

Revisión

- » **Nanotechnology and the diagnosis/treatment of leishmaniasis**

Remígio Henriques CI, Ruiz MA, Arias JL

Originales

- » **Validación de métodos analíticos aplicables al control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales de efedrina**

Benítez N, Cordoví JM, Fernández M, Zamora R, de la Paz N, Cabrera P.

- » **Farmacocinética del genérico zidovudina en pacientes cubanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.**

Tarinas A, Tápanes RD, Ferrer G, Pérez LJ.

- » **Screening of polyphenolic compounds in *Piper trioicum* (Roxb.) extracts**

Kumar DS, Harani A, David B, Veena M.

- » **Quantitative determination of amino acids in earthworm meal (*Eisenia andrei*) by a Surveyor HPLC system in conjunction with pre-column 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate derivatization.**

Ovalles JF, Medina AL, Márquez E, Rochette J, Morillo M, Luna JR.

Nota metodológica

- » **Fiabilidad de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud.**

García-Corpas JP, Esquivel-Prados E, Pareja-Martínez E.

Validación de métodos analíticos aplicables al control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales de efedrina.

Niurka Benítez¹, Juan Manuel Cordoví¹, Mirna Fernández², Reynerio Zamora¹, Nilia de la Paz³, Pavel Cabrera¹

1. Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales Bayamo (MEDILIP)

2. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL)

3. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

Original Paper Artículo Original

Correspondence/Correspondencia:

Dra C. Mirna Fernández Cervera
Dpto. Tecnología y Control de los
Medicamentos
Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL),
Universidad de la Habana
Calle 23 No. 21425 e/ 214 y 222,
La Habana, Cuba.
Tif. : 271-4075, 271-9534
Email: mirnafo@ifal.uh.cu;

Competing interest / Conflicto de intereses:

Not declared

Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 29.11.2013

Accepted: 08.06.2014

RESUMEN

Objetivo: Se validaron tres métodos analíticos para el control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales de clorhidrato de efedrina.

Materiales y métodos: Se desarrolló una técnica por cromatografía líquida para la cuantificación del clorhidrato de efedrina y dos técnicas volumétricas para la cuantificación del cloruro de benzalconio y edetato disódico, preservos antimicrobianos incluidos en la formulación. Los parámetros evaluados se correspondieron con lo establecido internacionalmente para técnicas cuantitativas como: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, robustez y límites de detección y cuantificación.

Resultados: Se demostró que el método cromatográfico fue lineal, con un límite de detección de 2,62 µg/mL y 5,56 µg/mL como límite de cuantificación, selectivo, preciso, exacto y robusto. El método volumétrico para el cloruro de benzalconio fue lineal, con un límite de detección de 0,60 µg/mL y 2,24 µg/mL como límite de cuantificación, específico, preciso, exacto y robusto. Los resultados de la evaluación del desempeño del método volumétrico para el edetato disódico demostraron su precisión, exactitud y especificidad.

Conclusiones: El método cromatográfico para la determinación del principio activo, así como los métodos volumétricos para la cuantificación de los agentes preservantes de la formulación, cumplieron con todos los parámetros evaluados en la validación, siendo útiles para el control de calidad y estudio de estabilidad.

PALABRAS CLAVE: Clorhidrato de efedrina, Estudios de validación, Gotas nasales, Método cromatográfico.

ABSTRACT

Aims: The purpose of this study was to validate three analytical methods for quality control and stability study of nasal drops ephedrine hydrochloride.

Materials and methods: A liquid chromatographic technique was developed for the quantification of ephedrine hydrochloride and two volumetric techniques for quantification of benzalkonium chloride and edetate disodium, preservatives in the formulation. The evaluated parameters were consistent with internationally established quantitative techniques such as specificity, linearity, accuracy, precision, robustness and limits of detection and quantification.

Results: It was demonstrated that the chromatographic method was linear, with a detection limit of 2.62 µg/mL and 5.56 µg/mL as LOQ, selective, accurate, precise and robust. The volumetric method for the benzalkonium chloride was linear, with a detection limit of 0.60 µg/mL and 2.24 µg/mL as the limit of quantification, specific, accurate, precise and robust. The results of the performance evaluation of volumetric method for disodium edetate demonstrated their precision, accuracy and specificity.

Conclusions: The chromatographic method for the determination of the active as well as volumetric methods for the quantification of preservatives in the formulation met all the parameters evaluated in the validation, being useful for quality control and stability study.

KEY WORDS: Chromatography, Ephedrine hydrochloride, Liquid nasal drops, Validation Studies

INTRODUCCIÓN

El clorhidrato de efedrina se presenta en forma de polvo cristalino o cristales incoloros. Es soluble en etanol al 96 % y fácilmente soluble en agua^{1,2}. Es un broncodilatador adrenérgico, vasopresor, estimula los receptores beta-2 adrenérgicos en los pulmones para relajar el músculo liso bronquial, alivia el broncoespasmo, aumenta la capacidad respiratoria, disminuye el volumen residual y reduce la resistencia de las vías aéreas³.

La mayor parte de la efedrina que se produce comercialmente procede de fabricantes de productos farmacéuticos de la India y China, donde las condiciones económicas e industriales favorecen la producción masiva de efedrina para la exportación⁴. Esta es empleada en la preparación de **medicamentos líquidos orales** para el tratamiento del asma y resfriados por sus propiedades broncodilatadoras. También se incluye en gotas nasales o sprays descongestivos, ya que induce vasoconstricción sobre la mucosa nasal y disminuye la producción de moco. En su forma parenteral está indicada para contrarrestar los efectos hipotensores de la anestesia raquídea o de otros tipos de anestesia por conducción no tópica y la hipotensión aguda^{3,5}.

Las gotas nasales, usualmente, consisten en soluciones acuosas destinadas a ser introducidas en las fosas nasales en forma de gotas o sprays. Se preparan de modo que en muchos aspectos son similares a las secreciones nasales para preservar la acción ciliar normal⁶.

La validación es el proceso establecido para la obtención de pruebas convenientemente documentadas y demostrativas de que un proceso de fabricación o método de análisis es lo suficientemente fiable para producir el resultado previsto dentro de intervalos definidos^{7,8}.

Al validar un procedimiento se logra un alto grado de confianza y seguridad del proceso productivo o del método analítico, así como también en la calidad de los resultados. Además, permite un conocimiento profundo de sus características de funcionamiento, disminuyendo el número de fallas y repeticiones con el consiguiente ahorro de los costos asociados.

El presente estudio tiene como objetivo validar un método por cromatografía líquida, para la cuantificación del clorhidrato de efedrina, y dos técnicas volumétricas, para la cuantificación del cloruro de benzalconio y edetato disódico, preservos antimicrobianos, útiles para el control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales de efedrina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Productos químicos y reactivos

Clorhidrato de efedrina (Embio Limited, India), cloruro de benzalconio (Kirsch Ph, España) y edetato disódico 2 H₂O (Panreac, España). El patrón de clorhidrato de efedrina fue suministrado por la Farmacopea Europea. Los reactivos y soluciones como: ácido fosfórico, acetonitrilo, tetrafenilborato de sodio, cloroformo, hidróxido de sodio, bromofenol azul, sulfato de cinc 7 H₂O, acetato de amonio, ácido acético glacial, ditizona, carbonato de calcio, ácido clorhídrico 37 %, fueron de calidad analítica (Merck, Alemania).

Técnica cromatográfica empleada

La concentración del ingrediente farmacéutico activo (IFA) fue determinada a través de un método cromatográfico en fase reversa con detección UV-visible⁹ cuyas condiciones fueron: columna Nucleosil RP-18 100 Å (5 µm) 150 mm - 4,6 mm (Teknokroma, España), volúmenes de 5/95 de acetonitrilo y solución de ácido fosfórico al 2 % como fase móvil, y velocidad de flujo de 1,0 mL/min. La longitud de onda empleada fue 257 nm inyectándose 20 µL. El procedimiento fue realizado en un cromatógrafo líquido de alta resolución (Konik-Tech, España), inyector Reodyne 7725i y bomba SS analytical 560.

La preparación del patrón se realizó pesando con exactitud 10 mg de clorhidrato de efedrina los que se trasvasaron a un frasco volumétrico de 10 mL, disolviéndose en agua purificada. En la preparación de la muestra se transfirió 1 mL a un volumétrico de 10 mL completando volumen con agua purificada.

Validación del método cromatográfico

Se realizó una validación exhaustiva evaluándose selectividad, robustez, linealidad, exactitud, precisión, rango y límites de detección y cuantificación según la categoría I⁸. Los datos se analizaron estadísticamente utilizando el programa profesional STATGRAPHICS Plus 5.1.

Selectividad

Se emplearon los siguientes ensayos:

- análisis del placebo considerando la influencia del edetato disódico y su producto de degradación (ácido nitrilotriacético)⁸, recién preparados.
- adición del patrón de analito degradado al placebo y comparación contra el patrón puro de analito. Degradación artificial⁷ de las muestras a temperaturas 70-120 °C durante 1 h, calentamiento a reflujo con NaOH 1 N y HCl 1 N durante 1 h, luz solar directa durante siete días y peróxido de hidrógeno durante 1 h.

c) adición del patrón al placebo y comparación de la respuesta con el patrón puro de analito.

Robustez

Se realizó un diseño experimental tipo factorial D- Optimal utilizando el programa profesional Desing-Expert Versión 6.0 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, EUA). Se estudió el efecto de tres variables en la determinación del contenido de clorhidrato de efedrina, para un total de diecinueve experimentos. Las variables fueron tipo de columna cromatográfica: Nucleosil, Konik excel 120 Å ODS B (5 µm) 15 cm x 0,4 cm (Teknokroma, España) y Luna RP-18 (2) 100 Å (5 µm) 250 mm - 4,6 mm (Phenomenex, USA), flujo entre 0,98 y 1,02 mL/min y longitud de onda (255 - 259 nm).

Linealidad

Se tomaron placebos cargados con 50, 80, 100, 120 y 150 % de la concentración teórica del IFA, realizando el procedimiento por triplicado. Se determinó la ecuación de la recta, el coeficiente de correlación, la prueba de significación estadística de la pendiente S_b rel (%), el coeficiente de variación de los factores de respuesta y el ensayo de proporcionalidad.

Exactitud

Se aplicó el modelo triplicado de placebos cargados con tres concentraciones: 80, 100 y 120 %, determinando el porcentaje de recuperación, la desviación estándar, el coeficiente de variación (CV), el estadígrafo C, mediante la prueba de Cochran, y t, mediante la prueba de test de Student.

Precisión

Repetibilidad

Se determinó por el análisis sextuplicado a partir de una muestra homogénea correspondiente al 100 % de concentración, calculando el CV. Las determinaciones las realizó el mismo analista en las mismas condiciones de trabajo.

Precisión intermedia

Se realizó el análisis por triplicado a partir de una muestra homogénea correspondiente al 80, 100 y 120 % de concentración, por dos analistas, en tres días diferentes, en el mismo laboratorio. Se determinó F mediante la prueba de Fisher, t mediante la prueba de test de Student y el CV global, para un nivel de confianza del 95 %.

Rango

Se efectuó bajo el mismo diseño del estudio de exactitud. En cada uno de los niveles seleccionados se determinó el cumplimiento de los criterios de exactitud, precisión y

linealidad.

Límites de detección y cuantificación

Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) fueron calculados teniendo en cuenta el valor de la pendiente de la curva de calibración utilizada para la linealidad. Se construyó otra curva de calibración utilizando tres niveles de concentración equivalentes a 20, 30 y 40 %, analizados por triplicado. Con los valores de cada concentración de la curva anterior se determinó la desviación estándar representando estos valores frente a la concentración. Para la nueva recta de regresión se obtuvo el valor del intercepto por extrapolación.

Método volumétrico para la cuantificación del cloruro de benzalconio

El método volumétrico empleado fue desarrollado en el Laboratorio Medilip. Para ello se usó el tetrafenilborato de sodio como sustancia valorante y el azul de bromofenol como indicador.

Método volumétrico para la cuantificación del edetato disódico

En el método utilizado fue empleado el sulfato de cinc como sustancia valorante y la ditizona como indicador⁸.

Validación de los métodos volumétricos

En el caso del método para el cloruro de benzalconio se realizó una validación exhaustiva evaluándose parámetros similares a los de la técnica cromatográfica. Para la robustez se estudió la influencia de las cantidades empleadas de indicador (0,4 - 0,5 mL), hidróxido de sodio (1,0 - 1,2 mL) y cloroformo (9,0 - 10,0 mL) para un total de siete experimentos. Para estimar el LOD y el LOQ las concentraciones inferiores a la curva de linealidad fijadas fueron 50, 80 y 100 %.

Para la técnica del edetato disódico se realizó una evaluación del desempeño teniendo en cuenta los parámetros de especificidad, exactitud y precisión⁷. El procedimiento fue similar a lo descrito para la técnica cromatográfica.

RESULTADOS

La Figura 1 muestra los resultados obtenidos en el estudio de selectividad del método para el clorhidrato de efedrina, con respecto al placebo y su producto de degradación, y los resultados en condiciones drásticas. En la Tabla 1 se muestran los resultados estadísticos de la comparación de las respuestas del placebo cargado con patrón de analito, con respecto al patrón puro de analito, para los tres casos.

En la Tabla 2 se resumen los resultados obtenidos en el

Figura 1. Selectividad del método cromatográfico. A- Cromatograma del patrón. B- Cromatograma de la muestra. C- Cromatograma del placebo. D- Cromatograma del producto de degradación del placebo. E- Cromatograma de la muestra sometida a hidrólisis ácida. F- Cromatograma de la muestra sometida a hidrólisis básica. G- Cromatograma de la muestra sometida a oxidación. H- Cromatograma de la muestra sometida a luz solar. I- Cromatograma de la muestra sometida a termólisis.

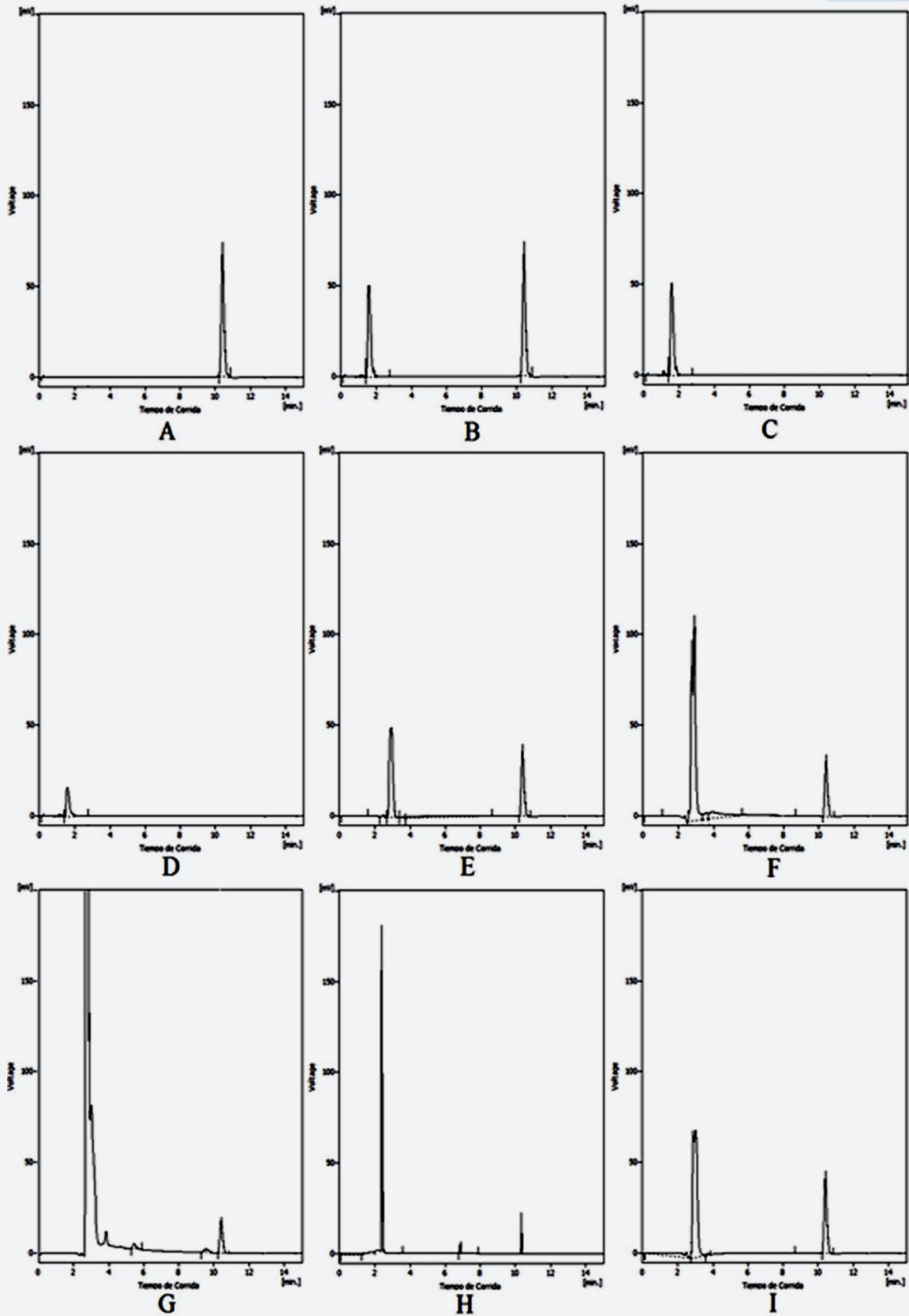


Tabla 1. Resumen estadístico de la selectividad o especificidad.

Analito	Analito puro (M1)	Analito puro + placebo (M2)	Desviación Estándar		CV (%)		Fisher F _{tab} = 5,05	Student t _{tab} = 2,23
			M1	M2	M1	M2		
Clorhidrato de efedrina	100,92%	100,67%	0,85	0,67	0,85	0,66	F _{exp} = 1,63	t _{exp} = 0,57
Cloruro de benzalconio	99,47%	99,23%	0,29	0,35	0,29	0,35	F _{exp} = 0,85	t _{exp} = 1,27
Edetato disódico	99,87%	99,87%	0,78	0,59	0,78	0,59	F _{exp} = 1,71	t _{exp} = 0,00

Tabla 2. Resultados de la linealidad.

Parámetros	Clorhidrato de efedrina	Cloruro de benzalconio	Límites
Ecuación de la recta	Y = 218,37 X - 5,56	Y = 28,19 X + 0,0012	Y = b X + a
Coefficiente de correlación lineal	r = 0,999	r = 1,00	r ≥ 0,990
Coefficiente de determinación	r ² = 0,998	r ² = 1,00	r ² ≥ 0,980
Coefficiente de variación del factor de respuesta	CV _f = 2,93 %	CV _f = 0,043 %	CV _f ≤ 5 %
Desviación estándar relativa de la pendiente	Sb rel(%) = 1,22	Sb rel(%) = 0,024	Sb rel(%) ≤ 2 %
Significación estadística de la varianza (t _{tab} = 2,16)	t _{exp} = 82,01	t _{exp} = 4105,55	t _{exp} ≥ t _{tab}
Intervalo de confianza del intercepto	-12,10 a 0,99	-3,53E-04 a 2,77E+03	a ± t Sa Incluir al cero, p = 0,05
Significación estadística de la varianza (t _{tab} = 2,16)	t _{exp} = 1,83	t _{exp} = 1,67	t _{exp} ≤ t _{tab}

Tabla 3. Exactitud de los métodos.

Parámetros			Clorhidrato de efedrina	Cloruro de benzalconio	Edetato disódico
Recuperación media (%)			99,98	99,75	99,72
CV (%)			0,15	0,36	0,66
t _{tab}	2,31	t _{exp}	0,47	2,01	1,27
C _{tab}	0,87	C _{exp}	0,33	0,64	0,66

Tabla 4. Precisión intermedia de los métodos.

Nivel	CV global (%)				
	Clorhidrato de efedrina	Cloruro de benzalconio	Edetato disódico		
80 %	1,29	0,27	0,66		
100 %	0,72	0,28	0,41		
120 %	0,87	0,18	0,44		
Análisis estadístico					
Clorhidrato de efedrina	F _{exp}	F _{tab}	t _{exp}	t _{tab}	Límites
80 %	2,44	3,44	1,33	2,12	CV ≤ 2 %
100 %	1,69		0,20		F _{exp} ≤ F _{tab}
120 %	1,08		0,08		t _{exp} ≤ t _{tab}
Cloruro de benzalconio	F _{exp}	F _{tab}	t _{exp}	t _{tab}	Límites
80 %	1,03	3,44	0,15	2,12	CV ≤ 3 %
100 %	1,00		0,00		F _{exp} ≤ F _{tab}
120 %	3,40		0,95		t _{exp} ≤ t _{tab}
Edetato disódico	F _{exp}	F _{tab}	t _{exp}	t _{tab}	Límites
80 %	1,52	3,44	0,56	2,12	CV ≤ 3 %
100 %	1,00		1,12		F _{exp} ≤ F _{tab}
120 %	2,22		0,42		t _{exp} ≤ t _{tab}

estudio de la linealidad de los métodos para el clorhidrato de efedrina y cloruro de benzalconio, y los de la exactitud en la Tabla 3. El resumen estadístico de la precisión intermedia se presenta en la Tabla 4.

Los límites de detección y cuantificación estimados para el clorhidrato de efedrina fueron 2,62 µg/mL y 5,56 µg/mL, respectivamente.

Para el cloruro de benzalconio los límites de detección y cuantificación estimados fueron 0,60 µg/mL y 2,24 µg/mL, respectivamente.

DISCUSIÓN

Las gotas nasales estaban compuestas por clorhidrato de efedrina 10 mg/mL, cloruro de benzalconio y edetato disódico como conservadores y agua purificada como vehículo.

El anillo bencénico presente en la efedrina es cromóforo, con absorbancia en la zona ultravioleta del espectro UV – Vis, por lo cual se logró su identificación y cuantificación frente al patrón.

El método volumétrico para la cuantificación del cloruro de benzalconio consistió en el análisis de grupos amonios por reacción complejométrica con el tetrafenilborato de sodio proporcionando una coloración inicial en la fase clorofórmica y posteriormente decolorándola, indicando el punto final de la valoración¹⁰.

El método para la determinación del edetato disódico consistió en la valoración complejométrica del etilendiamintetraacetato de disodio utilizando al sulfato de cinc como valorante y la ditizona como indicador⁸.

En el cromatograma correspondiente al placebo y a su producto de degradación (ácido nitrilotriacético), no se obtuvo ninguna señal en la zona de interés del analito, indicando que ni el edetato disódico ni su producto de degradación, interfieren en la determinación del IFA. En las muestras sometidas a hidrólisis ácida y termólisis no se observó la aparición de picos secundarios atribuibles a productos de degradación, manteniéndose el pico principal con tamaño y tiempo de retención similares a los del patrón. En las muestras sometidas a hidrólisis básica y oxidación se observaron picos secundarios, atribuibles a productos de degradación, pero que no interfirieron en la determinación del IFA. En cuanto a las condiciones de exposición a luz solar se degradó todo el analito, constituyendo su principal ruta degradativa.

En las muestras del cloruro de benzalconio y placebo

sometidas a factores degradantes, no se detectaron señales cuantificables en ningún caso. De modo similar ocurrió cuando se analizó el placebo cargado con productos de degradación del mismo.

Para el estudio de la especificidad del método para el edetato disódico, se tuvo en cuenta que su producto de degradación es el ácido nitrilotriacético, por lo que fue añadido al placebo a igual concentración que el edetato en la formulación. No se obtuvieron señales cuantificables. Los resultados de la degradación del placebo demostraron que en ninguno de los casos se manifestó la presencia de productos de degradación.

Los valores de Fisher demostraron que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones del analito puro y el placebo cargado con analito puro, para una probabilidad de 0,05. Al realizar la prueba de t- Student el valor calculado resultó menor que el tabulado, demostrando que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias alcanzadas. No se obtuvieron señales cuantificables del placebo ni de los productos de degradación en la zona de elusión del analito. Se demostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones del analito y el placebo cargado con analito puro, por lo que las técnicas resultaron específicas (cloruro de benzalconio y edetato disódico) y selectiva (clorhidrato de efedrina) frente a los componentes de la matriz.

En el estudio de la robustez para cada una de las variaciones estudiadas en el método cromatográfico, los valores de deseabilidad fueron igual a 1. Con ninguna de las condiciones analizadas: columna, flujo y longitud de onda, existieron diferencias estadísticamente significativas, con respecto a las condiciones normales. De igual forma se comportó el método volumétrico para el cloruro de benzalconio. Las variaciones en cada método no influyeron en la determinación del analito, por lo que se demostró que fueron robustos frente a los cambios estudiados.

A través del procesamiento estadístico realizado se demostró el cumplimiento de los parámetros para la linealidad del método cromatográfico y el de cloruro de benzalconio. En ambos métodos existe una relación directamente proporcional entre la respuesta y la concentración del analito en los intervalos ensayados, demostrado con los valores de los coeficientes de correlación y determinación obtenidos. Los coeficientes de variación del factor de respuesta fueron menores del 5 % sugiriendo buena linealidad. En el test de significación de la pendiente, esta fue diferente de cero, indicando una correlación seriada entre las respuestas y los niveles de concentración

estudiados. Los valores obtenidos para los interceptos se consideraron estadísticamente no significativos, además sus límites de confianza incluyeron el cero. La prueba de significación estadística de la varianza de los interceptos demostró que se cumplió la condición de proporcionalidad, infiriendo que la variabilidad o dispersión de los residuales en cada nivel fueron estadísticamente iguales, para ambos métodos.

En el rango seleccionado el valor del CV fue menor que el 2 % (clorhidrato de efedrina) y que el 3 % en los métodos volumétricos. Al aplicar el test de Cochran se demostró que las varianzas de las tres concentraciones fueron equivalentes, o sea, que el factor concentración no influyó en la variabilidad de los resultados. La prueba de significación de Student demostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la recuperación media y el 100 %, confirmándose la buena exactitud de los métodos y el limitado impacto de los errores sistemáticos.

Los estudios intraensayos realizados a una misma muestra de cada uno de los analitos, por el mismo analista, el mismo día, mostraron coeficientes de variación menores del 2,0 % (clorhidrato de efedrina CV = 0,68 %) y que el 3% en los métodos volumétricos (cloruro de benzalconio CV = 0,47 % y edetato disódico CV = 0,74 %), por tanto se cumplió con el criterio de aceptación especificado, demostrando la buena repetibilidad de los métodos.

Al realizar la prueba estadística inferencial "t" los valores calculados demostraron que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias alcanzadas para los niveles del 80, 100 y 120 %, para cada uno de los métodos de análisis estudiados. En cada caso, los valores obtenidos del CV global para los tres niveles de concentración, demostraron que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados alcanzados por los dos analistas en los tres días de ensayo, demostrando la buena precisión de los métodos y la escasa influencia de los errores aleatorios.

En el rango de concentraciones estudiado (50 a 150 %), las técnicas analíticas cumplieron con los requisitos de linealidad, precisión y exactitud para la cuantificación del clorhidrato de efedrina y cloruro de benzalconio, respectivamente.

Todos los resultados obtenidos en la validación de los métodos analíticos fueron adecuados según los límites establecidos en cada caso. Se demostró la utilidad del método por CLAR para la cuantificación del clorhidrato de efedrina para el control de calidad y estudio de estabilidad

de la formulación de gotas nasales.

Los excelentes resultados en el estudio de validación de las técnicas volumétricas, demostraron su utilidad para el control de calidad y estudio de estabilidad en la determinación de los agentes conservadores en las gotas nasales de efedrina.

CONCLUSIÓN

Los resultados de la validación muestran que el método cromatográfico en fase reversa con detección UV-visible, para la determinación del clorhidrato de efedrina, así como los métodos volumétricos de valoración complejométrica, para la cuantificación del cloruro de benzalconio y edetato disódico, agentes antimicrobianos, fueron específicos, lineales, precisos y exactos; resultando confiables para su empleo en el control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Pharmacopeia 2010. Versión 13.0. Data© Crown Copyright 2010. Londres. 2010. (versión electrónica).
2. Moffat AC, Osselton D, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3ra Edition. Pharmaceutical Press. 2004. (versión electrónica).
3. Joint Formulary Committee. British National Formulary (47 Ed.). London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2004. ISBN 0-85369-854-9.
4. Gokulakrishnan K, Balamurugan K. Validated HPLC method for the determination of enantiomeric impurity of l-ephedrine sulfate. International Journal of Applied Chemistry. 2010. Disponible en: http://findarticles.com/p/articles/mi_7095/is_1_6/ai_n49408004/
5. Formulario Nacional de Medicamentos 2011. Departamento de Farmacoepidemiología. MINSAP. La Habana, Cuba. (versión electrónica). Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/libros-de-autores-cubanos/listado-de-titulos-en-orden-alfabetico/>
6. Nairn JG. Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. En: Remington Farmacia. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. 1995, Parte 7: 2302.
7. Regulación No. 41 CECMED. Validación de Métodos Analíticos. MINSAP. Cuba. 2007: 3-25.
8. United State Pharmacopeia (USP 35). United States Pharmacopoeia (USP 35/2012 NF 30). US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC. P. 2012. p. 877 y 3008.
9. Jiang SY, Tian SJ, Liu Q. RP-HPLC and IE-HPLC analysis of ephedrine and pseudoephedrine in Banxialu syrups. Yaowu-Fenxi-Zazhi. 2003; 23(5): 341-343. ISBN: 0254-1793.
10. Skoog DA, West DM, Holler FJ, Crouch S.R. Métodos gravimétricos de análisis. En: Fundamentos de química analítica. Editorial Thomson. USA. 2008, 8va Edición. p. 334.