



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ANÁLISIS DE CÁPSULAS BLANDAS DE BENZONATATO.
DESARROLLO DE UNA PRÁCTICA COMO PROPUESTA
PARA EL LABORATORIO DE ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

HUGO ENRIQUE MIRANDA MONDRAGÓN



MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

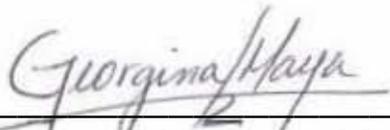
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Prof.:	Georgina Margarita Maya Ruiz
Vocal	Prof.:	María del Socorro Alpizar Ramos
Secretario	Prof.:	Honorio Fuentes Sixtos
1er. Suplente	Prof.:	Pedro Salvador Valadez Eslava
2do. Suplente	Prof.:	Raúl Lugo Villegas

Sitio donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, UNAM.
Laboratorio 1 – E. Edificio “A”.



Prof.: Georgina Margarita Maya Ruiz

ASESOR DEL TEMA



Hugo Enrique Miranda Mondragón

SUSTENTANTE

Agradecimientos

Gracias a Dios por prestarme a una hermosa familia que me apoya en todo momento, gracias por haberme dado licencia de llegar hasta donde he llegado y haber terminado este trabajo.

Gracias a mi padre José Miranda por darme un ejemplo de constancia y responsabilidad y que aunque estamos distanciados se que contamos uno con el otro.

Gracias a mi madre Gregoria Mondragón por haberme dado todo lo que estaba a su alcance y también por lo que no estaba en sus manos, por ayudarme a recorrer este camino juntos con mucha paciencia, por alentarme a continuar, por compartir aquellas noches de desvelo, por todo lo que me diste; este trabajo es por ti y para ti madre.

Gracias a mis hermanos Humberto Miranda y Susana Miranda por aquellos momentos de regocijo, por los de enfado, por su bondad y apoyo que me brindan.

Gracias a la profesora Georgina Maya por tanta paciencia en la realización de este trabajo y por ser parte de mi formación profesional.

Gracias a aquellos profesores que me compartieron de su experiencia durante todos mis estudios.

Gracias a todos mis compañeros y amigos, que voluntaria e involuntariamente me apoyaron durante mi estancia en la facultad.

ÍNDICE

1.0 Objetivos.	1
2.0 Introducción.	2
3.0 Generalidades.	
3.1. Información general sobre formas de dosificación.	4
3.2. Información general sobre cápsulas.	
3.2.1. Definición.	6
3.2.2. Descripción.	6
3.2.3. Ventajas.	6
3.2.4. Desventajas.	8
3.2.5. Tipo de cápsulas.	8
3.2.6. Operaciones en la elaboración de las cápsulas.	
3.2.6.1. Cápsulas de gelatina dura (CGD).	9
3.2.6.2. Cápsulas de gelatina blanda (CGB).	9
3.2.7. Control de calidad en las cápsulas.	10
3.2.8. Comparativa entre cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda.	12
3.3. Monografía del principio activo Benzonatato.	
3.3.1. Nombre químico y sinónimos.	13
3.3.2. Nombre genérico.	13
3.3.3. Nombre comercial.	13
3.3.4. Fórmula condensada.	13
3.3.5. Fórmula desarrollada.	13
3.3.6. Masa Molecular.	14
3.3.7. Descripción.	14
3.3.8. Solubilidad.	14
3.3.9. Preparación.	14
3.3.10. Familia Química.	14
3.3.11. Índice de refracción.	14
3.4. Información Médica.	
3.4.1. Indicaciones terapéuticas.	15
3.4.2. Farmacocinética y farmacodinamia en humanos.	15
3.4.3. Mecanismo de acción.	16

3.4.4. Contraindicaciones.	16
3.4.5. Precauciones.	16
3.4.6. Reacciones secundarias o adversas.	17
3.4.7. Interacciones medicamentosas y de otro género.	17
3.4.8. Precauciones y relación con efectos carcinogénicos, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.	17
3.4.9. Dosis y vía de administración.	17
3.4.10. Sobredosificación.	18
3.4.11. Presentaciones comerciales.	18
4.0 Desarrollo Experimental.	
4.1. Descripción.	20
4.2. Contenido neto promedio.	22
4.3. Ensayo de identidad.	25
4.4. Uniformidad de dosis.	31
4.4.1. Variación de masa.	32
4.5. Desintegración.	33
4.6. Valoración.	36
4.6.1. Metodología empleando cloroformo.	40
4.6.2. Metodología empleando agua.	41
5.0 Resultados y Discusión.	46
5.1. Descripción.	47
5.2. Contenido neto promedio.	49
5.3. Ensayo de identidad.	51
5.4. Uniformidad de dosis.	
5.4.1. Variación de masa.	52
5.5. Desintegración.	55
5.6. Valoración.	
5.6.1. Metodología empleando cloroformo.	56
5.6.2. Metodología empleando agua.	57
6.0 Conclusiones.	61
7.0 Bibliografía.	62
8.0 Anexos.	64

1.0 OBJETIVOS:

- Desarrollar una práctica para el laboratorio de la asignatura “Análisis de Medicamentos”, considerando que sea sustentable su realización de acuerdo a la infraestructura de los laboratorios donde es impartida, además que, cumpla con los requisitos farmacopéicos y académicos del curso y área.
- Optimizar el uso de los reactivos reduciendo las cantidades de estos para disminuir el costo de la práctica, asegurando que la práctica arroje resultados confiables.
- Proporcionar hojas de seguridad con información básica de los reactivos empleados para la realización de la práctica.
- Proporcionar información útil acerca de los residuos generados y su disposición, ya que según la Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente; es quien genera el residuo el responsable de su disposición.
- Proporcionar una herramienta que apoye el aprendizaje de la enseñanza práctica de los alumnos que cursan la asignatura de Análisis de Medicamentos.

2.0 INTRODUCCIÓN:

La asignatura de Análisis de Medicamentos se imparte a estudiantes que cursan el octavo semestre de la carrera de Q. F. B., contemplando en el plan de estudios vigente 3 horas de teoría y 6 de laboratorio cada semana, con 12 créditos de valor curricular; en el nuevo plan de estudios 2006 – 1 cuenta con 4 horas de laboratorio por semana.

El presente proyecto es una propuesta para la implementación de una práctica alterna para el laboratorio de Análisis de Medicamentos. Lo diferente de esta opción es realizar el análisis farmacopéico de una forma farmacéutica distinta a las que plantea el programa de prácticas de laboratorio vigente.

Este trabajo contempla tanto las informaciones farmacopéicas así como la infraestructura con la que cuentan los laboratorios donde es impartida la asignatura (lab. 1 – E y lab. 1 – F de la Facultad de Química); siendo la infraestructura de estos laboratorios básica para el desarrollo del trabajo analítico, es justo mencionar que en ocasiones el material resulta inadecuado y/o insuficiente, dificultando la obtención de resultados confiables.

Acorde con los objetivos de la asignatura, este trabajo permitirá a los alumnos familiarizarse con el uso adecuado e interpretación correcta de la información oficial, relacionada con los procedimientos y métodos de análisis de medicamentos que se emplean a diario en la industria farmacéutica para el control de calidad de los mismos; sirviendo como un acercamiento al campo laboral propio de la carrera, esto es útil para la obtención del conocimiento, que permitirá enfrentar y solucionar los problemas que se presenten al trabajar con diferentes materias primas (principios activos) y formas farmacéuticas.

La elección de trabajar con cápsulas blandas de Benzonatato, es debido a que el fármaco es uno de los más representativos en esa forma de dosificación, de igual manera se presenta como una oportunidad para trabajar con un principio activo en estado líquido.

Aunado a esto, la realización de esta práctica emplea un método analítico ampliamente conocido por el estudiante basado en las interacciones entre la materia y una radiación electromagnética, aprovechando el fenómeno de absorción denominado espectrofotometría UV/visible por la región espectral donde se trabaja (200 nm – 800 nm).

Esta práctica pretende proveer la suficiente información desde la selección del material hasta el tratamiento de residuos generados durante la práctica, también proporcionará las hojas de seguridad de los reactivos empleados para llevar a cabo la práctica, lo que propiciará una formación analítica e integral para el estudiante.

La propuesta se encuentra estructurada de acuerdo a las revisiones hechas a las diferentes farmacopeas FEUM, USP y BP, que son las principales con las que cuentan los laboratorios y bibliotecas de la Facultad de Química. La práctica plantea un método alternativo para realizar la prueba de contenido de principio activo, pretendiendo con esto disminuir el costo de la práctica, siempre apegados a los objetivos de la asignatura y condiciones de los laboratorios, dejando como otra tarea a efectuar el validar dicha propuesta.

Se procura darle un enfoque de acercamiento hacia el ámbito de la industria como asegurador de calidad, ya que los análisis farmacopéicos se realizarán a las cápsulas blandas de Benzonatato de diferentes marcas para verificar su calidad bajo requerimientos oficiales, para que el alumno pueda tener su propio punto de vista sobre la calidad del producto.

Asimismo se trata de hacer discernir al alumno, que la contaminación del ambiente por parte de la industria farmacéutica es algo que también debemos atender, ya que el correcto manejo, confinamiento y disposición final de residuos, abarca desde su identificación, caracterización y clasificación hasta su almacenamiento o disposición final.

3.0 GENERALIDADES

3.1. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE FORMAS FARMACÉUTICAS^{1,2,3}:

Antes de comenzar a exponer acerca de las formas farmacéuticas se debe considerar su definición: forma farmacéutica, es la forma en que se expende el producto farmacéutico, mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad. Los fármacos raramente son administrados en su grado puro, estos generalmente forman parte de alguna formulación donde van acompañados de otros materiales: agentes supuestamente inactivos con funciones variadas pero específicas, conformando un preparado farmacéutico. Estos preparados reciben el nombre de formas de dosificación, que pueden ser de varios tipos dependiendo de las necesidades físicas y farmacéuticas de la formulación siendo así la forma final en que los pacientes reciben los medicamentos. La mayoría de los fármacos se administran frecuentemente por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos y las cápsulas. Los métodos empleados para su producción en gran escala requieren otros materiales además de los componentes activos: los excipientes que se incluyen en las formulaciones para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación del fármaco en el torrente sanguíneo, estos componentes supuestamente inertes, así como los métodos de producción empleados en algunos casos, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de los fármacos, por eso debe tenerse cuidado en la selección y evaluación de los excipientes y en los métodos de preparación, para tener la seguridad de que se cumplirán los objetivos de la liberación del fármaco y la eficacia terapéutica de los activos.

El desarrollo de las formas farmacéuticas ha obedecido básicamente a las siguientes razones:

- a) Protección del fármaco, a factores ambientales como el oxígeno o la humedad.
- b) Protección del fármaco al ácido gástrico después de la administración oral.
- c) Enmascarar tanto el sabor como el olor desagradable del fármaco.
- d) Conseguir preparaciones líquidas con sustancias que son insolubles.

- e) Extender la acción terapéutica del fármaco mediante mecanismos de liberación controlada.
- f) Optimizar la actividad terapéutica de fármacos de empleo tópico.
- g) Facilitar la inclusión de fármacos por vía rectal.
- h) Administración de fármacos dentro de tejidos corporales como el torrente sanguíneo.
- i) Mejorar la acción terapéutica mediante terapias de inhalación.

Para elegir que forma farmacéutica preparar y comercializar se deben tener al menos las siguientes consideraciones:

- La naturaleza de la enfermedad. Conocer que tratamiento es mejor si el sistémico o el local de acuerdo con evaluaciones clínicas.
- Vía de administración. Valorar si el padecimiento requiere una absorción rápida, lenta, corta o larga del fármaco, determinará la vía de administración y con esto la forma farmacéutica a emplear. Relacionado a esto también se considera si el paciente se encuentra consciente o en estado inconsciente que sólo algunas formas de dosificación pueden ser útiles.
- Edad del paciente. La edad influye decisivamente sobre las posibles formas farmacéuticas que pueden emplearse para la administración del principio activo, no todas las formas farmacéuticas son aceptadas o adecuadas para todo tipo de pacientes; no es lo mismo administrar un medicamento a niños menores de 3 años que adolescentes o adultos, para los primeros se opta por emplear formas líquidas como soluciones acuosas con sabor, jarabes o suspensiones, y dependiendo de la dosis requerida el volumen varía; para los demás, generalmente por comodidad se prefiere el uso de formas sólidas como cápsulas y comprimidos.
- La naturaleza del fármaco. Conocer la farmacocinética del fármaco, es decir: la Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (sistema LADME) del principio activo así como tener en mente las propiedades físicas y químicas del fármaco, nos ayudará a diseñar la forma farmacéutica recomendable.

3.2. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE CÁPSULAS

3.2.1. DEFINICIÓN^{1,3}:

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas, que consisten en cuerpos huecos (pequeños receptáculos), obtenidos por el moldeamiento adecuado de gelatina, pudiendo ser de textura dura o blanda dentro de los cuales se dosifican él o los principios activos y aditivos (excipientes) en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida.

Las cápsulas de gelatina blanda son preparados de películas de gelatina a las cuales se les ha agregado glicerina o algún polialcohol como el sorbitol, para ofrecer gelatina con módica elasticidad o apariencia plástica. Estas pueden tener diferentes formas, las de forma redonda comúnmente denominadas “perlas” se prestan para contener líquidos o preparaciones con vitaminas oleaginosas.

3.2.2. DESCRIPCIÓN^{1,4}:

Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación y se pueden volver a abrir con facilidad; las cápsulas blandas están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación (éstas no se pueden abrir después de haber sido selladas). Ambas se fabrican en varios tamaños y formas. Tanto las cápsulas duras como las blandas pueden ser de liberación prolongada, en el caso de las segundas, también se pueden presentar de tipo entérico. La cápsula de gelatina blanda fue inventada por Mothes, un farmacéutico francés, en 1813. La gelatina, por sus propiedades exclusivas, aún es el principal material de composición en la elaboración de las cápsulas, la cual se obtiene por hidrólisis del colágeno. Existen dos tipos de cápsulas: el tipo A deriva principalmente de un procesamiento ácido de la piel de los cerdos, y el tipo B se obtiene de huesos y piel de animales, por procesamiento alcalino; la mezcla de soluciones de gelatina se emplea para obtener diferentes viscosidades y resistencias según necesidades.

3.2.3. VENTAJAS^{4,5}:

- **Protección del fármaco:** Las cápsulas de gelatina son las únicas formas farmacéuticas en que el preparado farmacéutico se ingiere con su recipiente, resultando una protección desde el principio hasta el fin, ya que la cubierta protéica resguarda el contenido de forma singular, permitiendo con ello solucionar algunos problemas de estabilidad ante la oxidación, aunque no contra la humedad.
- **Propiedades organolépticas:** Además de la elegancia que estas puedan tener, es posible una selección de colores que las hacen más gratas a la vista, los fármacos con sabor desagradable son bien aceptados, y aquí pueden ya no ser insípidas si se les adiciona un agente aromático, además que con la saliva estas se tornan resbaladizas y provocan su fácil deglución.
- **Identificación:** Es posible identificar la naturaleza del medicamento dado en las cápsulas; evitando no solo errores durante la fabricación sino que también puede ayudar en el tratamiento de los pacientes, identificando su medicamento sólo por el color o forma de la cápsula.
- **Simple composición:** El contenido de las cápsulas queda reducido a muy pocos componentes, permitiendo controlar un poco más las posibles incompatibilidades.
- **Versatilidad:** Las cápsulas se pueden transportar de manera muy cómoda; útil para los pacientes ambulatorios.
- **Fácil administración;** ya que por su naturaleza se desplazan cómodamente por la garganta y el aspecto favorece la aceptación.
- **Biodisponibilidad:** La rápida desintegración de las cápsulas en el estómago liberan por ende con mayor rapidez al fármaco, provocando una absorción más rápida en comparación con los comprimidos.

3.2.4. DESVENTAJAS^{4,5}:

- Limitación de aplicaciones: Esta forma farmacéutica no es recomendable para pacientes en estado inconsciente, con trastornos en el tracto digestivo, para uso pediátrico y geriátrico y en ocasiones en pacientes con problemas mentales.
- Limitación de composición: No todos los fármacos pueden prepararse por este medio, es el caso de los líquidos capaces de reaccionar con la gelatina de la cubierta, disolviéndola: hacerla permeable y difundir a través de ella, asimismo no pueden dosificarse por encapsulamiento aquellos fármacos sólidos eflorescentes, delicuescentes o que forman un estado eutéctico.
- Uniformidad de peso: Los sistemas de llenado de las cápsulas sean manuales o mecánicos se encuentran sujetos a una serie de variables, que hacen laborioso el hecho de mantener el peso del contenido dentro de ciertos márgenes.
- Costo: Por lo general la confección de las cápsulas blandas, se encarga a proveedores externos y únicos, limitando la planeación y ejecución de la producción.
- Resistencia: Son sensibles a variaciones térmicas y sobre todo a las variaciones en la humedad del ambiente.

3.2.5. TIPO DE CÁPSULAS^{3,4,5}:

Prevalecen dos maneras de clasificar a las cápsulas:

- La primera es con base al tipo de terminado final de la cápsula, encontrando de este modo a: las cápsulas de gelatina dura o rígida (CGD) y las cápsulas de gelatina blanda o elástica (CGB).

- Una segunda clasificación de las cápsulas es tomando en consideración el mecanismo de liberación del fármaco contenido en las mismas, con base en esto, se tienen: cápsulas de liberación inmediata (desintegración y liberación del fármaco en menos de 45 minutos) y cápsulas de liberación controlada (desintegración rápida y disolución del fármaco lenta).

3.2.6. OPERACIONES EN LA ELABORACIÓN DE LAS CÁPSULAS:

3.2.6.1. CÁPSULAS DE GELATINA DURA (CGD)⁴:

En la manufactura de este tipo de cápsulas, se utiliza gelatina que cumpla los requerimientos farmacopéicos, el agua donde es mezclada la gelatina, colorantes, agentes opacificantes, aromatizantes, etc. (según necesidades); debe de ser purificada y libre de CO₂. La concentración y viscosidad final de la solución varían según la cápsula a producir, el espesor de la pared depende del tamaño, (las más grandes, al tener paredes más gruesas, requieren soluciones más viscosas).

Posteriormente la solución pasa a los moldes formadores del cuerpo y de la cabeza, que son unos pernos o agujas de acero inoxidable, que se sumergen en la solución de gelatina que se halla a una determinada temperatura, después de sumergirse se someten a rotación constante con el fin de repartir el gel de manera homogénea, a continuación entran a los hornos de secado donde al término de este paso se encuentran formados los cuerpos y las cabezas; estos a su vez son cortados a la medida deseada y ensamblados por un proceso mecánico; teniendo así cápsulas cerradas, que serán sometidas a una inspección por parte del área de aseguramiento de calidad.

3.2.6.2. CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA (CGB)⁴:

El inicio del uso de las cápsulas de gelatina blanda no fue fácil frente a los comprimidos y ante las cápsulas de gelatina dura, ya que su elaboración manual no se prestaba a la elaboración masiva.

Actualmente se cuenta con dos métodos para la manufactura de Cápsulas de Gelatina Blanda:

Proceso de la placa: Es el método más antiguo, y emplea juegos de moldes. Se extiende una lámina caliente de gelatina preparada sobre la placa inferior y se vierte el líquido sobre ella, se introduce cuidadosamente una segunda lámina de gelatina, posteriormente se coloca la parte superior del molde. El conjunto se pone en un equipo donde se aplica una presión para formar las cápsulas, que luego son lavadas con un solvente volátil.

Proceso de matrices rotativas: El proceso fue creado por Robert P. Scherer en 1933 y este consta de una unidad integral capaz de producir Cápsulas de Gelatina Blanda a partir de una masa de gelatina y de un material de llenado, líquido, semisólido o pasta insoluble en la gelatina; dos láminas continuas de gelatina convergen entre un par de matrices giratorias y una cuña de inyección. El llenado y sellado se producen como una operación dual y coincidente, cada uno hace presión sobre el otro de manera exacta, logrando la hermeticidad. Una vez finalizado el proceso, el departamento de aseguramiento de la calidad procede al muestreo y análisis del lote.

3.2.7. CONTROL DE CALIDAD EN LAS CÁPSULAS^{3,5}:

La elaboración de la forma farmacéutica cápsula requiere de una serie de controles tanto de las etapas de su elaboración, como también en producto terminado; la naturaleza de dichos controles es diversa, no es posible evaluar en detalle su importancia relativa o su trascendencia, pero de su descripción surge lo complejo de los controles de calidad de esta forma.

Como controles en proceso y farmacopéicos se encuentra que se deben de evaluar los siguientes parámetros:

- Propiedades organolépticas:
 - Apariencia visual
 - Color
 - Olor
 - Textura
 - Sabor

- Propiedades organolépticas del contenido:
 - Aspecto
 - Color
 - Olor
 - Sabor

- Características geométricas de la forma farmacéutica:
 - Forma
 - Impresión (logos y leyendas)
 - Dimensiones:
 - Diámetro
 - Eje mayor

- Características posológicas:
 - Uniformidad de peso
 - Contenido neto promedio
 - Uniformidad de dosis

- Características químicas:
 - Identidad del o los principios activos
 - Ensayo de las sustancias relacionadas y de degradación
 - Valoración del principio(s) activo
 - Contenido de agua en el principio activo

- Características de biodisponibilidad:
 - Tiempo de desintegración
 - Disolución del o de los principios activos

- Características de estabilidad:
 - Estabilidad del o de los fármacos
 - Estabilidad de la cápsula
 - Influencia de la temperatura
 - Influencia de la humedad

- Influencia de la luz
- Influencia del proceso y materiales de empaque
- Influencia del almacenamiento (normal y acelerado)

3.2.8. COMPARACIÓN ENTRE CÁPSULAS DE GELATINA DURA Y CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA^{4,5}:

Las diferencias esenciales son:

- La cápsula de gelatina blanda es una cubierta de gelatina blanda y globulosa más gruesa que las cápsulas de gelatina dura.
- Las cápsulas de gelatina blanda tienen una costura en el punto de cierre de las dos mitades y el contenido puede ser líquido, pasta o polvo.
- En la actualidad podemos encontrar una gran variedad de tamaños y formas para las cápsulas de gelatina blanda, las tradicionales perlas (redondas), ovoides, tubulares, elípticas, simulando bolos de boliche u otra forma, a diferencia de las cápsulas de gelatina dura que mantienen la forma tradicional.
- Las cápsulas de gelatina blanda compartiendo las ventajas de las duras tienen algunas adicionales, la principal, es la exactitud posológica.
- La hermeticidad y la protección que brinda una cubierta de gelatina de mayor espesor, es significativamente superior ya que se asegura una mejor conservación del contenido durante el tiempo de anaquel.
- Además la cubierta de las cápsulas de gelatina blanda tienen una composición más compleja que las CGD, los componentes fundamentales son gelatina, agua y plastificante, este tercero denominado así por proveer la elasticidad, y puede ser: glicerina, sorbitol u otro poliol.

3.3. MONOGRAFÍA DEL PRINCIPIO ACTIVO BENZONATATO:

3.3.1. NOMBRE QUÍMICO Y SINÓNIMOS^{6,7,8}:

- p-(Butilamino) benzoato de 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxaocacosan-28-ilo.
- Éster del ácido 2,5,8,11,14,17,20,23,26-nonaoxaocacosan 28-il, 4 (butilamino) benzoico.
- Nonaetilenglicol monometil éter-p-n-butilaminobenzoato.
- Benzonatina

3.3.2. NOMBRE GENÉRICO⁷:

Benzonatato.

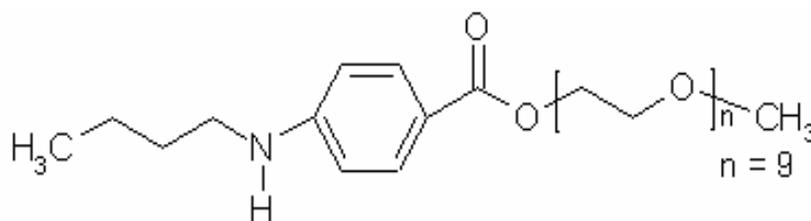
3.3.3. NOMBRE COMERCIAL⁹:

- BRONPAX[®]. antitusivo. Cápsulas, SCHERING-PLOUGH.
- VELPRO[®]. antitusivo. Perlas, ALPHARMA.
- TESALON[®]. antitusivo. Perlas, Supositorios, NOVARTIS.
- TUSITATO[®]. antitusivo. Perlas, IVAX.

3.3.4. FÓRMULA CONDENSADA⁷:

(C₃₀H₅₃NO₁₁)

3.3.5. FÓRMULA DESARROLLADA⁷:



3.3.6. MASA MOLECULAR⁷:

M.M. 603,75

3.3.7. DESCRIPCIÓN^{4,7}:

Líquido viscoso, transparente, amarillo pálido, con un ligero olor característico y sabor amargo, seguido de una sensación de entumecimiento.

3.3.8. SOLUBILIDAD^{7,8}:

Fácilmente soluble en cloroformo, alcohol o benceno, y casi en todos los solventes orgánicos excepto en hidrocarburos alifáticos; miscible en agua en todas proporciones.

3.3.9. PREPARACIÓN⁴:

El etil *p*-(butilamino) benzoato es transesterificado con una fracción éter monometílico de polietilenglicol en solución de metóxido de sodio en metanol. El éster crudo es purificado por extracción de su solución bencénica con solución de carbonato de sodio; el éster es retenido por el benceno. Patente de los Estados Unidos 2.714.606.

3.3.10. FAMILIA QUÍMICA⁴:

Éster carboxílico aromático.

3.3.11. ÍNDICE DE REFRACCIÓN⁸:

Entre 1,509 y 1,511 a 20 °C.

3.4. INFORMACIÓN MÉDICA:

3.4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS^{4,9}:

Antitusivo (Antitusígeno).

- Tos irritante seca debida a diversas causas y bronquitis de etiología diversa.
- Tos irritante asociada con afecciones broncopulmonares y pleuropulmonares, como neumonía, pleuritis, tuberculosis pulmonar, neumoconiosis y tumores de las vías respiratorias.

3.4.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS^{4,9}:

El Benzonatato actúa periféricamente al anestesiar los receptores de estiramiento localizados en las vías respiratorias, pulmones y pleura “receptores de la tos”; amortiguando su actividad y por tanto, reduciendo el reflejo de la tos desde su origen. También suprime la transmisión del flujo de la tos por un mecanismo central, a nivel de la médula.

En estudios realizados se ha visto también que tiene actividad anestésica cuando se aplica tópicamente sobre las mucosas. Comienza su actividad en los pulmones 15 ó 20 minutos después de la administración y su efecto dura de 3 a 8 horas. El Benzonatato no tiene efectos inhibidores sobre los centros respiratorios a las dosis recomendadas. Está relacionado con la tetracaína, se considera que su potencia antitusígena es esencialmente la misma que la codeína cuando se evalúa experimentalmente frente a la tos inducida en animales y en el hombre; pero es menos eficaz que la codeína contra la tos que se asocia con enfermedad clínica.

El Benzonatato es bien tolerado en la dosis terapéutica de 100 mg cada 8 h.

Su eliminación es principalmente por excreción urinaria, vía metabolitos.

3.4.3. MECANISMO DE ACCIÓN^{4,9,10}:

Está relacionado con la tetracaína y reduce el reflejo de la tos en su origen por anestesia de los receptores de estiramiento de las vías respiratorias, los pulmones y la pleura, comienza a actuar a los 15 ó 20 minutos y su efecto dura alrededor de 3 a 8 horas. Aunque su potencia antitusígena es esencialmente la misma que la de la codeína.

Bloquea los conductos de sodio y reducen su entrada a la célula, por tanto impiden la despolarización normal de la membrana y bloquean la conducción del potencial de acción, este efecto ocurre al lado del citoplasma de la membrana. Dado que la molécula del fármaco debe de atravesar los lípidos de la membrana para alcanzar el citoplasma, se esperaría que la forma más soluble en lípidos (no ionizada) alcance concentraciones intracelulares eficaces con más rapidez que la forma ionizada. Por otra parte, una vez dentro de la membrana, la forma ionizada aparecerá como una identidad de bloqueo más eficaz, por lo tanto, las dos formas del agente, ionizada y no ionizada, tienen parte en la aproximación al receptor y el logro del efecto. La afinidad del sitio receptor dentro del conducto de sodio por el Benzonatato es una función del estado del conducto es decir: si está en reposo, abierto o inactivado, y por tanto, sigue las mismas reglas de dependencia de uso y dependencia de potencial que se describen para los agentes arrítmicos bloqueadores de conductos de sodio.

3.4.4. CONTRAINDICACIONES^{4,9}:

Si las cápsulas se dejan disolver en la boca, ejercen un efecto anestésico local que para algunos pacientes es desagradable.

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa y/o a sustancias relacionadas (anestésicos locales del tipo de la procaína).

3.4.5. PRECAUCIONES⁹:

Las perlas de Benzonatato se tragarán enteras y no deben triturarse ni masticarse, pues de lo contrario se produce una insensibilidad en la cavidad bucofaríngea.

3.4.6. REACCIONES SECUNDARIAS O ADVERSAS^{4,9}:

En casos aislados se han reportado prurito y erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales leves como náusea y dolores abdominales, sedación, dolor de cabeza y mareo. Alucinaciones visuales, confusión mental, constipación, congestión nasal, sensación de ardor de los ojos y entumecimiento u opresión en el pecho.

3.4.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO⁹:

El uso frecuente del Benzonatato puede potenciar los efectos de medicamentos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC).

3.4.8. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS CARCINOGENICOS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD⁹:

No se dispone de datos sobre efectos teratogénicos obtenidos en experimentos con animales ni de las experiencias terapéuticas recogidas durante muchos años, no se tienen indicios de que tenga una influencia nociva sobre el desarrollo embrionario y/o fetal.

3.4.9. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN⁹:

Perlas: Oral.

Dosis: Cada cápsula contiene:

Benzonatato.....100 mg.

Excipiente, c. b. p.....1 perla.

Modo de empleo:

Niños mayores de 12 años: Una perla cada 8 horas al día.

Adultos: 1 ó 2 perlas cada 8 horas al día.

Las perlas no se deben masticar y se tomarán con líquido.

3.4.10. SOBREDOSIFICACIÓN^{4,9}:

Es limitada la información disponible acerca de la sobredosificación. Por ello, no está bien definida la sintomatología específica en caso de sobredosis.

Se han reportado los síntomas siguientes: Anestesia bucofaríngea (cuando las perlas se mastican o disuelven en la boca), vértigos, náusea, "sensación de embriaguez", choque anafiláctico y fallo respiratorio, inquietud, temblores y en ocasiones convulsiones.

Tratamiento: Debido a la experiencia limitada, no se conocen medidas específicas. No existe un antídoto. Las medidas generales consisten en lavado gástrico y aplicación de carbón activado.

Precaución: Dado que están deprimidos los reflejos de la tos y las náuseas, se prestará atención especial a la protección contra la aspiración del contenido gástrico o de materias administradas oralmente.

Se recomienda un tratamiento sintomático y vigilar estrechamente las funciones vitales del paciente.

3.4.11. PRESENTACIONES COMERCIALES:

Caja con 20 perlas, 100 mg c/u para venta al público.

4.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL.

4.1. DESCRIPCIÓN^{4,7}:

Fundamento:

De manera general, realizar una descripción de las cápsulas de Benzonatato antes de realizar cualquier otro análisis nos ayuda a describir las propiedades físicas del producto con el que se trabajará; de esta manera podemos establecer algunas medidas particulares sobre el procedimiento a realizar; además de que los resultados de esta, comparados con la literatura nos dice si estamos trabajando con el material conveniente.

Material:

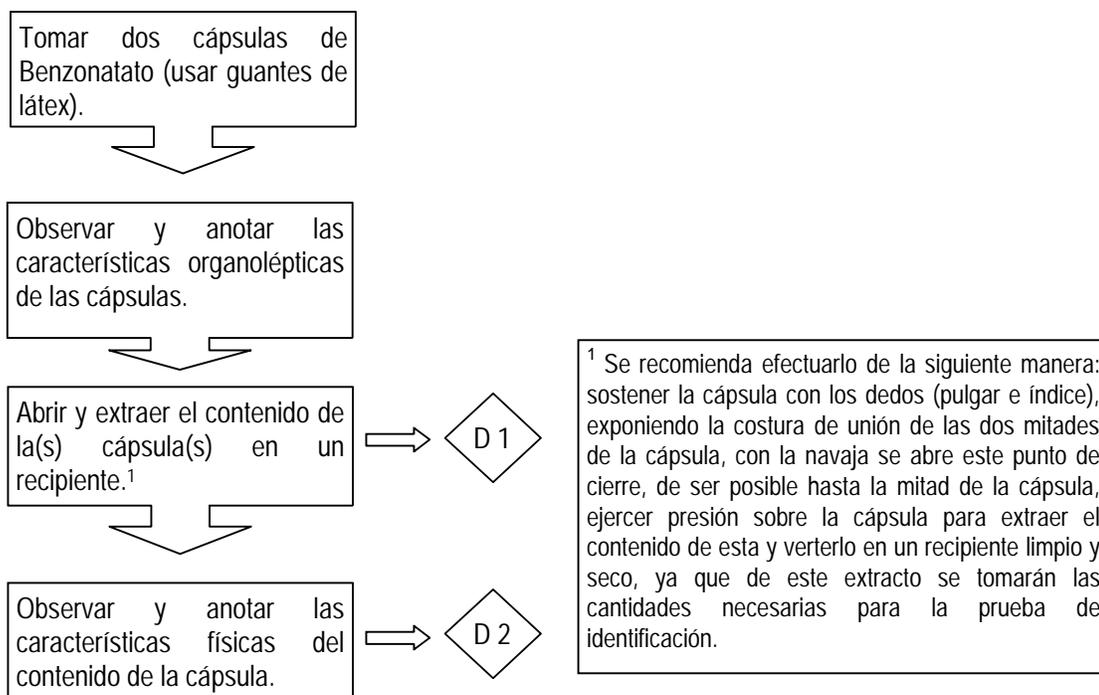
Cápsulas de Benzonatato.

1 frasco vial (limpio y seco).

1 manguillo con navaja o bisturí.

1 par de guantes de látex.

Procedimiento:



Tratamiento de residuos

<i>Residuo</i>	<i>Contenido</i>	Tratamiento
 D1	Cápsulas de gelatina blanda.	Disolverlas en solución ácida (pH 3 – 4), neutralizar y desechar al drenaje.
 D2	Benzonatato M. P. (P. A.)	Usar para efectuar la prueba de identificación y el resto diluirlo con agua, llevar a pH 7 y desechar por el drenaje con abundante agua.

4.2. CONTENIDO NETO PROMEDIO¹⁴:

Fundamento:

Esta prueba es una herramienta que nos ayuda a evaluar el control que se tuvo en la etapa de llenado durante la producción de las cápsulas; ésta generalmente consta de tomar una muestra estadísticamente representativa de cápsulas del lote producido y sólo tiene sentido si el lote es homogéneo; de hecho sólo es estadística.

Material:

Cápsulas de Benzonatato.

1 espátula.

1 manguillo con navaja o bisturí.

1 par de guantes de látex.

1 pinzas de disección.

1 piseta.

1 tijeras.

1 vaso de precipitados de 50 mL.

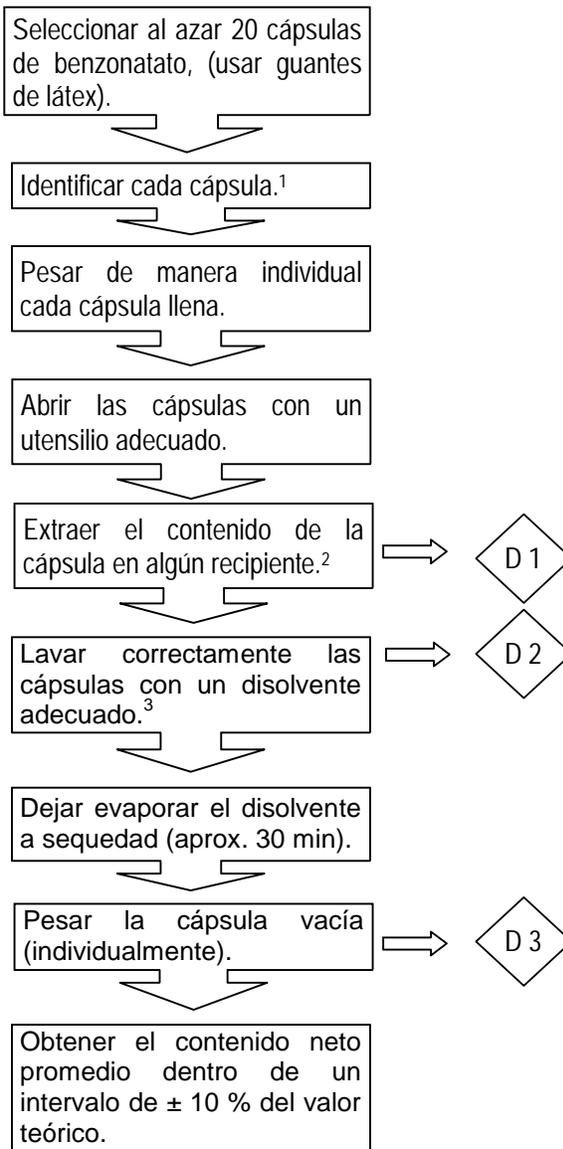
1 vidrio de reloj.

Reactivos:

Acetona R. A.

Equipo:

Balanza Analítica.

Procedimiento:

¹ Para la identificación de las cápsulas, se le puede asignar un número a un lado del receptáculo que las contiene con un marcador de tinta indeleble.

² Se trabajará con las mismas cápsulas para uniformidad de dosis, realizando los ajustes necesarios para este último. El contenido extraído se puede emplear según se requiera para el ensayo de identidad de Benzonatato (en cantidades necesarias).

³ Para el lavado de las cápsulas, la práctica sugiere que el disolvente sea 2-propanona (acetona), alrededor de 50 mL por enjuague de las 20 cápsulas.

Tratamiento de residuos:

<i>Residuo</i>	<i>Contenido</i>	Tratamiento
 D 1	Benzonatato (P. A.).	Diluirlo con agua, llevar a pH 7 y desechar por el drenaje con abundante agua (en el caso del sobrante).
 D 2	Trazas de Benzonatato y acetona.	Destilar y purificar la acetona (si la cantidad a recuperar es significativa), el residuo se lleva a pH 7 y se puede desechar por el drenaje.
 D 3	Cápsulas de gelatina blanda.	Disolverlas en solución ácida (pH 3 – 4), neutralizar y desechar al drenaje.

4.3. ENSAYO DE IDENTIDAD⁷:

B. MGA 0361: Espectrofotometría ultravioleta y visible.

Fundamento:

Desde hace mucho tiempo, las propiedades de la luz en la región UV/visible y las respuestas de numerosos compuestos a esas longitudes de onda se consideran un conocimiento útil para la identificación y sobre todo para el análisis cuantitativo de las moléculas con actividad terapéutica¹⁴.

La espectrofotometría consiste en la medida de la absorción, por las diferentes sustancias, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática. La banda espectral empleada en las mediciones descritas a continuación se extiende desde las cortas longitudes de onda de la zona ultravioleta hasta la zona visible del espectro, inclusive. El intervalo espectral puede considerarse como si estuviera constituido por dos zonas: la ultravioleta (190 nm – 380 nm) y la visible (380 nm – 780 nm). La espectrofotometría en la zona visible del espectro (antes conocida como colorimetría) es la medida de la absorción de la luz visible, que generalmente no es monocromática pero que se selecciona mediante el empleo de filtros pigmentados o de interferencia. Los espectros ultravioleta y visible de una sustancia no tienen, en general, un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas y en el caso de muchas sustancias, constituyen un medio útil adicional de identificación.

La energía de un haz radiante disminuye en relación con la distancia que viaja a través de un medio absorbente. También disminuye en relación con la concentración de iones o moléculas absorbentes presentes en el medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que es transmitida.

La disminución de la energía de radiación monocromática que pasa a través de un medio absorbente homogéneo, se establece cuantitativamente por la ley de Beer:

$$A = abc = \log_{10} (1/T)$$

Donde:

A = Absorbancia: logaritmo en base 10 del inverso de la transmitancia (T). Entre los términos descriptivos usados anteriormente se incluyen densidad óptica y extinción.

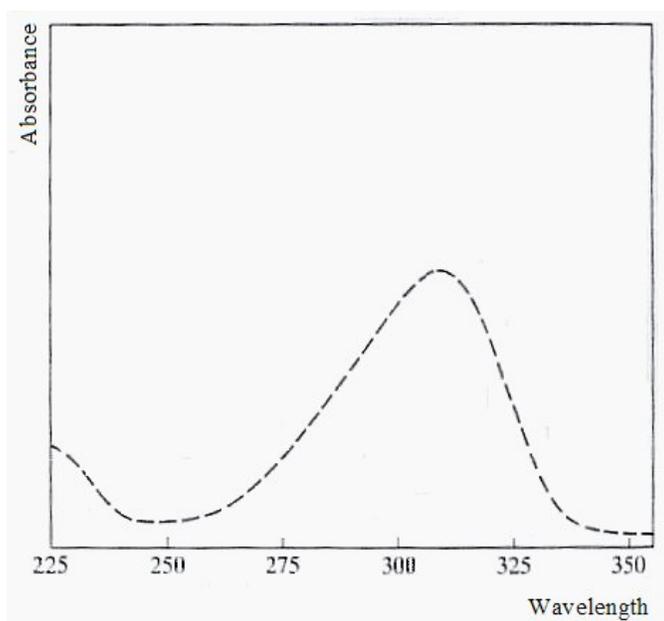
a = Absortividad: cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), y la longitud de la trayectoria de la energía luminosa (b).

b = Longitud de la trayectoria de la energía luminosa expresada en centímetros.

c = Concentración de la sustancia expresada en gramos por litro.

T = Transmitancia: cociente de dividir la energía radiante transmitida por la sustancia presente en el medio entre la energía radiante incidente

Figura 1. Espectro UV de Benzonatato¹⁵.



Espectro UV del Benzonatato en etanol, se reporta pico máximo a 308 nm $A_{1\%}^{1\text{cm}} = (473 c)$.
 $A_{1\%}, 1 \text{ cm} = 473$

Material:

Cápsulas de Benzonatato.¹
1 espátula.
1 frasco vial limpio y seco.²
1 manguillo con navaja o bisturí.
2 naves para pesar.
2 matraces volumétricos de 50 mL.
3 matraces volumétricos de 100 mL.
1 par de guantes de látex.
1 pinzas de disección.
2 pipetas Pasteur con bulbo.
1 pipeta volumétrica de 5 mL.
1 pipeta volumétrica de 10 mL.
1 piseta.
1 propipeta.

Reactivos:

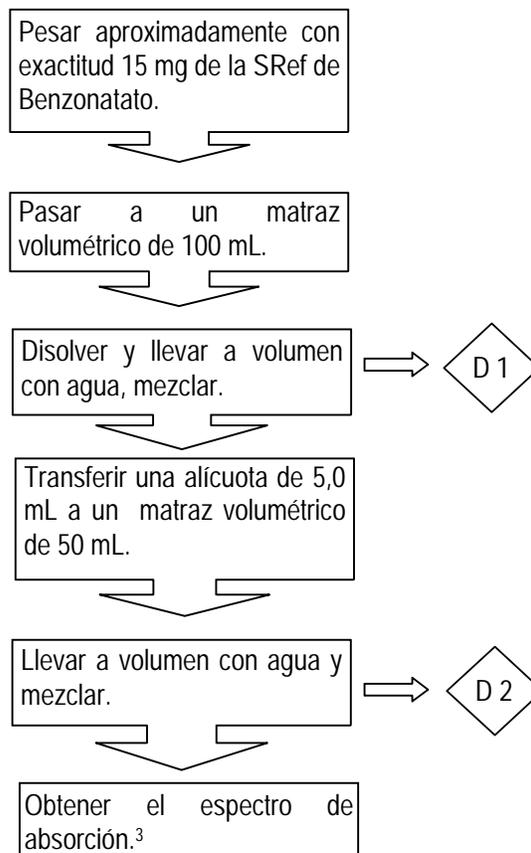
SRef. de Benzonatato.
Agua destilada.

Equipo e instrumentos:

Balanza Analítica.
Espectrofotómetro Vis – UV.
1 par de celdas de cuarzo.

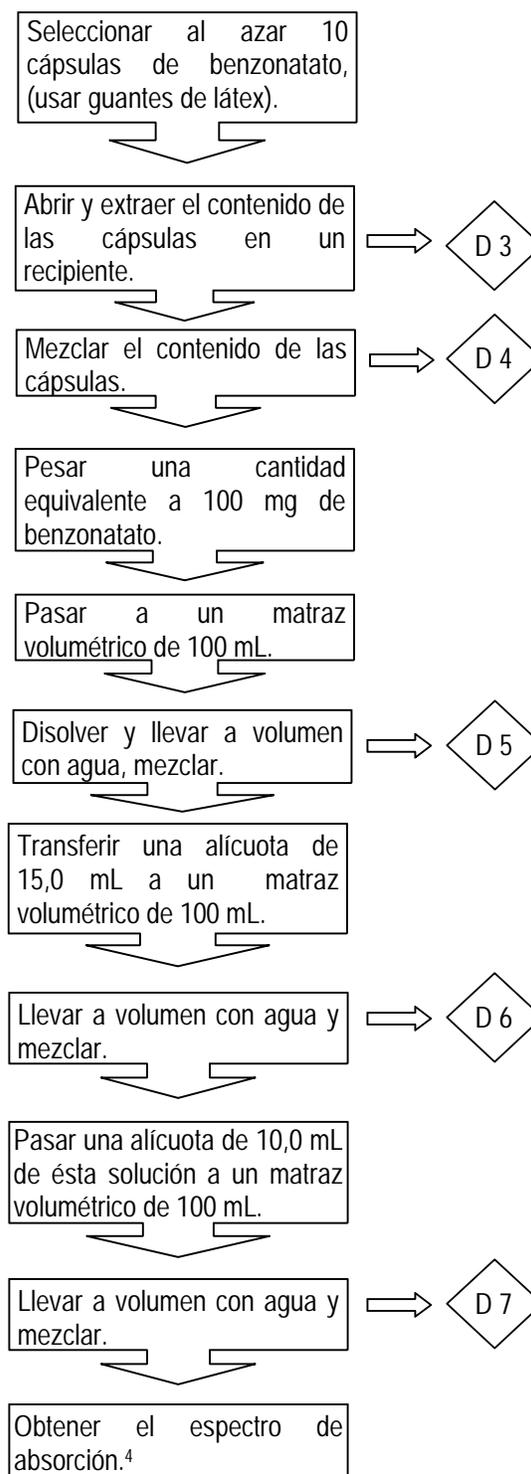
¹ Dos de estas cápsulas pueden ser las que ya se vaciaron para determinar el punto de descripción (4.1).

² El frasco es el mismo que se empleó en el apartado de descripción.

Procedimiento:Preparación de la solución de referencia:

³ Obtener el espectro de absorción en región ultravioleta (190 – 380 nm), de ambas soluciones (muestra y referencia) en celdas de 1 cm y utilizando agua como blanco. (Concentración de la referencia: 15 µg/mL).

El espectro de la preparación de la muestra corresponde con el de la preparación de referencia.

Preparación de la solución de muestra

⁴ Obtener el espectro de absorción en región ultravioleta (190 – 380 nm), de ambas soluciones (muestra y referencia) en celdas de 1 cm y utilizando agua como blanco. El espectro de la preparación de la muestra corresponde con el de la preparación de referencia.

Tratamiento de residuos:

<i>Residuo</i>	<i>Contenido</i>	Tratamiento
D 1	Solución acuosa de Benzonatato.	Llevar a pH 7 y desechar por el drenaje con abundante agua.
D 2	Solución acuosa de Benzonatato.	Reunir con D 1.
D 3	Cápsulas de gelatina blanda.	Disolverlas en solución ácida (pH 3 – 4), neutralizar y desechar al drenaje.
D 4	Benzonatato M. P. (P. A.).	Diluirlo con agua, y reunirlo con D 1.
D 5	Solución acuosa de Benzonatato.	Reunir con D 1.
D 6	Solución acuosa de Benzonatato.	Reunir con D 1.
D 7	Solución acuosa de Benzonatato.	Reunir con D 1.

4.4. UNIFORMIDAD DE DOSIS^{4,7}:

MGA 0299: Uniformidad de dosis – cápsulas blandas.

Fundamento:

La prueba de uniformidad de dosis consiste en la comprobación de la cantidad de activo por unidad de dosis.

La prueba de uniformidad de dosis según la FEUM 8^a. Edición, se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requisitos de éste Método General de Análisis (MGA), se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como aquellas que contengan dos o más ingredientes activos a menos que se especifique otro método en la monografía individual.

El método de variación de masa se basa en la medición de la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea, la variación se expresa en términos de desviación estándar relativa. Este procedimiento se aplica cuando la forma farmacéutica por analizar contenga 50 mg o más de un principio activo, y si éste constituye el 50 % ó más de la masa total de la unidad de dosis. Este es aplicable a tabletas, tabletas recubiertas con una película, cápsulas blandas que no contengan suspensiones, cápsulas duras, sólidos, sólidos estériles y liofilizados en envases de dosis única como polvos sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, soluciones para inhalación, soluciones orales y jarabes en envase de dosis única.

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa está dentro de los límites establecidos. Este se puede aplicar a todas las formas farmacéuticas y es necesario para las tabletas recubiertas (grageas), con excepción de las tabletas recubiertas con una película y que

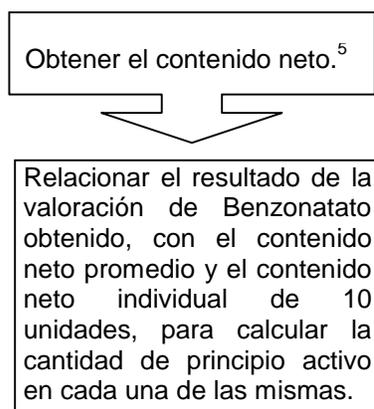
contengan al menos 50 mg o más de un principio activo y que constituya al menos el 50 % de la masa de la tableta, sistemas transdérmicos, suspensiones en envases de dosis única o en cápsulas blandas, supositorios, sólidos, sólidos estériles en envases de dosis única con sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas o cuando el principio activo se encuentre en la forma farmacéutica en menores proporciones que las establecidas para variación de masa.

Consideración: para el caso específico de las cápsulas blandas de Benzonatato, éstas por contener más de 50 mg de principio activo (100 mg) y representar más del 50 por ciento de la masa total de la unidad de dosis (100 %), la prueba de uniformidad de dosis se demostrará por el método de variación de masa, ya que además de cumplir con lo anterior, estas cápsulas blandas no contienen una suspensión. Además, la variación de masa puede aplicarse cuando el producto es una cápsula elástica blanda llena con un líquido, o cuando la cápsula de gelatina dura contiene 50 mg o más de un solo componente activo comprimido al 50 por ciento o más, por peso de la forma farmacéutica.

4.4.1. VARIACIÓN DE MASA:

Para determinar la uniformidad de dosis en una preparación de cápsulas blandas por este método se debe: seleccionar no menos de 30 unidades y proceder como se indica a continuación:

NOTA: se utilizan las mismas cápsulas empleadas en la prueba de contenido neto promedio.



⁵ Continuar como lo indica el punto 4.2 (peso bruto - peso cápsula vacía).

4.5. DESINTEGRACIÓN⁷:

MGA 0261: Desintegración – cápsulas de gelatina dura o blanda.

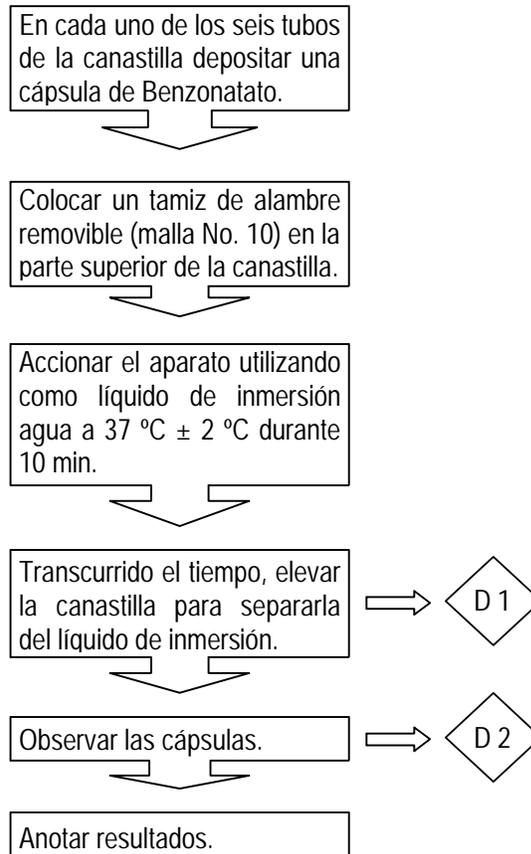
Fundamento:

La prueba de desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más que residuos insolubles de la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable. La desintegración no implica la solubilización completa de las cápsulas o aún de sus principios activos.

Descripción del aparato: (según el MGA 0261, FEUM 8^a. Edición, páginas 384 – 387).

La parte principal del aparato está constituida por un ensamblaje rígido que soporta seis tubos cilíndricos de vidrio. Cada tubo tiene una longitud de 77,5 mm \pm 2,5 mm y un diámetro interior de 21,5 mm; la pared tiene un espesor de 2 mm, aproximadamente. Los tubos se mantienen verticales mediante dos placas, separadas y superpuestas, de material plástico transparente, de 88 mm a 92 mm de diámetro y de 5 mm a 7 mm de espesor, atravesadas cada una por 6 orificios. Los orificios son equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre ellos. Bajo la placa inferior se fija un tamiz de acero inoxidable de malla 10 (con una apertura de malla de 1,8 mm a 2,2 mm) de 0,60 mm a 0,655 mm de diámetro. Las placas se mantienen en esta posición a una distancia de 77,5 mm por medio de un eje central de acero inoxidable de cerca de 180 mm cuyo extremo superior termina en una ranura que permite ensamblar la canastilla a un dispositivo mecánico regular a asegurar un movimiento vertical alternativo y regular sin desviación horizontal apreciable, cuya amplitud es de 53 mm a 57 mm. El número de desplazamiento completo, de ascenso y descenso, es de 29 a 32 por minuto. El aparato se coloca preferentemente en un vaso de precipitados de un litro o cualquier otro envase adecuado. El volumen del líquido en el envase debe de ser tal que, cuando el conjunto está en la posición más elevada, la rejilla metálica se encuentra por lo menos a 25 mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando el conjunto está en la posición más baja, la rejilla está por lo menos a 25 mm del fondo del recipiente, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido. Un dispositivo adecuado debe de mantener la temperatura del conjunto entre 35 °C y 39 °C.

Procedimiento:



Tratamiento de residuos:

<i>Residuo</i>	<i>Contenido</i>	Tratamiento
 D1	Solución acuosa de Benzonatato.	Llevar a pH 7 y desechar por el drenaje con abundante agua.
 D2	Cápsulas de gelatina blanda.	Disolverlas en solución ácida (pH 3 – 4), neutralizar y desechar al drenaje.

4.6. VALORACIÓN^{7, 2, 11}:

Fundamento: La valoración se emplea para determinar, la cantidad de principio activo por contenido neto promedio o cápsula. (Ver fundamento de espectrofotometría UV – Vis, en ensayo de identidad).

Es evidente que esta situación analítica va acompañada de otra técnica más, en este caso en particular se recurre a formación de complejos, conocida también como complejometría. Un complejo es una especie formada por la asociación de dos o más moléculas o iones interactuantes, para la formación de estos se debe de considerar:

- Un *sustrato*, *S*, es el interactuante cuyas propiedades físicas o químicas se observan experimentalmente.
- Un *ligando*, *L*, es el segundo interactuante, cuya concentración puede ser variada en forma independiente en un estudio experimental.
- Un *complejo*, es una especie de estequiometría sustrato-ligando definida que puede formarse en un proceso de equilibrio en solución y también puede existir en estado sólido.

El complejo debe de poseer algunas propiedades diferentes de las de sus componentes, de otro modo, no habría ninguna evidencia de su existencia. Una clasificación de los tipos de complejos esta basada en el tipo de enlace químico:

Complejos de coordinación: Complejos que se forman por enlaces coordinados en los que un par de electrones es transferido, en cierto grado, de un interactuante al otro. Los más importantes son los de coordinación metal-ion entre iones metálicos y bases.

Complejos moleculares: Complejos con interacciones no covalentes entre el sustrato y el ligando, estas fuerzas no covalentes obedecen a interacciones electrostáticas, de inducción y de dispersión incluyendo uniones de hidrógeno, transferencia de carga y efectos hidrófobos.

La formación de complejos de coordinación metal-ion aporta la base para este método analítico, en la cual, el ion metálico sirve como reactivo analítico y el ligando orgánico como tal (la muestra). En este caso en particular del Benzonatato, por ser un éster carboxílico

reacciona con la hidroxilamina para formar el ácido hidroxamínico correspondiente, se agrega un exceso de Fe (III) y éste forma un complejo de coordinación rojo-violeta con el ácido hidroxamínico; la concentración del complejo formado se determina por espectrofotometría.

Procedimiento:

Preparación de la referencia: Pesar 12,5 mg de la SRef de Benzonatato, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar. Esta solución contiene 500 µg/mL de Benzonatato.

Preparación de la muestra: Mezclar el contenido de un número de cápsulas equivalente a 500 mg de Benzonatato con 40 mL de cloroformo en un agitador de alta velocidad, pasar cuantitativamente la mezcla a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con cloroformo, mezclar y filtrar. Pasar una alícuota de 10,0 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, evaporar el cloroformo sobre un BV con ayuda de corriente de aire. Disolver el residuo y llevar al aforo con agua, mezclar.

Procedimiento: Pasar por separado a 3 tubos de ensayo, alícuotas de: 4,0 mL de la preparación de referencia, de la preparación de la muestra y de agua que servirá como blanco. Agregar sucesivamente a cada tubo, 1,0 mL de solución de clorhidrato de hidroxilamina 1 M y 1,0 mL de solución de hidróxido de sodio 3,5 N, mezclar después de cada adición. Dejar reposar los tubos durante 10 minutos exactamente, agregar a cada tubo 1,0 mL de solución de ácido clorhídrico 3,5 N, mezclar, agregar 1,0 mL de solución de cloruro férrico al 8 por ciento (m/v), mezclar. Dejar reposar los tubos durante 30 min exactamente, agitarlos suavemente 1 min para eliminar el aire atrapado y determinar la absorbancia en el rango visible de las preparaciones en celdas de 1 cm, a una longitud de onda de máxima absorbancia a 500 nm aproximadamente, usando el blanco para ajustar el aparato. Calcular la cantidad en miligramos de $C_{30}H_{53}NO_{11}$ (promedio), en el número de cápsulas tomadas por medio de la siguiente fórmula:

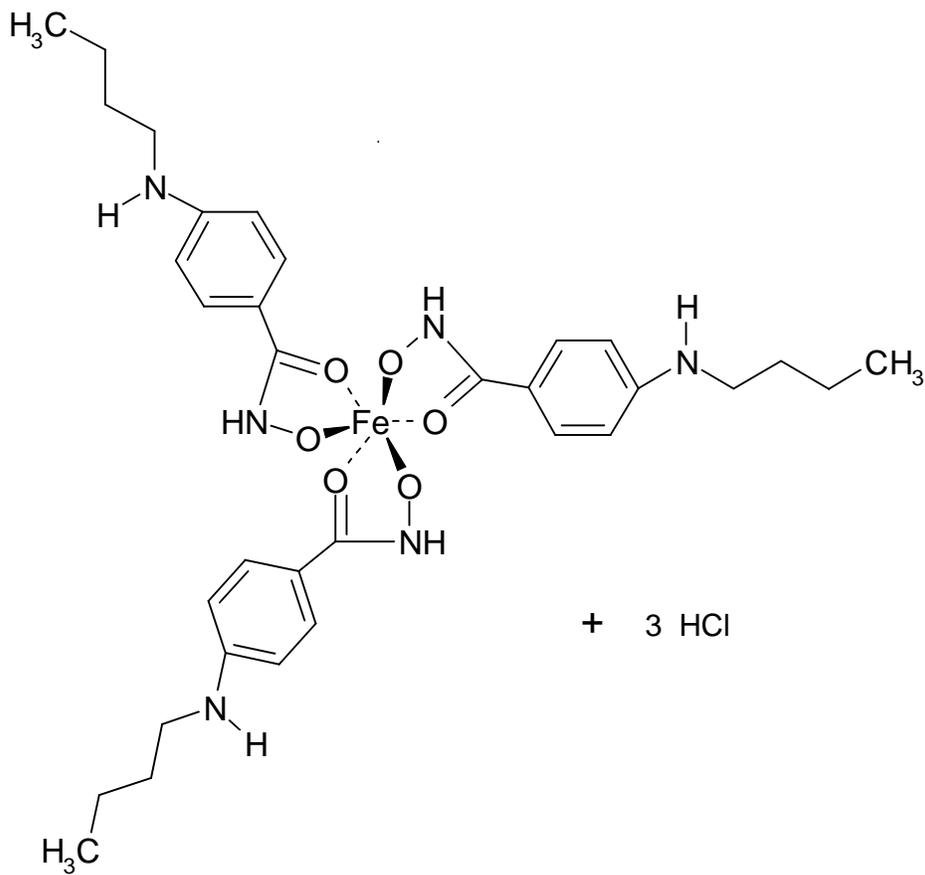
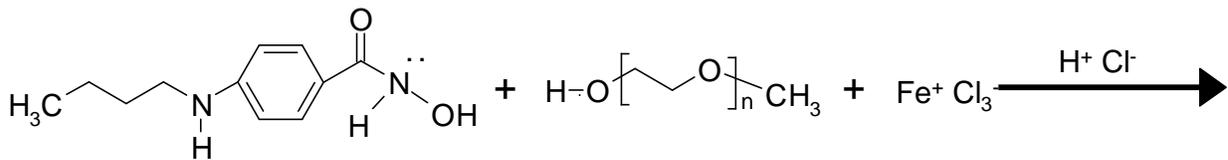
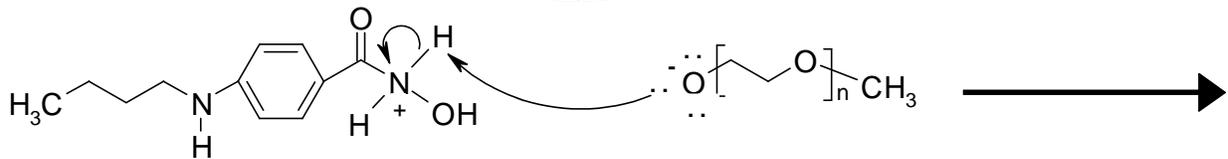
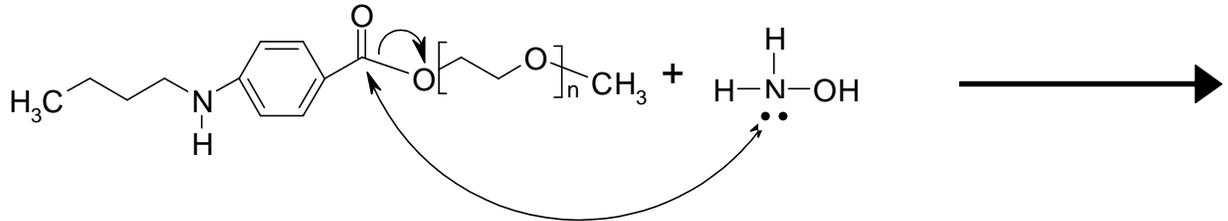
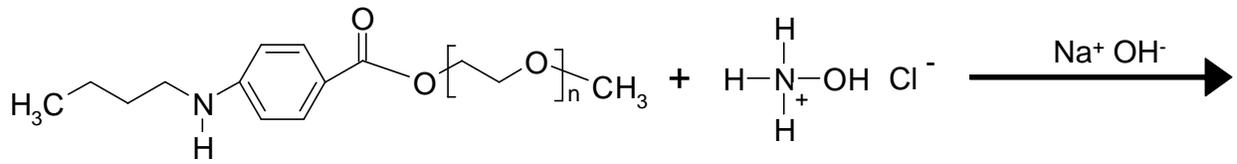
$$C(A_m/A_{ref})$$

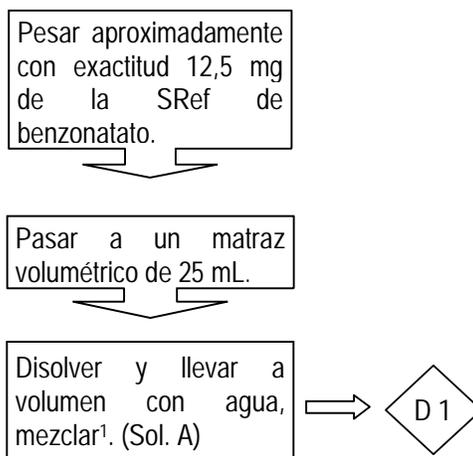
Donde:

C = Cantidad por mililitro de la preparación de la referencia;

A_m = Absorbancia de la preparación de la muestra.

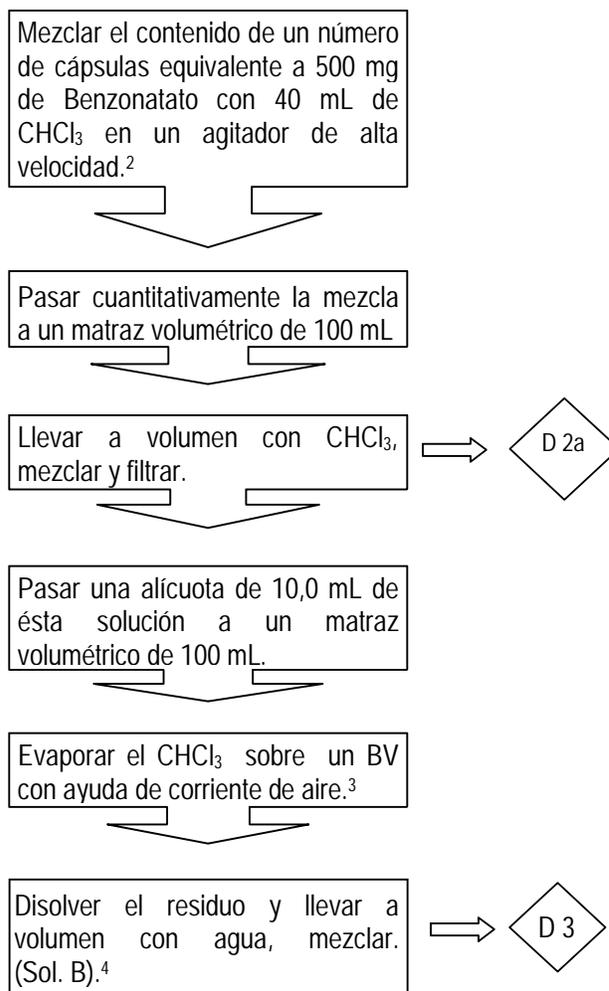
A_{ref} = Absorbancia de la preparación de la muestra.

Reacción:

Procedimiento para la prueba de valoración:Preparación de la solución de referencia

¹ Esta solución contiene 500 µg/mL de Benzonatato.

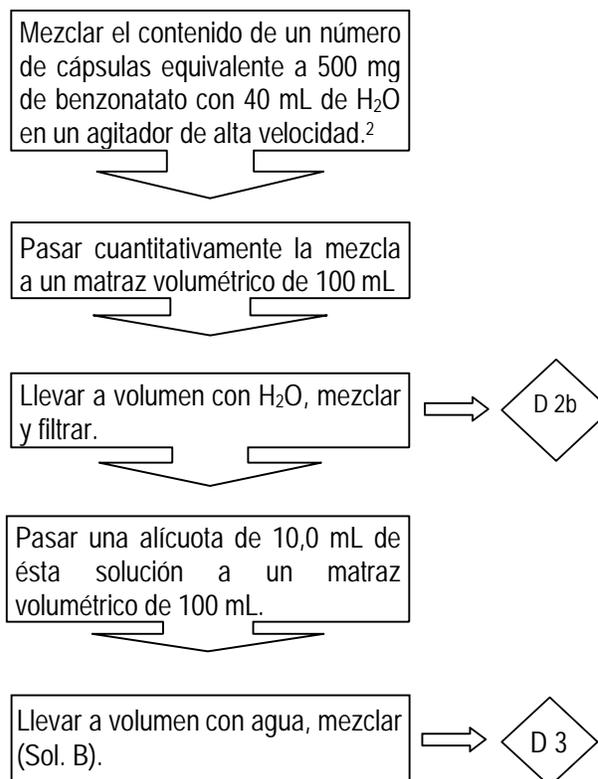
4.6.1. METODOLOGÍA EMPLEANDO CLOROFORMO:

Preparación de la solución de muestra (por duplicado)

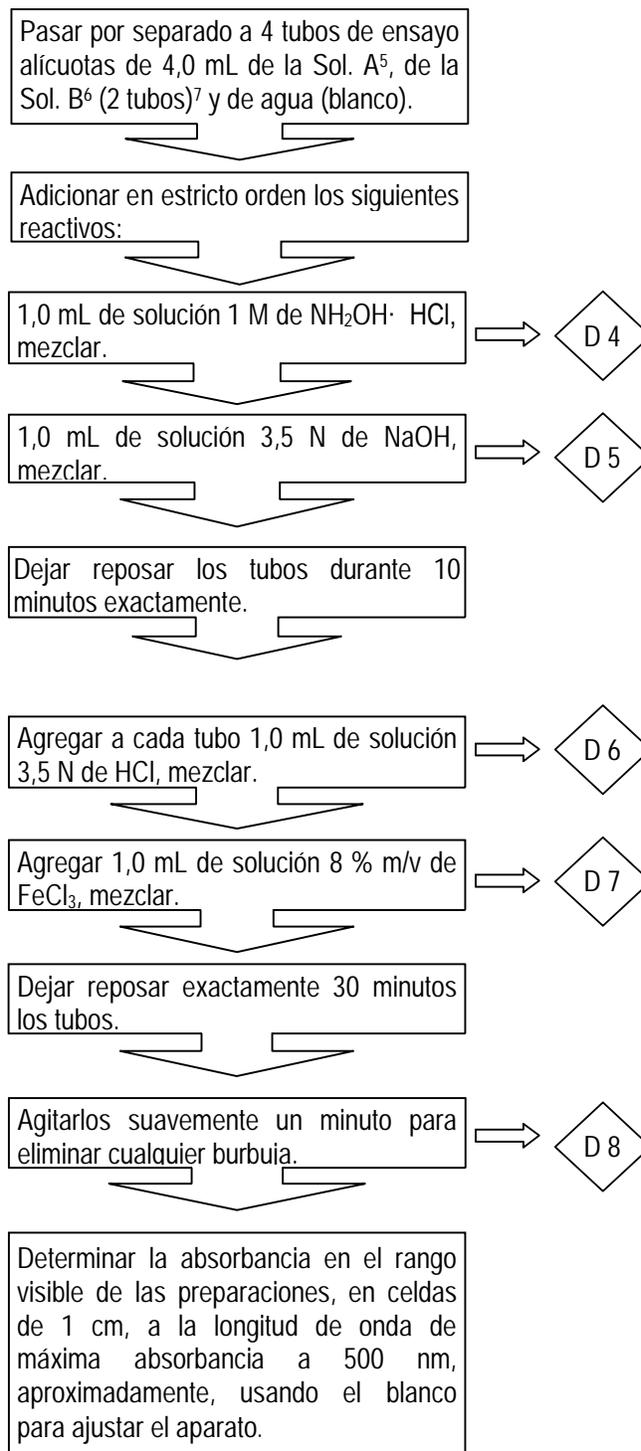
² En este caso, si existe un agitador adecuado para el interior del matraz, se puede agitar dentro del mismo matraz, y posteriormente extraer el agitador con un magneto más grande.

³ Se recomienda agitación continua mientras el CHCl_3 se evapora para acelerar el proceso.

⁴ La evaporación del cloroformo debe de ser total para evitar interferencia del disolvente.

4.6.2. METODOLOGÍA EMPLEANDO AGUA (*Método Alterno*):Preparación de la solución de muestra (por duplicado)

² En este caso, si existe un agitador adecuado para el interior del matraz, se puede agitar dentro del mismo matraz, y posteriormente extraer el agitador con un magneto más grande.

Tratamiento para el desarrollo de color (muestra de cualquier método):⁵ Sol. A = Sol. Ref.⁶ Sol. B = Sol. Muestra.⁷ Para realizar la prueba por duplicado.

Se recomienda trabajar empleando buretas, cada una conteniendo un reactivo, esto con el fin de ahorrar tiempo y mantener una mayor uniformidad en el tratamiento de las muestras, ya que con esto se disminuye el tiempo de adición de los reactivos en comparación con el uso de pipetas, así como sustituir los tubos de ensayo por pequeños matraces volumétricos de 25 mL o de volumen adecuado para la muestra.

Además, de acuerdo con la fórmula antes mencionada ($C(Am/Aref)$) para determinar la cantidad en miligramos de $C_{30}H_{53}NO_{11}$ (promedio), en el número de cápsulas tomadas, también podemos obtener el dato por unidad de dosis; el cálculo consiste básicamente en dividir los miligramos entre el número de cápsulas tomadas y en este caso en particular como el principio activo corresponde a 100 mg del contenido, la cantidad en miligramos equivale al porcentaje de Benzonatato por cápsula tomada.

De otra manera tenemos que el cálculo se puede realizar como sigue:

Ecuación 1. Determinación de contenido de Benzonatato.

$$\left(\frac{\text{Abs Mta.}}{\text{Abs Ref.}} \right) \left(\frac{12.5 \text{ mg SRef Bto}}{25,0 \text{ mL}} \right) \left(\frac{\% \text{ Bto}}{100} \right) \left(\frac{4 \text{ mL}}{8 \text{ mL}} \right) \left(\frac{100 \text{ mL}}{5 \text{ cáps.}} \right) \left(\frac{100 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \right) \left(\frac{8 \text{ mL}}{4 \text{ mL}} \right) = \frac{\text{mg Bto}}{\text{Cáp}} = \frac{\% \text{ Bto}}{\text{Cáp}}$$

Concentración de la referencia
Pureza Ref.
Concentración de la muestra

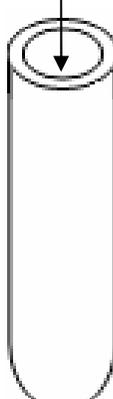
Donde:

Abs Mta: = Absorbancia de la muestra.

Abs Ref. = Absorbancia de la Sol. de Referencia.

Bto. = P. A. Benzonatato

Esquema Propuesto.

Intervalo entre cada adición (min)	4,0 mL de Agua	4,0 mL de Sol. Ref.	4,0 mL de Muestra	4,0 mL de Muestra (duplicado)
				
	Blanco	Ref.	M 1	M 2
t = 0	1,0 mL $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 1M	-----	-----	-----
t = 2,5	1,0 mL NaOH 3,5 N	1,0 mL $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 1M	-----	-----
t = 5	Reposar 10 minutos.	1,0 mL NaOH 3,5 N	1,0 mL $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 1M	-----
t = 7,5		Reposar 10 minutos.	1,0 mL NaOH 3,5 N	1,0 mL $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 1M
t = 10			1,0 mL NaOH 3,5 N	
t = 12,5	1,0 mL HCl 3,5 N.	Reposar 10 minutos.	Reposar 10 minutos.	
t = 15	1,0 mL FeCl_3 8 %			1,0 mL HCl 3,5 N
t = 17,5	Reposar 30 minutos	1,0 mL FeCl_3 8 %	1,0 mL HCl 3,5 N.	
t = 20		Reposar 30 minutos.	1,0 mL FeCl_3 8 %	1,0 mL HCl 3,5 N
t = 22,5			Reposar 30 minutos	1,0 mL FeCl_3 8 %
t = 25				Reposar 30 minutos.

Tratamiento de residuos:

<i>Residuo</i>	<i>Descripción</i>	Tratamiento
D 1	Solución acuosa de Benzonatato.	Llevar a pH 7 y desechar por el drenaje con abundante agua.
D 2a	Benzonatato y cloroformo.	Destilar y purificar el cloroformo (si la cantidad a recuperar es significativa), el residuo se lleva a pH 7 y se puede desechar por el drenaje.
D 2b	Solución acuosa de Benzonatato.	Reunirlo con D 1.
D 3	Solución acuosa de Benzonatato.	Reunirlo con D 1.
D 4	Solución 1M de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$.	Se puede almacenar, o llevar a pH 7 y se desecha por el drenaje con abundante agua.
D 5	Solución 3,5 N de NaOH.	Se puede almacenar, o llevar a pH 7 y se desecha por el drenaje con abundante agua.
D 6	Solución 3,5 N de HCl	Se puede almacenar, o llevar a pH 7 y se desecha por el drenaje con abundante agua.
D 7	Solución al 8 % de FeCl_3	Filtrar (recuperar el FeCl_3 , si las cantidades son razonables) y mandar a incineración
D 8	Complejo colorido con Fe	Se absorbe el complejo colorido, con carbón activado, este se filtra y se manda a incineración, el sobrenadante se neutraliza y se desecha al drenaje

Los sobrantes de las soluciones preparadas, pueden guardarse protegidas de la luz y en un ambiente fresco y seco para una práctica posterior, el periodo con el que cuentan depende de las condiciones de almacenamiento, no se cuenta con datos precisos de expiración, pero se recomienda que estas se desechen de manera apropiada una vez que en el envase se observe algún precipitado.

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Todas las pruebas se realizaron bajo las siguientes condiciones:

- Todos los reactivos empleados son de grado reactivo analítico.
- Las cápsulas de Benzonatato empleadas fueron de una marca comercial.
- Para todos los ensayos se empleó la misma balanza analítica marca OHAUS modelo EI 2140, con sensibilidad de $\pm 0,1$ mg.
- Las pruebas de Identidad y Valoración, se realizaron con un espectrofotómetro marca Shimadzu, modelo UV – 1201S.

5.1. DESCRIPCIÓN:

Los resultados que se obtuvieron para la prueba de descripción son los siguientes:

Tabla 1. Resultados obtenidos para la prueba de descripción.

PRUEBA	RESULTADO
Aspecto	Cápsulas de gelatina suave, redondas de aproximadamente 6 mm de diámetro.
Apariencia	Regular, suave brillante con sello (unión de las mitades de la gelatina) longitudinal.
Color	Cápsulas de color blanco.
Olor	Débilmente perceptible, característico del Benzonatato.
Apariencia del contenido de la cápsula.	Líquido viscoso, transparente, amarillo pálido, con un ligero olor característico y sabor amargo seguido de una sensación de entumecimiento.
Olor del contenido	Característico, ligeramente perceptible.

Interpretación:

La presentación de cápsulas de gelatina blanda, son de color blanco, opaco, redonda, con un ligero brillo y sello longitudinal, el aspecto de éstas en la muestra empleada, no muestra divergencia de aspecto de manera perceptible a simple vista.

El contenido de la cápsula ostenta un ligero olor característico, de aspecto oleoso, muy probablemente de ahí su consistencia viscosa, este principio activo presenta una pálida coloración amarillenta pero transparente, estas características concuerdan con las

descripciones extraídas de la literatura, así como con las características observadas en la sustancia de referencia proporcionada.

Sin embargo, cabe mencionar que el color del Benzonatato en ocasiones puede presentar una ligera coloración diferente a la anteriormente descrita, ya que se pudo percibir en algunos casos que éste al ser extraído de las cápsulas de color (cápsulas de diferente fabricante), se pigmenta ligeramente de acuerdo al color de la cápsula, se debe tener en cuenta este comentario, ya que el aspecto varía un poco y se puede prestar a dar falsas interpretaciones.

5.2. CONTENIDO NETO PROMEDIO:

Los resultados obtenidos para la prueba de Contenido Neto Promedio, de acuerdo con el procedimiento descrito en el punto 4.2 son los presentados en la siguiente tabla:

Cápsulas empleadas:

- Presentación: Benzonatato Perlas 100 mg

Tabla 2. Resultados obtenidos para el ensayo de Contenido Neto Promedio:

Contenido Neto = Peso cápsula llena – Peso cápsula vacía.

Cápsula	Peso Cápsula Llena (g)	Peso Cápsula vacía (g)	Contenido Neto (g)
1	0,1683	0,0615	0,1068
2	0,1528	0,0485	0,1043
3	0,1540	0,0511	0,1029
4	0,1651	0,0618	0,1033
5	0,1581	0,0528	0,1053
6	0,1610	0,0590	0,1020
7	0,1544	0,0511	0,1033
8	0,1553	0,0493	0,1060
9	0,1561	0,0506	0,1055
10	0,1566	0,0523	0,1043
11	0,1625	0,0584	0,1041
12	0,1583	0,0528	0,1055
13	0,1523	0,0485	0,1038
14	0,1514	0,0489	0,1025
15	0,1510	0,0480	0,1030
16	0,1587	0,0555	0,1032
17	0,1613	0,0566	0,1047
18	0,1583	0,0540	0,1043
19	0,1557	0,0509	0,1048
20	0,1557	0,0509	0,1048
<i>Promedio</i>	<i>0,1573</i>	<i>0,0531</i>	<i>0,1042</i>
<i>Máximo</i>	<i>0,1683</i>	<i>0,0618</i>	<i>0,1068</i>
<i>Mínimo</i>	<i>0,1510</i>	<i>0,0480</i>	<i>0,1020</i>
<i>DER</i>	<i>0,0045</i>	<i>0,0043</i>	<i>0,0012</i>
<i>C. V. (%)</i>	<i>2,9</i>	<i>8,1</i>	<i>1,2</i>

Se debe de considerar que, para obtener un producto satisfactorio de acuerdo con los límites que establece la Farmacopea, se obliga a contar con un control interno (90 mg – 110 mg) que ayude a cubrir este requerimiento. A continuación se muestra este:

PRUEBA	RESULTADO
Contenido neto promedio de la cápsula.	Promedio = 104,2 mg (4 %). Máximo = 106,8 mg. Mínimo = 102,0 mg.

Interpretación:

De acuerdo con los resultados anteriormente descritos el producto analizado y comparado con el control interno, cumple con la especificación, distinguiendo que este parámetro no es farmacopéico.

Tiempo aproximado de realización: 60 minutos cada determinación de 20 cápsulas.

5.3. ENSAYO DE IDENTIDAD:

La prueba de identidad se efectuó de acuerdo con la metodología descrita en la FEUM 8ª. Edición: espectrofotometría UV – Vis.

Las preparaciones tanto de la muestra [15 µg/mL] como la referencia [15 µg/mL] se sometieron a un barrido de 200 a 400 nm. Ambas presentaron un máximo a una longitud de onda de 308,0 nm. Los resultados se muestran en la siguiente tabla (*ver anexo I*):

Tabla 3. Resultados obtenidos al realizar el ensayo de identidad:

	Referencia	Muestra
$\lambda_{\text{máxima}}$ (nm)	308,0	308,0
$\lambda_{\text{mínima}}$ (nm)	247,5	245,0

Interpretación:

La prueba se considera positiva cuando el espectro de absorción de la solución de muestra exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la solución de referencia.

Incluso cuando en el barrido de la muestra se llega a observar que existe una menor concentración de Benzonatato, no se ven afectados los resultados, demostrando que la concentración de principio activo no influye en los resultados del análisis de identificación de la muestra de manera determinante.

El ensayo de identidad toma alrededor de 60 minutos desde la preparación de las muestras hasta la obtención de resultados, incluyendo en este tiempo la obtención del contenido neto promedio, considerando un equipo de dos personas.

Ejemplo de cálculo ver Anexo 4 y valores reales reportados en Anexo 3.

5.4. UNIFORMIDAD DE DOSIS:

5.4.1. VARIACIÓN DE MASA:

Esta prueba se realizó usando los valores de las masas de las primeras diez cápsulas obtenidos en la prueba de contenido neto promedio.

Relacionando el contenido neto individual con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como lo indica el punto 5.6 (98,0 mg de Benzonatato/cápsula), los resultados que se obtuvieron para Uniformidad de Dosis por Variación de Masa son:

Tabla 4. Resultados obtenidos para el ensayo de Variación de Masa.

$$\text{Contenido Neto} = \text{Peso cápsula llena} - \text{Peso cápsula vacía.}$$

Cápsula	Peso Cápsula Llena (g)	Peso Cápsula Vacía (g)	Contendio Neto (g)	% Benzonatato
1	0,1683	0,0615	0,1068	100,4
2	0,1528	0,0485	0,1043	98,1
3	0,1540	0,0511	0,1029	96,8
4	0,1651	0,0618	0,1033	97,2
5	0,1581	0,0528	0,1053	99,0
6	0,1610	0,0590	0,1020	95,9
7	0,1544	0,0511	0,1033	97,2
8	0,1553	0,0493	0,1060	99,7
9	0,1561	0,0506	0,1055	99,2
10	0,1566	0,0523	0,1043	98,1
<i>Promedio</i>				98,2
<i>Desviación Estándar</i>				1,4
<i>DER</i>				1,4

Ejemplo de cálculo; ver Anexo 4.

Tabla 5. Resultados de la prueba Uniformidad de Dosis por el método de Variación de Masa.

PRUEBA	RESULTADO			LÍMITE
	Masa (g)	mg Benzonatato/cap	% Benzonatato/cap	
UNIFORMIDAD DE DOSIS POR VARIACIÓN DE MASA	0,1068	100,4	100,4	Cada una de las 10 unidades presentan cantidad de principio activo dentro del intervalo de 85,0 % a 115,0 % y ninguna fuera del intervalo de 75,0 % a 125,0 % y DER ≤ 6,0 %.
	0,1043	98,1	98,1	
	0,1029	96,8	96,8	
	0,1033	97,2	97,2	
	0,1053	99,0	99,0	
	0,1020	95,9	95,9	
	0,1033	97,2	97,2	
	0,1060	99,7	99,7	
	0,1055	99,2	99,2	
	0,1043	98,1	98,1	
DER = 1,4 %				

Interpretación:

La expresión de resultados de acuerdo con el MGA 0299. Uniformidad de Dosis descrito en la octava edición de la FEUM, especifica aplicar el siguiente criterio:

Debido a que el promedio de los límites especificados en la valoración del principio activo en la monografía individual del producto no es mayor que 100 por ciento ((90,0 por ciento + 110,0 por ciento)/2 = 100 %), se aplica la siguiente interpretación:

Dado que se trata de cápsulas blandas; los requisitos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad del principio activo en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de Variación de masa o el de Uniformidad de contenido, se encuentren dentro del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, y la desviación estándar relativa no es mayor que 6,0 por ciento.

Si 2 ó 3 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento, pero no fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, o si la desviación estándar relativa es mayor que 6,0 por ciento, o si ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de 3 de las 30 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete y la desviación estándar relativa de las 30 unidades de dosis no es mayor que 7,8 por ciento.

Las cápsulas de Benzonatato analizadas cumplen con la prueba de Uniformidad de Dosis por el método de Variación de Masa.

5.5. DESINTEGRACIÓN:

Los resultados obtenidos en la prueba de desintegración empleando el aparato y método anteriormente descrito (MGA 0261. Desintegración); son los siguientes:

Tabla 6. Resultados obtenidos para la prueba de desintegración

PRUEBA	RESULTADO	LÍMITE
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	< 10 minutos (Cumple)	No más de 10 minutos.

Interpretación:

De acuerdo con el procedimiento descrito en el MGA, este método, se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un medio líquido y tiempo determinado y bajo las condiciones de operación preestablecidas; estas operaciones involucran, el tipo, temperatura y volumen de medio, la omisión del uso de los discos, entre otros detalles.

Para declarar esta prueba satisfactoria todas las cápsulas deben haberse desintegrado transcurrido en tiempo indicado en la monografía, permaneciendo solamente fragmentos de la cápsula. Si no ha sucedido así con 1 ó 2 cápsulas, repetir la prueba con 12 cápsulas más; de un total de 18 cápsulas ensayadas cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

Las cápsulas de Benzonatato cumplen con el criterio de desintegración.

5.6. VALORACIÓN

5.6.1. Metodología empleando cloroformo:

Siguiendo los señalamientos descritos por la monografía individual (punto 4.6.1), se obtuvieron 98,0 mg de Benzonatato por cápsula.

Datos de Abs de la SRef:

Determinación	Abs
SRef	0,184

Tabla 7. Resultados obtenidos para la prueba de valoración empleando cloroformo.

Determinación	Abs	mg Benzonatato
1	0,171	95,4
2	0,177	98,8
3	0,179	99,9
4	0,172	96,0
5	0,180	100,4
6	0,175	97,6
	<i>Promedio</i>	98,0
	<i>Desviación estándar</i>	2,0
	<i>DER (%)</i>	2,1

En la tabla 7, con el método descrito en la monografía individual de la FEUM 8^a. Edición donde se establece el empleo de cloroformo como disolvente para el tratamiento de la muestra, se obtuvo un resultado favorable, estando estos dentro de los límites establecidos en la Farmacopea, hallando de esta manera que el producto cumple con la especificación. Pero entre estos resultados se observa un dato con valor numérico bajo de 95,4, que parecería ser algo disperso, y para saber si pertenece o no a la población, se le realizó una prueba denominada Q de Dixon, que dice que no debe de ser rechazado con una probabilidad del 90 %, por lo que el promedio no se modifica (ver Anexo 2).

Ejemplo de cálculo; ver Anexo 4.

5.6.2. Metodología empleando agua:

Por otro lado; con el método alternativo propuesto (punto 4.6.2), empleando agua como disolvente durante el desarrollo de la prueba, se obtuvieron los siguientes resultados:

Datos de Abs de la SRef:

Determinación	Abs
SRef	0,272

Tabla 8. Resultados obtenidos para la prueba de valoración empleando agua.

Determinación	Abs	mg Benzonatato
1	0,383	144,0
2	0,382	143,6
3	0,371	139,5
4	0,383	144,0
5	0,368	138,3
6	0,376	141,4
	<i>Promedio</i>	141,8
	<i>Desviación estándar</i>	2,5
	<i>DER</i>	1,8

De acuerdo con los resultados de la tabla anterior donde se emplea el agua en sustitución del cloroformo se tiene que el producto no cumple con la especificación farmacopeica de contenido, quedando por arriba del 140 % de lo declarado en el marbete. Pero existe un dato de 138,3, que aparentemente no pertenece a la población pero someténdolo a prueba con una Q de Dixon, se puede decir que el dato pertenece a la población con una probabilidad del 90 %, por lo que es dato de promedio no se modifica.

Y bien, para saber si ambos métodos son diferentes entre sí, las medias de ambos se sometieron a una prueba "t" de hipótesis con la finalidad de saber si existe alguna diferencia significativa entre estos. El resultado de mencionada prueba arrojó con una probabilidad de un 95 %, que el método descrito en la FEUM 8ª Ed. y el propuesto de emplear agua como único disolvente son significativamente diferentes.

Por lo tanto si se considera que el tratamiento de las muestras para análisis tanto con cloroformo como con agua fue de manera equivalente, siendo la única diferencia el disolvente, se puede deducir que el método propuesto o alternativo que promueve emplear el disolvente más barato no ofrece resultados confiables con respecto a conocer el valor real del contenido del principio activo determinado; ya que comparados con el método establecido en la Farmacopea estos no demuestran ser similares (Ver Anexo 2), con base en estos resultados se considera que requiere de una investigación con el fin de evaluar los posibles elementos que interfieren en la realización de este ensayo.

Para tratar de comenzar a dilucidar los factores que interfieren, se empezará por establecer las diferencias de ambos métodos; de acuerdo con lo establecido en este documento la única diferencia sería el disolvente, ya que los reactivos empleados fueron los mismos y preparados en una sola exhibición, los materiales y equipos empleados para la preparación y desarrollo del ensayo en ambos métodos fue similar y de la misma calidad así como el manejo de todas las muestras el cual se intentó ser lo más afín posible entre todas las determinaciones, se tuvo especial cuidado en el tiempo que pasaba entre la preparación de la muestra y la determinación de esta, quedando sólo por excluir el hecho de que no se realizaron el mismo día los dos métodos y con el mismo disolvente.

Ahora se tratará de visualizar y enfocar la influencia del agua como disolvente en la determinación de las muestras: la atribución del agua como disolvente es parte fundamental en las determinaciones, ya que es el vehículo para la determinación que ha tenido contacto en todo momento con el analito. Una diferencia significativa entre los dos métodos es que en el caso donde se emplea cloroformo como disolvente, en el momento que se abren las cápsulas de gelatina blanda y se libera el principio activo (mezcla en primer matraz volumétrico de 100 mL) la capa de gelatina se mantiene intacta a simple vista, siendo que de ahí se toma una alícuota y se evapora a sequedad el cloroformo.

En el caso contrario del método con agua como disolvente, en la primera mezcla donde se libera el Benzonatato, se puede presumir que no sólo el activo es el que se encuentra en solución ya que la capa de gelatina se desintegra casi en su totalidad y a simple vista queda una suspensión homogénea, observado esto se forma una idea de lo que

probablemente sucede de acuerdo con la literatura; dentro de la composición de las cápsulas de gelatina blanda se encuentran como componentes esenciales a la gelatina y al glicerol al 85% siendo ambos constituyentes orgánicos, también se encuentra o no algún otro componente de origen inorgánico ya sea para el brillo, como conservador o como colorante pero de ningún modo puede faltar la gelatina y el glicerol al 85%.

Como se sabe; la desnaturalización de una proteína es la pérdida de la estructura terciaria pero no de su composición, en el caso de la gelatina, esta es el fruto de la desnaturalización del colágeno, la ebullición en agua convierte el colágeno en gelatina, quedando de una proteína globular (estructura terciaria) una mezcla de polipéptidos.

Analizando la composición de la gelatina; entre un 30 y 35 % corresponde al aminoácido de Glicina (Gli) considerado un aminoácido (AA) con tendencia polar, alrededor de un 15 % de Prolina (Pro) considerado un AA no polar, un 11% de la composición de la gelatina corresponde al AA Alanina (Ala) otro de carácter no polar, aproximadamente en un 9 % encontramos un AA poco común dentro de las proteínas no especializadas y con cierta abundancia en el colágeno denominado como 4-hidroxiprolina (Hyp) con orientación polar y en menor cantidad pero hacen acto de presencia, los restos poco comunes como el 3-hidroxiprolina y el 5-hidroxilisina (Hyl) ambos con propiedades polares¹⁹.

Con base en lo anterior es viable sospechar una posible elucidación que revele la complicación en el análisis del Benzonatato donde se emplea únicamente agua como disolvente, una vez que se ha analizado la composición de la gelatina y haciendo alusión al hecho de que la mezcla de péptidos va directamente relacionado con las propiedades de sus componentes, entonces es factible decir que la gelatina tiene propiedades como una entidad polar. Ahora sabiendo esto, entonces, en la mezcla del primer matraz y en el caso donde empleamos agua, no sólo se tiene el Benzonatato disuelto, es posible plantear la posibilidad de tener a los AA del colágeno desnaturalizado estableciendo enlaces de hidrógeno con el agua. Como es el caso del Hyp que puede establecer enlaces intramoleculares de hidrógeno que pueden incluir puentes con moléculas de agua.

Por lo antes comentado, se puede sospechar que pueden arrastrarse restos de gelatina entre cada dilución de la muestra, llegando hasta el paso final donde se busca la reacción

desarrolladora del complejo colorido y pudiera alterar, la determinación del activo por interferencia de la ionización de la cadena a causa del medio básico, por la presencia del Hierro (Fe) o simplemente por la formación de puentes de hidrógeno con moléculas del disolvente.

Esto podría servir como base para un desarrollo analítico en el que se propusiera que en lugar de “pasar” el contenido de forma cuantitativa de lo equivalente a 500 mg, se realizara de la forma “clásica”. Tomar al menos 20 cápsulas, determinar su contenido neto promedio, del contenido pesar un equivalente a 500 mg y seguir el procedimiento, si el resultado de esta valoración fuera no significativo en diferencia a la del cloroformo podría atribuirse a lo antes mencionado.

El uso de buretas cada una con diferente disolvente durante el tratamiento de las muestras, representa un ahorro de tiempo, resultando de la siguiente manera: realizar la prueba de valoración con cloroformo y empleando pipetas; desde tener el material listo para ser empleado hasta tener resultados de absortividades es de aproximadamente 100 minutos, el procedimiento empleando agua es de aproximadamente 90 minutos.

Empleando buretas de 50 mL para entregar reactivo, el tiempo disminuye a aproximadamente a 80 minutos, esto con cloroformo y con agua se aproximaría a poco más de 70 minutos, en condiciones ideales de disponibilidad de reactivos, material y espacio. Además tener en cuenta que se requiere contener 8,0 mL para el desarrollo del color ya que lo interesante de este método no contempla un aforo.

6.0 CONCLUSIONES:

El objetivo de la realización de esta práctica cumple con el objetivo de la Asignatura de Análisis de Medicamentos, que es analizar, en este caso en particular los datos de un producto comercial, establecer el fundamento de cada una de las pruebas, exponer las variables que pueden presentarse, organizar el material e instrumentos a necesitar, planear la suficiente cantidad de reactivos a emplear, implementar los métodos descritos en la farmacopea en cuanto al análisis del producto, la interpretación de los resultados de los ensayos y concluir acerca de la características de un preparado farmacéutico.

Se obtuvo una práctica alterna para el laboratorio de Análisis de Medicamentos mediante la ejecución de la metodología descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición, para el preparado Cápsulas Blandas de Benzonatato adaptándola a la infraestructura de los laboratorios del área asignados para la realización de ésta, ampliando así, su lista de formas farmacéuticas para trabajar en el laboratorio

Al realizar la práctica, el alumno revisa las hojas de seguridad de los reactivos empleados para la ejecución de esta práctica, con el fin de que se habitúe con el manejo de esta información; también en apoyo a la formación, se proporciona información útil en el tratamiento de residuos generados en la realización de la misma.

Se pretende hacer notar al estudiante que el análisis, es parte fundamental dentro del gran equipo de trabajo que es la industria, ya que es un control de calidad que demuestra que la elaboración del producto fue llevada acabo bajo estricto apego y seguimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's); evidencia necesaria para la comercialización del producto.

Como perspectiva, se espera que la realización de esta práctica contribuya a enriquecer el conocimiento y experiencia del alumno en el manejo e interpretación de la información oficial relacionada con el análisis de medicamentos, como lo son las mismas especificaciones y técnicas de análisis, así mismo; se intenta dar un matiz de las experiencias a las cuales el alumno se pudiera enfrentar en un futuro dentro de su campo de trabajo.

Se analizó un producto comercial el cual cumple con las especificaciones que impone la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición para las pruebas realizadas.

7.0 BIBLIOGRAFÍA

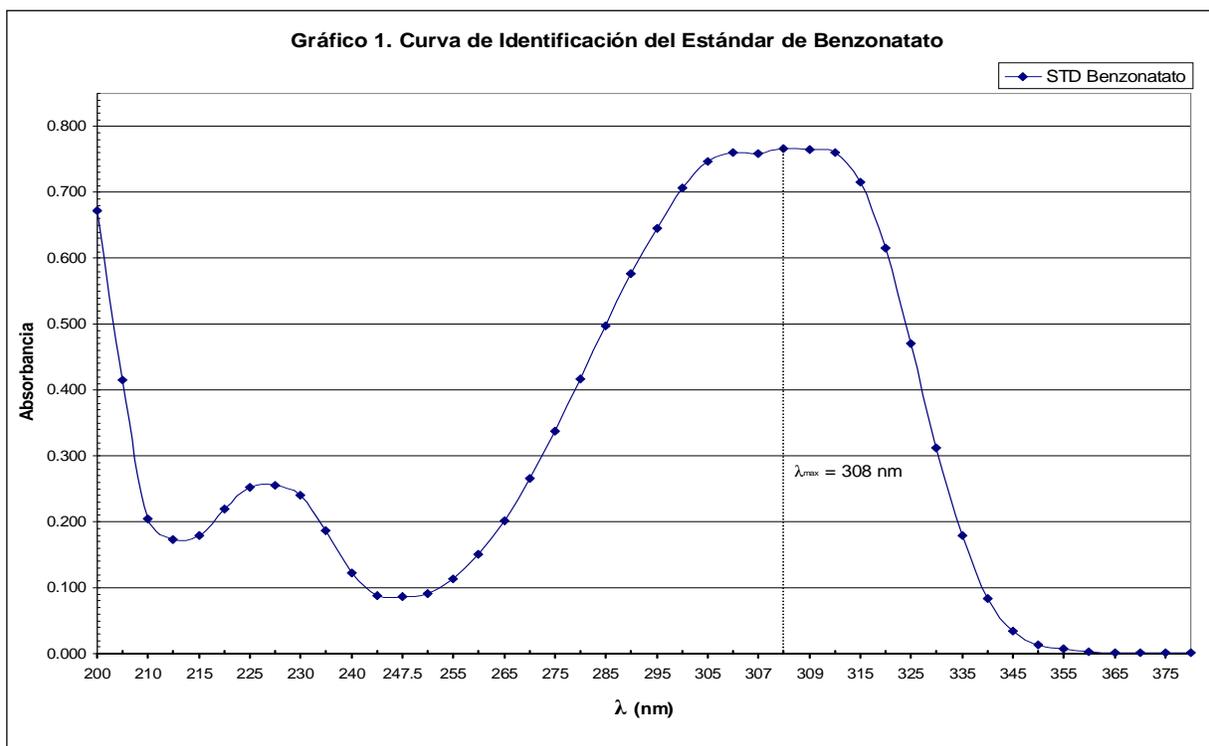
1. FEUM 7ª. Ed.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Ed. Tomos I y II. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2000.
2. Alfonso, Genaro. "Farmacia de Remington", 20ª. Edición. Editorial Médica Panamericana México D. F, 2003 Tomo I.
3. Howard C. Ansel. "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 3rd. Edition. Lea & Febiger Editors. Philadelphia U. S. A. 1981. Chapter 3.
4. Alfonso, Genaro. "Farmacia de Remington", 20ª. Edición. Editorial Médica Panamericana México D. F, 2003 Tomo II.
5. Helman, José. "Farmacotecnia. Teoría y Práctica", Tomo VI Compañía Editorial Continental S. A de C. V. México D. F. 1981, capítulo 45.
6. The United Status Pharmacopeia (USP 28 NF 22). United States Pharmacopeia Convention Inc 2005.
7. FEUM 8ª. Ed.
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª. Ed. Tomos I y II Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2004.
8. The Merck Index: "An Encyclopedia of Chemicals Drugs and Biologicals". Susan Budavar, 13th. Ed. Merck Research Laboratories Division of Merck & Co. Inc. Whitehouse Station NJ 2001, pp.: 1095.
9. Facultad de Medicina, UNAM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas [en línea] 46ª. Ed. [México D. F.] Ediciones PLM México 2000. [citado 05 septiembre 2005] Disponible en World Wide Web:
<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/mex/productos/10219.htm>
10. Katzung Bertram G. "Farmacología" Editorial: El Manual Moderno S. A. de C. V. México D. F. 1991, págs.: 201 – 203.
11. Shriner L. Ralph. "Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos" Editorial Limusa S. A. de C. V. Grupo Noriega Editores México D. F. 1995. págs.: 152–153.
12. Connors Keneth A. "Curso de Análisis Farmacéutico (Ensayo del Medicamento)". 2ª Ed. Editorial Reverté. España 1981.
13. Mendenhall, William "Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencias" 4ª Ed. Editorial Prentice Hall. México 1997.

14. Pradeau, Dominique “Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos” Editorial Limusa S. A de C. V. Grupo Noriega Editores México D. F. 1998 págs.: 37, 563 – 585.
15. Maffat, A. C. “CLARKE’S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS in pharmaceuticals, body fluids and *post-mortem* material” 2nd Ed. London The Pharmaceutical Press U. K. London 1986 Page 384.
16. Coordinación de Seguridad, Prevención de Riesgos y Protección Civil, “Seguridad en el Laboratorio (Información Básica)” Facultad de Química, UNAM México D. F. Págs.: 11–16.
17. Norma ISO 690-2 SO/TC 46/SC 9 (1997) “Información y Documentación. Referencias Bibliográficas”.
18. Merck KGaA - ChemDAT - Las Bases de Datos Químicos Merck. [en línea]. Darmstadt (Germany): Merck KGaA Online, 2006 actualizado 25 abril 2006 [citado 10 noviembre 2006] Fichas de Datos de Seguridad. Disponible en World Wide Web: <http://www.merck.de>
19. Voet D. “Bioquímica” 2^a. Edición, Ediciones Omega. Barcelona España 1996. Págs.: 169 – 172.

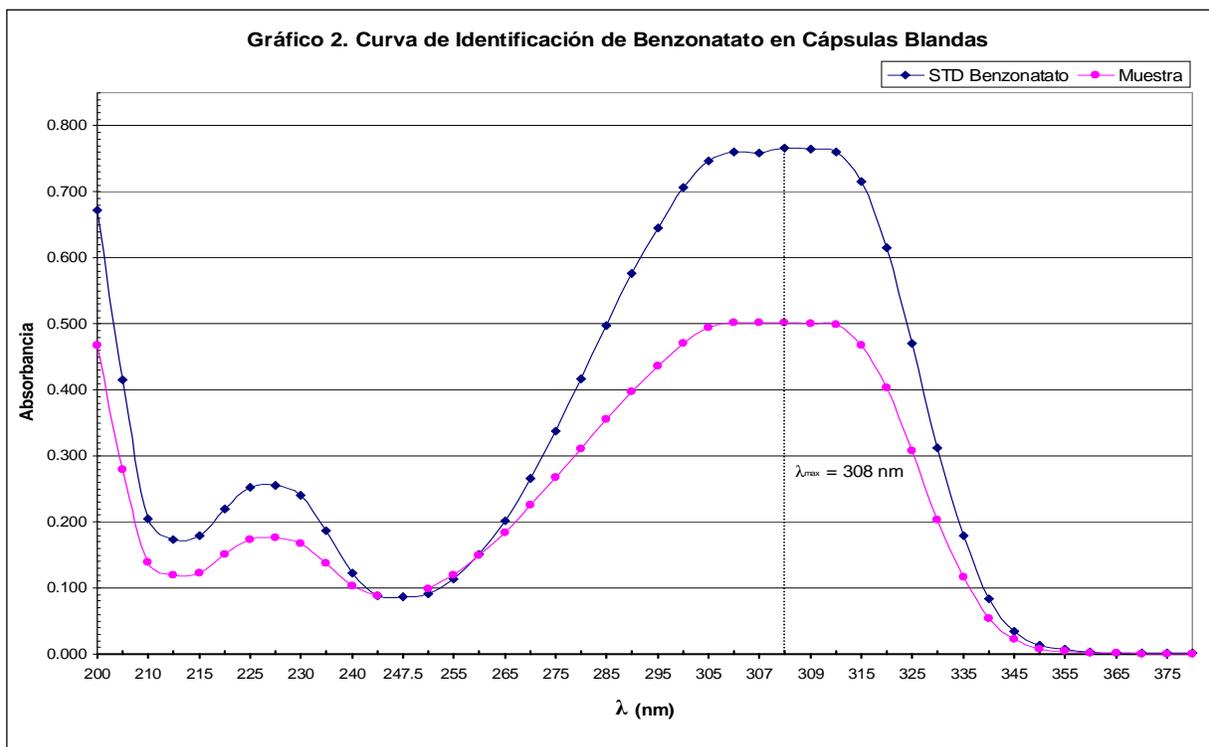
8.0 ANEXOS.

ANEXO 1. Espectros de absorción obtenidos para la prueba de identidad.

En el gráfico 1 se muestra el espectro de absorción UV completo de 200 nm a 380 nm, del estándar de Benzonatato, pero al observar que a partir de los 360 nm no hay mínimos ni máximos detectables, se sugiere que durante la práctica el barrido sea sólo hasta los 360 nm donde se deja de ver el fenómeno de absorción.



En el gráfico 2 se muestra la comparativa de los espectros UV de la muestra y el estándar del Benzonatato, podemos ver que existe un patrón de absorptividades bastante semejante.



ANEXO 2. Pruebas estadísticas^{12,13}.

Frecuentemente al realizar un análisis cuantitativo, se obtienen diferentes datos, en donde alguno de estos no cumple con lo esperado y hay de definir si se toma en cuenta o se descarta por aparentar estar disperso. Para ello, se hace uso de una prueba estadística denominada Q de Dixon una prueba estadística no paramétrica que se puede aplicar a una serie de datos. Para poder emplearla es necesario auxiliarse de una tabla valores de Q críticos. Esta prueba será aplicada para las pruebas de valoración donde encontramos casos como lo señalado anteriormente:

Para la Valoración de Benzonatato empleando cloroformo el dato de 95,4 mg de benzonatato/cápsula será discernido:

Primer paso, arreglar los valores de acuerdo a su magnitud:

Datos:	Datos arreglados por magnitud:
1. 95,4	1. 95,4
2. 98,8	2. 96,0
3. 99,9	3. 97,6
4. 96,0	4. 98,8
5. 100,4	5. 99,9
6. 97,6	6. 100,4

Ahora para continuar: calcular la Q_{exp} , de la siguiente manera:

$$Q_{exp} = \frac{\Delta_{dev}}{W}$$

donde:

Δ_{dev} = Diferencia entre el valor disperso y el más próximo.

W = Ámbito de los resultados.

Sustituyendo la fórmula anterior:

$$Q_{exp} = \frac{(95,4 - 96,0)}{(95,4 - 100,4)} = 0,12$$

Entonces tenemos que el valor de Q_{teo} para $n = 6$ es de 0,56, y esta prueba dice que si un valor de Q_{exp} que se calcule a partir de datos experimentales excede el valor de Q_{teo} para el número de muestras determinadas, entonces existe un 90 % de probabilidad de que el dato se debe de rechazar, pero en caso contrario, el dato que aparentemente se encuentra disperso si pertenece a la población.

Ahora aplicando la fórmula anterior al ensayo de valoración de Benzonatato empleando agua, tenemos que el valor de 138,3 (ver tabla 7) aparentemente disperso, obtiene un valor de Q_{exp} 0,21 siendo menor al 0,56 teórico, se deduce que con un 90 % de probabilidad el dato pertenece a la población.

Entonces si nuestros datos son pertenecientes a la misma población, queda evaluar si los resultados obtenidos con el método que establece la FEUM 8ª. Edición, son similares o en su defecto saber si hay diferencia significativa entre ambos. Para ello se compararan las medias bajo una prueba de hipótesis empleando la “distribución t”.

Primeramente, se toman los resultados obtenidos con el método especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª. Edición y el método alternativo de emplear agua como único disolvente dentro de la marcha del análisis. El método para realizar esta prueba involucra lo siguiente:

Datos:

Método FEUM	Método Alternativo
$x_1 = 98,0$	$x_2 = 141,8$
$\sigma_1 = 2,0474$	$\sigma_2 = 2,4854$
$DER = 2,1 \%$	$DER = 1,8 \%$
$n = 6$	$n = 6$

$n_1 = n_2 = 6$

Suposiciones:

1. Las poblaciones de las que se escogieron las muestras tienen distribuciones normales.
2. Las varianzas de frecuencia relativa aproximadamente son normales.

3. Las muestras se escogen de forma aleatoria de las dos poblaciones.

En segundo lugar se formula la hipótesis acerca del parámetro o parámetros de acuerdo con el problema que se tiene (H_0 y H_a).

$$H_0 = x_1 = x_2 (x_1 - x_2 = 0) \therefore D_0 = 0$$

$$H_a = x_1 \neq x_2$$

El nivel de significación o riesgo α para este caso será de 0,05 ($\alpha = 0,05$)

Seleccionamos el estadígrafo de prueba para una distribución muestral conocida en el supuesto de que H_0 sea cierta.

Cuando $n_1 = n_2 = n$, el estadígrafo de prueba es:

$$t = \frac{(x_1 - x_2) - D_0}{\sqrt{\frac{1}{n}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}} = \frac{(141,8 - 98,0)}{\sqrt{\frac{1}{6}(2,4854^2 + 2,0474^2)}} = 33,318$$

Grados de libertad:

$$v = n_1 + n_2 - 2 = 2(n - 1)$$

$$v = 2(6 - 1) = 10$$

Teniendo todos los datos, continuamos a darle dictamen a la hipótesis:

$$t_{0,05} = 1,895; t > t_{0,05} \therefore \text{se rechaza } H_0.$$

Con una probabilidad del 95 % se puede decir que son significativamente diferentes entre si mismos.

Anexo 3. Datos crudos de las absorptividades del ensayo de Identidad.

Estándar de Benzonatato		Muestra de Análisis	
$\lambda_{(nm)}$	Abs	$\lambda_{(nm)}$	Abs
200	0,672	200	0,468
205	0,415	205	0,280
210	0,204	210	0,139
213	0,173	213	0,119
215	0,179	215	0,123
220	0,220	220	0,151
225	0,252	225	0,173
226,5	0,255	227	0,176
230	0,241	230	0,168
235	0,187	235	0,137
240	0,123	240	0,103
245	0,088	245	0,088
247,5	0,086	250	0,098
250	0,091	255	0,120
255	0,113	260	0,150
260	0,151	265	0,184
265	0,201	270	0,226
270	0,266	275	0,268
275	0,338	280	0,311
280	0,417	285	0,355
285	0,498	290	0,397
290	0,576	295	0,436
295	0,646	300	0,471
300	0,706	305	0,495
305	0,747	306	0,502
306	0,760	307	0,502
307	0,759	308	0,502
308	0,766	309	0,500
309	0,765	310	0,499
310	0,760	315	0,468
315	0,715	320	0,404
320	0,615	325	0,307
325	0,471	330	0,203
330	0,312	335	0,116
335	0,179	340	0,054
340	0,084	345	0,022
345	0,035	350	0,008
350	0,013	355	0,004
355	0,007	360	0,001
360	0,003	365	0,002
365	0,001	370	0,000
370	0,001	375	0,000
375	0,001	380	0,000
380	0,002		

ANEXO 4. Ejemplo de cálculos para las pruebas de Identidad, Variación de Masa y Valoración de Benzonatato.

- Preparación de la Solución de Referencia de Benzonatato para la prueba de Identidad:

$$\left(\frac{0,0151 \text{ g SRef}}{100,0 \text{ mL}}\right) \cdot \left(\frac{5,0 \text{ mL}}{50,0 \text{ mL}}\right) \cdot \left(\frac{1 \times 10^6 \mu\text{g}}{1 \text{ g}}\right) = 15,1 \mu\text{g/mL}$$

- Preparación de la Solución muestra del producto para la prueba de Identidad:

$$\left(\frac{0,1004 \text{ g Mta.}}{100,0 \text{ mL}}\right) \cdot \left(\frac{15,0 \text{ mL}}{100,0 \text{ mL}}\right) \cdot \left(\frac{10,0 \text{ mL}}{100,0 \text{ mL}}\right) \cdot \left(\frac{1 \times 10^6 \mu\text{g}}{1 \text{ g}}\right) = 15,1 \mu\text{g/mL}$$

- Ejemplo para la prueba de Uniformidad de Dosis por Variación de Masa:

Para la cápsula 4:

$$\overbrace{0,1651 \text{ g}}^{\text{Cápsula llena}} - \overbrace{0,0618 \text{ g}}^{\text{Cápsula vacía}} = \overbrace{0,1033 \text{ g}}^{\text{Contenido neto individual}} \cdot \overbrace{\left(\frac{98,0 \text{ mg Bto.}}{0,1042 \text{ g}}\right)}^{\text{Valoración principio activo}} = 97,2 \% \text{ de Benzonatato.}$$

- Ejemplo para la Valoración empleando cloroformo:

Preparación de la SRef: Se pesaron 12,8 mg de SRef y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25,0 mL; esta solución contiene: 512 $\mu\text{g/mL}$ de Benzonatato.

Para la determinación del contenido de la determinación número 4:

$$\left(\frac{0,172}{0,184}\right) \overbrace{\left(\frac{12,8 \text{ mg SRef Bto}}{25,0 \text{ mL}}\right)}^{\text{Concentración de la referencia}} \underbrace{\left(\frac{100,25 \text{ mg Bto}}{100 \text{ mg SRef Bto}}\right)}_{\text{Pureza Ref.}} \left(\frac{4 \text{ mL}}{8 \text{ mL}}\right) \overbrace{\left(\frac{100 \text{ mL}}{5 \text{ cáps.}}\right)}^{\text{Concentración de la muestra}} \left(\frac{100 \text{ mL}}{10 \text{ mL}}\right) \left(\frac{8 \text{ mL}}{4 \text{ mL}}\right) = \frac{95,96 \text{ mg Bto}}{\text{Cáp}} \cong \frac{96,0 \% \text{ Bto}}{\text{Cáp}}$$

- Ejemplo para la Valoración empleando agua:

Preparación de la SRef para la prueba de Valoración:

Se pesaron 25,5 mg de SRef se pasaron a un matraz volumétrico de 50,0 mL, esta solución contiene: 510 $\mu\text{g/mL}$ de Benzonatato.

Para la determinación del contenido de la determinación número 4:

$$\left(\frac{0,383}{0,272}\right) \overbrace{\left(\frac{25,5 \text{ mg SRef Bto}}{50,0 \text{ mL}}\right)}^{\text{Concentración de la referencia}} \underbrace{\left(\frac{100,25 \text{ mg Bto}}{100 \text{ mg SRef Bto}}\right)}_{\text{Pureza Ref.}} \left(\frac{4 \text{ mL}}{8 \text{ mL}}\right) \overbrace{\left(\frac{100 \text{ mL}}{5 \text{ cáps.}}\right)}^{\text{Concentración de la muestra}} \left(\frac{100 \text{ mL}}{10 \text{ mL}}\right) \left(\frac{8 \text{ mL}}{4 \text{ mL}}\right) = \frac{143,98 \text{ mg Bto}}{\text{Cáp}} \cong \frac{144,0 \% \text{ Bto}}{\text{Cáp}}$$

ANEXO 5. Preparación de los reactivos:

Considerando que por cada sesión, cada equipo necesita 200 mL de Cloroformo y 2 mL de cada reactivo, en total por sesión el grupo de 16 equipos, necesitan 64 mL de cada preparación de reactivos, se realizan cálculos para 100 mL de cada reactivo considerando un exceso debido al matraz volumétrico de volumen más cercano para realizar las preparaciones, reduciendo el error por pesar cantidades pequeñas.

Para 100 mL de Clorhidrato de Hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) 1 M:

$$100 \text{ mL} \left(\frac{1 \text{ mol Hidrox.}}{1000 \text{ mL}} \right) \left(\frac{69,4909 \text{ g}}{1 \text{ mol Hidrox.}} \right) = 6,9491 \text{ g de } \text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$$

Para 100 mL de Hidróxido de Sodio (NaOH) 3,5 N:

$$100 \text{ mL} \left(\frac{3,5 \text{ Eq. NaOH.}}{1000 \text{ mL}} \right) \left(\frac{1 \text{ mol NaOH}}{1 \text{ Eq NaOH}} \right) \left(\frac{39,9969 \text{ g}}{1 \text{ mol NaOH}} \right) = 13,9989 \text{ g de NaOH}$$

Para 100 mL de Ácido clorhídrico (HCl) 3,5 N:

$$100 \text{ mL} \left(\frac{3,5 \text{ Eq. HCl}}{1000 \text{ mL}} \right) \left(\frac{1 \text{ mol HCl}}{1 \text{ Eq HCl}} \right) \left(\frac{36,4609 \text{ g}}{1 \text{ mol HCl}} \right) = 12,7613 \text{ g HCl} \left(\frac{100 \text{ mL}}{36,5 \text{ g HCl}} \right) = 35,0 \text{ mL HCl conc.}$$

Para 100 mL de FeCl_3 8% m/v:

$$100 \text{ mL} \left(\frac{8 \text{ g FeCl}_3}{100 \text{ mL}} \right) = 8 \text{ g de FeCl}_3$$

Costos:

Descripción	Costo (Dólares)	Cantidad
Cloruro férrico.	44	500 g
Clorhidrato de Hidroxilamina.	219	250 g
Ácido clorhídrico conc.	47	2.5 L
Hidróxido de sodio.	27	100 g
Cloroformo.	224	20 L
Acetona.	19	6 L

Por lo tanto por sesión de laboratorio:

Descripción	Costo por sesión (Dólares)
Cloruro férrico.	0,70
Clorhidrato de Hidroxilamina.	6,09
Ácido clorhídrico conc.	0,65
Hidróxido de sodio.	3,78
Cloroformo.	2,24
Acetona.	2,53
TOTAL=	15,99 (183,89 pesos)

Datos tomados del catálogo 2006 VWR de MERCK y paridad del dólar estadounidense con el peso mexicano a 11,50 pesos por dólar.

ANEXO 6. Hojas de Seguridad de reactivos.

HOJA DE SEGURIDAD			
CLORHÍDRICO, ÁCIDO		ALMACENAJE:	
NOMBRES COMERCIALES Y SINÓNIMOS: Ácido Muriático, Cloruro de Hidrógeno, FÓRMULA QUÍMICA: HCl CAS: 7647-01-0 No. UN: UN 1789 No. NIOSH: MW 4025000			
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS		IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS	
Masa molecular: 36.46 g/mol Punto de fusión: -74 ° C Densidad relativa: 1.2 (Agua = 1) Presión de vapor: 21.3 kPa (20 °C, 160 mmHg) pH: 0.1 (Solución 1.0 N) Estado Físico: Líquido, soluble en agua. Color: Desde amarillento hasta incoloro. Olor: Penetrante. Densidad del gas: 1.639 g/L (0 °C) Punto Ebullición: 110 °C Concentración máxima comercial: 36 - 38 %		1) Contacto ocular: Severamente corrosivo (ceguera). 2) Contacto cutáneo: Quemaduras serias (Dermatitis). 3) Ingestión: Extremadamente peligroso, puede causar la muerte por necrosis de esófago y estómago. 4) Inhalación: Quemaduras a todo sistema respiratorio (úlceras).	
ESTABILIDAD E INCOMPATIBILIDAD		PRIMEROS AUXILIOS	
Principal compuesto de descomposición: cloruro de hidrógeno. Reacciona con la mayoría de metales desprendiendo H ₂ . lo cual indica posible explosión. Se genera cloro al combinarse con: peróxido de hidrógeno, ácido selénico y pentóxido de vanadio. Reacciona violentamente con álcalis y al contacto con metales como el Aluminio, Titanio, Zinc y Plomo.		1) Lavar el área con abundante agua al menos por 15 min. 2) Lavar el área dañada con abundante agua por 10 min, quitar la ropa contaminada. 3) No inducir vómito, mantenerla en reposo y caliente, beber poca agua continuamente (ejemplo 1 cucharada c/10 min). 4) Salir al aire fresco, si no hay respiración dar respiración artificial, si se dificulta respirar suministrar oxígeno, mantenerla en reposo. EN TODOS LOS CASOS ACUDIR CON EL MÉDICO	
PELIGROSIDAD		TRATAMIENTO EN CASO DE ACCIDENTE	
ACGIH TLV: 5 ppm (7 mg/m ³)		1) Incendio: No combustible, usar sistemas de respiración artificial y ropa protectora, produce vapores tóxicos al calentarse. 2) Derrame: Evitar fuentes de agua y drenaje, cubrir derrame con bicarbonato de sodio o con mezcla 50:50 de cal y mezclar cuidadosamente, los vapores del calor desprendido reducir con agua en spray, si el derrame es mayor, crear diques (cemento, pozo o arena) o absorber con cemento.	
INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA		TRATAMIENTO DE DESECHOS	
LD ₅₀ (ORAL- CONEJO): 900 mg/kg LC ₅₀ (INHAL-RATA): 1108 ppm/1 h		Evitar la generación de vapores del compuesto. Para los residuos, diluir con agua lentamente por el calor, neutralizar con cal o carbonato de calcio, la solución resultante se puede verter al drenaje con agua. Ver normas de observancia obligatoria:	
MANEJO Y ALMACENAMIENTO		NOM-052-ECOL-Vigente NOM-056-ECOL-Vigente NOM-053-ECOL-Vigente NOM-057-ECOL-Vigente NOM-054-ECOL-Vigente NOM-058-ECOL-Vigente NOM-055-ECOL-Vigente Ley de equilibrio ecológico.	
Mantener el envase bien cerrado en todo momento. Usarlo solamente en áreas bien ventiladas. Almacenarlo en lugares bien ventilados y secos Estricto uso de lentes de seguridad y ropa protectora (bata). Uso de guantes de neopreno en caso de contacto directo. Evitar inhalación, contacto directo y exposición prolongada. Lavarse las manos después de trabajar.			
TRANSPORTE Y ALMACENAJE			
Tipo de Transportación:	Identificación del embalaje:	Clase de Peligro/División:	Grupo de Empaque:
Terrestre:	Clorhídrico, Ácido UN 1789	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG II Peligro Mediano
Aérea (AITA):	Clorhídrico, Ácido UN 1789	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG II Peligro Mediano
Marítima (OACI):	Clorhídrico, Ácido UN 1789	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG II Peligro Mediano

HOJA DE SEGURIDAD			
CLOROFORMO		ALMACENAJE: [REDACTED]	
NOMBRES COMERCIALES Y SINÓNIMOS: Triclorometano, Tricloruro de formilo, Tricloruro de metilo y Tricloroformo.			
FÓRMULA QUÍMICA: CHCl_3			
CAS:	67-66-3	No. DOT:	2893
No. UN:	UN 1888	No. NIOSH:	FS 9100000
No. CE:	200-663-8	No. Index CE:	602-006-00-4
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS		IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS	
Masa molecular: 119.38 g/mol		1) Contacto ocular: Causa irritación, puede causar cáncer.	
Punto de fusión: -63 °C Punto Ebullición: 61 °C		2) Contacto cutáneo: Causa irritación, puede causar cáncer.	
Densidad: 1.48 g/mL (20 °C)		3) Ingestión: Severo daño a la salud si es ingerido o inhalado por tiempo prolongado.	
Presión de vapor: 213 hPa (20 °C)		4) Inhalación: Provoca irritación en sistema respiratorio. Daña riñón, hígado, corazón, piel, SNC, piel y ojos (cornea).	
Viscosidad: 0.563 cP (20°C)		PRIMEROS AUXILIOS	
Descripción: Líquido incoloro de olor característico.		1) Lavar el área con abundante agua fría al menos por 15 min.	
Solubilidad: Agua (8 g/L, 20°C), miscible con etanol, benceno, acetona, tetracloruro de carbono.		2) Lavar el área con abundante agua fría al menos por 10 min. eliminar la ropa contaminada.	
ESTABILIDAD E INCOMPATIBILIDAD		3) No inducir el vómito excepto por personal médico.	
Producto incompatible o reactivo con los siguientes materiales: Metales, bases y oxidantes.		4) Salir al aire fresco, si no hay respiración dar respiración artificial, si se dificulta respirar suministrar oxígeno.	
Se descompone a temperatura ambiente y con luz del sol a: Fósgeno (gas muy tóxico), cloruro de hidrógeno, cloro y óxidos de carbono.		EN TODOS LOS CASOS ACUDIR CON EL MÉDICO	
Emite vapores muy tóxicos cuando se descompone por calor.		TRATAMIENTO EN CASO DE ACCIDENTE	
PELIGROSIDAD		1) Incendio: No combustible, usar sistemas de respiración artificial por los vapores tóxicos del cloroformo.	
ACGIH TLV: TWA 50mg/m ³ (10 ppm) 8 horas		2) Derrame: Evitar fuentes de agua y drenaje, puede absorberse con cemento o arena, el agua contaminada puede tratarse con carbón activado, 10 ppm o más, pequeñas cantidades se dejan evaporar, en caso contrario, mezclar con queroseno e incinerar.	
Carcinógeno potencial para el hombre.		TRATAMIENTO DE DESECHOS	
INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA		Evitar la descomposición en vapores del compuesto.	
LC ₅₀ (INHALACION- RATA): 47.7 mg/ L / 4 horas.		En caso de pequeñas cantidades, dejar evaporar en la campana de extracción, para cantidades grandes mezclar con queroseno e incinerar, se absorbe con cemento o arena.	
LC ₅₀ (INHALACION- HUMANO): 25000 ppm/5 min		Ver normas de observancia obligatoria:	
LD ₅₀ (ORAL- RATA): 695 mg/kg		NOM-052-ECOL-Vigente NOM-056-ECOL-Vigente	
		NOM-053-ECOL-Vigente NOM-057-ECOL-Vigente	
		NOM-054-ECOL-Vigente NOM-058-ECOL-Vigente	
		NOM-055-ECOL-Vigente Ley de equilibrio ecológico.	
MANEJO Y ALMACENAMIENTO			
Mantener el envase bien cerrado en todo momento.			
Ambiente seco de 15 °C a 25 °C.			
Trabajar en campana de extracción, no inhalar .			
Estricto uso de lentes de seguridad y ropa protectora (bata).			
Uso de guantes de hule en caso de contacto directo.			
Evitar inhalación, contacto directo y exposición prolongada.			
Lavarse las manos después de trabajar.			
Evitar exposición a luz del sol, se descompone en vapores.			
TRANSPORTE Y ALMACENAJE			
Tipo de Transportación:	Identificación del embalaje:	Clase de Peligro/División:	Grupo de Empaque:
Terrestre:	Cloroformo UN 1888	Clase 6.1 (Materiales Venenosos)	PG III Peligro Menor
Aérea (AITA):	Cloroformo UN 1888	Clase 6.1 (Materiales Venenosos)	PG III Peligro Menor
Marítima (OACI):	Cloroformo UN 1888	Clase 6.1 (Materiales Venenosos)	PG III Peligro Menor

HOJA DE SEGURIDAD			
FÉRRICO, CLORURO		ALMACENAJE:	
NOMBRES COMERCIALES Y SINÓNIMOS: Flores martis, tricloruro de hierro, cloruro de hierro (III) y percloruro férrico.			
FÓRMULA QUÍMICA: FeCl_3			
CAS:	7705-08-0	No. DOT:	1773/2582
No. UN:	UN 1773	No. NIOSH:	Lj 9100000
No. CE:	231-729-4		
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS		IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS	
Masa molecular: 162.206 g/mol		1) Contacto ocular: Causa quemaduras (corrosivo).	
Punto de fusión: 292 °C Punto Ebullición: 319 °C		2) Contacto cutáneo: Causa quemaduras (corrosivo).	
Densidad: 2.90 g/mL (20 °C)		3) Ingestión: Extremadamente peligroso, puede causar la muerte si es ingerido.	
Presión de vapor: 1 hPa (20 °C)		4) Inhalación: Provoca corrosión en pulmones.	
pH: 1 (200 g/L, H_2O , 20°C)			
Descripción: Sólido desde verde hasta amarillo.		PRIMEROS AUXILIOS	
Solubilidad: Agua (920 g/L, 20°C), alcanos, acetona.		1) Lavar el área con abundante agua fría al menos por 15 min. eliminar la ropa contaminada.	
Qvap. 120 cal/g		2) Lavar el área con abundante agua fría al menos por 15 min.	
Qfus. 20 590 cal/g		3) No inducir el vómito excepto por personal médico.	
Qsol. 31.7 kg/mol		4) Salir al aire fresco, si no hay respiración dar respiración artificial, si se dificulta respirar suministrar oxígeno.	
Punto de sublimación: > 120 °C		EN TODOS LOS CASOS ACUDIR CON EL MÉDICO	
ESTABILIDAD E INCOMPATIBILIDAD		TRATAMIENTO EN CASO DE ACCIDENTE	
Al contacto con el agua o humedad del ambiente se liberan gases de HCl.		1) Incendio: No combustible, usar sistemas de respiración artificial y ropa protectora.	
Extremadamente higroscópico,		2) Derrame pequeño o goteo: Usar herramientas adecuadas para colocar el sólido en contenedores de desechos.	
Sublimable.		3) Derrame o goteo grande: parar la fuga si no hay riesgo, reducir los vapores con spray de agua, evitar la entrada a la coladera.	
Si es incinerado provoca óxidos de fierro.			
Reacciona violentamente con agentes oxidantes y ácidos.			
Riesgo de explosión con metales alcalinos.			
PELIGROSIDAD		TRATAMIENTO DE DESECHOS	
ACGIH TLV: TWA 1.0 mg/Fe/m ³ 8 horas		Evitar la generación de polvo y vapores del compuesto.	
INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA		En caso de residuos sólidos, recuperar estos y reutilizar.	
LD ₅₀ (ORAL- RATA): 450 mg/kg		En caso de soluciones, filtrar para la recuperación, el resto mandar a incineración.	
MANEJO Y ALMACENAMIENTO		Ver normas de observancia obligatoria:	
Mantener el envase bien cerrado en todo momento.		NOM-052-ECOL-Vigente NOM-056-ECOL-Vigente	
Ambiente seco de 15 °C a 25 °C.		NOM-053-ECOL-Vigente NOM-057-ECOL-Vigente	
Uso de mascarilla si se trabaja en presencia de polvo.		NOM-054-ECOL-Vigente NOM-058-ECOL-Vigente	
Estricto uso de lentes de seguridad y ropa protectora (bata).		NOM-055-ECOL-Vigente Ley de equilibrio ecológico.	
Uso de guantes de nitrilo en caso de contacto directo.			
Evitar inhalación, contacto directo y exposición prolongada.			
Lavarse las manos después de trabajar.			
TRANSPORTE Y ALMACENAJE			
Tipo de Transportación:	Identificación del embalaje:	Clase de Peligro/División:	Grupo de Empaque:
Terrestre:	Férrico, Cloruro UN 1773	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG III Peligro Menor
Aérea (AITA):	Férrico, Cloruro UN 1773	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG III Peligro Menor
Marítima (OACI):	Férrico, Cloruro UN 1773	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG III Peligro Menor

HOJA DE SEGURIDAD			
HIDROXILAMINA, CLORURO		ALMACENAJE:	
NOMBRES COMERCIALES Y SINÓNIMOS: Hidroxilamonio, cloruro, Hidroxilamonio, hidrocloreto, Oxamonio.			
FÓRMULA QUÍMICA: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ Según Hill: ClH_4NO			
CAS:	5470-11-1	No. Índice CE:	612-123-00-2
No. UN:	UN 3077	No. DOT:	2923
No. CE:	226-798-2		
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS		IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS	
Masa molecular:	69.49 g/mol	1) Contacto ocular: Causa quemaduras (corrosivo).	
Punto de fusión:	159 °C	2) Contacto cutáneo: Causa quemaduras (corrosivo).	
Densidad:	1.67 g/mL (20 °C)	3) Ingestión: Tóxico, provoca quemaduras a nivel de boca, garganta y estómago.	
Temp. Ignición:	No disponible.	4) Inhalación: Severas irritaciones al aparato respiratorio.	
pH:	2.5-3.5 (50 g/L, H_2O , 20°C)		
Estado físico:	sólido.		
Solubilidad:	Agua (830 g/L, 20°C).		
Color:	Incoloro.		
Olor:	Desde débilmente a cloro hasta inodoro.		
Punto ebullición:	No disponible.		
Descomposición térmica:	> 150 °C		
ESTABILIDAD E INCOMPATIBILIDAD		PRIMEROS AUXILIOS	
El producto es estable, pero esta estabilidad decrece en presencia de humedad.		1) Lavar ojos con abundante agua fría al menos por 15 min y enjuagar los párpados, acudir a un oftalmólogo.	
Reactivo o incompatible con los siguientes materiales:		2) Lavar el área con abundante agua fría al menos por 10 min.	
Agentes oxidantes (descomposición explosiva).		3) Beber abundante agua, inducir vómito por personal médico.	
Materiales alcalinos (calor): Se produce hidroxilamina.		4) Salir al aire fresco, si no hay respiración dar respiración artificial, si se dificulta respirar suministrar oxígeno.	
Humedad: Produce cloruro de hidrógeno/óxido de Nitrógeno.		EN TODOS LOS CASOS ACUDIR CON EL MÉDICO	
Materiales inadecuados: Aluminio, Zinc, Estaño y Cobre.		TRATAMIENTO EN CASO DE ACCIDENTE	
PELIGROSIDAD		1) Incendio: Usar polvo, espuma o atomizar agua. pueden producirse vapores de HCl y óxidos de Nitrógeno precipitar vapores con agua, usar equipo contra incendios.	
Usar solamente con adecuada ventilación. Sensibilizante.		2) Derrame: Evitar contacto con la sustancia, evitar inhalación de polvo, ventilar en lugares cerrados. Recoger en seco y enjuagar, evitar la formación de vapores y evitar verter los desechos al drenaje, llevar a incineración estos.	
INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA		TRATAMIENTO DE DESECHOS	
LD_{50} (ORAL-RATA):	141 mg/kg	LD_{50} (ORAL-RATÓN):	408 mg/kg
Evitar la generación de polvo y vapores del compuesto.		En caso de residuos sólidos, recuperar estos y reutilizar.	
MANEJO Y ALMACENAMIENTO		En caso de soluciones, filtrar para la recuperación, el resto mandar a incineración.	
Mantener el envase bien cerrado en todo momento.		Ver normas de observancia obligatoria:	
Ambiente seco (Sin límite de temp. para almacenamiento).		NOM-052-ECOL-Vigente	NOM-056-ECOL-Vigente
Alejado de fuentes de ignición y calor (directo).		NOM-053-ECOL-Vigente	NOM-057-ECOL-Vigente
Estricto uso de lentes de seguridad y ropa protectora (bata).		NOM-054-ECOL-Vigente	NOM-058-ECOL-Vigente
Uso de guantes de nitrilo en caso de contacto directo.		NOM-055-ECOL-Vigente	Ley de equilibrio ecológico.
Evitar inhalación, contacto directo y exposición prolongada.			
Lavarse las manos después de trabajar.			
TRANSPORTE Y ALMACENAJE			
Tipo de Transportación:	Identificación del embalaje:	Clase de Peligro/División:	Grupo de Empaque:
Terrestre:	Hidroxilamonio, Cloruro UN 3077	Clase 9 (Materiales Peligrosos Misceláneos)	PG III Peligro Menor
Aérea (AITA):	Hidroxilamonio, Cloruro UN 3077	Clase 9 (Materiales Peligrosos Misceláneos)	PG III Peligro Menor
Marítima (OACI):	Hidroxilamonio, Cloruro UN 3077	Clase 9 (Materiales Peligrosos Misceláneos)	PG III Peligro Menor

HOJA DE SEGURIDAD			
SODIO, HIDRÓXIDO DE		ALMACENAJE: [REDACTED]	
NOMBRES COMERCIALES Y SINÓNIMOS: Sosa, Sosa Caústica y Lejía.			
FÓRMULA QUÍMICA: NaOH Según Hill: HNaO			
CAS: 1310-73-2			
No. UN: UN 1823		No. NIOSH: WB 4900000	
No. CE: 215-185-5			
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS		IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS	
Masa molecular: 40.01 g/mol Punto de fusión: 323 °C Densidad: 2.13 g/mL (20 °C) Presión de vapor: 1 mm (739 °C) pH: ~14 (50 g/L, H ₂ O, 20°C) Estado físico: Sólido. Solubilidad: Agua (1090 g/L, 20°C), metanol, glicerol éter y etanol. Color: Desde incoloro hasta blanco. Olor: Inodoro e irritante. Punto Ebullición: 1390 °C		1) Contacto ocular: Severamente corrosivo (ceguera). 2) Contacto cutáneo: Altamente corrosivo (quemaduras) 3) Ingestión: Desde quemaduras en la boca hasta perforación de esófago y/o estómago. 4) Inhalación: Quemaduras (ulceración nasal).	
ESTABILIDAD E INCOMPATIBILIDAD		PRIMEROS AUXILIOS	
Altamente higroscópico (soluble en agua), desprendiendo calor, absorbe humedad y dióxido de Carbono del aire. Evitar contacto con: metales, pueden formar H ₂ (Explosión), sustancias oxidables, compuestos orgánicos, Mg, ácidos, metales alcalinos, Cianidas, compuestos fenólicos y con N ₂ . Reacciona violentamente con Cloroformo, triclorometano y bromo.		1) Lavar el área con abundante agua hasta la eliminación del producto > 10 min. 2) Lavar el área con abundante agua fría abundantemente. 3) Evitar el vómito, no neutralizar y tomar abundante agua. 4) Salir al aire fresco, si no hay respiración dar respiración artificial, si se dificulta respirar suministrar oxígeno.	
PELIGROSIDAD		EN TODOS LOS CASOS ACUDIR CON EL MÉDICO	
CPT (México): 250 mg/m ³ Precaución igual a otros químicos.		TRATAMIENTO EN CASO DE ACCIDENTE	
Produce quemaduras graves incluso los vapores des este.		1) Incendio: No combustible, usar agua presurizada evitando contacto directo con el producto. 2) Derrame: Usar herramientas adecuadas para levantar el sólido restante, ventilar el área para eliminar vapores de H ₂ y polvo, neutralizar con HCl diluido, diluir con agua, filtrar y enviar al drenaje.	
MANEJO Y ALMACENAMIENTO		TRATAMIENTO DE DESECHOS	
Para el manejo de NaOH, es vital el uso de bata, guantes de neopreno y lentes de seguridad. Trabajar directamente en campana de extracción. Mantener el recipiente cerrado en un lugar seco, protegido de la humedad, ácidos, metales disolventes clorados. No almacenar en recipientes de Al, Zn o Sn, produce óxidos. Lavarse las manos después de trabajar.		Para cantidades pequeñas, adicionar hielo lentamente con agitación. Ajustar el pH neutro con HCl diluido, el resultante se puede enviar al drenaje diluyendo con agua, ventilación adecuada. Ver normas de observancia obligatoria: NOM-052-ECOL-Vigente NOM-056-ECOL-Vigente NOM-053-ECOL-Vigente NOM-057-ECOL-Vigente NOM-054-ECOL-Vigente NOM-058-ECOL-Vigente NOM-055-ECOL-Vigente Ley de equilibrio ecológico.	
TRANSPORTE Y ALMACENAJE			
Tipo de Transportación:	Identificación del embalaje:	Clase de Peligro/División:	Grupo de Empaque:
Terrestre:	Sodio, Hidróxido de UN 1823	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG II Peligro Mediano
Aérea (AITA):	Sodio, Hidróxido de UN 1823	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG II Peligro Mediano
Marítima (OACI):	Sodio, Hidróxido de UN 1823	Clase 8 (Materiales Corrosivos)	PG II Peligro Mediano