

¿Disolventes residuales en los jarabes antigripales? Estudio preliminar sobre tres diferentes muestras.

Residual Solvents in Flu Syrups? Preliminary study on three different samples.

A. A. Conde-Islas ^a, V. Sánchez-Galarza ^a, A. M. Bello-Ramírez ^a, J. J. A. Flores-Cuautle ^{b,*}

^a Tecnológico Nacional de México- Instituto Tecnológico de Orizaba, 94320, Orizaba, Veracruz, México.

^b Secihti- Instituto Tecnológico de Orizaba, 94320, Orizaba, Veracruz, México.

Resumen

Existe una desconfianza generalizada en el consumidor respecto a la calidad y seguridad de los productos antigripales de menor costo (comúnmente identificados como alternativas accesibles o de bajo costo), lo que ha generado la duda de si estos cumplen con los mismos estándares regulatorios que los de las marcas líderes en el mercado. En este trabajo se presenta un análisis y comparación de la presencia de disolventes residuales (metanol, etanol y acetona) en tres formulaciones de jarabes antigripales que representan distintas categorías comerciales, utilizando la cromatografía de gases acoplada a masas (GC-MS) para identificar posibles diferencias entre ellos. Los resultados demostraron que, aunque existen diferencias en la formulación, las concentraciones de metanol, etanol y acetona en los tres jarabes se encuentran dentro de los límites permisibles establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Esto confirma que los productos de menor costo analizados cumplen con los estándares de seguridad en materia de solventes residuales, desmintiendo la idea de que son inferiores en calidad, y reforzando la confianza en su uso como alternativas accesibles para el consumidor.

Palabras Clave: Jarabes antigripales, Disolventes residuales, Seguridad, Bajo costo, Cromatografía de gases.

Abstract

A widespread distrust exists among consumers regarding the quality and safety of lower-cost cold and flu syrups (commonly identified as accessible or low-cost alternatives), which has raised doubts as to whether they meet the same regulatory standards as market-leading brands. This work presents an analysis and comparison of residual solvents (methanol, ethanol, and acetone) in three cold and flu syrup formulations representing different commercial categories, using gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) to identify possible differences between them. The results demonstrated that, despite existing formulation differences, the concentrations of methanol, ethanol, and acetone in all three syrups are within the permissible limits established by the Mexican Pharmacopoeia (FEUM). This confirms that the lower-cost products analyzed comply with the safety standards required in this study, debunking the idea that they are inferior in quality, and reinforcing confidence in their use as accessible alternatives for the consumer.

Keywords: Flu Syrups, Residual Solvents, Safety, Low Cost, Gas Chromatography

1. Introducción

La percepción de calidad en el mercado de productos para la salud de venta libre está fuertemente influenciada por el precio. Existe una desconfianza generalizada en el consumidor respecto a la seguridad y calidad de los productos antigripales de menor costo (comúnmente identificados en el ámbito comercial como alternativas accesibles o de bajo costo). Esta duda se basa frecuentemente en la desinformación y en

prejuicios equivocados que asumen que un menor precio implica una falta de apego a la normativa regulatoria.

Esta preocupación pública se extiende a todos los insumos para la salud, incluyendo los productos con extractos naturales, como algunos jarabes antigripales. Aunque estos productos no se clasifican como medicamentos alopáticos y, por lo tanto, no requieren pruebas de bioequivalencia, aunque sí están sujetos a rigurosas normas de seguridad en su fabricación (Mishuk et

*Autor para la correspondencia: jflores_cuautle@hotmail.com

Correo electrónico: aacondeislas@gmail.com (A. Agueda Conde Islas), vasg8500@gmail.com (Valeria Sánchez Galarza), mara.br@orizaba.tecnm.mx (Angélica Mara Bello Ramírez), jflores_cuautle@hotmail.com (J. J. Agustín Flores Cuautle)

al., 2020). El hecho de que muchos pacientes e incluso personal de salud mantengan la opinión de que lo más barato es inferior en calidad, demuestra la necesidad de estudiar, mediante pruebas objetivas, el cumplimiento de los estándares de seguridad en estas alternativas comerciales.

Sumado a la percepción de inferioridad por el costo, autores como Kleinstäuber et al. (2023) confirman que el término genérico o equivalente, comúnmente asociado a los productos más económicos generan un contexto negativo. Esto provoca que los pacientes generen expectativas menores sobre la eficacia y seguridad de las alternativas de bajo costo, e incluso perciban un aumento de los efectos secundarios. La desconfianza hacia los productos accesibles persiste a nivel mundial, con una mayor prevalencia en regiones donde la población no está familiarizada con los mecanismos regulatorios básicos que garantizan la seguridad (Hassali & Wong, 2018; Nunes et al., 2020).

Finalmente, este fenómeno ha creado un vacío de información, donde el desconocimiento generalizado se centra en los aspectos de calidad y seguridad de los productos de menor precio. En el contexto de la Ley General de Salud en México, aunque existe un marco legal que promueve la intercambiabilidad de productos (Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, 2018), la desconfianza persiste. Incluso algunos profesionales de salud mantienen una percepción de recelo hacia los productos de bajo costo por dudas sobre los fabricantes generando incertidumbre en sus propios pacientes (Priego Álvarez & Ventura Rivera, 2022). Por lo tanto, la educación y divulgación en cuanto a los controles de seguridad objetivos que deben cumplir estos productos pueden ayudar a mejorar la opinión pública y su aceptación (Austad et al., 2011).

Como una forma de validar objetivamente la seguridad ante esta desconfianza pública, se seleccionó un grupo de productos antigripales de venta libre que representan distintas categorías comerciales (alto, medio y bajo costo). El objetivo fue determinar si la variación en el precio se traduce en un incumplimiento de los estándares de seguridad. Para ello, y con el fin de identificar y cuantificar trazas de los disolventes residuales utilizados en su fabricación (tales como metanol, etanol y acetona), estas formulaciones fueron sometidas a pruebas de Cromatografía de Gases acoplada a Masas (GC-MS). Este método analítico permite evaluar el cumplimiento de un criterio de seguridad fundamental establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

2. Cromatografía de gases acoplada a masas (GC-MS)

Para hablar de GS-MS es relevante mencionar algunos antecedentes de la cromatografía, por ejemplo, que, el primer trabajo registrado donde se hace pasar en una columna una fase móvil gaseosa se remonta a 1951, dando lugar a lo que hoy se conoce como Cromatografía de Gases; técnica que, actualmente es ampliamente utilizada para la separación de componentes volátiles y semi volátiles de una muestra dada. La alta resolución, sensibilidad que presenta la cromatografía de gases cuando se compara con otras técnicas analíticas hacen

que este tipo de análisis tenga numerosas aplicaciones (Skoog et al., 2019).

La Cromatografía de Gases (CG) es una técnica analítica que permite el análisis de los componentes de una mezcla en forma gaseosa, siendo adecuada para compuestos volátiles o semivolátiles como los disolventes residuales. La técnica se basa en la interacción de las moléculas con una fase móvil (gases inertes como el helio) y una fase estacionaria (material inmovilizado en la columna), lo que provoca que las moléculas con distinta afinidad avancen a velocidades diferentes logrando su separación (Patil et al., 2023).

Las diferentes moléculas en el gas a analizar tendrán una afinidad distinta entre el material de la columna y el gas que arrastra a la mezcla. Las moléculas con mayor afinidad al material de la columna avanzan lentamente, en tanto que las moléculas con mayor afinidad al gas avanzan a mayor velocidad. Una vez que las moléculas son separadas y salen de la columna, entran al detector de espectrometría de masas. Aquí, las moléculas se ionizan, se fragmentan y se analizan en función de sus masas y cargas para proporcionar información detallada sobre la estructura de cada componente (Skoog et al., 2019; Harris, 2010). Dentro de las consideraciones críticas en la CG se encuentra la temperatura del horno de la columna, misma que afecta directamente el tiempo de retención y la eficiencia de la separación. La elección del detector influye en la sensibilidad y selectividad; en este caso, se utiliza la técnica acoplada para asegurar una identificación de los componentes sin errores (Patil et al., 2023; Rajan, 2023).

La CG se acopla a un espectrómetro de masas (MS) para dar lugar a la GC-MS. Una vez que los compuestos son separados por la CG, pasan al MS donde se ionizan y fragmentan, generando iones característicos con diferentes relaciones masa-carga. El análisis de este espectro de masas permite la identificación precisa y estructural de cada compuesto, complementando la separación cromatográfica y facilitando los análisis cualitativos y cuantitativos en mezclas complejas (Gutiérrez-Bouzán & Droguet, 2002; Ranjan, 2023). Durante todo el proceso, el detector registra la cantidad de cada componente que pasa por él en función del tiempo (tiempo de retención). Esta información es representada en forma de gráfico llamado cromatograma que contiene la información analítica de la muestra en donde, los picos indican la presencia y cantidad de las moléculas presentes. Un ejemplo de esta respuesta gráfica se observa en la Figura 1 (Cases & Hens, 1994).

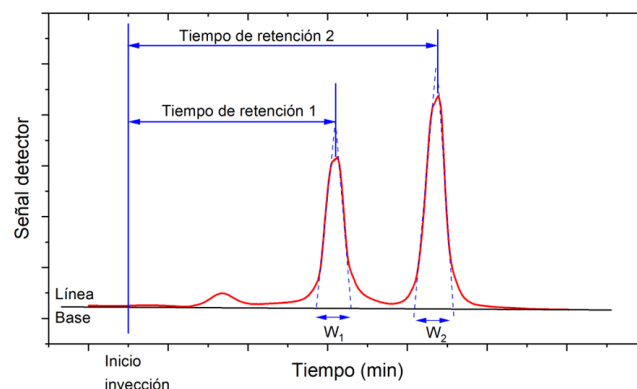


Figura 1: Cromatograma de dos componentes en fase gas (Cases & Hens, 1994).

3. Disolventes residuales

Los disolventes residuales en productos farmacéuticos pueden definirse como sustancias orgánicas volátiles empleadas durante la elaboración de fármacos, excipientes o ingredientes dietéticos o para la fabricación de suplementos dietéticos, este tipo de disolventes no generan ningún beneficio dentro del fármaco, pero la selección correcta puede incrementar el rendimiento o influir en las características finales como forma cristalina, grado de pureza y solubilidad. Siendo entonces el disolvente, un factor crítico en el proceso de síntesis. No obstante, en la fabricación deben ser eliminados en la medida de lo posible, para evitar comprometer la seguridad de quien los consume (De la Hoz et al., 2018; United States Pharmacopeial Convention, 2019). Dependiendo el tipo de disolvente se tiene una clasificación y su evaluación de riesgo por clase; para los disolventes residuales, de interés en este estudio se presenta su clasificación en la Tabla 1. Teniendo los disolventes de la clase 2 una concentración menor permitida respecto a los de clase 3.

Tabla 1. Clasificación de disolventes residuales analizados en tres jarabes antigripales respecto a su concentración.

Disolvente	Clasificación	Concentración máxima por día (ppm)
Metanol	2	3000
Etanol	3	5000
Acetona	3	5000

(Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2022)

4. Métodos y Materiales

Las determinaciones del contenido de disolventes residuales fueron realizadas en un cromatógrafo GC Clarus 600 de la Marca Perkin Elmer, acoplado a un espectrómetro de masas Agilent Cary 630 con una columna h+ de agilent, columna específica para carbohidratos, alcoholes y ácidos grasos. El uso de estos equipos, así como la columna permitieron obtener lecturas con alta sensibilidad y precisión para la cuantificación precisa de trazas de los disolventes residuales en las muestras analizadas. Los disolventes más comunes utilizados en este tipo de fármacos son metanol, etanol y acetona por lo que fueron analizados en estas mediciones. Se preparó un estándar mediante una dilución en 100 mL de agua HPLC, 2 mL de metanol, 2 mL de etanol y 2 mL de acetona.

Debido a la alta viscosidad de cada muestra, se prepararon diluciones utilizando agua HPLC en una concentración de 2 mL de muestra en 100 mL de agua HPLC.

Se examinaron tres formulaciones comerciales de jarabes antigripales, las cuales fueron clasificadas para este estudio como Muestra A, Muestra B, y Muestra C tomando como base su precio de venta y categoría comercial percibida: Muestra A (alto costo, jarabe adquirido en farmacia de marca comercial líder en el mercado); Muestra B (bajo costo, jarabe adquirido en farmacia asociada a productos de menor precio comercial) y Muestra C (costo intermedio, jarabe adquirido en farmacias enfocadas en productos de precio accesible). Las tres muestras fueron tratadas de manera idéntica y se analizaron bajo las mismas condiciones para garantizar la comparabilidad de los

resultados. La composición declarada se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Composición declarada por los fabricantes de los jarabes empleados como muestras A, B y C en este estudio (composición por cada 100 ml).

Muestra A	Muestra B	Muestra C
Mentha pipetira (mentol) 5.00g	Extracto fluido de las hojas de Eucalyptus globulus (Eucalipto) 0.356 mL	Extracto líquido de propóleo 1.4250 mL
Aceite esencial de Eucalyptus globulus (Eucalipto) 3.00 mL	Extracto fluido de las flores de Gnaphalium Oxyphyllum (Gordolobo) 0.214 mL	Extracto líquido de la flor de Gnaphalium Oxyphyllum (Gordolobo) 0.3875 mL
Extracto de Eucalyptus globulus (Eucalipto) 10 mL	Extracto fluido de la resina de Commiphora abyssinica (Mirra) 0.050 mL	Extracto líquido de la hoja de Eucalyptus globulus (Eucalipto) 0.3750 mL
Extracto de Sambucus nigra (Saúco) 6 mL	Vehículo c.b.p. 100.mL	Extracto líquido de la goma de Commiphora abyssinica (Mirra) 0.2750 mL
Extracto de Verbascum thapsus (Gordolobo) 10 mL		Mentol 75 mL
Vehículo c.b.p. (Miel de abeja) 100 mL		Vehículo c.b.p. 100 mL
52% de otros azúcares		

5. Resultados

En las muestras analizadas por GC-MS se identificaron trazas de los disolventes residuales de interés metanol, etanol y acetona, como se puede observar en los cromatogramas presentados en la Figura 2, en el recuadro se muestra un cromatograma de una muestra estándar para disolventes residuales.

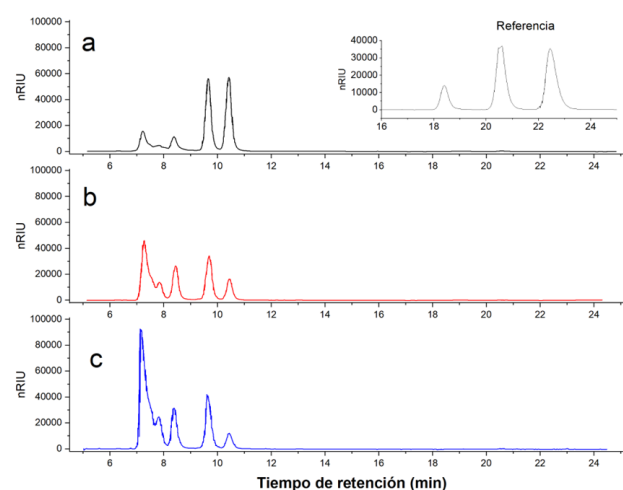


Figura 2: Cromatogramas obtenidos por GC-MS a) Muestra A, b) Muestra B), c) Muestra C, (recuadro) muestra estándar para disolventes residuales. La gráfica se modificó con fines didácticos a partir de los datos originales.

5.1. Contenido de disolventes residuales en las muestras

La tabla 3 presenta los resultados y los datos que se emplearon en el cálculo del porcentaje de concentración de metanol presente las muestras analizadas.

Tabla 3: Cálculo de porcentaje de concentración de metanol en las 3 muestras.

Número de áreas de metanol en muestra estándar externo				27,341,523
Muestra	Número de áreas de metanol	Concentración de la muestra en %	% ($\times 10^{-5}$) concentración de metanol	PPM del metanol en la muestra
Muestra A	28,015	2	2.04	2.04
Muestra B	17,186	2	1.25	1.25
Muestra C	36,339	2	2.65	2.65

La muestra con la mayor concentración de metanol es la Muestra C; comparando los valores obtenidos con los valores permitidos de disolventes residuales clase 2, la concentración máxima de metanol presente en las muestras analizadas debe ser de 3000 ppm, en el análisis de las 3 muestras la concentración de dicho disolvente se encuentra por debajo del límite, por lo tanto, no presenta riesgo para el consumidor dado que, la concentración de este disolvente es muy baja.

La Tabla 4 muestra los valores necesarios para el cálculo del porcentaje de concentración de metanol presente en las tres muestras y las concentraciones obtenidas.

Tabla 4. Cálculo de porcentaje de concentración de etanol en las 3 muestras

Número de áreas de etanol en muestra estándar externo				100,031,354
Muestra	Número de áreas de etanol	Concentración de la muestra en %	% ($\times 10^{-4}$) concentración de etanol	PPM de etanol en la muestra
Muestra A	896,831	2	1.793	17.93
Muestra B	686,066	2	1.371	13.71
Muestra C	1,746,409	2	3.491	34.91

Con base a la Tabla 1, la muestra y la muestra con una mayor concentración de etanol es la Muestra C con un valor de 34.91 ppm; si bien presenta un valor mayor en comparación a las otras muestras se sigue manteniendo dentro de los límites permisibles de concentración de un disolvente residual de clase 3.

La Tabla 5 se conformó con los datos necesarios para el cálculo del porcentaje de concentración de acetona presente en las muestras analizadas.

Tabla 5. Cálculo de porcentaje de concentración de acetona en las muestras.

Número de áreas de acetona en muestra estándar externo				102,417,004
Muestra	Número de áreas de acetona	Concentración de la muestra en %	% ($\times 10^{-5}$) concentración de acetona	PPM del acetona en la muestra
Muestra A	129,297	2	2.52	2.52
Muestra B	127,881	2	2.49	2.49
Muestra C	120,617	2	2.35	2.35

Con base a los análisis de este último solvente, la muestra que contiene una mayor concentración de acetona es la Muestra A, recordando que los límites permisibles para los solventes residuales Clase 3 es de 5000 ppm, este solvente presente en las 3 muestras analizadas se encuentra dentro de los límites permisibles establecidos por la Farmacopea.

6. Conclusiones

Se pudo confirmar que el contenido de disolventes residuales en las muestras analizadas se encuentra dentro de la norma. Los resultados del análisis de cuantificación de disolventes residuales por GC-MS demuestran que, a pesar de existir diferencias en la formulación de los jarabes antigripales de distintas categorías comerciales, las concentraciones de metanol, etanol y acetona identificadas se encuentran dentro de los límites máximos permisibles establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2022).

Este hallazgo permite confirmar que las alternativas de bajo costo cumplen rigurosamente con los estándares de seguridad fisicoquímica en lo referente a disolventes residuales. Por lo tanto, se desmiente la percepción de inferioridad en la seguridad asociada al precio, reforzando la confianza en el sistema de control de calidad que rige estos productos.

Finalmente, se confirma que el pretratamiento de disolución de las muestras en agua grado HPLC fue efectivo para mitigar la interferencia de la alta viscosidad de la muestra, sin comprometer la detección de los disolventes, Este procedimiento garantizó la comparabilidad de los resultados obtenidos en las tres muestras, tal como se detalla en la sección de Métodos y Materiales.

Declaración de contribución de autores y colaboradores

Conde I: Conceptualización, Metodología, Redacción – revisión y edición. Sánchez G.: Recopilación, Curación de datos, Visualización, Investigación. Bello R.: Análisis, Redacción, Validación. Flores C.: Supervisión, Validación, Redacción – revisión y edición.

Referencias

- Austad, K. E., Avorn, J., & Kesselheim, A. S. (2011). Medical Students' Exposure to and Attitudes about the Pharmaceutical Industry: A Systematic Review. *PLoS Medicine*, 8(5), e1001037. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001037>
- Cromatografía de gases. (1990). In M. Valcárcel Cases & A. Gómez Hens, *Técnicas analíticas de separación* (Ed. en español, pp. 615–675). Reverté.
- De La Hoz, E., Fontalvo Herrera, T., & Mendoza Mendoza, A. (2018). Application of multivariate methods in the effectiveness of solvents in the pharmaceutical industry. *INGE CUC*, 14(1), 133–140. <https://doi.org/10.17981/ingecuc.14.1.2018.12>
- Gas Chromatography. (2010). In D. C. Harris, *Quantitative chemical analysis* (8. ed., internat. ed, pp. 528–555). Palgrave [distributor]
- Gas Chromatography. (2018). In D. A. Skoog, F. J. Holler, & S. R. Crouch, *Principles of instrumental analysis* (7. edition, pp. 720–745). Cengage Learning.
- Gutiérrez Bouzán, M. C., & Droguet Rifà, M. (2008). La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: Identificación de compuestos causantes de mal olor. *Boletín Intexter Del Instituto de Investigación Textil y de Cooperación Industrial*, 122, 35–41.
- Harshal D. Patil, Chandrabhan B Patil, Vikas V. Patil, Pankaj S. Patil, Amol R. Pawar. A Brief Review on Gas Chromatography. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2023; 13(1):47-2. doi: 10.52711/2231-5675.2023.00008
- Hassali, M. A., & Wong, Z. Y. (2018). Overcoming Challenges of Generic Medicines Utilization in Low- and Middle-Income Countries. In *Social*

- and *Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries* (pp. 197–210). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811228-1.00012-1>
- Kleinstäuber, M., Colgan, S., & Petrie, K. J. (2023). Trust in the approval process of medicines mediates the effect of an educational intervention on the pain relief induced by a generic analgesic. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 19(8), 1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.04.122>
- Ley General de Salud, [L.G.S.], Reformada, Diario Oficial de la Federación [D.O.F.], 07 de junio de 2024, (México)
- Mishuk, A. U., Fasina, I., & Qian, J. (2020). Impact of U.S. federal and state generic drug policies on drug use, spending, and patient outcomes: A systematic review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 16(6), 736–745. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.08.031>
- Nunes, A. M., Ferreira, D. C., De Matos, A., & Julião, R. M. (2020). The Portuguese generic medicines market: What's next? *Health Policy*, 124(4), 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.02.014>
- Priego Álvarez, H. R., & Ventura Rivera, A. G. (2022). Percepción y disposición hacia la prescripción de medicamentos genéricos en médicos del primer nivel de atención. *Salud & Vida Sipanense*, 9(2), 23–34. <https://doi.org/10.26495/svs.v9i2.2315>
- Skoog, D. A., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2019). Textbook" principles of instrumental analysis.". *Cengage learning. core. ac. uk*. <https://core.ac.uk/download/pdf/232277508.pdf>
- United States Pharmacopeial Convention. (2019). *Residual Solvents*. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/ira/gc-467-residual-solvents-ira-esp-20200420.pdf