS DE LA ERA
DELEGACIÓN ÁLVARO OBREGÓN
TELÉFONO: 5563049605

ASESORES: M. EN C. JOSÉ RAÚL MEDINA LÓPEZ
DRA. GEORGINA ALARCÓN ÁNGELES.

LUGAR DE REALIZACIÓN: LABORATORIOS N-102, N-107 Y N-0012 DE LA UIDIS,
UAM-XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO: 1 DE ABRIL DE 2018.

FECHA DE TERMINACIÓN: 1 DE OCTUBRE DE 2018

RESUMEN

INTRODUCCION

De manera rutinaria la identificación y cuantificación de compuestos en mezclas binarias se lleva a cabo por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) sin embargo, el análisis espectrofotométrico (UV) es una opción adecuada por las ventajas que representa: rapidez, sencillez y economía además de evitar el uso de disolventes tóxicos que causan daño al medio ambiente (Medina *et al.*, 2017). La espectrofotometría es una técnica común en el campo del análisis farmacéutico y biomédico. El uso de la medición directa de la absorbancia UV está sujeto a la interferencia de fármacos coformulados, excipientes y productos de degradación. La espectrofotometría derivada ofrece una mayor selectividad que la espectrofotometría normal en la determinación simultánea de dos o más compuestos sin separación previa (Carlucci *et al.*, 2010). Dentro del Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia de la UAM-Xochimilco se ha desarrollado un método derivativo para cuantificar trimetoprima y sulfametoxazol en comprimidos y el procedimiento ha sido aplicado exitosamente a estudios de disolución (Medina *et al.*, 2013).

Paracetamol e ibuprofeno son considerados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se encuentran entre los fármacos más ampliamente utilizados. En combinación con cafeína (cuya principal actividad es como estimulante del sistema nervioso central) muestran una potenciación del efecto analgésico. Por otro lado, cafeína en humanos no se ha reportado que presente actividad analgésica *per se*. Díaz menciona que Laska y colaboradores informaron que en humanos la cafeína potencia el efecto de ciertos AINE (Díaz *et al.*, 2018). Estos fármacos ofrecen un alivio sintomático del dolor y la inflamación en artropatías crónicas, como la artrosis y la artritis reumatoide, así como en entidades inflamatorias más agudas, como las lesiones, las fracturas y los esguinces causados por actividades deportivas y otras lesiones de partes blandas. De igual manera, alivian el dolor postoperatorio, odontológico y menstrual, así como el producido por las cefaleas y la migraña (Rang *et al.*, 2012).

La producción de medicamentos genéricos es un eje prioritario en las políticas de salud pública de México, porque favorece el derecho a la salud de la población y a la vez posibilita el ahorro del gobierno en uno de los rubros de salud que más costo tienen: los medicamentos. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha generado una gran expectativa en los medicamentos genéricos con el objetivo de promover ahorros en el gasto que el acceso a la salud les representa (Becerril *et al.*, 2019), es por ello que una de las líneas de investigación del laboratorio N-102 de Farmacocinética y Farmacodinamia del Departamento Sistemas Biológicos de la UAM-Xochimilco, comprende el desarrollo de métodos que permiten dar un seguimiento a la calidad biofarmacéutica de productos genéricos de venta en el mercado nacional. El presente trabajo permitió desarrollar un método analítico por espectrofotometría derivativa para identificar y cuantificar de manera simultánea mezclas de paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína.

OBJETIVOS

General

Identificar y cuantificar de forma simultánea al menos un par de mezclas de fármacos en medicamentos genéricos mediante espectrofotometría derivativa.

Específicos

- Realizar pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea de los fármacos en el medio de disolución farmacopeico.
- Realizar pruebas de identificación y cuantificación simultánea de los fármacos a partir de muestras de comprimidos del medicamento de referencia y de al menos un medicamento genérico.
- Validar el método analítico para su posible aplicación en estudios de disolución.

CONCLUSIONES

La cuantificación simultánea de las combinaciones paracetamol-cafeína e ibuprofeno-cafeína fueron posibles mediante la utilización del método por espectrofotometría derivativa.

La utilización de esta técnica logró demostrar que el medicamento genérico con la combinación paracetamol-cafeína no se disuelve de manera correcta, por otro lado, para el medicamento con la combinación ibuprofeno-cafeína, dado que son capsulas, no se cuenta con las pruebas necesarias para la validación con el medicamento, por lo tanto, se debe alertar a las autoridades sanitarias correspondientes para que se desarrollen pruebas validadas para garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos estudiados, ya que no existe una prueba de disolución en la normativa mexicana que proporcione información de la calidad de las tabletas y capsulas que contienen la combinación de estos fármacos.

Este estudio demostró la necesidad de una regulación de medicamentos que están presentes en mezclas binarias así como la inclusión de pruebas de disolución en medicamentos con más de un fármaco ya que la disolución es una prueba para el control de calidad que predice la manera en la que un medicamento se absorberá en el organismo, y por lo tanto tiene repercusión en la salud del paciente, puesto que, si un medicamento no se disuelve, supone una baja disponibilidad en el organismo y por lo tanto, la disminución de su eficacia.

REFERENCIAS

- Becerril, V. H., Ortiz, M., & Santillán, J. G. (2019). Historia de la regulación de los medicamentos genéricos en México: 1977 a la fecha. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21, 88-100.
- Capone, M. L., Tacconelli, S., Di Francesco, L., Sacchetti, A., Sciulli, M. G., & Patrignani, P. (2007). Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 82(1-4), 85-94.
- Carlucci, G., Di Federico, L., & Iuliani, P. (2010). Simultaneous Determination of Zofenopril and Hydrochlorothiazide in Tablets Using Derivative UV Spectrophotometry. *Analytical Letters*, 43(16), 2609–2617.
- Cordoba, J. A., & Arriola, M. A. (2011). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*.
- Díaz, M. I., Galván, R., López, F. J., & Carrillo-Munguía, N. (2008). Sinergismo de la cafeína sobre los efectos antinociceptivos del metamizol. *Cirugía y Cirujanos*, 76(3), 241-246.
- Hardman, J. G., Goodman Gilman, A., & Limbird, L. E. (2003). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill Interamericana. p. 693, 699-700.
- Karpińska, J. (2004). Derivative spectrophotometry recent applications and directions of developments. *Talanta*, 64(4), 801-822.
- Katzung, B. G. (2010). *Farmacología básica y clínica*. 11 edición McGraw-Hill Interamericana Editores SA de CV México DF. p. 627.

- López, J. R. (2017). Desarrollo de un método UV derivativo de primer orden para determinar de forma simultánea paracetamol e ibuprofeno en medicamentos combinados de dosis fija. *Colección Memorias de los Congresos de la Sociedad Química de México*. Disponible en: http://sqm.org.mx/PDF/2017/memorias2017/09Memorias_QANA.pdf#page=41
- Lozano, R. P., García, Y. A., Tafalla, D. B., & Albaladejo, M. F. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*, 19(3), 225-238.
- M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J. M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R.B. Altman & T.E. Klein. (2012). Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4): 414-417.
- Medina, J. R., Miranda, M. Hurtado, M. Dominguez-Ramirez, A. M., & Ruiz-Segura, J. C. (2013). Simultaneous determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in immediate-release oral dosage forms by first-order derivative spectroscopy: Application to dissolution studies. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, 505-510.
- Ojeda, C. B., & Rojas, F. S. (2013). Recent applications in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2009–2011: a review. *Microchemical Journal*, 106, 1-16.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2008). *Farmacología*. 6 edición Elsevier España S.L. p. 235.
- Rojas, F. S., & Ojeda, C. B. (2009). Recent development in derivative ultraviolet/visible absorption spectrophotometry: 2004–2008: A review. *Analytica chimica acta*, 635(1), 22-44.

Vo Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos



M. en C. José Raúl Medina López



Dra. Georgina Alarcón Ángeles