

Determinación de Ibuprofeno en formulaciones farmacéuticas genéricas

Pablo Azagra García, Pedro Domínguez Aguilera, Jesús
Molina Martínez

Profesora coordinadora: Carolina Clavijo Aumont

Profesora investigadora: Rut Fernández Torres, Julia Kazakova

IES ITACA (TOMARES, SEVILLA), IES MARTIN RIVERA (RONDA, MÁLAGA), IES JUAN
CIUDAD DUARTE (BORMUJOS, SEVILLA)

Facultad de Química, Universidad de Sevilla



ÍNDICE

1. Resumen introductorio
2. Descripción del problema que interesa estudiar
3. Finalidad
4. Planificación y objetivos
5. Estado de la cuestión y fundamentos teóricos
6. Cuerpo del trabajo. Material y métodos
 - 6.1. Asignación de significado a las variables
 - 6.2. Emisión de hipótesis
 - 6.3. Diseño del utillaje experimental y de los instrumentos de recogida de información
 - 6.4. Diseño del trabajo de campo, documental y de laboratorio
 - 6.5. Desarrollo del trabajo de campo, documental y de laboratorio
 - 6.5.1. Recogida de muestras y datos
 - 6.6. Tratamiento de resultados
7. Conclusiones
8. Valoración personal
9. Agradecimientos
10. Bibliografía

1. RESUMEN INTRODUCTORIO

DETERMINACIÓN DE IBUPROFENO EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS GENÉRICAS

Profesoras investigadoras: Rut Fernández Torres, Julia Kazakova.

Profesora tutora y coordinadora: Carolina Clavijo Aumont.

Autores del trabajo: Pablo Azagra García, Pedro Domínguez Aguilera, Jesús Molina Martínez.

IES ÍTACA (C/Cristina Hoyos s/n, Tomares SEVILLA), IES MARTÍN RIVERO (C/Fernando de los Ríos s/n, Ronda, MÁLAGA), IES JUAN CIUDAD DUARTE (C/San Pedro s/n, Bormujos SEVILLA).

Este estudio se basa en la determinación de Ibuprofeno en formulaciones farmacéuticas genéricas. Esos resultados son contrastables con los de formulaciones farmacéuticas de marca registrada. De este modo, se puede afirmar o negar la actual creencia sobre la falta de eficacia de los primeros. Para ello, se utilizará un método oficial recogido en la farmacopea basado en una valoración que implica una reacción ácido-base del Ibuprofeno con el hidróxido de sodio, mediante la cual se podrá averiguar la cantidad de Ibuprofeno contenida en cada pastilla. Una media de tres pastillas por marca será analizada. Tras los análisis realizados no existe una gran discrepancia de gramos de ibuprofeno entre las distintas marcas.

Palabras clave: *Ibuprofeno, genéricos, patente, reacción ácido-base, pastilla.*

QUANTITATIVE ANALYSIS OF IBUPROFEN IN GENERIC PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Researchers: Rut María Fernández Torres, Julia Kazakova.

Coordinator: Carolina Clavijo Aumont

Participants: Pablo Azagra García, Pedro Domínguez Aguilera, Jesús Molina Martínez.

IES ÍTACA (Cristina Hoyos St., Tomares, SEVILLA), IES MARTÍN RIVERO (Fernando de los Ríos St., Ronda, MÁLAGA), IES JUAN CIUDAD DUARTE (San Pedro St., Bormujos, SEVILLA)

This research is based on the quantitative analysis of the Ibuprofen in generic pharmaceutical products. Its results can be contrasted with patented medicines. In this way, we can accept or abrogate the social belief about the bad quality of the first kind, which is quite common nowadays. In order to analyze these pills, a method accepted by the pharmacopoeia will be used. The method consists on an acid-base reaction in which the quantity of the base can be measured. The acid used will be the Ibuprofen, while the base is sodium hydroxide, commonly known as caustic soda.

Once the quantity of caustic soda used in the reaction is known, the quantity of Ibuprofen restrained in the pill can be easily calculated. Three pills will be averagely tested in every brand. After the analysis there`s no difference in the ibuprofens quantity between the different products.

Key words: *Ibuprofen, generic pharmaceutical products, patents, acid-base reaction, pill.*

2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA QUE INTERESA ESTUDIAR

El problema observado tiene un origen social que requiere de un estudio científico para confirmar o negar su veracidad.

Actualmente existe una creencia muy extendida entre la población sobre la falta de eficacia en los medicamentos genéricos por su peor calidad en cuanto a fabricación lo que supone que la cantidad de principio activo no se corresponde con el valor etiquetado.

Con este proyecto se ha tratado de evaluar el contenido de Ibuprofeno en formulaciones genéricas a fin de estudiar las diferencias entre el contenido etiquetado y el obtenido experimentalmente mediante técnicas de análisis químico.

3. FINALIDAD

La finalidad de la investigación realizada es confirmar o derogar la creencia popular actualmente extendida basándose en resultados científicos comprobados, para lo cual se aplicarán técnicas de análisis químico.

4. PLANIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La investigación se ha realizado en tres sesiones que tuvieron lugar en la Facultad de Química de Sevilla. El contenido de las mismas fue el siguiente:

1ª sesión. 3 de Diciembre de 2014. Los alumnos participantes del proyecto fueron introducidos a los métodos de análisis que fija la farmacopea para la determinación del Ibuprofeno y a la volumetría ácido-base como técnica de análisis. Los integrantes se familiarizaron con el material de laboratorio.

2ª sesión. 28 De Enero de 2015. Se comenzaron a realizar las primeras pruebas.

3ª sesión. 4 de Marzo de 2015. Se realizó la determinación del contenido de Ibuprofeno en las distintas formulaciones genéricas correspondientes a distintas marcas genéricas de Ibuprofeno hasta acabar con la cantidad a analizar propuesta.

Los principales objetivos del proyecto de investigación son los que siguen:

1º-Determinar la cantidad de Ibuprofeno en diversas formulaciones farmacéuticas genéricas.

2º- Confirmar o derogar la hipótesis impuesta por la creencia popular.

5. ESTADO DE LA CUESTIÓN Y FUNDAMENTOS TEÓRICOS

5.1. El Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aquellos que tienen efecto gracias a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Es frecuentemente utilizado como antipirético y, además, para combatir el dolor en algunas partes del organismo.

Es un compuesto orgánico con la fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ y con la siguiente fórmula desarrollada:

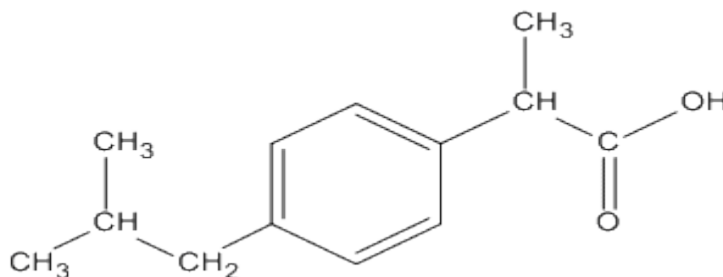


Imagen 5.1.1. Fórmula desarrollada del ibuprofeno.

Otras magnitudes con respecto al ibuprofeno son:

Punto de fusión	349 K ó 76 °C
Masa molar	206'29 u (en cálculos posteriores, se redondeará a 206'3 u) Esto viene dado por la suma de las masas atómicas de los distintos átomos de carbono (12,0107 u), hidrógeno (1,00794 u) y oxígeno (15,9994 u).
Solubilidad	Es soluble en sustancias orgánicas como etanol o acetona.

Imagen 5.1.2. Punto de fusión, masa molecular y solubilidad del ibuprofeno.

Como curiosidad puede resultar interesante añadir que la Organización Mundial de la Salud considera el ibuprofeno como un medicamento indispensable, por lo que es claramente útil saber si las pastillas comercializadas cumplen las medidas

establecidas. El porcentaje de error posible en la cantidad de ibuprofeno facilitado en las cajas de los fármacos es de 10% (según marca la normativa española vigente).



Imagen 5.1.3. Caja de ibuprofeno de marca *Cinfa*, que indica la cantidad de este que debe haber en cada pastilla (600 mg).

Los fármacos con los que se han trabajado en este proyecto son, en su gran mayoría, genéricos. Los medicamentos genéricos deben tener la misma concentración, dosificación, efecto y principio activo que su equivalente de marca.

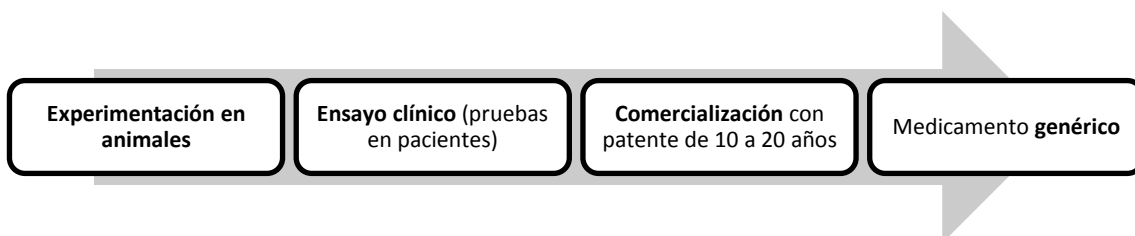


Imagen 5.1.4. Fases del proceso de comercialización de un fármaco.

5.2. Las disoluciones y su concentración.

Una disolución es una mezcla homogénea de dos o más sustancias. Entre esas sustancias se encuentra el disolvente (el componente en mayor proporción) y los solutos (el resto de componentes). En las disoluciones con agua, esta suele ser el disolvente.

Existen muchas formas de calcular la concentración de una disolución, es decir, averiguar la cantidad de soluto que hay en ella. La más común es la molaridad, cuya fórmula relaciona el número de moles de soluto con el volumen de la disolución (siempre en litros):

$$M = \frac{n^{\circ} \text{ de moles de soluto}}{\text{volumen de la disolución en } L}$$

En este proyecto, se ha contado con varias disoluciones:

- Hidróxido de sodio (NaOH) y agua destilada. El hidróxido sódico es comúnmente encontrado en forma de pequeñas lentejas, que se disuelven fácilmente en el agua con solo agitar el recipiente. Masa molar de NaOH: 39,997 u

- Hidrogenoftalato de potasio ($C_8H_5O_4K$) y agua destilada. Luego se añadiría fenolftaleína ($C_{20}H_{14}O_4$).

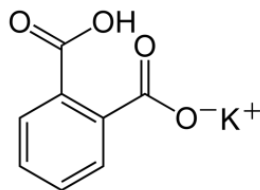


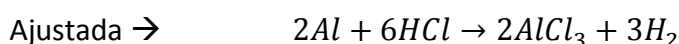
Imagen 5.2.1. Fórmula desarrollada del ftalato, de masa molar 204,22 u.

- Ibuprofeno ($C_{13}H_{18}O_2$) triturado y etanol (C_2H_6O). Luego se añadiría, de nuevo, fenolftaleína.

5.3. Las reacciones químicas y la estequiometría.

Una reacción química es cualquier proceso en el cual una o más sustancias (reactivos) cambian su estructura molecular y sus enlaces para transformarse en nuevas sustancias llamadas productos.

La ecuación química es la representación simbólica de una reacción. Una ecuación debe estar ajustada, es decir, debe haber la misma cantidad de cada elemento en los reactivos y en los productos. Por ejemplo:



Esta misma se lee como: *dos moles de aluminio reaccionan con dos moles de ácido clorhídrico para dar dos moles de tricloruro de aluminio y tres moles de hidrógeno.*

5.3.1. Reacciones ácido-base.

A la hora de clasificar compuestos, podemos distinguir entre ácidos y bases. Un ácido es una sustancia que desprende protones (Ej: HCl, HNO...). En cambio, una base es una sustancia que absorbe protones (Ej: NaOH, NH₃...).

La acidez y basicidad de los compuestos se mide con una escala de pH. En un medio neutro (agua), el pH es igual a 7. En un medio ácido, pH < 7 y en un medio básico, pH > 7. Es posible medir la acidez o basicidad con varios métodos:

- Usando un pHmetro, que te proporciona el pH directo de una disolución de la sustancia con agua.



- Haciendo uso de un papel indicador que, al tocar la disolución, adquiere un color característico de un número en la escala de pH.
- Con un indicador visual, como la fenolftaleína que, en medio ácidos permanece incolora pero que, en medios básicos, adopta un color rosáceo.

Imagen 5.3.1.1. pHmetro.

Las reacciones ácido-bases son aquellas en las que un ácido transfiere protones a una base. También se llaman de neutralización, ya que las dos sustancias neutralizan sus propiedades.

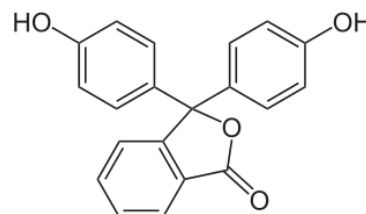


Imagen 5.3.1.2. Fórmula desarrollada de la fenolftaleína, de masa molar 318,32 u.

Este proyecto está, en cierta medida, basado en esta clasificación y en el uso de reacciones de neutralización para conocer la concentración exacta de una disolución de NaOH (base) y saber los moles de ella que reaccionan con el ibuprofeno (ácido). Para ello, se utiliza una técnica muy importante en la química analítica llamada valoración ácido-base.

Una valoración ácido-base permite averiguar la concentración de una disolución ácida o básica a partir de otro medio básico (si queremos conocer la concentración de un medio ácido) o ácido (si queremos conocer la concentración de un medio básico). Para llevarla a cabo, se necesitan las dos disoluciones explicadas anteriormente, una bureta y una forma de saber si la volumetría se ha completado. Es común el uso de la fenolftaleína para esta última función.

La forma de proceder es la siguiente. En primer lugar, hay que verter la disolución de concentración desconocida en la bureta, asegurándose, claro está, de que la llave esté cerrada. Las buretas están graduadas y el vértice del menisco tiene que estar en el valor 0. El segundo paso es colocar el Erlenmeyer u otro tipo de matraz que contenga la disolución de concentración conocida debajo de la bureta. Es importante no olvidar echar unas gotas de fenolftaleína pues, si no, la valoración sería nula. Ya se puede comenzar a valorar. La postura y colocación de las manos es diferente para cada persona, dependiendo de si se es zurdo, diestro o, simplemente, como uno se sienta más cómodo. Es necesario utilizar una mano para controlar la llave de la bureta y usar la otra para agitar el matraz. Una vez preparado, se abre ligeramente la llave, de forma que sea fácilmente controlable, y se comienza a mover la disolución conocida. Ya solo queda esperar a que la



Imagen 5.3.1.2 Valoración ácido-base completada. Las disoluciones han reaccionado y la fenolftaleína ha adquirido un color rosáceo.

fenolftaleína cambie de color. Cuando suceda, se anotan los mililitros de disolución de concentración conocida que han sido necesarios para neutralizar la disolución que contiene la muestra cuya concentración queremos conocer.

Haciendo uso de la estequiometría de la reacción, es posible averiguar los moles que hemos usado en valorar la muestra, ya que al finalizar la valoración los moles de ácido gastado serán iguales a los de base teniendo en cuenta la estequiometría de la reacción ácido-base implicada que en nuestro caso es 1:1. Para terminar, solo hay que aplicar la fórmula de la molaridad, reemplazando el *nº de moles de soluto* por los obtenidos en los cálculos inmediatamente anteriores y el *volumen de la disolución en L* por el resultado de la valoración.

6. CUERPO DEL TRABAJO. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Asignación de significado a las variables.

Este proyecto se basa en las reacciones ácido-base, en las cuales siempre se utiliza en NaOH como base. El ácido es lo que se modifica, pues, en la primera parte del experimento, se usa hidrogenoftalato de potasio y, en la segunda, distintas pastillas de ibuprofeno.

6.2. Emisión de hipótesis.

Como se expuso en los puntos 2,3 y 4, hoy en día existe una creencia popular relacionada con la fiabilidad de los medicamentos genéricos. A la hora de comprar un fármaco, muchos factores (sobre todo el precio) influyen en la elección del adecuado. La farmacia es de los pocos lugares donde no se escatima en gastos: tan solo se busca la efectividad. Muchas personas optan por comprar el fármaco caro, pues su precio es automáticamente relacionado con un mejor funcionamiento.

MEDICAMENTO	GENÉRICO
Gelocatil (1 gramo, 12 comprimidos): 2,8€	Paracetamol (1 gramo, 40 comprimidos): 2,79€
Flumil Forte (600 mg, 20 comprimidos): 5,85€	Acetil Cisteína (mucolítico) (600 miligramos, 20 comprimidos): 3,48€
Propecia (1 miligramo, 28 comprimidos): 48,82€	Finasterina (1 miligramo, 28 comprimidos) 28,10€
Viagra (100 miligramos, 4 comprimidos): 60€	Sildenafil (100 miligramos, 4 comprimidos): 28,10€
Zocor (10 miligramos, 28 comprimidos): 3,20€	Sinvastatina (10 miligramos, 28 comprimidos): 0,95€

Imagen 6.2.1. Diferencia de precio entre fármacos de marca y genéricos.

Se han desarrollado varios estudios para desmentir esta creencia. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de la población (cada vez menor) que aún desconfía de los genéricos.

Cabe recordar que para que un medicamento se convierta en genérico, ha de pasar ciertas pruebas severas. Entre ellas, se encuentra la comprobación de la bioequivalencia tanto en principio activo como en excipientes con su fármaco de marca correspondiente.

Por lo tanto, usando como ejemplo el ibuprofeno, este proyecto busca confirmar o derogar la siguiente hipótesis:

Los medicamentos genéricos son menos eficaces que sus equivalentes de marca, debido a su falta de principio activo.

6.3. Diseño del utillaje experimental y/o de los instrumentos de recogida de información

Para la correcta elaboración de este experimento, se han utilizado los siguientes instrumentos.

- Matraces Erlenmeyer.

Este tipo de matraz es uno de los más importantes en un laboratorio debido a su forma. En las valoraciones ácido-base, permite agitar la disolución del interior sin riesgo a que se derrame. Aunque está graduado, sus medidas son imprecisas por lo que no se suele utilizar para medir líquidos. No obstante, en ocasiones puede estar aforado. Fue inventado en el año 1861 por el químico Richard August Carl Emil Erlenmeyer. Son de gran utilidad para preparar y guardar disoluciones. La de NaOH, por ejemplo, ha sido mantenida en un matraz que tenía una marca en los 0,5 L de volumen.



Imagen 6.3.1. Matraz Erlenmeyer.

- Vasos de precipitado.

Este frasco, casi siempre hecho de vidrio, es un recipiente cilíndrico graduado que se suele usar en los laboratorios para traspasar líquidos o preparar sustancias. En este caso, estos instrumentos ayudan a enrasar la bureta con la que posteriormente haríamos la valoración ácido-base. En ellos, también se han preparado algunas disoluciones.



Imagen 6.3.2. Vaso de precipitado.

- Bureta.



Es un recipiente de forma alargada y con un diámetro interno uniforme. Viene graduada, normalmente en décimas de mililitro. Al final de la bureta, se encuentra una llave que permite abrir o cerrar el frasco, dejando o no pasar el líquido del interior por un tubo un poco más estrecho que sale al exterior. Las volumetrías requieren el uso de una bureta y esta es la utilizada que le hemos dado en nuestros experimentos.

- Balanzas.

Una balanza es un instrumento que nos permite conocer la masa de los objetos. Las balanzas han evolucionado mucho a lo largo de la historia. Las actuales son electrónicas y cada vez más precisas. Se han utilizado dos tipos de balanza en esta experiencia:

1. Balanza electrónica normal. Está formada por un platillo de medición, donde se apoya el cuerpo a pesar, y una base con una pequeña pantalla donde se muestra la masa y varios botones con diferentes funciones. Cabe destacar la función de tarar, que permite ajustar un peso determinado como valor cero, para que así el objeto pesado no contabilice en un peso posterior. Ha sido utilizada para conocer la masa exacta de las lentejas de NaOH.
2. Balanza analítica. Está expresamente diseñada para el uso en el laboratorio. Su platillo de medición se encuentra dentro de una caja de cristal transparente, que aísla el interior, evitando así el polvo y otros factores perjudiciales. Su precisión es mucho más alta que el resto de balanzas, lo que permite obtener la masa de cuerpos minúsculos o conocer muchos decimales. La balanza analítica ha otorgado las masas de las pastillas de ibuprofeno y el ftalato. Para este último, se ha utilizado una técnica consistente en pesar primero el bote de ftalato y tarar. De ahí se va extrayendo la cantidad necesaria de sustancia. El número que aparecerá en la pantalla será negativo.

- Mortero.

Se le llama así al bol de cerámica u otros materiales donde se machacan diversas sustancias, como alimentos. El utensilio para machacar se llama *mano*. Se ha utilizado para moler las pastillas de ibuprofeno.

Imagen 6.3.3. Bureta con soporte y un pequeño embudo en la boca superior.



Imagen 6.3.4. Balanza electrónica.



Imagen 6.3.5. Balanza analítica.



Imagen 6.3.6. Mortero.

- Botellas y dispensadores.

A la hora de verter agua en un matraz Erlenmeyer, resulta mucho más sencillo si la botella lleva incorporado un tubo alargado y fino que permita controlar el líquido que sale y evitar que salga fuera del recipiente. Por otro lado, en los botes de etanol suele haber dispensadores. Estos utensilios nos permiten marcar el volumen de sustancia que queremos expulsar.



Imagen 6.3.7.
Dispensadores

6.4. Diseño del trabajo de laboratorio.

El trabajo de laboratorio ha tenido lugar a lo largo de tres jornadas matutinas. Aunque el ritmo de trabajo ha sido diferente en cada una, las tres han consistido en lo mismo. En la primera, se hizo el trabajo conjuntamente, ya que servía de explicación y aún no se estaba familiarizado con los conceptos y experimentos. En las otras dos sesiones trabajamos individualmente.

Cada jornada consistió en los siguientes pasos o tareas.

1. Preparación de una disolución de NaOH y agua.

Se debía preparar una disolución de hidróxido sódico y agua que, una vez realizada, se traspasaría a un matraz Erlenmeyer aforado de 0,5 L. La cantidad de NaOH que se tenía que coger era 2 g. A continuación, era necesaria la disolución de estas lentejas en agua destilada. Para ello, se vertían el soluto y el disolvente en un vaso de precipitado y se agitaba. Poco a poco, las pastillas iban desapareciendo. Una vez terminada, se echaba en el matraz y se añadía agua hasta alcanzar el aforo.



Imagen 6.4.1. NaOH en forma de lentejas.

La disolución ya estaba completada. En teoría, si se aplicara la fórmula de la molaridad:

$$M = \frac{2 \text{ g de NaOH}}{\frac{39,997 \text{ g/mol}}{0,5 \text{ L}}} = 0,1$$

Sin embargo, a la hora de coger el NaOH, puede haber ocurrido un error de medida o que se haya trabajado con un cantidad un poco menor (por ejemplo, 1,98 gramos, en vez de 2). Para ello, es oportuno estandarizar la disolución obtenida,



Imagen 6.4.2. Valoraciones ácido-base completadas

es decir, averiguar su concentración exacta. Esto se puede calcular mediante una valoración ácido-base, usando el NaOH como base e hidrogenoftalato de potasio como ácido. Los pasos para realizar esta volumetría son los siguientes:

1. Pesar aproximadamente 0,3g de ftalato. Como es muy difícil obtener el justo el valor pedido, es necesario apuntar la cantidad real pesada.

2. Disolver la sustancia con agua destilada en un matraz. No importa el volumen, solo que el ftalato esté bien disuelto.

3. Verter el NaOH en la bureta y enrasarla para que se encuentre en el valor 0 mL. Echar unas gotas de fenolftaleína en el ftalato y colocar el matraz debajo de la bureta.

4. Realizar la valoración lo más correcta y precisamente posible. Apuntar el volumen de NaOH utilizado. Se puede elaborar una tabla como la siguiente:

Intento	Ftalato necesario	Ftalato pesado	Volumen de NaOH utilizado
1 ^{er}	0,3 g	0,3009 g	15,1 mL
2 ^o	0,3 g	0,3010 g	14,8 mL

Imagen 6.4.3. Datos recogidos por Pablo Azagra García.

Es interesante realizar los pasos en dos o más intentos para acercarse a un valor más preciso.

A continuación, hay que convertir los gramos de ftalato en moles y, mediante la estequiometría de la reacción NaOH-ftalato, calculamos los moles exactos de NaOH. La estequiometría dice que los moles de ftalato son iguales a los moles de hidróxido sódico.

Intento	Conversión de unidades
1 ^{er}	$0,3009 \text{ g ftalato} \frac{1 \text{ mol}}{204,22 \text{ g}} = 1,473 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$
2 ^o	$0,3010 \text{ g ftalato} \frac{1 \text{ mol}}{204,22 \text{ g}} = 1,474 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$

Imagen 6.4.4. Datos recogidos por Pablo Azagra García.

Por lo tanto, teniendo ya los moles de NaOH y el volumen utilizado en la valoración, es posible calcular una concentración exacta. Para ello, se vuelve a usar la fórmula de la molaridad. Por último, se realiza una media aritmética de los dos intentos.

Intento	Molaridad	Media aritmética
1 ^{er}	$M = \frac{1,473 \cdot 10^{-3} \text{ mol}}{0,0151 \text{ L}} = 0,097$	$Media = \frac{0,097 + 0,098}{2}$

2º	$M = \frac{1,474 \cdot 10^{-3} \text{ mol}}{0,0148 \text{ L}} = 0,0996$	$= 0,098 \text{ M}$
-----------	---	---------------------

Imagen 6.4.5. Datos recogidos por Pablo Azagra García.

Ya se conoce la concentración exacta de la disolución de NaOH. Se puede proseguir con los experimentos.

2. Analizar una pastilla de ibuprofeno.

El ibuprofeno solo es soluble en compuestos orgánicos como el etanol. No obstante, una pastilla en su forma corriente es muy difícil que se disuelva por completo y tardaría mucho tiempo. Por eso, el primer paso es moler la pastilla en un mortero, habiéndola pesado antes en una balanza analítica, claro está (aunque este dato no servirá para futuros cálculos, nos permite calcular el % si fuera necesario).

A continuación, con ayuda de un dispensador, hay que verter 20 mL de etanol en el propio mortero y, luego, echar la mezcla en un matraz, agitándolo para que se diluya correctamente.

Ahora, de nuevo, hay que utilizar la técnica de la valoración ácido-base. En este caso, el NaOH sigue siendo la base, pero el ibuprofeno sustituye al ftalato como medio ácido. La forma de proceder es la misma que en las demás volumetrías: primero, se vierte el NaOH en la bureta y se enrasa; acto seguido, se echan unas gotas de fenolftaleína en la disolución de ibuprofeno y etanol y se coloca el matraz debajo de la bureta. Ya se puede comenzar la valoración y, al finalizar, anotar el volumen utilizado. He aquí un ejemplo de una pastilla de la marca cualquiera (600 mg de IBU por pastilla):



Imagen 6.4.6. Mortero.

Pastilla	Masa de la pastilla	NaOH utilizado
1	0,8016 g	27,1 mL

Imagen 6.4.7. Datos recogidos por Pablo Azagra García.

Este nuevo dato debe estar convertido a moles. Para ello, es útil la molaridad calculada anteriormente. Siguiendo con los ejemplos anteriores:

$$0,098 = \frac{n}{0,0271 \text{ L}}; n = 2,6558 \cdot 10^{-3} \text{ mol de NaOH}$$

A continuación, haciendo uso de la estequiometría de la reacción que relaciona exactamente 1 mol de ibuprofeno con 1 mol de NaOH, obtenemos directamente los moles de ibuprofeno: los mismos que de NaOH.

El último paso es convertir este dato a miligramos. Es fácil con un factor de conversión:

$$2,6558 \cdot 10^{-3} \text{ mol IBU} \frac{206,3 \text{ g}}{1 \text{ mol}} = 0,548 \text{ g} = 548 \text{ mg de ibuprofeno}$$

Una pastilla contiene aproximadamente 548 g de ibuprofeno, que entra dentro del 10% de error permitido. Las pastillas de esta marca (600 mg) cumplen la normativa.

6.5. Tratamiento de resultados.

Una vez entendido todo el proceso de análisis de una pastilla de ibuprofeno, cada miembro del grupo se encargó de estudiar y determinar el ibuprofeno de pastillas de un número determinado de marcas (13 en total).

Una vez realizadas todas las valoraciones, otros trabajos de laboratorio y operaciones, se procesó toda la información recogida y se calculó la media aritmética, la desviación estándar (S) y el test de significación (t).

La media aritmética es una función empleada para representar el resultado final de una serie de medidas y como aproximación al valor real. Es decir, es la suma de todos los resultados dividida por el número de resultados. La fórmula es la siguiente

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

donde X_i es cada uno de los resultados obtenidos y n el número de resultados. Por lo tanto, la ecuación expresa un sumatorio de todos los resultados dividido por el número de estos.

La desviación estándar pretende, por otro lado, expresar la dispersión de datos. Es la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las puntuaciones de desviación.

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

donde X_i es cada uno de los resultados obtenidos, n el número de resultados y \bar{X} la media aritmética.

Por último, el test de significación compara valores obtenidos con valores de referencia y poder así decidir si un valor obtenido es válido o por el contrario está afectado de errores en exceso y se debe rechazar.

$$t_{calc} = \left| \frac{(\bar{x} - \mu)n^{1/2}}{s} \right|$$

En esta ecuación, n es el número de resultados, \bar{X} la media aritmética, S la desviación estándar y μ el valor teórico. En nuestro caso, esta última incógnita toma el valor de 600 mg.

A continuación, la tabla de resultados:

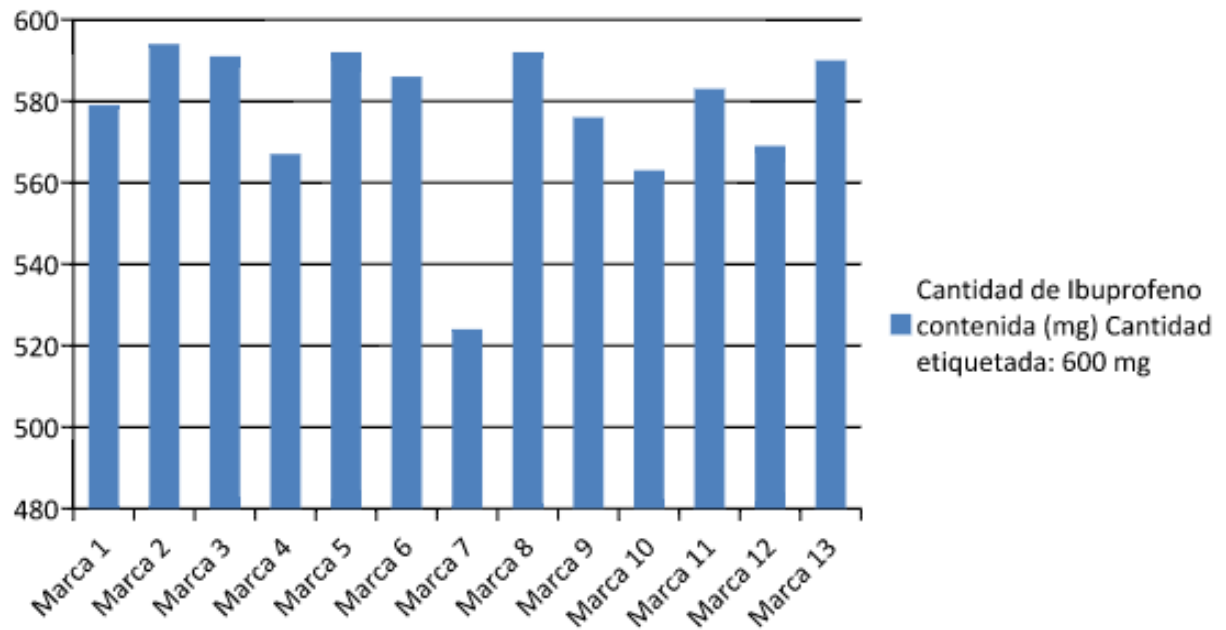
MARCA	CANTIDAD REAL POR MUESTRA DE IBU (mg) (*)	MEDIA (mg)	Desviación estándar (S)	t calculada	t critica (95%)	Conclusión
MYLAN (marca 1)	581	579	14,1	2,6	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	564					
	592					
CINFA (marca 2)	540	594	36,3	0,3	3,2	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	610					
	608					
	618					
NORMON (marca 3)	612	591	17,9	0,9	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	582					
	580					
CUVE (marca 4)	574	567	15,1	3,8	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	578					
	550					
BEXAL (marca 5)	594	592	2,0	6,9	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	592					
	590					
ACOST (marca 6)	548	586	58,0	0,4	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	558					
	653					
DAVUR (marca 7)	440	524	56,4	2,7	3,2	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	547					
	560					
	550					

APHAR (marca 8)	598	593	6,1	2,0	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	586					
	594					
GELOFENO (marca 9)	574	577	3,1	13,0	4,3	Si hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	576					
	580					
ALTER (marca 10)	553	563	11,1	5,8	4,3	Si hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	561					
	575					
JUVENTUS (marca 11)	581	584	4,6	6,0	4,3	Si hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	589					
	581					
PENSA (marca 12)	569	569	24,0	2,2	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	593					
	545					
NORMON (marca 13)	580	590	9,7	1,8	4,3	No hay diferencias significativas entre el valor etiquetado y el valor hallado con un 95 % de probabilidad
	599					
	593					
(*) Cantidad supuesta contenida de Ibuprofeno por pastilla: 600 mg.						

Imagen 6.5.1. Tabla con los resultados de análisis de tres o cuatro pastillas de ibuprofeno de 13 marcas diferentes y su tratamiento estadístico.

Las celdas rojas expresan que el test de significación de esa marca no se ajusta al establecido (95%). La razón de esto es que con solo tres medidas es difícil obtener resultados precisos.

Por otro lado, también se ha elaborado un gráfico con el objetivo de expresar de manera mucho más sencilla y visual la media de la cantidad de ibuprofeno en pastillas de cada marca.



Se puede apreciar que la mayoría de los resultados son bastante parecidos. Solo hay una marca (7) que se separa del resto y que, de hecho, no está dentro del 10% de error permitido por la legislación. Sin embargo, el grupo está seguro de que se ha cometido algún error de medida.

Por lo demás, todos los resultados oscilan entre los 600 y 560 mg de ibuprofeno, lo que supone un error máximo del 6,67%.

7. CONCLUSIONES

Tras recuperar todos los datos obtenidos por mis compañeros y yo, se han analizado dichos datos, viendo todos los tipos de variables que se han presentado y se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Al analizar una caja de ibuprofeno de una marca no genérica y una marca genérica, se ha observado que no existe tanta diferencia entre un fármaco genérico o no (ibuprofeno), debido a que no hay una gran diferencia de gramos de ibuprofeno, por lo tanto no es necesario asumir el elevado coste que tienen los medicamentos genéricos ya que hay muy poca diferencia en cuanto a gramos de ibuprofeno se refiere. Obteniendo siempre el mismo resultado.

- Analizando la fecha de dichas cajas, se ha deducido que mientras más tiempo haya pasado desde su fecha de caducidad, menos gramos de ibuprofeno obtenemos por un comprimido. Llegando a reducirse en torno a un 10% en todas las cajas, variando entre ellas muy poco su fecha de caducidad.

8. VALORACIÓN PERSONAL

La valoración personal de los integrantes del grupo investigador ha sido muy positiva en todos los aspectos. Ha servido para ampliar conocimientos científicos

teóricos y prácticos, tratamiento de datos y resultados, etc. El trabajo en equipo con personas inicialmente desconocidas ha sido fomentado, lo que mejora la capacidad de adaptación de los participantes.

De cualquier modo, lo más reseñable ha sido la posibilidad brindada de experimentar una actividad universitaria completa, lo que proporciona conocimientos necesarios en la futura formación de los individuos integrantes. En este mismo sentido, la actividad ha configurado aún más el espíritu científico de los participantes y los ha animado a formar parte de la gran empresa que es la ciencia.

9. AGRADECIMIENTOS

Estamos profundamente agradecidos a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de este proyecto. Merecen una mención especial nuestra investigadora Rut Fernández Torres y Julia Kazakova. Además de la Universidad de Sevilla por la cesión de las instalaciones y del material; y del Ayuntamiento de Bormujos (Sevilla) por el servicio de transporte prestado.

También encontramos necesario agradecer a nuestros padres por su apoyo incondicional y, en especial, a los de Pedro Domínguez Aguilera, por ofrecerse como voluntarios para transportar desde Málaga a algunos integrantes de Jóvenes con Investigadores.

Por último y con énfasis marcado a la coordinadora del proyecto y profesora tutora de nuestro grupo Carolina Clavijo Aumont.

10. BIBLIOGRAFÍA

Benjamin U. Ebeshi*, Kehinde E. Oseni, Augustine A. Ahmadu and James O. Oluwadiya. *Comparative utilization of visual, potentiometric titrations and UV spectrophotometric methods in the determination of Ibuprofen*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 3(9) (2009) 426-431.

British Pharmacopoeia (2008). Her Majesty Stationery office England, data © crown copyright published by Pharmacopoeial commission 3:863.