



Desarrollo y validación del método espectrofotométrico para control de calidad de loratadina en jarabe pediátrico

Development and validation of the spectrophotometric method for quality control of loratadine in syrup pediatric

Reyna María Sagastume Bulnes¹ 
Yania Suárez Pérez^{2*} 

¹Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Ciudad Universitaria Facultad de Química y Farmacia. Tegucigalpa M.D.C, Honduras.

²Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia
yaniasp@ifal.uh.cu

Artículo original

Recibido: 28/07/2024

Aceptado: 13/02/2025

Cómo citar

Sagastume Bulnes RM, Suárez Pérez Y. Desarrollo y validación del método espectrofotométrico para control de calidad de loratadina en jarabe pediátrico. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. 2025;11:e9971



Acceso abierto



Licencia Creative Commons 4.0.
No comercial

ISSN 2411-927X

RESUMEN

Introducción. El *jarabe de loratadina para uso pediátrico* es una de las formulaciones desarrolladas en Laboratorio Farmacéutico Universitario de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Para su control de rutina se requiere de un método analítico válido, simple y que se ajuste a las condiciones de este laboratorio.

Objetivo. Desarrollar un método por espectrofotometría UV que resulte válido para la cuantificación de loratadina en la formulación.

Métodos. Se adaptó al objetivo y matriz propuesta un método reportado en la bibliografía. Se incluyó un paso de extracción líquida-líquida previa, para eliminar la interferencia causada por el benzoato de sodio utilizado como conservante en la formulación. El analito disuelto en HCl 0,1 mol/L se cuantificó a 278 nm. Se evaluaron los parámetros de desempeño: especificidad, linealidad, precisión y exactitud; teniendo en cuenta los procedimientos y criterios establecidos.

Resultados. La adaptación realizada fue efectiva para eliminar interferencias de la matriz durante la cuantificación del analito con tres extracciones de 5 mL de éter etílico. Se cumplieron satisfactoriamente todos los criterios de aceptación vigentes para los parámetros de desempeño evaluados.

Conclusiones. El método desarrollado es simple, rápido, específico, lineal, exacto y preciso para la cuantificación de loratadina en el jarabe; en el rango equivalente de 60 a 140 % (12–28 µg/mL), por lo que se recomienda para el control de calidad de rutina en la formulación.

Palabras clave: loratadina; jarabe; espectrofotometría; validación.

ABSTRACT

Introduction. The loratadine syrup for pediatric use is one of the formulations developed at the University Pharmaceutical Laboratory of the National Autonomous University of Honduras. For its routine control a valid, simple analytical method, that fits the conditions of this laboratory.

Objective. To develop a UV spectrophotometry method that is valid for the quantification of loratadine in the formulation.

Methods. A reported method was adapted to the proposed objective and matrix in the literature. A prior liquid-liquid extraction step was included, to eliminate the interference caused by sodium benzoate used as a preservative in the formulation. The analyte dissolved in 0.1 mol/L HCl was quantified at 278 nm. The performance parameters were evaluated: specificity, linearity, precision, and accuracy; taking into account the established procedures and criteria.

Results. The adaptation made was effective in eliminating matrix interferences during the quantification of the analyte with three 5 mL ether extractions. All acceptance criteria were satisfactorily met for the performance parameters evaluated.

Conclusions. The developed method is simple, fast, specific, linear, accurate, and precise for the quantification of loratadine in the syrup; in the range equivalent to 60 to 140 % (12 - μ 28 g/mL), therefore it is recommended for routine quality control in the formulation.

Keywords: loratadine; syrup; spectrophotometry; validation.

Introducción

La prevalencia de enfermedades alérgicas a nivel mundial tiende al aumento. Se estima que entre el 30 y 40 % de la población se encuentra afectada. El incremento de la temperatura y la mayor contaminación atmosférica provocan mayores concentraciones de pólenes, insectos y hongos asociados a las enfermedades alérgicas.^(1,2)

La alergia es una reacción de hipersensibilidad del sistema inmunitario del organismo que identifica como nocivas determinadas sustancias inocuas habitualmente toleradas por la mayoría de las personas. Los antihistamínicos son

los medicamentos más empleados en el tratamiento sintomático de las de las enfermedades alérgicas. La elección del antihistamínico depende principalmente de los efectos indeseables. El más importante es la somnolencia, sobre todo la producida por las etanolaminas y las fenotiazinas, particularmente en el anciano. Sin embargo, en los niños pequeños pueden provocar inquietud.⁽³⁾

La loratadina es un antihistamínico tricíclico potente, de segunda generación, de acción prolongada, con actividad selectiva, antagónica a los receptores H₁ periféricos. Se indica para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional o perenne, sinusitis alérgica, urticaria idiopática crónica, prurito, rinorrea, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, y otras dermatitis alérgicas de diferente etiología, eczema atópico, conjuntivitis alérgica, ardor y prurito ocular, reacciones locales producidas por picaduras de insectos y otras.⁽⁴⁾

La loratadina se comercializa en solución oral,^(5,6) tabletas⁽⁷⁾ y jarabe y, fundamentalmente, para uso pediátrico.^(7,8,9) Para su análisis, existe una amplia variedad de métodos analíticos. Como ingrediente farmacéutico activo (IFA), se analiza por anhidrovolumetría.⁽¹⁰⁾

En la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP)⁽⁵⁾ se propone la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para determinar la pureza del IFA y sus sustancias relacionadas; al igual que en la solución oral y tabletas. Se emplea HCl para la preparación de la muestra.⁽⁵⁾

La tendencia en las farmacopeas es el uso de métodos instrumentales cromatográficos (CLAR).^(5,7,10) El detector UV en CLAR se utiliza en formulaciones farmacéuticas con la loratadina como único IFA o combinado con otros antihistamínicos.^(9,10,11) También se utiliza CLAR en matrices biológicas con detector UV⁽¹²⁾ o acoplado a espectrometría de masa.^(13,14,15) La cromatografía en capa delgada (CCD) de alta resolución permite resolver mezclas de loratadina y desloratadina⁽¹⁶⁾ o con sulfato de pseudoefedrina.⁽¹⁷⁾ Por CCD acoplada a densitometría se evalúa un número elevado de muestras,⁽¹⁸⁾ los posibles productos

de degradación,⁽¹⁹⁾ otras impurezas⁽²⁰⁾ y los preservos utilizados en diferentes formulaciones de jarabe.⁽²¹⁾

Para el análisis de loratadina en jarabes es común la espectrofotometría UV. *Glushchenko* y otros, 2014⁽²²⁾ estudiaron su comportamiento en tres disolventes: etanol, medio ácido y básico. La posibilidad de interferencia de los excipientes empleados en el jarabe se eliminó mediante una extracción previa con éter etílico. La cuantificación se realizó a 278 nm, siendo los mejores resultados para el HCl 0,1 mol/L. Este método resultó específico, lineal, preciso y exacto en el rango de interés.⁽²²⁾ También se utiliza espectrometría de derivadas,⁽²³⁾ inyección en flujo,⁽²⁴⁾ colorimetría,⁽²⁵⁾ fluorometría,⁽²⁶⁾ electroforesis capilar⁽²⁷⁾ y espectrometría de absorción atómica.⁽²⁸⁾

En Honduras, la loratadina se comercializa ampliamente en diferentes presentaciones⁽²⁹⁾ procedentes de 16 laboratorios, de ellos, diez son nacionales. El 84 % comercializa jarabes. Estos resultados reflejan la importancia y demanda a nivel nacional. La Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) aprobó el proyecto de creación del Laboratorio Farmacéutico Universitario (LFU) con el propósito de suplir las necesidades del Hospital Escuela Universitario (HEU), principal centro asistencial del país.^(30,31)

La UNAH prevé que el 75 % de los medicamentos de la lista del cuadro básico de medicamentos de Honduras sean producidos por el LFU a mediano plazo⁽³⁰⁾. Entre ellos se incluye el jarabe de loratadina 5 mg/5 mL para uso pediátrico⁽³²⁾ desarrollado para estos propósitos,⁽³³⁾ este requiere de un método analítico para su control de rutina, que sea simple y se ajuste a las condiciones del LFU.

Por ello el objetivo fue desarrollar un método por espectrofotometría UV válido para la cuantificación de loratadina en el jarabe de uso pediátrico producido en el LFU.

Métodos

Materias primas y reactivos:

- Loratadina materia prima (Cadila Pharmaceuticals Limited, India), liberada por el Laboratorio Novatec, La Habana, Cuba (Código 15FPO713).
- Loratadina USP sustancia química de referencia (Sigma Aldrich, Estados Unidos).
- Ácido clorhídrico 36,5 % ACS (J.T. Baker, Estados Unidos). Código 95300.
- Etanol 96 %, ACS (JT Baker, Estados Unidos). Código 2606-QM.
- Éter dietílico, ACS (Fisher Chemical, Estados Unidos). Código 296082.
- Agua destilada (Laboratorios Finlay, Honduras).

Productos terminados:

- Jarabe de loratadina 5 mg/5 mL para uso pediátrico (lote L001)
 - Jarabe placebo de loratadina
- Ambas formulaciones fueron desarrolladas en el LFU por Sagastume, 2017.⁽³³⁾

Equipos:

- Balanza analítica (OHAUS, modelo Explorer PRO, Suiza). Sensibilidad 0,1 mg
- Espectrofotómetro UV (Shimadzu, modelo UV-1700 Pharma Spec)

Ensayos realizados: Se propuso un método por espectrofotometría UV, adaptado a partir de los desarrollados con propósitos similares por *Glushchenko* y otros, 2014⁽²²⁾ y *Mansury* y *Jatab*, 2015⁽¹¹⁾.

Ensayo 1. Determinación de la λ máxima

Preparación de la disolución de referencia de loratadina (SR): Se pesaron 20 mg de loratadina sustancia química de referencia y se trasvasaron a un matraz volumétrico de 100 mL. Se diluyó hasta completar volumen con HCl 0,1 mol/L. Se tomaron 10 mL y se trasvasaron a un matraz volumétrico de 100 mL. Se completó a volumen con agua destilada y se agitó vigorosamente.

Preparación de la disolución muestra (Sm): Se colocaron 2 mL de jarabe en un matraz volumétrico de 10 mL. Se diluyó hasta completar volumen con la disolución de HCl 0,1 mol/L con ayuda de agitación. La disolución resultante se trasvasó cuantitativamente a un volumétrico de 100 mL. Se completó a volumen con agua destilada y se agitó vigorosamente.

Se realizó el espectro UV de SR y Sm en el rango de 200 a 400 nm, con el empleo de celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y disolvente como ensayo de corrección (blanco). Se determinó la λ de máxima absorción

Ensayo 2. Eliminación de interferencias de la matriz

Se colocaron 2 mL de jarabe placebo de loratadina en un matraz volumétrico de 10 mL y se diluyó hasta completar volumen con HCl 0,1 mol/L. Se trasvasó cuantitativamente hacia un embudo separador. Se realizaron varias extracciones con 5 mL de éter dietílico. Se desechó la capa orgánica. Los extractos acuosos se recolectaron en un matraz volumétrico de 100 mL y se completó volumen con agua destilada. Se agitó hasta total homogenización y se midió la absorbancia a 278 nm (λ máxima). Una muestra no se sometió a extracción, el resto se procesó con extracciones en número creciente de fracciones de 5 mL de éter dietílico (de 1 a 4). Criterio de aceptación: El porcentaje (%) de interferencia asociado a la absorbancia del placebo no debe ser igual o superior al 3 % para el número de extracciones seleccionadas.

Descripción del procedimiento seleccionado

Preparación de la disolución madre de loratadina (SM): Se pesaron 50 mg de loratadina, sustancia química de referencia y se trasvasaron a un matraz volumétrico de 250 mL. Se disolvieron con 100 mL de HCl 0,1 mol/L. Posteriormente se completó el volumen con el mismo disolvente para obtener concentración de 0,2 mg/mL.

Preparación de la disolución de referencia de loratadina (SR): De la SM se tomaron 10 mL y se trasvasaron a un matraz volumétrico de 100 mL. Se añadieron 10 mL de HCl 0,1 mol/L y se agitó. Luego se diluyó hasta completar volumen con agua destilada para obtener la SR equivalente al 100 % (0,02 mg/mL).

Preparación de la disolución muestra (Sm): Se colocaron 2 mL de jarabe en un matraz volumétrico de 10 mL y se diluyó hasta completar volumen con HCl 0,1 mol/L con ayuda de agitación. Se trasvasaron cuantitativamente hacia un embudo separador. Se realizaron tres extracciones con 5 mL de éter dietílico y se desechó la capa orgánica. Se recolectaron los extractos acuosos en un matraz volumétrico de 100 mL y se añadieron 10 mL de disolución de HCl 0,1 mol/L; se completó volumen con agua destilada. Se agitó hasta total homogenización.

Lecturas en el espectrofotómetro: Se midió la absorbancia a 278 nm de SR y Sm, empleando celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y disolución de HCl 0,1 mol/L como ensayo de corrección.

Cálculos: Se aplicó la siguiente ecuación:

$$C_m = \frac{A_m \times C_{SR}}{A_{SR}} \quad (1)$$

Donde: C_m es concentración de Sm (mg/ mL). A_m : absorbancia a 278 nm de Sm.
 C_{SR} : concentración de la SR (mg/ mL). A_{SR} : absorbancia a 278 nm de SR.

Validación del método por espectrofotometría ultravioleta para la cuantificación de loratadina en el producto terminado

La selección de los parámetros se realizó teniendo en cuenta las exigencias para los métodos de la categoría I.⁽⁵⁾ Para la evaluación de especificidad, linealidad del método y exactitud, se utilizaron placebos del producto y para la precisión muestras reales del lote L001.

Especificidad para control de calidad

Se compararon las respuestas obtenidas (absorbancia a 278 nm) de blancos y placebos (P) tratados con 3 x 5 mL de éter etílico. Además, se comparó el resultado del análisis por triplicado de muestras procedentes de placebos cargados con la cantidad equivalente al 100 % de loratadina (M) vs. las respuestas de las réplicas de SR de loratadina.

La comparación estadística entre blancos y placebos; y entre M y SR, se llevó a cabo a través del análisis de varianza (ANOVA), utilizando el programa STATGRAPHICS plus 5.1. Se utilizó nivel de significación $\alpha = 0,05$ y $(n_1 + n_2) - 2$ como grados de libertad, siendo $n_1 = n_2 = 3$. Adicionalmente se calcularon los valores medios de recuperación (R_m) para M y S, a través del cociente entre A y B; donde: A: % de loratadina recuperado y B: % de loratadina teórico.

Criterios de aceptación: R_m : 97–103 %. La respuesta del placebo no debe ser diferente del blanco, ni las respuestas de las muestras (placebos cargados al 100 %) deben ser diferentes de las obtenidas con SR desde el punto de vista estadístico ($p > 0,05$).

Linealidad del sistema y del método

La linealidad del método se llevó a cabo analizando placebos cargados con cinco concentraciones de loratadina, en un rango de 60–140 % de la cantidad teórica declarada como 100 % (0,02 mg/mL), mientras que la linealidad del sistema se

realizó con un el mismo diseño, pero con SR en el mismo intervalo de concentraciones.

Se construyeron las curvas de calibración de absorbancia (Y) vs. concentración teórica expresada en % (X) correspondientes. Los resultados se procesaron estadísticamente a través del programa STATGRAPHICS plus 5.1 (opción regresión lineal múltiple) y se determinó: r (coeficiente de correlación lineal), r^2 (coeficiente de determinación), a (intercepto) y b (pendiente).

Se calcularon los factores de respuesta (f) según el cociente entre Y (absorbancia a 278 nm) y X (concentración de analito en %). Se determinó el valor medio (f_m), la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de los factores de respuesta (CV_f).

Criterios de aceptación: $r \geq 0,99$; $r^2 \geq 0,98$; $CV_f < 5 \%$.

Prueba de proporcionalidad del método analítico o hipótesis nula de la ordenada en el origen $a = 0$. Se empleó la prueba estadística t de Student para 13 grados de libertad, donde: t_{exp} (t experimental) $<$ t_{tab} (t tabulada).

Prueba de la hipótesis nula de la pendiente: $b = 0$. Se determinó a través de una prueba ANOVA de la regresión, a partir de la probabilidad (p) asociada al valor de la pendiente, es decir, si la $p < 0,05$; el valor de "b" difiere significativamente de cero.

Exactitud

Se construyó la curva de recuperación de concentración real en % (Y) vs. % concentración teórica en % (X) de los puntos equivalentes al 60, 100 y 140 % analizados por triplicado en la evaluación de la linealidad del método. Los resultados se procesaron estadísticamente de igual forma que la curva de calibración de la linealidad del método.

Además, se calculó el porcentaje de recobro (R), el recobrado medio (R_m) y el CV total. Se aplicó la prueba G de Cochran (G tab para $\alpha = 0,05$; $k = 3$; $n = 3$), para determinar la influencia del factor concentración. Se aplicó la prueba t de Student

para evaluar diferencias significativas entre el valor medio de recobro (R_m) y el 100 %.

Criterios de aceptación: R_m : 97–103 %; $CV \leq 3,0$ %.

Si G_{exp} (experimental) < G_{tab} (tabulada) las varianzas de las tres concentraciones son equivalentes (el factor concentración no influye en los resultados).

Si $t_{exp} < t_{tab}$, no existen diferencias estadísticamente significativas entre R_m y 100 %

Precisión

Se consideraron los ensayos de repetibilidad y precisión intermedia empleando muestras reales de jarabe de loratadina del lote L001.

Repetibilidad

Se analizó la repetibilidad de la respuesta analítica a través del análisis sextuplicado de una muestra homogénea y representativa del jarabe, por el mismo analista, el mismo día y se determinó el CV.

Para la repetibilidad del método se evaluaron por triplicado muestras reales de jarabe a la concentración equivalente al 60 %, 100 % y 140 %. Se calculó el CV. Las determinaciones las realizó el mismo analista, en las mismas condiciones de trabajo.

Criterio de aceptación: $CV \leq 3,0$ %.

Precisión intermedia

Participaron dos analistas, en tres días diferentes, realizando análisis por duplicado de muestras homogéneas del jarabe de loratadina (L001). Se calculó el CV total. Adicionalmente se realizó análisis de varianza de para evaluar la influencia del analista y el día en los resultados analíticos.

Criterios de aceptación: $CV < 3,0 \%$, si $p > 0,05$ (ANOVA) no existieron diferencias significativas

Rango

Se estableció el intervalo en que se cumplieron satisfactoriamente los criterios de linealidad, exactitud y precisión del método en estudio.

Resultados

A continuación, se relacionan los principales resultados que derivaron de la adaptación del método por espectrofotometría UV.^(11,22) En la figura se reflejan los resultados de las extracciones sucesivas con fracciones de 5 mL de éter dietílico en la muestra de placebo.

Como se pudo observar, a mayor cantidad de extracciones se redujo la interferencia inicial de aproximadamente un 10,6 %; valor muy superior al aceptado en espectrofotometría ($\leq 3 \%$). Con una única extracción se redujo drásticamente la interferencia analítica (4,42 %), atribuida a la remoción de la mayor parte del ácido benzoico formado. Sin embargo, los niveles de interferencia aún se consideraron significativos ($>3 \%$). Una situación similar se observó para la segunda extracción (3,46 % de interferencia). Sin embargo, con tres extracciones sucesivas, la interferencia asociada a este excipiente fue menor del 1 % (0,96 %). Aunque con cuatro extracciones la interferencia fue prácticamente despreciable (0,06 %), se decidió seleccionar un máximo de tres extracciones.

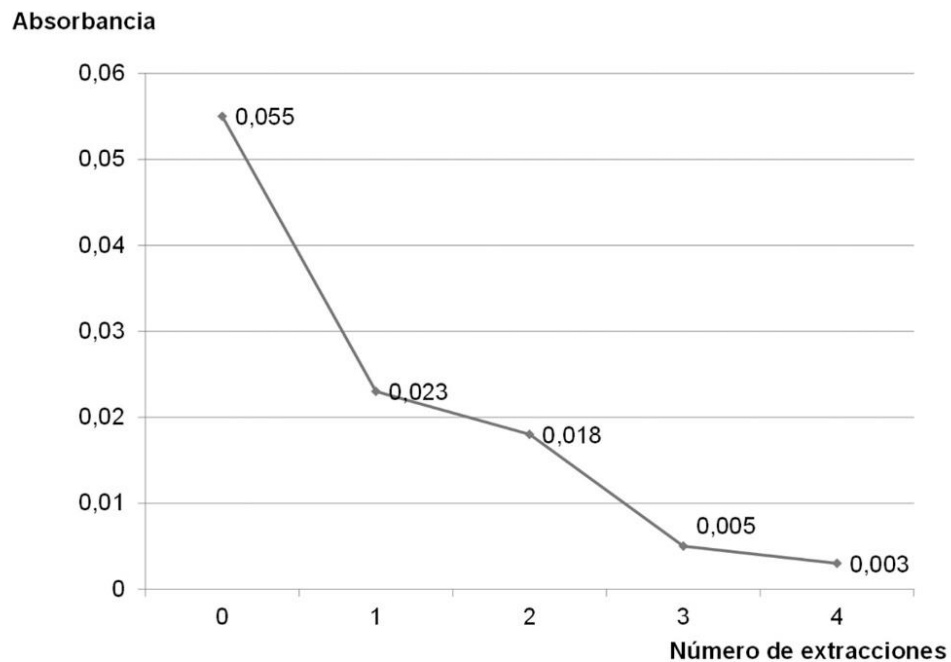


Fig - Comportamiento de la absorbancia del placebo ante sucesivas extracciones con éter dietílico.

En la tabla 1 se presentan los resultados cuantitativos recomendados desde el punto de vista regulatorio,^(34,35,36) muy similares para blancos y placebos, sin diferencias significativas entre las medias ($p = 0,2686 > 0,05$). Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados medios experimentales de M y SR, pues $p = 0,4918$ fue superior al 0,05 para el 95 % de confianza. Los recobrados medios estuvieron en el rango estipulado para métodos espectrofotométricos ($100 \pm 3 \%$), por lo que el método fue específico para control de calidad.

Tabla 1- Resultados del ensayo de especificidad

Resultados	Blanco (B)	Placebo (P)	Referencia (SR)	Muestras (M)
1	0,0040	0,0055	0,5140	0,5120
2	0,0050	0,0040	0,5130	0,5140
3	0,0030	0,0055	0,5150	0,5140
Media	0,0040	0,0050	0,5140	0,5133
Recobrado medio (%)	-	-	98,840	98,711
p (ANOVA)	0,2606		0,4918	

En la tabla 2 se resume el procesamiento estadístico (regresión lineal) de la linealidad del sistema, del método y la exactitud; que demostró el cumplimiento de todos los criterios de aceptación establecidos. Los factores respuesta dieron muy poca variación, lo cual se reflejó por CV_f inferiores al 5 % establecido como límite. El conjunto de resultados permitió afirmar que el sistema y el método fueron lineales en el rango de trabajo de 12 a 28 $\mu\text{g/mL}$, equivalente a 60-140 %.

Tabla 2- Resumen del procesamiento estadístico por regresión lineal aplicado al evaluar los parámetros linealidad y exactitud

Linealidad del sistema	Linealidad del método	Exactitud del método
$y = 0,0257x - 0,0002$ $r = 0,9999$ $r^2 = 0,9999$ $t_{\text{exp}}(a) = -0,665;$ $p = 0,517$ $t_{\text{exp}}(b) = 1905,2;$ $p = 0,000$ $CV_f = 0,06 \%$	$y = 0,0256x - 0,0003$ $r = 0,9999$ $r^2 = 0,9999$ $t_{\text{exp}}(a) = 0,675;$ $p = 0,511$ $t_{\text{exp}}(b) = 1332,7;$ $p = 0,000$ $CV_f = 0,07 \%$	$y = 1,0103x - 0,3306$ $r = 0,9995$ $r^2 = 0,9990$ $t_{\text{exp}}(a) = -0,2863;$ $p = 0,7829$ $t_{\text{exp}}(b) = 92,03;$ $p = 0,000$ -

t_{exp} : t de Student experimental, a: intercepto, b: pendiente, r: coeficiente de correlación, r^2 : coeficiente de determinación, p: probabilidad, CV_f : coeficiente de variación de factores respuesta.

Los porcentajes de recobro (R) cumplieron con el rango del 97 al 103 % de forma individual ($R_{60\%} = 101,07\%$; $R_{100\%} = 100,00\%$; $R_{140\%} = 101,04\%$;) y global ($R_{\text{general}} = 100,70\%$). No se obtuvieron diferencias significativas respecto al 100 %, ya que la t calculada = $0,4677 < t$ tabulada = $12,7$ (grados de libertad, $\alpha = 0,05$). En correspondencia, los CV fueron inferiores al 3 % ($CV_{60\%} = 1,80\%$; $CV_{100\%} = 0,19\%$; $CV_{140\%} = 0,92\%$; $CV_{\text{general}} = 1,15\%$). Como la $G_{\text{exp}} (0,7202) < G_{\text{tab}} (0,8709)$, las varianzas de los tres niveles de concentración fueron equivalentes, por lo que no influyó el factor concentración en la respuesta medida.

Para la repetibilidad de la respuesta analítica y del método (tabla 3), los CV fueron inferiores al 3,0 %; por lo que el método fue suficientemente repetible independientemente de la concentración analizada.

Tabla 3 - Resultados de la repetibilidad de la respuesta analítica y del método

Respuesta	Repetibilidad del método		
Absorbancia de la muestra	C teo (%)	Abs	Estadísticos
0,5130	60	0,3208	X=100,8333 % DE=1,7284 CV=1,7141 %
0,5112		0,3110	
0,5114		0,3120	
0,5115	100	0,5180	X=100,5796 % DE=1,2010 CV=1,1941 %
0,5114		0,5210	
0,5114		0,5300	
X=0,5136 DE=0,0010 CV=0,2010 %	140	0,7280	X=100,9570 % DE=0,8322 CV=0,8243 %
		0,7379	
		0,7390	

C teo: Concentración teórica, Abs: Absorbancia, X: media, DE: Desviación estándar, CV: Coeficiente de variación.

Para la precisión intermedia, también se obtuvo un valor de CV_{total} inferior al 3,0 % (tabla 4).

Tabla 4 - Resultados de la precisión intermedia del método analítico

Días	Absorbancia	
	Analista 1	Analista 2
Día 1	0,5192	0,5200
	0,5191	0,5192
Día 2	0,5187	0,5174
	0,5193	0,5200
Día 3	0,5220	0,5185
	0,5190	0,5187
CV total (%)	0,2123	
Comparación entre analistas	$p = 0,3846$; $F = 0,8300$	
Comparación entre días	$p = 0,6891$; $F = 0,3900$	

No se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados experimentales independientemente del día ($p = 0,3846$) y del analista ($p = 0,6891$), pues los valores de p calculados superaron el valor crítico de 0,05 para el 95 % de confianza.

Discusión

La espectrofotometría UV es un método de elección para análisis de rutina de productos terminados recién elaborados. Entre sus ventajas se destacan su sencillez y rapidez, la elevada disponibilidad de espectrofotómetros y que no requiere especialización del analista.

La presencia de cromóforos en la estructura de la loratadina permite su cuantificación con relativa facilidad. De ahí que varios autores^(11,22) desarrollaron métodos espectrofotométricos para su control en diferentes matrices farmacéuticas. Sin embargo, no constituye una técnica indicadora de estabilidad, por la permanencia de los mismos grupos analíticamente activos en los productos

de degradación, por lo que no se recomienda en otras aplicaciones como los estudios de estabilidad química.

Entre los elementos a considerar en la etapa de desarrollo de un procedimiento espectrofotométrico se destacan la selección del medio en el cual se disuelve el analito, la λ , la concentración de trabajo y las posibles interferencias de la matriz.

En medio ácido la loratadina se desplaza hacia la forma disociada mostrando mayor solubilidad en medio acuoso, sin embargo, en medio básico resulta prácticamente insoluble. De ahí que el control del pH de la formulación fuera un aspecto relevante a tener en cuenta durante el proceso de elaboración del jarabe.⁽³³⁾

Se tuvo como referencia los resultados de *Glushchenko* y otros, 2014⁽²²⁾ con el uso de HCl 0,1 mol/L como disolvente y λ máxima de 278 nm. Los valores de absorbancia fueron apropiados para la cuantificación (próximos a 0,5).

Se evaluó la posibilidad de eliminar interferencias asociadas a la matriz, debido a la presencia del benzoato de sodio utilizado como preservativo. Se realizó la remoción efectiva del ácido benzoico formado, en fase de baja polaridad (éter etílico). La selección del número de extracciones se asoció a la adecuada recuperación del analito, sin excesiva manipulación de la muestra. Este procedimiento se correspondió con otras experiencias.⁽²²⁾

Teniendo en cuenta el origen del método y la composición de la matriz, se realizó la validación para control de calidad de forma exhaustiva, con todos los parámetros requeridos, en correspondencia con las exigencias regulatorias vigentes.^(34,35,36)

La ausencia de interferencias de la matriz demostrada en la evaluación de la especificidad, corroboró la efectividad del proceso extractivo aplicado para el control del jarabe recién elaborado. La etapa previa de extracción líquido-líquido no constituyó un problema desde el punto de vista experimental, ni representó riesgos para la recuperación cuantitativa del analito, demostrado en los ensayos de especificidad, linealidad y exactitud. La técnica no se afectó por errores sistemáticos, con valores experimentales muy próximos al valor verdadero.

Las respuestas fueron repetibles por lo que el método mostró elevada precisión intra día. De igual forma, fue preciso en las determinaciones intralaboratorio, sin influencia significativa de los errores aleatorios

El conjunto de resultados permitió establecer como rango, el intervalo de 12–28 µg/mL, donde se garantizó adecuada linealidad, exactitud y precisión, incluyendo los puntos extremos (60 y el 140 %). Este rango estuvo acorde a los propósitos previstos.

Conclusiones

El método espectrofotométrico desarrollado con extracción previa, fue suficientemente específico, lineal, preciso y exacto en el intervalo de 12–28 g/mL, por lo que se recomienda para llevar a cabo el control de calidad de los jarabes de loratadina recién formulados en el LFU.

Referencias bibliográficas

1. Igea JM, Palomero M. Alergia: la epidemia del Siglo XXI. Málaga: Arguval; 2005 p. 25-31.
2. Correia-Deur J, Claudio L. Contaminación del aire exterior y enfermedades alérgicas de la vía aérea. Cienc. Trab. 2007;9(23):23-9.
3. Kraft W, Leone F. Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En: Farmacología y Terapéutica: Principios para la práctica. Waldman S, Terzic A, editores. 1.^a ed. México: Manual Moderno; 2010 p. 417-34.
4. Flórez J. Farmacología Humana. 6.^a Ed, Barcelona: Masson; 2013. p. 305-26, 705-21.
5. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40) y 35.^a ed del Formulario Nacional (NF 35). Vol. 3. Inc. Washington DC: US Pharmacopoeial Convention. 2017 p. 5373-81.

6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Undécima edición. Vol II. México: Secretaría de Salud; 2014.
7. Italiano D, Italiano F, Genovese C, Calabrò R. Non-drowsy antihistamine syrup for children. *Modern Medicine*. 1996; 64(12):29-32
8. British Pharmacopoeia. Volume I & II. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances. Loratadine; 2009.
9. El-Sherbiny DT, El-Enany N, Belal FF, Hansen SH. Simultaneous determination of loratadine and desloratadine in pharmaceutical preparations using liquid chromatography with a microemulsion as eluent. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;43(4):1236-42.
10. Pavalache G, Dorneanu V, Popescu A. HPLC method for determination of loratadine in dosage form. *AMT*. 2010;2(4):276-8.
11. Mansury MA, Jatav RK. Determination and identification of loratadine by various analytical methods using uv - visible, FT - IR, and HPLC chromatographic techniques. *IAJPR*. 2015;5(9):2899-2909.
12. Yin OQ, Shi X, Chow MS. Reliable and specific high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of loratadine and its metabolite in human plasma. *J. Chromatogr. B*. 2003;796(1):165-72.
13. Salem II, Idrees J, Al Tamimi JI. Determination of loratadine in human plasma by liquid chromatography electrospray ionization ion-trap tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2004;34(1):141-51.
14. Chen J, Zha YZ, Gao KP, Shi ZQ, Jiang XG, Jiang WM, *et al*. A validated HPLC-ESI-MS method for the determination of loratadine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies. *Int J Pharm Sci*. 2004;59(8):600-3.
15. Vlase L, Imre S, Muntean D, Leucuta SE. Determination of loratadine and its active metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry detection. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;44(3):652-7.

16. Youssef R, Khamis E, El-Sayed M, Moneim M. Validated HPTLC method for simultaneous determination of loratadine and desloratadine in presence of Co-formulated drug. *JPC Modern TLC*. 2012;25(5):456-62.
17. Sane RT, Mary F, Sachin K, Sagar P, Atul M. Simultaneous HPTLC determination of pseudoephedrine sulphate and loratadine from their combined dosage form. *TLC in Drug Analysis*. 2001;38 (8):436-8.
18. Indrayanto G, Darmawan L, Widjaja S, Noorizka G. Densitometric determination of loratadine in pharmaceutical preparations, and validation of the method. *JPC. JPC Modern TLC*. 1999;12(4):261-4.
19. Chavhan ML, Shirkhedkar AA, Surana SJ. Development and validation of a stability indicating RP-TLC/densitometric method for determination of Loratadine in bulk and in tablets. King Saud University. *Arab J Chem*. 2013. DOI: [10.1016/j.arabjc.2012.12.014](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.12.014)
20. Issa N, Mlynarova M. Analysis of tablets containing the antihistamine loratadine: a contribution to the identification of impurities. *Ceska Slov Farm*. 2004;53 (4):192-6.
21. Popović G, Čakar M, Agbaba D. Simultaneous determination of loratadine and preservatives in syrups by thin-layer chromatography. *Acta Chromatogr*. 2007;19:161-9.
22. Glushchenko AV, Georgiyants VA, Yu N. Development and evaluation of validation characteristics of the quantitative determination method for loratadine in the syrup. *News of Pharmacy*. 2014;1(77).
23. Mabrouk MM, El-Fatraty HM, Hammad S, Wahbi AA. Simultaneous determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in pharmaceutical formulation by RP-LC and derivative spectrophotometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;33(4):597-604.
24. Culzoni MJ, Goicoechea HC. Determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in pharmaceuticals based on non-linear second-order spectrophotometric data generated by a pH-gradient flow injection technique and artificial neural networks. *Anal. Bioanal. Chem*. 2007;389(7-8):2217-25.

25. Sujatha T, Balmuralikrishna K, Raju RR. Visible Spectrophotometric determination of Loratadine through oxidative coupling reaction in bulk and its pharmaceutical preparations. *World J Pharm Pharm Sci.* 2015(4):1822-28.
- 26 Gazy AA, Mahgoub H, El-Yazbi FA, El-Sayed MA, Youssef RM. Determination of some histamine H 1-receptor antagonists in dosage forms. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;30(3):859-67
27. Fernández H, Ruperez FJ, Barbas C. Capillary electrophoresis determination of loratadine and related impurities. *J Pharm Biomed Anal.* 2003;31(3):499-506.
28. El-Kousy N, Bebawy LI. Determination of some antihistaminic drugs by atomic absorption spectrometry and colorimetric methods. *J Pharm Biomed Anal.* 1999;20(4):671-9.
29. Secretaría de Salud. Ley General de Medicamentos. Tegucigalpa, Honduras; 2013 [acceso 30/05/2023]. Disponible en: http://www.salud.gob.hn/transparencia/archivos/estructura_organica/registros_publicos
30. Alvarenga C. UNAH creará laboratorio para fabricar medicamentos. Presencia Universitaria. 2014 [acceso 12/02/2024]. Disponible en: <https://presencia.unah.edu.hn/salud/articulo/unah-creara-laboratorio-para-fabricar-medicinas->
31. Presidencia de la República de Honduras. Decreto Ejecutivo PCM-024-2012. Tegucigalpa: Diario Oficial La Gaceta; 2012. p. 6-14.
32. Secretaría de Salud Honduras. Listado del Cuadro Básico de Medicamentos. Secretaría de Salud: Tegucigalpa; 2010 [acceso 05/01/2024]. Disponible en: <http://www.salud.gob.hn/transparencia/archivos/regulacion/la%20gaceta/2015/gaceta%202015/mayo.pdf>
33. Sagastume RM. Desarrollo del jarabe de loratadina 5 mg/5 mL para uso pediátrico [tesis en opción al título de Máster en Tecnología y Control de Medicamentos]. [Honduras]: Facultad de Química y Farmacia. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, 2017.

34. Shabir GA. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis: Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. J. Chromatogr A. 2003;987(1):57-66.
35. Eurolab España. Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados. 1a Ed. Madrid: España; 2016 [acceso 30/03/2023] Disponible en: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_ES.pdf
36. ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1); 2005.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Yania Suárez Pérez.

Curación de datos: Reyna María Sagastume Bulnes.

Análisis formal: Reyna María Sagastume Bulnes; Yania Suárez Pérez.

Metodología: Reyna María Sagastume Bulnes.

Administración de proyecto: Reyna María Sagastume Bulnes.

Supervisión: Yania Suárez Pérez.

Validación: Reyna María Sagastume Bulnes; Yania Suárez Pérez.

Redacción - borrador original: Reyna María Sagastume Bulnes

Redacción - revisión y edición: Yania Suárez Pérez.