# DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO DE RP-HPLC INDICADOR DE ESTABILIDAD PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS PEDIÁTRICAS DE TRIHEXIFENIDILO

*Aviani, Tomás[1]; Azcárate, Federico[1]; Boschetti, Carlos[1]; Operto, María A.[2]; Vignaduzzo, Silvana[2]*

[1] **Área Tecnología Química, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario** / tomasaviani.w987@gmail.com

[2]**Área Análisis de Medicamentos, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas** / moperto@fbioyf.unr.edu.ar

*Palabras claves:* trihexifenidilo; RP-HPLC; método indicador de estabilidad

## INTRODUCCIÓN

El trihexifenidilo (THF) es un fármaco anticolinérgico utilizado en el tratamiento de trastornos motores. Para pacientes pediátricos, las formulaciones orales líquidas facilitan la administración y dosificación. Dada la limitada disponibilidad de estas presentaciones, resulta de interés el desarrollo de preparaciones magistrales y de métodos analíticos adecuados para su control de calidad y evaluación de estabilidad.

## OBJETIVOS

- Desarrollar un método RP-HPLC-UV para la determinación de THF.
- Evaluar su capacidad indicadora de estabilidad mediante degradación forzada.
- Validarlo y aplicarlo al estudio de estabilidad de formulaciones orales líquidas pediátricas.

## METODOLOGÍA

**1 | Método RP-HPLC-UV:** Luna C18 (250 × 4,6 mm; 5 µm) • 30 °C • ACN/MeOH/$KH_2PO_4$ 50 mM pH 3,7 (46:12:42) • 1,0 mL/min • 210 nm • 10 µL

**2 | Degradación forzada:** Ácida: HCl 0,1 N • Básica: NaOH 0,1 N • Térmica: 4, 25 y 60 °C; • Oxidativa: $H_2O_2$ 3%; • Fotolítica: Luz solar

**3 | Validación y aplicación:** ICH Q2(R2): linealidad, precisión, exactitud, especificidad. Aplicación a formulaciones de 1,0 y 2,5 mg/mL en estudios de estabilidad.

## RESULTADOS y DISCUSIÓN

La optimización de la fase móvil mejoró la reproducibilidad de la retención y la separación del THF respecto de la matriz. El método optimizado permitió discriminar los productos generados por degradación forzada, principalmente bajo hidrólisis ácida y básica, respaldando su carácter indicador de estabilidad. Posteriormente, fue aplicado en los estudios de estabilidad para formulaciones pediátricas de 1 y 2,5 mg/mL

**Tabla 1.** Tabla validación del método

| Parámetro | Resultado |
|---|---|
| Linealidad | $R^2$ = 0,997 |
| Precisión | RSD = 0,3 % |
| Exactitud – nivel 90 % | 90,6 ± 0,8 % |
| Exactitud – nivel 100 % | 99,8 ± 0,8 % |
| Exactitud – nivel 110 % | 110,4 ± 0,5 % |
| Especificidad | Pureza de pico 100% |

**Tabla 2.** Tabla degradación forzada

| Condición | Tratamiento | Área relativa THF (%) | Degradantes (%) |
|---|---|---|---|
| Térmica | 4º C | 99,99 | N/D |
| Térmica | 25º C | 99,90 | N/D |
| Térmica | 60º C | 98,91 | Irrelevante |
| Fotolítica | UV, 1 mes | 99,93 | N/D |
| Ácida | HCl 0,1 N | 99,38 | 0,62 |
| Básica | NaOH 0,1 N | 98,96 | 1,04 |
| Oxidativa | $H_2O_2$ 3% | 99,92 | N/D |

**Tabla 3.** Tabla de estabilidad

| Formul. Nº | Concentración (mg/mL) | Condición | Mes 1 (%) | Mes 6 (%) | Mes 12 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | Temp. Amb. | 95,6 | 99,6 | 98,0 |
| 2 | 1 | Heladera | 95,5 | 96,9 | 96,1 |
| 3 | 1 | Cámara | 95,3 | 95,4 | - |
| 4 | 2,5 | Temp. Amb. | 95,2 | 106,1 | 101,1 |
| 5 | 2,5 | Heladera | 96,7 | 99,9 | 94,6 |
| 6 | 2,5 | Cámara | 95,6 | 101,2 | - |

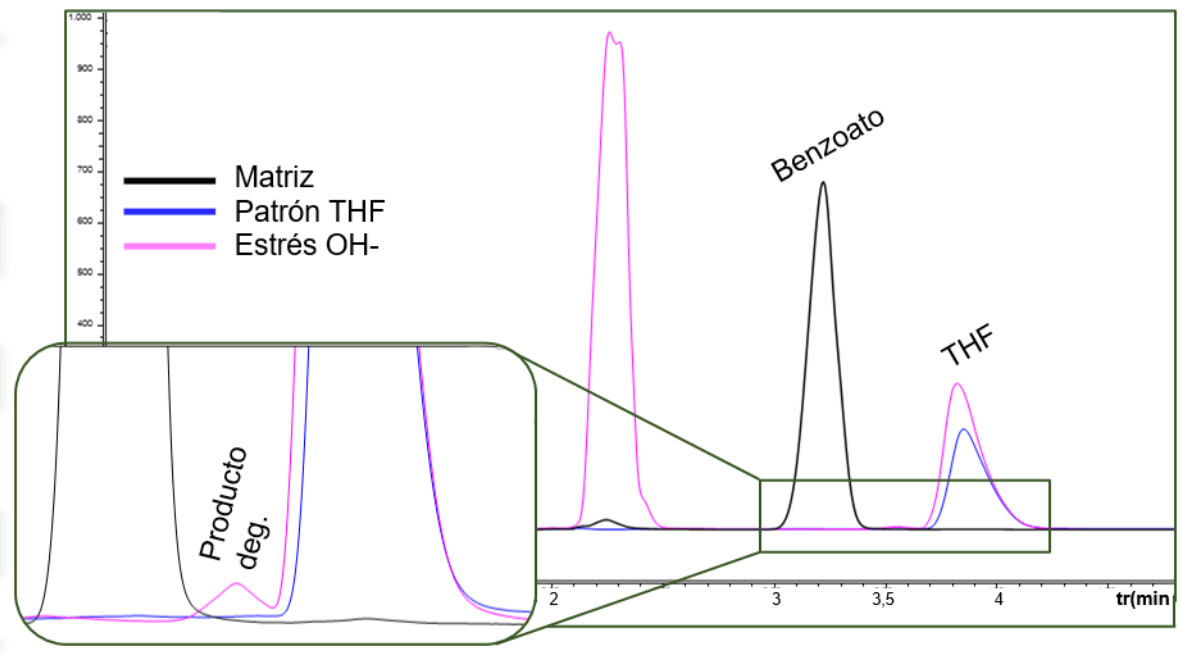



**Figura 1**. El método permitió discriminar el THF de los componentes de la formulación y de los productos de degradación generados en condiciones de hidrólisis.

## CONCLUSIONES

En conjunto, los resultados demuestran que el método RP-HPLC desarrollado constituye una herramienta analítica confiable, específica y adecuada para el control de calidad y la evaluación de estabilidad de formulaciones líquidas pediátricas de THF, contribuyendo al aseguramiento de la calidad de preparaciones magistrales destinadas a esta población.

## AGRADECIMIENTOS y FINANCIAMIENTO

Los autores agradecen a la Universidad Nacional de Rosario Argentina y al CONICET por su apoyo financiero.