



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO Y
DICLOFENACO SÓDICO MEDIANTE CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE
ALTA EFICACIA ACOPLADA A UN DETECTOR ULTRAVIOLETA
VISIBLE

FRAIRE LOAIZA BYRON RODRIGO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO Y
DICLOFENACO SÓDICO MEDIANTE CROMATOGRFÍA
LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA ACOPLADA A UN DETECTOR
ULTRAVIOLETA VISIBLE

FRAIRE LOAIZA BYRON RODRIGO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO Y DICLOFENACO
SÓDICO MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA
ACOPLADA A UN DETECTOR ULTRAVIOLETA VISIBLE

FRAIRE LOAIZA BYRON RODRIGO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

VALVERDE DURAN SERGIO ANDRES

MACHALA, 15 DE FEBRERO DE 2022

MACHALA
15 de febrero de 2022

Identificación y cuantificación de ibuprofeno y diclofenaco sódico mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un detector ultravioleta visible

por Byron Rodrigo Fraire Loaiza

Fecha de entrega: 02-feb-2022 09:42p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1753856197

Nombre del archivo: TURNITING.pdf (66.1K)

Total de palabras: 2852

Total de caracteres: 15377

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, FRAIRE LOAIZA BYRON RODRIGO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Identificación y cuantificación de ibuprofeno y diclofenaco sódico mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un detector ultravioleta visible, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 15 de febrero de 2022



FRAIRE LOAIZA BYRON RODRIGO
0707103479

RESUMEN

El ibuprofeno y diclofenaco sódico son medicamentos que se emplean en el tratamiento del dolor postoperatorio, cuadros febriles, inflamatorios y en algunas enfermedades como la artritis y espondilitis anquilosante. En esta investigación basada en una revisión bibliográfica encontramos que para determinar la pureza de estos medicamentos, se recomienda aplicar la cromatografía líquida de alta eficacia por el método de fase reversa, la fase móvil debe contener sustancias polares como el acetonitrilo o metanol mientras que la fase estacionaria lleva una columna apolar como la de octadecilsilano unida a partículas de sílice (C18). Aprovechando la presencia de grupos cromóforos en los analitos, con ayuda del detector UV-VIS se puede identificar y aplicando el método del patrón externo se cuantifica. Este estudio tuvo como objetivo determinar la presencia de ibuprofeno y diclofenaco sódico mediante cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un detector ultravioleta para su identificación y cuantificación.

Palabras clave: ibuprofeno, cromatografía, diclofenaco

ABSTRACT

Ibuprofen and diclofenac sodium are medications used in the treatment of postoperative pain, feverish, inflammatory conditions and in some diseases such as arthritis and ankylosing spondylitis. In this research based on a bibliographic review we found that to determine the purity of these drugs, it is recommended to apply high performance liquid chromatography by the reverse phase method, the mobile phase must contain polar substances such as acetonitrile or methanol while the phase stationary carries a nonpolar column such as octadecylsilane bonded to silica particles (C18). Taking advantage of the presence of chromophoric groups in the analytes, with the help of the UV-VIS detector, the external standard method can be identified and quantified. This study aimed to determine the presence of ibuprofen and diclofenac sodium by high performance liquid chromatography coupled to an ultraviolet detector for their identification and quantification.

Keywords: ibuprofen, chromatography, diclofenac.

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Objetivo	10
1.1.1 Objetivo general	10
2. DESARROLLO	10
2.1 Ibuprofeno	10
2.1.1 Propiedades físicas y químicas	10
2.2 Diclofenaco sódico	11
2.2.1 Propiedades físicas y químicas	11
2.4 Métodos cromatográficos	12
2.5 Cromatografía líquida de alta eficacia	12
2.5.2 Componentes de un cromatógrafo de HPLC	13
2.7 Caso Práctico	14
2.7.1 Contexto o situación del caso práctico	14
2.7.2 Pregunta a resolver	14
2.8 Solución al problema planteado	14
3. CONCLUSIÓN	18
4. REFERENCIAS	19

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Validación del método por cromatografía líquida de alta resolución para la identificación y cuantificación de ibuprofeno y diclofenaco sódico	17

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

	Pág.
Ilustración 1. Estructura del ibuprofeno	9
Ilustración 2. Estructura del diclofenaco sódico	9

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es una de las entidades con mayor número de regulaciones, las cuales están orientadas al fármaco y su método de elaboración, esto sucede ya que estos productos están diseñados para el consumo humano y animal. ¹ Durante la elaboración de medicamentos se utilizan técnicas analíticas que permiten llevar a cabo un control de calidad para garantizar su eficacia y seguridad. ²

Los antiinflamatorios no esteroideos forman parte de los medicamentos que se prescriben con mayor frecuencia a nivel global, como ejemplo de estos tenemos al ibuprofeno y diclofenaco sódico que actúan inhibiendo las enzimas ciclooxigenasas.³ El ibuprofeno pertenece al grupo de los llamados AINES, se utiliza para disminuir el dolor, cuadros febriles e inflamación.⁴ Es un medicamento con baja solubilidad y elevada permeabilidad.⁵ Tiene un punto de fusión de 76 °C y es soluble en etanol.⁶ El diclofenaco sódico es un analgésico usado comúnmente para tratar diversas afecciones como osteoartritis, dismenorrea y espondilitis anquilosante, el uso de este medicamento eleva el riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas.⁷ Es una molécula susceptible a cambios por acción de la luz, de su degradación se obtienen compuestos fluorescentes, utilizando esta propiedad se pueden realizar algunas mediciones analíticas.⁸

Existen métodos instrumentales que permiten determinar la composición cualitativa y cuantitativa de un compuesto, basándose en la detección instrumental de propiedades químicas y físicas del mismo, algunos ejemplos de estos son: espectroscopia por emisión ultravioleta (UV), cromatografía, potenciometría, espectrometría de masas, etc. En el área de control de calidad de medicamentos se puede aplicar la cromatografía.⁹ La cromatografía líquida de alta eficacia cuyas siglas en inglés son HPLC, es una técnica instrumental caracterizada por poseer algunas ventajas con respecto a otras técnicas, permite un análisis rápido, sensibilidad mejorada y mayor precisión.¹⁰

Con base en lo antes mencionado se pretende dar solución al caso práctico que se detalla a continuación: En un laboratorio farmacéutico se sospecha que un lote de tabletas de ibuprofeno ha sido alterado con diclofenaco sódico, por esta razón se solicita cuantificar el principio activo. De tal problemática surgió la siguiente pregunta

¿Qué métodos instrumentales usted seleccionaría para identificar el posible medicamento causante de la alteración y cuantificar las tabletas de ibuprofeno?

Para dar solución a tal interrogante, en la presente investigación se plantea como objetivo determinar la presencia de ibuprofeno y diclofenaco sódico mediante cromatografía líquida de alta eficacia para su identificación y cuantificación.

1.1 Objetivo

1.1.1 Objetivo general

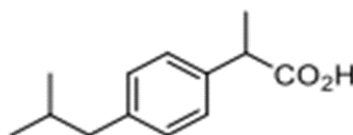
- Determinar la presencia de ibuprofeno y diclofenaco sódico mediante cromatografía líquida de alta eficacia para su identificación y cuantificación.

2. DESARROLLO

2.1 Ibuprofeno

El ibuprofeno pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, generalmente se utiliza para calmar el dolor, reducir la fiebre e inflamación.¹¹ Es uno de los fármacos más consumidos ya sea con o sin prescripción médica, puede originar algunos efectos adversos graves como sangrado gástrico, problemas hepáticos y renales.¹²

Ilustración 1. Estructura del ibuprofeno.



Fuente: Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen.¹³

2.1.1 Propiedades físicas y químicas

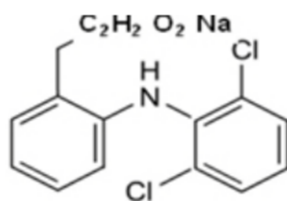
Es un polvo de color blanco con un peso molecular de 206,3 g/mol, tiene una estructura cristalina y su fórmula molecular es C₁₃H₁₈O₂. Es insoluble en agua, medianamente

soluble en acetato de etilo y muy soluble en algunas sustancias como propanona, metanol y triclorometano.⁶

2.2 Diclofenaco sódico

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no selectivo cuyo mecanismo de acción se produce al inhibir las enzimas ciclooxigenasas. Generalmente se usa para el tratamiento del dolor en pacientes que han sido sometidos a cirugía.⁶ Está disponible en diversas formas farmacéuticas de uso oral, parenteral y transdérmico.¹⁴

Ilustración 2. Estructura del diclofenaco sódico.



Fuente: Determinación de Diclofenaco de Sodio por Cromatografía Líquida de Alta Resolución en un Colirio al 0,1%.¹⁵

2.2.1 Propiedades físicas y químicas

El diclofenaco sódico tiene un peso molecular de 318,1 g/mol con un punto de fusión que rodea los 280 °C, es un polvo levemente amarillento y presenta características higroscópicas. Tiene estructura cristalina cuya fórmula molecular es $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$. Es insoluble en triclorometano y éter, presenta solubilidad mediana en agua además buena solubilidad en alcohol y metanol.⁶

2.3 Control de calidad de los medicamentos

La industria farmacéutica está enfocada en la producción de medicinas que contribuyan a mejorar la salud de los seres humanos y animales, cumpliendo con los más altos estándares de calidad. Durante el desarrollo de un producto farmacéutico ocurre un proceso que es de vital importancia conocido como control de calidad, en esta etapa se debe garantizar la seguridad y eficacia del medicamento, reduciendo al mínimo el

margen de error durante las fases de diseño, elaboración, control y distribución del medicamento para que así pueda ser comercializado al público.¹⁶ Se denomina control de calidad al conjunto de actividades que se realizan durante el análisis de los excipientes, principios activos y envases que componen un medicamento, basándose en las normativas y reglamentos establecidos a nivel nacional e internacional. La calidad de un fármaco está determinada por su estabilidad, seguridad y efectividad.¹⁶

Debido a la importancia que representan los medicamentos en la salud de las personas se debe contar con un área de control de calidad, que permita verificar el cumplimiento de las normativas establecidas durante desarrollo del producto, mediante técnicas analíticas que garanticen la fiabilidad de los resultados como la cromatografía.¹⁷

2.4 Métodos cromatográficos

Son métodos que permiten la separación de los componentes de una muestra a través de una fase móvil en la que los analitos son arrastrados y una fase estacionaria en donde son retenidos, finalmente la separación se produce debido a una migración diferencial. Estas técnicas se basan en distanciar físicamente varios analitos reduciendo al mínimo las interferencias, generalmente las técnicas cromatográficas separan a partir del equilibrio de distribución de fases y exclusión por el tamaño de la molécula.¹⁷

2.5 Cromatografía líquida de alta eficacia

Se conoce como HPLC al conjunto de técnicas y procedimientos con capacidad para separar los analitos de diversos tipos de muestras y brindar información cualitativa y cuantitativa.¹⁸ Es una técnica exitosa con diferentes opciones de separación como intercambio iónico, exclusión y fase reversa, además puede usarse para separar enantiómeros.¹⁹ Destaca por varias características como su gran exactitud, sensibilidad y aplicabilidad en diferentes áreas como la medicina, farmacología, química, bromatología, etc.¹⁰

2.5.1 Reglas operativas de la cromatografía líquida de alta eficacia

Las principales reglas operativas que componen el HPLC son:

- **Fase móvil y Fase estacionaria:** ambas fases deben tener una polaridad opuesta, por el contrario, la fase móvil diluiría el relleno de la columna cromatográfica.¹⁸
- **Analitos:** estos tienen que ser completamente solubles en la fase móvil, es decir con la misma polaridad para que así puedan ser arrastrados y competir contra la fase estacionaria.¹⁸
- **Elución:** los analitos deben propagarse en toda la columna y deben salir de la misma antes de que finalice el análisis.¹⁸
- **Migración diferencial:** tiene como objetivo lograr con éxito la separación de los analitos.¹⁸

2.5.2 Componentes de un cromatógrafo de HPLC

El cromatógrafo de líquidos se compone principalmente de cinco módulos que están unidos a una tubería de diversos materiales como el acero.¹⁸

1. **Sistema de bombeo:** Se encarga de desplazar la fase móvil, con ayuda de la presión por la columna cromatográfica y el sistema. Las bombas pueden ser de alta, media y baja presión.¹⁸
2. **Inyector:** en este módulo se agrega la muestra a la fase móvil, tiene que ser hermético. Se ubica entre la columna y la bomba, uno de los más utilizados es el inyector de válvulas.¹⁸
3. **Columna:** es la parte principal del sistema, está formada por un cilindro metálico que almacena partículas pequeñas y la fase estacionaria.¹⁸
4. **Detector:** pueden clasificarse en detectores ópticos, eléctricos e híbridos. Los detectores ópticos captan la interacción de la radiación con el analito.¹⁸
5. **Sistema de datos cromatográficos:** se encarga de analizar la señal del detector para tratarla y cuantificarla además de llevar el control de los módulos que componen el equipo..¹⁸

2.6 Metodología

En el presente trabajo se utilizó una metodología descriptiva no experimental, mediante una revisión exhaustiva y minuciosa de libros y artículos científicos de alto impacto indexados en bases de datos como: Ebsco Host, Web of Science, E- libro, Scopus.

2.7 Caso Práctico

2.7.1 Contexto o situación del caso práctico

En un laboratorio farmacéutico hay sospechas que un lote de tabletas de ibuprofeno ha sido alterado con otro medicamento, presumiblemente diclofenaco sódico, razón por la cual surge la duda que dicho medicamento no cumple con la dosis de principio activo requerido para el efecto farmacológico deseado, esta situación puede afectar a la reputación de dicho laboratorio farmacéutico por lo cual, jefe del departamento de control de calidad solicita a sus analistas cuantificar el principio activo de las tabletas.

2.7.2 Pregunta a resolver

¿Qué métodos instrumentales usted seleccionaría para identificar el posible medicamento causante de la alteración y cuantificar las tabletas de ibuprofeno?

2.8 Solución al problema planteado

Los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno y diclofenaco sódico forman parte del grupo de medicamentos que más se consumen a nivel mundial, por esta razón deben realizarse los análisis respectivos que garanticen la composición adecuada para generar un efecto terapéutico antes de ser distribuidos.

Existen diferentes técnicas cromatográficas para el análisis de principios activos, una de estas es la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, esta técnica permite la cuantificación de diversos componentes.²⁰ Utiliza como fase móvil un gas como el helio o nitrógeno el cual transporta la sustancia que se desea analizar a través de la columna, los compuestos van saliendo de acuerdo a su volatilidad. A nivel industrial es utilizada ampliamente para analizar sustancias como productos de uso

agrícola, fármacos, drogas y demás sustancias que tienden a evaporarse sin presentar descomposición.²¹ Esta técnica presenta alta sensibilidad frente a compuestos que se volatilizan, en nuestro caso el ibuprofeno presenta un punto de ebullición aproximado de 157 °C por lo que no sería la técnica más adecuada.²² Otra alternativa podría ser la Cromatografía en capa fina ya que es una técnica que permite analizar compuestos de forma rápida, se fundamenta en la adsorción donde ocurre una migración diferencial de los elementos que componen una muestra a través de una capa delgada. Esta técnica es capaz de identificar y determinar la pureza de un compuesto, además permite una separación poco costosa y puede ser ejecutada con gran facilidad, pero debido a estandarizaciones incorrectas, sensibilidad disminuida y manipulación excesiva de las muestras ha sido catalogada por algunos investigadores como una técnica anticuada.²³ Algunas normativas oficiales describen solamente a la cromatografía por HPLC para el control de calidad de medicamentos.²⁴

La Cromatografía líquida de alta eficacia es actualmente una de las técnicas que se utilizan con mayor frecuencia debido a que puede separar distintos analitos en una muestra. Se caracteriza por su capacidad para identificar y cuantificar compuestos específicos en una muestra así como las impurezas que se encuentran en la misma.²⁴ Algunos datos indican que el 31% de las determinaciones en la industria farmacéutica se realizan con el HPLC. Esta técnica es capaz de identificar y cuantificar alrededor del 80% de las sustancias que se conocen actualmente.¹⁸

El HPLC tiene algunas ventajas frente a otras técnicas ya que es capaz de entregar resultados confiables de alta precisión, reproducibilidad y sensibilidad.²⁵ Es muy eficiente, realiza con mayor velocidad la separación de la muestra y no se restringe por elementos volátiles o termolábiles como en el caso de la cromatografía gaseosa, además permite la purificación de compuestos ya que no daña la muestra.²⁶

Un complemento muy importante del HPLC es el detector el cual se ha elegido considerando las características químicas estructurales de la muestra a analizar. El detector ultravioleta permite captar longitudes de onda de entre 180 y 780 nm.²⁷ Tanto el ibuprofeno como el diclofenaco sódico presentan grupos cromóforos con doble enlace que permiten la absorción UV. Algunas Farmacopeas como la estadounidense

(USP), Argentina recomiendan analizar el ibuprofeno con un detector ultravioleta ajustado a 214 nm mientras que para el diclofenaco sódico se tiene que ajustar a 254 nm.⁶ Todas estas características convierten al HPLC-UV en el método de elección para la identificación y cuantificación de ibuprofeno y diclofenaco sódico.

Las condiciones establecidas para determinar la pureza del ibuprofeno se basan en la aplicación de la técnica cromatográfica en fase reversa, utilizando una columna C18 y como fase móvil una mezcla de agua ajustada con ácido fosfórico y acetonitrilo. Cuando la muestra ha sido depositada en el inyector del HPLC inicia la separación de acuerdo a la polaridad de los compuestos y a medida que eluyen el detector UV-VIS determinará la longitud de onda a la que absorben.⁶ Con los espectros de absorción se evalúa el tiempo de retención o el tiempo de retención reducido y el valor máximo de absorción para compararlo con el estándar de referencia, así podremos identificar cualitativamente los fármacos. El estándar del ibuprofeno debe tener un valor mayor al 97,0 % y menor a 103,0%, para el diclofenaco sódico no menos del 99,0 % y no más del 101,0 %.⁶ Así mismo analizando la altura y área de cada pico del cromatograma se puede realizar la cuantificación de la muestra problema, a través del método de patrón externo se realiza una recta de calibración con la que obtendremos la concentración del analito.²⁸ Finalmente para verificar el grado de pureza del ibuprofeno se debe calcular el porcentaje de cada impureza que aparece en el ensayo y relacionarlo con la suma de las respuestas de todos los picos. No debe contener más de 0,3 % de cualquier impureza individual y la suma de todas las impurezas no debe ser mayor de 1,0 %.⁶

Cabe mencionar que para garantizar el rendimiento de una técnica analítica debe ser validada, los parámetros más importantes para la validación son: selectividad, exactitud, precisión, recuperación, curva de calibración y estabilidad.²⁹ Existen diversos estudios donde aplican la cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a un detector ultravioleta para la identificación y cuantificación del ibuprofeno y diclofenaco sódico, a continuación se los resumen en la siguiente tabla.

Tabla 1. Validación del método por cromatografía líquida de alta resolución para la identificación y cuantificación de ibuprofeno y diclofenaco sódico.

Principio Activo	Longitud de onda UV-VIS	Fase móvil y Fase estacionaria	Velocidad de flujo	Tiempo de retención	Autores
Ibuprofeno	220 nm	Acetonitrilo/Buffer KH ₂ PO ₄ (70:30 v/v) Columna Lichrocart (125 x 4mm, 5 µm)	1ml/min	2,7 min	(Rodríguez, Pérez y Suárez 2016)
Diclofenaco Sódico	254 nm	Acetonitrilo: agua (65:35 v/v) Columna C18 Agilent Eclipse Plus (5µm; 150 mm; 4,6µm)	1 ml/min	3-4 min	(Correa, Ruiz y Restrepo 2014)
Diclofenaco Sódico y otros AINES	275 nm	Metanol: Agua: GAA (400: 600: 05 v/v) Columna HiQ Sil C18Hs (4.6 mm ID x 250mm)	1ml/min	3 min	(Hafsa, Chanda y Prabhu 2011)
Diclofenaco sódico	254 nm	Hidrógeno fosfato de sodio: metanol(34:60) Columna Lichrospher 100 RP-8 endcapped (5 µm) (250 x 4 mm)	1ml/min	6.1 min	(García, Rodriguez, gonzalez, Montes de Oca., 2009)
Ibuprofeno, diclofenaco sódico y otros AINES	I: 225 nm D: 275 nm	Acetonitrilo, pH 6 Agua Milli-Q Columna XBridge Shield RP18 (250 x 4,6 mm , 5 µm)	1ml/min	I: 16.8 min D: 18.2 min	(Fernandez, Taboada, Lorenzo., 2012)

Fuente: 8,15,24,30,31

Los autores de las investigaciones mencionadas en la (Tabla 1) proponen métodos de validación con características similares, en la fase móvil utilizan sustancias polares como el acetonitrilo y metanol ajustado a diferentes concentraciones, como fase estacionaria columnas propias de la separación en fase reversa logrando obtener resultados muy buenos, lo que demuestra que la HPLC-UV es una técnica confiable, rápida y eficaz que puede ser utilizada para la identificación y cuantificación de ibuprofeno y diclofenaco sódico.

3. CONCLUSIÓN

Luego de una vasta revisión bibliográfica se ha evidenciado que la cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a un detector ultravioleta presenta múltiples ventajas frente a otras técnicas, es un método rápido, con alta sensibilidad, buena precisión y reproducibilidad. Esta técnica no se restringe por la estabilidad térmica y al no dañar la muestra permite su purificación, el detector UV mide la absorbancia de acuerdo a las características fisicoquímicas que presenta la muestra, en este caso el ibuprofeno y diclofenaco sódico tienen grupos cromóforos que permiten la medición de la longitud de onda, además están dentro del rango de alcance de este tipo de detector (180-780 nm). La identificación de los compuestos se realiza comparando los tiempos de retención y el valor máximo de absorción de los analitos con el estándar de referencia, mientras que para la cuantificación se puede aplicar el método de patrón externo que permite determinar la concentración de acuerdo a las áreas y picos de absorción. El HPLC-UV está validado para su uso dentro del área de control de calidad en las principales farmacopeas internacionales.

4. REFERENCIAS

- (1) Cárdenas, L. A. Integración de la gestión de la calidad con las buenas prácticas de manufactura en tres empresas farmacéuticas de inyectables de Bogotá, D.C. *SIGNOS - Investigación en sistemas de gestión* **2019**, *11* (2), 131-132.
- (2) Fernández, M. del C.; Campillo, N. *Cómo se fabrica un medicamento*; CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2018; pp 39-40.
- (3) Fabbiani, S.; Garafoni, F.; Catenaccio, V.; Speransa, N. Eficacia y seguridad de los AINE tópicos. *Revista Uruguaya de Medicina Interna* **2019**, *3*, 10-11.
- (4) Malbos, D. Ibuprofen and paracetamol, promoting proper use. *Actualites Pharmaceutiques*. Elsevier Masson SAS septiembre 1, 2020, pp 20-21. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.06.010>.
- (5) Yuliandra, Y.; Zaini, E.; Syofyan, S.; Pratiwi, W.; Putri, L. N.; Pratiwi, Y. S.; Arifin, H. Cocrystal of ibuprofen–nicotinamide: Solid-state characterization and in vivo analgesic activity evaluation. *Sci. Pharm.* **2018**, *86* (2), 1-2.
- (6) Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. *Farmacopea Argentina (7a.ed.)*, Séptima.; Buenos aires, 2013; Vol. 2, pp 967-1148.
- (7) Geetha, V.; Sujata, R.; Shreenidhi, K. S.; Sundararaman, T. R. Histopathological and HPLC analysis in the hepatic tissue of pangasius sp. Exposed to diclofenac. *Pol. J. Environ. Stud.* **2018**, *27* (6), 2494-2495.
- (8) Correa, O. de J.; Ruiz, A.; Restrepo, M. Standardization of a HPLC method for quantitation of diclofenac in microdialysis samples through precolumn photoderivatization. *Revista Cubana de Farmacia* **2014**, *48* (1), 24-25.
- (9) Zumbado, H. *Análisis instrumental de los alimentos*; Editorial Universitaria: La Habana, 2021; pp 9-10.
- (10) Moscoso, J. *Cromatografía Líquida de Alta Resolución*; El Cid Editor: Córdoba, 2020; pp 4-5.
- (11) Cajaraville, J. P. Ibuprofen arginate for rapid-onset pain relief in daily practice: a review of its use in different pain conditions. *J. Pain Res.* **2021**, *14*, 118-119.
- (12) Kim, M.; Lee, E. J.; Lim, K. M. Ibuprofen increases the hepatotoxicity of ethanol through potentiating oxidative stress. *Biomolecules and Therapeutics* **2021**, *29* (2), 205-210.
- (13) Ha, M. W.; Paek, S. M. Recent advances in the synthesis of ibuprofen and

- naproxen. *Molecules* **2021**, *26* (16), 2-3.
- (14) Modak, A.; Kumar, H. S. Comparison of Efficacy between Intramuscular Diclofenac and Transdermal Diclofenac Patch for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Lower Limb Surgery Under Sub Arachnoid Block in Jawaharlal Nehru Medical College, Wardha, India. *Journal of Pharmaceutical Research International* **2021**, *33*, 114-120.
- (15) García, M.; Rodríguez, D.; Gonzalez, A.; Montes de Oca, Y.; Cañizares, Y.; León, G. Determinación de diclofenaco de sodio por cromatografía líquida de alta resolución en un colirio al 0,1%. *Revista Cubana de Farmacia* **2009**, *43* (3), 4-5.
- (16) Daste, C. E. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica, 2015.
- (17) Luis Maria Polo Diez. *Fundamentos de Cromatografía*; Dextra Editorial, Ed.; Madrid, 2015; Vol. 0, pp 19-21.
- (18) García de Marina, B. A.; Yusa, D. J. *HPLC Instrumental*; Universitat Politècnica de Valencia, 2016; pp 11-15.
- (19) Pirok, B. W. J.; Stoll, D. R.; Schoenmakers, P. J. Recent Developments in Two-Dimensional Liquid Chromatography: Fundamental Improvements for Practical Applications. *Anal. Chem.* **2019**, *91* (1), 240-241.
- (20) Stashenko, E.; Martinez, J. ¿Cuántos componentes hay en una mezcla? Respuesta cromatográfica. *Scientia Chromatographica* **2009**, *1* (2), 24-25.
- (21) López, R. Monitoreo de Fármacos por Cromatografía de Gases Acoplado a Espectrometría de Masas en el Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Psiquiátrico. *Rev. Ordem Med.* **2015**, *29* (1), 18-19.
- (22) Thermofisher Scientific. *Hoja de seguridad del Ibuprofeno*; Bélgica, 2020; pp 5-6.
- (23) Vallejo, V.; Barrios, L.; Anaya, J. La cromatografía en capa fina: una alternativa vigente en la industria farmacéutica. *Revista de química* **2021**, *35* (2), 19-20.
- (24) Rodríguez, Y.; Pérez, M.; Suárez, Y. Validación del método cromatográfico para control de calidad de ibuprofeno en suspensión oral. *Revista Cubana de Farmacia* **2016**, *50* (4), 2-3.
- (25) Pegorini, D.; Mitterer, M.; Aparecido de lima, V. Simultaneous determination of organic acids and sugars in fruit juices by high performance liquid chromatography: Characterization and differentiation of commercial juices by principal component analysis. *Cien. Rural* **2021**, *51* (3), 2-3.
- (26) Suarez, D.; Morales, Y. Principios Básicos de la Cromatografía Líquida de Alto

- Rendimiento para la Separación y Análisis de Mezclas. *América Revista Semilleros: Formación Investigativa* **2018**, 4 (1), 8-9.
- (27) Cuesta, S.; Meneses, L. Estudio espectroscópico experimental y computacional de Ibuprofeno y sus precursores de síntesis. *La Granja*. 2015. <https://doi.org/10.17163/lgr.n21.2015.01>.
- (28) Fernandez, I.; García, E. *Cuantificación de compuestos por cromatografía: Método del Patrón Externo*; 2012; pp 4-5.
- (29) Moreno, L.; Ortiz, M. Validación de un Método de Cromatografía Líquida para la Determinación de Rifampicina en Plasma Humano. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica* **2014**, 31 (1), 57-58.
- (30) Fernandez, P.; Taboada, V.; Bermejo, A. M.; Carro, A. M.; Lorenzo, R. A. Simultaneous determination of six analgesics in human plasma using solid-phase extraction and liquid chromatography. *Revista de Toxicología* **2012**, 29, 96-97.
- (31) Hafsa, D.; Chanda, S.; Prabhu, P. J. Simultaneous HPLC Determination of Methocarbamol, Paracetamol and Diclofenac Sodium. *Journal of Chemistry* **2011**, 8 (4), 1620-1625.