



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

## SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

### Datos del Alumno

Nombre : Nicasio Castro Chávez	
Matrícula : 2153024798	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Av. Bordo #22, Col. Viejo Ejido Sta. Úrsula Coapa, C.P. 04980, Coyoacán, Ciudad de México	
Teléfono : 5588845922	Celular : 5515057414
Correo Electrónico : ncastro615@gmail.com	CURP : CACN961120HGRSHC05

### Datos del Proyecto

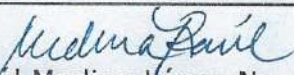
Nombre del Proyecto : Determinación de mezclas ternarias en medicamentos genéricos por espectrofotometría derivativa y cromatografía de líquidos							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorios N-107 y N-012 de la UIDIS, Departamento Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco							
Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Coyoacán						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	6	1	2020		6	7	2020

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

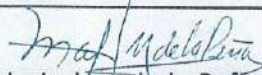
Sector: 3.- Público Tipo: 1.- Externo

Orientación: 10.- Otros

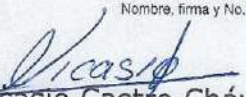
### FIRMAS

  
José Raúl Medina López No. Ec. 23981

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

  
Marcela Hurtado y de la Peña No. Ec. 15677

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

  
Nicasio Castro Chávez  
Alumno  
Nombre, firma

  
Dra. María Angélica Gutiérrez Nava  
Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Ciudad de México a 4 de diciembre de 2020.

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**

Jefe del Departamento Sistemas Biológicos

P R E S E N T E

Por medio de la presente nos permitimos comunicar a usted que el alumno **Nicasio Castro Chávez** con matrícula: **2153024798**, cumplió su Servicio Social del **6 de enero** al **6 de julio de 2020**, trabajando en el proyecto: "**Determinación de mezclas ternarias en medicamentos genéricos por espectrofotometría derivativa y cromatografía de líquidos**", cubriendo un total de **480** horas.

A T E N T A M E N T E

**M. en C. José Raul Medina López**

**M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña**

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de CBS.

UNIDAD XOCHIMILCO

Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud Deleg. Coyoacán CP 04960 México DF, Tel. 5483-7000 ext. 3445.

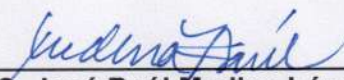
Ciudad de México a 7 de diciembre de 2020

**C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz**  
**Coordinadora Divisional de Servicio Social de CBS**

Por medio de la presente hacemos constar que el alumno: **Nicasio Castro Chávez** con matrícula: **2153024798** realizó la parte experimental de su Servicio Social del 6 de enero al 20 de marzo del año en curso en el Laboratorio N-102 "Farmacocinética y Farmacodinamia" del Departamento Sistemas Biológicos y por motivo de la Contingencia Sanitaria Nacional ocasionada por el virus SARS-CoV-2 realizó trabajo de investigación bibliográfica del 23 de marzo al 6 de julio de 2020. Es preciso indicar que el alumno cumplió con los objetivos planteados en el registro del Servicio Social y terminó satisfactoramente con el proyecto encomendado.

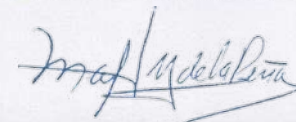
Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE



---

M. en C. José Raúl Medina López



---

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña



Casa abierta al tiempo



# **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: DETERMINACIÓN DE MEZCLAS TERNARIAS EN MEDICAMENTOS POR ESPECTROFOTOMETRÍA DERIVATIVA Y SU APLICACIÓN EN ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN**

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:  
EVALUACIÓN DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD.

ALUMNO: NICASIO CASTRO CHÁVEZ  
MATRICULA: 2153024798

ASESORES:  
M. EN C. JOSÉ RAÚL MEDINA LÓPEZ  
M. EN C. MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA.

LUGAR DE REALIZACIÓN: LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y  
FARMACODINAMIA, N-102, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA,  
UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO: 6 DE ENERO DE 2020  
FECHA DE TERMINACIÓN: 6 DE JULIO DE 2020

DICIEMBRE 2020

## Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	2
<b>2. Marco teórico</b> .....	3
<b>2.1. Aspectos generales</b> .....	3
<b>2.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)</b> .....	5
<b>2.3. Mecanismos de acción</b> .....	6
<b>2.4. Espectrofotometría derivativa</b> .....	7
<b>2.5. Perfiles de disolución</b> .....	10
<b>3. Objetivos</b> .....	12
<b>3.1. Objetivo general</b> .....	12
<b>3.2. Objetivos específicos</b> .....	12
<b>4. Desarrollo experimental</b> .....	13
<b>4.1. Productos</b> .....	13
<b>4.2. Validación con el fármaco</b> .....	13
<b>4.3. Uniformidad de dosis</b> .....	16
<b>4.4. Perfiles de disolución</b> .....	16
<b>4.5. Análisis de datos</b> .....	16
<b>5. Resultados y análisis de resultados</b> .....	17
<b>5.1. Validación con el fármaco</b> .....	17
<b>5.2. Uniformidad de dosis</b> .....	21
<b>5.3. Perfiles de disolución</b> .....	22
<b>6. Objetivos y metas alcanzadas</b> .....	24
<b>7. Conclusiones</b> .....	25
<b>8. Referencias bibliográficas</b> .....	26

# 1. Introducción

Es muy común que los medicamentos que consumimos suelen contener dos o más fármacos mezclados en la misma forma farmacéutica, como en tabletas o jarabes, por ello es necesario emplear métodos analíticos capaces de analizar los fármacos presentes en el medicamento, de una forma rápida, certera y sin mutua interferencia, sin afectar la estabilidad de éstos.

Usualmente es común recurrir a métodos cromatográficos para realizar las determinaciones en medicamentos con dos o más fármacos, siendo la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) uno de los métodos más comunes para ello, esto por su alta selectividad al realizar el análisis. Pero las técnicas cromatográficas son costosas y las mezclas de los disolventes orgánicos generadas como desechos son dañinos para el medio ambiente.

Por las desventajas de los métodos cromatográficos es que resulta necesaria la búsqueda de alternativas analíticas económicas, limpias y con el mismo nivel de eficacia que las cromatográficas. Es aquí donde el análisis espectrofotométrico se vuelve una opción adecuada.

Previamente se han desarrollado métodos en la región UV para cuantificar estos fármacos en mezcla, como la espectrofotometría derivativa (Dinc, *et al.*, 2005) y por calibraciones multivariadas (Sena & Poppi, 2004). La determinación de estas mezclas se ha utilizado en estudios de disolución (Markopoulou, *et al.*, 2005) sin embargo, se necesita contar con equipos más sofisticados y programas computacionales especiales para realizar este tipo de cuantificaciones. Lo que se busca en este proyecto es minimizar la complejidad o requisitos del método haciéndolo más accesible.

El paracetamol y el ácido acetilsalicílico son fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), mientras que la cafeína es un coadyuvante analgésico con efecto sinérgico para ambos. Los medicamentos con la mezcla ternaria de estos tres fármacos están indicados para aliviar dolores fuertes y moderados debidos a: cefalea, resfriado, artritis, dolores musculares, sinusitis, dolor dental y cólico menstrual (Steiner, *et al.*, 2006 & Tfelt-Hansen, *et al.*, 2006). El paracetamol y el ácido acetilsalicílico pertenecen a la clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (Lindenberg, *et al.*, 2004).

En este trabajo, se diseñó un método espectrofotométrico derivativo basándose en técnicas reportadas, buscando sea eficiente para la identificación y determinación de la mezcla ternaria en tabletas comerciales. Se validó el método y se aplicó en un estudio del perfil de disolución según las indicaciones de la USP con el producto de referencia Excedrin®.

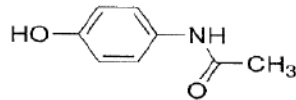
## 2. Marco teórico

### 2.1. Aspectos generales

De acuerdo con la ley general de Salud “Fármaco es toda sustancia natural sintética o biotecnológica que contenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúne condiciones para su empleo como ingrediente de un medicamento”.

Los fabricantes de medicamentos deben analizar, identificar, almacenar, manejar y controlar los fármacos que se utilicen en la producción. La vigilancia debe hacerse de conformidad con especificaciones establecidas desde el punto de vista físico, químico, fisicoquímico, biológico y microbiológico; así como verificar que no se encuentren alterados, adulterados o contaminados, con la finalidad de asegurar la eficacia y seguridad de las materias primas y de los productos terminados.

#### Acetaminofén



Nombre IUPAC: 4-Hidroxiacetanilida

Fórmula molecular: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

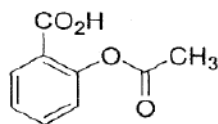
Peso molecular: 151.16

Número CAS: 103-90-2

Descripción: es un polvo blanco cristalino. Es fácilmente soluble en alcohol y metanol, soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; poco soluble en cloroformo. Su conservación debe ser en envases bien cerrados que eviten el paso de la luz.

Contiene no menos del 98.0 % y no más del 101.0 % de paracetamol, calculado con referencia a la sustancia seca.

#### Ácido Acetilsalicílico



Nombre IUPAC: Ácido 2-(acetoxi) benzoico

Fórmula molecular:  $C_9H_8O_4$

Peso molecular: 180.16

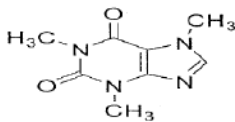
Número CAS: 50-78-2

Descripción: polvo blanco, cristalino. Es estable en aire seco, ya que en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácidos salicílico y acético.

Solubilidad: fácilmente soluble en alcohol; soluble en cloroformo y éter dietílico; ligeramente soluble en agua. Su conservación debe ser en envases bien cerrados, que eviten el paso de la luz.

Contiene no menos de 99.5 % y no más de 100.5 % de ácido acetilsalicílico, calculado con referencia a la sustancia seca.

### **Cafeína**



Nombre IUPAC: 3,7-Dihidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purina-2,6-diona

Fórmula molecular:  $C_8H_{10}N_4O_3$

Peso molecular: 194.19

Número CAS: 58-08-2

Descripción: es un polvo blanco, cristalino o agujas brillantes generalmente aglomeradas; la forma hidratada es eflorescente al aire. Es fácilmente soluble en cloroformo; poco soluble en agua y en alcohol; ligeramente soluble en éter dietílico. Su conservación debe ser en envases bien cerrados, la cafeína hidratada requiere de envases herméticos.

La cafeína es anhidra o puede contener una molécula de agua de hidratación. Contiene no menos de 98.5 % y no más de 101.0 % de cafeína calculado con referencia a la sustancia seca.



## 2.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son uno de los grupos farmacológicos que más se consumen con o sin prescripción médica a nivel mundial para el tratamiento sintomático de diversos padecimientos dolorosos agudos y crónicos (Velázquez, 2017). En una revisión sistemática en donde se comparó la eficacia analgésica de los AINEs contra opioides de baja y alta potencia en la osteoartritis de rodilla se encontró que los puntajes de reducción de dolor por WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) no eran diferentes, ni clínica, ni estadísticamente entre los diversos fármacos, lo cual explica, en parte, la razón por la que los pacientes buscan y encuentran alivio con la toma de algún AINE que, además, pueden obtener sin necesidad de una prescripción (Batlouni, 2010).

Históricamente, los AINEs se han ganado su lugar en el arsenal terapéutico por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, ya que inhiben la producción de prostanoideos proinflamatorios (papel en la hiperalgnesia periférica y central) mediante el bloqueo competitivo y reversible o no, por acetilación del sitio de unión de ciclooxigenasa (COX) 1 y 2 al ácido araquidónico, impidiendo así la conversión oxidativa en prostaglandina G2 y H2 y toda la cascada subsecuente (García, *et al.*, 2018).

Los AINEs están disponibles para su administración por diversas vías: oral, intravenosa, rectal, sublingual, intramuscular o tópica. Por vía oral, los AINEs tienen buena biodisponibilidad, sufren un importante metabolismo de primer paso en los citocromos hepáticos (CYP) y se unen extensamente a proteínas del plasma. Se metabolizan mediante reacciones de fase I y II (CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9), o bien por glucuronidación; su excreción es sobre todo renal y, en su mayoría, en forma de metabolitos (Batlouni, 2010).

El efecto analgésico pleno y antiinflamatorio se obtiene cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas que inhiben la actividad de COX-2 al 80% en sangre total (IC80). Entonces, debemos entender que para que cualquier AINE tenga el efecto deseado debe ser inhibidor de la COX-2, con diferentes grados de inhibición de COX-1 como «efecto colateral» (Garrote & Bonet, 2003).

**Tabla 1.** Listado de algunos medicamentos selectivos y no selectivos para COX-2.

AINEs No Selectivos	Inhibidores COX-2
Aspirina	Celecoxib
Acetaminofen	Etoricoxib
Diclofenaco	Lumiracoxib

Diflunisal	Lumiracoxib
Etodolaco	Rofecoxib
Fenoprofeno	Valdecoxib
Ibuprofeno	Parecoxib
Indometacina	
Ketorolaco	
Meloxicam	
Naproxeno	
Piroxicam	
Ketoprofeno	

Sin duda la clase de los no selectivos es la más conocida y extensa. Esta clase heterogénea de fármacos incluye a la aspirina la cual es el AINE más antiguo y ampliamente estudiado, sin embargo, se lo considera separadamente de los demás, por su uso predominante en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, en dosis bajas. Los AINEs no selectivos son los más antiguos, designados tradicionales o convencionales. Los AINEs selectivos para la COX-2 se designan COXIBs (Garrote & Bonet, 2003).

En los últimos años, ha sido cuestionada la seguridad del uso de los AINEs en la práctica clínica, particularmente de los inhibidores selectivos de la COX-2 en la presencia de determinadas condiciones y enfermedades, lo que conllevó a retirar algunos de estos fármacos del mercado. Los AINEs tradicionales pueden presentar estándar de selectividad COX-2 similar al de los COXIBs, como es el caso del diclofenaco comparado con el celecoxib, o ser inhibidores más activos de la COX-1, como naproxeno e ibuprofeno (Batlouni, 2010).

### **2.3. Mecanismos de acción**

Todos los AINEs tienen en común su mecanismo de acción: la mayoría de ellos actúa inhibiendo de forma estereoespecífica y competitiva la enzima ciclooxigenasa (COX). Algunos de ellos lo hacen de forma reversible, mientras que otros lo hacen de forma irreversible destruyendo la capacidad catalítica de la enzima que no podrá ser recuperada hasta que la célula sintetice sus nuevas moléculas. Cuanto más potente es la inhibición de la

COX, mejor efecto antiinflamatorio. No obstante, la ciclooxigenasa es una enzima ubicua, lo que significa que está presente en casi todas las células, siendo necesaria su mediación en la producción de ciertas prostaglandinas no inflamatorias que permitirán el correcto funcionamiento de muchos órganos y sistemas (Garrote & Bone, 2003).

La COX-1 se expresa de manera constitutiva en la mayoría de las células y los tejidos, incluyendo el endotelio vascular, los monocitos, epitelio gastrointestinal y plaquetas. La COX-2, por el contrario, se expresa constitutivamente en pocos tejidos y durante la inflamación sufre una regulación a la alta en el endotelio vascular, la membrana sinovial, monocitos y macrófagos (García, *et al.*, 2018).

El problema derivado del uso de este tipo de fármacos es que la gran mayoría de los AINE actualmente disponibles en el mercado poseen una acción inespecífica, es decir, inhiben de forma no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la COX-1, lo que da lugar a la aparición de los efectos indeseables característicos de este grupo de fármacos. Excepciones singulares a la acción de este tipo de fármacos no selectivos la constituyen: nabumetona, nimesulida y meloxicam que muestran cierta afinidad, aunque no absoluta, por la COX-2. Contrariamente a lo que se podría pensar, la administración de este grupo de fármacos no está exenta de riesgos, ya que esta enzima es también constitutiva en células del riñón, cerebro y aparato reproductor y desempeña un papel importante en la reparación de algunos tejidos, además de actuar también como protector de la mucosa gastroduodenal. (Garrote, A. & Bonet, R., 2003).

#### **2.4. Espectrofotometría derivativa**

En la década de los años 50, se introdujo la técnica de espectrofotometría derivativa, para solucionar aquellos sistemas en que diferentes analitos absorben en zonas cercanas, con la finalidad de obtener la estructura fina de las bandas espectrales. Esta técnica consiste en la representación gráfica del cociente diferencial  $dA/d\lambda$  para la primera derivada,  $d^2A/d\lambda^2$  para la segunda derivada, etc., en un intervalo determinado de longitud de onda. Más adelante en la década de los 80, la espectrofotometría derivativa intensificó su uso, con la introducción de la diferenciación electrónica. La modalidad digital tuvo un mayor desarrollo, el cual consiste en utilizar los datos del espectro de absorción, almacenándolos en la memoria del microprocesador o en un computador en línea, para luego obtener las diferentes derivadas del espectro. Los espectros de orden cero son transformados en datos mediante un convertidor analógico digital, luego con un software son derivados y transformados en un gráfico por un convertidor digital analógico (Toral, *et al.*, 2009).

En espectrofotometría derivativa se mantienen todas las leyes de la espectrofotometría clásica, por ejemplo, la dependencia del valor derivado con la concentración de analito y la ley de aditividad. La diferenciación consiste en derivar la expresión de Lambert-Beer, con respecto a  $\lambda$ , obteniéndose la siguiente ecuación:

$$D^n = \frac{d^n A}{d\lambda^n} = \frac{d^n \varepsilon}{d\lambda^n} cb$$

donde  $D^n$  es el valor de derivada de orden  $n$  a una determinada longitud de onda  $\lambda$  (nm),  $\varepsilon$  es el coeficiente de absortividad molar ( $L \text{ cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ),  $c$  concentración ( $\text{mol L}^{-1}$ ) y  $b$  es el paso de luz óptica (cm).

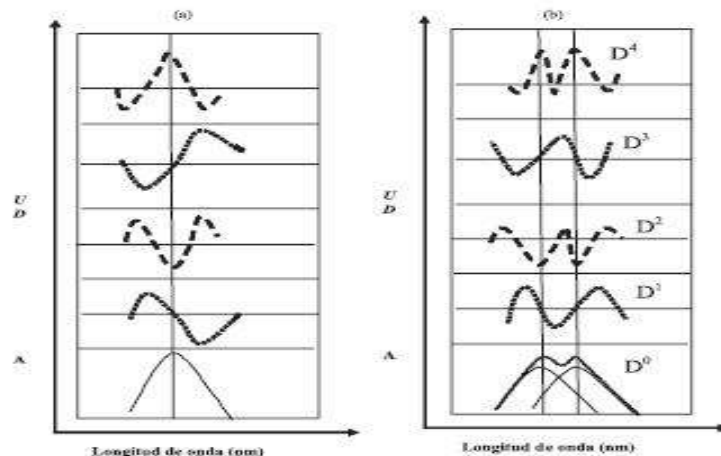
Como la ley de las aditvidades se mantiene, los espectros derivados de una mezcla son la suma de los espectros derivados de cada componente individual, como se muestra a continuación:

$$D^n = D_1^n + D_2^n + \dots D_n^n$$

donde el valor de derivada de orden  $n$  de la mezcla a una longitud de onda analítica,  $D_{n1}$ ,  $D_{n2}$ , ...,  $D_{nx}$  son los valores de derivadas de orden  $n$  a una longitud de onda analítica del componente de la mezcla 1, 2, ...,  $n$ .

Para utilizar esta técnica se debe tomar en cuenta una diferencia mínima de 3 nm a las longitudes de onda ( $\lambda$ ) que corresponden a los máximos de absorción de la mezcla de componentes derivados.

También es posible obtener espectros derivados de primer hasta cuarto orden del espectro de absorción, estas representaciones gráficas generalmente entregan detalles espectrales, los cuales no son observados en un espectro de orden cero, además permite realizar medidas para determinar simultáneamente la concentración de dos analitos o un analito en presencia de un interferente. En la resolución de espectros solapados por espectrofotometría derivativa se debe considerar el orden de la derivada, ancho de las bandas adyacentes y la distancia de separación entre picos. Además, la selección del orden de la derivada depende de la relación señal/ruido, la cual debe ser alta. Para satisfacer esta condición las derivadas de primer orden se ven privilegiadas frente a las de orden superior, siempre y cuando presenten bajo ruido de fondo (Toral, *et al.*, 2009).



**Figura 1.** Espectros clásicos (orden 0) y espectros derivados. (a) espectro clásico y sus derivadas de primer a cuarto orden de un analito. (b) Espectro clásico de una mezcla de analitos y sus derivadas de primer a cuarto orden.

La primera derivada es una banda de absorción simple, en la cual los puntos de inflexión del espectro clásico dan origen a un máximo y a un mínimo. La distancia vertical entre un máximo y un mínimo se denomina amplitud. El valor cero corresponde a la posición del máximo de absorción del espectro normal, corresponde a un punto llamado cruce-cero conocido como zero-crossing.

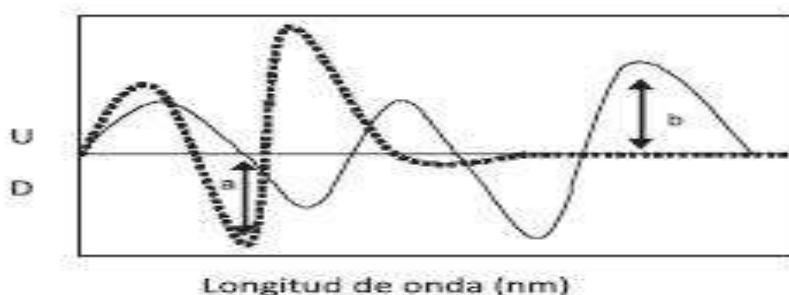
La segunda derivada presenta puntos de inflexión del espectro original, los cuales se convierten en dos máximos, llamados satélites, y el máximo de absorción en un mínimo, el cual coincide con el máximo de absorción del espectro de orden cero. La segunda derivada, generalmente, proporciona más información de la estructura fina del espectro, sin embargo, la sensibilidad disminuye.

La tercera derivada presenta un mínimo seguido de un máximo, donde el cruce cero coincide con el máximo de absorción del espectro de orden cero. La cuarta derivada presenta un máximo coincidente con la posición del máximo de absorción del espectro de orden cero.

Las derivadas de tercer y cuarto orden tienen menor aplicación analítica, debido a que aun cuando son más resueltas presentan un alto ruido de fondo, trayendo consigo una disminución de la relación señal/ruido. En este contexto, éstas serán seleccionadas sólo si las de primer y segundo orden no presentan zonas características para determinar cada analito (Toral, *et al.*, 2009).

Métodos de cuantificación:

- a) Cruce cero: se utiliza el valor absoluto del eje y del espectro derivado del compuesto A, a una longitud de onda donde el compuesto B, o de una especie que se requiera eliminar la interferencia, debe presentar un valor igual a cero en el eje X. En estas condiciones cuando ambos compuestos estén presentes, a tal longitud de onda toda la absorción puede ser atribuida al compuesto A. Para determinar B se utiliza el mismo protocolo a una longitud de onda donde la señal en el eje X de la derivada del compuesto A sea cero. Las medidas realizadas a esa longitud de onda en el espectro de la mezcla, podrán ser función solamente de la concentración del compuesto que se analiza. Cabe destacar que todas estas distancias pueden ser expresadas en unidades de longitud (cm o mm) o en unidades de derivadas (UD).
- b) Gráfico: en este método uno de los analitos (A) presenta un rango de longitud de onda en que no presenta señal, logrando evaluar el otro analito (B) en dicho rango, para favorecer la sensibilidad debe seleccionarse la longitud de onda en que la señal de B sea más alta.



**Figura 2.** Métodos de cuantificación de la señal analítica. (a) Método de cruce-cero (zero-crossing), (b) Método gráfico.

## 2.5. Perfiles de disolución

La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Permiten, además, establecer especificaciones de disolución, en el control de calidad para probar la consistencia de fabricación y si está documentada la correlación *in vitro-in vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil de disolución *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente es posible solicitar la bioexención de los estudios *in vivo* (Huayanay-Falconí, 2012).

En la NOM-177-SSA1-1998 se denomina Perfil de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. Los estudios de bioequivalencia *in vitro* están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución. Para productos farmacéuticos altamente solubles, y altamente permeables, la bioequivalencia *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada y considerada como criterio necesario y suficiente para comparar el medicamento innovador y el de fuentes múltiples. El uso de estas técnicas ha permitido no exigir bioequivalencia *in vivo* para un número importante de medicamentos (Medina, *et al.*, 2012).

Los perfiles de disolución nos ayudan a determinar la cinética con la que nuestro fármaco es liberado de su forma farmacéutica y disuelto en el medio, esto nos ayuda a tener una mejor perspectiva sobre la fracción que puede absorberse por el organismo, debido a que solo la fase disuelta es aquella que puede ser absorbida por los tejidos biológicos (Cook, *et al.*, 2012).

Los modelos dependientes utilizados para el análisis de los resultados nos mostrarán si los fármacos se acoplan a una misma cinética, la cual dependerá en esencia de la formulación del medicamento, su fabricación y el estado cristalino del fármaco. Las cinéticas de disolución son modelos matemáticos que buscan explicar la forma en la que el fármaco es liberado de la matriz, algunos ejemplos de esto son: la cinética de orden cero la cual, explica la liberación del fármaco en sistemas transdérmicos u osmóticos, la cinética de orden uno explica la liberación de fármacos solubles en agua contenidos en una matriz porosa, y uno de los modelos más importantes, dado que muchos medicamentos se acoplan a este, es el modelo de Weibull, que busca explicar la liberación del fármaco desde una matriz erosionable (Cupera, 2009).

## **3. Objetivos**

### **3.1. Objetivo general**

Desarrollar un método analítico para cuantificar de forma simultánea paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína mediante espectrofotometría derivativa y su aplicación a pruebas de disolución en tabletas.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Realización de pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea de los fármacos en solución con el método espectrofotométrico derivativo.
- Validar el método analítico para su aplicación en estudios de disolución.
- Determinar y analizar los perfiles de disolución de cada fármaco en la mezcla referida en tabletas del medicamento de referencia.



## 4. Desarrollo experimental

### 4.1. Productos

En el proyecto se utilizaron tabletas del medicamento de referencia Excedrin®, que contiene los 3 fármacos de interés, de esta forma se busca que las pruebas realizadas, logren ser aplicadas posteriormente para comparaciones con medicamentos genéricos comerciales. En la Tabla 2 se proporciona la información del medicamento comercial:

**Tabla 2.** Datos correspondientes al medicamento utilizado.

Medicamento	Tipo	Dosis (mg)			Laboratorio	Lote
		AAS	CAF	PAR		
Excedrín ®	Referencia (Ref)	250	65	250	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare México, S. de R.L. de C.V.	NL9S M2

Los reactivos, equipos y material empleados fueron proporcionados por el Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia, N-102, de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

### 4.2. Validación con el fármaco

#### 4.2.1. Preparación de solución amortiguadora (SA) de fosfatos 0.1 M pH 7.4

La preparación de la SA empleada, se llevó a cabo bajo las indicaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Se pesaron 2.62 g de fosfato monobásico de sodio y 11.50 g de fosfato dibásico de sodio anhidro, se pasaron a un matraz volumétrico de 1 L, se disolvió y aforó empleando agua.

#### 4.2.2. Curvas de calibración

Se prepararon soluciones stock de los tres estándares, pesando 10 mg de cada principio activo y se colocaron en matraces volumétricos de 10 mL. Para la solución de ácido acetilsalicílico (AAS) y cafeína (CAF) se agregaron 5 mL de metanol y al matraz que contiene paracetamol (PAR) se añadió 5 mL de la SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4. Los tres matraces se colocaron en el sonicador durante 10 min y posteriormente se aforaron con la SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4.

- Para preparar la curva de AAS se tomó una alícuota de la solución stock de 0.125 mL y se colocó en un matraz volumétrico de 25 mL, posteriormente se tomaron alícuotas de 0.1, 0.15, 0.2 y 0.25 mL y se colocaron en matraces de 10 mL para tener un total de 5 soluciones con concentraciones desde 5 a 25 µg/mL.
- Para preparar la curva de PAR se tomaron dos alícuotas de la solución stock de 0.125 mL, para añadir las en un matraz volumétrico de 50 mL y la otra alícuota en un matraz

volumétrico de 25 mL. Adicionalmente se tomaron alícuotas de 0.1, 0.15 y 0.2 mL las cuales se colocaron en matraces volumétricos de 10 mL, de esta forma se trabajaron con cinco soluciones en el rango de concentraciones de 2.5 a 20 µg/mL.

- Para preparar la curva de CAF se tomó 1 mL de la solución stock y se colocó en un matraz volumétrico de 10 mL, se aforó con SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4, de esta solución se tomaron 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 y 0.8 mL y se llevaron a matraces volumétricos de 10 mL para aforarlas con SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4, obteniendo así cinco soluciones de concentraciones 1 a 8 µg/mL.

Se determinaron los espectros de absorción de todas las soluciones desde 200 a 350 nm con celdas de cuarzo de 1 cm.

- Los espectros de las curvas de calibración de AAS y CAF se dividieron entre el espectro de la tercera solución de la curva de PAR, después, a los 10 espectros resultantes se les calculó la primera derivada (D1). Para realizar las regresiones lineales se toman los datos de D1 aproximadamente en 244.64 nm para AAS y en 254.89 nm para CAF.
- Los espectros de las curvas de AAS y PAR se dividieron entre el espectro de la tercera solución de la curva de CAF, posteriormente, a los 10 espectros resultantes se les determinó la segunda derivada (D2). Para realizar la regresión lineal de PAR se tomaron los datos de D2 a aproximadamente 219.81 nm.

#### 4.2.3. Linealidad

Para la prueba de linealidad, se prepararon tres curvas de calibración estándar de cada fármaco y los datos se representaron gráficamente. Los datos se ajustaron mediante un análisis de regresión lineal donde se calcularon los coeficientes de correlación y el análisis de regresión de varianza con una significancia de  $p < 0.05$ .

Además, se compararon para cada fármaco, los valores de los Coeficientes de Variación (CV) de sus pendientes.

$$CV = \frac{\text{Desviación estándar}}{\text{Promedio}} \times 100$$

#### 4.2.4. Precisión

Utilizando las curvas empleadas para el análisis de linealidad, se determinó el CV del Factor Respuesta (FR). El Factor de respuesta, generalmente en cromatografía y espectroscopía, es la relación entre una señal producida por un analito y la cantidad o concentración del analito que produce dicha señal. El método se considera preciso si los resultados son menores a 3 %.

$$FR = \frac{\text{Respuesta obtenida}}{\text{Concentración}}$$

#### 4.2.5. Exactitud

Para la prueba de exactitud se prepararon tres soluciones de concentraciones teóricas cercanas a los límites inferior y superior de las curvas de calibración, además de una concentración en el centro entre ambos límites, esto para cada fármaco. Todas las soluciones se trataron con la metodología propuesta, se calcularon las concentraciones recuperadas con respecto a una curva de calibración y se graficaron los resultados para comparar la concentración teórica añadida con la concentración encontrada o recuperada.

Los datos se analizaron a través de una regresión lineal evaluando estadísticamente la pendiente y el intercepto.

#### 4.2.6. Influencia de filtro

Para la realización de la prueba de influencia de filtro se prepararon 250 mL de una solución que contenía AAS y PAR a 10 µg/mL y CAF a 5 µg/mL en SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4. Posteriormente se filtraron 10 alícuotas con el filtro de nitrocelulosa, lo mismo se realizó con el filtro de fibra de vidrio y con el filtro para cánula. Las muestras se analizaron con sus respectivas derivadas para cada fármaco, D1 para AAS y CAF y D2 para PAR a sus respectivas longitudes de onda. También se determinaron las derivadas de los espectros de la solución sin ser filtrada.

Con los datos obtenidos se determinó la diferencia absoluta DA para cada filtro:

$$DA = \left[ \frac{\text{derivada inicial} - \text{derivada final}}{\text{derivada inicial}} \right] \times 100$$

El filtro con el menor valor de DA se considera como el que retiene menos los fármacos y, por lo tanto, el que es más adecuado para las pruebas.

#### 4.2.7. Estabilidad

Se preparó una solución que contiene AAS y PAR a 10 µg/mL y CAF a 5 µg/mL en SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4, de la cual se obtuvieron las respectivas derivadas (D1 y D2) a las 0, 24 y 48 horas después de haber sido preparada y almacenada en dos distintas condiciones de temperaturas (25 °C y 4 °C).

Las derivadas obtenidas fueron utilizadas para calcular la diferencia absoluta (DA) de las 24 y 48 horas respecto a las 0 horas.

### **4.3. Uniformidad de dosis**

Se determinó la uniformidad de dosis con el fin de conocer si el contenido de fármaco en las tabletas presenta diferencias estadísticamente significativas. El procedimiento se diseñó para ser cuantificado a través del método espectrofotométrico derivativo diseñado.

En un matraz volumétrico de 250 mL se añadieron 150 mL de agua destilada, se colocó en agitación magnética, y se agregó una tableta. Después de 20 min, se retiró el matraz para ser llevado al sonicador por 10 min, transcurrido este tiempo se regresó a agitación magnética por 30 min más. Finalmente, se aforó con agua destilada y se filtró una alícuota de 3 mL usando filtros de nitrocelulosa, de dicha alícuota se tomaron 0.1 mL para disolverlos hasta un volumen final de 10 mL con SA de fosfatos 0.1 M pH 7.4 a esta solución final se le determinó su concentración de AAS, CAF y PAR. El procedimiento completo se repitió para 10 unidades.

### **4.4. Perfiles de disolución**

Se utilizó el aparato 2 USP (paletas) a 100 rpm con 900 mL de agua destilada como medio de disolución a  $37.0 \pm 0.5$  °C (Q no menor de 75% a los 60 min para los 3 fármacos). Previo a la realización de la prueba el medio de disolución se filtró y desgasificó. Se colocó una tableta por vaso y se analizaron un total de 12 tabletas. Se tomaron alícuotas filtradas de 3 mL a los 10, 20, 30, 45 y 60 min. De cada una de las muestras se preparó una dilución 0.5/10 usando SA de fosfatos 0.1 M a pH 7.4. Se obtuvieron los espectros de absorción y se realizaron las operaciones necesarias para determinar el % de cada uno de los fármacos disueltos con referencia de las curvas de calibración.

### **4.5. Análisis de datos**

Se calculó el promedio  $\pm$  desviación estándar de los datos obtenidos. Con los promedios de los porcentajes disueltos de cada fármaco se obtuvieron los perfiles de disolución. Se determinó si los medicamentos utilizados cumplían con el criterio farmacopeico de Q.

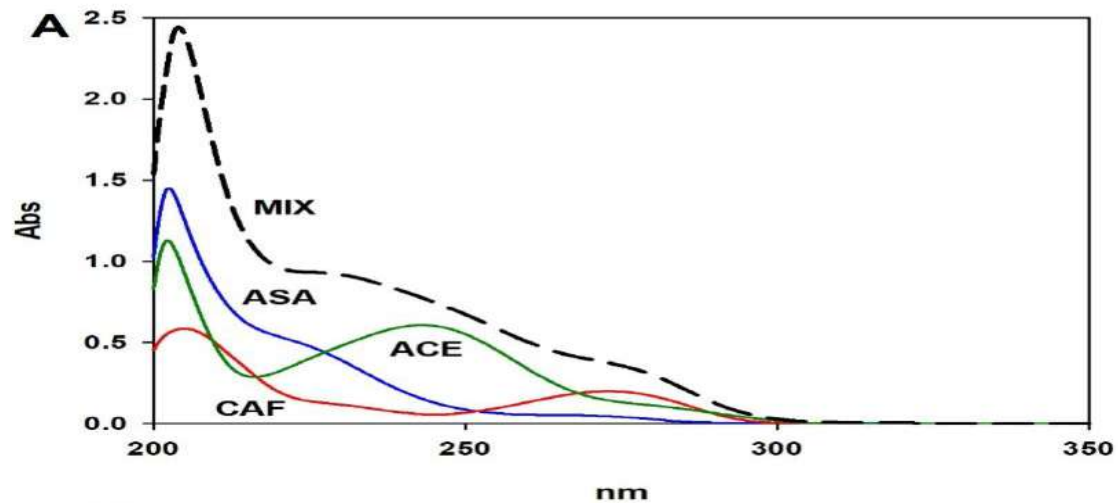
Con los datos de disolución se calcularon los parámetros modelo-independiente: Área Bajo la Curva (ABC), Tiempo Medio de Disolución (TMD) y Eficiencia de Disolución (ED). El análisis se determinó empleando los complementos de Excel DDSolver.

Adicionalmente se ajustaron a las cinéticas de Orden Cero, Primer orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Makoid Banakar, Weibull, Logístico y Gompertz y se obtuvieron los respectivos coeficientes de correlación ajustados ( $R^2_{\text{ajustado}}$ ) y el Criterio de Información de Akaike (AIC). El modelo de mejor ajuste es aquel que presenta el mayor valor de  $R^2_{\text{ajustado}}$  y menor AIC. Estos ajuste se realizaron con la aplicación de Excel DDSolver.

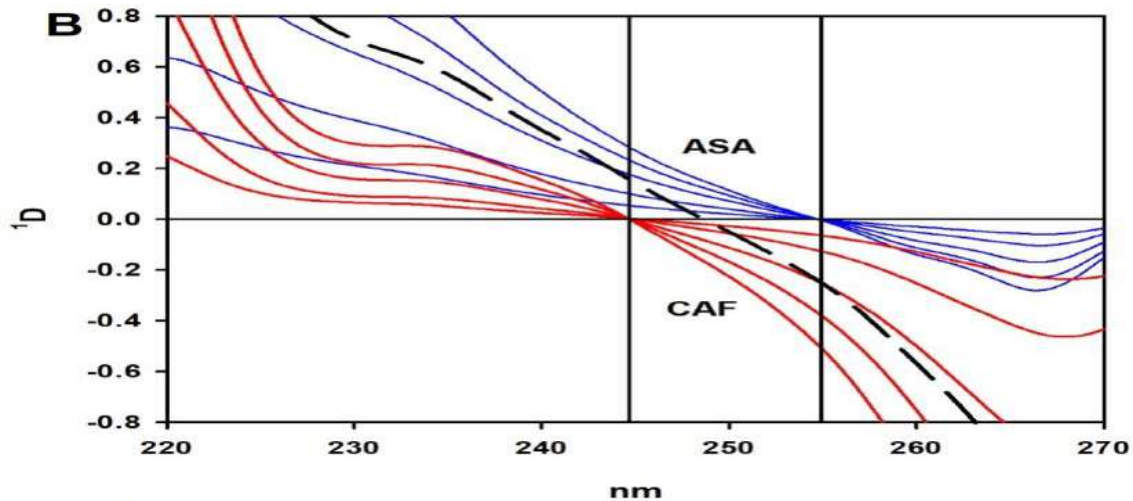
## 5. Resultados y análisis de resultados

### 5.1. Validación con el fármaco

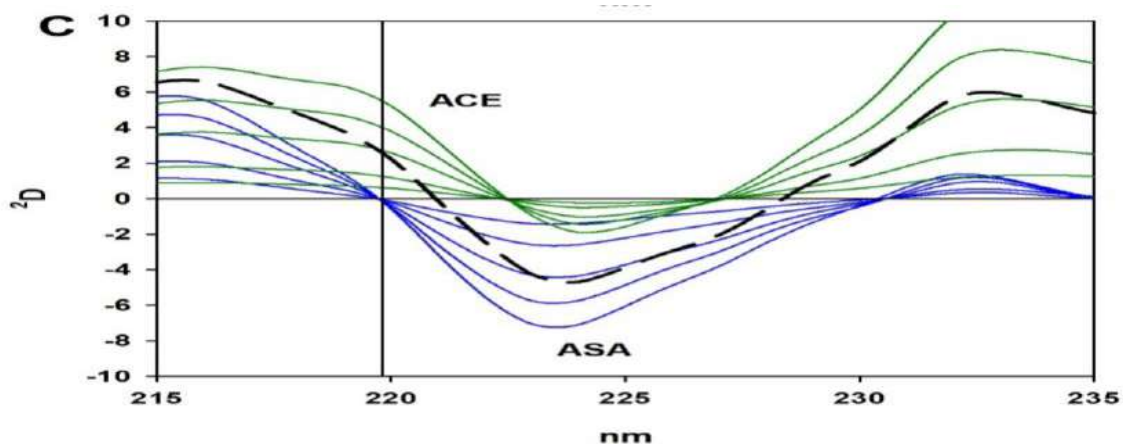
#### 5.1.1. Curvas de calibración



**Figura 3.** Espectros de orden cero de una solución de ácido acetilsalicílico (ASA), acetaminofén (ACE), cafeína (CAF) y una mezcla sintética (MIX) con todos los fármacos.



**Figura 4.** Primera derivada (1D) de los espectros de relación de las curvas estándar de ASA, CAF y MIX. Las líneas verticales muestran los puntos de cruce por cero utilizados para cuantificar cada fármaco.



**Figura 5.** Segunda derivada (2D) de los espectros de relación de las curvas estándar de ASA, ACE y MIX. Las líneas verticales muestran los puntos de cruce por cero utilizados para cuantificar cada fármaco.

### 5.1.2. Linealidad

**Tabla 3.** Resultados del análisis de la linealidad con el fármaco, con ácido acetilsalicílico (AAS), cafeína (CAF) y paracetamol (PAR). (n= 3).

Fármaco	Ecuación	R <sup>2</sup>	Valor de p	CV de pendiente
AAS	$y = 0.010x - 0.002$	0.9992	$9.91 \times 10^{-6}$	1.02 %
CAF	$y = -0.061x - 0.005$	0.9995	$5.53 \times 10^{-6}$	1.45 %
PAR	$y = 0.284x - 0.002$	0.9995	$6.23 \times 10^{-6}$	1.44 %

Los resultados de linealidad muestran que el método es lineal para cada uno de los fármacos, ya que se cumplen los requisitos establecidos ( $R^2 > 0.99$ ,  $CV < 3\%$  y  $p < 0.05$ ).

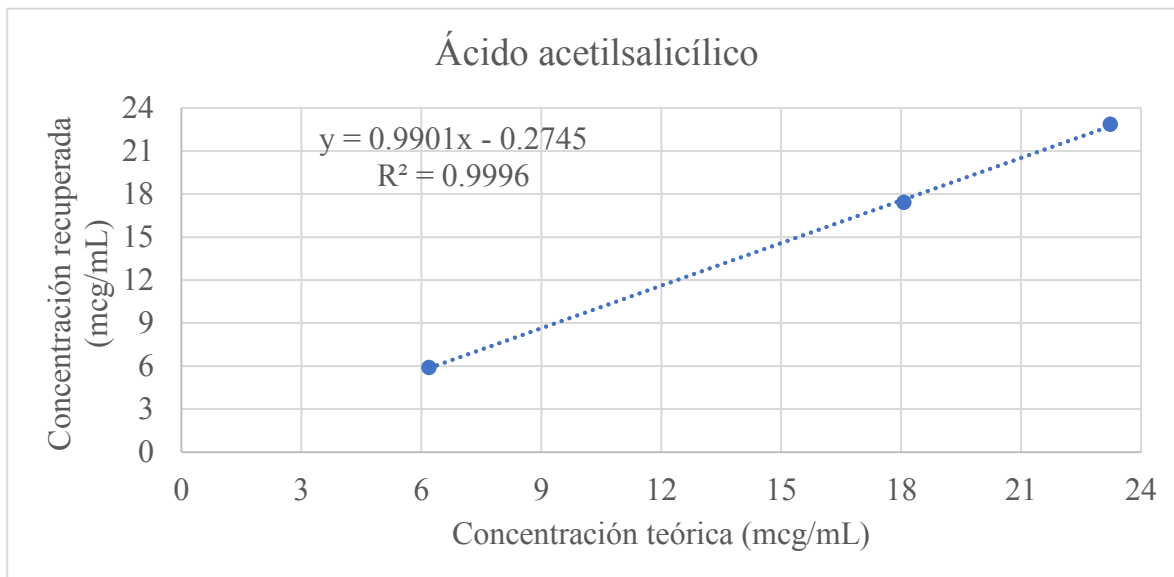
### 5.1.3. Precisión

Con los datos de las curvas de calibración se calculó el factor respuesta y a partir de estos valores se obtuvo el CV. El valor promedio obtenido de las curvas de calibración se muestra en la Tabla 4, solo con cafeína se considera que el sistema no es preciso debido a que el valor es mayor a 3%.

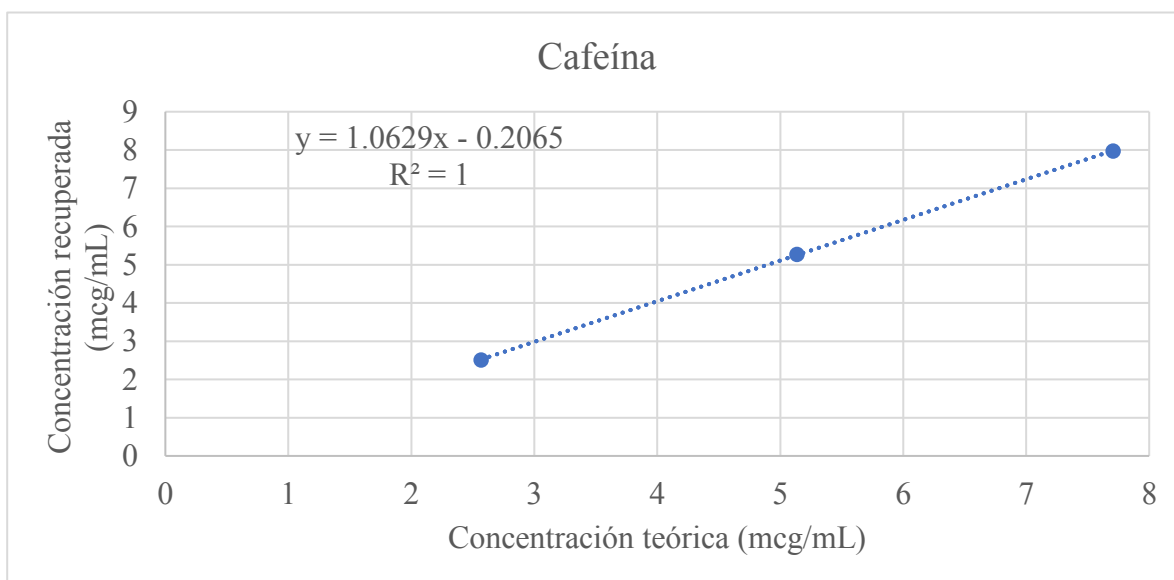
**Tabla 4.** Resultados de la prueba de precisión. (n = 3).

Fármaco	CV del factor respuesta
AAS	2.80 %
CAF	3.16 %
PAR	2.54 %

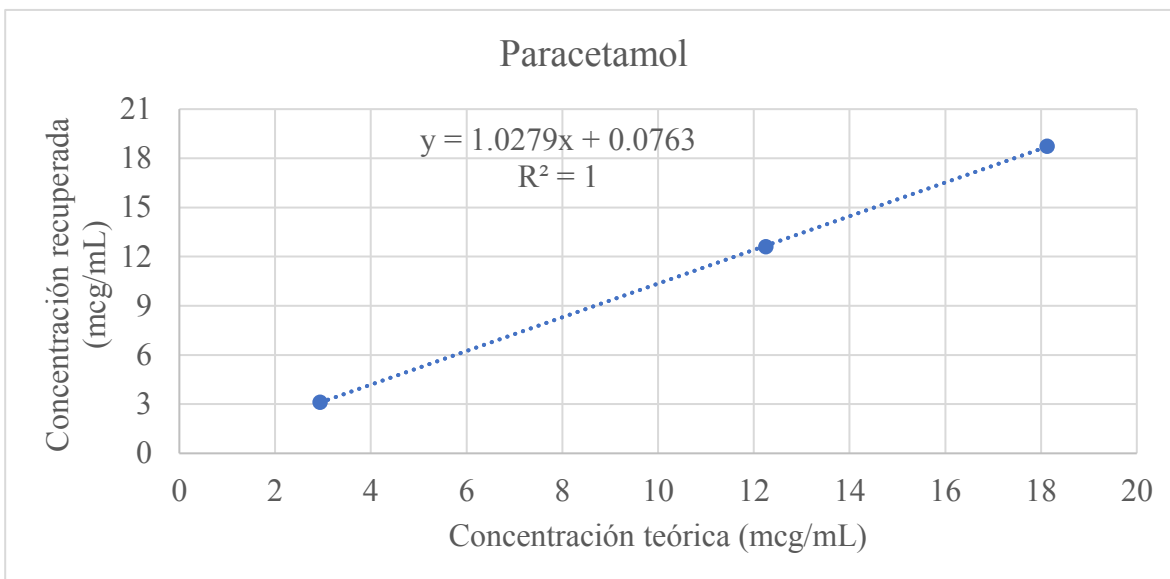
#### 5.1.4. Exactitud



**Figura 6.** Exactitud del método UV para determinar ácido acetilsalicílico (n=4).



**Figura 7.** Exactitud del método UV para determinar cafeína (n=4).



**Figura 8.** Exactitud del método UV para determinar paracetamol (n=4).

**Tabla 5.** Exactitud del método UV para determinar cada fármaco.

Fármaco	Ecuación	IC <sub>95%</sub> para la pendiente	IC <sub>95%</sub> para el intercepto
AAS	$y = 0.9901x - 0.2745$	0.74 a 1.23	-4.56 a 4.01
CAF	$y = 1.0629x - 0.2065$	0.99 a 1.13	-0.60 a 0.19
PAR	$y = 1.0279x + 0.0763$	0.95 a 1.10	-0.85 a 1.04

Al observar los Intervalos de Confianza al 95 % (IC<sub>95%</sub>) de cada fármaco, se concluye que el método es exacto, ya que todos los IC<sub>95%</sub> de las pendientes incluyen en sus rangos el valor de 1, y los tres IC<sub>95%</sub> de los interceptos incluyen en sus rangos el cero.

### 5.1.5. Estabilidad

**Tabla 6.** Diferencias Absolutas después de 24 y 48 horas a 25 y 4°C.

Fármaco	Diferencias Absolutas			
	24 hrs A 25°C	24 hrs A 4°C	48 hrs A 25°C	48 hrs A 4°C
AAS	-45.13	-45.13	-51.88	-16.42
CAF	-80.23	-77.40	-52.89	-50.67
PAR	-26.60	-18.67	-27.98	-16.22

Se observaron mejores resultados al ser almacenadas las soluciones bajo refrigeración (a 4°C). Pero los valores obtenidos son altos, por lo que no se puede asegurar la total estabilidad de las soluciones mediante estos datos.



### 5.1.6. Influencia del filtro

**Tabla 7.** Diferencias Absolutas entre los distintos filtros utilizados.

Fármaco	Diferencia absoluta de cada filtro		
	Cánula	Nitrocelulosa	Fibra de Vidrio
AAS	-0.48	2.73	-0.03
CAF	-0.71	2.96	0.94
PAR	0.27	-0.48	4.55

En el análisis de la influencia del filtro se demostró que el filtro más adecuado fue el filtro para cánula, mientras que el que más alejado estuvo de los parámetros de aceptación fue el de fibra de vidrio.

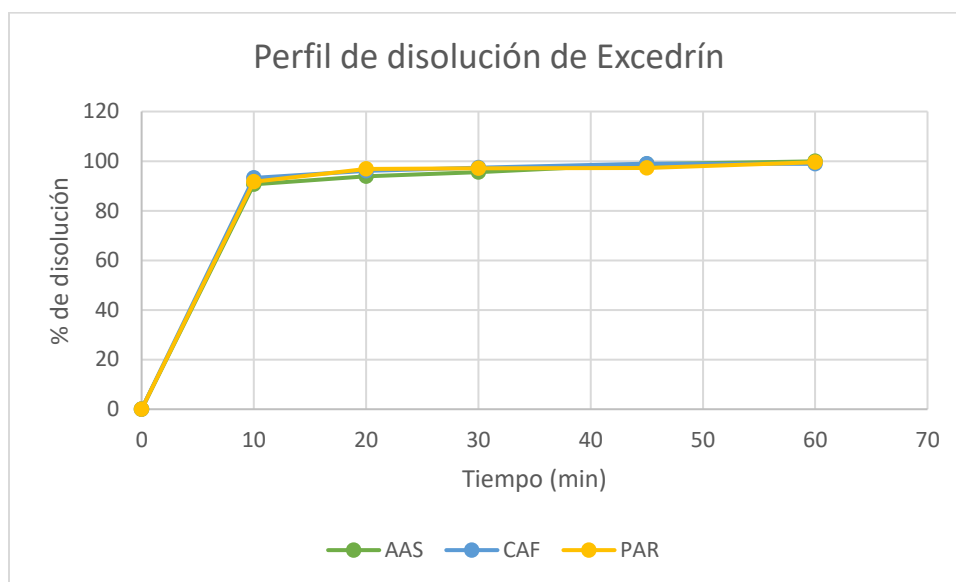
### 5.2. Uniformidad de dosis

**Tabla 8.** Uniformidad de dosis del medicamento de referencia Exedrin<sup>®</sup>, n=10. Los datos representan el % referente a la dosis indicada en el marbete.

Fármaco	%
AAS	102.63 ± 5.79
CAF	104.88 ± 8.59
PAR	96.50 ± 2.41

Todos los porcentajes se encuentran dentro de los valores de aceptación establecidos (no menos de 85 % y no más del 115% de lo establecido en el marbete).

### 5.3. Perfiles de disolución



**Figura 9.** Perfil de disolución del medicamento Excedrin® en solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M pH 7.4, realizados en el Aparato 2 USP, n = 12.

Se observa cómo se cumple el criterio farmacopeico de Q, debido a que se supera el 75 % de disolución a los 60 minutos.

A continuación, se muestran los resultados de los análisis modelo independiente y dependiente para cada uno de los fármacos. Los valores que se presentan son ABC, TMD, ED y AIC. Los valores presentados son los promedio  $\pm$  DE.

**Tabla 9.** Resultados del análisis modelo independiente.

	AAS	CAF	PAR
ABC	5271.64 $\pm$ 90.39	5337.14 $\pm$ 135.50	5305.50 $\pm$ 100.91
TMD	7.25 $\pm$ 0.68	6.03 $\pm$ 0.96	6.71 $\pm$ 0.95
ED	0.88 $\pm$ 0.02	0.89 $\pm$ 0.02	0.88 $\pm$ 0.02

Cafeína es el fármaco que presenta mejores características de disolución teniendo un menor TMD y mayor ED y ABC.

**Tabla 10.** Resultados del análisis modelo dependiente.

	AAS	CAF	PAR
Cinética	KORSMEYER-PEPPAS	WEIBULL	GOMPERTZ
R <sup>2</sup> ajustada	0.9991	0.9978	0.9983
AIC	11.95	16.61	15.62

Cada fármaco se ajustó a una cinética distinta de los otros.

La calidad de un medicamento es sumamente importante, debido a su relación con el efecto que genere en el paciente en el que se administre, por ello los métodos empleados en sus análisis deben ser validados constantemente. De forma frecuente estos métodos son optimizados o sustituidos buscando que sean cada vez más rápidos, sencillos y fiables, pero siempre conservando la eficacia de sus resultados.

En este proyecto se empleó el uso de la espectroscopia derivativa en sustitución de métodos cromatográficos para el análisis de mezclas ternarias de fármacos. Los métodos derivados evitan el uso de disolventes tóxicos y equipos costosos que requieren un mantenimiento especializado como un aparato de HPLC.

El desarrollo del método fue basado en artículos publicados, donde se emplea la espectroscopia derivativa con distintos fármacos a los usados en este proyecto; y se comparan los resultados obtenidos, con el empleo HPLC, para asegurar la eficacia. Este método espectrofotométrico es un procedimiento analítico fácil al no necesitar cálculos matemáticos adicionales ni trabajar con medios de disolución fuera del rango de pH fisiológico.

El método fue dirigido al análisis del medicamento de referencia, registrado oficialmente ante la autoridad sanitaria correspondiente, con el fin realzar estudios posteriores de comparación ante los medicamentos genéricos y determinar si son bioequivalentes, con el apego de las indicaciones farmacopeicas correspondientes. Con todos los análisis realizados, se puede determinar que el método propuesto resulta efectivo y aplicable en pruebas de disolución al medicamento de referencia mencionado.

## **6. Objetivos y metas alcanzadas**

Debido a que se logró cuantificar de forma simultánea AAS, CAF y PAR mediante un método de espectrofotometría derivativa y se logró llevar su aplicación a pruebas de disolución en tabletas que contienen la mezcla de estos tres fármacos. Con esto se afirma que se logró cumplir con el objetivo principal de este trabajo.

Se utilizaron parámetros del método modelo-independiente (ABC, ED y TMD), así como de modelo-dependiente (cinéticas), para analizar y comprender de mejor forma el proceso de liberación de los fármacos en el medicamento de referencia.

Así mismo, se lograron cumplir los objetivos específicos logrando identificar y cuantificar los fármacos sin mutua interferencia, así como validar el método analítico y aplicarlo en el estudio de perfiles de disolución

## 7. Conclusiones

Los resultados obtenidos y análisis realizados ayudan a concluir que el método espectrofotométrico derivativo propuesto es factible para analizar la mezcla ternaria de AAS, CAF y PAR de forma simultánea. Además, de su fácil y rápida aplicación hacia estudios de disolución. Se requiere la validación del método con el medicamento para una total seguridad de su aplicación en estudios de disolución con medicamentos genéricos.

Con esto se logra abrir una posibilidad de sustituir los métodos cromatográficos y evitar todas las desventajas que éstos presentan, empleando un método que es más rápido, sencillo y que presenta la misma fiabilidad.

## 8. Referencias bibliográficas

- Batlouni M. (2010). Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Archivos Brasileños de Cardiología*, 94(4): 538-546.
- Cook H., Jáuregui G., Carrasco K. & Cruz L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(3): 163-169.
- Cupera J. (2009). *Mathematical models of dissolution*. Universidad de Masarykova, Facultad de Ciencias Naturales, Republica Checa.
- Dinç E., Özdemir A. & Baleanu D. (2005). An application of derivative and continuous wavelet transforms to the overlapping ratio spectra for the quantitative multiresolution of a ternary mixture of paracetamol, acetylsalicylic acid and caffeine in tablets. *Talanta*, 65: 36-47.
- García C., Díaz F., Zorrilla D., & Cortés R. (2018). Aspectos de seguridad en el tratamiento del dolor con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *Revista de Sanidad Militar*, 72(5-6): 324-331.
- Garrote A. & Bonet R. (2003). El papel de los AINEs en el tratamiento analgésico. *Offarm*, 22(2): 56-62.
- Huayanay-Falconí L. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. *Revista Médica Herediana*, 23(4): 221-222.
- Lindenberg M., Koppb S. & Dressman J. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58: 265–278.
- Markopoulou C., Malliou E. & Koundourellis J. (2005). Content uniformity and dissolution tests of triplicate mixtures by a double divisor-ratio spectra derivative method. *Il Fármaco*, 60: 755-762.
- Medina J., Hurtado M., Cortés A. & Domínguez A. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los aparatos 1 y 4 USP. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas*, 43(3): 72-80.
- Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013, Diario Oficial de la Federación, México, 20/09/2013.
- Sena M. & Poppi R. (2004). N-way PLS applied to simultaneous spectrophotometric determination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34: 27-34.
- Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 11a. Edición. México, Secretaría de Salud.
- Steiner T. (2006). Acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine combination in headache. *Cephalalgia*. 26: 1260-1261.
- Tfelt-Hansen P. (2006). The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. *Cephalalgia*, 26: 1487-1490.

- Toral M., Orellana S., Saldías M. & Soto C. (2009). Estrategias en el desarrollo de métodos analíticos para la determinación simultánea de compuestos orgánicos por espectrofotometría derivada. *Química Nova*, 32(1): 257-262.
- Velázquez O. (2017). Evidencias para el uso combinado de meloxicam –esomeprazol. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36 (1): 26-32.

**Bo. Vo. de los asesores respecto a los contenidos académicos**



---

M. en C. José Raúl Medina López



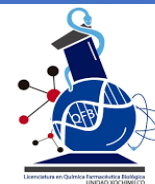
---

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña





Casa abierta al tiempo



# 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: **DETERMINACIÓN DE MEZCLAS TERNARIAS EN MEDICAMENTOS POR ESPECTROFOTOMETRÍA DERIVATIVA Y SU APLICACIÓN EN ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN**

PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:  
EVALUACIÓN DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD.

ALUMNO: NICASIO CASTRO CHÁVEZ  
MATRICULA: 2153024798  
DIRECCIÓN: AVENIDA BORDO 22, VIEJO EJIDO SANTA ÚRSULA COAPA,  
COYOACÁN, C.P. 04980, CIUDAD DE MÉXICO.  
TELÉFONO: 557557414

ASESORES:  
M. EN C. JOSÉ RAÚL MEDINA LÓPEZ  
M. EN C. MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA.

LUGAR DE REALIZACIÓN: LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y  
FARMACODINAMIA, N-102, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA,  
UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO: 6 DE ENERO DE 2020  
FECHA DE TERMINACIÓN: 6 DE JULIO DE 2020

NOVIEMBRE 2020

## Introducción

Es muy común que los medicamentos que consumimos suelen contener dos o más fármacos mezclados en la misma forma farmacéutica, como en tabletas o jarabes, por ello es necesario emplear métodos analíticos capaces de analizar los fármacos presentes en el medicamento, de una forma rápida, certera y sin mutua interferencia, sin afectar la estabilidad de éstos.

Usualmente es común recurrir a métodos cromatográficos para realizar las determinaciones en medicamentos con dos o más fármacos, siendo la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) uno de los métodos más comunes para ello, esto por su alta selectividad al realizar el análisis. Pero las técnicas cromatográficas son costosas y las mezclas de los disolventes orgánicos generadas como desechos son dañinos para el medio ambiente.

Por las desventajas de los métodos cromatográficos es que resulta necesaria la búsqueda de alternativas analíticas económicas, limpias y con el mismo nivel de eficacia que las cromatográficas. Es aquí donde el análisis espectrofotométrico se vuelve una opción adecuada.

Previamente se han desarrollado métodos en la región UV para cuantificar estos fármacos en mezcla, como la espectrofotometría derivativa (Dinc, *et al.*, 2005) y por calibraciones multivariadas (Sena & Poppi, 2004). La determinación de estas mezclas se ha utilizado en estudios de disolución (Markopoulou, *et al.*, 2005) sin embargo, se necesita contar con equipos más sofisticados y programas computacionales especiales para realizar este tipo de cuantificaciones. Lo que se busca en este proyecto es minimizar la complejidad o requisitos del método haciéndolo más accesible.

El paracetamol y el ácido acetilsalicílico son fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), mientras que la cafeína es un coadyuvante analgésico con efecto sinérgico para ambos. Los medicamentos con la mezcla ternaria de estos tres fármacos están indicados para aliviar dolores fuertes y moderados debidos a: cefalea, resfriado, artritis, dolores musculares, sinusitis, dolor dental y cólico menstrual (Steiner, *et al.*, 2006 & Tfelt-Hansen, *et al.*, 2006). El paracetamol y el ácido acetilsalicílico pertenecen a la clase III (alta solubilidad/baja permeabilidad) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (Lindenberg, *et al.*, 2004).

En este trabajo, se diseñó un método espectrofotométrico derivativo basándose en técnicas reportadas, buscando sea eficiente para la identificación y determinación de la mezcla ternaria en tabletas comerciales. Se validó el método y se aplicó en un estudio del perfil de disolución según las indicaciones de la USP con el producto de referencia Excedrin®.

# Objetivos

## Objetivo general

Desarrollar un método analítico para cuantificar de forma simultánea paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína mediante espectrofotometría derivativa y su aplicación a pruebas de disolución en tabletas.

## Objetivos específicos

- Realización de pruebas preliminares de identificación y cuantificación simultánea de los fármacos en solución con el método espectrofotométrico derivativo.
- Validar el método analítico para su aplicación en estudios de disolución.
- Determinar y analizar los perfiles de disolución de cada fármaco en la mezcla referida en tabletas del medicamento de referencia.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos y análisis realizados ayudan a concluir que el método espectrofotométrico derivativo propuesto es factible para analizar la mezcla ternaria de AAS, CAF y PAR de forma simultánea. Además, de su fácil y rápida aplicación hacia estudios de disolución. Se requiere la validación del método con el medicamento para una total seguridad de su aplicación en estudios de disolución con medicamentos genéricos.

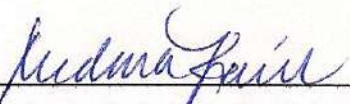
Con esto se logra abrir una posibilidad de sustituir los métodos cromatográficos y evitar todas las desventajas que éstos presentan, empleando un método que es más rápido, sencillo y que presenta la misma fiabilidad.

## Referencias bibliográficas

- Batlouni M. (2010). Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Archivos Brasileños de Cardiología*, 94(4): 538-546.
- Cook H., Jáuregui G., Carrasco K. & Cruz L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(3): 163-169.
- Cupera J. (2009). *Mathematical models of dissolution*. Universidad de Masarykova, Facultad de Ciencias Naturales, Republica Checa.
- Dinç E., Özdemir A. & Baleanu D. (2005). An application of derivative and continuous wavelet transforms to the overlapping ratio spectra for the quantitative multiresolution of a ternary mixture of paracetamol, acetylsalicylic acid and caffeine in tablets. *Talanta*, 65: 36-47.
- García C., Díaz F., Zorrilla D., & Cortés R. (2018). Aspectos de seguridad en el tratamiento del dolor con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *Revista de Sanidad Militar*, 72(5-6): 324-331.
- Garrote A. & Bonet R. (2003). El papel de los AINEs en el tratamiento analgésico. *Offarm*, 22(2): 56-62.
- Huayanay-Falconí L. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. *Revista Médica Herediana*, 23(4): 221-222.
- Lindenberg M., Koppb S. & Dressman J. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58: 265–278.
- Markopoulou C., Malliou E. & Koundourellis J. (2005). Content uniformity and dissolution tests of triplicate mixtures by a double divisor-ratio spectra derivative method. *Il Fármaco*, 60: 755-762.
- Medina J., Hurtado M., Cortés A. & Domínguez A. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los aparatos 1 y 4 USP. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas*, 43(3): 72-80.
- Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013, Diario Oficial de la Federación, México, 20/09/2013.
- Sena M. & Poppi R. (2004). N-way PLS applied to simultaneous spectrophotometric determination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34: 27-34.
- Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 11a. Edición. México, Secretaría de Salud.
- Steiner T. (2006). Acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine combination in headache. *Cephalalgia*. 26: 1260-1261.
- Tfelt-Hansen P. (2006). The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. *Cephalalgia*, 26: 1487-1490.

- Toral M., Orellana S., Saldías M. & Soto C. (2009). Estrategias en el desarrollo de métodos analíticos para la determinación simultánea de compuestos orgánicos por espectrofotometría derivada. *Química Nova*, 32(1): 257-262.
- Velázquez O. (2017). Evidencias para el uso combinado de meloxicam –esomeprazol. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36 (1): 26-32.

**Bo. Vo. de los asesores respecto a los contenidos académicos**



---

M. en C. José Raúl Medina López



---

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña