

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Departamento de Química

TRABAJO DE DIPLOMA

*Estudio de estabilidad térmica del ingrediente farmacéutico
activo Furvina[®]*

Autor: Hector Luis Valdés Negrín

Tutores: MSc. Zenia Pérez Rodríguez

MSc. Orlando R. Álvarez González

Dra. C. Zenaida Rodríguez Negrín

Santa Clara, Julio 2020
Copyright©UCLV

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Department of Chemistry

BACHELOR THESIS

***Thermal stability study of the active pharmaceutical
ingredient Furvina®***

Author: Hector Luis Valdés Negrín

Supervisors: MSc. Zenia Pérez Rodríguez

MSc. Orlando R. Álvarez González

Dra. C. Zenaida Rodríguez Negrín

Santa Clara, July 2020
Copyright©UCLV

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubián” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

Atribución- No Comercial- Compartir Igual



Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419



Resumen



Estudio de estabilidad térmica del Ingrediente Farmacéutico Activo IFA Furvina®

Resumen

Los estudios de degradación forzada permiten conocer el efecto de la temperatura en la estabilidad de productos. En la presente investigación se realiza el estudio de estabilidad térmica del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano (IFA Furvina®), antibacteriano que se pretende emplear en la formulación de un ungüento oftálmico para uso en humanos. Para ello el IFA se sometió a estrés térmico entre (60-90) °C, con incrementos de 10 °C, mientras que el tiempo de exposición osciló desde 30 minutos hasta 6 horas. Se verificó la técnica espectrofotométrica UV-Vis, observándose un máximo de absorción a 372 nm, que resultó ser precisa, veraz, específica y lineal en el intervalo de (2-28) mg/L. El límite de cuantificación es 0,4771 mg/L y el de detección 0,1431 mg/L. Además se desarrolló y validó una técnica cromatográfica HPLC-DAD como método alternativo para la cuantificación del IFA resultando ser precisa, veraz, específica y lineal en el intervalo de (1-30) mg/L. El límite de cuantificación es 0,2195 mg/L y el de detección 0,0659 mg/L. El estudio de termólisis por UV-Vis concluyó que el IFA es estable a temperaturas inferiores a 90 °C en cuanto a características organolépticas y contenido de Furvina®, ya que se mantuvo en el rango (95-105) % de concentración.

Palabras claves: Degradación forzada, Estabilidad térmica, IFA Furvina®, UV-Vis, HPLC-DAD, Termólisis.



Abstract



Estudio de estabilidad térmica del Ingrediente Farmacéutico Activo IFA Furvina®

Abstract

Forced degradation studies reveal the effect of temperature on the stability of the new product. In the present investigation, the thermal stability study of 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinyl)-furan (IFA Furvina®), an antibacterial that is intended to be used in the formulation of an ophthalmic ointment for use in humans. For this the IFA was subjected to thermal stress between (60-90) °C, with increments of 10 °C, while the exposure time ranged from 30 minutes to 6 hours. The UV-Vis spectrophotometric technique was verified, observing an absorption maximum at 372 nm, which turned out to be precise, truthful, specific and linear in the range of (2-28) mg/L. The limit of quantification is 0,4771 mg/L and the detection limit is 0,1431 mg/L. Furthermore, an HPLC-DAD chromatographic technique was developed and validated as an alternative method for the quantification of IFA, resulting in being precise, truthful, specific and linear in the range of (1-30) mg/L. The limit of quantification is 0,2195 mg/L and the detection limit is 0,0659 mg/L. The UV-Vis thermolysis study concluded that IFA is stable at temperatures below 90 °C in terms of organoleptic characteristics and Furvina® content, since it remained in the range (95-105) % of concentration.

Key words: Forced degradation, Thermal stability, IFA Furvina®, UV-Vis, HPLC-DAD, Thermolysis.



Introducción



Estudio de estabilidad térmica del Ingrediente Farmacéutico Activo IFA Furvina®

Introducción

En la actualidad, las empresas farmacéuticas, tienen como misión principal contribuir a la salud y al mejoramiento de la calidad de vida del ser humano (Pérez et al., 2016). Para ello, desarrollan medicamentos que cumplan con las estrictas exigencias nacionales e internacionales y ello incluye una total responsabilidad por el cuidado hacia el medio ambiente (Carrizosa Fernández-Mazarambroz, 2017). Desde el punto de vista económico, para lograr un crecimiento sostenible de sus producciones, deben insertar en el mercado nuevos medicamentos, pero como los costos que se alcanzan durante las etapas de Investigación y Desarrollo (I+D) son muy elevados, no siempre se llega a un resultado final prometedor (Ramirez Reyes, 2019). Antes de que surja un nuevo producto, el principio activo y su formulado deberán pasar por una serie de fases de ensayos. Así, hasta que la empresa obtenga la autorización para la comercialización, transcurren por lo general, de 10 a 15 años. Muchos de estos principios activos y formulados no resultan ser aptos durante los ensayos y deben ser abandonados (Barrera, 2018).

Uno de los ensayos necesarios durante estos procesos de formulación son los estudios de degradación forzada (Vicente-Murillo et al., 2017), que se llevan a cabo para determinar el tiempo óptimo de un producto dado y para establecer las condiciones de almacenamiento y producción, en las cuales, las materias primas y los productos terminados se encuentran dentro de los parámetros de calidad establecidos (Magiera et al., 2016). Por consiguiente, dichos estudios, evalúan la influencia de condiciones experimentales tales como temperatura, luz, aire, humedad y de esta manera, se obtiene información sobre los productos y mecanismos de descomposición de la sustancia en cuestión (Blessy et al., 2014).

El Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) es una entidad multidisciplinaria que durante más de dos décadas, investiga, desarrolla, produce y comercializa nuevos productos con acción biológica para su utilización en la esfera agraria, veterinaria y humana (Cancio and Negrín,



Estudio de estabilidad térmica del Ingrediente Farmacéutico Activo IFA Furvina®

2017). El 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano o IFA Furvina® es un ingrediente farmacéutico activo que posee una doble acción bactericida y fungicida muy eficiente, así como un mecanismo de acción que difiere de los bactericidas y fungicidas que se utilizan en la actualidad (Allas et al., 2016). Dicha institución y de conjunto con el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (*CIDEM*) se han propuesto formular sobre la base de este principio activo, un ungüento oftálmico para uso en humanos, siendo necesario para su proceso tecnológico, el estudio de estrés térmico del IFA a altas temperaturas.

Por todo lo antes mencionado se ha identificado el siguiente **Problema Científico**:

El Centro de Bioactivos Químicos desconoce la estabilidad térmica del IFA Furvina a temperaturas superiores a 60 ° C.

Para dar solución a este problema científico se formula la siguiente **Hipótesis**:

Es posible que el IFA Furvina sea estable en el rango de temperaturas comprendido entre 60 y 90 ° C.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se propone el siguiente **Objetivo General**:

Evaluar la estabilidad térmica de IFA Furvina en el rango de temperaturas comprendido entre 60 y 90 ° C.

Y para alcanzar el mismo, se proponen los siguientes **Objetivos Específicos**:

- ❖ Desarrollar y validar métodos confiables para la cuantificación del IFA Furvina® por espectrofotometría UV-Vis y HPLC-DAD.
- ❖ Realizar el estudio de estabilidad térmica del IFA Furvina®.