
Validación de una prueba límite para análisis de loratadina en un jarabe para uso pediátrico

Autoras: Reyna M. Sagastume ¹, Yania Suárez ²

¹ Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras

² Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba yaniasp@ifal.uh.cu

(autor para correspondencia)

Resumen

Se desarrolló y validó como prueba límite, un método simple y rápido por cromatografía en capa delgada para su aplicación al seguimiento de la estabilidad química de la loratadina presente en un jarabe para uso pediátrico en fase de desarrollo. Se utilizaron como soportes placas recubiertas con sílica gel G 60 F ₂₅₄, 10 µL de muestra y revelado físico bajo la luz UV a 254 nm. Se evaluaron tres posibles sistemas de disolvente, seleccionando la combinación B: acetato de n-butilo: tetracloruro de carbono: ácido acético: acetonitrilo 3:6: 0,2:3 (v/v) como la de mejores resultados frente a los excipientes de la formulación, capaz de detectar diferencias entre la intensidad de las manchas principales entre 90 y 100 % de concentración. Posteriormente se evaluó la especificidad del método seleccionado frente a los posibles productos de degradación generados en condiciones forzadas. Se detectaron manchas adicionales atribuibles a degradación en medio básico de la loratadina y al efecto de la exposición a luz natural por siete días. No se degradó en las restantes condiciones ensayadas la loratadina ni los excipientes. Se obtuvo 1 µg de límite de detección de forma reproducible entre las tres réplicas experimentales. Se evaluó la posible influencia de la temperatura y la luz en la estabilidad física y química de la formulación desarrollada, una vez acondicionada en el envase primario (frasco de vidrio ámbar con tapas de polipropileno) a través de un estudio de pre-estabilidad en muestras de jarabe de tres lotes elaborados a escala de laboratorio (L001, L002 y L003), por un período de 60 días. La temperatura no afectó de forma significativa a corto plazo al jarabe en estudio. El envase utilizado sirvió como barrera protectora frente a la incidencia de la luz natural.

Palabras clave: loratadina, cromatografía en capa delgada, prueba límite, validación



Validation of a limit test for loratadine analysis on a syrup for children

Abstract

It was developed and validated as limit test, a simple and fast method through thin layer chromatography for his application to the follow up of the chemical stability of the loratadine present on a syrup in development stage for children usage. As support were used chromatographic plates of silica gel G 60 F₂₅₄, 10 µL of sample and physical reveled under UV light at 254 nm. Three possible dissolvent systems were evaluated, selecting the combination B: N-butyl acetate, carbon tetrachloride, acetic acid, acetonitrile 3: 6: 0.2: 3 (v/v) as the one with better results in presence of the formulation excipients, capable of detecting differences between the intensity of the principal spots between 90 and 100 percent concentration. Posteriorly, was evaluated the specificity of the selected method against the possible degradation products generated on forced conditions. Additional spots were detected, attributable to degradation on basic mean of loratadine and the effect of exposure to natural light for seven days. Neither the loratadine nor the excipients degraded on the remaining tested conditions. 1 µg of limit of detection in a reproducible form was obtained among the three experimental samples. The possible influence of temperature and light in physical and chemical stability of the developed formulation was evaluated, once conditioned on the primary container (amber glass flask with polypropylene lid) through a pre-stability study on syrup samples of three batches elaborated at laboratory scale (L001, L002 and L003), during a 60 days' period. The temperature didn't significantly affect the studied syrup at short term. The used container functioned as a protection barrier from the incidence of natural light.

Key words: loratadine, thin layer cromathographic, limit test, validation

Introducción

En Honduras las enfermedades respiratorias se han convertido en la principal causa de enfermedad y muerte de los niños menores de cinco años. Hasta el 2016, la Secretaría de Salud, a través del departamento de Vigilancia de la Salud, contabilizó más de 733 casos de enfermedades respiratorias en menores de cinco años.¹ Entre las más frecuentes se destacan: neumonía, bronquitis, las enfermedades alérgicas como la rinitis y el asma.^{2, 3, 4, 5, 6}

La Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) aprobó el proyecto de creación del Laboratorio Farmacéutico Universitario (LFU) con el propósito principal de cubrir la demanda de



medicamentos del sistema nacional y así suplir las necesidades del Hospital Escuela Universitario, principal centro asistencial del país. ⁷ La UNAH prevé que el 75 % de los medicamentos de la lista del cuadro básico de medicamentos que necesita la Secretaría de Salud de Honduras, sean producidos por el LFU a mediano plazo. ⁸ Dentro de estos medicamentos esenciales está incluido el jarabe de loratadina 5 mg / 5 mL, para uso pediátrico,⁹ aunque también se formula como solución oral y tabletas.^{10,11}

La loratadina es un fármaco desarrollado en 1988 por los laboratorios farmacéuticos Schering-Plough ¹², ampliamente utilizado en jarabes para el tratamiento y profilaxis de alergia estacional y urticaria en niños mayores de dos años de edad. ¹³ Pertenece al grupo de antihistamínicos H₁ de segunda generación conocidos generalmente como antihistamínicos no sedantes.¹⁴

En Honduras, la loratadina se distribuye ampliamente en diferentes presentaciones comerciales provenientes de 19 laboratorios productores ¹⁵, de los cuales, diez son nacionales (aproximadamente el 53 %); de ellos, 16 comercializan jarabes de loratadina (84 %). Estos resultados reflejan la importancia y demanda de este producto a nivel nacional. Por esta razón, en el LFU recientemente se desarrolló un jarabe para uso pediátrico ¹⁶ el cual debe ser analizado a través de técnicas indicadoras de la estabilidad química, disponibles en la UNAH. Aunque la tendencia es emplear métodos instrumentales como la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), la cromatografía gaseosa (CG) en la evaluación de pureza y de las sustancias relacionadas de la loratadina en las monografías oficiales ^{10,11}, también se refiere el uso de cromatografía en capa delgada (CCD) de alta resolución ¹⁷ y convencional ^{10,11} con fines cualitativos en la materia prima y productos terminados.¹⁸ Otros autores recomiendan el uso de CCD acoplada a densitometría con fines cuantitativos para la determinación simultánea de loratadina y parabenos presentes en diferentes formulaciones de jarabe ¹⁹; o como técnica indicadora de la estabilidad química en lotes industriales de tabletas de loratadina.²⁰

Teniendo en cuenta las ventajas de la CCD y la factibilidad de aplicación en el control de rutina del jarabe de loratadina desarrollado en el LFU para uso pediátrico, en la presente investigación se propuso como objetivo desarrollar y validar un método por CCD como prueba límite para el estudio de pre-estabilidad de la formulación en estudio.

Materiales y métodos

Selección del procedimiento

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada sobre el uso de la CCD en el análisis de loratadina en formas farmacéuticas ^{10, 18-20} y la composición de la formulación desarrollada ¹⁶, se procedió a evaluar las condiciones cromatográficas en diferentes variantes de métodos por CCD (A, B y C), las cuales se diferenciaron en la composición de la fase móvil.

Las condiciones cromatográficas empleadas se describen a continuación:

Fase estacionaria: Placas de aluminio de 20 cm x 20 cm, recubiertas con sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Fase móvil A: éter etílico: dietilamina 40:1(v/v) ¹⁰

Fase móvil B: acetato de n-butilo: tetracloruro de carbono: ácido acético: acetonitrilo 3:6: 0,2:3 (v/v) ¹⁹

Fase móvil C: metanol: acetonitrilo 90:10(v/v) ²⁰

Detección: Luz UV a 254 nm

Volumen de muestra: 10 µL

Preparación de la solución de referencia (SR_{100%}): Se pesaron con exactitud 25 mg de loratadina material de referencia de trabajo (MRT) y se transfirieron a un volumétrico de 100 mL. Se disolvió con ayuda de etanol y agitación para obtener una concentración de 0,25 mg/mL (100 %).

Preparación de la solución de referencia (SR_{90%}): Se pesaron con exactitud 22,5 mg de loratadina MRT y se transfirieron a un volumétrico de 100 mL. Se disolvió con ayuda de etanol y agitación para obtener una concentración de 0,225 mg/mL (90 %).

Preparación de la muestra: Se tomó una muestra previamente homogenizada de jarabe de loratadina* de 2,5 mL y se transfirió a un volumétrico de 10 mL. Se enrasó con ayuda de etanol y se agitó hasta total homogenización.

*Se aplicó el mismo procedimiento para la preparación de una muestra de jarabe placebo

Corrida cromatográfica:

1. Las cámaras fueron previamente saturadas de forma independiente durante 25 minutos con cada fase móvil (A, B y C).
2. Se aplicaron volúmenes iguales (10 µL) de cada SR y de la muestra a aproximadamente 15 mm del extremo inferior de cada placa cromatográfica y se dejaron secar.
3. Se realizó el corrimiento cromatográfico hasta las $\frac{3}{4}$ partes de la placa en cada fase móvil y se extrajo cuidadosamente la placa de la cámara cromatográfica, identificando el frente de disolvente.
4. Una vez seca al aire la placa, se procedió a observar bajo la luz UV los resultados obtenidos, identificando cuidadosamente cada mancha.
5. Se determinó el Factor de retardo (Rf) utilizando la expresión:

$$Rf = dc/df$$

Donde:

dc: Distancia desde el punto de aplicación hasta el centro de la mancha.

df: Distancia desde el punto de aplicación hasta el frente de disolvente.

*Para las muestras sometidas a reflujo, se empleó un balón de capacidad 250 mL previamente tarado y protegido de la luz (para descartar el efecto de la misma en la posible degradación), un condensador de bolas de boca esmerilada y mangueras de silicona. La temperatura fue suministrada por una plancha eléctrica Corning PC-620D (Estados Unidos). Finalizado el reflujo, las disoluciones resultantes una vez alcanzada la temperatura ambiente, se verificaron por pesada para comprobar que no se había perdido muestra durante el procesamiento aplicado. Se utilizó la balanza analítica OHAUS, modelo Explorer PRO (Suiza).

Todas las muestras sometidas a condiciones de estrés se trasvasaron a vasos de precipitado. De los filtrados se colectaron alícuotas de 2,5 mL que se trasvasaron a volumétricos de 10 mL. Se enrasó con etanol y se agitó para lograr homogenización. Posteriormente se filtraron por papel Whatman 2 y se utilizaron como muestras en la CCD.

Degradación del placebo Se degradaron placebos térmicamente en una estufa Corning P-620D ajustada a 45 ± 5 °C durante 7 días.

Procedimiento: Se puntearon en la cromatoplaça 10 µL de la SR de loratadina (0,25 mg/mL) equivalente al 100 % y 10 µL de la SR de loratadina (0,225 mg/mL equivalente al 90 %). Además, se aplicaron 10 µL de cada una de las muestras de IFA degradadas en condiciones forzadas descritas con anterioridad. En la misma placa, se aplicaron 10 µL de la solución etanólica resultante de procesar placebos del producto antes y después de la degradación térmica (2,5 mL de placebo en 10 mL de etanol). En cada caso se determinó el factor de retardo (Rf).

Criterios de aceptación: Se verificó la capacidad del método para detectar la presencia del IFA libre de interferencias de los componentes de la matriz y de los posibles productos de degradación del fármaco y de los excipientes; a partir de la diferencia en Rf de cada mancha detectada. Se comparó visualmente la intensidad de las manchas de las SR de loratadina equivalentes al 100 % y al 90 %. El método se consideró válido como prueba límite si se detectaron diferencias entre las mismas.

- Evaluación del límite de detección

Se preparó una solución de loratadina a concentración de 1 mg/mL en etanol. Se puntearon en una misma placa volúmenes de 20, 10, 5, 2 y 1 µL respectivamente y se realizó la corrida cromatográfica de igual forma a la descrita con anterioridad. Se examinó la placa bajo luz UV y se determinó la mínima cantidad de analito detectada en estas condiciones, lo cual definió la selección del límite de detección (Ld). El resultado obtenido se comprobó experimentalmente, realizando por triplicado la corrida cromatográfica de una muestra equivalente a la concentración seleccionada como Ld y verificando su correcta detección bajo luz UV.

Estudios de pre-estabilidad de la formulación desarrollada

Se aplicaron condiciones de reto para evaluar la posible influencia de la temperatura y la luz en la estabilidad física y química de la formulación desarrollada, una vez acondicionada en el envase primario. Para ello se colocaron muestras envasadas en frasco de vidrio ámbar con tapas de polipropileno provenientes de los tres lotes de jarabe elaborados a escala de laboratorio (L001, L002 y L003), por un período de 60 días en una estufa ajustada a $40 \pm 0,5$ °C. Las muestras se colocaron bien tapadas y se analizaron transcurridos 0, 7, 14, 21, 30, 45 y 60 días.

Los análisis realizados fueron:

- Propiedades psicofisiológicas: Se transfirieron 50 mL de la muestra a un vaso para precipitados de 100 mL. Por observación visual se evaluaron los aspectos siguientes: apariencia, color y olor y se compararon con los criterios de aceptación (líquido transparente de color ligeramente viscoso y de olor característico). Además, se observó la presencia de cristales, opalescencia o cualquier otro síntoma de inestabilidad física.
- pH: Una vez calibrado el equipo de medición de pH, se transfirieron aproximadamente 30 mL de la muestra de ensayo a un vaso de precipitado de 50 mL de capacidad. El equipo se estandarizó entre cada lectura con soluciones tampones de pH 4 y 7. Todas las determinaciones analíticas se realizaron por triplicado. Se determinó la media (X), la desviación estándar (D.E) y el coeficiente de variación (C.V). Criterio de aceptación: pH: 2,5 – 3,5¹⁰
- Densidad aparente: Se tomaron tres picnómetros de 100 mL previamente calibrados con agua destilada a 25 °C (m_{H_2O}) y vacíos (m_v). Posteriormente, se enrasó cada picnómetro con las muestras (formulaciones a evaluar), previamente atemperadas a 25 °C (m_m) y se pesó en balanza analítica.^{24, 25, 26} El valor de la densidad (g/mL) se determinó mediante la expresión:

$$Densidad = \frac{M_m - M_v}{M_{H_2O} - M_v} \cdot d_{H_2O}$$

Donde:

d_{H_2O} : Densidad del agua a 25 °C

m_{H_2O} : Masa en gramos del picnómetro con agua a 25 °C

m_v : Masa en gramos del picnómetro vacío a 25 °C

m_m : Masa en gramos del picnómetro con la muestra a 25 °C

Se determinó por triplicado, La densidad aparente se determinó por triplicado y se calculó X, D.E y C.V.

Criterio de aceptación: 1,180 y 1,370¹⁰

- Análisis de loratadina por CCD como prueba límite: Se analizaron muestras de 2,5 mL del jarabe procesadas según se describió con anterioridad, utilizando las condiciones cromatográficas descritas para el método B. Se definió como criterio de aceptación que la mancha de loratadina en la muestra corresponda en localización (R_f) con las manchas de las SR de 100 % y 90 % respectivamente. La intensidad no debe ser inferior a la observada para la mancha de loratadina presente en la SR equivalente al 90% y cualquier otra mancha secundaria debe tener un R_f diferente a la mancha principal.

Análisis de los resultados del estudio de pre-estabilidad: El análisis integral de los resultados cuantitativos obtenidos no debe revelar cambios significativos durante el período de estudio (pH y densidad aparente) respecto a los criterios de aceptación establecidos. La apariencia del jarabe no debe cambiar respecto a la descripción realizada a la formulación recién elaborada y la presencia de loratadina en la formulación identificada por CCD, no debe ser inferior al 90 (prueba límite).

Resultados

En la Tabla I se presentan los resultados obtenidos al realizar las corridas cromatográficas con los tres sistemas de disolventes ensayados.

Tabla I. Resultados obtenidos (Rf) al realizar las corridas cromatográficas con los tres sistemas de disolventes ensayados

Muestra	Sistema A	Sistema B	Sistema C
Loratadina SR 100 %	0,44	0,46	0,58
Loratadina SR 90 %	0,44	0,46	0,58
Placebo	0,41	0,63	0,57
Jarabe	0,42	0,46 0,63	0,57

Como se pudo observar, solo con el sistema de disolventes B, se logró discriminar entre la respuesta de la loratadina y el benzoato de sodio utilizado como preservante en el jarabe, mostrando diferencias apreciables entre las manchas en cuanto a Rf (resultados no mostrados). Las manchas identificadas fueron de forma adecuada (sin deformación) con intensidad diferente entre las dos SR utilizadas. El comportamiento fue reproducible al ensayar placebos y muestras de jarabe y a su vez, concordantes con lo reportado por Popović y col, 2007¹⁹. A partir de estos resultados se continuó el estudio solo con el sistema de disolventes B.

En la Tabla II se presentan los resultados obtenidos en la evaluación de la especificidad del método por CCD seleccionado (Método B) cuando se analizaron muestras degradadas en las diferentes condiciones estudiadas para la degradación del IFA. Como se observa, se obtuvo degradación de la loratadina por efecto del medio básico y la luz natural (7 días).

Se pudo afirmar que el método por CCD seleccionado (Método B) fue suficientemente selectivo no solo frente a los excipientes de la formulación capaces de dar respuesta analítica bajo la luz UV, sino que además la selección de las condiciones cromatográficas, aseguraron suficiente resolución entre el analito y sus posibles productos de degradación generados en condiciones forzadas. De ahí que permita el seguimiento de la estabilidad química de la formulación en estudios preliminares de estabilidad.

Tabla II. Resultados obtenidos en la evaluación de la especificidad frente a posibles productos de degradación del método B por CCD

Muestras	Dc (cm)	Df (cm)	Rf
Loratadina SR 100%	3,20	7,00	0,46
Loratadina SR 90%	3,20	7,00	0,46
Placebo	4,40	7,00	0,63
IFA sometido a termólisis	3,10	7,00	0,44
IFA sometido a hidrólisis neutra	3,20	7,00	0,46
IFA sometido a medio ácido	3,20	7,00	0,46
IFA sometido a medio básico	2,10	7,00	0,30
	3,20	7,00	0,46
IFA sometido a oxidación	3,10	7,00	0,44
IFA sometido a luz natural	2,10	7,00	0,30
	3,20	7,00	0,46
Placebo sometido a degradación térmica	4.30	7,00	0,61

dc: Distancia desde el punto de aplicación hasta el centro de la mancha.

df: Distancia desde el punto de aplicación hasta el frente de disolvente.

Rf: Factor de retardo

El método se consideró válido como prueba límite ya que se lograron detectar diferencias entre las manchas. Este resultado fue de gran valor, pues al obtener manchas cuya intensidad sea inferior a la SR de 90 %, significa que la muestra fue inestable en la condición evaluada. En ninguna de las muestras analizadas la mancha atribuible a la loratadina tuvo menor intensidad que la SR 90 %.

El último parámetro analizado fue el Ld. Se confirmó que el método fue suficientemente sensible, ya que se detectaron de forma reproducible las manchas correspondientes al puntear en la placa el menor volumen ensayado (1 μ L), equivalente a un Ld de 1 μ g.

Una vez validado el método por CCD, se procedió a evaluar el impacto de la temperatura y la luz natural en la estabilidad química de la loratadina presente en la formulación desarrollada. De igual forma se determinaron otros parámetros indicadores de la estabilidad de la formulación: propiedades psicofisiológicas, pH y densidad aparente, los cuales no mostraron cambios significativos durante el período evaluado. El comportamiento fue muy similar entre los tres lotes analizados (Tablas III - V).

Tabla III. Resultados del estudio de pre-estabilidad Lote L001

Días	Pruebas cualitativas y semicuantitativas (ambas**)	Muestras expuestas a la luz natural		Muestras expuestas a la temperatura	
		pH*	Densidad aparente* (g/mL)	pH*	Densidad aparente* (g/mL)
0	Cumple	3,1	1,260	3,2	1,261
7	Cumple	3,2	1,261	3,2	1,261
14	Cumple	3,1	1,262	3,1	1,260
21	Cumple	3,2	1,260	3,1	1,260
30	Cumple	3,1	1,261	3,1	1,260
45	Cumple	3,1	1,260	3,0	1,260
60	Cumple	3,0	1,260	2,8	1,260

*Los resultados son la media de tres determinaciones

** Por su coincidencia se reflejaron los resultados de las muestras expuestas a la luz y la temperatura de forma simultánea

Tabla IV. Resultados del estudio de pre-estabilidad Lote L002

Días	Pruebas cualitativas y semicuantitativas (ambas**)	Muestras expuestas a la luz natural		Muestras expuestas a la temperatura	
		pH*	Densidad aparente* (g/mL)	pH*	Densidad aparente* (g/mL)
0	Cumple	3,3	1,260	3,3	1,261
7	Cumple	3,2	1,261	3,3	1,260
14	Cumple	3,3	1,262	3,2	1,260
21	Cumple	3,3	1,260	3,2	1,260
30	Cumple	3,1	1,261	3,2	1,260
45	Cumple	3,1	1,260	3,1	1,259
60	Cumple	3,2	1,262	3,3	1,261

*Los resultados son la media de tres determinaciones

** Por su coincidencia se reflejaron los resultados de las muestras expuestas a la luz y la temperatura de forma simultánea

Tabla V. Resultados del estudio de pre-estabilidad Lote L003

Días	Pruebas cualitativas y semicuantitativas (ambas**)	Muestras expuestas a la luz natural		Muestras expuestas a la temperatura	
		pH*	Densidad aparente* (g/mL)	pH*	Densidad aparente* (g/mL)
0	Cumple	3,0	1,260	3,1	1,262
7	Cumple	3,0	1,261	3,1	1,262
14	Cumple	3,1	1,262	3,1	1,262
21	Cumple	3,0	1,261	3,0	1,261
30	Cumple	3,1	1,262	3,0	1,261
45	Cumple	3,0	1,261	3,0	1,261
60	Cumple	3,0	1,262	3,0	1,261

*Los resultados son la media de tres determinaciones

** Por su coincidencia se reflejaron los resultados de las muestras expuestas a la luz y la temperatura de forma simultánea

Todas las formulaciones mantuvieron la misma apariencia en el tiempo, es decir, se mantuvieron inalteradas las propiedades psicofisiológicas. La primera columna de cada tabla (II –V) refleja además el cumplimiento de otros tres criterios: la correspondencia de una única mancha de igual Rf que SR₁₀₀ % al realizar el análisis por CCD, la ausencia de manchas secundarias y la intensidad de la única mancha identificada bajo la luz UV superior a SR₉₀ %. Los resultados se mostraron una única vez ya que fueron coincidentes entre lotes, pero también entre exposiciones (luz natural y temperatura).

Ni el pH ni la densidad aparente mostraron diferencias apreciables en el tiempo para ninguno de los lotes, conservando los parámetros en el rango deseado. El análisis integral de los resultados obtenidos por las diferentes pruebas en las condiciones de almacenamiento, permitió afirmar que la formulación desarrollada se mantuvo estable durante 60 días a 40± 0,5 °C, una vez envasada en frascos bien tapados de vidrio ámbar.

Discusión

La CCD resulta un método recomendado para seguir la estabilidad química de analitos en productos en fase de desarrollo. En el caso particular de la loratadina en jarabe, Popović y col¹⁹ y Chavhan y col²⁰ proponen sistemas cromatográficos basados en el reparto de la loratadina entre una fase estacionaria de elevada polaridad (sílica gel) y fases móviles de diferentes grados de polaridad que contribuyen a la determinación simultánea de la loratadina y sus posibles productos de degradación y

los agentes preservantes más usados en estas formulaciones (benzoato de sodio, metil y propilparabeno)¹². La detección usualmente se realiza con revelado físico teniendo en cuenta las ventajas frente al revelado químico cuando los analitos presentan cromóforos en su estructura.

Se procedió a desarrollar un método por CCD que permitiera evaluar la presencia del analito libre de interferencias de sus posibles productos de degradación y demás componentes de la formulación (excipientes) como una técnica indicadora de estabilidad, simple, rápida y disponible en el LFU. En la etapa de desarrollo de la presente investigación no fue posible contar con otros métodos cromatográficos cuantitativos como CLAR, por lo que la aplicación se limitó a una prueba límite. A través del método por CCD se puede detectar la presencia de posibles productos de degradación y por comparación de la intensidad de la mancha principal en las muestras, correspondiente a la loratadina, con una referencia equivalente al 90 %, es posible definir en etapas de seguimiento del producto en desarrollo, hasta cuando la formulación se mantiene estable químicamente. La posibilidad de detectar visualmente las diferencias en cuanto a intensidad entre las manchas de SR 100 % y SR 90 % bajo la luz UV, constituyó un aspecto fundamental teniendo en cuenta el uso previsto para este método.

El benzoato de sodio, fue el único excipiente (preservante) capaz de dar respuesta analítica al ser examinado bajo la luz UV, debido a la presencia de cromóforos en su estructura.

Los estudios de estrés permiten dilucidar la estabilidad intrínseca de un analito y forman parte de la estrategia a seguir cuando los productos de degradación de un fármaco no son conocidos. A su vez, son de un valor inestimable para la validación de los métodos analíticos y emplean condiciones más severas que las pruebas de estabilidad acelerada. Se seleccionaron las condiciones degradativas sugeridas por la Guía ICH Q1A (R2), 2003²³: temperatura, hidrólisis en diferentes rangos de pH, medio oxidante y luz. Para la evaluación del efecto de la luz no se contaba con los instrumentos requeridos para los estudios de fotosensibilidad, por lo que se utilizó la luz natural. Solo se omitió la evaluación del efecto de la humedad, ya que se trata de una formulación líquida.

En general, los resultados obtenidos en la obtención de posibles productos de degradación fueron concordantes con lo referido en la bibliografía consultada¹⁹. Se encontraron referencias relacionadas con la necesidad de proteger al IFA de la luz¹⁰, la degradación en medio ácido y básico.^{27, 28} No se detectó degradación en la práctica frente al medio ácido, lo cual se atribuyó a que las condiciones degradativas aplicadas no fueron suficientes para generar la degradación en este medio. Una situación similar se presentó para el medio oxidante. Sin embargo, se observó la aparición de una mancha secundaria a menor Rf (0,30) para medio básico y efecto de la luz. Estos resultados concordaron con los de Chavhan y col, 2013²⁰.

La concentración de 1 µg establecida como Ld, se obtiene en la práctica cuando en la muestra existieran aproximadamente 0,4 % de loratadina, cantidad muy baja de analito, por lo que el Ld se consideró adecuado para el objetivo propuesto.

El análisis de la estabilidad química por el método desarrollado y validado en este trabajo, al menos de forma preliminar, brinda una información muy valiosa que posteriormente debe ser confirmada en estudios de estabilidad definitivos. Le permiten al formulador tomar decisiones sobre la necesidad de realizar mejoras a la formulación o cambios en los envases utilizados, o lo que sería mejor, confirmar que la formulación en estudio resulta estable en condiciones de reto a corto plazo.

El efecto de la temperatura no afectó de forma significativa a corto plazo al jarabe en estudio, aunque esto se debe confirmar posteriormente en los estudios de estabilidad definitivos. De igual forma, el envase utilizado sirvió como barrera protectora frente a la incidencia de la luz natural.

Literatura citada

1. Secretaria de Salud. Estadísticas de hospitalizaciones pediátricas HEU. Tegucigalpa [Internet]; 2016. Consultado: enero 2016. Disponible en: <http://www.hospitalescuela.edu.hn/noticias/>
2. Igea J.M., Palomero M. Alergia: la epidemia del Siglo XXI. Málaga: Editorial Arguval. 2005: 25-31
3. Correia-Deur J., Claudio L. Contaminación del aire exterior y enfermedades alérgicas de la vía aérea. Cienc.Trab. 2007; 9(23): 23-29.
4. Kraft W., Leone F. Asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En: Waldman S, Terzic A, ed. Farmacología y Terapéutica: Principios para la práctica. 1st ed. México: Manual Moderno. 2010: 417-34
5. Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica [Internet]; 2012. Consultado: febrero 2016. Disponible en: <http://www.eaaci.org>
6. Organización Mundial de Alergia [Internet]; 2014. Consultado: mayo 2016. Disponible en: <http://www.worldallergy.org>
7. Alvarenga C. UNAH creará laboratorio para fabricar medicamentos. Presencia Universitaria [Internet]; 2014 Consultado: febrero 2016. Disponible en: <https://presencia.unah.edu.hn/salud/articulo/unah-creara-laboratorio-para-fabricar-medicinas->
8. Presidencia de la República de Honduras. Decreto Ejecutivo PCM-024-2012. Tegucigalpa: Diario Oficial La Gaceta; 2012: 6-14.
9. Secretaría de Salud de Honduras. Listado del Cuadro Básico de Medicamentos. Tegucigalpa [Internet]; 2010. Consultado: enero 2016. Disponible

en: <http://www.salud.gob.hn/transparencia/archivos/regulacion/la%20gaceta/2015/gaceta%202015/mayo.pdf>

10. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40) y 35^a ed del Formulario Nacional (NF 35). US Pharmacopoeial Convention, Inc. Washington DC, Vol 3; 2017: 5373-81[versión digital]
11. British Pharmacopoeia. Volume I & II. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances. Loratadine, 2009 [versión digital]
12. Schering Corporation. Stabilized antihistamine syrup. United States; Patent: 6, 939, 550; 2015.
13. Italiano D., Italiano F., Genovese C., Calabrò R. Non-drowsy antihistamine syrup for children. *Modern Medicine*. 1996; 64(12):29-32
14. Flórez J. *Farmacología Humana*. 6^{ta} edición, Editorial Masson. Barcelona, España. 2013: 305-26, 705-21.
15. Secretaría de Salud. Ley General de Medicamentos. Tegucigalpa, Honduras [Internet]; 2013. Consultado: enero 2016. Disponible en: http://www.salud.gob.hn/transparencia/archivos/estructura_organica/registros_publicos
16. Sagastume R.M. Diseño de un jarabe de loratadina 5 mg/ 5 ml para uso pediátrico [Tesis en opción al título de Máster en Tecnología y Control de Medicamentos]. Facultad de Química y Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa; 2017
17. Sane RT, Mary F, Sachin K, Sagar P, Atul M. Simultaneous HPTLC determination of pseudoephedrine sulphate and loratadine from their combined dosage form. *Thin Layer Chromatography in Drug Analysis* 2001; 38(8):436-8.
18. Issa N, Mlynarova M. Analysis of tablets containing the antihistamine loratadine: a contribution to the identification of impurities. *Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceutickes polecnosti a Slovenske farmaceutickes polecnosti* 2004; 53(4):192-6.
19. Popović G, Čakar M, Agbaba D. Acid–base equilibria and solubility of loratadine and desloratadine in water and micellar media. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis* 2009; 49(1): 42-7.
20. Chavhan M.L, Shirkhedkar A.A., Surana S.J. Development and validation of a stability indicating RP-TLC/densitometric method for determination of Loratadine in bulk and in tablets. King Saud University. *Arabian Journal of Chemistry*; 2013. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com>
21. COMIECO. RTCA 11.03.39: 06. Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, 2006

22. CECMED. Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos.

Guía No. 41-2013. Validación de métodos analíticos, Cuba, 2013

23. ICH Q1A (R2). Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of new Drug Substances and Products Q1A(R2), Current Step 4 version dated 6 February, 2003

24. Vila Jato, R. Tecnología Farmacéutica. Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Ed. Síntesis. Madrid; 1997: 249-260; 299-316; 352-357.

25. Remington. The science and Practice of Pharmacy. 20th Edition Lippincott Williams and Wilkin, E.U: 2000.

26. Aulton ME. Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2da ed: Elseiver, España; 2004: 36; 311.

27. Mabrouk MM, El-Fatratry HM, Hammad S, Wahbi AA. Simultaneous determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in pharmaceutical formulation by RP-LC and derivative spectrophotometry. Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis. 2003; 33(4): 597-604.

28. 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) [ISSN 1562-7241]