



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**MONTAJE DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA VALORACIÓN
DE ANTIHISTAMÍNICOS COMERCIALES UTILIZADOS
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

LUMINOSA DEOLARTE GAMBOA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SAÚL ALEJANDRO MERINO CONTRERAS

COMISIÓN REVISORA:

MC. BENJAMIN SANDOVAL GUZMÁN

MC. PATRICIA MESTIZA

QFB MARGARITA ARAOZ FLORES

MARZO 2015

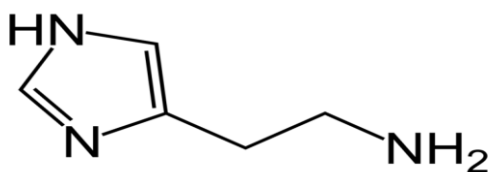
Índice

- 1.-Introducción
- 2.-Objetivo
- 3.-Material y Método
- 4.-Resultados
- 5.-Discusión y conclusiones
- 6.-Bibliografía

Introducción

Química de la histamina

La sustancia química llamada β -imidazoliletilamina se sintetizó en 1907, a través de los años se denominó histamina, es una amina presente en todos los tejidos, se descubrió su presencia en las alergias y la inflamación. La histamina está involucrada en las repuestas locales del sistema inmune, también regula funciones normales en el estómago y actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central, se ha demostrado que la histamina desempeña una función en la quimiotaxis de glóbulos blancos como los eosinófilos. Desde 1950 se sabe que la histamina está en el cerebro, es sintetizada y liberada por neuronas del sistema nervioso central que usan la histamina como neuromodulador, fuera del sistema nervioso central es un mediador de medios fisiológicos, también la histamina se encuentra en células cebadas del tejido conectivo y basófilos.



Fórmula química de la histamina

Química de los Antihistamínicos.

Los primeros antihistamínicos empleados en terapéutica como la fenbenzamina y pirilamina se desarrollaron en los años treinta en el Instituto Pasteur. En 1946 se sintetizaron centenares de moléculas con propiedades antihistamínicas y su utilización clínica ha aumentado en los últimos años.

Los antihistamínicos clásicos o de primera generación se han asociado a sedación y efectos anticolinérgicos, desde los años 80 han intentado evitarse con el desarrollo de nuevos principios activos. Durante los años 90, algunos de estos nuevos compuestos se han relacionado con interacciones medicamentosas y toxicidad potencial importantes.

Receptores de la Histamina

La β -imidazoliletilamina o histamina es un mediador fisiológico que interviene en varios procesos fisiológicos probablemente la neurotransmisión central y periférica, participa a través de tres tipos de receptores postsinápticos.

Receptores H₁. Están en el músculo liso bronquial y gastrointestinal y en el cerebro son los responsables de la constricción del músculo liso bronquial y vascular, la activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos, del aumento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de irritación local como prurito o dolor, así como liberación de mediadores de la

inflamación y del reclutamiento de células inflamatorias.

Receptores H₂. Se encuentran en la mucosa gástrica y cerebro, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan la secreción ácida gástrica.

Receptores H₃. Están en el cerebro y en el músculo liso bronquial, son responsables de vasodilatación cerebral y podrían estar implicados en un sistema de retroalimentación o feed-back negativo, por lo cual la histamina inhibe su propia síntesis y liberación desde las terminaciones nerviosas.

Actualmente se han realizado esfuerzos en la investigación de antihistamínicos dirigido hacia los Inhibidores específicos de los receptores H₁ y H₂ y H₃ que en fase de experimentación animal podrían ser utilizados en el tratamiento en diversos procesos que afectan el sistema nervioso central.

Mecanismo de Acción.

Los antihistamínicos actúan como antagonistas competitivos de la histamina, se unen al receptor H₁ sin activarlo e impiden así que la histamina se una y los active. La unión de muchos antihistamínicos es fácilmente reversible, pero alguno de ellos como terfenadina y astemizol no se disocian fácilmente de los receptores, aunque hay moléculas específicas que sí han demostrado efectos en este sentido; los antihistamínicos como grupo no inactivan químicamente a la histamina, ni la antagonizan desde el punto de vista fisiológico ni previenen de ninguna forma su liberación.

Los antihistamínicos típicos tienen una cadena lateral de etilamina (similar a la de la propia histamina) unida a uno o más grupos cíclicos. Las características estructurales de los antagonistas de receptores H₁ se han clasificado en 6 grupos químicos: etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas, piperazinas y piperidinas.

Varios de los nuevos antagonistas de los receptores H₁ son químicamente piperidinas o al menos poseen piperidínicos, muchos son derivados directos del compuesto parenteral o bien se trata de metabolitos activos de las moléculas primarias, como cetirizina de hidroxicina o fexofenadina de la terfenadina. Generalmente el núcleo molecular de los antagonistas de los receptores H₁ es necesario para su afinidad y selectividad H₁ y los radicales o cadenas laterales influyen en otras propiedades de la molécula. Por ejemplo los antihistamínicos de primera generación contienen anillos aromáticos y sustituyentes alquil que los hacen lipofílicos, lo que explica su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Esto ha intentado evitarse suprimiendo o añadiendo

radicales en la estructura molecular. Así, la terfenadina precisa su estructura fenilbutanol para no cruzar la barrera hematoencefálica y loratadina tiene un radical éster carboxietil para limitar su distribución en el sistema nervioso central.

El grupo etilamina común a los histamínicos típicos, también es compartido por muchos anticolinérgicos y bloqueantes adrenérgicos, por lo que estos compuestos tienen efectos antidopaminérgicos, antiserotoninérgicos y antimuscarínicos que en muchos pacientes resultan indeseables, aunque también se ha utilizado con fines terapéuticos; las acciones antieméticas y anticinetósicas de muchos antihistamínicos (difenhidramina, dimenhidrinato, fenotiacinas) se deben en gran parte a sus propiedades sedantes y anticolinérgicas centrales. Con algunos antihistamínicos tales como ciproheptadina, ketotifeno, astemizol y cetirizina, se produce, además, un incremento del apetito, que se ha atribuido a una acción anti-serotoninérgica.

Este efecto indeseable, que está bien establecido para ciproheptadina sobre todo, se ha utilizado con frecuencia en “reconstituyentes” y preparados para tratamiento de hiporexias.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Control de Calidad de antihistamínicos.

Las buenas prácticas de fabricación y control de calidad, aseguran que los productos se elaboren en forma uniforme y controlada, bajo normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su utilización.

Las normas de calidad que rigen los productos farmacéuticos, tienen como objetivo principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica. La industria Farmacéutica es una de las industrias que debe tener los más altos parámetros de calidad por el tipo de producto que se elabora según los requerimientos oficiales.

Las buenas prácticas de manufactura establecen lo siguiente.

- 1.-Validación de todos los procesos de principios en la producción y control
- 2.-Provisión de los recursos humanos
- 3.- Instalaciones apropiadas
- 4.-Equipo calificado
- 5.-Instructivos y procedimientos aprobados para todas las actividades
- 6.-Registro e investigación de las desviaciones
- 7.- Trazabilidad
- 8.-Almacenamiento y distribución adecuada de los productos

9.-Estudio de todo defecto de calidad, adoptando las medidas apropiadas para prevenir que se repitan y para retirar los productos del mercado, si fuese necesario.

Las industrias farmacéuticas tienen un laboratorio de control de calidad, responsable desde el inicio de la producción hasta el producto terminado,

laboratorio dedicado al análisis farmacéutico que realiza procesos de análisis bajo un sistema de gestión de calidad certificado según la norma internacional ISO 9001.

La calidad resulta del esfuerzo que aportan todos los elementos que laboran en una empresa y los requisitos como son buenos materiales, buena administración y buenas prácticas de manufactura si algunos de estos es deficiente la calidad se verá empobrecida o disminuida.

A través de los años(1960) el departamento se ha basado en actividades fundamentales de análisis físicos y químicos de materia prima, producto semiterminado y terminado a partir de 1970 se empezó a definir realmente el compromiso, alcances e implicaciones que tiene el departamento de control de calidad, se han venido ampliando las responsabilidades tales como tomar medidas de prevención, es decir evitar errores y detectarlos; Inspección a nivel de recepción de materiales, producción y empaques; Acción correctiva, por ejemplo la revisión de diseño de medicamentos, revisión de documentos de estabildades de cada fármaco en cuestión, debe establecer una documentación en la elaboración de manuales, técnicas y reportes y el establecimiento de estándares.

La industria farmacéutica tiene el compromiso de proporcionar productos de la más alta calidad e integridad posible al consumidor. La calidad en una planta farmacéutica es aplicable en todas las áreas o departamentos con un solo fin, producir medicamentos con un valor garantizado.

En la industria farmacéutica, el Químico desempeña un papel de suma importancia en el desarrollo y cumplimiento de buenas prácticas de manufactura. Las buenas prácticas de manufactura son un documento tradicional general y peculiar para la industria farmacéutica el cual contiene todos los preceptos para el control de calidad.

En el área de control de calidad el químico tiene la responsabilidad de aprobar o rechazar, materia prima, producto semiterminado y producto terminado con una finalidad de asegurar que el medicamento llegue al paciente con un valor terapéutico garantizado libre de materiales tóxicos y libre de contaminación biológica.

A través de los años 60's el departamento de control de calidad farmacéutico se ha basado en actividades fundamentales de análisis fisicoquímicos de materias primas, productos semiterminados y terminados. A partir de 1970 se empezó a definir realmente las responsabilidades y alcances e implicaciones que tiene este

departamento y se ha venido ampliando como son: Toma de medidas de prevención, es decir evitar errores y detectarlos, inspección a nivel de recepción de materiales, producción y empaque, revisión de documentos de estabilidades de cada fármaco en cuestión, debe establecer una documentación en la elaboración de manuales, técnicas, reportes, el establecimiento de estándares.

Las actividades fundamentales del control de calidad en la industria farmacéutica se basan en análisis fisicoquímicos como son: En materia prima se utilizan parámetros como son: Descripción, Solubilidad, Identificación, pH, Contenido de Humedad, Límites de impurezas, son de gran importancia en el departamento de control de calidad, para rechazar o aceptar la entrada de materia prima al departamento de producción para su procesamiento.

El producto en proceso o semiterminado se utilizan parámetros como: control de peso en tabletas, control de volumen en el llenado de jarabes y soluciones inyectables, control de pH, estos datos se registran en gráficas. Se cotejan los parámetros mencionados con el fin de observar fallas imprevistas durante el proceso de fabricación y eliminarlas. En producto terminado se analizan parámetros según la forma farmacéutica: Apariencia, Volumen, Identificación, pH, Densidad, Valoración, Esterilidad, Pirógenos, Peso promedio, Variación de peso, Tiempo de desintegración, Friabilidad, Dureza, Disolución.

Los medicamentos o formas farmacéuticas procesadas en la industria farmacéutica en función de su uso terapéutico son: Antipiréticos, Analgésicos, Antibióticos, Antiparasitarios, Antiespasmódicos, Antimicóticos, Antiinflamatorios, Antiartríticos, Anticonceptivos, Antifibróticos, Antivirales. Etcétera.

Las diferentes formas farmacéuticas son fabricadas por diferentes laboratorios farmacéuticos, lo cual da como resultado que un medicamento que en particular se encuentre en el mercado con diez o más nombres comerciales, en unidades hospitalarias esto puede ser un problema desde el punto de vista económico – administrativo ya que los médicos podrían estar recomendando el uso de un fármaco pero en particular podrían prescribir a cualquiera de esas diez presentaciones. Será el comité de farmacia y terapéutica de cada hospital el que decida si se emplea medicamentos genéricos o exclusivamente innovadores. En términos generales lo que se pretende con un cuadro básico es utilizar como práctica común el uso de un fármaco y en particular de una forma farmacéutica de un solo proveedor o laboratorio farmacéutico. Para esto es necesario evaluar el costo y calidad del producto.

La calidad del producto consiste en evaluarlo, sometiendo a las diferentes presentaciones del fármaco a las pruebas establecidas por la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y otras farmacopeas auxiliares tales como la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos y la Farmacopea Británica, etcétera.

Los productos a analizar en este trabajo son los antihistamínicos, grupo ampliamente utilizado en Hospital Universitario de Puebla

Productos comerciales que fueron evaluados.

Nombre comercial	Forma farmacéutica	Principio activo
Abiadin ®	solución	Succinato de doxilamina
Andantol ®	grageas	Clorhidrato de isotipendilo
Benadryl ®	jarabe	Clorhidrato de difenhidramina
Celestamine F ®	grageas	Maleato de dexclorfeniramina
Dimetane ®	tabletas	Maleato de bromofeniramina
Histiacyl infantil ®	jarabe	fumarato de metapirileno
Polaramine ®	jarabe	maleato de dexclorfeniramina
Rini-Sanapiol ®	pomada	Clorhidrato de metapirileno
Afrinex ®	tabletas	Maleato de clorfeniramina
Clotrimeton ®	jarabe	Maleato de clorfeniramina
Clotrimeton ®	grageas	Maleato de clorfeniramina
Dilarmine ®	tabletas	Maleato de clorfeniramina
Dilarmine ®	suspensión	Maleato de clorfeniramina

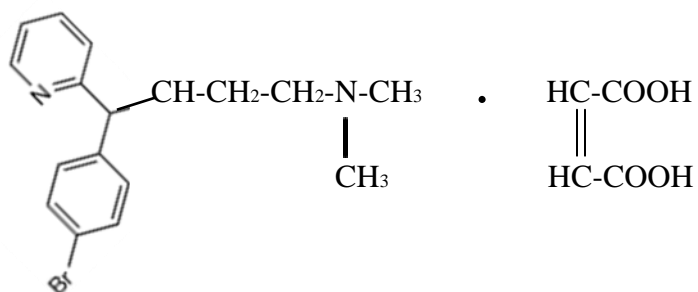
Nombre comercial	Forma farmacéutica	Principio activo	Absorvancia (nm)	Principio activo (mcg/ml) en el marbete	Principio activo encontrado (mcg/ml)
Abiadin	solución	Succinato de doxilamina	262	40	40.43
Andantol	grageas	Clorhidrato de isotipendilo	315	40	40.14
Benadryl	jarabe	Clorhidrato de difenhidramina	313	40	41.3
Celestamine F	grageas	Maleato de dexclorfeniramina	264	40	40.9
Dimetane	tabletas	Maleato de bromofeniramina	264	40	39.63
Histiacil Infantil	jarabe	fumarato de metapirileno	258	40	39.7
Polaramine	jarabe	maleato de dexclorfeniramina	264	40	40.3
Rini-Sanapiol	pomada	Clorhidrato de metapirileno	313	40	41.4
Afrinex	tabletas	Maleato de clorfeniramina	264	40	38.5
Clortrimeton	jarabe	Maleato de clorfeniramina	264	40	38.5
Clortrimeton	grageas	Maleato de clorfeniramina	264	40	40.16
Dilarmine	tabletas	Maleato de clorfeniramina	264	40	40.14
Dilarmine	Suspensión	Maleato de clorfeniramina	264	40	39.87

MALEATO DE BROMOFENIRAMINA

Formula condensada: $C_{16}H_{19}Br N_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.M 435.32

Formula desarrollada:



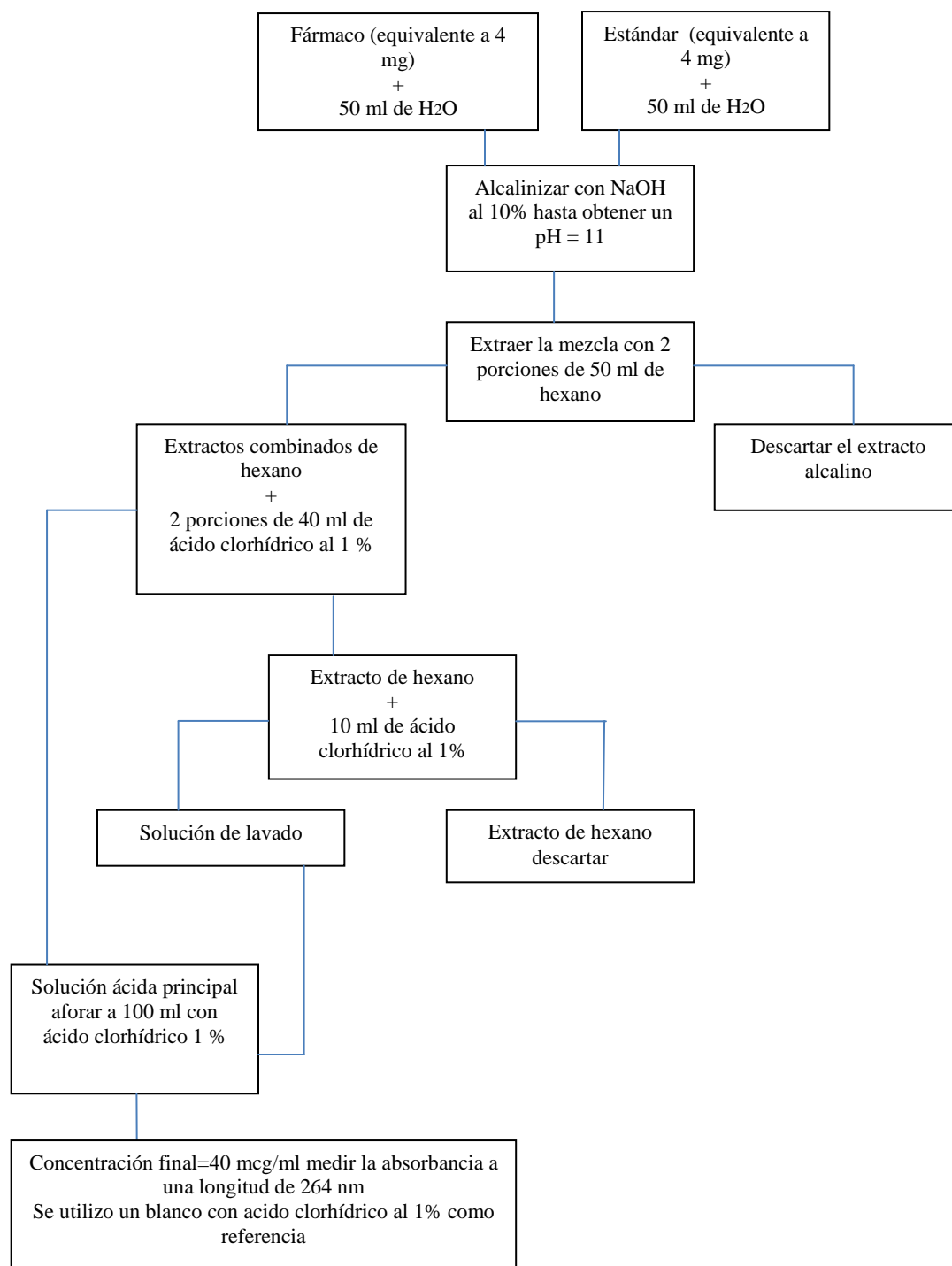
Química:

Maleato de bromofeniramina, (2- p-bromo - - 2 (dimetilamino)-etilbencilpiridina maleato. Parabromodilamina, Dimetane.

Polvo cristalino, blanco, inodoro, soluble en agua, alcohol y cloroformo, es poco soluble en éter y benceno, tiene un pH entre 4 y 5 en soluciones (1 en 100), su punto de fusión es de 130°C a 135°C.

La actividad farmacológica puede ser aumentada por la instrucción de sustituyentes en la posición para en uno de los núcleos cíclicos por ejemplo la bromofeniramina que pertenece al grupo de las alquilaminas

Esquema general del método analítico para producto terminado que se utilizó para la valoración del Maleato de bromofeniramina tabletas, el estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento.

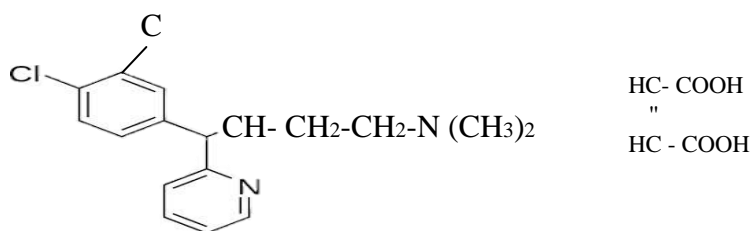


MALEATO DE
CLORFENIRAMINA

Formula condensada. : $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.M. 390.87

Formula desarrollada:

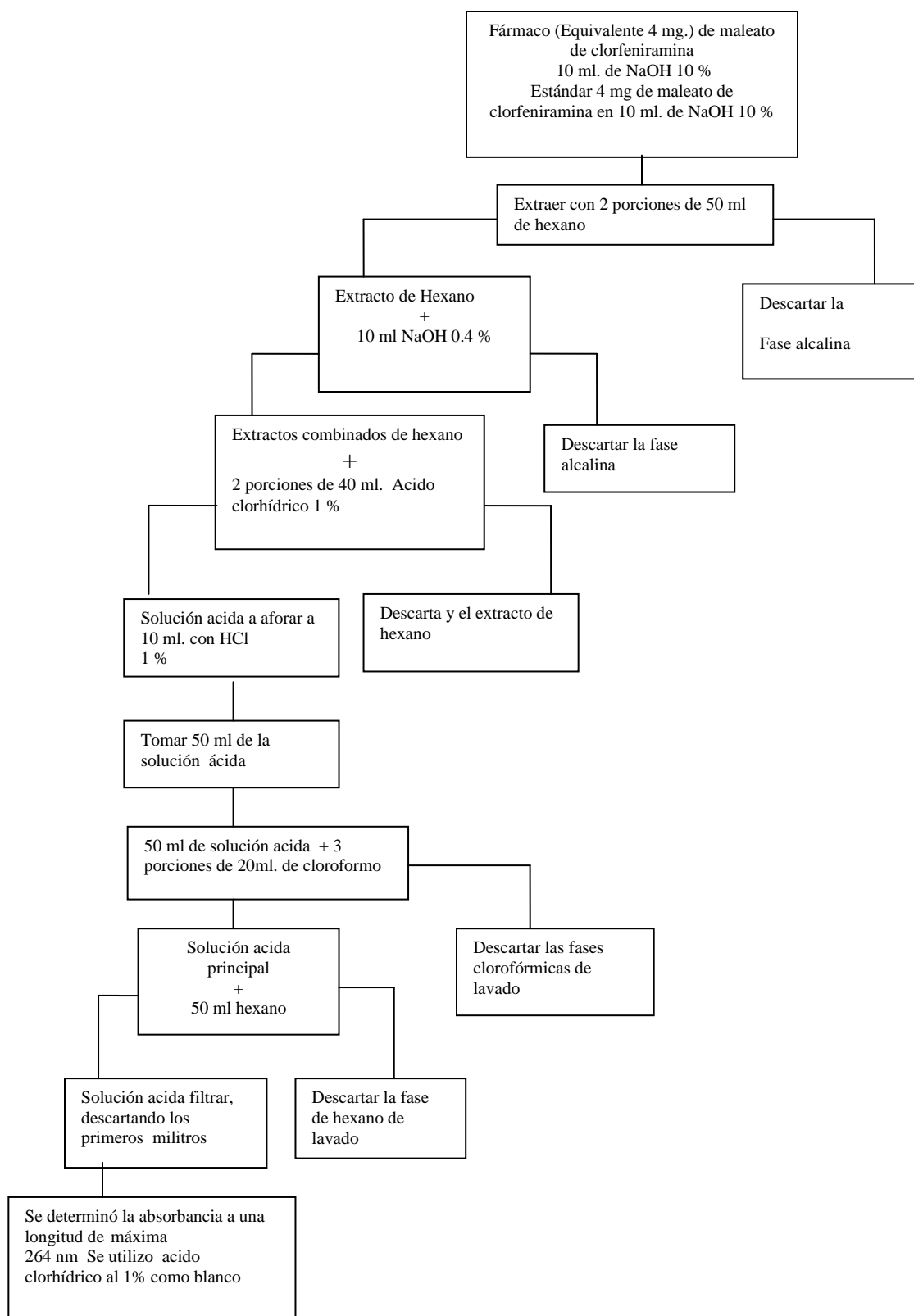


Química;

Maleato de clorfeniramina; maleato de clorotrimeton, 2-[p-cloro- 2 – dimetilamino etil bencil piridina, maleato.

Polvo cristalino blanco, inodoro, las soluciones al tornasol son acidas, tiene un pH entre 4 y 5. La solubilidad del maleato de clorfeniramina 1 gramo se disuelve en 4 ml. De agua, en 10 ml. De cloroformo, es poco soluble en éter y benceno. El punto de fusión esta entre 130°C. y 135°C.

Esquema: general del método que se utilizó para la valoración del Maleato de clorfeniramina, el estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento; las distintas formas farmacéuticas que contienen este principio activo, tales como: tabletas, suspensión, jarabe, grageas se utilizó el mismo método: .

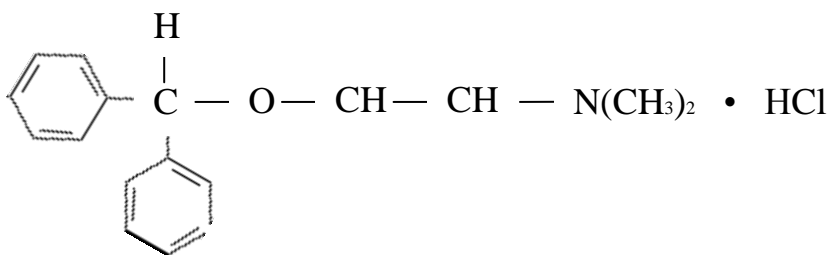


CLORHIDRATO DE DIFENHIDRAMINA

Fórmula condensada: $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

P.M. 291.82

Fórmula desarrollada.



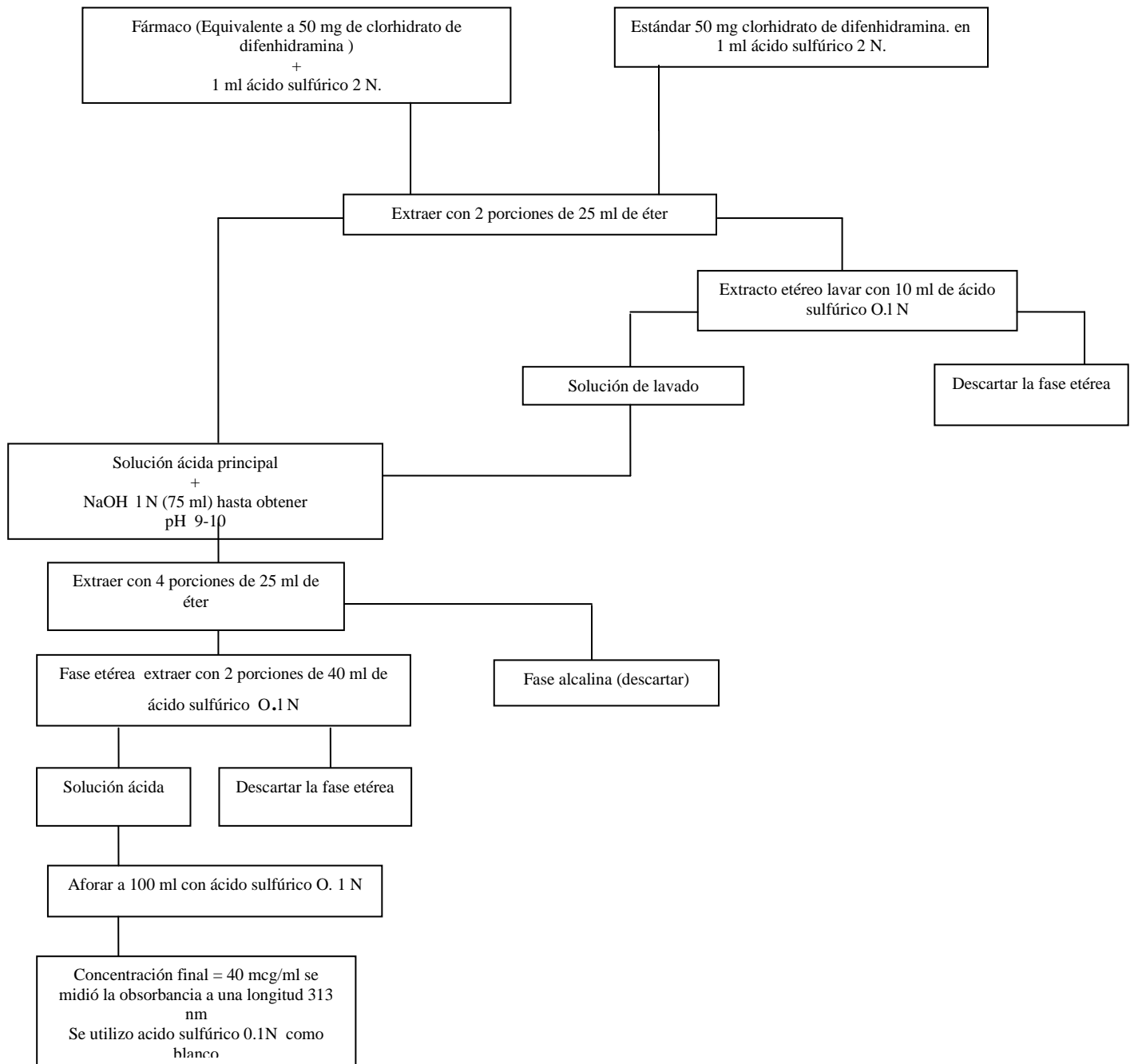
Química: Clorhidrato de difenhidramina; Benadryl; Clorhidrato de 2- (difenilmetoxi) -N,N, dimetilamina.

Polvo cristalino, de color blanco, inodoro, se oscurece lentamente por la acción de la luz su solución es prácticamente neutra al papel tornasol.

El punto de fusión es de 167⁰c a 172⁰c.

Solubilidad: es muy soluble en agua, aproximadamente 1 gramo se disuelve en 1 ml de agua, 2 ml de alcohol, 2 ml de cloroformo y 50 ml de acetona, es muy poco soluble en benceno y éter.

Esquema general del método que se utilizó para la valoración del clorhidrato de difenhidramina en producto terminado jarabe, el estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento:

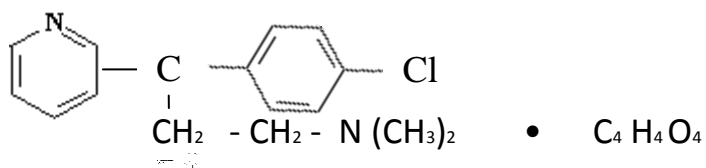


MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

Fórmula condensada: $C_{16}H_{19}Cl N_2 \cdot C_4H_4O_4$

P.M. 390.87

Fórmula desarrollada:



Química:

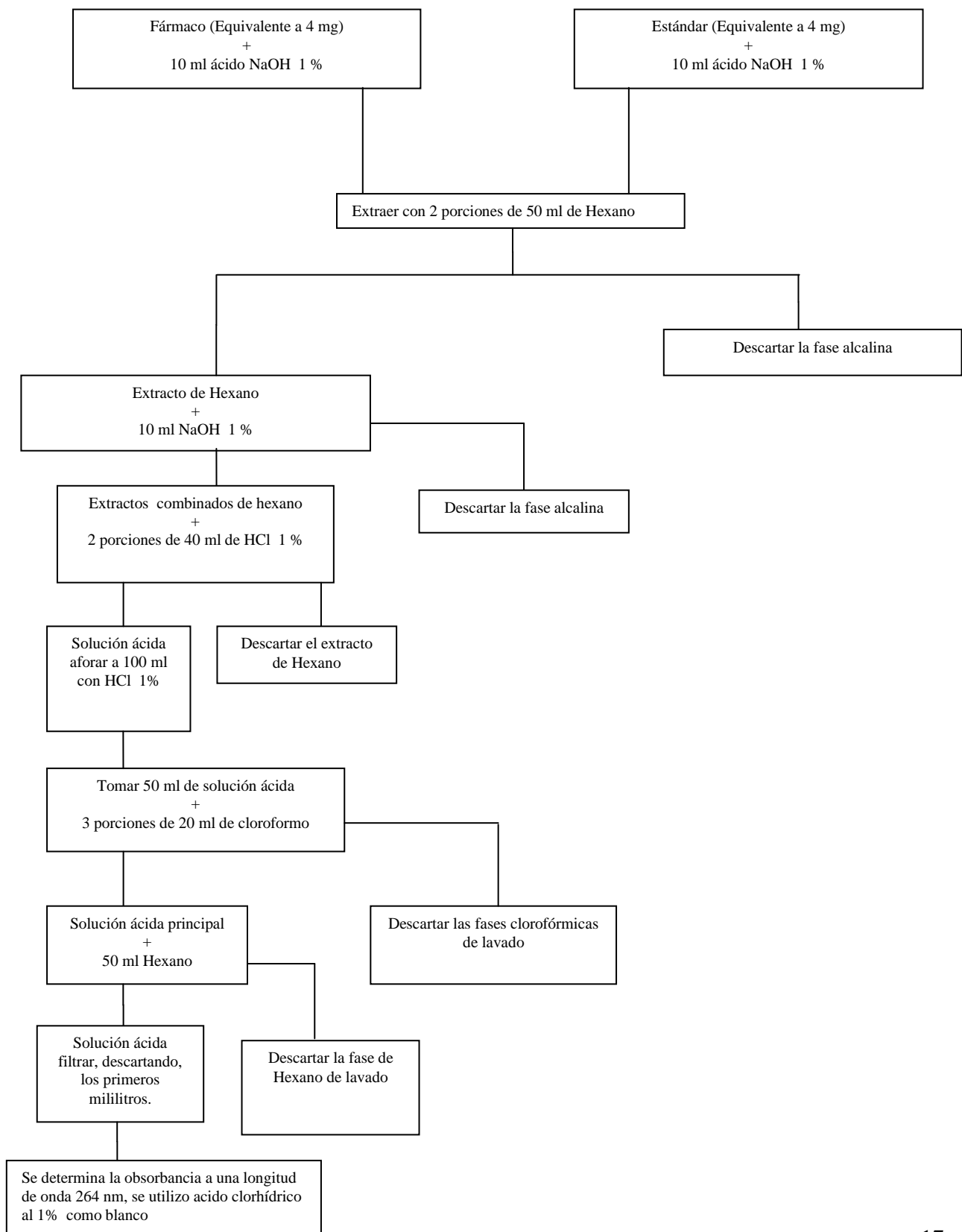
Maleato de dexclorfeniramina: Polaramina; maleato de D-2- [p-cloro-alfa-[2(dimetil amino) etil] bencil] piridina.

Polvo cristalino blanco, inodoro, fácilmente soluble en agua; en alcohol y cloroformo, ligeramente soluble en benceno y éter.

El punto de fusión es de 110⁰c a 115⁰c.

Una solución 1 en 100 tiene un pH entre 4 y 5.

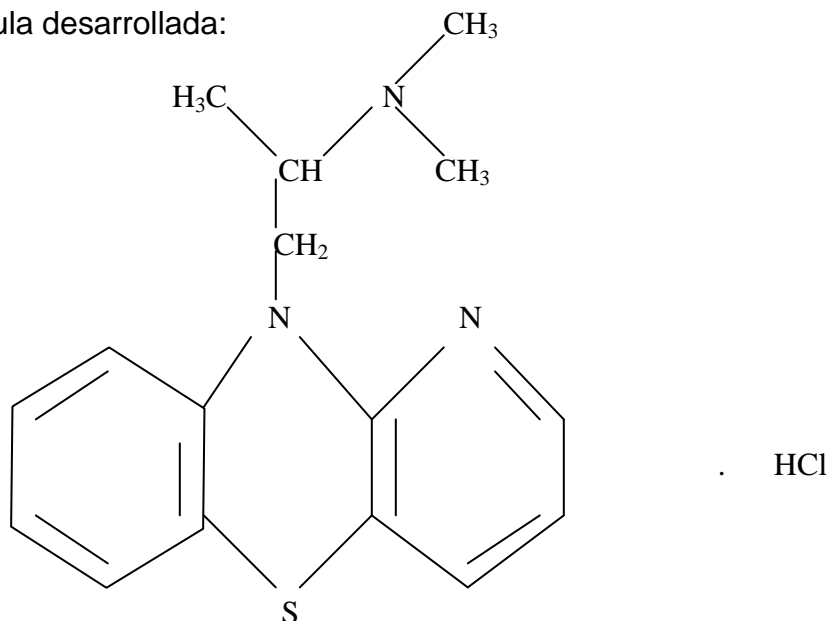
Esquema general del método que se utilizó para la valoración del maleato de dexclorfeniramina grageas, el estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento.



CLORHIDRATO DE ISOTIPENDILO

Formula condensada: $C_{26} H_{19} N S \cdot HCl$
P. M. 321.88

Formula desarrollada:

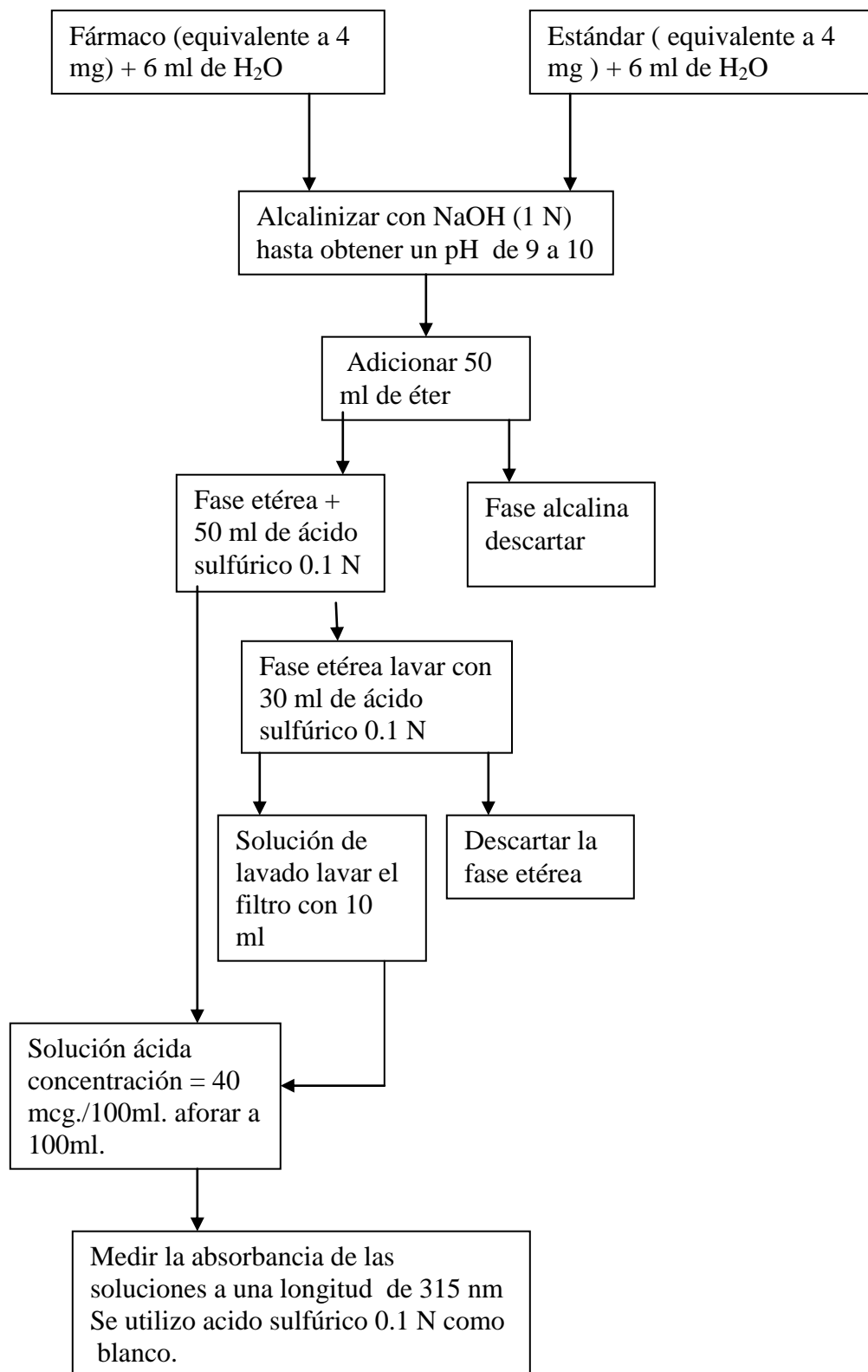


Química:

Clorhidrato de Isotipendilo; Andantol; Theruhistin; 10- (2- dimetilaminopropil) -1-azafenotiziana.

Polvo blanco cristalino, soluble 1 en 5 de agua, 1 en 60 de etanol, 1 en 10 de cloroformo y es insoluble en éter. Tiene un punto de fusión entre 222° C y 223° C.

Esquema general del método que se utilizó para la valoración del clorhidrato de isotipendilo grageas, el estándar y al problema en producto terminado, se analizaron siguiendo el mismo procedimiento

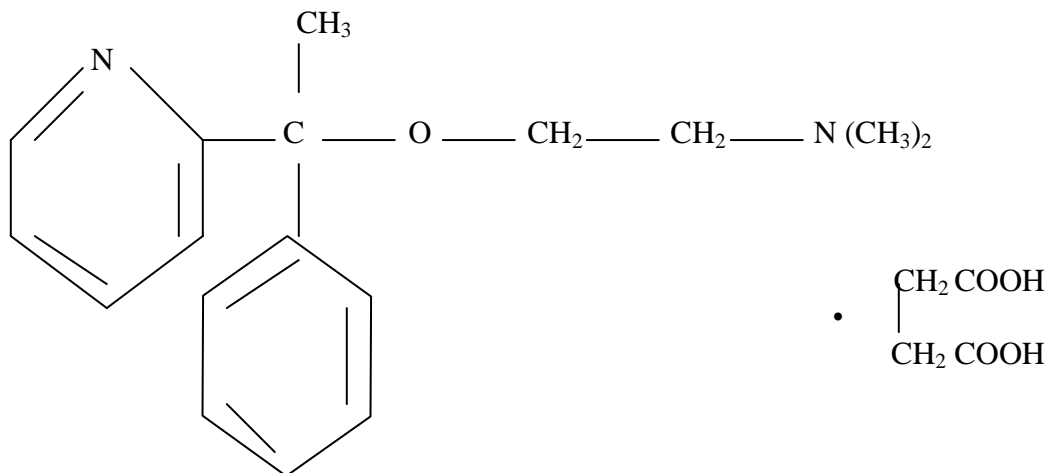


SUCCINATO DE DOXILAMINA

Formula condensada: $C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

P. M. 338.46

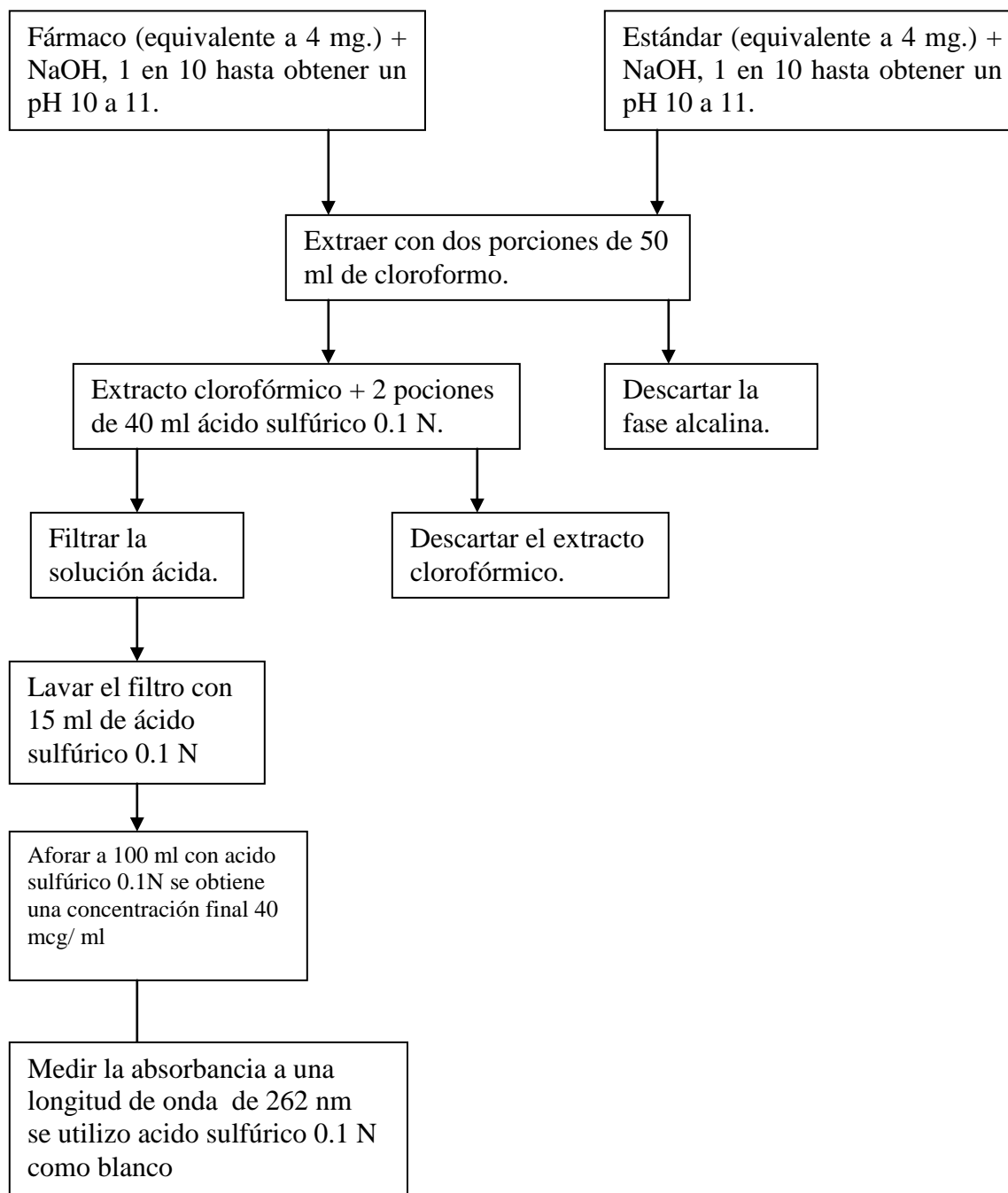
Formula desarrollada:



Química:

Succinato de doxilamina; Decapryn; 2- α - (2-dimetilminoetoxi) α -metil- bencil piridina. Polvo blanco o de color blanco crema y de color característico, sus soluciones son ácidas al papel tornasol. El punto de fusión es de 100° C a 104° C. Solubilidad: un gramo se disuelve en aproximadamente 1 ml de agua, 2 ml de alcohol y 2 ml de cloroformo; muy poco soluble en éter y benceno.

Esquema general del método que se utilizó para la valoración del Succinato de doxilamina solución, el estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento.

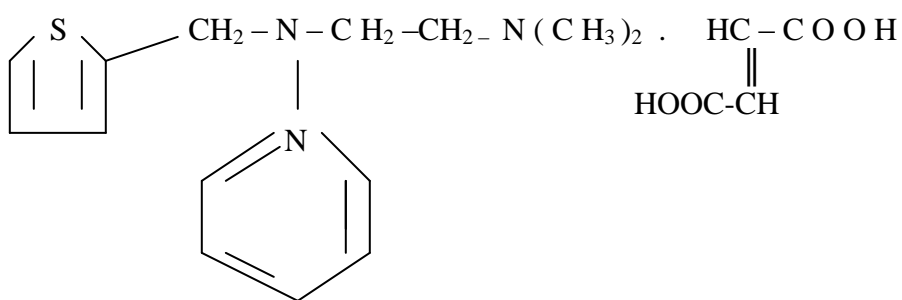


FUMARATO DE METAPIRILENO

Fórmula condensada: $(C_{14}H_{19}N_3S)_2 \cdot 3 C_4H_4O_4$

P.M. 870.99

Fórmula desarrollada

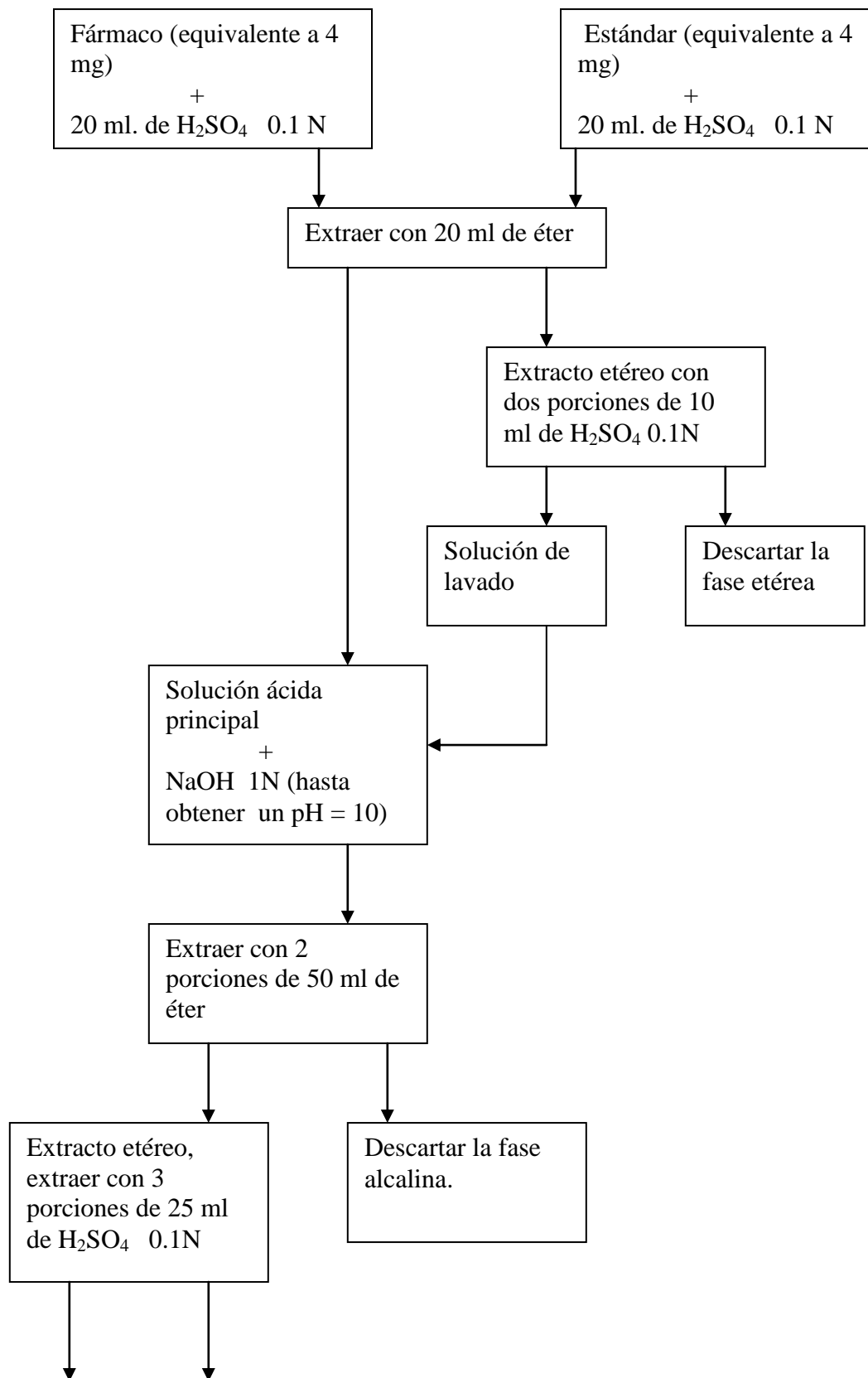


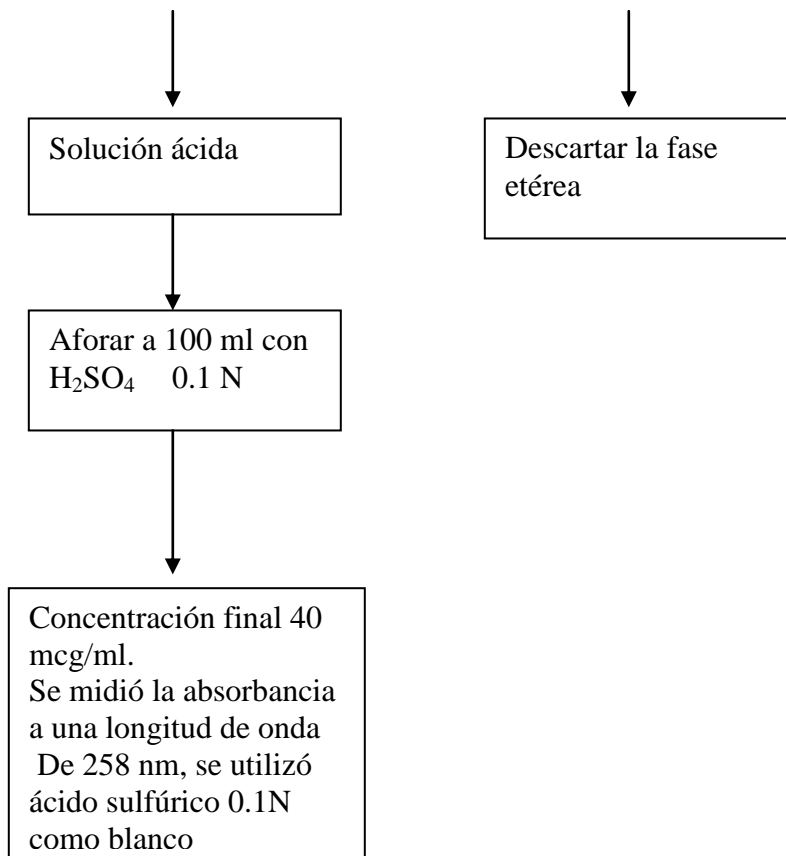
Química:

Fumarato de metapirileno, 2 - 2- dimetil etil- 2- tenilamino piridina, fumarato.

Polvo cristalino, blanco, inodoro, soluble en agua, en alcohol, ligeramente soluble en éter y benceno. Una solución de 1 en 20 tiene un pH entre 3 y 4. Tiene un punto de fusión entre 133⁰ C y 137⁰ C.

Esquema del método para la valoración del fumarato de metapirileno jarabe. El estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento.



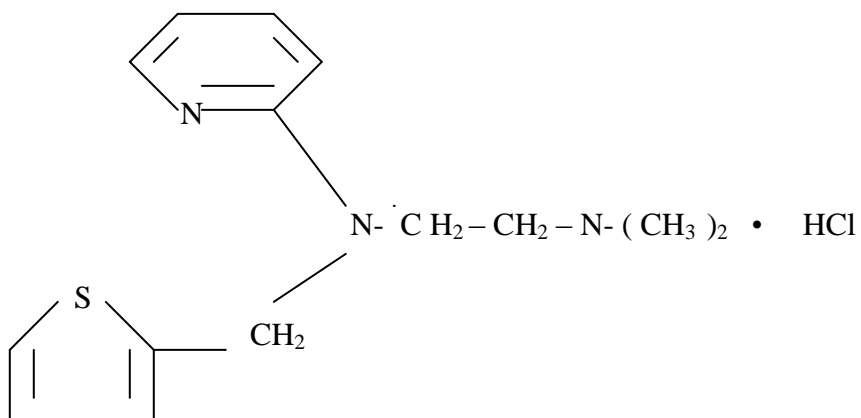


Clorhidrato de metapirileno

Fórmula condensada: $C_{14}H_{19}N_3S \cdot HCl$

P.M. 297.86

Fórmula desarrollada



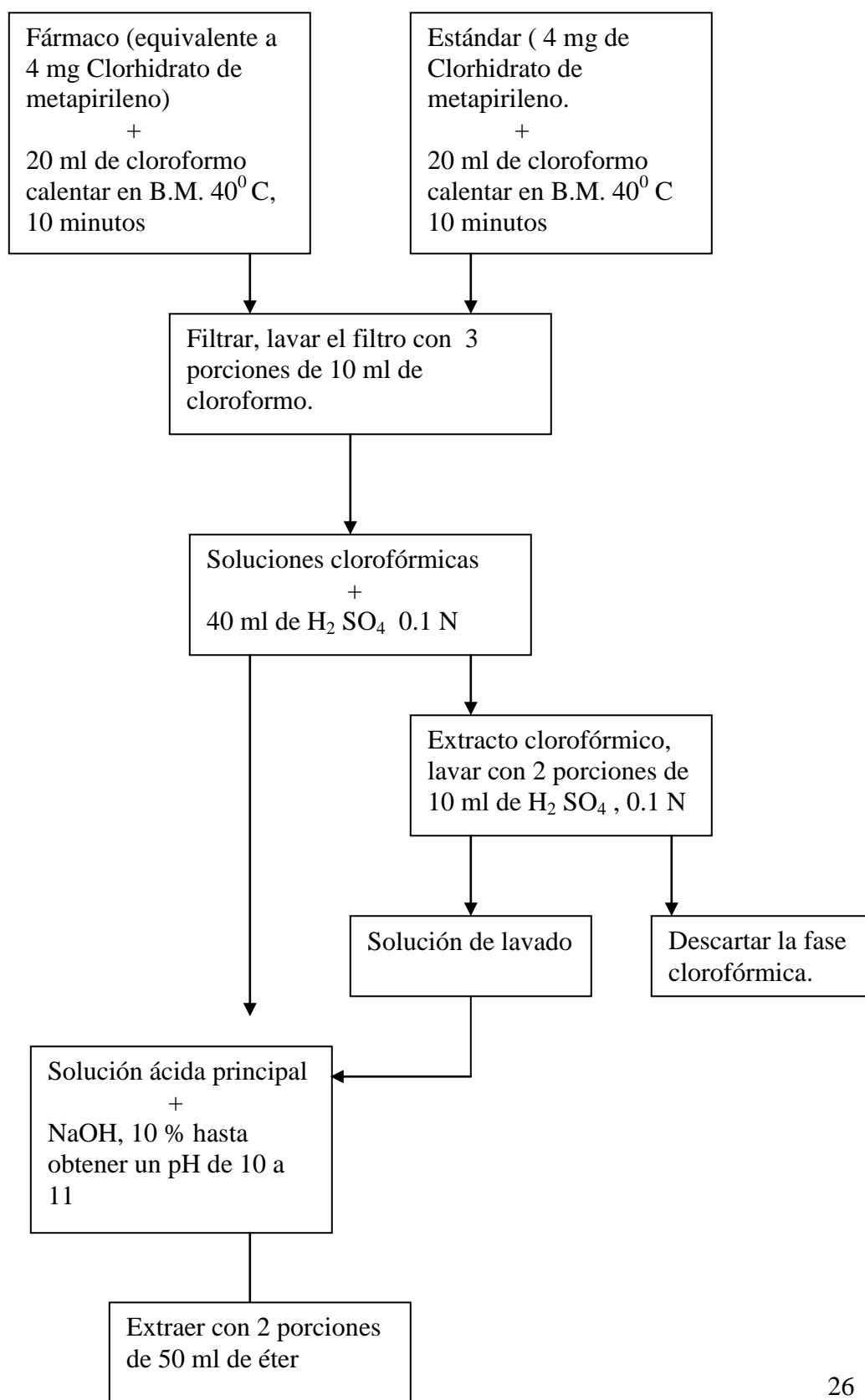
Química:

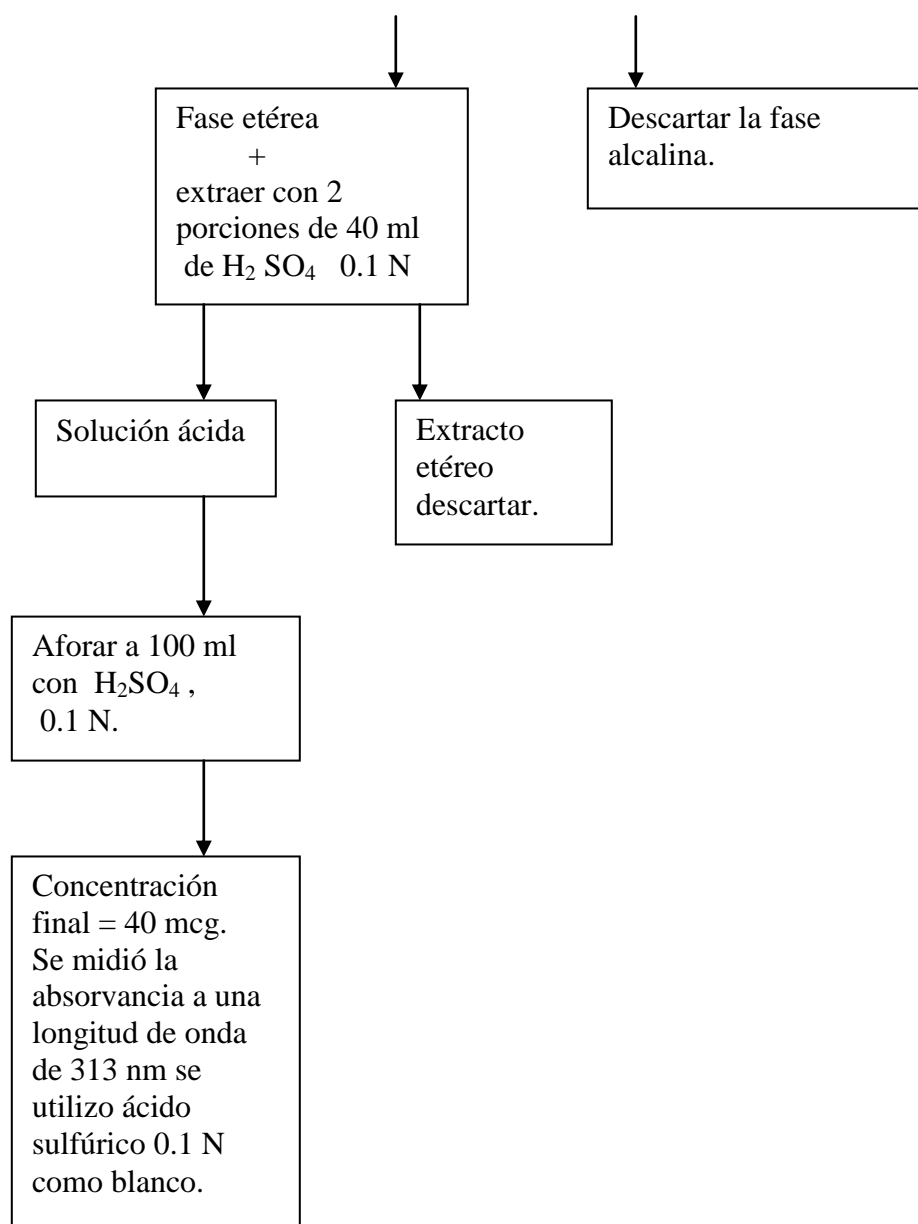
Clorhidrato de metapirileno; Clorhidrato de 2-[(dimetilaminoetil)- 2- tenilamino] piridina. Histadyl, Thenylene, Semikon.

Polvo cristalino, blanco generalmente casi inodoro, sus soluciones son ácidas al papel tornasol, tiene un pH de 5 a 6, tiene un punto de fusión entre $161^{\circ}C$ y $165^{\circ}C$.

Solubilidad: 1 gramo de clorhidrato de metapirileno se disuelve en 0.5 ml. de agua, 5 ml. de alcohol y unos 3 ml. de cloroformo, es casi insoluble en éter y benceno.

Esquema general del método para la valoración del Clorhidrato de metapirileno pomada .
El estándar y el problema se analizaron siguiendo el mismo procedimiento.





Objetivos

Objetivo General

Adaptar métodos y técnicas ya establecidas de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y auxiliarse de otras farmacopeas internacionales, para evaluar la calidad farmacéutica de las diferentes presentaciones de las formas farmacéuticas, tales como tabletas, grageas y soluciones orales de diferentes laboratorios farmacéuticos para el grupo de antihistamínicos utilizados en el Hospital Universitario de Puebla.

Objetivo particular

Realizar las valoraciones de los principios activos de los antihistamínicos, succinato de doxilamina, clorhidrato de isotipendilo, clorhidrato de difenhidramina,, maleato de dexclorfeniramina, maleato de bromofeniramina, fumarato de metapirileno, maleato de clorfeniramina, empleando el método espectrofotométrico, empleando estándares de principios activos de los antihistamínicos contenidos en productos comerciales de patente; en las formas farmacéuticas siguientes: tabletas, grageas, jarabes y soluciones, dentro del marco de las especificaciones de calidad de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material:

Aparatos:

- 1.-Espectrofotómetro
- 2.- Balanza analítica eléctrica
- 3.-Canastilla de desintegración de tabletas
- 4.-Desintegrador completo

Material de vidrio

Material de uso común en el laboratorio

Reactivos:

- 1.- Éter
- 2.-Hexano, solvente
- 3.- Cloroformo, solvente
- 4.- Hidróxido de sodio (0.4 %)
- 5.- Ácido clorhídrico (al 10 %)
- 6.-Ácido sulfúrico 0.1N
- 7.- Hidróxido de sodio (al 10%)

5.- Estándares secundarios de Antihistamínicos teniendo como proveedores Columbia y Schering Plough.

MÉTODOS

El análisis químico que requieren los productos farmacéuticos hacen que el desarrollo de metodologías de análisis deban ser fiables y la utilización de métodos gravimétricos y espectrofotométricos, en la valoración de principios activos en este caso antihistamínicos de primera generación, se utilizaron estándares secundarios de antihistamínicos, teniendo como proveedores a los laboratorios Columbia y Schering Plough.

DISEÑO DE ESTUDIO

Las especificaciones de calidad se efectuaron en las formas farmacéuticas de antihistamínicos de seis lotes diferentes que se encuentran la farmacia del Hospital Universitario de Puebla.

Para tabletas y grageas con y sin capa entérica se analizaron los siguientes parámetros:

- 1.- Descripción
- 2.- Peso promedio
- 3.- Variación de peso
- 4.- Tiempo de desintegración
- 5.- Identificación
- 6.- Valoración del principio activo por el método espectrofotométrico teniendo como referencia un estándar.

Para soluciones, suspensiones y jarabes se efectuarán las siguientes determinaciones:

28

- 1.-Descripción
- 2.-Volumen promedio
- 3.-Densidad
- 4.- pH
- 5.- Identificación
- 6.- Valoración del principio activo por el método espectrofotométrico, teniendo como referencia un estándar secundario.

RESULTADOS

Para las tabletas y las grageas con y sin capa entérica se efectuaron las siguientes determinaciones.

- 1.- Descripción
- 2.- Peso promedio
- 3.- Variación de peso
- 4.- Tiempo de desintegración
- 5.- Identificación
- 6.- Valoración del principio activo.

Para las soluciones, suspensiones, y jarabes se efectuaron las siguientes determinaciones:

- 1.-Descripción
- 2.-Volumen promedio
- 3.-Densidad
- 4.- pH
- 5.- Identificación
- 6.- Valoración del principio activo

Para la pomada se efectuaron las siguientes determinaciones.

- 1.- Descripción
- 2.- Peso promedio
- 3.- Identificación
- 4.- Valoración del principio activo.

Fármaco: Maleato de clorfeniramina.

Forma farmacéutica: tabletas

Nombre comercial: Afrinex infantil ®

Valores encontrados.

Tabla 1-1

DESCRIPCIÓN	PESO (en mg)	VARIACIÓN DE PESO
Tableta redonda de color naranja moteado, libre de partículas extrañas.	Promedio: 338.57 Desviación estándar: 2.52 Coeficiente de variación: 0.74	De 98.73 % a 101.48 %

Tiempo de desintegración: La especificación de la U.S.P. XX, indica que utilizando agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ como líquido de inmersión, el tiempo de desintegración es de 30 minutos.

Resultado: 10 minutos

Identificación: Cumple con las pruebas que especifica la U.S.P. XX

Valoración: La especificación de la U.S.P. XX, indica que el Maleato de clorfeniramina esta entre el 93% a 107%

Resultado:

Tabla: 1-2

No. de Análisis	% de Maleato de clorfeniramina	Análisis estadístico
1	93.9	Promedio = 96.25
2	95.2	
3	95.3	Desviación Estándar = 2.189
4	96.4	
5	96.4	Coeficiente de Variación = 0.021
6	100.3	

Variación de Peso de Afrinex infantil ®

Forma farmacéutica: tabletas

Formulación especificada en la etiqueta del medicamento:
Cada tableta contiene 0.500 mg de Maleato de clorfeniramina.

Tabla 1- 3

No. de tabletas	Tabletas (peso en mg)	Cálculo del contenido de Maleato de clorfeniramina (mg)
1	335.1	0.479
2	338.4	0.483
3	339.2	0.484
4	343.6	0.491
5	336.9	0.481
6	337.9	0.483
7	342.0	0.488
8	340.6	0.486
9	334.3	0.477
10	340.7	0.487
	Peso promedio = 338.87 Desviación Estándar = 2.95 Coeficiente de Variación = 0.87	Peso promedio = 0.483 Desviación Estándar = 0.026 Coeficiente de Desviación = 5.40

Fármaco: Maleato de Clorfeniramina
 Forma Farmacéutica: grageas con capa entérica.
 Nombre comercial: Cloro-Trimetón R

Valores encontrados:
 Tabla 2-1

Descripción	Peso (mg)	Variación de peso
Grageas de color amarillo, superficie lisa, libre de partículas extrañas.	Promedio = 413.6 Desviación Estándar = 11.4 Coeficiente de Variación = 2.75	De 94.29 % A 104.32 %

Tiempo de Desintegración: La especificación de la U.S.P. XX, es de 30 minutos en jugo gástrico, 30 minutos en jugo intestinal simulado.

Valor obtenido: 1 hora, 15 minutos tiempo total.

Identificación: Cumple la prueba que establece la U.S.P. XX

Valoración: La especificación de la U.S.P. XX, es de 93 % a 107 %

Tabla 2-2

No. de Análisis	% de Maleato de clorfeniramina	Análisis estadístico
1	98.8	Promedio = 100.4 Desviación Estándar = 1.66 Coeficiente de Variación = 1.66
2	98.8	
3	99.9	
4	100.2	
5	102.2	
6	102.7	

Variación de Peso del Clor-Trimetón

Forma farmacéutica: grageas

Formulación: Especificada en la etiqueta del medicamento.

Cada gragea contiene 8 mg de Maleato de clorfeniramina

Tabla 2-3

No. de grageas	Grageas (peso en mg)	Cáculo del contenido de Maleato de clorfeniramina (en mg)
1	421.6	7.99
2	416.5	7.89
3	427.9	8.11
4	416.1	7.89
5	417.4	7.91
6	409.8	7.77
7	407.8	7.73
8	409.4	7.76
9	423.2	8.02
10	415.9	7.88
	Peso promedio = 416.56 Desviación Estándar = 6.42 Coeficiente de Variación = 1.5	Peso promedio = 7.89 Desviación Estándar = 0.314 Coeficiente de Variación = 3.98

Fármaco: Maleato de D- clorfeniramina

Forma Farmacéutica: grageas

Nombre comercial: Celestamine F

Tabla 3-1

Descripción	Peso (mg)	Variación de Peso
Gragea de color naranja, libre de partículas extrañas	Promedio = 251.57 Desviación Estándar = 7.89 Coeficiente de Variación = 3.131	De 93.89 % a 106.01 %

Tiempo de Desintegración: La especificación de U. S. P. XX., indica que el tiempo de desintegración es de 30 minutos en jugo gástrico.

Resultado: 20 minutos en jugo gástrico.

Identificación: Cumple la prueba que especifica la U. S. P. XX.

Valoración: La especificación de la U.S.P., indica que es de 93 % a 107%.

Tabla 3-2

No. de Análisis	% de Maleato de clorfeniramina	Análisis Estadístico
1	99.1	Promedio = 102.3 Desviación Estándar = 2.12 Coeficiente de Variación. = 2.07
2	101.2	
3	101.4	
4	103.3	
5	104.4	
6	104.5	

Variación de Peso del Celestamine F R

Forma Farmacéutica: grageas

Formulación que especifica la etiqueta del medicamento: Cada gragea contiene 2 mg de Maleato de D- clorfeniramina.

Tabla 3-3

No. de grageas	Gragea (peso en mg)	Cálculo del contenido de Maleato de D- clorfeniramina (mg)
1	248.8	1.97
2	256.4	2.03
3	266.7	2.11
4	258.0	2.05
5	247.4	1.96
6	260.3	2.06
7	262.2	2.08
8	248.2	1.97
9	246.0	1.95
10	248.8	1.97
	Peso Promedio = 254.28 Desviación Estándar = 7.36 Coeficiente de Variación = 2.88	Peso Promedio = 2.015 Desviación Estándar = 0.057 Coeficiente de Variación = 2.86

Fármaco: Maleato de clorfeniramina

Forma farmacéutica: tabletas

Nombre comercial: Dilarmine R

Valores encontrados:

Tabla 4-1

Descripción	Peso (en mg)	Variación de peso
Tabletas de color blanco, libre de partículas extrañas	Promedio = 176.7 Desviación estándar = 2.08 Coeficiente de variación = 1.03	De 97.11 % a 101.8 %

Tiempo de desintegración: De la especificación de la USP XX, indica que la utilización de agua es $\pm 2^{\circ} \text{C}$, como liquido de inmersión, el tiempo de desintegración es de 30 minutos.

Resultado : 6 minutos.

Identificación : Cumple la prueba que especifica la USP XX.

Valoración: La especificación de la USP XX, es de 93 % a 107%.

Tabla 4-2

No. de análisis	% De maleato de clorfeniramina	Análisis estadístico
1	96.9	Promedio 100.35 Desviación estándar = 2.301 Coeficiente de Variación =2.29 %
2	99.2	
3	99.5	
4	101.0	
5	102.2	
6	103.3	

Variación de Peso de Dilarmine R

Forma farmacéutica: tabletas

Formulación: Marcada en la etiqueta del fármaco

Cada tableta contiene: 2 mg de maleato de clorfeniramina

Tabla 4-3

No. de tabletas	Tabletas en (mg.)	Cálculo del contenido de maleato de clorfeniramina
1	177.4	2.0
2	176.1	2.07
3	175.3	1.97
4	174.8	1.97
5	178.1	2.0
6	172.0	1.93
7	176.3	1.98
8	177.5	2.0
9	179.4	2.02
10	178.8	2.01
	Peso promedio: 176.57 mg Desviación estándar = 0.1246 Coeficiente de Variación = 3.17%	Peso promedio = 1.995 Desviación estándar = 0.0359 Coeficiente de Variación = 1.80

Fármaco: Maleato de Bromofeniramina Forma farmacéutica: tabletas

Nombre comercial: Dimetane R

Valores encontrados:

Tabla 5-1

Descripción	Peso (mg)	Variación de peso
Tableta redonda de color salmón libre de partículas extrañas.	Promedio = 201.17 Desviación estándar = 2.08 Coeficiente de Valoración = 1.03	De 95.72% a 104.3%

Tiempo de desintegración: La especificación de la USP XX, indica que utilizando agua a $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$, como líquido de inmersión, el tiempo de desintegración es de 30 minutos.

Resultado = 5 minutos.

Identificación = Cumple la prueba que especifica la USP XX.

Valoración: La especificación de la USP XX, es de 95% a 105%.

Tabla 5-2

No. de análisis	% De maleato de bromofeniramina	Análisis estadístico
1	98.3	Promedio = 99.09 Desviación estándar = 0.261 Coeficiente de Valoración = 0.263
2	99.7	
3	99.1	
4	99.2	
5	99.3	
6	99.3	

Variación de peso de Dimetane

Forma farmacéutica:Tabletas

Formulación: La que marca la etiqueta del fármaco.

Cada tableta contiene 4 mg de Maleato de Bromofeniramina

Tabla 5-3

No. de tabletas	Tabletas (peso en mg)	Cálculo del contenido de Maleato de Bromofeniramina (mg)
1	195.1	3.80
2	209.9	4.09
3	208.8	4.06
4	198.8	3.87
5	202.8	3.95
6	195.5	3.80
7	201.8	3.93
8	192.5	3.75
9	208.9	4.07
10	207.7	4.04
	Peso promedio: 202.18 Desviación Estándar = 6.49 Coeficiente de Variación = 3.21	Peso promedio = 3.936 Desviación Estándar = 0.1246 Coeficiente de Variación = 3.17

Fármaco: Clorhidrato de Isotipendilo
 Forma farmacéutica: Grageas
 Nombre Comercial: Andantol®

Valores Encontrados:

Tabla 6-1

Descripción	Peso: (mg)	Variación de Peso
Grageas de color amarillo, superficie libre de partículas extrañas.	Promedio = 1.74 Desviación Estándar = 5.20 Coeficiente de Variación = 3	De 95.64 % a 106.22 %

Tiempo de Desintegración:

Resultado: Utilizando líquido de inmersión jugo gástrico simulado, el tiempo de desintegración es de 10 minutos

Identificación: Cumple la prueba

Valoración

Tabla 6-2

No. de Análisis	% de Clorhidrato de Isotipendilo	Análisis Estadístico
1	98.8	Promedio = 102.15
2	99.2	
3	100.7	Desviación Estándar = 3.38
4	102.3	
5	104.3	Coefficiente de Variación =
6	107.6	3.30

Variación de Peso del Andantol R

Forma farmacéutica: Grageas

Formulación: El que marca la etiqueta del fármaco

Cada gragea contiene 4 mg de clorhidrato de isotipendilo

Tabla 6-3

No. de grageas	Gragea peso (en mg)	Cálculo del contenido de Clorhidrato de Isotipendilo (mg)
1	174.6	3.97
2	183.5	4.17
3	169.8	3.86
4	168.8	3.84
5	173.3	3.94
6	168.8	3.84
7	185.7	4.22
8	174.3	3.96
9	175.4	3.99
10	169.6	3.85
	Peso promedio = 174.38 Desviación Estándar = 5.85 Coeficiente de Variación = 3.85	Peso promedio = 3.964 Desviación Estándar = 0.134 Coeficiente de Variación = 3.4

Fármaco: Succinato de Doxilamina

Forma Farmacéutica: Solución

Nombre comercial: Abiadin R

Valores encontrados:

Tabla 7-1

Descripción	Volumen (ml)	Densidad
Líquido transparente de color naranja, libre de partículas extrañas	125.28 ml	1.16259

Tabla 7-2

pH	Identificación
3.63	Cumple con la prueba que establece la U.S.P. XX

Valoración: La especificación de la U.S.P. XX, es de 92 % a 108 %
Valores encontrados:

Tabla 7-3

No. de Análisis	% de Succinato de Doxilamina	Análisis Estadístico
1	97.5	Peso promedio = 101.08 Desviación Estándar = 3.33 Coeficiente de Variación = 3.30
2	98.5	
3	99.7	
4	100.7	
5	105.0	
6	105.3	

Fármaco. Clorhidrato de Difenhidramina

Forma farmacéutica: Jarabe

Nombre Comercial: Benadryl R

Valores encontrados.

Tabla 8-1

Descripción	Volumen (ml)	Densidad
Líquido transparente de color café rojizo, libre de partículas extrañas	Volumen = 150.3	Densidad = 1.2631

Tabla 8-2

pH	Identificación
Promedio = 5.04 Desviación Estándar = 0.02 Coeficiente de Variación = 0.49	Cumple la prueba que establece la U.S. P. XX.

Valoración: La especificación de la U. S. P. XX, es de 94 % a 106 %

Tabla 8-3

No. de Análisis	% de Clorhidrato de Difenhidramina	Análisis Estadístico
1	101.1	Promedio = 103.48
2	101.9	
3	103.4	Desviación Estándar = 1.68
4	104.3	
5	104.9	Coeficiente de Variación = 1.62
6	105.3	

Fármaco: Maleato de Clorfeniramina

Forma Farmacéutica: Jarabe R

Nombre Comercial: Cloro- Trimetón R

Valores encontrados.

Tabla 9-1

Descripción	Volumen (ml)	Densidad
Líquido transparente de color verde esmeralda, libre de partículas extrañas.	120.16	1.3042

Tabla 9-2

pH	Identificación
5.23	Positiva Aplicando los ensayos que establece la USP. XX.

Valoración = La especificación de la USP. XX. Es de 90 % a 110 %

Tabla 9-3

No. de Análisis	% de Maleato de Clorfeniramina	Análisis Estadístico
1	92.0	Promedio = 96.35
2	94.6	Desviación Estándar = 3.06
3	95.2	Coefficiente de Variación = 3.16
4	97.5	
5	98.3	
6	100.5	

Fármaco: Maleato de Clorfeniramina

Forma farmacéutica: Suspensión

Nombre Comercial: Dilarmine R

Valores encontrados.

Tabla 10-1

Descripción	Volumen (ml)	Densidad
Líquido turbio de color naranja, libre de partículas extrañas	100. 1	1.3770

Tabla 10-2

pH	Identificación
4.13	Positiva. Cumple con la especificación que establece la USP. XX.

Valoración = La especificación de la USP. XX. Es de 90 % a 110 %

Tabla 10-3

No. de Análisis	% de Maleato de Clorfeniramina	Análisis Estadístico
1	95.0	Promedio = 99.68
2	98.5	
3	100.5	Desviación Estándar = 2.73
4	100.9	
5	100.1	Coficiente de Variación = 2.73
6	103.1	

Fármaco: Fumarato de Metapirileno

Forma Farmacéutica: Jarabe (infantil)

Nombre Comercial: Histiacyl R

Valores encontrados:

Tabla 11-1

Descripción	Volumen (ml)	Densidad
Líquido transparente de color café, libre de partículas extrañas	175. 2	1.2403

Tabla 11-2

pH	Identificación
5.56	Cumple con la prueba que establece la USP. XX.

Valoración: La especificación de la USP. XX. Es de 90 % a 110%

No. de Análisis	% de Fumarato de Metapirileno	Análisis Estadístico
1	97.1	Promedio = 99.25
2	99.0	
3	99.3	Desviación Estándar =1.31
4	99.8	
5	100.0	Coeficiente de Variación = 1.32
6	100.3	

Fármaco: Maleato de D- clorfeniramina

Forma Farmacéutica: Jarabe

Nombre comercial: Polaramine R

Valores encontrados

Tabla 12-1

Descripción	Volumen (ml)	Densidad
Líquido transparente de color naranja oscuro, libre de partículas extrañas	120.1	1.2344

Tabla 12-2

pH	Identificación
5.28	Cumple la especificación que establece la USP. XX.

Valoración: La especificación de la USP. XX. Es de 90 % a 110 %

Tabla 12-.3

No. de Análisis	% de Maleato de D-Clorfeniramina	Análisis estadístico
1	98.5	Promedio = 100.8
2	100.6	
3	100.7	Desviación Estándar = 1.07
4	101.2	
5	101.3	Coefficiente de Variación =
6	103.0	1.06

Fármaco: Clorhidrato de Metapirileno

Forma farmacéutica: Pomada

Nombre comercial: Rini- Sanapiol R

Tabla 13-1

Descripción	Peso promedio gr)	Identificación
Sólido pastoso de color amarillo	25 grs.	Prueba positiva

Valoración: La especificación de la USP. XX es de 90 % a 110 %

No. de Análisis	% de Clorhidrato de Metapirileno.	Análisis Estadístico
1	101.1	Promedio = 103.5
2	101.2	
3	101.6	Desviación Estándar = 2.70
4	103.7	
5	106.7	Coeficiente de Variación =
6	107.0	2.61

Discusión y Conclusiones

En la valoración de los Antihistamínicos realizados en este trabajo se adaptaron técnicas que especifican las Farmacopeas. En cuanto a los resultados obtenidos, se encuentran dentro de los límites especificados en Control de Calidad señalados.

Generalmente las técnicas utilizadas para la valoración de los Antihistamínicos se basaron en: Extracción por separación de fases o también conocido como método Gravimétrico, seguido por el método Espectrofotométrico; procedimientos sencillos que se pueden adaptar en cualquier laboratorio farmacéutico a comparación de otros métodos más sofisticados como son la Cromatografía de gases y Espectrofotometría en infrarrojo.

En el caso del Maleato de D- clorfeniramina como se puede observar en la prueba de variación de peso el coeficiente de variación en el peso de la gragea fue de 2.86 % en el cual representa una variación muy pequeña.

El contenido promedio de Maleato de D- clorfeniramina fue de 2.015 mg y el coeficiente de variación de 2.86 % lo cual indica que se encuentra dentro de los límites marcados por las Farmacopeas.

Con respecto a la valoración cuantitativa los resultados se encuentran dentro de los límites establecidos.

En este trabajo se puede observar que todos los fármacos analizados en sus distintas formas farmacéuticas se encuentran dentro de las especificaciones señaladas.

Con respecto al costo, los antihistamínicos más comunes son de bajo precio y como se pretende formar un cuadro básico de medicamentos en el Hospital Universitario de Puebla, las distintas formas farmacéuticas que contienen el principio activo: Maleato de Clorfeniramina con el nombre comercial Cloro-Trimetón R cuyo costo es bajo, se puede utilizar omitiendo otros productos que contienen el mismo principio activo con un precio más elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connors. K.A. "Curso de Análisis Farmacéutico", Ed. Reverté, S.A 1980
- 2.- Pradeu, D., " Análisis Químico Farmacéutico", Ed. Limusa S.A 1998
- 3.-British Phamacopoeia, vol, I, vol II, 2001
- 4.-The United States Pharmacopoeia 2003
- 5.- Secretaria de Salud, Farmacopea, Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 8^a Ed., 2004
- 6.-Regminton, Farmacia, XIX, 1995
- 7.-Goodman & Gilman, " Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Ed. Mc Graw Hill, undécima edición.
- 8.- USP XX