



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN DE RISPERIDONA MEDIANTE CROMATOGRAFÍA
LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA.

CARCHIPULLA TANDAZO CATALINA DEL PILAR
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN DE RISPERIDONA MEDIANTE
CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA.

CARCHIPULLA TANDAZO CATALINA DEL PILAR
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

IDENTIFICACIÓN DE RISPERIDONA MEDIANTE CROMATOGRFÍA LÍQUIDA
DE ALTA EFICACIA.

CARCHIPULLA TANDAZO CATALINA DEL PILAR
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

VALVERDE DURAN SERGIO ANDRES

MACHALA, 22 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
22 de agosto de 2022

Identificación de Risperidona mediante cromatografía líquida de alta eficacia

por Catalina Del Pilar Carchipulla Tandazo

Fecha de entrega: 15-ago-2022 02:12p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1882898328

Nombre del archivo: Risperidona_mediante_cromatograf_a_l_quida_de_alta_eficacia.pdf (108.87K)

Total de palabras: 2395

Total de caracteres: 12803

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

La que suscribe, CARCHIPULLA TANDAZO CATALINA DEL PILAR, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Identificación de Risperidona mediante cromatografía líquida de alta eficacia., 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, 22 de agosto de 2022



CARCHIPULLA TANDAZO CATALINA DEL PILAR
0705056554

DEDICATORIA

En primer lugar dedico este trabajo a Dios, a mis padres y de especial manera a mi esposo, por toda la ayuda y comprensión dada durante todo el proceso del desarrollo de mi carrera. para nunca poder desfallecer en el intento con los valores y principios otorgados por ellos, a mis hijos que a pesar del poco tiempo que tuve para ellos, me supieron comprender, a todos ellos mil gracias de todo corazón.

RESUMEN

La risperidona pertenece a la familia de los antipsicóticos de segunda generación indicado en el tratamiento de algunos trastornos mentales como la esquizofrenia, perteneciendo al grupo de medicamentos esenciales según la Organización Mundial de la Salud. Mediante nuestro trabajo investigativo evidenciamos que según nuestro principio activo problema la risperidona la mejor técnica instrumental para su identificación según su característica física y químicas además de dirigimos por lo planteado por las diversas farmacopeas resultó ser la cromatografía líquida de alta eficiencias fase reversa donde la fase móvil debe contener sustancias de naturaleza polar polares como el acetonitrilo o metanol mientras que la fase estacionaria lleva una columna apolar C18. Como objetivo planteado tenemos Identificar el método instrumental más eficaz mediante las características físicas y químicas de la risperidona para su reconocimiento e identificación.

Palabras clave: Risperidona, Antipsicótico, Farmacopea, Cromatografía, Técnicas

ABSTRACT

Risperidone belongs to the family of second-generation antipsychotics indicated in the treatment of some mental disorders such as schizophrenia, belonging to the group of essential drugs according to the World Health Organization. Through our investigative work, we show that according to our problem active principle, risperidone is the best instrumental technique for its identification according to its physical and chemical characteristics, in addition to directing ourselves by what is stated by the various pharmacopoeias, it turned out to be the reverse phase CLAE where the mobile phase must contain substances of polar nature polar as acetonitrile or methanol while the stationary phase carries a nonpolar C18 column. .As an objective we have to identify the most effective instrumental method through the physical and chemical characteristics of risperidone for its recognition and identification.

Keywords: Risperidone, Antipsychotic, Pharmacopeia, Chromatography, Techniques

CONTENIDO

| | | |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | Introducción. | 4 |
| 1.1 | Objetivo : | 4 |
| 1.1.1 | Objetivo General | 4 |
| 2. | Desarrollo.. | 5 |
| 2.1 | Risperidona. | 5 |
| 2.1.1 | Propiedades físicas y químicas. | 5 |
| 2.2 | Losartan. | 5 |
| 2.2.1 | Propiedades físicas y Químicas: | 6 |
| 2.3 | Validación de procesos y control de calidad en la industria farmacéutica. | 6 |
| 2.4 | Métodos Analíticos. | 6 |
| 2.5 | Cromatografía Líquida de alta eficacia. | 7 |
| 2.5.1 | Elementos y reglas de operación de la cromatografía líquida de alta eficacia CLAE | 7 |
| 2.5.2 | Componentes de un cromatógrafo de HPLC.. | 7 |
| 3. | Metodología. | 8 |
| 4. | Caso práctico. | 8 |
| 4.1 | Contexto o situación del caso práctico. | 8 |
| 4.2 | Pregunta a resolver. | 8 |
| 4.3 | Solución al problema planteado. | 8 |
| 5. | Conclusion.. | 12 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|------------------------------------------------|----|
| Tabla 1 Validación CLAE para risperidona.----- | 11 |
|------------------------------------------------|----|

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

| | |
|---------------------------------------------------|---|
| Ilustración 1 Estructura de la Risperidona. ----- | 5 |
| Ilustración 2 Estructura de Losartán. ----- | 6 |

1. INTRODUCCIÓN

La elaboración y producción de fármacos a escala mundial es una industria que está regulada por los organismos pertinentes, cumpliendo con todos los estándares de calidad vigentes propuestas por las normas ISO estableciendo las respectivas técnicas de análisis para cada forma farmacéutica asegurando la calidad para su posterior administración en personas y animales.¹

Los antipsicóticos son el grupo de fármacos con más prescripción médica en los países desarrollados para los diversos problemas mentales, actúan sobre el receptor dopaminérgico D2, entre los efectos secundarios más graves está el síndrome neuroléptico maligno, hiperlipidemias, diabetes.² La risperidona es un medicamento esencial según la OMS, para la esquizofrenia, irritabilidad por el autismo y el trastorno bipolar, los antipsicóticos atípicos como la risperidona presentan menos efectos secundarios pues toman de manera transitoria los receptores D2, disociándose para permitir la neurotransmisión de la dopamina. Su metabolito activo es 9-hidroxi risperidona, presenta un punto de fusión de 170 °C, soluble en cloruro de metileno atraviesa la barrera hematoencefálica por su carácter lipofílico.³

Los métodos instrumentales aplicados en el desarrollo de un fármaco toman en cuenta las características organolépticas, físicas y químicas del analito estudiado, como la conductividad, absorción y emisión de luz, fluorescencia, etc. De esa manera se trata de preservar la acción terapéutica del mismo; entre las técnicas que han dado mejor resultado están la cromatografía líquida de alta eficiencia CLAE y Espectrometría de masas. Para dar la solución al presente caso expuesto se plantea como objetivo identificar los métodos instrumentales más eficaces según la literatura en la identificación del principio activo Risperidona.

1.1 Objetivo:

1.1.1 Objetivo General

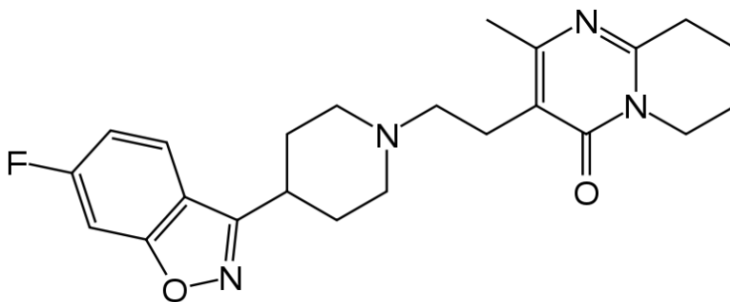
- Determinar la presencia de risperidona mediante Cromatografía líquida de alta eficacia para su identificación.

2. DESARROLLO

2.1 Risperidona.

La risperidona pertenece a la familia de los antipsicóticos de segunda generación indicado en el tratamiento de algunos trastornos mentales como la esquizofrenia perteneciendo al grupo de medicamentos esenciales según la Organización Mundial de la Salud no obstante según estudios experimentales se determinó efectos secundarios metabólicos y endocrinos importantes en pacientes de avanzada edad.⁴

Ilustración 1 Estructura de la Risperidona



Fuente: Clásicos en Neurociencia Química: Risperidona³

2.1.1 Propiedades físicas y químicas

Polvo cristalino que presenta coloraciones que van desde blanco hasta ligeramente beige, de estructura molecular no quiral, el principal metabolito es 9-hidroxi-risperidona, con peso molecular de 410.48 g/mol y de fórmula molecular $C_{23}H_{27}FN_4O_2$. El contenido declarado es de no menos de 90- 110 %, lipofílico, se disuelve en 45 minutos; T_{max} de 171.6 °C, en cuanto a la solubilidad es insoluble en agua, bien soluble en cloruro de metileno y acetona medianamente soluble en etanol, metanol y Ácido clorhídrico 0.1 N se disuelve en soluciones ácidas diluidas, Punto de fusión 170 °C.³ Para su identificación se utiliza según la monografía oficial la Absorción infrarroja con solución de prueba el acetato de etilo.⁵

2.2 Losartan

Pertenece a la familia de los imidazoles, es antagonista de los receptores de angiotensina indicado en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca. Puede ocasionar un ligero incremento en la creatinina, sin embargo, deben discontinuarse a menos que sea mayor al 30% de los niveles basales durante las primeras tres semanas. En muy pocos casos se puede presentar acidosis tubular renal tipo 4.⁶

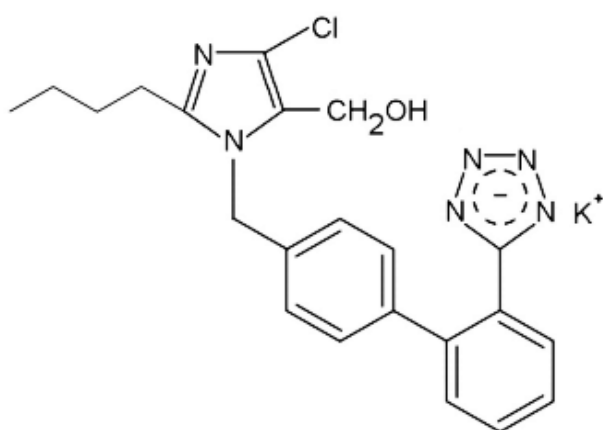


Ilustración 2 Estructura de Losartán

Fuente: Losartan: Comprehensive Profile ⁷

2.2.1 Propiedades físicas y Químicas:

Polvo de naturaleza cristalina amorfa de color blanco de flujo libre , su fórmula molecular es $C_{22}H_{23}CLN_{60}$ y peso molecular de 422.91 g/mol, se funde a temperaturas entre los 183.5 y 184.5 ° C, de fácil solubilidad en agua, alcoholes y ligera solubilidad es solventes orgánicos como acetonitrilo y metiletilcetona.⁷

2.3 Validación de procesos y control de calidad en la industria farmacéutica

La industria farmacéutica cuenta con personal altamente calificado, material costoso, equipos e instalaciones modernas por lo que el costo de las fallas del producto, los reprocesamientos, los rechazos y las quejas por retiros del mercado son los más significativos por lo cual se establecen procesos rigurosos durante su producción.⁸

La validación de procesos en la industria farmacéutica tiene como fin reducir las fallas mejorando y garantizando la productividad y calidad del producto, algunas agencias reguladoras como la USFDA requieren que el producto farmacéutico sea probado para asegurarnos de su identidad, pureza, estabilidad y calidad antes del uso al consumidor.⁸

2.4 Métodos Analíticos

Los métodos analíticos son empleados desde el inicio de la etapa de investigación y desarrollo de un medicamento, y en las diferentes fases de su fabricación, mediante su uso podremos conocer la identidad, la pureza del principio activo, los excipientes empleados , así como la instrumentación adecuada , las cuales habitualmente requieren de la utilización de sustancias de referencia apropiadas, de calidad garantizada, tanto para calibrar los equipos utilizados, como para llegar a un resultado cuantitativo con el método de análisis propuesto de acuerdo a las especificaciones farmacopeicas. Siempre deberán estar validados, como cualquier otro proceso utilizado en la fabricación industrial de medicamentos, para cada categoría de análisis, se necesita diferente información analítica.⁹

2.5 Cromatografía Líquida de alta eficacia

La cromatografía líquida de alta eficacia CLAE es una de las técnicas de cromatografía más utilizadas por su capacidad de separar analitos de distinta naturaleza presentes en una mezcla, consta de dos fases una fase móvil y una fase estacionaria que son inmiscibles entre sí de tal forma que las distintas fuerzas químicas y físicas que actúan entre la mezcla a analizar y las dos fases determinan la retención y separación de cada uno de los componentes de la mezcla.¹⁰

Se la utiliza para el análisis de naturaleza poco volátil, iónica y termolábil utilizando presión para incrementar la velocidad de los analitos dentro de la columna ayudando a separar macromoléculas, especies iónicas y grupos polifuncionales como desventaja es el alto costo y selectiva pero al mismo tiempo efectiva, muy utilizada en el estudio de medicamentos, carbohidratos, proteínas, antioxidantes, química forense, etc.¹¹

2.5.1 Elementos y reglas de operación de la cromatografía líquida de alta eficacia CLAE

- a) Fase móvil y Fase estacionaria son de polaridad opuesta
- b) Analitos son solubles con respecto a la fase móvil.¹²
- c) Propagación de los analitos antes de la elución
- d) Separación de los analitos.¹²

2.5.2 Componentes de un cromatógrafo de CLAE

Consta de cinco módulos

- a) **Sistema de Bombeo.**-se encarga de succionar la fase móvil del reservorio para hacerla fluir por todo el sistema a una velocidad precisa y constante ya sea con o sin gradientes.¹⁰
- b) **Inyector de muestras** que puede ser manual o automático permite que la muestra sea introducida a la fase móvil presurizada de manera exacta y precisa.¹⁰

- c) **La columna** es de acero inoxidable contiene la fase estacionaria tiene una longitud de 50 a 300 mm y su tamaño de partícula está entre 3 a 10 μm , esto influye en la resolución, eficiencia, velocidad y vida útil de la columna.¹⁰
- d) **Detector** se encarga de percibir los cambios en los efluentes de la columna y convertirlos en señales eléctricas, las cuales son recibidas por el registrador pueden ser selectivos (detectores de fluorescencia) y universales, que miden una propiedad física específica del eluyente (fase móvil).¹⁰
- e) **Procesador de datos.**- recolecta y procesa las señales recibidas del convertidor y los plasma en un cromatograma para su posterior lectura e interpretación.¹⁰

3. Metodología

Se utilizó una investigación descriptiva retrospectiva no experimental por medio de una revisión de artículos científicos en las diferentes bases de datos como Web of Science, E libro, Scopus, Scielo y google académico.

4. Caso Práctico

4.1 Contexto o situación del caso práctico

En el proceso de fabricación de un lote de tabletas de Losartán se presentó una posible equivocación en la elección del principio activo para desarrollar dicho lote, se presume que el principio activo elegido fue Risperidona, el mencionado accidente puede presentar serios problemas en los pacientes que tomen este medicamento ya que sus niveles de presión arterial pueden bajar más de los niveles normales, pudiendo llegar a causar la muerte de dichos pacientes, esta situación puede desencadenar 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.

4.2 Pregunta a resolver

¿Qué métodos instrumentales usted seleccionaría para identificar Risperidona como el posible principio activo causante de la alteración de acuerdo a lo establecido en las diferentes farmacopeas?

4.3 Solución al problema planteado

Los antipsicóticos o neurolépticos son medicamentos utilizados en la esquizofrenia, trastorno bipolar, la demencia reduciendo la intensidad y número de crisis de los síntomas.² Con el fin de mejorar la eficacia y seguridad del producto farmacéutico, hay agencias reguladoras como la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (USFDA) que requieren que el producto farmacéutico sea probado para determinar su identidad, potencia, calidad, pureza y estabilidad antes de que pueda liberarse para su uso por eso la validación farmacéutica y los controles de proceso son importantes.⁸

Entre las ventajas de la cromatografía está que permite la separación de compuestos de una mezcla por medio de las interacciones específicas con la fase estacionaria, de este modo permite el paso, la identificación y análisis de los componentes de las sustancias en estudio; además es selectiva y de alto costo, versátil porque ayuda en la separación de macromoléculas, grupos polifuncionales y especies iónicas; entre algunas de las aplicaciones se encuentran el estudio de fármacos como analgésicos, antibióticos, esteroides; estudio de biomoléculas como las proteínas, carbohidratos, ésteres; la composición de los productos como aditivos, edulcorantes, antioxidantes, estudio de contaminantes como los plaguicidas, estudios de química forense y en la medicina clínica.¹¹

La cromatografía líquida de alta eficiencia de fase inversa es uno de los métodos más populares debido a su velocidad, estabilidad de columna, hay dos variantes, dependiendo del sistema de fase estacionaria en el proceso. Este método separa los analitos sobre la base de la polaridad. CLAE fase normal utiliza fase estacionaria polar y fase móvil no polar. Por lo tanto, la fase estacionaria suele ser sílice y las fases móviles típicas son hexano, cloruro de metileno, cloroformo, éter di etílico y mezclas de estos. Las muestras polares quedan así

retenidas en la superficie polar del relleno de columna más largo que los materiales menos polares.¹³

En el caso de la CLAE de fase inversa, la fase estacionaria es de naturaleza no polar es decir hidrofóbica, mientras que la fase móvil es un líquido polar, como mezclas de agua, metanol, acetonitrilo o mezclas entre estos, funciona según el principio de las interacciones hidrofóbicas, por lo tanto, cuanto más no polar sea el material, más tiempo se retendrá. Es la más usada con casi el 90% de todos los análisis de muestras de bajo peso molecular se realizan mediante cromatografía de alta eficiencia de fase inversa en los resultados de los diferentes estudios recopilados se tomarán en cuenta parámetros de análisis básicos, como el fármaco, el tipo de columna, la composición de la fase móvil, el caudal, tiempo de retención

.¹³

El uso de cromatografía de alta eficiencia de fase reversa es el más utilizado para la separación de componentes en la industria farmacéutica y según Höger¹⁴ el uso de fase de una fase móvil de mayor polaridad que la fase estacionaria, como el acetonitrilo/fosfato monobásico de potasio pH 3, favorece la separación de los componentes de mayor polaridad y la retención de la risperidona debido a su característica básica y apolar. Además, en el estudio realizado por Olesen y Linnet¹⁵ se determinó que el uso del CLAE permite detectar la risperidona y su metabolito principal, el 9-hidroxi risperidona.

Tabla 1 Validación CLAE para risperidona

| PRINCIPIO ACTIVO | FASE MÓVIL Y FASE ESTACIONARIA | VELOCIDAD DE FLUJO | TIEMPO DE RETENCIÓN | REF . |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|
| Risperidona | fase móvil de metanol: acetonitrilo (60:40) Columna Chemisil ODS C18 (250 mm × 4,6 mm). | 1 ml/min | 7 min | 16 |
| Risperidona | Fase móvil: agua (65%) y acetonitrilo (35%). columna de octadecilsilano C18 (4,6 mm x15 cm) | 1 ml/min | 5.097 min | 17 |
| Risperidona | acetonitrilo y solución de acetato de amonio 50 Mm (22:78, v/v) UPLC columna C18 (1,7 ÿm, 2,1 × 100 mm elución isocrática con una mezcla de acetonitrilo y solución de acetato de amonio 10 mM (26:74, v/v) CLAE columna C18 (3 ÿm, 4,6 × 100 mm) | 1,5 ml/min. UPLC 0,3 ml/min. | 5,4 min UPLC 5.459 min HPLC 8.412 min | 18 |
| Risperidona | La fase móvil: agua: ácido acético glacial 0,50 %: trietilamina 0,80 %: acetonitrilo v/v) columna RP-18e 250 x 4,5 mm (5 µ), y paroxetina como estándar interno | 1mL/min | 10 minutos. | 19 |

| | | | | |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Risperidona. | Disolvente de elución consistió en TFA al 0,1 %: acetonitrilo (70:30 V/V) | 1 ml/minuto | 10 minutos | .²⁰ |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|

Fuentes: ^{16 17 18 19 20}

Según los autores de la tabla 1 en las diferentes investigaciones hay técnicas de validación similares en algunos casos acoplados a otros equipos o como complemento de la técnica de más relevancia que es cromatografía líquida de alta eficiencia en las fases móviles se repiten el metanol y el acetonitrilo, en los valores de caudal fluctúan desde 0.9 ml /min hasta 1.5 ml /min y en los tiempos de retención un promedio de 7 minutos. CLAE es la mejor porque permite separa analitos de diversos grado de hidrofobicidad como nuestro compuesto problema Risperidona siempre usando una columna C18 porque es la más conveniente en cromatografía de fase inversa. Además se muestra que usan espectrofotometría como método complementario pero tiene algunas desventajas además de que el tiempo invertido en el proceso es muy largo por lo tanto de todos los métodos utilizados CLAE es el más preciso

5. CONCLUSIÓN

Finalmente, se concluyó que el método de cromatografía líquida de alto rendimiento fase inversa fue el que mejor resultados nos dio ya que era sensible, específico, reproducible y rápido para el análisis de Risperidona en forma de tabletas porque según la recopilación de artículos se proponían métodos de validación con características similares usándose en la fase móvil que consistía básicamente en acetonitrilo y metanol de naturaleza polar a diferentes concentraciones logrando obtener resultados reproducibles otra ventaja es la reducción del consumo de disolvente en comparación con la cromatografía de alta eficacia convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Martínez Corbillón, Lourdes; Figueras Texidor, Raider; Guerrero Seino, D. Los Sistemas Computarizados: La Industria Farmacéutica y sus Regulaciones Computerized Systems: The Pharmaceutical Industry and Its Regulations. *Rev. Cuba. Ing.* **2019**, *10* (3), 27–33.
- (2) Morillas Fernández, M.; Simão Aiex, L.; Pineda Tenor, D. Fármacos Antipsicóticos. *Med fam Andal* **2018**, *19* (1), 48–52.
- (3) Chopko, T. C.; Lindsley, C. W. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9* (7), 1520–1529.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00159>.
- (4) May, M.; Beauchemin, M.; Vary, C.; Barlow, D.; Houseknecht, K. L. The Antipsychotic Medication, Risperidone, Causes Global Immunosuppression in Healthy Mice. *PLoS One* **2018**, *14* (6), 1–16.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218937>.
- (5) The United States Pharmacopeial Convention. Risperidone / Official Monographs, 2012.
- (6) Beltrán Bravo, L. G. Farmacología Del Losartán y Otros Antihipertensivos. *Reciamuc* **2022**, *6* (1), 332–340.
[https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.\(1\).enero.2022.332-340](https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.(1).enero.2022.332-340).
- (7) Al-Majed, A. R. A.; Assiri, E.; Khalil, N. Y.; Abdel-Aziz, H. A. *Losartan: Comprehensive Profile*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2015; Vol. 40.
<https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.02.003>.
- (8) Validation, P.; Blister, O. F.; Line, P.; Tablets, R. PROCESS VALIDATION OF BLISTER PACKAGING LINE OF. **2022**, *11* (4), 1730–1750.
<https://doi.org/10.20959/wjpr20224-23668>.
- (9) Volont, M. G.; Quiroga, P. *Análisis Farmacéutico*; La Plata, 2013.
<https://doi.org/10.35537/10915/32503>.

- (10) Suarez, D.; Morales, Y. Basic Principles of High Performance Liquid Chromatography for the Separation and Analysis of Mixtures. *América Rev. Semilleros Form. Investig.* **2018**, 4 (1), 8–13.
- (11) Ruiz, M. *Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) y Cromatografía de Gases (CG) Autora : Martha Lucia Ruiz Benitez Programa Académico : Química y Farmacia Agosto 2020 Universidad Simón Bolívar; 2020.*
- (12) García, A.; Yusá, D. HPLC Instrumental. Universidad *Politécnica de Valencia*; Byprint Percom, sl, Ed.; València, 2016; Vol. 5, pp 1–32.
- (13) Ravi Shankar; K Sai Snehalatha; Puttagunta Srinivasa Babu. Applications in HPLC in Pharmaceutical Analysis. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2019**, 59 (1), 117–124.
- (14) Hoger Guzman, C. F. *DETERMINACIÓN DE NIVELES SALIVALES DE RISPERIDONA EN PACIENTES DEL HOSPITAL BASE DE VALDIVIA, MEDIANTE EL USO DE HPLC – PDA Arreglo de Fotodiodos*”; 2016.
- (15) Olesen, O. V.; Linnet, K. Simplified High-Performance Liquid Chromatographic Method for Determination of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Serum from Patients Comedicated with Other Psychotropic Drugs. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* **1997**, 698 (1–2), 209–216. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(97\)00302-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(97)00302-2).
- (16) OLOYEDE, R.; SALISU, A.; NASIRI, B.; MUSAA, M. Development and Validation of a Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method for Determination of Tizanidine in Human Plasma. *J. Pharm. Bioresour. Dev.* **2022**, Vol. 19 no (7), 9–15. <https://doi.org/10.5897/ajpp2014.3994>.
- (17) K, K.; S, H.; A, M.; K, B.; H, Y. Determination of Risperidone in Pharmaceutical Products By Uv-Spectrophotometry and Rp-Hplc: Method Development and Validation. *Int. J. Biol. Pharm. Allied Sci.* **2018**, 7 (3). <https://doi.org/10.31032/ijbpas/2018/7.3.4383>.

- (18) Cheng, C.-T. C.; Yu-Fang Hu, W. C. Development and Validation of RP-UPLC Method for Determination of Related Substances in Risperdal® Consta®. *J. Chromatogr. Sep. Tech.* **2015**, *06* (06).
<https://doi.org/10.4172/2157-7064.1000287>.
- (19) Mennickent, S.; De Diego, M.; Liser, B.; Trujillo, L. Stability Indicating Hplc Method for Quantification of Risperidone in Tablets. *J. Chil. Chem. Soc.* **2018**, *63* (3), 4150–4154. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072018000304150>.
- (20) Raslan, M.; AS, S.; MS, E.; A Sabri, N. Development of a Novel Method for Determination of Risperidone in Pharmaceutical Products and Its Quality Control Application. *Acta Sci. Pharm. Sci.* **2021**, *5* (3), 101–109.
<https://doi.org/10.31080/asps.2020.05.0690>.
- (21) Magar, L. P.; Zaware, B. H.; Gupta, L.; Chemica, D. P. Síntesis y Caracterización de Impurezas Enumeradas En La Farmacopea de Estados Unidos de Tabletas de Risperidona Kishor R Más1 * Machine Translated by Google Kishor R More et Al . *Pharma Chem.* **2017**, *9* (23), 82–84.