



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**LICENCIATURA  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

## **Proyecto de Investigación**

**"Técnicas electroquímicas para evaluar la  
susceptibilidad oxidativa de los fármacos."**

**Katerin Juliana Hernández Vázquez  
2172029348**

**Asesoras:**

**M. en C. Marcela Hurtado Y de la Peña  
Dra. Georgina Alarcón Angeles**

## **Índice**

1. Introducción
2. Objetivo general
  - 2.1 Objetivos específicos
3. Justificación
4. Metodología
5. Marco Teórico
  - 5.1 Estudios de estabilidad de los fármacos
  - 5.2 Rutas de degradación de los fármacos
    - 5.2.1 Hidrólisis
    - 5.2.2 Fotólisis
    - 5.2.3 Oxidación
  - 5.3 Fármacos susceptibles a la inestabilidad por oxidación
    - 5.4 Método indicador de estabilidad
    - 5.5 Degradación forzada
    - 5.6 Desarrollo y validación de métodos indicativos de estabilidad
    - 5.7 Técnicas analíticas para el análisis de estabilidad
      - 5.8 Fundamentos de las técnicas electroquímicas

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

5.9 Técnicas electroquímicas como alternativas en los estudios de estabilidad y rutas de degradación de fármacos

5.9.1 Oxidación anódica (AO)

5.9.2 Electro-Fenton (EF)

5.9.3 Feto electro-Fenton (PEF)

5.10 Parámetros

5.11 Ejemplos de oxidación de fármacos

6. Conclusión

7. Bibliografía

## **1. Introducción**

La estabilidad de los fármacos es un tema de suma importancia en la investigación y el desarrollo farmacéutico que tiene como finalidad, formular una forma farmacéutica que conserve sus características durante el período denominado útil. La estabilidad de los medicamentos se refiere a la capacidad de estos para mantener las especificaciones físicas, químicas y microbianas que brindan un producto confiable, de buena calidad y eficaz (Aucamp & Milne, 2019). Las pruebas de estabilidad ayudan a establecer las condiciones de almacenamiento, la vida útil y la fecha de caducidad del producto. Para ello existen diversas pautas la más utilizadas son las guías de la ICH, las cuales recomiendan entre los aspectos más importantes contar con métodos analíticos indicativos de estabilidad debidamente validados. Una de las pruebas fundamentales de la validación incluye el parámetro de selectividad del método analítico para resolver entre el fármaco inalterado y los productos de degradación, lo que hace necesario que en la etapa de desarrollo del método analítico se cuente con los productos de degradación de fuentes comerciales o mediante el desarrollo de pruebas de estrés, también conocidas como pruebas de degradación forzada. Los estudios de degradación forzada consisten en someter a condiciones drásticas de acidez, basicidad, oxidantes y temperatura, al fármaco con la finalidad de provocar una degradación del 10 al 30% de esta forma es posible identificar y conocer el perfil de degradación del fármaco y contar con los productos de degradación para el desarrollo del método analítico (Sengupta et al, 2018).

Una alternativa para la evaluación de la oxidación forzada la representan los procesos electroquímicos avanzados de oxidación (EAOP por sus siglas en inglés) que

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

consiste en la generación *in situ* de productos de oxidación (He et al, 2019). Se caracterizan por poseer una alta compatibilidad medioambiental, ya que utiliza como reactivo al electrón, es de fácil uso y segura por realizarse en condiciones ambientales. Los EAOP se han desarrollado como técnicas que involucran la generación de diferentes especies reactivas, por lo que pueden degradar cualquier contaminante orgánico a través de procesos de oxidación (Ganiyu et al, 2020).

En este trabajo se realiza una revisión exhaustiva y actualizada de lo que se ha reportado sobre los procesos electroquímicos avanzados de oxidación aplicadas en la evaluación de la susceptibilidad oxidativa de los fármacos que han sido utilizadas como una sustitución o complemento de las pruebas de degradación forzada para oxidación.

### **2. Objetivo general**

Realizar una revisión bibliográfica del uso de la electroquímica para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos y la generación de productos de degradación de fármacos.

#### **2.1 Objetivos Específicos:**

- Describir el propósito de las pruebas de estrés recomendadas.
- Realizar una revisión bibliográfica de las rutas de degradación más frecuentes de los fármacos.
- Resumir e identificar las diferentes técnicas electroquímicas aplicadas en análisis de estabilidad para la evaluación de la ruta de degradación oxidativa de los fármacos.

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

- Delimitar las técnicas electroquímicas.
- Revisar los sistemas experimentales requeridos para la aplicación de las técnicas electroquímicas.
- Hacer una relación pormenorizada de las ventajas de las técnicas electroquímicas.

### **3. Justificación**

La estabilidad de un medicamento constituye un atributo de calidad fundamental de los medicamentos, por lo que, los estudios de estabilidad forman parte integral del desarrollo farmacéutico (a. Torres et al, 2015). La finalidad de este tipo de estudios es establecer la vida útil de los medicamentos, así como las condiciones adecuadas de su almacenamiento (ICH, 2003), de acuerdo con la susceptibilidad mostrada en las pruebas de estrés (a. Torres et al, 2015). La degradación oxidativa es una de las causas de inestabilidad en los fármacos más frecuente, por lo que su evaluación en pruebas de estrés es obligada, para la cual se utiliza comúnmente reactivos como el peróxido de hidrógeno en combinación con diferentes temperaturas, las cuales a menudo no son selectivas, produciendo mezclas de productos oxidados (Harmon, 2005).

Una alternativa para evaluar la susceptibilidad a la degradación oxidativa son las técnicas electroquímicas, por lo que se pueden usar como una condición de stress oxidativo, permitiendo la síntesis de miligramos de los compuestos oxidados, para su consecuente caracterización, además permite establecer el mecanismo y la ruta de oxidación, de forma selectiva (c.Torres et al, 2015).

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

Usualmente en la obtención de productos de oxidación de las sustancias, se utiliza la electrólisis la cual permite a través de la aplicación de un potencial controlado inducir la degradación de las sustancias, y en conjunto con otras técnicas electroquímicas como voltamperometría es posible determinar las posibles reacciones y rutas de degradación oxidativa, así como caracterizar y cuantificar (Bal, 2019).

Recientemente, se ha encontrado que los procesos electroquímicos avanzados de oxidación (EAOP) son capaces de mineralizar cantidades de micro contaminantes orgánicos o transformarlos en sustancias fáciles de degradar (Bensalah et al, 2020) y una ventaja de estos procesos es que pueden integrarse fácilmente con otros procesos (Souzaa et al, 2021).

Entre las ventajas del uso de los EAOP es utilizar técnicas de ~~su~~ bajo costo, debido a su extraordinaria reactividad y alta eficacia energética (Ganesan et al, 2019), por lo que es una estrategia beneficiosa y ecológica en la síntesis orgánica que puede minimizar los residuos químicos y los contaminantes (Pakravanab et al, 2021).

Es por ello que, en este trabajo se abordará una revisión exhaustiva de las técnicas electroquímicas como una alternativa para 1) evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos. 2) investigar las rutas de degradación oxidativa de fármacos, 3) evaluar los productos de la degradación.

### **4. Metodología**

Se realizará una investigación bibliográfica para el trabajo de investigación documental, por lo que se utilizarán bases de datos como, BidiUAM, ScienceDirect, ScienceDirect Freedom Collection, SciFinder, Scielo, etc.

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

La búsqueda de artículos será considerada a partir del año 2015 al 2022. Las palabras clave que serán incluidas en la búsqueda en inglés y en español son: degradación oxidativa, degradación de fármacos, oxidación de fármacos, estabilidad de fármacos, oxidación electroquímica, procesos electroquímicos avanzados de oxidación, electrólisis. La selección de artículos será de acuerdo con la disponibilidad, importancia (número de citas) y editoriales de prestigio.

Se buscará la autorización del uso de la información a través de la solicitud de permisos a las editoriales.

### **5. Marco Teórico**

#### **5.1 Estudios de estabilidad de los fármacos**

Los estudios de estabilidad de los fármacos son de suma importancia en el área del desarrollo y la investigación farmacéutica (Aucamp & Milne, 2019), ya que estos deben proporcionar datos de estabilidad del principio activo (API) así como del producto farmacéutico terminado (FPP). Los estudios de estabilidad se basan en las guías y recomendaciones de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) donde se describen las condiciones de pruebas para nuevos fármacos y para productos, Q1A (R2) (Zilker et al, 2019), para evaluar la estabilidad del fármaco y el producto farmacéutico considerando la influencia de los factores ambientales de impacto significativo, temperatura, humedad y luz (b.Torres et al, 2016). Esto con el objetivo final de lograr una formulación estable durante el periodo de almacenamiento indicado.



## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

La estabilidad es un factor esencial de calidad, seguridad y eficacia del fármaco (Kamberi & Rapoza, 2016). La definición de estabilidad de un medicamento es la capacidad para mantener las especificaciones físicas, químicas, microbianas y toxicológicas en un sistema de cierre específico durante el tiempo de almacenamiento y el uso del paciente (Aucamp & Milne, 2019).

### **5.2 Rutas de degradación de los fármacos**

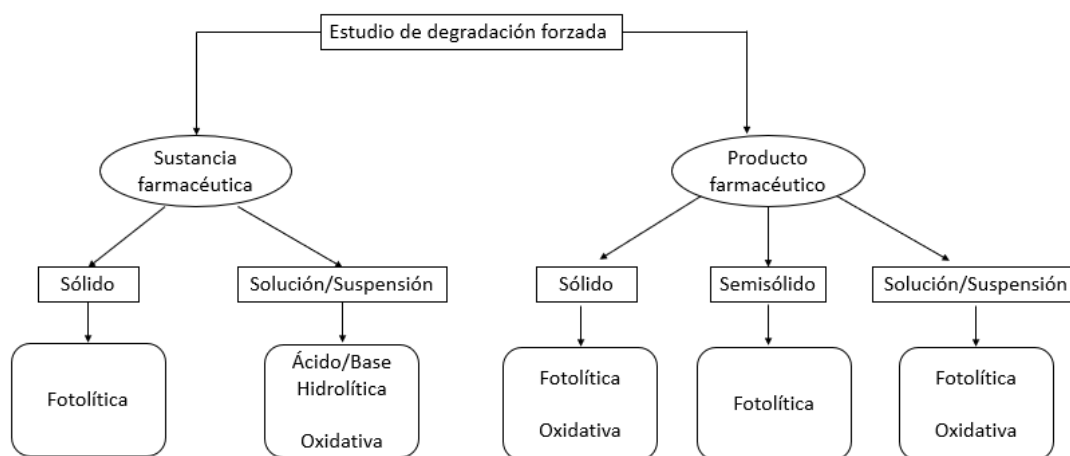
Todo proceso de evaluación relacionado con la estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico se constituye de diferentes pruebas, donde los resultados establecen si el Ingrediente Farmacéutico Activo (API) es química y físicamente estable (Jamrógiewicz & Pieńkowska, 2019).

Es fundamental tener conocimiento sobre la influencia de los factores ambientales como el calor, la humedad y la luz, sobre la estabilidad de los fármacos y los medicamentos, ya que esto es la clave para indicar y proporcionar el empaque y las condiciones de almacenamiento adecuadas, así como las condiciones de los estudios definitivos para establecer la vida útil de un producto farmacéutico (Sengupta et al, 2018). Es por ello que todo proceso de evaluación relacionado con la estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico se constituye de diferentes etapas, donde los resultados permiten tener un amplio conocimiento de las características y susceptibilidad del Ingrediente Farmacéutico Activo (API) (Jamrógiewicz & Pieńkowska, 2019).

Los estudios de pruebas de estrés, es una etapa importante del proceso antes mencionado, son utilizadas para la evaluación de la estabilidad intrínseca de una

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

sustancia. Estas pruebas de estrés proporcionan información sobre la estabilidad del fármaco, ayudando así en el desarrollo y validación de métodos indicadores de estabilidad mediante la producción de muestras que contienen niveles elevados de degradantes importantes (b.Torres et al, 2016). Las pruebas de estrés muestran una metodología en la que exponen el fármaco a condiciones de degradación farmacéutica (hidrolítica, oxidativa y fotolítica) (b.Torres et al, 2016). La elección de las condiciones de estrés debe ser coherente con la descomposición del producto en las condiciones normales de fabricación, almacenamiento y uso que son específicas en cada caso. Como ejemplo, el esquema 1 muestra un protocolo de las condiciones de degradación utilizadas para la sustancia y producto farmacéutico en sus diferentes formas farmacéuticas (Blessy et al, 2014).

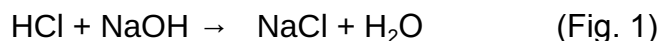


**Esquema 1.** Diagrama de flujo tomado de Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review (2014).

### 5.2.1 Hidrólisis

La hidrólisis es un proceso químico que incluye la descomposición de un compuesto químico por reacción de agua (Figura 1). Según la teoría de Brønsted y Lowry, se considera una reacción ácido-base de transferencia de protones en la que el agua puede captar protones (forma  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) o cederlos (forma  $\text{OH}^-$ ) (Larousse, 2015). La hidrólisis radica en el rompimiento de enlaces peptídicos que unen a los aminoácidos que conforman a las proteínas (Gaviria et al, 2015).

Este es un método eficaz para alterar las propiedades de los productos modificando su estructura primaria y a su vez, sus propiedades físicas, químicas y funcionales. Por lo tanto, los responsables de esta reacción son la humedad y la concentración del agua (Gao et al, 2019).



Al ser la hidrólisis una de las reacciones químicas de degradación más común en un amplio rango de pH. El estudio hidrolítico en condiciones ácidas o básicas implica la catálisis de grupos funcionales ionizables presentes en la molécula. Por ello, las pruebas de estrés con ácido y/o base implican la degradación forzada de una sustancia farmacológica por exposición a las condiciones ácidas o básicas que generan degradantes primarios en el rango deseable y, dependiendo de la estabilidad del fármaco se hace la selección del tipo y las concentraciones de ácido o base. Por ejemplo, para una hidrólisis ácida se puede hacer uso del ácido clorhídrico o ácido sulfúrico (0.1-1.0 M), mientras que para una hidrólisis básica se hace uso de hidróxido

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

de sodio o hidróxido de potasio (0.1-1.0 M). Si los compuestos para las pruebas de estrés resultan poco solubles en agua se puede hacer uso de un codisolvente. La selección de este codisolvente se basa en la estructura del fármaco (Blessy et al, 2014).

Las pruebas de estrés se inician por lo general a una temperatura ambiente y, si no hay degradación, se aplica una mayor temperatura (entre 50-70°C) (Blessy et al, 2014).

### **5.2.2 Fotólisis**

Los compuestos orgánicos en los diversos sistemas naturales experimentan a menudo diversas vías de atenuación, como la hidrólisis, sin embargo, existen otras vías de degradación, como la fotólisis (Kurtz et al, 2021). La fotólisis es la ruptura de enlaces químicos inducida por la absorción de radiación (Gbeddy et al, 2020), lo que se refiere a la descomposición de una sustancia en unidades más sencillas, esto debido a la absorción de luz llevando a cabo la ruptura de enlaces químicos por causa de la energía radiante. Por consiguiente, los responsables de este mecanismo es la luz solar (Kurtz et al, 2021).

Con base a la ICH Q1B Stability Testing: Photostability testing of new drug Substances and products Q1B (1996) esta prueba puede involucrar dos formas, la sustancia farmacológica sola y/o en soluciones/suspensiones simples para validar los procedimientos analíticos y el producto farmacéutico. En los estudios de sustancia farmacológica sola y/o en soluciones/suspensiones simples, las muestras deben de estar en recipientes químicamente transparentes e inertes, donde se puede usar una

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

variedad de condiciones de exposición, según la fotosensibilidad de la sustancia farmacológica involucrada y la intensidad de las fuentes de luz utilizadas. Mientras que para los estudios sobre productos farmacéuticos deben llevarse a cabo de manera secuencial, comenzando con la prueba del producto completamente expuesto y luego progresando según sea necesario hasta el producto en el paquete inmediato y luego en el paquete de comercialización. Las pruebas deben progresar hasta que los resultados demuestran que el medicamento está adecuadamente protegido de la exposición a la luz.

Las pruebas de fotoestabilidad de las sustancias farmacéuticas deben ser evaluadas para demostrar que una exposición a la luz no produce un cambio inaceptable. Estos estudios son realizados para generar degradantes primarios de la sustancia farmacológica mediante la exposición a condiciones de luz UV o luz fluorescente (Blessy et al, 2014).

### **5.2.3 Oxidación**

Las reacciones oxidativas se encuentran entre las vías de degradación más comunes para los productos farmacéuticos (a.Torres et al, 2015) causando así la inestabilidad farmacéutica (b. Torres et al, 2016), por lo que en ocasiones puede ser difícil de imitar utilizando métodos químicos, esto debido a las diferentes especies reactivas de oxígeno así como a los complejos mecanismos oxidativos implicados (b. Torres et al, 2016). La oxidación es la reacción en la que una sustancia pierde electrones (se opone a la reducción, que es la ganancia de electrones). La oxidación está asociada a la pérdida de electrones y a un aumento del número de oxidación

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

(Larousse, 2015). Por tanto, el responsable de este mecanismo es el oxígeno, siendo así una reacción orgánica de oxidación-reducción que depende de la concentración de  $O_2$ .

Uno de los agentes oxidantes que se usa para la oxidación de sustancias farmacológicas en los estudios de degradación forzada es el peróxido de hidrógeno, pero también se pueden usar los iones metálicos, oxígeno e indicadores de radicales. Por ello, la selección, concentración y condición de un agente oxidante va a depender del fármaco. La degradación oxidativa de la sustancia farmacéutica implica un mecanismo de transferencia de electrones para formar aniones y cationes reactivos (Blessy et al, 2014).

Sin embargo, en ocasiones imitar estos métodos químicos resulta difícil debido a las diferentes especies reactivas de oxígeno y a los complejos mecanismos oxidativos implicados (b. Torres et al, 2016).

De modo que se han implementado nuevas metodologías para la obtención de productos de degradación oxidativa y que además resulten técnicas más rápidas.

Un ejemplo del mecanismo de la degradación oxidativa, comienza inicialmente con la reacción de radicales, donde la amina reacciona con el oxígeno disuelto que se origina en el gas de combustión, de esta manera las reacciones (localizadas en la parte terminal de la cadena polimérica (Jablonsky & Šima, 2021)) son catalizadas por metales disueltos como el hierro y/o el cobre, ya que estos en los últimos años han demostrado en estudios de laboratorio un aumento en las tasas de degradación (Buvik et al, 2021).

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

La siguiente tabla muestra los agentes responsables en las tres vías de degradación de productos farmacéuticos.

**Tabla 1.** Agentes relacionados al tipo de degradación.

Tipo de degradación	Agentes responsables
Hidrolítica	Humedad; Agua
Fotolítica	Luz
Oxidativa	Oxígeno

### 5.3 Fármacos susceptibles a la inestabilidad por oxidación

Las autoridades reguladoras solicitan a los fabricantes farmacéuticos los datos de estabilidad del API y del producto farmacéutico terminado (FPP) para la autorización comercial de los productos.

La aparición de inestabilidades químicas, físicas y microbiológicas se ve afectada por factores ambientales durante el almacenamiento, por ejemplo, calor, humedad relativa, luz y oxígeno. Estas reacciones comunes de degradación que ocurren durante el almacenamiento son hidrólisis, fotólisis y oxidación. Los procesos de oxidación generalmente son desencadenados por el oxígeno y la exposición de la luz. Existen diversos fármacos que son susceptibles a la inestabilidad por oxidación, comúnmente aquellos compuestos que contengan una estructura catecol como la epinefrina, la norepinefrina y la isoprenalina son susceptibles a los procesos oxidativos (Zilker et al, 2019). Otro ejemplo de fármaco susceptible a la oxidación es la Olanzapina, que es un antipsicótico (Rao et al, 2011).

#### **5.4 Método indicador de estabilidad**

Un método indicador de estabilidad (MIE) se define como un procedimiento analítico que es utilizado para cuantificar la disminución en la cantidad del API en el producto farmacéutico que mide con precisión los cambios en la concentración de ingredientes activos sin interferencia de productos de degradación, impurezas ó excipientes (Blessy et al, 2014).

El desarrollo de un MIE es la base para los estudios de preformulación, y los estudios de estabilidad, para avanzar hacia el desarrollo farmacéutico con calidad por diseño (Blessy et al, 2014).

#### **5.5 Degradación forzada**

La degradación forzada es el proceso que a condiciones severas involucra la degradación de un principio activo con la finalidad de generar productos de degradación que son estudiados para conocer la estabilidad de una molécula (Delgado, 2020).

Conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) (2016) la degradación forzada se implementa para obtener datos sobre los productos y mecanismos de descomposición de la sustancia y verificar la aptitud de los métodos analíticos propuestos, donde su naturaleza dependerá del tipo de sustancia. Estos ensayos se pueden realizar en un único lote según las condiciones elegidas para el estudio.



## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

Por lo tanto, los estudios de degradación forzada son un requisito reglamentario durante el desarrollo de un fármaco, además ayudan a generar degradantes en un periodo de tiempo corto.

La Q1B de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (1996) menciona que estos estudios se llevan a cabo normalmente en la fase de desarrollo farmacéutico y evalúan la sensibilidad del material para fines de desarrollo del método o para la elucidación de la vía de degradación.

### **5.6 Desarrollo y validación de métodos indicativos de estabilidad**

La Food and Drug Administration (FDA) define un método indicativo de estabilidad como un método analítico cuantitativo que se basa en las propiedades químicas, biológicas y estructurales de un ingrediente activo de un producto farmacéutico a manera de distinguir de los productos de degradación el principio activo. Estos métodos indicativos de estabilidad son importantes ya que detectan los cambios de las propiedades químicas, físicas o microbiológicas del fármaco con respecto al tiempo (IVT NETWORK, 2014); su objetivo es el monitoreo de los resultados durante los estudios de estabilidad (APi, 2021). El desarrollo de estos métodos asegura que las condiciones seleccionadas son las ideales para el API.

Las pautas internacionales para las pruebas de estabilidad han sido establecidas por la ICH y la OMS, por lo que, las autoridades de cada país utilizan las o pautas principales las de la ICH para desarrollar, modificar y personalizar sus requisitos locales de pruebas de estabilidad de los medicamentos (Bajaj & Singh, 2018).

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

Además, la ICH crea guías para la evaluación de la estabilidad que van de la Q1A a Q1F y Q5C para productos biotecnológicos, donde se instauran los requisitos y las pruebas a realizar para los productos farmacéuticos. Estas guías contemplan:

- Pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y productos. Q1A (R2)
- Pruebas de foto-estabilidad de nuevos fármacos y productos. Q1B
- Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación. Q1C
- Diseños de análisis de extremos y de matriz para pruebas de estabilidad de nuevos fármacos y productos. Q1D.
- Evaluación de datos de estabilidad. Q1E
- Paquete de Datos de Estabilidad para Solicitudes de Registro en Zonas Climáticas III y IV. Q1F
- Calidad de Productos Biotecnológicos: Pruebas de Estabilidad de Productos Biotecnológicos/Biológicos Q5C.

Mientras que las pautas de estabilidad emitidas por la OMS que establecen los requerimientos necesarios para la estabilidad de los medicamentos son:

- Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias farmacológicas bien establecidas en formas de dosificación convencionales.
- Pruebas de Estabilidad de Ingredientes Farmacéuticos Activos y Productos Farmacéuticos Terminados.

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

- Directrices sobre la evaluación de la estabilidad de las vacunas.
- Establecimiento de la estabilidad de un diagnóstico in vitro para la precalificación de la OMS.
- Directrices sobre la evaluación de la estabilidad de las vacunas para su uso en condiciones de temperatura controlada prolongada.

### **5.7 Técnicas analíticas para el análisis de estabilidad**

Uno de los objetivos de las directrices y requisitos establecidos es el garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, mediante la identificación y cuantificación de las sustancias activas hasta el rastreo de impurezas, por medio de diversas técnicas analíticas que favorecen tiempos y costos de análisis para mejorar el rendimiento y disminuir la huella ecológica.

- a) **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):** Esta técnica avanzada de cromatografía líquida es utilizada para separar la mezcla compleja de moléculas que se encuentran en los sistemas químicos y biológicos, con la finalidad de reconocer mejor el papel de las moléculas individuales (Siddiqui et al, 2017). El proceso de separación de los componentes de la muestra implica interacciones químicas y físicas con las partículas de la fase estacionaria. Los componentes separados son detectados al final de la columna por el detector en forma de cromatograma líquido (Deshpande, 2020). Esta técnica consta de varias ventajas como, alta velocidad, eficiencia, sensibilidad y es muy superior a la cromatografía líquida simple (Siddiqui et al, 2017).

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

La HPLC se puede aplicar para la separación de compuestos no volátiles como aspirina, ibuprofeno, acetaminofén y luego para la separación de sales como cloruro de sodio, fosfato de potasio, así como, aplica para la separación de polímeros orgánicos, hidrocarburos pesados, productos naturales, compuestos térmicamente inestables y enzimas. Por ende, esta técnica se usa ampliamente para el análisis cualitativo y cuantitativo de diferentes tipos de productos farmacéuticos debido a su sensibilidad (Deshpande, 2020).

El sistema de detección de HPLC puede detectar todos los componentes de la mezcla, en este caso, el detector ultravioleta (UV) es el más utilizado para el HPLC. Este detector UV de arreglo de diodos puede analizar varias longitudes de onda simultáneamente al proporcionar múltiples programadores de longitud de onda en el software de HPLC (Siddiqui et al, 2017).

**b) Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier:** La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica de vibración que utiliza radiación infrarroja para vibrar y absorber los enlaces moleculares en su muestra absorbida (Dong et al, 2023).

Esta técnica se emplea en las muestras a través de la transmisión, reflectancia o transflectancia, y los datos espectrales adquiridos se utilizan para ayudar en la identificación de la composición química de la muestra. Además, se usa para análisis cualitativos y cuantitativos de materiales orgánicos e inorgánicos que registra una información electroquímica compuesta por las intensidades de absorción para cada número de onda del espectro infrarrojo medio (Lilo et al, 2022).

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

Asimismo, esta técnica es favorable debido a que es una técnica fácil, barata, precisa y no requiere métodos de preparación extendidos de muestras o productos químicos adicionales. Así como diferenciar clases de grupos funcionales, la estructura de los enlaces dentro de los compuestos y su conformación, lo que la hace útil en la identificación y cuantificación de compuestos (Krysa et al, 2022).

**c) Espectroscopia Raman:** La espectroscopia Raman es una técnica espectroscópica vibracional que interroga materiales a nivel molecular a través de la interacción de la luz monocromática de una fuente láser con enlaces moleculares, que permite la detección y discriminación entre pigmentos microbianos de diferentes orígenes, incluidos carotenoides, clorofilas y pigmentos no fotosintéticos violetas y marrones que se encuentran con menos frecuencia. Además es una herramienta analítica rápida, simple y directa que ha sido apreciada por microbiólogos y químicos (Jehlička et al, 2022). La técnica Raman ha demostrado ser una técnica sustituta para proporcionar un análisis no destructivo, rápido y preciso, factible y directo (Buckley & Matousek, 2011). Por ello se puede utilizar para estudiar procesos electroquímicos al revelar los niveles de Fermi de la superficie de los electrodos, que son un tipo de medida de la energía electrónica de equilibrio de un material sólido (Ohtan, 2011).

**d) Difracción de rayos X :** La técnica de difracción de rayos X (XRD) es una de las técnicas más comunes y no destructivas, consideradas una herramienta útil para determinar estructuras carbonosas. XRD proporciona evidencia de estructuras a granel en varias dimensiones (Schlögl, 2009), por ello, este método puede

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

evaluar los parámetros de apilamiento y cristalino de moléculas de agregados de asfaltenos a través de curvas cuantitativas (Sadeghtabaghi et al, 2021), midiendo así los parámetros cristalinos estructurales de materia orgánica amorfa a través de posiciones de picos detectados y sus intensidades (Bergslien, 2022). Esta técnica resulta ventajosa debido a la gran determinación del tamaño celular, la distancia entre capas aromáticas, cadena alifáticas, que están definidos por la intensidad y la posición (Sadeghtabaghi et al, 2021).

- e) Calorimetría diferencial de barrido:** La técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) es un análisis térmico utilizado para estudiar la transformación de fase en el cambio de temperatura. Con esta técnica se determina el cambio de entalpía de un material en el modo de flujo de calor o en el modo de compensación de potencia. Además permite estudiar el cambio de propiedades físicas y químicas en función de la temperatura, así como determinar la capacidad calorífica, y es especialmente sensible a procesos exotérmicos y endotérmicos (Yang & Hedin, 2022). La DSC es la técnica de elección farmacéutica debido a su capacidad para proporcionar información detallada sobre las propiedades físicas y energéticas de una sustancia (Dorothee et al, 1999).
- f) Análisis termogravimétrico:** El análisis termogravimétrico es una de las técnicas analíticas más utilizadas para verificar la estabilidad térmica de polímeros, cargas y compuestos (Pal et al, 2022). La técnica TG determina la pérdida por secado, es decir, determina el cambio de masa de una muestra con respecto al aumento de temperatura, que a su vez refleja acciones físicas y

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

químicas que incluyen absorción, desorción, descomposición, oxidación, reducción, etc. (Yang & Hedin, 2022). Este método se valida en términos de precisión, exactitud, robustez y límite de cuantificación. Además, es una técnica muy eficiente para la validación del secado, la molienda y el análisis de estabilidad (Deshpande, 2020). Por lo tanto, existen ventajas asociadas con TG como, la facilidad, la velocidad y la capacidad de acomodar cantidades de muestra variables (Mansa & Zou, 2021).

### **5.8 Fundamentos de las técnicas electroquímicas**

Las técnicas electroquímicas tienen como fundamento basarse en las propiedades eléctricas que poseen los analitos cuando se encuentran en disolución (Bermejo & Moreno, 2014), además se pueden utilizar de forma independiente o en combinación con métodos de detección óptica (Huang et al, 2021).

La efectividad de estas técnicas dependen de la naturaleza del material del ánodo, ya que determina el tipo de oxidantes electrogeneradores. EO es una técnica de tratamiento muy popular en la oxidación de fármacos que cuenta con múltiples ventajas (Cuadro 1) que favorecen así el uso de esta. Por otra parte, EO, desde el punto de vista de la literatura, es una técnica de descontaminación prometedor y efectivo, ya que representa un avance en el uso de nuevas tecnologías que tienen como finalidad mejorar el desarrollo de los procesos innovadores o métodos combinados con efectos menos nocivos, es decir, una protección ambiental integrada en los procesos (Rodríguez-Narváez et al, 2021).

**Cuadro 1. Ventajas de técnicas electroquímicas.**

- Herramientas útiles para caracterizar las propiedades superficiales de los minerales\*
- Sencillez en tecnología electrolítica y producción de oxidantes\*
- Son técnicas ecológicas\*\*.
- Método rápido y limpio para la síntesis de degradantes en comparación con los métodos tradicionales\*\*

\*c. Wang & Zeng, 2020 \*\*Rodríguez-Narváez et al, 2021

### **5.9 Técnicas electroquímicas como alternativas en los estudios de estabilidad y rutas de degradación de fármacos**

La oxidación electroquímica es una técnica que logra la degradación orgánica a través de la transferencia de electrones, sin la adición de productos químicos (a. Wang et al, 2021). Estos procesos involucran la generación de diferentes especies reactivas que pueden degradar oxidativamente cualquier clase de compuestos orgánicos, caracterizándose así por una alta compatibilidad medioambiental por el uso de un reactivo muy limpio, el electrón (Ganiyu et al, 2020). Es por esta razón que una de las ventajas de esta técnica es su alta eficiencia, seguridad y limpieza, por ello se está convirtiendo en una técnica de confianza (a. Wang et al, 2021).

Los procesos electroquímicos avanzados de oxidación (EAOP) son tecnologías novedosas que han atraído la atención porque pueden producir oxidantes ( $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) *in situ* (b. Wang et al, 2021).

Los EAOP incluye varios procesos como son la peroxi-coagulación, Fered-Fenton y sono electro-Fenton; no obstante, las más populares son la oxidación anódica (AO), oxidación anódica con  $\text{H}_2\text{O}_2$  electrogenerado (AO- $\text{H}_2\text{O}_2$ ), electro-Fenton



(EF), electro-Fenton heterógeno (HEF), fotoelectro-Fenton (PEF) y el proceso fotoelectro-Fenton solar (SPEF) (Titchou et al, 2021).

### **5.9.1 Oxidación anódica (AO)**

Uno de los EAOP más utilizados para la degradación de compuestos orgánicos es la oxidación anódica (AO) (Klavarioti et al, 2009).

Este proceso electroquímico es el más simple y se basa en lograr la oxidación/degradación de los compuestos por una oxidación directa en la superficie del ánodo (Feng et al 2013), es decir, pueden oxidarse directamente en la superficie del ánodo por transferencia de electrones y/u oxidarse indirectamente por OH débilmente fisisorbido en la superficie del ánodo, la eficiencia de este depende gran medida de la transferencia de masa de estabilidad, desde la masa a la superficie del ánodo o sus alrededores (Moreira et al, 2017).

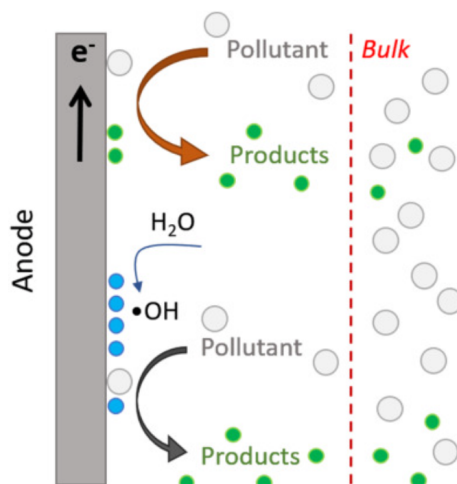
El proceso oxidativo comienza en el ánodo y este puede considerarse como: a) oxidación heterogénea, se refiere a la oxidación de los compuestos después de llegar a la superficie del electrodo a través de una serie de procesos simples, es decir, el transporte desde la mayor parte de la muestra a la superficie del electrodo, adsorción del contaminante y una reacción electroquímica directa junto con una transferencia de electrones al compuesto, y finalmente un proceso de desorción de los productos de oxidación y transporte a la mayor parte del medio; y b) oxidación homogénea, basada en la reacción entre los compuestos con los oxidantes producidos en la superficie del ánodo a partir de los componentes presentes en la solución (Lozano et al, 2022).

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

Cuando estas especies se oxidan directamente en la superficie del ánodo, se produce la formación subsiguiente de especies radicales, las cuales se combinan para producir especies estables. El sulfato, el fosfato y el carbonato son algunos de los aniones que promueven la formación de estos radicales (Sirés et al, 2014).

También, durante el tratamiento de AO se producen con facilidad radicales hidroxilo, que es uno de los oxidantes más fuertes y que ha demostrado ser efectivo en la degradación de contaminantes orgánicos. La formación electroquímica de los radicales hidroxilo se logra principalmente durante las primeras etapas de oxidación del agua o radicales hidroxilo, y debido a la corta vida de los radicales hidroxilo, la oxidación de los compuestos se produce en las proximidades de la superficie del ánodo, de ahí la naturaleza heterogénea del AO (Klavarioti et al, 2009).

Por otro lado, los oxidantes más débiles como el  $\text{H}_2\text{O}_2$  de la dimerización  $\text{OH}^-$  y el  $\text{O}_3$  producido por la descarga de agua en la superficie del ánodo también puede contribuir a la degradación de los compuestos. No obstante, la principal contribución a la eficiencia de eliminación proviene de la interacción de los compuestos y la superficie del ánodo, es decir, la eficiencia de los procesos de oxidación anódica está directamente relacionada con el transporte masivo de los compuestos desde la mayor parte hasta la superficie del ánodo o sus alrededores (Figura 2) (Lozano et al, 2022).



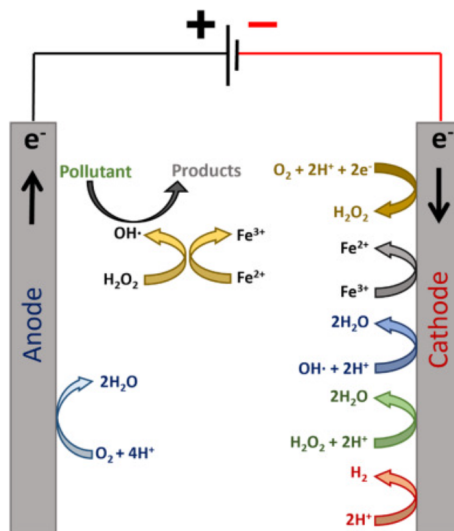
**Figura 2.** Representación esquemática de un proceso genérico de oxidación anódica (AO). Tomado de: Pharmaceuticals and personal care products in water streams: Occurrence, detection, and removal by electrochemical advanced oxidation processes (2022).

Así mismo, se pueden producir oxidantes adicionales en los medios a través de la formación de  $H_2O_2$  por la reducción de oxígeno en la superficie del cátodo, ya que  $H_2O_2$  es un oxidante débil en comparación con  $OH^\cdot$ , se completan eficientemente ambos procesos anódicos. Es por ello que AO es uno de los métodos más sencillos para la degradación de los compuestos orgánicos (Moreira *et al*, 2017, Bilal *et al*, 2020).

Algunos de los antibióticos más estudiados en cuanto a su degradación por AO se encuentra la Amoxicilina (Sopaj *et al*, 2015), cefalor (Kurt, 2020), cefazolina (Sordello *et al*, 2021), sulfonamidas (Fabiańska *et al*, 2014) y trimetoprim (González *et al*, 2011), entre otros.

### 5.9.2 Electro-Fenton (EF)

El proceso electro-Fenton (EF) se basa en la producción electroquímica de  $\text{H}_2\text{O}_2$  más la adición de Fe. En este proceso el  $\text{Fe}^{2+}$  se oxida a  $\text{Fe}^{3+}$  por electrogeneración de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , formando un radical hidroxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ) y un ión hidróxido ( $\text{OH}^-$ ). Esta electrogeneración de  $\text{H}_2\text{O}_2$  principalmente se realiza por la reducción de  $\text{O}_2$  en el cátodo a base de carbono en medio ácido. Simultáneamente el  $\text{Fe}^{2+}$  se regenera a partir de la reducción de  $\text{Fe}^{3+}$  (reducción en el cátodo), por consiguiente, el  $\text{Fe}^{2+}$  actúa como catalizador (Figura 3) (Panizza et al, 2014). En EF los reactivos se generan continuamente con el fin de evitar reacciones de desperdicio. El desempeño de este proceso se relaciona con la aplicación de una corriente adecuada entre electrodos (ánodo y cátodo). Por lo tanto, los electrodos, son los materiales más importantes para realizar un proceso EF: ánodo y cátodo. Es por ello, que los materiales más utilizados como cátodo son los basados en carbono, sin embargo, también se han utilizado cátodos electrodos hechos de diamante dopado con boro (BDD) o Níquel. Estos materiales utilizados como ánodos se dividen en ánodos activos como Pt y ánodos dimensionales estables (DSA), y ánodos no activos como BDD o  $\text{PbO}_2$ . La diferencia entre los ánodos activos y no activos se basa en la cantidad de oxidación de los contaminantes que se producen en la superficie del ánodo ( $\text{OH}^\cdot$ ) generados por la oxidación del agua, siendo mayor para los ánodos no activos (Droguett et al, 2020).



**Figura 3.** Representación esquemática de un proceso EF. Tomado de: Pharmaceuticals and personal care products in water streams: Occurrence, detection, and removal by electrochemical advanced oxidation processes (2022).

A los procesos que requieren una adición externa de catalizador  $\text{Fe}^{2+}$ , se le denomina electro-Fenton homogéneo, donde el catalizador se añade de una forma soluble. Por otro lado, el electro-Fenton heterogéneo utiliza un catalizador sólido para la descomposición de  $\text{H}_2\text{O}_2$  para formar  $\text{OH}^\cdot$  (Lozano et al, 2022).

El proceso EF es útil en la degradación de antibióticos, donde se incluyen: Cefalexina (Droguett et al, 2020), cloranfenicol (García-Segura et al, 2012), ciprofloxacina (d. Wang et al, 2018), metronidazol (Pérez et al, 2015), sulfanilamida (El-Ghenymy et al, 2013) y tianfenicol (Thiam et al, 2020).

### 5.9.3 Feto electro-Fenton (PEF)

La EF asistida por UV es conocida como fotoelectrón-Fenton (PEF), en la que los complejos de  $\text{Fe}^{3+}$  firmados se foto-exitan para producir tanto  $\text{Fe}^{2+}$  como  $\text{OH}^\cdot$ ,

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

umentando de tal manera la eficacia. En el proceso PEF tanto la reacción de Fenton como la electro-generación de  $H_2O_2$  se realiza bajo irradiación de luz UV, que promueve la generación de  $OH^\cdot$  adicional debido a la fotólisis de los complejos de  $[Fe(OH)]^{2+}$  y  $Fe(III)$  con los ácidos carboxílicos generados (Martínez-Huitle et al, 2015).

El proceso PEF se ha aplicado a la degradación de antibióticos, analgésicos, anestésicos y reguladores de lípidos en sangre (Ganiyu et al, 2018). Dentro de los antibióticos a los que se ha aplicado el proceso se encuentran: Cefalexina (Droguett et al, 2020), tianfenicol (Thiam et al, 2020), cloranfenicol (Garcia-Segura et al, 2012) y ciprofloxacina (Wang et al, 2018).

### 5.10 Parámetros

La degradación con las técnicas EAOP dependen de muchos factores que afectan su efectividad y su tasa cinética. Esos principales parámetros que se ven involucrados son la naturaleza del electrodo, la naturaleza del electrolito de soporte, la concentración inicial del compuesto orgánico, el potencial o corriente aplicado, el flujo del líquido o la velocidad de agitación, el pH y la temperatura (Titchou et al, 2021).

El efecto de la corriente es un parámetro crítico en los EAOP suele ser la corriente aplicada (Moradi et al, 2020). Este parámetro se considera como la fuerza impulsora para la producción de  $H_2O_2$ , la cantidad de radicales  $OH^\cdot$  formados durante la electrólisis y la electro regeneración de  $Fe^{2+}$ . El efecto corriente se encuentra relacionado directamente con el voltaje aplicado en el sistema electroquímico, afectando la eficiencia del proceso y el costo. Por otro lado, aplicar una corriente más alta conducirá a una mayor evolución de oxígeno y producción de hidrógeno, que

### **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

umentará el número de radicales hidroxilos en el medio electrolito, los cuales son los responsables de la degradación (Nidheesh & Gandhimathi, 2012). En los procesos electroquímicos, aplicar un aumento de densidad en la corriente mejora la tasa de oxidación, debido a una mayor producción de radicales OH y a la descarga de compuestos orgánicos en la superficie del electrodo (Heberle et al, 2019).

Por otro lado, los electrolitos de soporte son utilizados en la EAOP con el propósito de facilitar el paso de la corriente eléctrica en la celda electroquímica y así proporcionar la electrogeneración de oxidantes como las especies de cloro activo (Canizares et al, 2006). En algunos casos, dependiendo del tipo de electrolito, se pueden generar diferentes especies reactivas como radical sulfato ( $\text{SO}^4$ ), iones persulfato ( $[\text{S}_2\text{O}_8]^{2-}$ ), especiación de corina activa, oxígeno activo, que se absorben química y físicamente en la superficie del ánodo o se liberan en la solución a granel. Dichas características dependen del medio de reacción, la constitución del electrodo y las condiciones de operación (Heberle et al, 2019).

Los electrodos basados en materiales a base de carbono son los más usados ya que tienen como característica que actúan como transportadores de electrones, lo que facilita la transferencia de electrones con los fármacos ricos en electrones. Sin embargo, otros electrodos metálicos como Pt,  $\text{IrO}_2$  o  $\text{PbO}_2$  han sido ampliamente usados, por ejemplo, el electrodo de  $\text{PbO}_2$  se ha reportado como ánodo efectivo en los procesos de degradación electroquímica debido a su bajo costo, alta estabilidad y alta actividad catalítica, además ha sido considerado como uno de los electrodos más adecuados para degradar fármacos orgánicos, con el fin de mejorar sus características para la degradación de compuestos orgánicos (He et al, 2018). Asimismo, el diamante

## **Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.**

dopado con boro (BDD) es uno de los ánodos no activos más potentes, teniendo un mayor potencial anódico. Los BDD en comparación con otros ánodos convencionales (Pt, IrO<sub>2</sub>, PbO<sub>2</sub>) son populares en oxidaciones electroquímicas de productos farmacéuticos debido a su estabilidad a la corrosión, alto potencial de exceso de oxígeno (para generar más radicales OH) y superficies inertes (Duan et al, 2020). Teniendo como ventajas sobre otros electrodos su amplia ventana de potencial, alta eficacia de corriente y su alta estabilidad electroquímica (Souza et al, 2016).

Además, la estabilidad depende del pH para los agentes oxidantes en la solución. Como se sabe, la formación de OH<sup>-</sup> se favorece en medios ácidos, por lo tanto, en condiciones de pH más altas se convertirán en sus formas aniónicas, que se caracterizan por una menor capacidad de oxidación (Fu et al, 2022).

Finalmente, otro parámetro involucrado es la temperatura, éste tiene un efecto importante sobre la difusión masiva de partículas, la conductividad de todo el sistema de degradación, las velocidades de reacciones entre contaminantes y los grupos de oxidación. Además, las altas temperaturas pueden mejorar la velocidad de la reacción de oxidación entre los orgánicos y el cloro activo (Moradi et al, 2020).

### **5.11 Ejemplos de oxidación de fármacos**

En la tabla 2 se describen algunos ejemplos de fármacos degradados por los procesos electroquímicos avanzados de oxidación.



**Tabla 2.** Ejemplos de oxidación de fármacos vía electroquímica.

Fármaco	Clase	EAOP	Descripción
Amitriptilina (AMT)	Antidepresivo	AO-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> EF PEF	Este artículo presenta un estudio completo y comparativo sobre la aplicación de tres técnicas electroquímicas en la eliminación del antidepresivo en su forma comercial (Melin et al, 2021).
Hidroxicloroquina (HCQ)	Antipalúdico	Oxidación electroquímica con electrodo BDD.	En este artículo se llevó a cabo la degradación de HCQ en solución acuosa utilizando EAOP (Bensalah et al, 2020).
Sulfametoxazol	Antibiótico	Oxidación electroquímica con electrodo de NCNS-PbO <sub>2</sub>	Se estudió la degradación de sulfametoxazol mediante un electrodo NCNS-PbO <sub>2</sub> (Feng et al, 2022).
Carbamazepina	Anticonvulsivo	Oxidación electroquímica	La degradación del fármaco fue mayor cuando se aplicaron condiciones actuales (Taoufik et al, 2021).
Tetraciclina	Antibiótico	EF	La técnica resultó eficiente para degradar a los antibióticos, conduciendo así a una degradación completa en 24 horas (Taoufik et al, 2021).
Tilosina			
Sulfaquinoxalina			
Aspirina	Analgésico	AO EF	Se discute el interés de utilizar procesos electroquímicos avanzados de oxidación para la eliminación de AINE (Feng et al, 2013).
Ibuprofeno	Antiinflamatorio		
Ketorolaco			
Naproxeno			
Diclofenaco			
Ácido mefenámico			
Paracetamol	Analgésico y antipirético		
Cloroquina	Antiviral	EF	Se investigó la degradación de Cloroquina mediante EF evaluando los efectos del pH, la densidad de corriente y el material anódico sobre la generación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Midassi et al, 2020).

## **6. Conclusión**

Los productos farmacéuticos deben de proporcionar datos de las pruebas de estrés (Hidrólisis, oxidación y fotólisis) tanto del API como del FPP, siguiendo los requisitos establecidos en las directrices de las autoridades reguladoras como ICH, OMS y FDA, para así obtener información necesaria para obtener un producto farmacéutico estable que mantiene las especificaciones físicas, químicas, toxicológicas y microbianas durante su tiempo de almacenamiento, asegurando de esta manera la eficacia, calidad y seguridad del medicamento.

Para la degradación oxidativa hoy en día se han implementado nuevas técnicas electroquímicas que favorecen la degradación oxidativa. Estas técnicas son conocidas como procesos electroquímicos avanzados de oxidación que se encuentran entre los procesos capaces de mineralizar una gran cantidad de compuestos orgánicos o transformarlos en sustancias fáciles de biodegradar de una forma más rápida, ecológica y sencilla. Es por ello por lo que se están volviendo muy populares dentro de las industrias farmacéuticas y otros campos y cada vez más utilizadas como sustitución de las técnicas analíticas convencionales.

Aunque aún no se encuentra mucha información sobre estas técnicas sin duda alguna están siendo estudiadas más a fondo para brindar un mejor conocimiento sobre ellas.

## **7. Bibliografía**

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Acosta, E. G., Benítez, R. B., & Concha, J. L. H. (2015). *Optimización de la hidrólisis enzimática de proteínas presentes en semillas de guandul (cajanus cajan)*. *Biotecnología en el sector agropecuario y agroindustrial*, 13(2), 114-122.
- APi AmbioPharm, Inc. (2021). *What is a stability indicating method (SIM)?*. Recuperado el 14 de junio de 2021 de: <https://www.ambiopharm.com/articles/what-is-a-stability-indicating-method/>
- Aucamp, M., & Milne, M. (2019). *The physical stability of drugs linked to quality-by-design (QbD) and in-process technology (PAT) perspectives*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 139, 105057.
- Bajaj, S., & Singh, S. (Eds.). (2018). *Methods for stability testing of pharmaceuticals*. Humana Press.
- Bal, M. K., Banks, C. E., & Jones, A. M. (2019). *Metabolism mimicry: An electrochemical method for the selective deethylation of tertiary benzamides*. *ChemElectroChem*, 6(16), 4284-4291.
- Bensalah, N., Midassi, S., Ahmad, M. I., & Bedoui, A. (2020). *Degradation of hydroxychloroquine by electrochemical advanced oxidation processes*. *Chemical Engineering Journal*, 402, 126279.
- Bergslien, E. T. (2022). X-ray Diffraction (XRD) evaluation of questioned remains. *Forensic Science International*, 111171.
- Bermejo R., & Moreno A. (2014). *Análisis instrumental*. Editorial Síntesis.
- Bilal, M., Mehmood, S., Rasheed, T., & Iqbal, H. M. (2020). *Antibiotics traces in the aquatic environment: persistence and adverse environmental impact*. *Current opinion in environmental science & health*, 13, 68-74.

### Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Blessy, M. R. D. P., Patel, R. D., Prajapati, P. N., & Agrawal, Y. K. (2014). *Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review*. *Journal of pharmaceutical analysis*, 4(3), 159-165.
- Buckley, K., & Matousek, P. (2011). Recent advances in the application of transmission Raman spectroscopy to pharmaceutical analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 55(4), 645-652.
- Buvik, V., Wanderley, R. R., & Knuutila, H. K. (2021). *Addition of potassium iodide reduces oxidative degradation of monoethanolamine (MEA)*. *Chemical Engineering Science: X*, 10, 100096
- Canizares, P., Paz, R., Lobato, J., Sáez, C., & Rodrigo, M. A. (2006). *Electrochemical treatment of the effluent of a fine chemical manufacturing plant*. *Journal of hazardous materials*, 138(1), 173-181.
- Delgado, D. Q. (2020). *Estudio de estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable mediante degradación forzada (Doctoral dissertation, Pontificia Universidad Católica del Perú-CENTRUM Católica (Perú))*.
- Deshpande, M. M. (2020). Analytical, Bioanalytical, Stability-Indicating Methods: Key Part of Regulatory Submissions. In *Analytical Chemistry-Advancement, Perspectives and Applications*. IntechOpen.
- Dong, L., Duan, X., Bin, L., Wang, J., Gao, Q., Sun, X., & Xu, Y. (2023). Evaluation of Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy with multivariate analysis as a novel diagnostic tool for lymph node metastasis in gastric cancer.

*Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 289, 122209.

- Dorothée S Clas, Chad R. Dalton, Bruno C. Hancock, Differential scanning calorimetry: applications in drug development, *Pharmaceutical Science & Technology Today*, Volume 2, Issue 8, 1999, Pages 311-320, ISSN 1461-5347.
- Droguett, C., Salazar, R., Brillas, E., Sirés, I., Carlesi, C., Marco, J. F., & Thiam, A. (2020). *Treatment of antibiotic cephalexin by heterogeneous electrochemical Fenton-based processes using chalcopyrite as sustainable catalyst*. *Science of the Total Environment*, 740, 140154.
- Duan, P., Gao, S., Lei, J., Li, X., & Hu, X. (2020). *Electrochemical oxidation of ceftazidime with graphite/CNT-Ce/PbO<sub>2</sub>-Ce anode: Parameter optimization, toxicity analysis and degradation pathway*. *Environmental Pollution*, 263, 114436.
- El-Ghenymy, A., Cabot, P. L., Centellas, F., Garrido, J. A., Rodríguez, R. M., Arias, C., & Brillas, E. (2013). *Mineralization of sulfanilamide by electro-Fenton and solar photoelectro-Fenton in a pre-pilot plant with a Pt/air-diffusion cell*. *Chemosphere*, 91(9), 1324-1331.
- Fabiańska, A., Biak-Bielińska, A., Stepnowski, P., Stolte, S., & Siedlecka, E. M. (2014). *Electrochemical degradation of sulfonamides at BDD electrode: kinetics, reaction pathway and eco-toxicity evaluation*. *Journal of Hazardous Materials*, 280, 579-587.
- Feng, J., Tao, Q., Lan, H., Xia, Y., & Dai, Q. (2022). *Electrochemical oxidation of sulfamethoxazole by nitrogen-doped carbon nanosheets composite PbO<sub>2</sub> electrode: Kinetics and mechanism*. *Chemosphere*, 286, 131610.

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Feng, L., van Hullebusch, E. D., Rodrigo, M. A., Esposito, G., & Oturan, M. A. (2013). *Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes. A review*. Chemical Engineering Journal, 228, 944-964.
- FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2016). *Estudios de estabilidad*. Revisado el 03 de junio de 2021 de: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip\\_pages/Farmacopea\\_Vol\\_I/files/assets/basic-html/page405.html](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page405.html)
- Ganesan, S., Amirthalingam, M., Arivalagan, P., Govindan, S., Palanisamy, S., Lingassamy, A. P., & Ponnusamy, V. K. (2019). *Absolute removal of ciprofloxacin and its degraded byproducts in aqueous solution using an efficient electrochemical oxidation process coupled with adsorption treatment technique*. Journal of environmental management, 245, 409-417.
- Ganiyu, S. O., Zhou, M., & Martínez-Huitle, C. A. (2018). *Heterogeneous electro-Fenton and photoelectro-Fenton processes: a critical review of fundamental principles and application for water/wastewater treatment*. Applied Catalysis B: Environmental, 235, 103-129.
- Ganiyu, S. O., Martínez-Huitle, C. A., & Oturan, M. A. (2020). *Electrochemical advanced oxidation processes for wastewater treatment: Advances in formation and detection of reactive species and mechanisms*. Current Opinion in Electrochemistry, 100678.

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Gao, Y., Li, J., Chang, C., Wang, C., Yang, Y., & Su, Y. (2019). *Effect of enzymatic hydrolysis on heat stability and emulsifying properties of egg yolk*. Food Hydrocolloids, 97, 105224.
- Garcia-Segura, S., Garrido, J. A., Rodríguez, R. M., Cabot, P. L., Centellas, F., Arias, C., & Brillas, E. (2012). *Mineralization of flumequine in acidic medium by electro-Fenton and photoelectro-Fenton processes*. Water research, 46(7), 2067-2076.
- Gbeddy, G., Goonetilleke, A., Ayoko, G. A., & Egodawatta, P. (2020). *Transformation and degradation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in urban road surfaces: influential factors, implications and recommendations*. Environmental Pollution, 257, 113510.
- González, T., Domínguez, J. R., Palo, P., Sánchez-Martín, J., & Cuerda-Correa, E. M. (2011). *Development and optimization of the BDD-electrochemical oxidation of the antibiotic trimethoprim in aqueous solution*. Desalination, 280(1-3), 197-202.
- Harmon, P.; Boccardi, G. (2005). *Oxidative susceptibility testing*. In *Pharmaceutical Stress Testing: Predicting Drug Degradation*, Vol. 153; Taylor & Francis Group: London.
- He, Y., Lin, H., Guo, Z., Zhang, W., Li, H., & Huang, W. (2019). *Recent developments and advances in boron-doped diamond electrodes for electrochemical oxidation of organic pollutants*. Separation and Purification Technology, 212, 802-821.

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- He, Y., Wang, X., Huang, W., Chen, R., Zhang, W., Li, H., & Lin, H. (2018). *Hydrophobic networked PbO<sub>2</sub> electrode for electrochemical oxidation of paracetamol drug and degradation mechanism kinetics*. Chemosphere, 193, 89-99.
- Heberle, A. N. A., García-Gabaldón, M., Ortega, E. M., Bernardes, A. M., & Pérez-Herranz, V. (2019). *Study of the atenolol degradation using a Nb/BDD electrode in a filter-press reactor*. Chemosphere, 236, 124318.
- Huang, X., Zhu, Y., & Kianfar, E. (2021). *Nano Biosensors: properties, applications and electrochemical techniques*. Journal of Materials Research and Technology.
- ICH Conferencia Internacional sobre Armonización (1996). *Stability Testing: Photostability Testing of new drug substances and products Q1B*. Recuperado el 03 de junio de 2021 de: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1B%20Guideline.pdf>
- ICH Conferencia Internacional de Armonización (2003), *Guía tripartita armonizada de la ICH. Evaluación de datos de estabilidad Q1E*. Recuperado el 01 de mayo de 2021 de: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163168/Q1E\\_Guideline.pdf\\_ES-MX.PDF](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/163168/Q1E_Guideline.pdf_ES-MX.PDF)
- IVT NETWORK Institute of Validation Technology (2014). *6 components of Using Stability*. Recuperado el 14 de junio de 2021 de: <https://www.ivtnetwork.com/article/6-components-using-stability-indicating-methods>



## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Jablonsky, M., & Šima, J. (2021). *Oxidative degradation of paper—A minireview*. Journal of Cultural Heritage.
- Jamrógiewicz, M., & Pieńkowska, K. (2019). *Recent breakthroughs in the stability testing of pharmaceutical compounds*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 111, 118-127.
- Jehlička, J., Edwards, H. G., & Oren, A. (2022). Analysis of brown, violet and blue pigments of microorganisms by Raman spectroscopy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 146, 116501.
- Kamberi, M., & Rapoza, R. (2016). *Stability testing of drug eluting stents*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 35, 58-68.
- Klavarioti, M., Mantzavinos, D., & Kassinos, D. (2009). *Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes*. Environment international, 35(2), 402-417.
- Krysa, M., Szymańska-Chargot, M., & Zdunek, A. (2022). FT-IR and FT-Raman fingerprints of flavonoids—a review. *Food Chemistry*, 133430.
- Kurt, A. (2020). *Anodic oxidation of cefaclor antibiotic in aqueous solution containing potassium chloride*. Global NEST Journal, 22, 438-445.
- Kurtz, T., Zeng, T., & Rosario-Ortiz, F. L. (2021). *Photodegradation of cyanotoxins in surface waters*. Water Research, 116804.
- Larousse (2015), *Diccionario esencial Química*, Larousse, Primera edición.
- Lilo, T., Morais, C. L., Shenton, C., Ray, A., & Gurusinghe, N. (2022). Revising Fourier-transform infrared (FT-IR) and Raman spectroscopy towards brain cancer detection. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 102785.

### Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Lozano, I., Pérez-Guzmán, C. J., Mora, A., Mahlkecht, J., Aguilar, C. L., & Cervantes-Avilés, P. (2022). *Pharmaceuticals and personal care products in water streams: Occurrence, detection, and removal by electrochemical advanced oxidation processes*. *Science of The Total Environment*, 154348.
- Mansa, R., & Zou, S. (2021). Thermogravimetric analysis of microplastics: A mini review. *Environmental Advances*, 5, 100117.
- Martínez-Huitle, C. A., Rodrigo, M. A., Sirés, I., & Scialdone, O. (2015). Single and coupled electrochemical processes and reactors for the abatement of organic water pollutants: a critical review. *Chemical reviews*, 115(24), 13362-13407.
- Melin, V., Salgado, P., Thiam, A., Henríquez, A., Mansilla, H. D., Yáñez, J., & Salazar, C. (2021). *Study of degradation of amitriptyline antidepressant by different electrochemical advanced oxidation processes*. *Chemosphere*, 274, 129683.
- Midassi, S., Bedoui, A., & Bensalah, N. (2020). *Efficient degradation of chloroquine drug by electro-Fenton oxidation: Effects of operating conditions and degradation mechanism*. *Chemosphere*, 260, 127558.
- Moreira, F. C., Boaventura, R. A., Brillas, E., & Vilar, V. J. (2017). *Electrochemical advanced oxidation processes: a review on their application to synthetic and real wastewaters*. *Applied Catalysis B: Environmental*, 202, 217-261.
- Nidheesh, P. V., & Gandhimathi, R. (2012). *Trends in electro-Fenton process for water and wastewater treatment: an overview*. *Desalination*, 299, 1-15.

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Ohtani B, Chapter 10 - Photocatalysis by inorganic solid materials: Revisiting its definition, concepts, and experimental procedures, Editor(s): Rudi van Eldik, Grażyna Stochel, Advances in Inorganic Chemistry, Academic Press, Volume 63, 2011, Pages 395-430, ISSN 0898-8838.
- Pakravan, N., Beiginejad, H., Shayani-Jam, H., & Paziresh, S. (2021). *Electrochemical oxidation of urazoles in the presence of Meldrum's acid derivatives: Synthesis of new urazole species, experimental and computational study*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 884, 115057.
- Pal T, Pramanik S, Dev Verma K, Zehra-Naqvi S, P.K. Manna, Kamal K. Kar, 6 - Fly ash-reinforced polypropylene composites, Editor(s): Kamal K. Kar, Handbook of Fly Ash, Butterworth-Heinemann, 2022, Pages 243-270, ISBN 9780128176863.
- Panizza, M., Dirany, A., Sirés, I., Haidar, M., Oturan, N., & Oturan, M. A. (2014). *Complete mineralization of the antibiotic amoxicillin by electro-Fenton with a BDD anode*. Journal of Applied Electrochemistry, 44(12), 1327-1335.
- Pérez, T., Garcia-Segura, S., El-Ghenymy, A., Nava, J. L., & Brillas, E. (2015). *Solar photoelectro-Fenton degradation of the antibiotic metronidazole using a flow plant with a Pt/air-diffusion cell and a CPC photoreactor*. Electrochimica Acta, 165, 173-181.
- Rao, P. S., Ray, U. K., Hiriyanna, S. G., Rao, S. V., Sharma, H. K., Handa, V. K., & Mukkanti, K. (2011). *Identification of oxidative degradation impurities of Olanzapine drug substance as well as drug product*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 56(2), 413-418.

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

- Rodríguez-Narváez, O. M., Picos, A. R., Bravo-Yum, N., Pacheco-Alvarez, M., Martínez-Huitle, C. A., & Peralta-Hernández, J. M. (2021). *Electrochemical oxidation technology to treat textile wastewaters*. *Current Opinion in Electrochemistry*, 100806.
- Sadeghtabaghi, Z., Rabbani, A. R., & Hemmati-Sarapardeh, A. (2021). A review on asphaltenes characterization by X-ray diffraction: Fundamentals, challenges, and tips. *Journal of Molecular Structure*, 1238, 130425.
- Schlögl R, Chapter 5 X-ray Diffraction: A Basic Tool for Characterization of Solid Catalysts in the Working State, *Advances in Catalysis*, Academic Press, Volume 52, 2009, Pages 273-338, ISSN 0360-0564.
- Sengupta, P., Chatterjee, B., & Tekade, R. K. (2018). *Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review*. *International journal of pharmaceutics*, 543(1-2), 328-344.
- Siddiqui, M. R., AlOthman, Z. A., & Rahman, N. (2017). Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. *Arabian Journal of chemistry*, 10, S1409-S1421.
- Sirés, I., Brillas, E., Oturan, M. A., Rodrigo, M. A., & Panizza, M. (2014). *Electrochemical advanced oxidation processes: today and tomorrow. A review*. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(14), 8336-8367.
- Sopaj, F., Rodrigo, M. A., Oturan, N., Podvorica, F. I., Pinson, J., & Oturan, M. A. (2015). *Influence of the anode materials on the electrochemical oxidation*

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

*efficiency. Application to oxidative degradation of the pharmaceutical amoxicillin.*

Chemical Engineering Journal, 262, 286-294.

- Sordello, F., Fabbri, D., Rapa, L., Minero, C., Minella, M., & Vione, D. (2021). *Electrochemical abatement of cefazolin: Towards a viable treatment for antibiotic-containing urine.* Journal of Cleaner Production, 289, 125722.
- Souza, F. L., Zougagh, M., Sáez, C., Cañizares, P., Ríos, A., & Rodrigo, M. A. (2021). *Electrochemically-based hybrid oxidative technologies for the treatment of micropollutants in drinking water.* Chemical Engineering Journal, 414, 128531.
- Souza F.L., Saéz C, Lanza M.R.V, Cañizares P, Rodrigo M.A (2016), *The effect of the sp<sup>3</sup>/sp<sup>2</sup> carbon ratio on the electrochemical oxidation of 2,4-D with p-Si BDD anodes,* Electrochimica Acta, Volume 187, , Pages 119-124, ISSN 0013-4686
- Taoufik, N., Boumya, W., Achak, M., Sillanpää, M., & Barka, N. (2021). *Comparative overview of advanced oxidation processes and biological approaches for the removal pharmaceuticals.* Journal of Environmental Management, 288, 112404.
- Thiam, A., Salazar, R., Brillas, E., & Sirés, I. (2020). *In-situ dosage of Fe<sup>2+</sup> catalyst using natural pyrite for thiamphenicol mineralization by photoelectro-Fenton process.* Journal of environmental management, 270, 110835.
- Titchou, F. E., Zazou, H., Afanga, H., El Gaayda, J., Akbour, R. A., Nidheesh, P. V., & Hamdani, M. (2021). *An overview on the elimination of organic*

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

*contaminants from aqueous systems using electrochemical advanced oxidation processes.* Journal of Water Process Engineering, 41, 102040.

- a. Torres, S., Brown, R., Szucs, R., Hawkins, J. M., Zelesky, T., Scrivens, G., ... & Taylor, M. R. (2015). *The application of electrochemistry to pharmaceutical stability testing—Comparison with in silico prediction and chemical forced degradation approaches.* Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 115, 487-501.
- b. Torres, S., Brown, R., Zelesky, T., Scrivens, G., Szucs, R., Hawkins, J. M., & Taylor, M. R. (2016). *Electrochemical oxidation coupled with liquid chromatography and mass spectrometry to study the oxidative stability of active pharmaceutical ingredients in solution: A comparison of off-line and on-line approaches.* Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 131, 71-79.
- c. Torres Susana, Brown Roland, Szucs Roman, Hawkins Joel M, Scrivens Garry, Pettman Ala, Debbie Kraus, Taylor Mark R. (2015), *Rapid Synthesis of Pharmaceutical Oxidation Products Using Electrochemistry: A Systematic Study of N-Dealkylation Reactions of Fesoterodine Using a Commercially Available Synthesis Cell.* Org. Process Res. Dev. 19, 11, 1596–1603
- a. Wang, W., Wang, K., Hao, W., Zhang, T., Liu, Y., Yu, L., & Li, W. (2021). *Preparation of Ti-based Yb-doped SnO<sub>2</sub>-RuO<sub>2</sub> electrode and electrochemical oxidation treatment of coking wastewater.* Journal of Rare Earths.
- b. Wang, X., Li, F., Hu, X., & Hua, T. (2021). *Electrochemical advanced oxidation processes coupled with membrane filtration for degrading antibiotic residues: A*

## Técnicas electroquímicas para evaluar la susceptibilidad oxidativa de los fármacos.

*review on its potential applications, advances, and challenges.* Science of The Total Environment, 146912.

- c. Wang, J., & Zeng, H. (2020). *Recent advances in electrochemical techniques for characterizing surface properties of minerals.* Advances in Colloid and Interface Science, 102346.
- d. Wang, A., Zhang, Y., Zhong, H., Chen, Y., Tian, X., Li, D., & Li, J. (2018). *Efficient mineralization of antibiotic ciprofloxacin in acid aqueous medium by a novel photoelectro-Fenton process using a microwave discharge electrodeless lamp irradiation.* Journal of hazardous materials, 342, 364-374.
- Yang J, Hedin N, Chapter 29 - Advances of lab-scale analytical methods for solidification/stabilization technologies, Editor(s): Daniel C.W. Tsang, Lei Wang, Low Carbon Stabilization and Solidification of Hazardous Wastes, Elsevier, 2022, Pages 483-495,ISBN 9780128240045.
- Zilker, M., Sörgel, F., & Holzgrabe, U. (2019). *A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates.* Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 166, 222-235.