

Validación de un método cromatográfico para la cuantificación de furvina en dermofural 0,15 % ungüento

Validation of a Chromatographic Method for the Quantification of Furvina in 0.15% Dermofural Ointment

Oscar García Pulpeiro¹ <https://orcid.org/0000-0002-1701-4631>

María Caridad de la Concepción Rojas^{1*} <https://orcid.org/0009-0004-3495-9954>

María Isabel Díaz Molina² <https://orcid.org/0000-0002-2914-3131>

¹Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero, Equipo de Investigación, Desarrollo e Innovación. Cerro, La Habana, Cuba.

²Universidad Central de Las Villas, Centro de Bioactivos Químicos, Unidad de Aseguramiento de la Calidad. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mariac@re.biocubafarma.cu; mariacaridadcr@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La furvina, desarrollada por el Centro de Bioactivos Químicos de la Universidad Central Marta Abreu, es el ingrediente farmacéutico activo del dermofural 0,15 %, empleado en infecciones dermatológicas. Su reintroducción al mercado requiere garantizar calidad y estabilidad mediante un método analítico validado.

Objetivo: Validar método por cromatografía líquida de alta resolución para cuantificar furvina en dermofural 0,15 %.

Métodos: El procedimiento analítico para extracción de furvina líquido-líquido con acetonitrilo, y análisis por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, cuya fase móvil consistió en acetonitrilo: agua (80:20, v/v) con flujo 0,7 ml/min y detección

a 375 nm. Se empleó material certificado (> 98 % pureza). Su validación siguió Regulación 40-2014, Centro para Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, guía del *Consejo Internacional de Armonización* Q2(R2), y procesamiento estadístico en *Statgraphics Centurion* 19.

Resultados: El método demostró exactitud con recuperación media (99,25 %) (coeficiente de variación = 1,20 %), y prueba t valor calculado (1,8757) inferior al tabulado (2,1199). La precisión evaluó repetibilidad (media = 99,39 %, coeficiente de variación = 0,28 %) y precisión intermedia, mediante ANOVA multifactorial, con valores $p > 0,05$ y 95 % de confianza. La linealidad presentó coeficiente de correlación ($r = 0,9999$), con intervalos de confianza para pendiente (1,0002-1,0025) e intercepto (-0,0217-0,0165) e incluyó valores teóricos (1 y 0). La especificidad confirmó ausencia de interferencias en cuantificación.

Conclusiones: El método validado cumple con exactitud, precisión, linealidad y especificidad normativas regulatorias. Su consistencia garantiza aplicabilidad en control de calidad y estudios de estabilidad.

Palabras clave: cromatografía líquida de alta resolución/método; CLAR/método; furvina; dermofural; validación.

ABSTRACT

Introduction: Furvina, developed by the Center for Bioactive Chemicals at Marta Abreu Central University, is the active pharmaceutical ingredient in 0.15% Dermofural, used to treat dermatological infections. Its reintroduction to the market requires ensuring quality and stability through a validated analytical method.

Objective: To validate a high-performance liquid chromatography method for quantifying furvina in 0.15% Dermofural.

Methods: The analytical procedure was based on liquid-liquid extraction of furvina with acetonitrile, followed by reverse-phase high-performance liquid chromatography, using a mobile phase of acetonitrile:water (80:20, v/v) at a flow rate of 0.7 mL/min and detection at 375 nm. Certified material (>98% purity) was used. Validation followed

Regulation 40-2014 of the State Center for the Control of Medicines, Equipment, and Medical Devices; the International Council for Harmonization (ICH) Q2(R2) guideline; and statistical analysis using Statgraphics Centurion 19.

Results: The method demonstrated accuracy with a mean recovery of 99.25% (coefficient of variation = 1.20%), and a calculated t-test value (1.8757) lower than the tabulated value (2.1199). Precision was assessed for repeatability (mean = 99.39%, coefficient of variation = 0.28%) and intermediate precision using multifactorial ANOVA, with p-values > 0.05 and a 95% confidence level. Linearity showed a correlation coefficient ($r = 0.9999$), with confidence intervals for the slope (1.0002–1.0025) and intercept (-0.0217–0.0165) and theoretical values (1 and 0). Specificity confirmed the absence of interferences in quantification.

Conclusions: The validated method complies with regulatory standards for accuracy, precision, linearity, and specificity. Its consistency ensures applicability in quality control and stability studies.

Keywords: high-performance liquid chromatography/method; HPLC/method; furvina; dermofural; validation.

Recibido: 09/10/2024

Aceptado: 29/03/2025

Introducción

El 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano (denominado furvina) es un derivado del furfural, desarrollado en el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de la Universidad Central Marta Abreu de Las Villas (UCLV), que presenta actividad antifúngica y antibacteriana de amplio espectro. Este compuesto se empleó como ingrediente farmacéutico activo (IFA) en la formulación oleosa dermofural® 0,15 %, inscrita en el cuadro básico de medicamentos de Cuba en 2007 para el tratamiento de infecciones dermatológicas.^(1,2,3)

La reincorporación de dermofural al mercado nacional es el resultado de una alianza estratégica entre el CBQ (UCLV), responsable del desarrollo tecnológico del principio activo, y el Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero (BioCubaFarma), encargado de la producción farmacéutica a escala industrial. Esta sinergia academia-industria busca recuperar un producto terapéutico valioso y garantizar que cumpla con los estándares farmacéuticos actuales. Para ello, se validó un método por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) en fase reversa, desarrollado a partir de la evaluación crítica de metodologías existentes para compuestos similares, el cual permite el control de calidad rutinario y los estudios de estabilidad del medicamento en las condiciones técnicas del laboratorio fabricante.⁽⁴⁾

El objetivo del estudio fue validar este método CLAR para la cuantificación de la furvina en el ungüento dermofural 0,15 %, a fin de asegurar su precisión, exactitud y especificidad, según normativas locales e internacionales.

Métodos

El procedimiento analítico se basó en la extracción líquido-líquido del IFA (furvina) a partir de la matriz del ungüento dermofural 0,15 %, con el uso de acetonitrilo como solvente de extracción a alta temperatura y filtración con filtros con membrana de poro 0,45 μm . La separación y cuantificación se realizó mediante CLAR en fase reversa, empleando una columna C18 (250 $\times$ 4,6 mm, 5 μm ; Luna®, Phenomenex) con fase móvil compuesta por acetonitrilo: agua (80:20, v/v). La detección se llevó a cabo a 375 nm con un flujo de 0,7 ml/min. La identificación y cuantificación del IFA se efectuó por comparación con material de referencia certificado de furvina de alta pureza (> 98 %).^(5,6,7,8,9,10)

Validación del método

Se realizó una validación exhaustiva del método analítico al evaluar todos los parámetros críticos para un IFA, conforme a los requisitos de la USP-46, de la

Regulación 40-2014 del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)⁽⁴⁾ y de la guía ICH Q2(R2) para validación de métodos analíticos del *Consejo Internacional de Armonización* (<https://n9.cl/atbkbs>).

Los criterios de aceptación aplicados se derivaron de estas normativas, complementadas con recomendaciones de la literatura especializada.

Para el procesamiento estadístico de datos se empleó el programa de procesamiento estadístico *Statgraphics Centurion 19* (2019), el que permitió analizar los parámetros de validación con un nivel de confianza del 95 %.^(5,11,12,13,14,15)

El diseño experimental para cada parámetro se estructuró como se muestra en los siguientes subtítulos:

Exactitud

Se evaluaron muestras blanco fortificadas con furvina en triplicado, abarcando un intervalo de concentraciones (75 %, 100 % y 125 % del valor nominal: 0,015 mg/ml).

Los parámetros evaluados incluyeron:

- Recuperación media: criterio de aceptación: 98-102 %
- Coeficiente de variación (CV): ≤ 2 % para recuperaciones y ≤ 5 % para factores de respuesta (FR)

La concordancia entre valores experimentales y teóricos se verificó mediante:

- Prueba t de Student ($t\text{-cal} < t\text{-tab}$)
- Tests de homogeneidad de varianzas (Cochran, Bartlett, Levene), aceptándose si el valor de probabilidad ($p > 0,05$)

Linealidad evaluada como criterio adicional de la exactitud:

- Se evaluó la correlación entre concentraciones experimentales y reales mediante

regresión lineal ($\text{Conc. Experimental} = a + b \times \text{Conc. Real}$), considerando:

- Coeficiente de correlación ($r \geq 0,99$) y determinación ($r^2 \geq 0,98$)
- Intervalos de confianza del intercepto (a) debe incluir el 0 y la pendiente (b) debe incluir el 1

Precisión

- Repetibilidad:
 - Nueve determinaciones de una muestra al 100 % del valor nominal (0,015 mg/ml)
 - CV aceptable: $\leq 2 \%$
- Precisión intermedia:
 - Muestras en triplicado (75 %, 100 %, 125 %), analizadas por dos analistas en días distintos
 - Se evaluó mediante ANOVA multifactorial (factores: operador, día, concentración; $p > 0,05$ para todos) y $\text{CV} \leq 2 \%$

Linealidad e intervalo

Se evaluó la relación lineal entre concentraciones reales de furvina (80-120 % del valor nominal 0,015 mg/ml) y los valores experimentales mediante:

- Análisis de regresión lineal ($\text{Conc. Exp.} = a + b \times \text{Conc. Real}$), determinando:
 - Coeficiente de correlación ($r \geq 0,99$) y determinación ($r^2 \geq 0,98$)
 - Intervalos de confianza del intercepto (a) debe incluir el 0 y la pendiente (b) debe incluir el 1
- CV del factor de respuesta (Criterio: $\text{CV} \leq 5 \%$)

Especificidad

Se analizaron los cromatogramas de las siguientes muestras para confirmar la ausencia de interferencias en la cuantificación de furvina:

- Patrón de referencia de furvina (0,015 mg/ml)
- Formulación de dermofural 0,15 % (0,015 mg/ml)
- Blanco de matriz (petrolato sólido blanco + petrolato líquido pesado)
- Patrón de la impureza principal [2-bromo-5-(2-nitrovinil)-furano] al 1 % relativo a furvina
- Muestra sometida a estrés térmico (70 °C/72 h)
- Muestra expuesta a luz ambiental (7 h)

Criterios de aceptación:

- Coincidencia en tiempos de retención entre muestras y patrón de referencia
- Ausencia de señales interferentes en la ventana de elución del analito
- La impureza principal no generó interferencia significativa

Resultados

Exactitud

La recuperación media obtenida fue de **99,25 %**, con coeficientes de variación de 1,20 %, tanto para los porcentos de recuperación como para los factores de respuesta declarados en la tabla 1.

En la prueba t de Student, el valor calculado ($t\text{-cal} = 1,88$) resultó inferior al valor tabulado ($t\text{-tab} = 2,12$).

Tabla 1 - Porcentajes de recuperación y valores de factores de respuesta a diferentes concentraciones de furvina (75-125 %)

Concentración real (%)	Concentración experimental (%)	Parámetros estadísticos para cada concentración	Recuperación (%)	FR
75,00	76,46	$\bar{X}$ = 74,77 % DE = 1,48 CV = 1,98 %	101,95	1,0195
	73,69		98,26	0,9826
	74,16		98,88	0,9888
100,00	99,23	$\bar{X}$ = 98,77 % DE = 0,47 CV = 0,47 %	99,23	0,9923
	98,29		98,29	0,9829
	98,78		98,78	0,9879
125,00	124,26	$\bar{X}$ = 124,10 % DE = 1,18 CV = 0,95 %	99,41	0,9941
	122,85		98,28	0,9828
	125,20		100,16	1,0016
Resultados		Criterios de aceptación		
$\bar{X}$ =99,25 %		98,00-102,00 %		
CV=1,20 %		CV ≤ 2,00 %		
CV _{FR} =1,20 %		CV _{FR} ≤ 5,00 %		
$\bar{X}$ es media, DE es desviación estándar, CV es coeficiente de variación, CV _{FR} es coeficiente de variación de los factores de respuesta.				

La ecuación de la recta obtenida fue $y = 0,9867x + 0,5488$.

Los coeficientes de correlación lineal y determinación fueron 0,9988 y 0,9976, respectivamente.

Los intervalos de confianza al 95 % para la pendiente oscilaron entre 0,9439 y 1,0293, y para el intercepto entre -3,8061 y 4,9036.

Los valores de probabilidad obtenidos fueron: 0,5396 para el contraste C de Cochran, 0,4008 para el contraste de Bartlett y 0,6602 para el test de Levene.

Precisión

El análisis de repetibilidad mostró una recuperación media de 99,39 % con un CV de 0,28 %. Para la precisión intermedia, se evaluaron sistemáticamente las variaciones entre analistas y días diferentes, y sus resultados completos de recuperación se presentan en la tabla 2. El análisis multifactorial de varianza aplicado al porcentaje de recuperación de furvina en el producto mostró los siguientes valores de probabilidad:

- Para el factor días se obtuvo 0,7832
- Para el factor analista 0,9740
- Para el factor concentración 0,9635

Tabla 2 - Concentraciones experimentales, recuperaciones y coeficientes de variación por analista y día para la cuantificación de furvina

Concentración real (%)	Recuperación (%)				Criterios de aceptación
	Analista 1		Analista 2		
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	
75,00	98,67	98,27	98,75	101,76	98,00-102,00 % CV ≤ 2,00 %
	101,37	99,11	98,83	98,97	
	98,18	98,89	101,84	98,30	
100,00	100,83	99,47	100,92	98,64	
	98,89	101,12	98,17	98,70	
	99,30	98,56	98,13	99,41	
125,00	99,40	100,20	98,18	99,41	
	98,18	99,51	99,30	99,18	
	100,00	98,18	100,26	99,61	
Resultados	$\bar{X}$ = 99,34 % DE = 1,01 CV = 1,02 %		$\bar{X}$ = 99,35 % DE = 1,15 CV = 1,16 %		
$\bar{X}$ es media, DE es desviación estándar, CV es coeficiente de variación.					

Linealidad e intervalo

El coeficiente de variación de los factores de respuesta fue 0,24 %. Los resultados completos por concentración se incluyen en la tabla 3. La regresión lineal generó la ecuación $y = 0,9923x + 0,7627$ ($r = 0,9999$; $r^2 = 0,9998$), con intervalos para el intercepto (-0,1236 a 1,6491) y pendiente (0,9835 a 1,0011).

Tabla 3 - Factores de respuesta por nivel de concentración en el estudio de linealidad para furvina

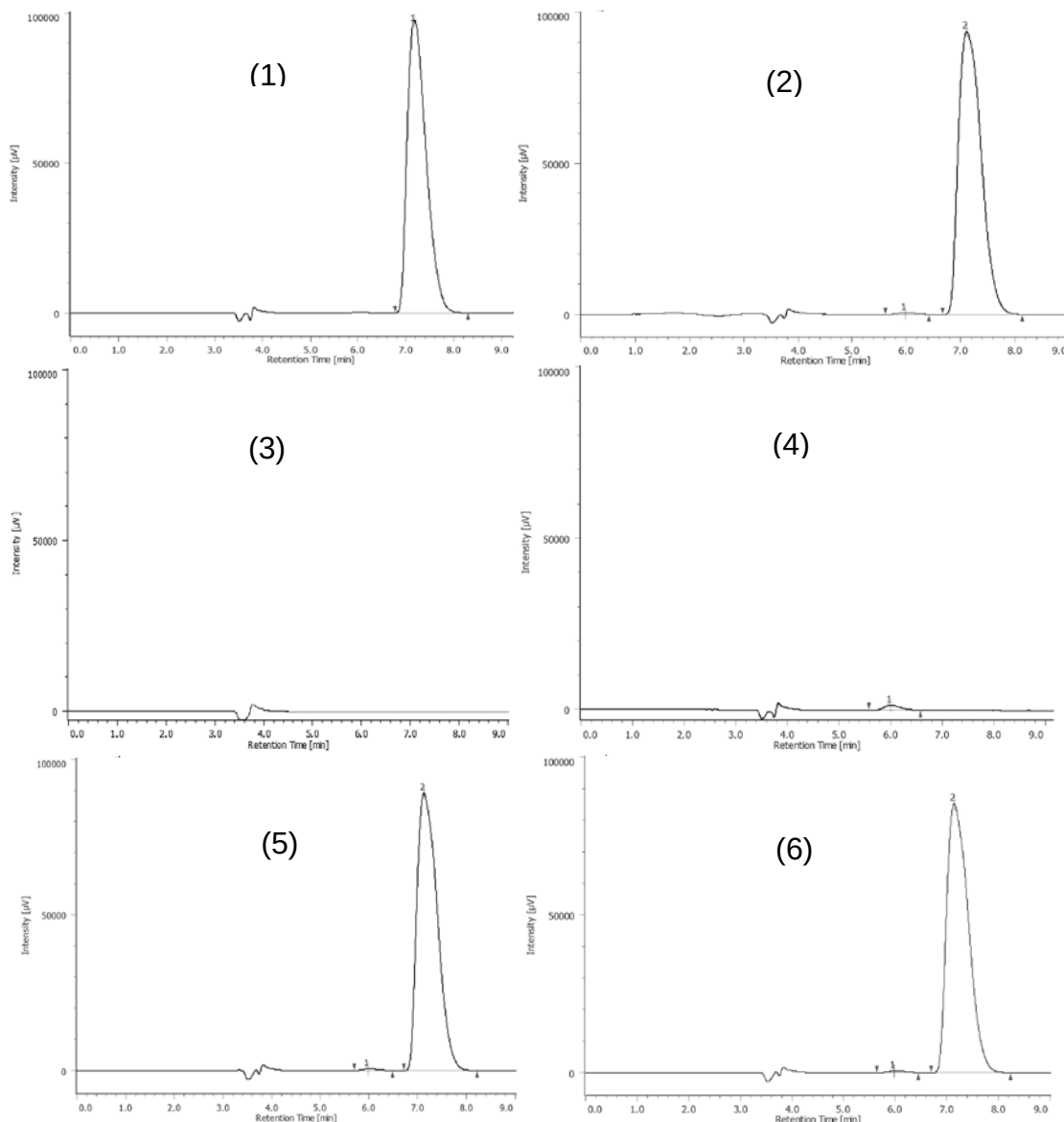
Concentración real (%)	Concentración experimental (%)	Parámetros estadísticos para cada concentración	FR
80,00	79,94	$\bar{X}$ = 80,15 %	0,9992
	80,35	DE = 0,21	1,0044
	80,15	CV = 0,26 %	1,0018
90,00	90,20	$\bar{X}$ = 90,14 %	1,0022
	90,08	DE = 0,06	1,0009
	90,14	CV = 0,06 %	1,0016
100,00	99,88	$\bar{X}$ = 100,00 %	0,9989
	100,19	DE = 0,17	1,0019
	99,92	CV = 0,17 %	0,9992
110,00	110,09	$\bar{X}$ = 109,71 %	1,0008
	109,34	DE = 0,38	0,9940
	109,71	CV = 0,34 %	0,9974
120,00	119,88	$\bar{X}$ = 119,98 %	0,9990
	120,07	DE = 0,09	1,0006
	119,98	CV = 0,08 %	0,9998
Resultados		Criterio de aceptación	
$\bar{X}$ = 1,0001 DE = 0,0024 CV _{FR} = 0,24 %		CV _{FR} ≤ 5,00 %	
$\bar{X}$ es media, DE es desviación estándar, CV es coeficiente de variación, CV _{FR} es coeficiente de variación de los factores de respuesta.			

Especificidad

Los cromatogramas de la figura muestran que los tiempos de retención del analito en las muestras de ensayo coinciden exactamente con los del material de referencia.

No se observaron diferencias significativas en los perfiles cromatográficos de las muestras expuestas a altas temperaturas y luz ambiental, ni se detectaron señales adicionales que pudieran corresponder a productos de degradación en la longitud de onda establecida por el método.

En todas las muestras de ensayo se identificó una señal menor correspondiente a la impureza 2-bromo-5-(2-nitrovinil)-furano, asociada a la síntesis de furvina, cuya identidad fue confirmada por comparación con el material de referencia de la impureza. Esta señal no mostró incremento bajo ninguna de las condiciones de estrés aplicadas.



Leyenda:

1. Patrón de referencia de furvina (0,015 mg/mL).
2. Formulaci3n de Dermofural 0,15% (0,015 mg/mL).
3. Blanco de matriz (petrolato s3lido blanco + petrolato l3quido pesado).
4. Patr3n de la impureza principal [2-bromo-5-(2-nitrovinil)-furano] al 1% relativo a furvina.
5. Muestra sometida a estr3s t3rmico (70 3C/72 h).
6. Muestra expuesta a luz ambiental (7 h).

Fig. - Cromatogramas obtenidos del estudio de especificidad del m3todo.

Discusión

Los resultados demuestran que el método analítico cumple con todos los parámetros de validación requeridos para la cuantificación de furvina.

En el estudio de exactitud, el porcentaje de recuperación media se mantuvo dentro del intervalo establecido, mientras que los coeficientes de variación tanto para los porcentajes de recuperación como para los factores de respuesta fueron notablemente inferiores a los límites de aceptación.

La inclusión de los valores ideales (1 para la pendiente y 0 para el intercepto) dentro de los intervalos de confianza, junto con los resultados no significativos ($p > 0,05$) de las pruebas de homogeneidad de varianzas (Cochran, Bartlett y Levene), confirman la concordancia entre las concentraciones reales y experimentales.

En cuanto a la precisión, el método mostró un excelente desempeño.

El coeficiente de variación en el estudio de repetibilidad fue inferior al 2 %, al cumplir con los criterios establecidos para métodos cromatográficos. La precisión intermedia también resultó satisfactoria, con medias de recuperación y coeficientes de variación aceptables para cada analista.

El análisis multifactorial de varianza reveló que ninguno de los factores evaluados (analista, día, concentración) tuvo un efecto significativo ($p > 0,05$) en los porcentajes de recuperación, lo que indica la confiabilidad del método ante variaciones en las condiciones operativas.

La evaluación de linealidad mostró una fuerte correlación entre las concentraciones reales y experimentales, como lo evidencian los altos valores de los coeficientes de correlación y determinación.

El bajo coeficiente de variación de los factores de respuesta, junto con la similitud de la pendiente con el valor ideal y la inclusión del cero en el intervalo de confianza del intercepto, confirman la relación lineal en el rango estudiado (80-120 % de la concentración nominal). La divergencia entre los intervalos de validación de linealidad (80-120 %) y exactitud/precisión (75-125 %) se fundamentó en el propósito diferenciado

de cada parámetro, las exigencias regulatorias y las necesidades prácticas en el control de calidad y estabilidad. La linealidad, evaluada en soluciones puras, garantiza una respuesta instrumental proporcional y flexible para ajustes durante la fabricación, al cubrir holgadamente las especificaciones de liberación (90-110 %).

En contraste, el intervalo ampliado de exactitud/precisión refleja la capacidad del método para recuperar el analito en condiciones reales, si se considera la complejidad de la matriz semisólida (excipientes lipofílicos, desafíos de extracción) y la necesidad de detectar degradación en estudios de estabilidad, en los cuales la concentración del IFA podría variar significativamente fuera del rango nominal.^(5,11,12,16,17,18)

Finalmente, el estudio de especificidad confirmó que no existen interferencias que afecten la cuantificación de furvina, al demostrar que el método es capaz de medir de manera específica el analito de interés en presencia de otros componentes de la matriz y concluir que, en su conjunto, estos resultados validan el método analítico como exacto, preciso, lineal y específico para la cuantificación de furvina, al cumplir con todos los criterios de aceptación establecidos. La consistencia de los datos obtenidos bajo diferentes condiciones experimentales respalda la fiabilidad del método para su aplicación en el control de calidad y estabilidad de la formulación farmacéutica.

Referencias bibliográficas

1. Caraballosa M, Calvo AM, de la Torre JB, Quintana A, Quiñones YA, Norman- O. Validación y cálculo de la incertidumbre del resultado de la técnica cromatográfica para determinar G-1 y MBr en lotes de furvina. Rev Cuba Quím. 2016 [acceso 28/06/2024];28(3):818-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212016000300007
2. Perez Z, Rodríguez Y, Rodriguez Z, Molina R, Medina R, Ancede E. Development of a new formulation for onychomycosis treatment using furvina® as an active pharmaceutical ingredient. In: Proceedings of the 2nd International Conference on BioGeoSciences. Cham: Springer Int. Publishing; 2019 [acceso 28/06/2024]. p. 191-203.

Disponible en: <https://n9.cl/9dwtvf>

3. Pérez Z, Rodríguez Z, Alvarez O, Medina R, Rodríguez Y. Development of a medicated nail lacquer for onychomycosis treatment. *Afinidad*. 2021 [acceso 3/09/ 2024];78(593).

Disponible en: <https://www.raco.cat/index.php/afinidad/article/view/389903>

4. Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Regulación 16-2012. Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. La Habana: CECMED; 2012 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-minsap-40>

5. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 46–NF 41). 46 ed. Rockville, MD: USA Pharm Conv; 2023 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://www.m-pharmaguide.com/2024/09/us-pharmacopoeia-2023-usp-46-nf-41.html>

6. Snyder LR, Kirkland JJ, Dolan JW. Introduction to modern liquid chromatography. 3rd ed. Nashville, TN: J Wiley & Sons; 2011 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://n9.cl/g3j8q>

7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on bioanalytical method validation. London: EMA; 2021 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://n9.cl/0cxgj>

8. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2024. London: The Stationery Office; 2024 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://www.pharmacopoeia.com/content/html/455>

9. Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero. Método analítico para determinación de furvina en Dermofural 0,15% ungüento. PNO-INV 3 008. Ed. 01-23. Documento interno; 2023.

10. Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero. Protocolo de validación de la técnica para determinación de furvina en Dermofural 0,15% ungüento. PVT-Q-087. Ed. 01-22. Documento interno; 2022.

11. Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resolución No. 40/2014. Regulación No. 37/2012. Anexo I: Buenas prácticas para laboratorios de control de medicamentos. Validación de métodos analíticos. Habana: CECMED; 2014 [acceso 28/06/2024]. Disponible: <https://n9.cl/uu4b1>

12. International Council for Harmonization (ICH). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R2). Geneva: ICH; 2022 [acceso 28/06/2024] Disponible en: <https://n9.cl/2ycfc>
13. Bedson P, Duguid TJ. Practical statistics for the analytical scientist: a bench guide. 2nd ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2021 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://n9.cl/70ax6v>
14. Cooksey RW. Illustrating statistical procedures: finding meaning in quantitative data. Singapore: Springer Singapore; 2020 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-2537-7>
15. Guthrie WF. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods (NIST Handbook 151). Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology; 2020 DOI: <https://doi.org/10.18434/M32189>
16. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH topic Q1A(R2): stability testing of new drug substances and products. London: European Medicines Agency; 2003 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://n9.cl/2ycfc>
17. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Analytical procedures and methods validation for drugs and biologics – Guidance for industry. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2015 [acceso 28/06/2024]. Disponible en: <https://n9.cl/8vjfty>
18. Arshad M, Mahato K, Rajendrakumar K, Nilesh D, Patel K. Sample preparation and extraction techniques for evaluation of semisolid pharmaceutical formulations: a review. Asian J Pharm Res Health Care. 2023;15(2):1-14. DOI: https://doi.org/10.4103/ajprhc.ajprhc_116_22.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Oscar García Pulpeiro y María Caridad de la Concepción Rojas.

Curación de datos: María Caridad de la Concepción Rojas.

Análisis formal: María Caridad de la Concepción Rojas.

Investigación: María Caridad de la Concepción Rojas.

Metodología: Oscar García Pulpeiro.

Administración del proyecto: Oscar García Pulpeiro.

Supervisión: Oscar García Pulpeiro.

Validación: María Caridad de la Concepción Rojas.

Visualización: María Caridad de la Concepción Rojas.

Recursos: María Isabel Díaz Molina.

Redacción-borrador original: Oscar García Pulpeiro y María Caridad de la Concepción Rojas.

Redacción-revisión y edición: Oscar García Pulpeiro y María Caridad de la Concepción Rojas.