



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN DE TIOLCHICOSÍDO MEDIANTE  
CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA

CALERO JUMBO ALEXANDRA ABIGAIL  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN DE TIOLCHICOSÍDO MEDIANTE  
CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA

CALERO JUMBO ALEXANDRA ABIGAIL  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

IDENTIFICACIÓN DE TIOLCHICÓSIDO MEDIANTE CROMATOGRFÍA  
LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA

CALERO JUMBO ALEXANDRA ABIGAIL  
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VALVERDE DURAN SERGIO ANDRES

MACHALA, 27 DE FEBRERO DE 2023

MACHALA  
27 de febrero de 2023

# IDENTIFICACIÓN DE TIOCOLCHICÓSIDO MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA

*por* Alexandra Abigail Calero Jumbo

---

**Fecha de entrega:** 20-feb-2023 11:24a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2018892300

**Nombre del archivo:** CALERO\_JUMBO\_ALEXANDRA\_ABIGAIL\_-0751066440.pdf (119.64K)

**Total de palabras:** 3057

**Total de caracteres:** 16400



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

La que suscribe, CALERO JUMBO ALEXANDRA ABIGAIL, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado IDENTIFICACIÓN DE TIOCOLCHICÓSIDO MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA, 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.

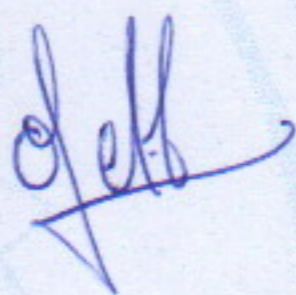
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

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.

La autora 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, 27 de febrero de 2023



CALERO JUMBO ALEXANDRA ABIGAIL  
0751066440



## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado a mis queridos padres y hermanos que confiaron y creyeron en mis capacidades para desarrollarme como profesional, en especial a mi padre que a pesar de las circunstancias dio lo mejor de sí para ayudarme en los estudios y en mi desarrollo como persona, y también va dirigido a mi ayuda idónea que me acompañó durante el transcurso de mis estudios de la mano de Dios.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco por la realización de este trabajo principalmente a Dios, el cual me ha brindado la fortaleza y el sostén para no decaer en tiempos de dificultad siendo esa luz que me ha guiado hacia la finalización de mi carrera universitaria. De igual manera, agradezco a mi familia por a ver hecho posible mi sueño de ser una profesional.

También quiero expresar mis sinceros agradecimientos al tutor Bioq. Farm. Sergio Valverde por la dirección prestada durante en desarrollo del proyecto final de la carrera.

## RESUMEN

Entre los medicamentos de mayor demanda por sus beneficios terapéuticos en el desarrollo humano se encuentra el ácido fólico, empleado generalmente en el embarazo para prevenir defectos en el tubo neural del feto. Existen medicamentos que no deben ser administrados durante la gestación, ya que representan un alto riesgo para el feto. Uno de estos medicamentos es el tiocolchicósido, un relajante muscular utilizado para tratar espasmos musculares y traumatismos. El objetivo de la investigación es identificar el tiocolchicósido en un lote de tabletas de ácido fólico a través de la cromatografía líquida de alta eficiencia UV-Vis. Para ello se empleó una metodología de tipo descriptiva no experimental mediante de la revisión bibliográfica y análisis de documentos científicos. Entre los resultados de la investigación se determinó que el CLAE UV-Vis es la técnica más apropiada para la identificación de tiocolchicósido, ya que permite el análisis de sustancias no volátiles y termolábiles con grupos cromóforos de doble enlace en su estructura como el tiocolchicósido, empleando las siguientes condiciones analíticas, una fase móvil de alta polaridad como el agua, metanol y acetonitrilo a diferentes concentraciones, con una velocidad de flujo entre 0,7 ml/min hasta 1,3 ml/min, y una columna de fase inversa C18. Características que permiten separar el analito e identificarlo con una alta precisión y sensibilidad en los tiempos de retención y valor máximo de absorción de acuerdo a los estándares de referencia.

**Palabras clave:** ácido fólico, tiocolchicósido, cromatografía, control de calidad, análisis cualitativo.



## ABSTRACT

Among the drugs in greatest demand for its therapeutic benefits in human development is folic acid, generally used in pregnancy to prevent neural tube defects in the fetus. There are medications that should not be administered during pregnancy, since they represent a high risk for the fetus. One of these drugs is thiocolchicoside, a muscle relaxant used to treat muscle spasms and trauma. The objective of the research is to identify thiocolchicoside in a batch of folic acid tablets through UV-Vis high-performance liquid chromatography. For this, a non-experimental descriptive methodology was used through the bibliographic review and analysis of scientific documents. Among the results of the investigation, it was determined that CLAE UV-Vis is the most appropriate technique for the identification of thiocolchicoside, since it allows the analysis of non-volatile and thermolabile substances with double bond chromophore groups in their structure such as thiocolchicoside, using the following analytical conditions, a mobile phase of high polarity such as water, methanol and acetonitrile at different concentrations, with a flow rate between 0.7 ml/min to 1.3 ml/min, and a C18 reverse phase column. Characteristics that allow the analyte to be separated and identified with high precision and sensitivity in retention times and maximum absorption value according to reference standards.

**Keywords:** folic acid, thiocolchicoside, chromatography, quality control, qualitative analysis.

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN</b> .....	12
<b>1.1Objetivo</b> .....	13
<b>1.1 Objetivo General</b> .....	13
<b>2. DESARROLLO</b> .....	13
<b>2.1 Tiocolchicósido</b> .....	13
<b>2.1.1 Propiedades físicas y químicas</b> .....	14
<b>2.2 Ácido fólico</b> .....	14
<b>2.2.1 Propiedades físicas y químicas</b> .....	14
<b>2.3 Control de Calidad de Medicamentos</b> .....	15
<b>2.4 Métodos Cromatográficos</b> .....	15
<b>2.5 Cromatografía líquida de alta eficiencia</b> .....	15
<b>2.5.1 Componentes de un Cromatógrafo CLAE</b> .....	16
<b>2.6 Metodología</b> .....	16
<b>2.7 Caso Práctico</b> .....	16
<b>2.7.1 Contexto o situación del caso practico</b> .....	16
<b>2.7.2 Pregunta a resolver</b> .....	16
<b>2.8 Solución al problema planteado</b> .....	17
<b>3. CONCLUSIÓN</b> .....	20
<b>4.BIBLIOGRAFÍA</b> .....	21



## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Parámetros establecidos para la identificación de Tiocolchicósido por cromatografía líquida de alta eficiencia realizado en diferentes estudios.....	19

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

	<b>pág.</b>
<b>Ilustración 1.</b> Estructura del Tiocolchicósido.....	14
<b>Ilustración 2.</b> Estructura del Ácido fólico .....	14

## 1.INTRODUCCIÓN

Las industrias farmacéuticas están encargadas de la fabricación y comercio de medicamentos empleados en la prevención y tratamiento de patologías, durante la elaboración de estos productos, las industrias no solo buscan que el fármaco cumpla con su efecto deseado sino también que cumpla con las especificaciones de calidad y seguridad para su consumo debido al público hacia el que está dirigido, para ello las industrias de este sector se sujetan a rigurosos controles de calidad regidos a normas y regulaciones que permiten garantizar la calidad del producto terminado a través del empleo de técnicas y métodos analíticos con la finalidad de salvaguardar la salud de la población.<sup>1 2</sup>

Uno de los medicamentos de mayor demanda por sus beneficios terapéuticos en el desarrollo humano es el ácido fólico, una forma sintética del folato o vitamina B9 que se encuentra de forma natural en los alimentos. El ácido fólico se emplea generalmente en el embarazo para prevenir defectos en el tubo neural del feto, y en la prevención de ciertas patologías como el cáncer y cardiopatías. Debido a que el organismo no es capaz de producirlo debe ser proporcionada mediante la ingesta de alimentos o suplementación.<sup>3 4</sup> Esta vitamina es hidrosoluble, sensible a la luz y temperatura, con un punto de fusión de 250 °C.<sup>5</sup> Existen medicamentos que no deben ser administrados durante el embarazo, ya que representan un alto riesgo para el feto. Uno de estos medicamentos es el tiocolchicosido un fármaco indicado para el tratamiento del dolor en espasmos de la musculatura y en contracturas reumatológicas, que posee efectos relajantes musculares sobre el músculo estirado, con actividad antiinflamatoria y analgésica.<sup>6</sup> Este compuesto es muy soluble en agua, termolábil y posee un alto punto de fusión,<sup>7</sup> características que permiten su análisis mediante métodos instrumentales.

Para el análisis de este tipo de compuestos farmacéuticos se lleva a cabo la aplicación de métodos instrumentales que permiten identificar y cuantificar estos productos a partir de sus propiedades físicas y químicas, entre los métodos más empleados se encuentra la cromatografía, espectrofotometría UV y la espectrometría de absorción atómica.<sup>8</sup> En controles de calidad y determinación de rutina de fármacos, la cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAE) ha demostrado ser la técnica más utilizada por su precisión, exactitud y sencillez.<sup>6</sup>



De acuerdo a lo expuesto se requiere dar solución al siguiente caso práctico: En un laboratorio farmacéutico se presume que un lote de tabletas de Ácido Fólico ha sido contaminado con Tiocolchicósido, este medicamento podría causar efectos teratogénicos en el embrión, por lo que se solicita su identificación. Para ello se plantea una interrogante ¿Qué métodos instrumentales se seleccionaría para identificar el posible principio activo causante de la alteración?

En base a la pregunta y para solucionar el caso se propone como finalidad de la investigación identificar el tiocolchicósido en un lote de tabletas de ácido fólico mediante la revisión de artículos científicos y farmacopeas sobre la cromatografía líquida de alta eficiencia.

## **1.1 Objetivo**

### **1.1 Objetivo General**

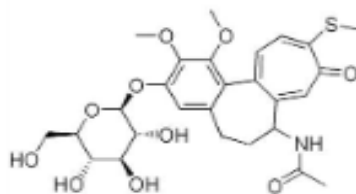
Determinar la presencia de tiocolchicósido mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos para su identificación por cromatografía líquida de alta eficiencia.

## **2. DESARROLLO**

### **2.1 Tiocolchicósido**

El tiocolchicósido es semi-sintetizado a partir del glucósido natural colchicósido. Tiene acción central inhibiendo las contracciones y aliviando el dolor en pacientes con traumatología y dolor lumbar. Se emplea en combinación con antiinflamatorios no esteroides (AINE) en tratamientos de la musculatura.<sup>9</sup> Está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia, embarazo y de edad fértil que no utilicen anticonceptivos, debido a que podría inducir a la aneuploidía, un número anormal de cromosomas, factor de riesgo teratogénico en el feto.<sup>10</sup>

### Ilustración 1. Estructura del Tiocolchicosido



**Fuente:** RP HPLC Method Development for Simultaneous Estimation of Etoricoxib and Thiocolchicoside <sup>6</sup>

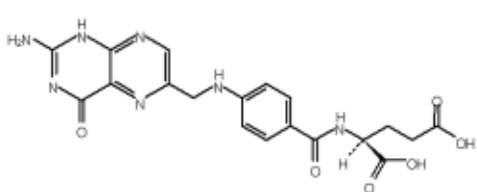
#### 2.1.1 Propiedades físicas y químicas

Es un polvo amarillo cristalino de peso molecular alto 563,62 g/mol, su fórmula molecular es  $C_{27}H_{33}NO_{10}S$ . Se solubiliza en metanol, agua, en Hidróxido de sodio 0.1 N, Ácido clorhídrico 0.1 N y tiene un punto de ebullición de 929.6°C.<sup>11 12 13</sup>

#### 2.2 Ácido fólico

El ácido fólico pertenece al grupo de las vitaminas B, es esencial para la síntesis del ADN, proteínas y neurotransmisores como la serotonina y dopamina, además contribuye en la formación y desarrollo de los hematíes y leucocitos. Su déficit está relacionado al desarrollo de enfermedades como la anemia, y malformaciones congénitas en el embarazo.<sup>14</sup>

### Ilustración 2. Estructura del Ácido fólico



**Fuente:** Farmacopea Argentina<sup>15</sup>

#### 2.2.1 Propiedades físicas y químicas

Posee un peso molecular de 441.4 g/mol, es un polvo de apariencia cristalina amarillo naranja, de fórmula molecular  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ . Presenta insolubilidad en acetona, etanol, éter y cloroformo, es ligeramente soluble en agua, soluble en ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y en diluciones alcalinas de carbonatos e hidróxidos.<sup>15 16</sup>



### **2.3 Control de Calidad de Medicamentos**

El control de calidad en la industria farmacéutica, permite regular e inspeccionar los procesos destinados en la fabricación de medicamentos, a partir de la implementación de normas de calidad y reglamentos farmacéuticos nacionales e internacionales. La calidad de un medicamento debe asegurarse en cada una de las fases de su desarrollo desde su investigación, su diseño, elaboración, hasta la obtención del producto final y su distribución, con el objetivo de proporcionar a la población medicamentos seguros, eficaces y de calidad.<sup>17 18</sup>

Por ello, para garantizar la calidad durante este proceso se deben emplear técnicas y métodos instrumentales expuestos en las normativas como la cromatografía, un método validado para el análisis y control de medicamentos.

### **2.4 Métodos Cromatográficos**

Los métodos cromatográficos se fundamentan en la separación de componentes presentes en una muestra compleja, la cual se realiza mediante dos fases, la fase móvil en la que los analitos, disueltos en un líquido o gas, son arrastrados a través de una fase fija para su retención. La separación de estos componentes se debe a las diferencias en las velocidades al migrar durante el arrastre por la fase móvil. Una adecuada elección de las fases se traduce en una efectiva separación, identificación y determinación de los analitos.<sup>19 20</sup>

### **2.5 Cromatografía líquida de alta eficiencia**

La cromatografía líquida de alta eficiencia o CLAE es la técnica de análisis más empleada en la separación de sustancias en materiales de carácter orgánico, inorgánico, biológico, poco volátiles y termolábiles, permitiendo la cuantificación analítica de los mismos de forma precisa y exacta gracias a su sensibilidad. Esta técnica ofrece diversas formas de separación, por afinidad, por intercambio iónico, de absorción, y de reparto (fase normal y reversa). En la cromatografía en fase reversa la fase móvil es polar y la fase fija es no polar.<sup>21 22</sup>

### 2.5.1 Componentes de un Cromatógrafo CLAE

- **Sistema de bombeo:** su función es empujar la fase móvil para que atraviese la columna y fluya por todo el sistema con una velocidad constante.
- **Inyector de la muestra:** se encarga de introducir la muestra en la fase móvil, se suelen emplear inyectores manuales como el de jeringa y válvula, e inyectores automáticos donde la muestra se introduce presurizada.
- **Columna:** está conformada por un cilindro regularmente de acero inoxidable que alberga el material de relleno o fase estacionaria.
- **Detector:** se encuentra al final de la columna, permite captar la presencia del analito mediante el envío de señales eléctricas a un procesador de datos.
- **Procesador de datos cromatográfico:** registra y procesa la señal del detector para la identificación y cuantificación de la concentración de los analitos de la muestra.<sup>20 21</sup>

## 2.6 Metodología

La metodología aplicada en la investigación es de tipo descriptiva no experimental a través de la revisión bibliográfica y análisis de documentos científicos, de las bases de datos como Scopus, Google académico, Scielo, y repositorios académicos.

## 2.7 Caso Práctico

### 2.7.1 Contexto o situación del caso practico

En un laboratorio farmacéutico hay sospechas de lote de tabletas de Ácido Fólico ha sido contaminadas por error con un principio activo, presumiblemente Tiocolchicósido, razón por la cual surge la duda que dicho medicamento podría causar efectos teratogénicos en el embrión, esta situación puede desencadenarse una serie de problemas legales, además de afectar la reputación de dicho laboratorio farmacéutico por lo cual, el jefe del departamento de control de calidad solicita a sus analistas resolver este inconveniente.

### 2.7.2 Pregunta a resolver

¿Qué métodos instrumentales usted seleccionaría para identificar el posible principio activo causante de la alteración?

## 2.8 Solución al problema planteado

Los relajantes musculares como el tiocolchicósido, son uno de los medicamentos empleados con frecuencia para tratar dolencias relacionadas a espasmos musculares y traumatismos, para asegurar la calidad de estos medicamentos es de vital importancia realizar análisis de controles de calidad, de este modo se garantiza que el producto sea eficaz y seguro para el consumidor.

Para el análisis de los principios activos se presentan diferentes opciones cromatográficas como la cromatografía de gases, técnica que se emplea en la identificación y cuantificación de compuestos orgánicos de carácter volátil con puntos de ebullición menores a 250°C y térmicamente estables. Se basa en la utilización de un gas inerte y puro como fase móvil para transportar la muestra por la columna para su posterior separación.<sup>19</sup> Tiene una amplia aplicación en el área farmacéutica como el análisis de impurezas y concentración de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), sin embargo, esta técnica no puede ser empleada en la identificación de tiocolchicósido, ya que este compuesto no es volátil y posee un punto de ebullición alto de 929.6° C,<sup>13</sup> además de ser termolábil características que no se acoplan al método.<sup>23</sup> Otra opción es la cromatografía en capa fina, un método muy versátil y rápido que permite la separación del analito mediante la absorción, dada por la diferencia de velocidad en que son arrastrados los analitos por una fase líquida a través de una fase estacionaria dispuesta en una capa.<sup>24</sup> Este método es empleado en la determinación de pureza de compuestos y comparación de analitos, es sencillo y posee un costo bajo,<sup>25</sup> sin embargo, a pesar de sus ventajas su uso se ha visto limitado a análisis cualitativos al no considerársela una técnica muy exacta y de poca sensibilidad por las farmacopeas debido a ciertos inconvenientes que puede presentar durante la separación del analito e inadecuado manejo de la muestra.<sup>24</sup> Por lo que, se ha establecido como método de elección en la mayoría de análisis de control de calidad y en la farmacopea India a la cromatografía líquida de alta eficiencia CLAE para la identificación de tiocolchicósido.<sup>26</sup>

La cromatografía líquida de alta eficiencia se utiliza a gran escala en el área farmacéutica, por su capacidad para separar los analitos, identificarlos, cuantificarlos y determinar su pureza, con una alta precisión y sensibilidad.<sup>19 20</sup> Mas del 80% de los compuestos son compatibles con la técnica CLAE, incluyendo sustancias no volátiles y termolábiles.<sup>21</sup>

El CLAE posee varias ventajas con respecto a las demás técnicas, permite recuperar los componentes separados de la columna incluso en cantidades pequeñas (miligramos) lo que la hace una técnica de preparación,<sup>27</sup> asimismo la separación del compuesto se da a un menor tiempo (30 minutos), cuenta con una alta automatización de operación lo cual genera resultados fiables, y con una amplia reproducibilidad en el análisis cuantitativo.<sup>21</sup>

Los detectores que se emplean cuentan con alta sensibilidad y especificidad, logrando límites de detección que alcanzan niveles en nanogramos y picogramos,<sup>21</sup> uno de estos detectores es el espectrofotométrico UV-Visible con arreglo de diodos que alcanza longitudes de onda de 190 nm a 780 nm. Este tipo de detector determina la presencia de compuestos con grupos funcionales denominados cromóforos como el tiocolchicósido, que contiene en su estructura grupos cromóforos de doble enlace que permiten absorber la radiación UV.<sup>22</sup> Todos estos atributos hacen del CLAE UV-Vis la técnica a elección para la identificación del tiocolchicósido.

Para el análisis cualitativo del tiocolchicósido se debe aplicar la cromatografía en fase inversa, empleando una columna C18, con una fase móvil constituida por una mezcla de agua, acetonitrilo y metanol.<sup>26</sup> Una vez que la muestra ha sido introducida en la fase móvil, la separación del compuesto se da en base a la polaridad, moviéndose a una velocidad rápida a través de la fase estacionaria para su elución, y detección.

El detector UV-Vis hará un barrido de las longitudes de onda, para determinar el tiempo de retención del analito y obtener el espectro de absorción que evalúa el valor máximo de absorbancia, los valores obtenidos deben compararse con los estándares.<sup>22</sup> De acuerdo a la literatura el tiocolchicósido puede presentar un máximo de absorción de 368 nm y un tiempo de retención de 2.87 min.<sup>28</sup> Para obtener una mayor certeza en los tiempos de retención y espectros del compuesto a identificar, tanto la muestra estándar (de referencia) como la muestra de estudio deben ser analizadas bajo las mismas condiciones.

Como todo método analítico el CLAE debe ser validado para garantizar la obtención de resultados confiables, entre los parámetros principales se encuentra: especificidad, precisión, exactitud y robustez.<sup>29 30</sup> Algunos de estos parámetros se han implementado en diferentes investigaciones para identificar al tiocolchicósido mediante cromatografía líquida de alta eficiencia empleado un detector UV-Vis, presentados en la siguiente tabla.



**Tabla 1.** Parámetros establecidos para la identificación de Tiocolchicósido por cromatografía líquida de alta eficiencia realizado en diferentes estudios

Principio activo	Longitud de Onda UV-VIS	Fase móvil y fase estacionaria	Velocidad de Flujo	Tiempo de retención	Autores
Tiocolchicósido	257 nm	Acetonitrilo: buffer dihidrógeno fosfato potásico (65:35, v/v)  Columna HiQ Sil C18 Hs (250 × 4,6 mm)	1 ml/min	2,24 min	(Gandhi, Dhiware, Deshpande, & Bhavnani, 2012)
Tiocolchicósido	259 nm	Acetonitrilo: buffer fosfato (60:40 v/v) pH 5  Columna RP C18 (250×4.6mm, 5µ)	1 ml/min	2,45 min	(Patel & Shah, 2014)
Tiocolchicósido	260 nm	Metanol: acetonitrilo: agua (10:20:70) % v/v, 0,05 % trietilamina pH 8  Columna Hamilton PRP-1 (5 µm, 4,1 x 150 mm)	1,3 ml/min	2,60 min	(González, Bor, & Amaro, 2019)
Tiocolchicósido	254 nm	Metanol y buffer 60:40 v/v  Columna Inertsil C18 (250 x 4.6, 5 µm)	1 ml/min	2,86 min	(Syamala, 2016)

<b>Tiocolchicósido</b>	283 nm	Metanol y agua (60:40)  Columna Zorbax C18 (250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm)	0,7 ml/min	3,52 min	(Sharma, Chaudhary, & Singh, 2022)
<b>Fuente:</b> 6 8 28 31 32					

Como se puede observar en la tabla 1, en los diferentes estudios los parámetros y condiciones analíticas son similares, en la fase móvil se emplean sustancias de alta polaridad como el agua, metanol y acetonitrilo a diferentes concentraciones, con una velocidad de flujo entre 0,7 ml/min hasta 1,3 ml/min, para la fase fija se utilizan columnas de fase inversa C18, todas estas condiciones analíticas permiten obtener resultados óptimos en los tiempos de retención con un promedio de 2,73 min. Estas características hacen del CLAE-UV-Vis el método a elección para la identificación de tiocolchicósido de forma segura y eficaz.

### 3. CONCLUSIÓN

La identificación de impurezas en fármacos es un aspecto importante en el desarrollo farmacéutico para garantizar la calidad y seguridad del producto terminado, por ello, se debe llevar a cabo un control de calidad a través del empleo de métodos instrumentales, como en el caso planteado, donde se valoraron diferentes técnicas cromatográficas para identificar el principio activo causante de la alteración de un lote de medicamentos, siendo la mejor técnica que se acopla a la identificación de tiocolchicósido la cromatografía líquida de alta eficiencia en fase reversa acoplada a un detector UV-Vis, puesto que, permite separar e identificar con una alta precisión y sensibilidad a este principio activo a partir de sus propiedades físicas y químicas, logrando obtener óptimos resultados en los tiempos de retención y valor máximo de absorción de acuerdo a los estándares de referencia.

#### 4.BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ramos-Martínez, B.; Alonso-Herreros, J. M.; De Rosales-Cabrera, A. M. M. The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations. *Farm. Hosp.* **2020**, *44* (1), 32-33. <https://doi.org/10.7399/fh.11347>.
- (2) Martínez Rivera, R.; Crespo Reinoso, Y.; Rodríguez Cotilla, Z. Diseño de instrumentos de medición del nivel de madurez del sistema de gestión de calidad en Empresas de Alta Tecnología del sector biofarmacéutico. *Vaccimonitor* **2018**, *27* (1), 28-36.
- (3) Maia, C. S.; de Menezes, K. M. C.; Tenorio, F. D. C. A. M.; Júnior, J. R. A. de Q.; Maciel, G. E. de S. Autism spectrum disorder and folic acid supplementation before and during pregnancy. *J. Bras. Psiquiatr.* **2019**, *68* (4), 231-243. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000251>.
- (4) Perichart-Perera, O.; Rodríguez-Cano, A. M.; Gutiérrez-Castrellón, P. Importancia de la suplementación en el embarazo: papel de la suplementación con hierro, ácido fólico, calcio, vitamina D y multivitamínicos. *Gac. Med. Mex.* **2020**, *156* (Supl 3), S1-S26. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000434>.
- (5) Delgado Andrade, P. G.; García Salinas, M. B. Conocimientos y actitudes sobre consumo preconcepcional de ácido fólico en estudiantes de Medicina de la Universidad de Cuenca, 2020. *Rev. la Fac. Ciencias Médicas la Univ. Cuenca* **2022**, *39* (2), 39-48. <https://doi.org/10.18537/rfcm.39.02.06>.
- (6) Sharma, A.; Chaudhary, A.; Singh, B. RP HPLC Method Development for Simultaneous Estimation of Etoricoxib and Thiocolchicoside. *J. Pharm. Res. Int.* **2022**, *34*, 39-44. <https://doi.org/10.9734/jpri/2022/v34i6a35430>.
- (7) Guayasamín, I.; Corletto, S.; González, J.; Carrillo, J.; Herrera, M.; Puerto, G.; Sánchez, Y.; Campoverde, J. Tratamiento del dolor de columna no traumático con tiocolchicósido, diclofenaco y complejo B. *Rev. Cuba. Med. Física y Rehabil.* **2020**, *12* (2), 1-15.
- (8) González, M.; Bor, M.; Amaro, R. Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación simultánea de ibuprofeno y tiocolchicósido en comprimidos. *Afinidad Rev. química teórica y Apl.* **2019**, *76* (586), 132-140.

- (9) Kaplan, Y. C.; Keskin-Arslan, E.; Küçüksolak, G.; Akyol, F.; Karadas, B.; Görgel, S. N.; Kaya-Temiz, T. Pregnancy outcomes after maternal use of thiocolchicoside: A case series. *Reprod. Toxicol.* **2018**, *76*, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.01.003>.
- (10) Bhamburkar, S.; Khandare, S.; Patharkar, S. Thiocolchicoside: An Updated Review. *Receptor* **2022**, 1-8. <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2022.00038>.
- (11) Hindustan, A. A.; Devanna, N.; Hemanth, A. Appraising Best Poly Ethylene Glycol Carrier for Thiocolchicoside Solid Dispersions. *J Pharm Chem Biol Sci* **2018**, *6* (4), 355-364.
- (12) Rajput, J. K.; Patil, P. H.; Surana, S. J.; Shirkhedkar, A. A. Analytical Methods for Determination of Muscle Relax-ant Thiocolchicoside in Pharmaceutical Preparations- A Review. *Open Pharm. Sci. J.* **2015**, *2* (1), 43-55. <https://doi.org/10.2174/1874844901502010043>.
- (13) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9915886, Thiocolchicoside. *Pub Chem*; 2023; pp 1-31.
- (14) Castillo, J. J.; Orduz, A. E.; Rozo, C. E. Caracterización del conjugado no covalente de grafeno y ácido fólico mediante espectroscopia Raman y métodos computacionales. *Rev. la Acad. Colomb. Ciencias Exactas, Físicas y Nat.* **2018**, *42* (162), 96. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.524>.
- (15) Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. *Farmacopea Argentina*; Argentina, 2013.
- (16) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. *Farmacopea Brasileña*, SIA Trecho.; 2010.
- (17) Cárdenas Aristizábal, 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 - Investig. en Sist. gestión* **2019**, *11* (2), 131-153. <https://doi.org/10.15332/24631140.5086>.
- (18) Alonso, H.; Cuellar, M.; Calvo, A. Sistema de Validación para el proceso de



- fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo Furvina. *Ing. Ind.* **2021**, 42 (1), 1-19.
- (19) Skoog, D.; Holler, F.; Crouch, S. Métodos de separación. En *Principios de análisis instrumental*; México, 2008; pp 761-867.
- (20) Marina, A.; Yusá, D. *HPLC Instrumental*, Universidad Politécnica de Valencia.; ruinet.upv.es: España, 2016.
- (21) Hernández, Y.; Suarez, D. Principios básicos de la cromatografía líquida de alto rendimiento para la separación y análisis de mezclas. *Rev. Semilleros Form. Investig.* **2018**, 4, 1-8.
- (22) Machado, J. Desarrollo y validación de una metodología para el ensayo de disolución del tiocolchicosido en tabletas, Universidad Central de Venezuela, 2018.
- (23) Bautista, C. Comparación farmacocinética y determinación analítica de relajantes musculares utilizados como tratamiento en dolores crónicos de espalda lumbar, Pontificia Universidad Católica de Cuenca, 2017.
- (24) Vallejo, Y.; Correa, L.; Anaya, J. La cromatografía en capa fina: una alternativa vigente en la industria farmacéutica. *Rev. Química PUCP* **2021**, 35, 19-25.
- (25) Yu, H.; Le, H. M.; Kaale, E.; Long, K. D.; Layloff, T.; Lumetta, S. S.; Cunningham, B. T. Characterization of drug authenticity using thin-layer chromatography imaging with a mobile phone. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, 125, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.03.018>.
- (26) Indian Pharmacopoeia Commission. *Indian Pharmacopoeia*; The Indian Pharmacopoeia Commission Ghaziabad: India, 2010.
- (27) Iriarte, A. Historia, desarrollo y últimos avances en cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), Corporación Tecnológica de Bogotá, 2022.
- (28) Syamala, S. Development and validation of new RP-HPLC method for simultaneous estimation of drug Thiocolchicoside and Etodolac in tablet dosage form. *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol.* **2016**, 4 (4), 180-190.

- (29) Bor, M.; Macías, K.; Mendoza, W.; Aguilarte, A. Validación de un método por RP-HPLC para la determinación de Tiocolchicósido en tabletas. **2017**, 75 (581), 32-38.
- (30) Prasadarao, M.; Prudhvi, N.; Kumar, G. Method development and validation of RP-HPLC for simultaneous estimation of Etodolac & Thiocolchicoside. *World J. Pharm. Res.* **2018**, 7 (7), 1321-1329. <https://doi.org/10.20959/wjpr20187-11711>.
- (31) Gandhi, S.; Dhiware, A.; Deshpande, P.; V, B. A simple and sensitive RP-HPLC Method for simultaneous Estimation of Etodolac and Thiocolchicoside in combined tablet dosage form. *Int J Pharm Pharm Sci* **2012**, 4 (4), 214-216.
- (32) Patel, A.; Shah, B. RP-HPLC Method Development and Validation using Factorial Design for Simultaneous Estimation of Thiocolchicoside and Etodolac with Forced Degradation Studies. *J. Pharm. Sci. Biosci. Res.* **2014**, 4 (6), 374-382.