

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de Actividades del Servicio Social: Validación y aplicación de un método analítico para determinar derivados del ácido aril-propiónico mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud.

Presenta:

Delgado López Alfredo Matrícula: 2173027428

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 de la UAM-X.

Fecha de inicio del proyecto: 31/01/2022

Fecha de término del proyecto: 31/07/2022

Julio 2024

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	5
Ibuprofeno	5
HPLC	7
OBJETIVOS	8
General	8
Específicos	8
DESARROLLO EXPERIMENTAL	9
Producto	9
Material, reactivos y equipos	9
Condiciones cromatográficas	10
Curvas de calibración estándar	11
Perfil de disolución	11
Validación del método para disolución de Ibuprofeno	12
RESULTADOS	13
Validación del sistema de Ibuprofeno	13
Linealidad y precisión	13
Validación del producto	16
Perfil de disolución (Disolutor de flujo continuo)	16
.....	16
Validación del sistema y perfil de disolución mediante HPLC	17
DISCUSIÓN	18
OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS	20
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS	22
INTRODUCCIÓN	25
OBJETIVOS	26
General	26
Específicos	26
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS	28

INTRODUCCIÓN

De manera rutinaria la cuantificación de los fármacos disueltos a partir de formas farmacéuticas sometidas a pruebas de disolución es llevada a cabo mediante espectrofotometría. Esta técnica permite obtener resultados reproducibles y confiables regularmente. Sin embargo, ciertas características de las formulaciones presentan interferencias significativas que requieren la separación selectiva del compuesto de interés, en estos casos la técnica a seleccionar es la cromatografía de líquidos de alta resolución. Algunas formulaciones analgésicas que utilizan derivados del ácido aril-propiónico, presentan esta característica de interferencias, por lo que se requiere realizar los estudios de disolución utilizando un método cromatográfico para la cuantificación. Para tal fin es necesaria la adaptación de los métodos previamente desarrollados a la formulación en estudio y su validación. Es fundamental evaluar la funcionalidad del método en los estudios de disolución y en la formulación específica motivo del trabajo. Una de las líneas de investigación del laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia de la UAM Xochimilco, está enfocada a la evaluación de la calidad biofarmacéutica de medicamentos genéricos y al desarrollo y optimización de métodos analíticos aplicables a las diferentes situaciones que la evaluación biofarmacéutica requiera. En el laboratorio se cuenta con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución y un disolutor con lo que será posible desarrollar el presente trabajo y documentar la disolución de al menos un derivado del ácido aril-propiónico en productos farmacéuticos.

La cromatografía de líquidos de alta resolución es una técnica analítica eficiente, sensible, precisa y exacta, además, permite ajustar su selectividad mediante cambios en la composición de la fase móvil (Nuñez Gaytan A. M. et al, 2019). Es una de las principales técnicas para la separación y cuantificación de compuestos orgánicos solubles, permite el análisis directo de la muestra tras su filtración y dilución, proporcionando una resolución satisfactoria en equipos provistos de detectores adecuados (Bernardes, A. N. et al, 2021).

Actualmente existen diversos estudios para la cuantificación de ibuprofeno en productos farmacéuticos como tabletas o comprimidos, pero hay escasa información en la literatura utilizando capsulas líquidas. En este trabajo se busca validar un método analítico utilizando dicha forma farmacéutica. El método consiste en adaptar condiciones cromatográficas de métodos previamente desarrollados a las características de la formulación en estudio con los recursos existentes en el laboratorio N-102. La validación se llevará a cabo bajo los parámetros que establece la International Conference on Harmonization (ICH, Q2(R1), 2005). Para cumplir esta actividad se utilizará el cromatógrafo de líquidos de alta resolución KNAUER acoplado a un detector de arreglo de diodos. Los perfiles de disolución se llevarán a cabo en el disolutor de flujo continuo, utilizando 900 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 como medio de disolución (USP 43/NF 28, 2019).

MARCO TEÓRICO

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, indicado para el tratamiento de la fiebre y el dolor leve a moderado. EL mecanismo de acción del ibuprofeno se basa en la inhibición no selectiva y reversible de las isoenzimas ciclooxigenasas (COX-1, COX-2) responsables de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas, las cuales tienen un papel importante en la pirexia, la inflamación y el dolor. Su desarrollo se propició por la necesidad de tener un fármaco que pudiera sustituir a la aspirina con un nivel mayor de seguridad y sin todos los efectos secundarios que producía este fármaco cuando se usaba como antiinflamatorio. (Valle, B. W. 2020).

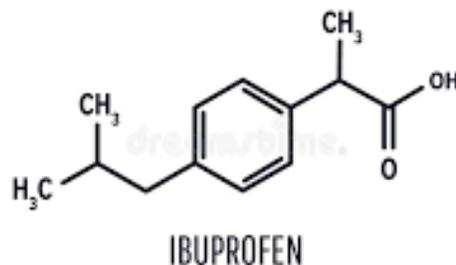


Imagen 2. Estructura química del ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco que se encuentra disponible en el mercado en diferentes presentaciones, siendo las capsulas liquidas o capsulas blandas una de ellas. Las capsulas blandas son receptáculos de forma esférica u ovoidea de paredes rígidas cuando están confeccionadas únicamente con gelatina o flexibles si se les añade glicerina, dentro de las ventajas de esta forma farmacéutica se encuentra la capacidad para limitar la percepción del olor y sabor del fármaco, reducen la irritación gástrica, aumenta la conformidad del consumidor al reducir el regusto de mal sabor procedentes de suplementos odoríferos, es fácil de digerir para personas con problemas digestivos relacionados con la edad y para las mujeres embarazadas.

Los excipientes de las capsulas blandas de ibuprofeno se visualizan en la tabla 1. Estos excipientes pueden ocasionar efectos adversos, el macrogol 600 puede causar diarrea, el hidróxido de potasio podría ser perjudicial para pacientes con dietas pobres en potasio. El exceso de potasio puede

producir molestias de estómago y diarrea, después de su administración oral. En cuanto al uso de esta forma farmacéutica se debe tener cuidado al administrarlo a pacientes de riesgo o que han manifestado alteraciones gastrointestinales debidas al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, también en pacientes con historial de broncoespasmo consecuentes a otros tratamientos, en pacientes ancianos y en pacientes con la función renal, hepática y/o cardíaca reducida.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos, también se ha observado en algunos pacientes retención hidrosalina tras la administración del fármaco. Su utilización en pacientes que consumen alcohol habitualmente (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica. En casos donde su uso es prolongado se ha observado algunos casos de nefritis aguda intersticial con hematuria, disuria y ocasionalmente síndrome nefrótico.

El ibuprofeno presenta interacciones con otros medicamentos, puede reducir la eficacia de la furosemida y los diuréticos tiazídicos, también puede observarse una reducción del efecto hipotensor de los fármacos β - bloqueantes, así como potenciarse el posible efecto ulcerogénico tras la administración concomitante de corticoesteroides. Puede incrementar la toxicidad del metotrexato, aumenta el efecto hipoglucemiante con hipoglucemiantes orales o insulina. Una sobredosis con ibuprofeno puede provocar vértigo, espasmos, hipotensión o cuadros de depresión del sistema nervioso.

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas su biodisponibilidad es del 80%. Después de la administración oral. Advil 200 mg capsulas blandas se absorbe de forma completa con un t_{max} en condiciones de ayuno de 0.6 horas, los alimentos retrasan la absorción oral, cuando se administra con comida los niveles máximos se observan después de 1-2 h. Es ampliamente metabolizado en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente con la orina, un 90% en metabolitos inactivos combinados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada (Vademecum, 2019).

HPLC

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) es una técnica analítica que permite separar mezclas complejas de procedencia diversa, con el propósito de identificarlas, cuantificarlas y purificarlas, por lo cual, es considerada una de las técnicas de purificación más versátiles y confiables teniendo una amplia aplicación en diversos campos. La cromatografía es esencialmente un método de separación en el que los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una inmóvil (fase estacionaria), y otra móvil (fase móvil) la cual percola a través de la primera, la cromatografía de líquidos permite separar físicamente y cuantitativamente los distintos componentes de una solución por la absorción selectiva de los constituyentes de una mezcla, consta de dos fases, una fija que suele llamarse fase estacionaria, y una móvil (fase móvil) que fluye permanente durante el análisis, y que en este caso es un líquido. Los componentes básicos de un sistema de HPLC son: depósitos para la fase móvil (disolventes), sistema de bombeo para proporcionar presión a la fase móvil, sistema de inyección de muestras, columna cromatográfica, termostatos para las columnas y detectores. Con esta técnica es usual obtener separaciones en minutos e inclusive en algunos casos en segundos. Por lo tanto, se requieren columnas de alta eficacia y sistemas de bombeo de alta presión, ya que separaciones rápidas requieren flujos rápidos de fase móvil y esto a su vez requiere presiones elevadas. Su alta resolución permite obtener y separar mezclas muy complejas. (Pássaro Carvalho, C. P., 2016).

OBJETIVOS

General

- Validar y aplicar un método analítico para determinar al menos un derivado del ácido aril-propiónico mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Específicos

- Adaptar y establecer las condiciones cromatográficas adecuadas para la resolución del compuesto de interés de las interferencias y validar el sistema cromatográfico.
- Llevar a cabo la validación del método analítico propuesto de acuerdo con las guías internacionales (ICQ Q2 (R1), 2005).
- Obtener el perfil de disolución de por lo menos un derivado del ácido aril-propiónico a partir de medicamentos de venta en el mercado nacional con el aparato 4 USP.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Producto

Tabla 1. Producto comercial (Vademecum, 2019).

PRODUCTO	LABORATORIO	LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	Dosis	Excipientes
Advil®	PFIZER, S.A. DE C.V.	1351466	Abril-2023	200 mg	Macrogol 600, Hidroxido de potasio, Sorbitol (E-420), sorbitan, Manitol, Gelatina y opacode Tinta negra [Negro óxido de hierro (E172), propilenglicol, Acetofalato de polivinilo]

Material, reactivos y equipos.

- Sistema cromatográfico Knauer Smartline de bombeo isocrático, automuestreador, y detector UV de arreglo de diodos.
- Micropipetas Eppendorf 100-1000 µl y 1-10 ml.
- Matraces volumétricos de 5, 10, 25, 50, 100 y 1000 ml.
- Vasos de precipitados 10, 50, 100, 250, 1000 y 2000 ml.
- Pipetas Pasteur.
- Probetas de 10, 50 y 1000 ml.
- Pissetas con agua destilada.
- Espátulas de acero inoxidable.
- Tubos de ensaye.
- Gradillas.
- Jeringas de 10 ml.
- Agua HPLC.
- Acetonitrilo grado HPLC, J. T. Baker.

- Ácido acético grado HPLC, J. T. Baker.
- H₃PO₄ grado HPLC, J. T. Baker.
- Metanol grado HPLC, J.T. Baker.
- Fosfato monobásico de potasio grado reactivo, J.T. Baker.
- Hidróxido de sodio grado reactivo, J.T. Baker.
- Agua destilada.
- Balanza analítica Mettler AE 163.
- Balanza granataria Harvard Trip Ohaus.
- Parrilla de agitación.
- Papel filtro Whatman® No.3.
- Espectrofotómetro UV/Vis Perkin-Elmer Lambda 35.
- Celda de cuarzo para espectrofotómetro de 1 mm.
- Disolutor automatizado USP 2 Sotax AT-7 Smart.
- Vasos para disolutor de 1000 ml.
- Medidor de pH Edge Blu (HI2202-01) HANNA®.

Condiciones cromatográficas

Columna: Zorbax Eclipse XDB-C8 de 4.6 x 50 mm.

fase móvil: Acetonitrilo: solución acuosa de ácido acético al 0.5%. 50:50 a un flujo de 1 ml por minuto con un volumen de inyección de 20 microlitros.

Detección a 220 nm.

Validación del sistema Ibuprofeno por HPLC.

Se inyectaron en el sistema cromatográfico diez curvas de calibración en un intervalo de 1.75 a 30 µg/ml, determinando las áreas bajo la curva de los picos, se calcularon los coeficientes de correlación y de determinación, los coeficientes de variación en cada nivel de concentración, el factor respuesta [FR= (área/concentración)] y el porcentaje de desviación estándar relativa (DER% o CV%) de este parámetro.

Curvas de calibración estándar

En el método propuesto para el Ibuprofeno las soluciones stock (1 mg/ml) se prepararon curvas de calibración para establecer la linealidad, precisión y selectividad del método usando como disolvente una solución buffer (pH 7.4) para disolver el ibuprofeno sódico.

Para preparar la curva de calibración se pesaron 10 mg del estándar de ibuprofeno, se vierten en un matraz aforado de 10 ml y se aforan con la solución buffer. De dicha solución se toman 0.3 ml, se pasan a otro matraz aforado y se afora con 10 ml de la solución buffer, se toman 5 ml de la solución con concentración teórica de 30 $\mu\text{g/ml}$ y se aforan a 10 ml (concentración 15 $\mu\text{g/ml}$), de esta solución se toma una alícuota de 5 ml y se afora a 10 ml (concentración 7.5 $\mu\text{g/ml}$), el proceso se repite sucesivamente hasta obtener un intervalo de concentraciones teóricas de 1.87 a 30 $\mu\text{g/ml}$. El procedimiento se representa gráficamente en la imagen 1.

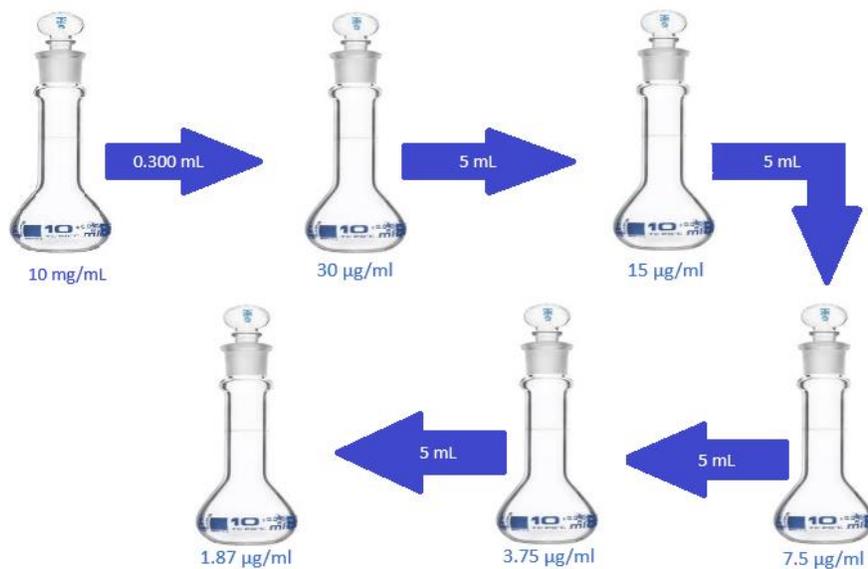


Imagen 1. Preparación de la curva de calibración

Perfil de disolución

Para el perfil de disolución utilizando el disolutor de flujo continuo.

Se utilizaron las 6 celdas de flujo disponibles, se colocan las perlas de vidrio en cada una de las celdas correspondientes y se coloca una capsula de ibuprofeno en cada celda se ensambla la tapa del filtro y se unen las partes con una abrazadera adecuada. Con una bomba se introduce el medio de disolución a una temperatura de 37 ± 0.5 °C. Se mide el flujo de cada celda por un min para

obtener la velocidad de flujo adecuada. Se tomará una alícuota de cada vaso de precipitado a los 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min. Las alícuotas se verterán en una celda y para determinar su absorbancia en el espectrofotómetro.

Validación del método para disolución de Ibuprofeno

Se disuelve la cápsula de gelatina blanda en 900 ml de una solución buffer de fosfatos pH 7.4 a 37°C, una vez diluida la cápsula se toma una alícuota de 2.5 ml se pasa a un matraz aforado de 10 ml. Se afora con la fase móvil para obtener una concentración cercana a 50 µg/ml y se trasvasa en un vial. Comparar contra curva de calibración.

El método desarrollado, fue utilizado para realizar un perfil de disolución de las cápsulas de gelatina blanda con ibuprofeno (200 mg) que se validó en cuanto a su linealidad y precisión.

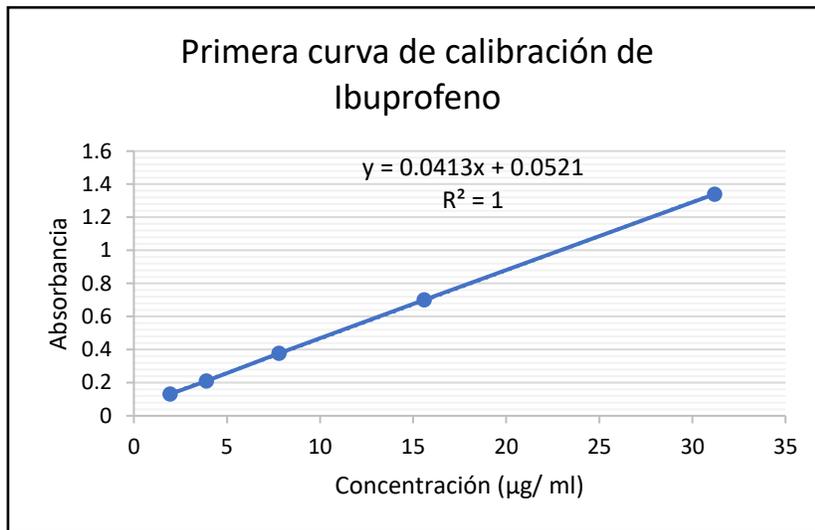
RESULTADOS

Validación del sistema de Ibuprofeno

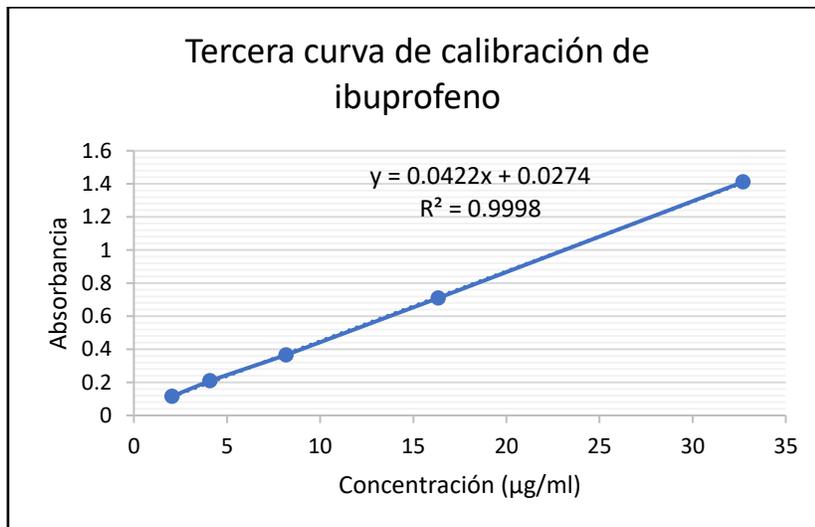
Linealidad y precisión

Los resultados para la curva de calibración de ibuprofeno mediante espectrofotometría a 220 nm se presentan en la figura 1. los datos estadísticos se resumen en la tabla 2.

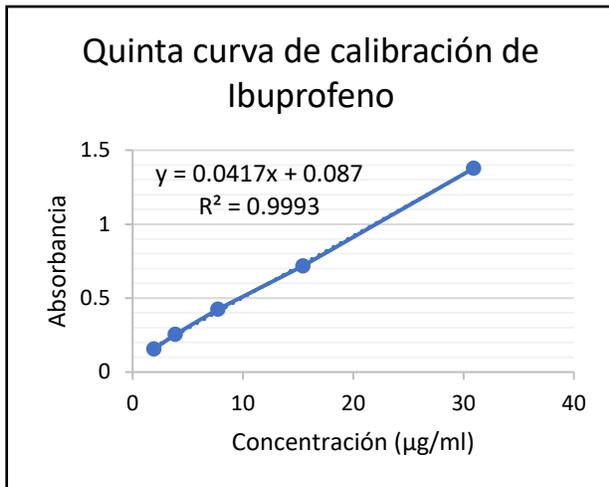
Grafica 1.



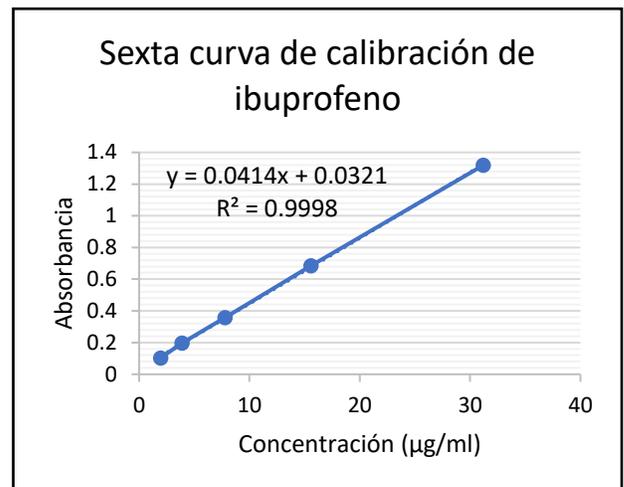
Grafica 2.



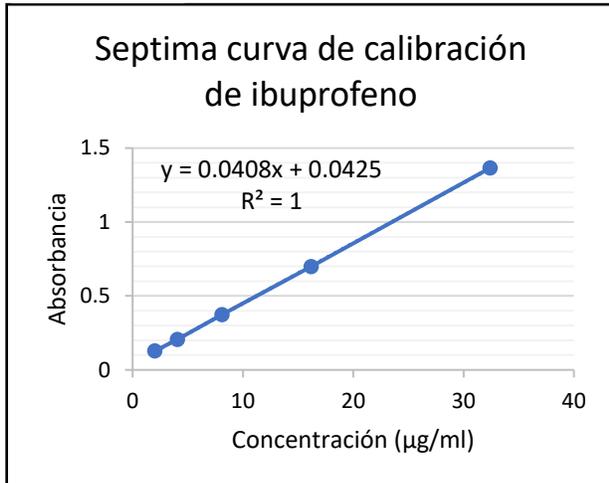
Grafica 3.



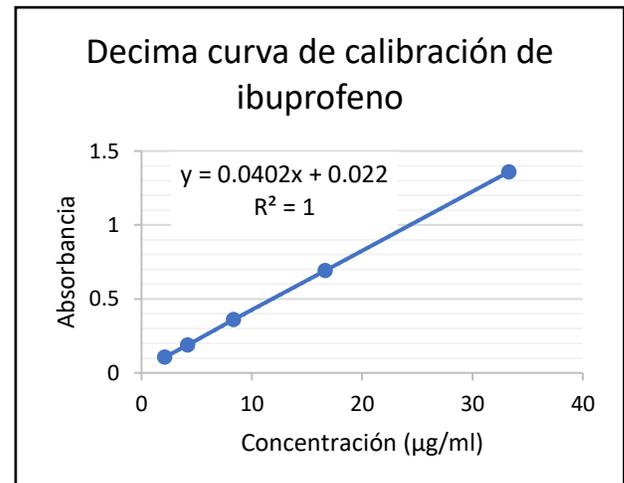
Grafica 4.



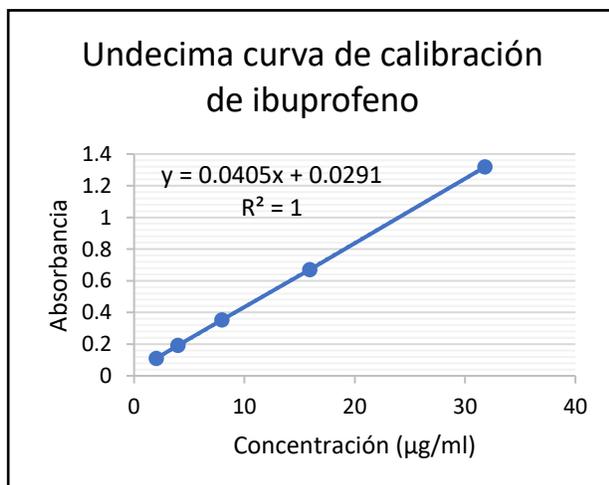
Grafica 5.



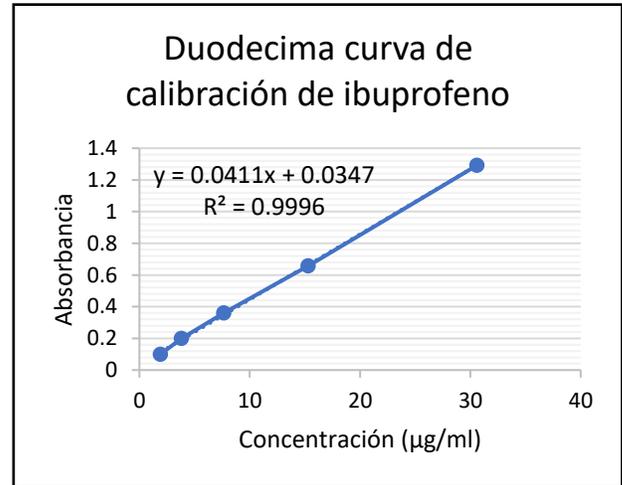
Grafica 6.



Grafica 7.



Grafica 8.



Grafica 9.

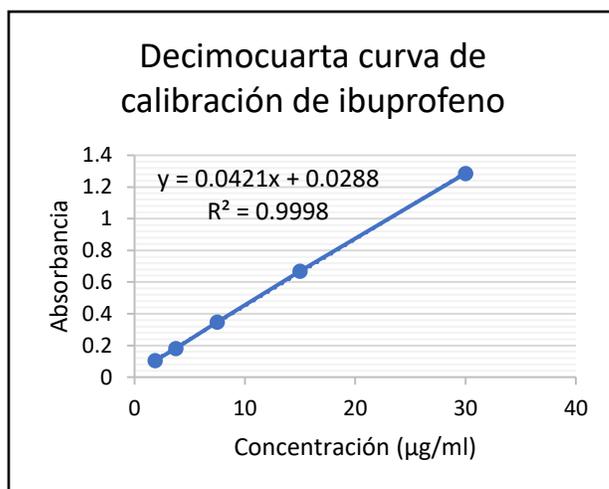


Tabla 3. Datos estadísticos de las curvas de calibración de ibuprofeno.

Curva de calibración	Pendiente de la recta	Media	Desviación estándar	Coficiente de variación
Grafica 1	0.04	0.04	0.001	1.65
Grafica 2	0.04			
Grafica 3	0.04			
Grafica 4	0.04			
Grafica 5	0.04			
Grafica 6	0.04			
Grafica 7	0.04			
Grafica 8	0.04			
Grafica 9	0.04			

Validación del producto

Tabla 4. Datos estadísticos de la validación del producto

Muestra	Tiempo (minutos)	Concentración (mg/ML)	Area	Area %	FR	Desv. Estandar (area)	Promedio de area	Coef. Variación
Blanco	0	0	0	0	0	0	0	0
Estandar de ibuprofeno (a)	3.007	50	2114501	100	42290.02	11698.36	2127394.33	0.01
Estandar de ibuprofeno (b)	2.987	50	2130352	100	42607.04			
Estandar de ibuprofeno (c)	2.98	50	2137330	100	42746.60			
Capsula #1 ibuprofeno 200 mg (a)	2.98	50	2687141	100	53742.82	65100.45	2729653.00	0.02
Capsula #1 ibuprofeno 200 mg (b)	2.987	50	2697219	100	53944.38			
Capsula #1 ibuprofeno 200 mg (c)	2.987	50	2804599	100	56091.98			
Capsula #2 ibuprofeno 200 mg (a)	2.993	50	2716007	100	54320.14	9361.94	2716966.33	0.00
Capsula #2 ibuprofeno 200 mg (b)	2.987	50	2726771	100	54535.42			
Capsula #2 ibuprofeno 200 mg (c)	2.98	50	2708121	100	54162.42			
Capsula #3 ibuprofeno 200 mg (a)	3	50	2728739	100	54574.78	28230.83	2740029.33	0.01
Capsula #3 ibuprofeno 200 mg (b)	2.987	50	2719191	100	54383.82			
Capsula #3 ibuprofeno 200 mg (c)	2.98	50	2772158	100	55443.16			

Perfil de disolución (Disolutor de flujo continuo)

Tabla 5. Concentración de ibuprofeno (mg/l) en el medio de disolución a los 0, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min

Tiempo[min]	Celda-1	Celda-2	Celda-3	Celda-4	Celda-5	Celda-6	Blanco
0	0	0	0	0	0	0	0
10	0.00	21.28	70.14	84.78	47.09	0.00	0
20	14.22	224.56	231.34	231.32	233.44	113.39	0
30	133.66	246.25	245.18	250.55	252.64	238.62	0
40	228.47	250.82	247.53	255.33	256.53	248.77	0
50	242.52	251.64	247.88	255.76	256.65	253.01	0
60	244.98	251.75	248.03	255.90	256.68	253.65	0

Tabla 6. Porcentaje de ibuprofeno disuelto a los 0, 10,20, 30,40, 50, 60 min.

Tiempo[min]	Celda-1	Celda-2	Celda-3	Celda-4	Celda-5	Celda-6	Blanco
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	9.58	31.57	38.15	21.19	0.00	0.00
20	6.40	101.05	104.10	104.09	105.05	51.02	0.00
30	60.15	110.81	110.33	112.75	113.69	107.38	0.00
40	102.81	112.87	111.39	114.90	115.44	111.95	0.00
50	109.13	113.24	111.55	115.09	115.49	113.85	0.00
60	110.24	113.29	111.61	115.15	115.50	114.14	0.00

Validación del sistema y perfil de disolución mediante HPLC

Tabla 7. Datos estadísticos de la evaluación

Muestra	Tiempo	Concentración	Area	Area %	FR	Desv. Est (area)	Promedio de Area	Coef. Variación
Estandar 1a	2.94	20	1694879	100	84743.95	39134.74	1739758.33	0.02
Estandar 1b	2.97	20	1766771	100	88338.55			
Estandar 1c	2.97	20	1757625	100	87881.25			
Estandar 2a	2.97	30	2511559	100	83718.63	37405.40	2541071.00	0.01
Estandar 2b	2.97	30	2528515	100	84283.83			
Estandar 2c	2.96	30	2583139	100	86104.63			
Estandar 3a	2.97	50	3716984	100	74339.68	41807.95	3698117.33	0.01
Estandar 3b	2.96	50	3650201	100	73004.02			
Estandar 3c	2.97	50	3727167	100	74543.34			
Estandar 4a	2.97	60	4411527	100	73525.45	16921.33	4397485.67	0.00
Estandar 4b	2.96	60	4378698	100	72978.30			
Estandar 4c	2.96	60	4402232	100	73370.53			
Estandar 5a	2.97	100	6176394	100	61763.94	24238.53	6165859.33	0.00
Estandar 5b	2.95	100	6183048	100	61830.48			
Estandar 5c	2.96	100	6138136	100	61381.36			

Tabla 8. Tiempo de retención y area del pico de ibuprofeno

Perfil de disolución	Tiempo de retención (minutos)	Area del pico de ibuprofeno
1	3.04	2074266.00
2	3.03	1997675.00
3	3.05	2075962.00
4	2.88	2868879.00
5	2.88	2778924.00
6	2.88	3006120.00
7	2.09	1333.86
8	2.09	1115.36
9	2.89	1296.77

Tabla 9. Porcentaje final de disolución de ibuprofeno de cada perfil de disolución por HPLC

Perfil de disolución utilizando HPLC	Concentración de ibuprofeno en el medio de disolución a los 60 min	Porcentaje de disolución
1	259.21	129.61
2	249.64	124.82
3	256.71	128.36
4	248.52	124.26
5	240.73	120.37
6	260.42	130.21
7	258.36	129.18
8	216.04	108.02
9	251.18	125.59

DISCUSIÓN

Para evaluar la linealidad del sistema se realizaron 10 de calibración con 5 niveles de concentración para el ibuprofeno como se muestra en la imagen 1. Analizando las gráficas 1 a 9 de las curvas de calibración se puede observar que existe una relación lineal de los datos. Se hizo un análisis estadístico de las pendientes de las curvas de calibración de diferentes días y se calculó el CV 1.65% como se puede observar en la tabla 2, dicho valor está dentro de los parámetros aceptados, por lo cual podemos inferir que los datos son relativamente homogéneos y confiables.

Para la validación del proceso se analizó un estándar de ibuprofeno por triplicado con 5 niveles de concentración 20, 30, 50, 60 y 100 mg/ml. El análisis estadístico se presenta en la tabla número 3, el coeficiente de variación de cada concentración de ibuprofeno tiene un valor aceptable, no existe una variación estadísticamente importante en los datos obtenidos por HPLC del área observada en el cromatograma para cada concentración de ibuprofeno, con lo cual se puede confiar en el sistema propuesto. En cuanto a la validación del producto, se analizaron 3 capsulas por triplicado y un estándar de ibuprofeno igualmente por triplicado en una concentración de 50 mg/ml para cada muestra del estándar y de la capsula. El tiempo de retención entre el estándar y la capsula son similares y los picos en el cromatograma fueron similares, aunque el área de las capsulas fue mayor a la del estándar, este comportamiento se repite con el perfil de disolución.

Después de evaluar la linealidad y precisión, así como, validar el proceso y el producto, se realizó el perfil de disolución con capsulas blandas de ibuprofeno 200 mg utilizando el aparato 4 USP por un periodo de una hora, la capsula se comenzaba a romper después de los 10 min en promedio y a soltar el líquido dentro de la capsula, en promedio todas las capsulas se disolvían por completo a los 50 min y a los 60 min las capsulas ya se habían disuelto totalmente. Se analizó el medio de disolución a los 0, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 min como se muestra en la tabla número 6, después de hacer los cálculos correspondientes para obtener la concentración final y el porcentaje de disolución se observó que todas las capsulas tenían más del 110% de disolución, estando por encima del porcentaje teórico esperado. El mismo comportamiento se repitió utilizando la

cromatografía de líquidos de alta resolución, como se observa en la tabla número 7, en todos los perfiles de disolución el porcentaje disuelto era demasiado alto, una de las posibles explicaciones es que algún excipiente en la capsula o en el líquido de la capsula tal como el colorante pueda interferir en la determinación del ibuprofeno, lo cual ocasione una absorbancia y un área mayor en el cromatograma comparado con el estándar de ibuprofeno.

OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

- Se logró validar y aplicar un método analítico para determinar un derivado del ácido aril-propiónico utilizando la cromatografía de líquidos de alta resolución.
- Se logró adaptar y establecer las condiciones cromatográficas adecuadas para la resolución del compuesto de interés de las interferencias y validar el sistema cromatográfico.
- Se llevó a cabo la validación del método analítico de un derivado del ácido aril-propiónico como el ibuprofeno de acuerdo con las guías internacionales (ICQ Q2 (R1), 2005).
- Se obtuvo el perfil de disolución de un derivado del ácido aril-propiónico a partir de un medicamento de venta en el mercado nacional como lo son las capsulas líquidas de la marca Advil con el disolutor de flujo continuo de la USP.

CONCLUSIONES

Se establecieron condiciones cromatográficas adecuadas para el análisis de un derivado del ácido aril-propiónico (ibuprofeno). Las características de tiempo de retención, simetría de pico y resolución fue excelente para el analito.

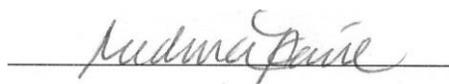
Se tienen parámetros de precisión y linealidad del sistema adecuados, dichos parámetros de validación del método analizado entran en criterios de aceptación para métodos de análisis farmacéuticos, todos los porcentajes del coeficiente de variación calculados fueron menores al 3%.

La muestra comercial de capsulas liquidas ibuprofeno fueron tratadas adecuadamente no obstante se recuperaron cantidades mayores al 100% del principio activo, por lo cual, se recomienda optimizar el perfil de disolución cuando se usa este tipo de forma farmacéutica, así como tomar en cuenta los excipientes del producto comercial.

REFERENCIAS

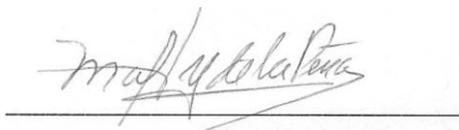
- Bernardes, A. N., Godoi, L. A. G., Camiloti, P. R., Gomes, A. da C., Sanchez, B. L. S., Torres, A. P. R., & Botta, L. S. (2021). Organic acids and alcohols quantification by HPLC/RID in sugarcane vinasse: analytical method validation and matrix effect assessment. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 101(3), 325-336. <https://doi.org/10.1080/O?067319>. n 019.1666833.
- DISOLUCIÓN*. (2015, 1 mayo). USP-NF. Recuperado 4 de mayo de 2024, de https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf
- ICH, Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, International Conference on Harmonization, 2005.
- Núñez Gaytan, A. M., Núñez Gaytán, M. E., Lemus Solorio, A., & Velázquez Jiménez, F. J. (2019). Separación de una mezcla de clorofenoles moderadamente polares mediante un gradiente de disolventes por cromatografía de líquidos. (Spanish). *Congreso Internacional de Investigación Academia Journals*, 11(2), 2007-2010.
- Pássaro Carvalho, C. P., Rivera Narváez, C. M., Román Páez, M. A., Cardona Bermúdez, L. M., Muñoz Echeverri, L. M., Gómez, D. D., & Rojas Bedoya, L. C. (2016). Guía sobre principios básicos de cromatografía y sus aplicaciones.
- USP 43/NF 28, United States Pharmacopeial Convention Inc. 2019.
- Vademecum, V. (2019, 8 abril). ADVIL CÁPSULAS 200 mg. *VADEMECUM*. Recuperado 1 de mayo de 2024, de <https://www.vademecum.es/mexico/medicamento/1143634/advil-capsulas-200-mg>.
- Valle, B. W. (2020). Innovación incremental de interés terapéutico: formas farmacéuticas del activo ibuprofeno (Doctoral Dissertation, Universidad Complutense).

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

A handwritten signature in cursive script, reading "José Raúl Medina López", written over a horizontal line.

M. en C. José Raúl Medina López

No. Económico: 23981

A handwritten signature in cursive script, reading "Marcela Hurtado y de la Peña", written over a horizontal line.

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña

No. Económico: 15677

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de Actividades del Servicio Social: Validación y aplicación de un método analítico para determinar derivados del ácido aril-propiónico mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Proyecto genérico: Evaluación de productos relacionados con la salud.

Presenta:

Delgado López Alfredo

Matrícula: 2173027428

Domicilio: Calle puelches Mz. 9. Lte. 146. Colonia Américas 2. Valle de Chalco Solidaridad.

CP: 56610

Teléfono: 5565289303

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 de la UAM-X.

Fecha de inicio del proyecto: 31/01/2022

Fecha de término del proyecto: 31/07/2022

Julio 2024

INTRODUCCIÓN

De manera rutinaria la cuantificación de los fármacos disueltos a partir de formas farmacéuticas sometidas a pruebas de disolución es llevada a cabo mediante espectrofotometría. Esta técnica permite obtener resultados reproducibles y confiables regularmente. Sin embargo, ciertas características de las formulaciones presentan interferencias significativas que requieren la separación selectiva del compuesto de interés, en estos casos la técnica a seleccionar es la cromatografía de líquidos de alta resolución. Algunas formulaciones analgésicas que utilizan derivados del ácido aril-propiónico, presentan esta característica de interferencias, por lo que se requiere realizar los estudios de disolución utilizando un método cromatográfico para la cuantificación. Para tal fin es necesaria la adaptación de los métodos previamente desarrollados a la formulación en estudio y su validación. Es fundamental evaluar la funcionalidad del método en los estudios de disolución y en la formulación específica motivo del trabajo. Una de las líneas de investigación del laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia de la UAM Xochimilco, está enfocada a la evaluación de la calidad biofarmacéutica de medicamentos genéricos y al desarrollo y optimización de métodos analíticos aplicables a las diferentes situaciones que la evaluación biofarmacéutica requiera. En el laboratorio se cuenta con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución y un disolutor con lo que será posible desarrollar el presente trabajo y documentar la disolución de al menos un derivado del ácido aril-propiónico en productos farmacéuticos.

La cromatografía de líquidos de alta resolución es una técnica analítica eficiente, sensible, precisa y exacta, además, permite ajustar su selectividad mediante cambios en la composición de la fase móvil (Nuñez Gaytan A. M. et al, 2019). Es una de las principales técnicas para la separación y cuantificación de compuestos orgánicos solubles, permite el análisis directo de la muestra tras su filtración y dilución, proporcionando una resolución satisfactoria en equipos provistos de detectores adecuados (Bernardes, A. N. et al, 2021).

Actualmente existen diversos estudios para la cuantificación de ibuprofeno en productos farmacéuticos como tabletas o comprimidos, pero hay escasa información en la literatura utilizando capsulas líquidas. En este trabajo se busca validar un método analítico utilizando dicha forma farmacéutica. El método consiste en adaptar condiciones cromatográficas de métodos previamente desarrollados a las características de la formulación en estudio con los recursos existentes en el laboratorio N-102. La validación se llevará a cabo bajo los parámetros que establece la International Conference on Harmonization (ICH, Q2(R1), 2005). Para cumplir esta actividad se utilizará el cromatógrafo de líquidos de alta resolución KNAUER acoplado a un detector de arreglo de diodos. Los perfiles de disolución se llevarán a cabo en el disolutor de flujo continuo, utilizando solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 como medio de disolución (USP 43/NF 28, 2019).

OBJETIVOS

General

- Validar y aplicar un método analítico para determinar al menos un derivado del ácido aril-propiónico mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Específicos

- Adaptar y establecer las condiciones cromatográficas adecuadas para la resolución del compuesto de interés de las interferencias y validar el sistema cromatográfico.
- Llevar a cabo la validación del método analítico propuesto de acuerdo con las guías internacionales (ICQ Q2 (R1), 2005).
- Obtener el perfil de disolución de por lo menos un derivado del ácido aril-propiónico a partir de medicamentos de venta en el mercado nacional con el disolutor de flujo continuo de la USP.

CONCLUSIONES

Se establecieron condiciones cromatográficas adecuadas para el análisis de un derivado del ácido aril-propiónico (ibuprofeno). Las características de tiempo de retención, simetría de pico y resolución fue excelente para el analito.

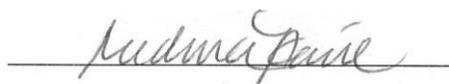
Se tienen parámetros de precisión y linealidad del sistema adecuados, dichos parámetros de validación del método analizado entran en criterios de aceptación para métodos de análisis farmacéuticos, todos los porcentajes del coeficiente de variación calculados fueron menores al 3%.

La muestra comercial de capsulas liquidas ibuprofeno fueron tratadas adecuadamente no obstante se recuperaron cantidades mayores al 100% del principio activo, por lo cual, se recomienda optimizar el perfil de disolución cuando se usa este tipo de forma farmacéutica, así como tomar en cuenta los excipientes del producto comercial.

REFERENCIAS

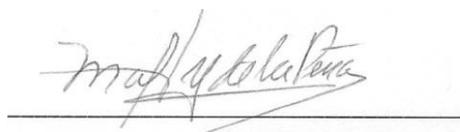
- Bernardes, A. N., Godoi, L. A. G., Camiloti, P. R., Gomes, A. da C., Sanchez, B. L. S., Torres, A. P. R., & Botta, L. S. (2021). Organic acids and alcohols quantification by HPLC/RID in sugarcane vinasse: analytical method validation and matrix effect assessment. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 101(3), 325-336. <https://doi.org/10.1080/O?067319>. n 019.1666833.
- DISOLUCIÓN*. (2015, 1 mayo). USP-NF. Recuperado 4 de mayo de 2024, de https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf
- ICH, Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, International Conference on Harmonization, 2005.
- Núñez Gaytan, A. M., Núñez Gaytán, M. E., Lemus Solorio, A., & Velázquez Jiménez, F. J. (2019). Separación de una mezcla de clorofenoles moderadamente polares mediante un gradiente de disolventes por cromatografía de líquidos. (Spanish). *Congreso Internacional de Investigación Academia Journals*, 11(2), 2007-2010.
- Pássaro Carvalho, C. P., Rivera Narváez, C. M., Román Páez, M. A., Cardona Bermúdez, L. M., Muñoz Echeverri, L. M., Gómez, D. D., & Rojas Bedoya, L. C. (2016). Guía sobre principios básicos de cromatografía y sus aplicaciones.
- USP 43/NF 28, United States Pharmacopeial Convention Inc. 2019.
- Vademecum, V. (2019, 8 abril). ADVIL CÁPSULAS 200 mg. *VADEMECUM*. Recuperado 1 de mayo de 2024, de <https://www.vademecum.es/mexico/medicamento/1143634/advil-capsulas-200-mg>.
- Valle, B. W. (2020). Innovación incremental de interés terapéutico: formas farmacéuticas del activo ibuprofeno (Doctoral Dissertation, Universidad Complutense).

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

A handwritten signature in cursive script, reading "José Raúl Medina López", written over a horizontal line.

M. en C. José Raúl Medina López

No. Económico: 23981

A handwritten signature in cursive script, reading "Marcela Hurtado y de la Peña", written over a horizontal line.

M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña

No. Económico: 15677