



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISION DE CIENCIAS BIOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLOGICOS**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL**

*“IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN FORMAS  
FARMACÉUTICAS POR MEDIO DE TÉCNICAS ANALÍTICAS  
INSTRUMENTALES PARA LA VERIFICACIÓN DE SU CLASIFICACIÓN  
ARANCELARIA”*

**PERTENECE AL PROYECTO GENERICO**

**EVALUACION DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD**

**ALUMNO: EDGAR IVAN MORALES ROMERO**

**MATRICULA: 205233210**

**ASESORES.**

**DRA. LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS**

**Q.F.B. CONCEPCION YAÑEZ GUTIERREZ**

**LUGAR DE REALIZACION:**

**ADMINISTRACION CENTRAL DE LABORATORIO Y SERVICIOS  
CIENTIFICOS**

**FECHA DE INICIO: 02 DE FEBRERO 2010**

**FECHA DE TERMINACION: 10 FEBRERO 2011**

**JUNIO 2012**

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
2.1	Concepto de aduana	
2.2	Generalidades en materia aduanera	
2.3	<b>Introducción a los métodos espectroquímicos</b>	<b>5</b>
2.3.1	Propiedades de la radiación electromagnética	
2.4	<b>Espectroscopia infrarroja</b>	<b>7</b>
2.4.1	Aspectos teóricos de la espectroscopia infrarroja	
2.4.2	Vibraciones moleculares	
2.4.3	Espectros de infrarrojo	
2.4.4	Espectrómetros infrarrojos de transformada de Fourier	
2.4.5	Espectrometría infrarroja de reflexión total atenuada	
2.5	<b>Espectroscopia de resonancia magnética nuclear</b>	<b>11</b>
2.5.1	Aspectos teóricos de la resonancia magnética nuclear	
2.5.2	Espectros de resonancia magnética nuclear	
2.6	<b>Espectroscopia de masas</b>	<b>13</b>
2.6.1	Aspectos teóricos de la espectrometría de masas	
2.6.2	Espectros de espectrometría de masas	
2.7	<b>Cromatografía de líquidos de alta resolución</b>	<b>16</b>
2.7.1	Instrumentación en la cromatografía de líquidos de alta resolución	
2.8	<b>Formas farmacéuticas</b>	<b>18</b>
2.8.1	Polvos y granulados	
2.8.2	Capsulas	
2.8.3	Comprimidos	
2.9	<b>Tratamientos previos al análisis</b>	<b>20</b>
2.9.1	Separación	
2.9.2	Molienda	
2.9.3	Extracción sólido - líquido	
2.9.4	Extracción líquido-líquido	
<b>3.</b>	<b>OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>24</b>
4.1	Recepción de muestras	
4.2	Acondicionamiento de muestras	
4.3	Clasificación de acuerdo a la ACLSC	
4.4	Clasificación de acuerdo al estado físico	
4.5	Tratamientos previos al análisis	
4.5.1	Extracción con disolventes orgánicos	
4.6	<b>Técnicas cualitativas auxiliares de identificación</b>	<b>26</b>
4.6.1	Análisis orgánico elemental	
4.6.2	Prueba de azúcares	
4.6.3	Prueba de celulosa	
4.7	<b>Análisis por medio de técnicas analíticas instrumentales</b>	<b>28</b>
4.7.1	Análisis por medio de infrarrojo	
4.7.2	Análisis por medio de resonancia magnética nuclear	
4.7.3	Análisis por medio de espectrometría de masas	
4.7.4	Análisis por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución	
<b>5</b>	<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>49</b>
	<b>RESUMEN</b>	<b>51</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

La industria química se ocupa de la extracción y del procesamiento de las materias primas, tanto naturales como sintéticas, y de su transformación en otras sustancias con características diferentes.

Los productos destinados al consumo directo por parte de las personas, requieren un estricto control durante todo su proceso de manufactura y comercialización.

En nuestro país la cadena productiva de medicamentos está estrechamente relacionada con el comercio exterior, dicha relación enmarca las operaciones de comercio, sean importaciones o exportaciones, tanto de materias primas requeridas en la elaboración de medicamentos (excipientes, principios activos, etc.) o en su caso del producto terminado.

La industria química farmacéutica asegura una correcta dinámica en su accionar, debido a que se mantiene dentro del régimen normativo que le exigen las autoridades regulatorias en materia de seguridad sanitaria, en los diferentes productos, servicios y establecimientos dedicados al proceso de dichas manufacturas, garantizando la salud pública, protegiendo el medio ambiente y en consecuencia ofreciendo una amplia oferta de medicamentos, mejorando el acceso a ellos y garantizando calidad a la demanda.

Algunas muestras de mercancías de comercio exterior, remitidas por las aduanas, que implican una difícil identificación o que requieren una consulta sobre clasificación arancelaria o el simple hecho del ejercicio de facultades de comprobación de la autoridad aduanera, requieren de los servicios de asistencia técnica para un análisis fisicoquímico. Para realizar este tipo de actividades la autoridad aduanera cuenta con la Administración Central de Servicios y Laboratorio Central dependencia encargada de la emisión de dictámenes que comprueben su correcto proceder así como su naturaleza de origen.

En el departamento de Separación y Derivados se llevan a cabo análisis de las preparaciones de las diversas industrias químicas, una característica importante es que muchas de las muestras que arriban son muestras sin antecedentes, es decir, son muestras que requieren de una identificación y una clasificación.

El desarrollo de este trabajo plantea fundamentalmente la identificación de principios activos ya sea en formas farmacéuticas consideradas como producto terminado, o en mercancías que no necesariamente son una forma farmacéutica constituida como tal y que pueden ser necesarias para su elaboración. Dicha identificación se realiza mediante el empleo de técnicas analíticas instrumentales tales como la espectrometría infrarroja, la resonancia magnética nuclear, la espectrometría de masas y la cromatografía de líquidos de alta resolución, siendo parámetros de gran eficacia que permiten una gran determinación de la estructura molecular y proveen gran certeza en el análisis efectuado.

## **2. MARCO TEORICO**

La política arancelaria es aquella rama de la política comercial que como parte de la política económica de un país abarca el conjunto de disposiciones tomadas por el gobierno para el establecimiento del sistema arancelario y la legislación complementaria, con la finalidad de regular el intercambio de mercancías y servicios con el exterior. La introducción de productos extranjeros a un país y la salida de estos a otros países, integran lo que se denomina comercio exterior.<sup>12</sup>

### **2.1. Concepto de aduana**

Las aduanas son oficinas del gobierno encargadas de la cobranza de los derechos que percibe el fisco por la exportación o importación de mercancías, son los lugares autorizados para la entrada o la salida del territorio nacional de mercancías y de los medios en que se transportan o conducen.<sup>19</sup>

Las aduanas para efectos del comercio exterior se clasifican en: marítimas, fronterizas, interiores y aeropuertos internacionales.

Tienen como principales funciones:

- Utilizar los sistemas, métodos y procedimientos a los que deben sujetarse las aduanas, así como aplicar la legislación que regula el despacho aduanero.
- Intervenir en el estudio y formulación de los proyectos de aranceles, cuotas compensatorias y demás medidas de regulación y restricción del comercio exterior.
- Determinar los impuestos al comercio exterior y otras contribuciones de conformidad a lo establecido por la legislación vigente en materia aduanera u otros ordenamientos.<sup>19</sup>
- Dar el valor en aduana de las mercancías con base en la Ley Aduanera; establecer la naturaleza, estado, origen y demás características de las mercancías, determinando su clasificación arancelaria.<sup>19</sup>

En nuestro país la responsabilidad del cumplimiento de las disposiciones en materia de comercio exterior que haya expedido la Secretaría de Hacienda y Crédito Público recae en la Administración General de Aduanas que es una entidad del gobierno federal dependiente del Servicio de Administración Tributaria.

### **2.2. Generalidades en materia aduanera**

Las mercancías son todos los bienes y servicios que cruzan nuestra frontera nacional aun cuando las leyes las consideren como no sujetas a una operación comercial.<sup>21</sup>

Todas las mercancías que ingresen o que salen de México deben destinarse a un régimen aduanero, establecido por el contribuyente, de acuerdo con la función que se le va a dar en territorio nacional o en el extranjero. Cuando una mercancía es

presentada en la aduana para su ingreso o salida del país, se debe informar en un documento oficial (pedimento) el destino que se pretende dar a dicha mercancía.<sup>20</sup>

El sistema de clasificación aduanal, denominado Sistema Armonizado de Designación y Codificación de Mercancías es un esquema que da una clasificación universal a las mercancías, la cual opera en muchos países de tal forma que un determinado producto tiene la misma clave aduanal en un país que en otro.

En el sistema armonizado lo único que cambia es el número de fracciones, dado que es una evolución de la nomenclatura actual, detallándola en mayor grado, para lograr una mejor identificación de los productos para su manejo aduanero.<sup>12</sup>

En México este sistema de clasificación aduanera ha sido publicado bajo la forma de las Leyes del Impuesto General de Importación y Exportación (LIGIE).

La clasificación arancelaria consiste en la ubicación de una determinada mercancía en la fracción que le corresponde dentro de la Tarifa de los Impuestos Generales de Importación y Exportación. En sí todas las mercancías se encuentran clasificadas en esta tarifa, la cual tiene un orden sistemático, armonizado y codificado en la que cada mercancía es identificada con una serie de números que se leen de izquierda a derecha por pares.<sup>20</sup>

Identifican en ese orden al capítulo, la partida, la subpartida y el arancel, los primeros seis son a nivel general (capítulo, partida y subpartida), es decir identifican a esa mercancía en todas las aduanas del mundo y los dos últimos (arancel), los asigna el país de que se trate a efecto de tasar los impuestos al comercio exterior.

La fracción arancelaria es la descripción numérica o desglose de un código de clasificación que otorga el sistema armonizado.<sup>21</sup>

En el caso del comercio exterior el arancel de aduanas es el instrumento económico de aplicar derechos arancelarios a las importaciones o exportaciones de mercancías a través de la política arancelaria.<sup>1</sup>

### **2.3. Introducción a los métodos espectroquímicos**

Las interacciones de la radiación con la materia son el tema de la ciencia denominada espectroscopia. Los métodos analíticos espectroscópicos se fundamentan en medir la cantidad de radiación que producen o absorben las especies moleculares o atómicas de interés.

Es posible clasificar los métodos espectroscópicos según la región del espectro electromagnético utilizado para la medida. Las regiones del espectro que se han utilizado abarcan los rayos gamma, rayos X, radiación ultravioleta (UV), radiación infrarroja (IR), microondas y radiofrecuencias (RF).<sup>17</sup>

Los métodos espectroquímicos se han convertido quizás en las herramientas más empleadas para dilucidar la estructura molecular y para la determinación cuantitativa y cualitativa de compuestos orgánicos e inorgánicos.

### 2.3.1. Propiedades de la radiación electromagnética

La radiación electromagnética es una forma de energía que se transmite por el espacio a enorme velocidad. En contraste con las ondas sonoras, la luz no requiere un medio de soporte para su transmisión, de modo que se propaga fácilmente en el vacío.

La radiación electromagnética puede describirse como una onda con propiedades de longitud de onda, frecuencia, velocidad y amplitud. El modelo de onda no explica fenómenos relacionados con absorción y emisión de la energía radiante, en relación con estos procesos se puede considerar a la radiación electromagnética como paquetes discretos de energía o partículas, llamados fotones o cuantos. Estas dos consideraciones de la radiación como partículas y ondas no son excluyentes entre sí, sino más bien complementarias.<sup>17</sup>

La energía electromagnética sólo se transmite en cantidades discretas llamadas cuantos. La cantidad de energía que corresponde a un cuanto de energía varía en forma directa con su frecuencia y en forma inversa con su longitud de onda.<sup>11</sup>

Se denomina espectro electromagnético a la distribución energética del conjunto de las ondas electromagnéticas. Abarca un amplio intervalo de energías (frecuencias) y por tanto, de longitudes de onda.

Las altas frecuencias y cortas longitudes de onda corresponden a una radiación de alta energía, como los rayos gamma; las bajas frecuencias y grandes longitudes de onda, corresponden a una radiación de baja energía, como las ondas de radio.<sup>11</sup>

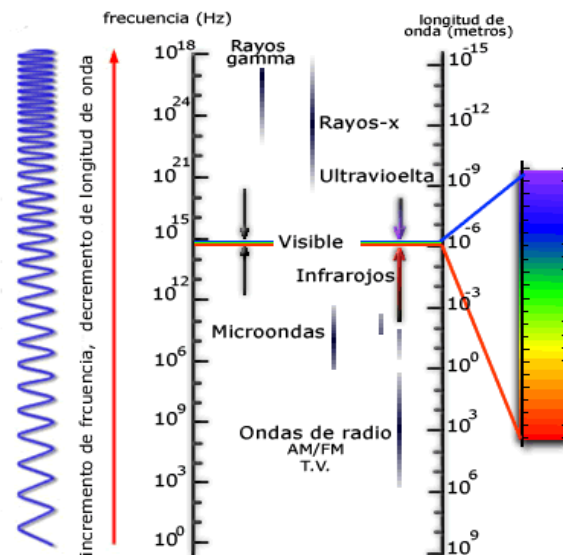


Figura 1. Esquema del espectro electromagnético

## 2.4. ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Se basa en la medición de la absorción de la radiación infrarroja debida a la interacción con los enlaces que forman los grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas.<sup>5</sup>

Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de la instrumentación, es conveniente dividir el espectro infrarrojo en tres regiones denominadas infrarrojo cercano, medio y lejano.

La región infrarroja del espectro electromagnético cubre el intervalo que va de un poco arriba del visible ( $7.8 \times 10^{-7}$  m) a unos  $10^{-4}$  m, pero en química orgánica sólo se usa la región media, desde  $2.5 \times 10^{-6}$  hasta  $2.5 \times 10^{-5}$  m. Por lo general, las longitudes de onda en la región infrarroja se expresan en micrómetros o micras ( $1\mu\text{m} = 10^{-6}$  m), y las frecuencias, en números de onda. El número de onda ( $\tilde{\nu}$ ) se da en  $\text{cm}^{-1}$  y es el recíproco de la longitud de onda. Así la región útil va de 4000 a  $400 \text{ cm}^{-1}$ .<sup>11</sup>

Región	Intervalo de longitud de onda ( $\lambda$ ), $\mu\text{m}$	Intervalo de número de onda ( $\tilde{\nu}$ ), $\text{cm}^{-1}$
Cercano	0.78 a 2.5	12.800 a 4.000
Medio	2.5 a 50	4.000 a 200
Lejano	50 a 1.000	200 a 10

Tabla 1. Regiones del espectro infrarrojo

### 2.4.1. Aspectos teóricos de la espectroscopia infrarroja

La energía total que poseen los compuestos incluye la llamada energía de traslación, que permite a los compuestos desplazarse en ciertos espacios, la energía rotacional que permite a los compuestos rotar a través de su centro de masa, la energía vibracional, que representa la suma de todas las vibraciones que pueden tener las diferentes uniones químicas y la energía de unión llamada energía electrónica.<sup>6</sup>

Además de las transiciones electrónicas, en las moléculas hay otros dos tipos de transición inducidos por radiaciones: transiciones vibratorias y transiciones rotacionales. La energía de radiación infrarroja excita las transiciones vibracionales y rotacionales, pero no es suficiente para excitar las transiciones electrónicas.<sup>17</sup>

Si la frecuencia de la radiación coincide exactamente con la frecuencia de vibración natural de la molécula, tiene lugar una transferencia neta de energía que origina un cambio en la amplitud de la vibración molecular; la consecuencia es la absorción de radiación. Para absorber radiación en el infrarrojo una molécula debe de sufrir un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación.<sup>16</sup>

Cuando se trata de especies homonucleares como el O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> o Cl<sub>2</sub>, el momento dipolar no sufre un cambio neto durante la vibración o la rotación y, como consecuencia, este tipo de compuestos no absorben en el infrarrojo. Con la excepción de algunos compuestos de este tipo, todas las demás especies moleculares absorben radiación en el infrarrojo.<sup>16</sup>

### 2.4.2. Vibraciones moleculares

Pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones: de tensión y de flexión.

- Tensión. Supone un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos.
- Flexión. Se caracterizan por un cambio en el ángulo entre los enlaces y son de cuatro tipos: de tijereteo, de balanceo, de aleteo y de torsión.

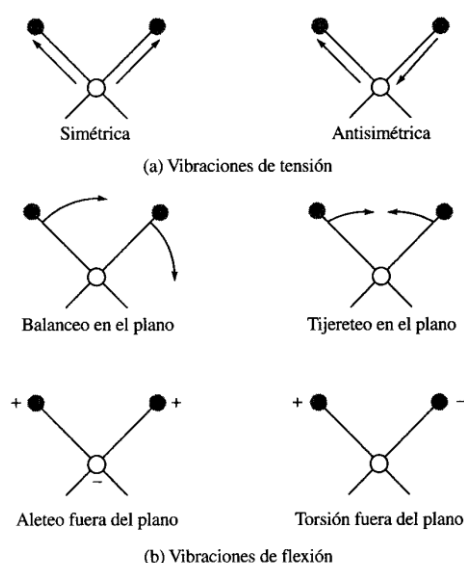


Figura 2. Tipos de vibraciones moleculares

### 2.4.3. Espectros de infrarrojo

Un espectro de absorción infrarroja se presenta en unidades de número de onda (cm<sup>-1</sup>) o longitud de onda (μm) en la abscisa y unidades de transmitancia o absorbancia (análisis cuantitativo) en la ordenada.<sup>5</sup>

Casi todos los grupos funcionales tienen bandas características de la absorción infrarroja que no cambian de un compuesto a otro.

La mayoría de los grupos, como C-H, O-H, C=O y C≡N, originan bandas de absorción en el infrarrojo que varían en forma muy ligera de una molécula a otra, dependiendo de los demás sustituyentes.<sup>2</sup>

El espectro infrarrojo contiene docenas de bandas de absorción. La región compleja del espectro de infrarrojo va de 1500 a unos 4000 cm<sup>-1</sup> se llama región dactilar o huella digital. Esta complejidad es la que conduce a la singularidad y por consiguiente a la utilidad de la región para fines de identificación.<sup>16</sup>



#### **2.4.4. Espectrómetros infrarrojos de transformada de Fourier**

Los instrumentos infrarrojos de transformada de Fourier (FTIR) no contienen elementos de dispersión y permiten detectar y medir todas las longitudes de onda simultáneamente.

Utilizan un interferómetro para producir patrones de interferencia que contienen la información espectral infrarroja. Para separar las longitudes de onda es necesario modular la señal de la fuente y hacerla pasar por la muestra de manera que se pueda registrar como un interferograma. La decodificación del interferograma se realiza utilizando la transformada de Fourier, operación matemática que el computador lleva a cabo de manera conveniente.<sup>17</sup>



*Figura 3. Espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) Perkin Elmer*

#### **2.4.5. Espectrometría infrarroja de reflexión total atenuada**

##### **2.4.5.1. Procedimientos por reflexión**

Cuando un haz luminoso llega a la interfase de un segundo medio cuyo índice de refracción es distinto, puede sufrir, siguiendo el ángulo de incidencia y el sentido de la variación del índice, tanto una reflexión total, a modo de espejo, como una reflexión total atenuada después de haber penetrado en parte en el segundo medio (entre 1 y 20  $\mu\text{m}$  para el IR medio). La composición espectral del haz reflejado depende de la forma en que varía el índice de refracción del material y del compuesto estudiado con la longitud de onda.<sup>8</sup>

Distintos accesorios de reflexión especular, de reflexión difusa de reflexión total atenuada se basan en este principio y permiten analizar muestras muy variadas, siendo fabricados cada uno de ellos para favorecer un único componente de la reflexión.

### 2.4.5.2. Reflexión total atenuada

Es una técnica que permite la obtención de espectros de infrarrojo de muestras como sólidos polvorientos, micro muestras, sólidos de limitada solubilidad, películas, fibras, pastas, adhesivos y polvos.

El principio del ATR consiste en someter al haz óptico a una o varias reflexiones en la interfase entre un material transparente en el infrarrojo paralelepípedo o trapezoidal, de índice de refracción elevado, sobre el que se deposita la muestra.<sup>8</sup>

La profundidad de la incidencia del haz, depende de la longitud de onda de la radiación incidente, del índice de refracción de los materiales, y del ángulo que forma el haz incidente con la interfase.

La radiación que penetra se denomina onda evanescente. Si el medio menos denso absorbe la radiación evanescente, se produce una atenuación del haz en las longitudes de onda de las bandas de absorción.<sup>16</sup>

La sucesión de varias reflexiones totales pero atenuadas de este tipo dan lugar a un trayecto óptico efectivo comparable al que se obtendría por transmisión. Sin embargo, el espectro se corrige para considerar la profundidad de penetración teniendo en cuenta que varía con la longitud de onda.

Estos dispositivos solo pueden utilizarse con una FT-IR ya que los espectros obtenidos en luz reflejada difieren de los efectos obtenidos en transmisión y por tanto deben someterse a correcciones mediante programas.<sup>8</sup>

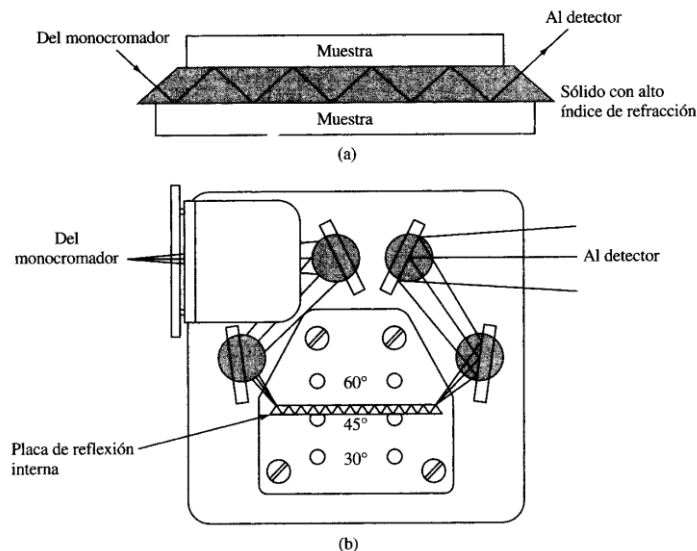


Figura 4. Esquema de la reflexión total atenuada (a) Muestra colocada sobre la placa de reflexión (b) adaptador de reflexión interna

## 2.5. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias aproximadamente de 4 a 900 MHz. En el proceso de absorción están implicados los núcleos de los átomos en vez de los electrones exteriores.<sup>16</sup>

En RMN, se utilizan generalmente disolventes que no contienen hidrogeno (por ejemplo  $\text{CCl}_4$ ) o disolventes deuterados (por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ). Si no la absorción de RMN de protón del disolvente podría superponerse a la de la muestra. La señal del disolvente se podría suprimir, pero entonces se perdería información.<sup>15</sup>

### 2.5.1. Aspectos teóricos de la RMN

Muchos tipos de núcleos atómicos muestran un comportamiento giratorio en torno a un eje y de este modo tienen la propiedad de spin, dado que poseen una carga positiva, es necesario suponer que son capaces de interactuar con un campo magnético externo.

Los núcleos de muchos átomos poseen un momento magnético. Esto significa que actúan como pequeñas barras magnéticas, dipolos magnéticos. En ausencia de un campo magnético externo, los giros de los núcleos magnéticos se orientan al azar. En presencia de un campo magnético, un núcleo puede alinearse sólo en dos direcciones relativas al campo y no en otra intermedia.<sup>15</sup>

En otras palabras, la orientación de un dipolo nuclear está cuantizada. El estado fundamental es el nivel de energía de los núcleos cuando el dipolo magnético está alineado con el campo magnético, y el estado excitado es el nivel de energía cuando el dipolo magnético está alineado en contra del campo magnético.<sup>15</sup>

Si los núcleos se someten a una radiación electromagnética de frecuencia adecuada ya una vez orientados los núcleos, hay una absorción de energía y el estado de menor energía "voltea su spin" hacia el estado de mayor energía, cuando sucede el giro, se dice que los núcleos magnéticos están en resonancia con la radiación aplicada, la frecuencia exacta necesaria para que ocurra la resonancia depende tanto de la intensidad del campo magnético como de la identidad de los núcleos.<sup>11</sup>

Los núcleos de H y de  $^{13}\text{C}$  son los únicos susceptibles al fenómeno de la resonancia magnética nuclear. Todos los núcleos con un número impar de protones ( $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) y todos los que tienen un número impar de neutrones ( $^{13}\text{C}$ ) poseen propiedades magnéticas. Solo los núcleos con cantidades impares de protones y neutrones ( $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ) no presentan fenómenos magnéticos.



*Figura 5. Equipo de resonancia magnética nuclear Varian*

### **2.5.2. Espectros de resonancia magnética nuclear**

Existen varios tipos de espectros de RMN, en función de la clase del instrumento utilizado, del tipo de núcleo implicado, del estado físico de la muestra, del entorno del núcleo del analito.

El eje horizontal muestra la intensidad efectiva de campo que actúa sobre los núcleos, y el eje vertical, la intensidad de absorción de la energía de radiofrecuencia. Cada pico del espectro de resonancia magnética nuclear corresponde a un núcleo de H o C químicamente distinto en la molécula.

Las graficas de RMN se calibran usando una escala arbitraria, llamada escala delta ( $\delta$ ). Las representaciones graficas de los espectros de RMN tienen escalas lineales en  $\delta$ , los datos se representan de forma que el campo aumenta de izquierda a derecha. El valor de  $\delta$  aumenta de derecha a izquierda.

La gráfica de RMN se calibra y se usa un punto de referencia, el tetrametilsilano (TMS). Por convención, el desplazamiento químico del TMS se establece como punto cero, por lo tanto, la posición en la que absorbe un núcleo es su desplazamiento químico.

El desplazamiento químico se origina por los pequeños campos magnéticos que se generan debido al movimiento de los electrones alrededor de los núcleos. Estos campos por lo general, se oponen al campo aplicado. Como consecuencia, los núcleos están expuestos a un campo efectivo que en general es algo menor que el campo externo.<sup>16</sup>

El área bajo cada pico es proporcional al número de núcleos que lo originan, si dicha área se mide electrónicamente o se integra, es posible medir el número relativo de cada tipo de núcleo en una molécula.<sup>11</sup>

El desdoblamiento de los picos de desplazamiento químico tiene lugar cuando el momento magnético de un núcleo interacciona con los momentos magnéticos de los núcleos adyacentes. El campo magnético producido por un núcleo con espín afecta a la distribución de los electrones de sus enlaces con otros núcleos. Este cambio en la distribución electrónica produce entonces cambios en el campo magnético de los núcleos adyacentes y provoca desdoblamiento de los niveles de energía y por tanto múltiples transiciones.<sup>16</sup>

Tipo de protón	Desplazamiento químico ( $\delta$ )
$\text{Si}(\text{CH}_3)_4$	0.000
$\text{CH}_4$	0.22
$\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\overset{ }{\text{C}}}-$	0.95 - 0.85
$-\text{CH}_2-$	1.35 - 1.20
$-\overset{\text{C}}{\overset{ }{\text{C}}}-$	1.6 - 1.4
$\text{CH}_3-\overset{\text{C}}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{X}^b$	1.9 - 1.2
$\text{CH}_3-\text{X}^b$	5.0 - 2.8

Tabla 2. Ejemplos de desplazamiento químico de protones unidos a átomos de carbono

## 2.6. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas es una poderosa herramienta para la identificación de compuestos puros, es insuficiente para el análisis de mezclas, incluso de las más simples. Por esta razón, los químicos han desarrollado métodos en los que el espectrómetro de masas está acoplado a un sistema de separación eficaz como por ejemplo espectrometría de masas acoplada a la cromatografía de gases.<sup>16</sup>

Para el análisis de muestras complejas como mezclas, es frecuente separar previamente los constituyentes por medio de una técnica cromatográfica en interfase con el espectrómetro de masas.

En su acepción más simple, la espectrometría de masas (EM) es una técnica para medir la masa y, en consecuencia, el peso molecular (PM) de una molécula. Si se conoce el peso molecular es posible reducir las opciones de fórmula molecular. Siempre hay varias fórmulas moleculares posibles para un determinado peso molecular.<sup>11</sup>

Este método destruye el compuesto analizado, aunque sólo es necesaria una cantidad ínfima pero muestra una gran sensibilidad. La fragmentación por impacto electrónico es el procedimiento que mejor se adapta al estudio de moléculas orgánicas debido a la inestabilidad del ion molecular inicialmente formado.

El compuesto a analizar, bajo la forma más conveniente (gaseosa o similar), está ionizada, las especies portadoras de carga eléctrica resultantes son sometidas a la acción de un campo eléctrico y/o magnético según el equipo. El estudio de las trayectorias seguidas, en un recipiente al vacío, permite detectar la relación masa-carga de los iones, así como, eventualmente su naturaleza.<sup>8</sup>

Es posible adquirir información sobre la estructura de una molécula midiendo las masas de los fragmentos que se producen cuando las moléculas se desintegran, es decir, interpretando el patrón de fragmentación observado.

Los estudios sistemáticos de modelos de fragmentación de sustancias puras han conducido al establecimiento de ciertas guías que permiten predecir los mecanismos de fragmentación y una serie de reglas generales que son de utilidad para la interpretación de espectros.<sup>16</sup>



Figura 6. Equipo de espectrometría de masas Thermo Scientific

### 2.6.1. Aspectos teóricos de la Espectrometría de Masas

El espectrómetro de masas está compuesto por las siguientes etapas:

Ionización. La especie estudiada es vaporizada e ionizada en la fuente del equipo por alguno de los numerosos procedimientos existentes. En este estado, todo compuesto formado por moléculas produce una mezcla estadística de iones de fragmentación.

Cuando un electrón de alta energía choca contra una molécula orgánica, expulsa un electrón de valencia de ella y produce un radical catión. La fragmentación se presenta cuando el radical catión de alta energía sale despedido por la ruptura espontánea de un enlace químico. Uno de los dos fragmentos retiene la carga positiva y es un carbocation, mientras que el otro fragmento es un radical neutro. La carga positiva se queda en el fragmento que la estabiliza mejor, es decir, carbocationes estables.<sup>11</sup>

Aceleración. Posteriormente los iones son extraídos de la fuente, focalizados y acelerados por las lentes electrónicas para incrementar su energía cinética. Los fragmentos pasan a través de un campo magnético intenso, que los desvía en cantidades ligeramente distintas, de acuerdo con su proporción masa a carga ( $M/z$ ).<sup>11</sup>

Separación. Los iones son filtrados siguiendo su relación masa-carga por el analizador. Ciertos equipos combinan varios tipos de analizadores dispuestos en serie.

Detección. Después de la separación los iones terminan su recorrido chocando con un detector que amplifica la muy débil corriente eléctrica inicialmente originada.

Obtención del espectro de masas. Obtenido por tratamiento de la señal enviada por el detector. El espectrómetro clasifica los trozos con carga positiva, que los registra en forma de picos en las distintas relaciones de  $m/z$ .<sup>8</sup>

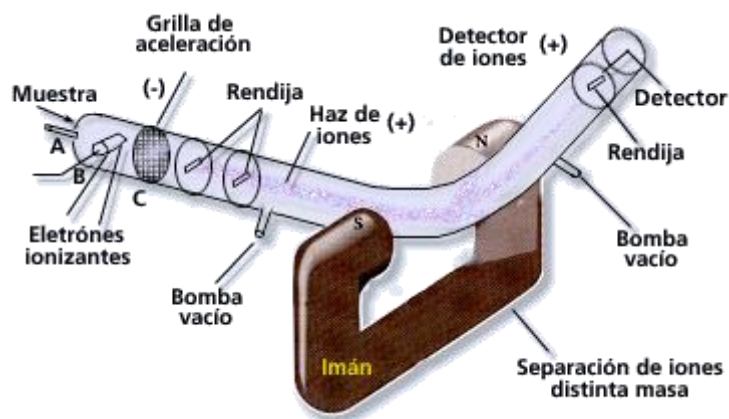


Figura 7. Esquema de la espectrometría de masas por impacto electrónico

## 2.6.2. Espectros de masas

El resultado del análisis se representa por una grafica denominada espectro de masas que muestra la abundancia estadística de cada tipo de ion formado indicando, a continuación, su relación masa-carga en orden creciente de masas. Para un compuesto operando en idénticas condiciones, la fragmentación es reproducible y por lo tanto característica.<sup>8</sup>

Tiene la forma de un gráfico de barras, en cada una de las cuales se relaciona la intensidad relativa de los picos de masa con respecto a su relación masa-carga.

Al pico más alto, denominado pico base, se le asigna el valor 100 de forma arbitraria. Al pico que corresponde al radical catión no fragmentado se le denomina pico padre o ion molecular ( $m+$ ).<sup>4</sup> Se considera la altura del resto de los picos como un porcentaje de la altura del pico base.

Cuando hay compuestos de referencia disponibles, la identificación final se basa en una comparación de los espectros de masas del analito con los espectros de muestras de referencia de los compuestos esperados. El procedimiento se establece suponiendo que los modelos de fragmentación son únicos y que las condiciones experimentales se pueden controlar lo suficiente como para conseguir espectros reproducibles.<sup>16</sup>

## **2.7. CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (CLAR)**

La cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil (gas o líquido), y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido.<sup>5</sup>

La migración en CLAR es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de esta son conducidos por la fase móvil en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registra una respuesta proporcional a su cantidad, sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna.<sup>5</sup>

La distribución de un soluto entre dos fases es el resultado del balance de fuerzas entre las moléculas del soluto y las moléculas de cada fase; refleja la atracción o repulsión relativas que presentan las moléculas o iones de las fases competidoras por el soluto y entre sí. Por tanto, la migración diferencial está determinada por aquellas variables experimentales que afectan esta distribución: la composición de la fase móvil, la composición de la fase estacionaria y la temperatura de separación.<sup>13</sup>

Si un soluto tiene mayor afinidad por la fase estacionaria, su interacción será mayor, su coeficiente de distribución será mayor y viajara más lentamente. Los solutos con más afinidad por la fase móvil, migraran más rápidamente eluyendo primero.<sup>13</sup>

A las condiciones en que se trabaja la cromatografía con fines analíticos, los coeficientes de distribución de los diferentes componentes son constantes y los solutos migran en forma de bandas simétricas que se representan por picos gaussianos; a esta representación gráfica se llama cromatograma.<sup>13</sup>

En la cromatografía de fases enlazadas, la fase estacionaria esta unida químicamente a las partículas del soporte. Este empaque se puede considerar de los más ampliamente usados, ya que es muy estable y la fase estacionaria no se pierde fácilmente con el uso. Esta variante de cromatografía se puede llevar a cabo en fase normal o fase inversa. En la primera se utilizan empaques polares que funcionan de manera semejante a la cromatografía liquido-sólido (adsorción). La cromatografía de



fase inversa, involucra una fase estacionaria relativamente poco polar como cadenas de hidrocarburos de 8 a 18 carbonos unidas a grupos silanos del soporte y se utiliza por lo general con fases móviles muy polares para separar componentes poco polares.<sup>5</sup>

### 2.7.1. Instrumentación en CLAR

- Sistema de bombeo

Tiene por objeto impulsar la fase móvil a través de la columna, manteniendo un flujo laminar y de velocidad constante.

La calidad de una bomba está determinada por el grado de estabilidad y reproducibilidad del flujo que genera.

- Sistema de inyección

El más sencillo de los mecanismos de inyección consiste en la introducción de muestra mediante válvulas de inyección.

Estas válvulas tienen dos posiciones: La posición de carga, donde se llena el loop con la muestra a la presión atmosférica, y la posición de inyección, donde se coloca al loop lleno de muestra en la corriente de la fase móvil, con la subsecuente inyección en la parte superior de la columna, sin interrupción significativa del flujo.

El loop consiste en un tubo de acero de diámetro interno pequeño y de volumen fijo, lo que permite inyectar siempre un mismo volumen de muestra.

- Columna

Se le considera como la parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación.

Por lo que respecta a las columnas analíticas y su empaque este puede ser de compuestos hidratados de sílica, de partículas de alúmina, de polímeros de silanos combinados con cadenas de C8, C10 y C18. Se debe considerar la geometría de la partícula en el empaque de la columna y por tanto en la eficiencia de la separación (partícula irregular o esférica). Se debe considerar la porosidad de la partícula y la influencia del tamaño del poro puede tener, sobre todo en separaciones fundamentadas en la diferencia de pesos moleculares.<sup>5</sup>

Las dimensiones de las columnas analíticas van de los 30 mm a los 300 mm de longitud, y de los 0,5 mm a los 4,6 mm de diámetro.

Es muy conveniente usar precolumnas antes de las columnas analíticas con un empaque químicamente similar y mayor tamaño de partícula. La finalidad de usar precolumnas es retirar las impurezas del disolvente y capturar los componentes de la muestra fuertemente retenidos, impidiendo así la contaminación gradual de las columnas analíticas.<sup>13</sup>

- Detector

Puede ser de dos tipos:

Tipo 1. Aquellos que miden alguna propiedad de la fase móvil.

Detector de índice de refracción, Detector de conductividad eléctrica.

Tipo 2. Aquellos que miden alguna propiedad del analito.

Detector de luz UV/VIS (longitud fija o arreglo de diodos), Detector de radioactividad (con contador alfa, beta o gamma), Detector de fluorescencia (fijos o con monocromador de excitación y emisión), Detector electroquímico (amperométrico o sencillo).

Los detectores tipo 1 son completamente inespecíficos y detectan variaciones en la propiedad en particular (refracción o conductancia) de la fase móvil, y cualquier cambio de la fase producido por viscosidad, temperatura o luz puede alterar el comportamiento del detector. Los detectores del tipo 2 son muy específicos y miden alguna propiedad intrínseca de la molécula a medir.<sup>5</sup>



*Figura 8. Equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución Waters*

## **2.8. Formas farmacéuticas**

La farmacia es la parte de las ciencias farmacéuticas que se ocupa del diseño, elaboración y control de los medicamentos con la finalidad de que sean eficaces, seguros y estables.

Ello implica la transformación de una sustancia terapéuticamente activa en un medicamento, utilizando una serie de sustancias auxiliares o excipientes, mediante un proceso tecnológico que dará en conjunto una forma farmacéutica adecuada para su administración a un organismo por una vía acorde con el fin terapéutico que se persigue.<sup>10</sup>

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar para su estudio atendiendo a distintos criterios, pudiéndose clasificar en función de la vía de administración, distinguiéndose para las vías: oral (sólidas y líquidas), rectal, vaginal, parenteral, ocular nasal, otica y formas de aplicación cutánea y preparaciones para inhalación.<sup>10</sup>

### **2.8.1. Polvos y Granulados**

Los polvos son preparaciones que contienen partículas sólidas independientes y secas, con un tamaño variable. Pueden contener uno o más principios activos, y ser formuladas con o sin excipientes.

Los granulados son preparados sólidos obtenidos por agregación de polvos. Su formulación requiere la presencia de excipientes aglutinantes y disgregantes.

Ambos se administran en un vehículo líquido apropiado. Se presentan tanto en forma de preparaciones unidosis como multidosis.<sup>10</sup>

### **2.8.2. Cápsulas**

Están constituidas por un receptáculo o cubierta de gelatina hidratada de forma y capacidad variables, que contiene en su interior una determinada cantidad de fármaco y excipientes.<sup>18</sup>

Las cápsulas rígidas constan de dos elementos independientes, habitualmente de forma cilíndrica y, en general, contienen sólidos pulverulentos, pueden incluir pellets, granulados, microcápsulas, pastas semisólidas, etc.

Las cápsulas blandas están formadas por una sola pieza, de forma esférica u ovoide, en cuyo interior se encuentran los principios activos, habitualmente en forma de dispersión líquida de naturaleza oleosa, aunque también pueden contener productos sólidos. Las características elásticas de la cubierta de estas capsulas se consiguen mediante la incorporación de glicerina u otros materiales plastificantes a la gelatina.<sup>18</sup>

### **2.8.3. Comprimidos**

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones de diversos excipientes.

La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos por vía oral. Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso. El tamaño suele oscilar entre 5 y 17 mm y el peso entre 0.1 y 1.0 g dependiendo de la dosis de principio activo, de las características y del uso a que este destinado el comprimido.<sup>18</sup>

<b>Tipo</b>	<b>Características</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Diluentes</b>	Función de relleno, sin actividad farmacológica utilizadas para alcanzar el tamaño deseado en las tabletas	Carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa micronizada, lactosa, etc.
<b>Aglutinantes</b>	Unen a las partículas entre si cuando la sola presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Aumento de resistencia a la ruptura.	Goma arábica, goma guar, ácido alginico, carboximetilcelulosa Ca, etc.
<b>Desintegrantes</b>	Aceleran la disgregación del principio activo en agua o en el medio a disolver, facilitando la disolución y la absorción.	Celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, fosfato de calcio di básico.
<b>Lubricantes</b>	Reducción de la fricción entre las partículas durante la compresión, reguladores de flujo de la mezcla para comprimir.	Estearato de calcio, estearato de magnesio, talco, etc.

*Tabla 3. Tipos y propiedades de algunos excipientes*

## 2.9. Tratamientos previos al análisis

Para llevar a cabo un análisis químico con ayuda de un instrumento, la muestra que va a ser medida debe estar bajo una forma adaptada al mismo. Dependiendo de los equipos y los métodos utilizados, la puesta a punto del proceso de acondicionamiento puede requerir diversas clases de pre tratamientos.<sup>8</sup>

Para la aplicación de un método de análisis es necesario el considerar:

- Separar los compuestos a medir, denominados genéricamente analitos.
- Los analitos se encuentran dispersos en el seno de una matriz solida o liquida y raramente se presentan bajo una forma que permita hacer una medida directa.
- Se requiere eliminar todos aquellos materiales que podrían producir interacciones, también llamadas interferencias, un fenómeno indeseable y de importancia muy variable según la técnica de medida aplicada, pero que pueden ser muy significativas cuando se trata de medir trazas en el seno de otros compuestos mayoritarios.<sup>8</sup>
- Aumentar la selectividad y la sensibilidad al considerar los puntos anteriores al disponer de procesos de tratamientos de la muestra, eficaces y reproducibles, previos a la medida.

Para poder llevar a cabo la identificación de los principios activos contenidos en las diferentes mercancías, es necesario un proceso de separación previo al análisis, que permita aislar el fármaco de interés de los demás componentes de la formulación. El proceso de separación permite adaptar nuestra muestra en análisis al equipo utilizado en la medición.

### **2.9.1. Separación**

La separación puede definirse como una operación que produce el aislamiento o la purificación de un solo componente químico o de un grupo de sustancias químicamente afines. El análisis de las preparaciones farmacéuticas muchas veces exige la separación del componente principal de los otros componentes de la fórmula antes de poder realizar mediciones cuantitativas.<sup>9</sup>

Los procesos de separación pueden dividirse en dos categorías generales: simples y complejos, según la complejidad del método empleado.

Los procesos simples separan los componentes mediante una sola manipulación mecánica, están limitados a separaciones de mezclas relativamente simples.

Centrifugación, filtración y expresión, para separar sólidos de líquidos. Selección, para separar sólidos. Destilación, para separar dos líquidos miscibles como benceno y cloroformo.

Los procesos complejos casi siempre requieren la formación de una segunda fase por la adición de un sólido, un líquido o un gas, mas una manipulación mecánica para producir una separación efectiva.

Un ejemplo es la separación de aspirina (ácido acetilsalicílico) del ácido salicílico. En esta mezcla, el ácido salicílico se considera una impureza y para separar se agrega a la mezcla un solvente apropiado, con el fin de recrystalizar solo el ácido acetilsalicílico. El contaminante queda en solución y se retira con el filtrado durante el proceso de filtración.<sup>9</sup>

### **2.9.2. Molienda**

La molienda es una operación unitaria que reduce el volumen promedio de las partículas de una muestra sólida. La reducción se lleva a cabo dividiendo o fraccionando la muestra por medios mecánicos hasta el tamaño deseado.

El término molienda se refiere a la pulverización y a la desintegración del material sólido. La desintegración se refiere a la reducción del tamaño de agregados de partículas blandas débilmente ligadas entre sí, es decir, que no produce ningún cambio en el tamaño de las partículas fundamentales de la mezcla. La pulverización por su parte implica la reducción del tamaño de las partículas fundamentales de las sustancias.

### **2.9.3. Extracción sólido-líquido**

Los componentes de una fase sólida pueden separarse por disolución selectiva de la parte soluble de un sólido con un disolvente adecuado. Esta operación también se conoce como lixiviación o lavado.

El sólido debe estar finamente dividido para que el disolvente líquido pueda hacer un contacto más completo. Por lo general el componente deseable es soluble, mientras que el resto del sólido es insoluble. El soluto debe recuperarse del extracto en una etapa adicional de separación.<sup>7</sup>

#### **2.9.4. Extracción líquido-líquido**

Una mezcla líquida puede separarse por contacto con un segundo disolvente líquido. Los componentes de la mezcla son solubles en distintas proporciones en el líquido disolvente.

En teoría, el componente que va a extraerse es soluble en el disolvente mientras que el resto de los componentes son insolubles. Por ello el soluto es el único componente que se transfiere de la mezcla inicial a la fase del disolvente. La mezcla inicial se convierte en el refinado a medida que se agota el soluto. La fase del disolvente se convierte en el extracto al enriquecerse el soluto.

En la práctica todos los componentes son solubles hasta cierto punto y por ello la separación sólo es posible cuando las solubilidades son suficientemente distintas. En cualquier caso el componente no extraído debe ser suficientemente insoluble para poder producir dos fases que puedan separarse.

La extracción líquido - líquido también se conoce como extracción con disolvente. La separación de un componente de la solución homogénea se lleva a cabo mediante la adición de otro constituyente insoluble; el disolvente; en el que el constituyente que se desea extraer la solución llamado soluto es preferentemente soluble y hacia el cual se difundirá a una velocidad característica hasta que se logran que ambas fases las concentraciones de equilibrio del soluto.<sup>7</sup>

### 3. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS

#### **Objetivo general.**

Realizar la identificación de principios activos en medicamentos a través del análisis espectrofotométrico y cromatográfico, realizando a su vez su correcta clasificación dentro de la normatividad arancelaria.

#### **Objetivos específicos.**

- Colaborar en la implementación de técnicas espectrofométricas y cromatográficas.
- Obtención de información técnica requerida para el análisis de las muestras, obtención de los espectros de IR, RMN.
- Interpretación de los espectros de IR, RMN, para así lograr una correcta identificación.
- Verificar la existencia de excipientes, contenidos dentro de las muestras.
- Análisis por HPLC de las muestras que así lo requieran.
- Clasificar las muestras de acuerdo a la normatividad arancelaria.

## **4. METODOLOGIA**

A las mercancías provenientes del comercio exterior que arriban a las diferentes aduanas del país y que implican un ejercicio de consulta sobre clasificación arancelaria o en su caso de un análisis fisicoquímico de control requerido por la autoridad aduanera, son asignadas a la Administración Central de Servicios y Laboratorio Central donde se corrobora su correcto estado conforme al cumplimiento de normativas jurídicas aduanales existentes.

En el presente trabajo se menciona la metodología específica realizada a las muestras que arriban al Departamento de Separación y Derivados, en donde se llevó a cabo el desarrollo del proyecto.

Conforme a la clasificación asignada por la Ley de los Impuestos Generales de Importación y de Exportación (LIGIE) el departamento de Separación y Derivados recibe mercancías pertenecientes a la Sección VI, que refiere a los productos de las industrias químicas o de las industrias conexas. Dicha sección enmarca los capítulos que van desde el 28 al 38.

El presente trabajo retoma muestras pertenecientes a los capítulos 29 y 30 de la LIGIE, que contienen mercancías que cubren los objetivos planteados por el desarrollo del proyecto.

A continuación se menciona la metodología realizada para llevar a cabo la identificación de principios activos en mercancías pertenecientes a los capítulos antes mencionados.

### **4.1. Recepción de muestras**

El pedimento de cada muestra debe contener la factura comercial, el certificado de origen y el acta de muestreo para ser considerado completo y correcto.

Se verifica el correcto estado de las muestras tanto del sobre del empaque así como del recipiente que las contiene, y que correspondan a la descripción enunciada por los documentos.

### **4.2. Acondicionamiento de las muestras**

Una vez concluido el proceso de recepción, a las muestras se les coloca una etiqueta de identificación que contiene el número de LC, que es una clave interna que asigna el laboratorio, que contiene el año, el mes y el número asignado a dicha muestra entrante.

### **4.3. Clasificación de acuerdo a la ACSLC**

La Administración Central de Servicios y Laboratorio Central agrupa a todas las muestras en dos grandes grupos:



Muestras sistemáticas. Son aquellas muestras de mercancías que ya han pasado por un proceso de análisis de identificación previo, y que cuentan con una referencia interna.

Muestras asistemáticas. Son aquellas muestras de mercancías que no cuentan con una referencia interna y que por lo tanto requieren de un análisis de identificación.

De acuerdo a lo anterior se procede al análisis de las muestras considerando con prioridad las que son asistemáticas.

#### **4.4. Clasificación de acuerdo al estado físico**

Una vez acondicionadas las muestras pasan a ser clasificadas de acuerdo a su estado físico, es decir, se considera si son sólidos o líquidos.

Las muestras en estado líquido requieren un tratamiento diferente a las que están en estado sólido ya que son sometidas a un secado previo con el objetivo de eliminar la mayor parte de disolventes que contengan en su composición y por ende facilitar el análisis.

El proceso general de análisis para sólidos y líquidos se detalla a continuación.

- Tratamientos previos al análisis.
- Análisis por medio de técnicas cualitativas complementarias de identificación.
- Análisis por medio de infrarrojo (IR).
- Análisis por medio de resonancia magnética nuclear (RMN).
- Análisis por medio de espectrometría de masas (EM).
- Análisis por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

#### **4.5. Tratamientos previos al análisis**

##### **4.5.1. Extracción con disolventes orgánicos**

<b>Material</b>
Espátula Papel filtro marca Whatman 50 Vasos de precipitados
<b>Reactivos</b>
Acetona RA Cloroformo RA Hexano RA Metanol RA
<b>Equipo</b>
Parrilla de agitación y calentamiento marca Fisher Scientific

#### Procedimiento

Verificar el estado físico de nuestra muestra a analizar, preferentemente se realiza el proceso de extracción con disolventes en muestras en estado sólido.

Las muestras que son de naturaleza física líquida son previamente sometidas a la prueba de determinación de materia fija, buscando eliminar la mayor cantidad de disolventes posibles, sea agua o algún disolvente orgánico.

En un vaso de precipitados colocar 500 mg de muestra y adicionar 5 ml de disolvente orgánico.

Se vacía el contenido del vaso anterior que contiene la muestra y el primer disolvente y se hace pasar por un papel filtro colocado en otro vaso de precipitados. El papel filtro nos permite retener el sólido no disuelto en el disolvente anterior.

Se repite la operación anterior, generalmente se efectúa la extracción en 4 diferentes disolventes, conforme a los grados de polaridad yendo del menos polar al más polar.

Una vez completado el proceso se evaporan cada uno de los vasos de cada disolvente con la finalidad de concentrar en el vaso el refinado obtenido, para efectuarle diferentes determinaciones ya sea la lectura en el equipo de infrarrojo o una lectura en el equipo de masas, etc.

#### **4.6. Técnicas cualitativas auxiliares de identificación**

##### **4.6.1. Análisis orgánico elemental**

La identificación de nitrógeno, azufre y los halógenos, se basa en la conversión de ellos en sales solubles en agua y así poder reaccionar con reactivos específicos.

Uno de los métodos para esta conversión es la fusión alcalina de los compuestos orgánicos en presencia de sodio metálico.

<b>Material</b>
Espátula Papel filtro marca Whatman 50 Pinzas para tubo Tubos de ensayo Vasos de precipitados
<b>Reactivos</b>
Agua Destilada Acido Nítrico RA Acido Sulfúrico RA Etanol RA Nitroprusiato de sodio SR Nitrato de Plata SR Sodio Metálico RA Sulfato Ferroso RA
<b>Equipo</b>
Mechero Fisher Parrilla de agitación y calentamiento marca Fisher Scientific

Procedimiento.

Verificar el estado físico de la muestra a analizar. Esta técnica se realiza en muestras en estado sólido. Si la muestra es de naturaleza física líquida es previamente sometida a la prueba de determinación de materia fija.

La prueba del análisis orgánico elemental se realiza en muestras sólidas por precaución ya que el sodio metálico necesario para efectuar las reacciones cualitativas en contacto con agua reacciona violentamente.

En un tubo de ensaye colocar aproximadamente 300 mg de muestra y adicionar aproximadamente 100 mg de sodio metálico.

Se lleva el tubo con muestra y sodio metálico al mechero y se realiza la fusión alcalina a fuego lento teniendo cuidado con las proyecciones, se continua con el calentamiento hasta ya no percibir la emisión de vapores con el objetivo de alcanzar en el fondo del tubo un color rojo incandescente.

Romper el fondo del tubo en un vaso de precipitados que contenga aproximadamente 10 ml de agua destilada.

Filtrar la solución obtenida buscando separar todos los componentes sólidos y obtener sólo la solución que contiene las sales necesarias para la identificación de cada uno de los elementos a continuación.

Nitrógeno. Colocar en tubo de ensaye 3 mL del filtrado, añadir 100 mg de sulfato ferroso, mezclar, calentar en baño maría durante 2 minutos. Posteriormente añadir 2 gotas de ácido clorhídrico.

La presencia de un precipitado de tonalidad verde azulado indica la presencia de nitrógeno en la muestra.

Azufre. Colocar en tubo de ensaye 3 mL del filtrado, añadir 2 gotas de nitroprusiato de sodio.

La presencia de una coloración de tonalidad violeta en la solución indica la presencia de azufre en la muestra.

Fosforo. Colocar en tubo de ensaye 3 mL del filtrado, añadir 2 gotas de ácido nítrico así como 2 gotas de la solución de molibdato de amonio, mezclar, calentar en baño maría durante 2 minutos.

La presencia de un precipitado de tonalidad amarillo canario indica la presencia de fosforo en la muestra.

Halógenos. Colocar en tubo de ensaye 3 mL del filtrado, añadir 2 gotas de ácido nítrico así como 2 gotas de la solución nitrato de plata, mezclar.

La presencia de un precipitado de tonalidad blanca, amarillo o beige indica la presencia de halógenos en la muestra, variando la tonalidad dependiendo del tipo de halógeno presente.

#### 4.6.2. Prueba de azúcares (carbohidratos)

Procedimiento.

Colocar en tubo de ensaye 300 mg de la muestra y adicionar 2 mL de agua, mezclar, se adicionan 2 gotas de solución de  $\alpha$ -naftol al 10% en etanol o cloroformo.<sup>14</sup>

Posteriormente se adiciona por las paredes del tubo 1 mL de ácido sulfúrico concentrado para favorecer la formación de 2 fases.

Si un carbohidrato está presente, se observa un anillo color violeta en la interfaz, de las dos fases producidas, el color cambia rápidamente en reposo o agitación formando una solución púrpura.

#### 4.6.3. Prueba de Celulosa

Se coloca en un tubo de ensayo alrededor de 300 mg de muestra, sujetando el tubo con unas pinzas es llevado a la flama del mechero buscando la combustión de la muestra y que esta emita vapores.<sup>14</sup>

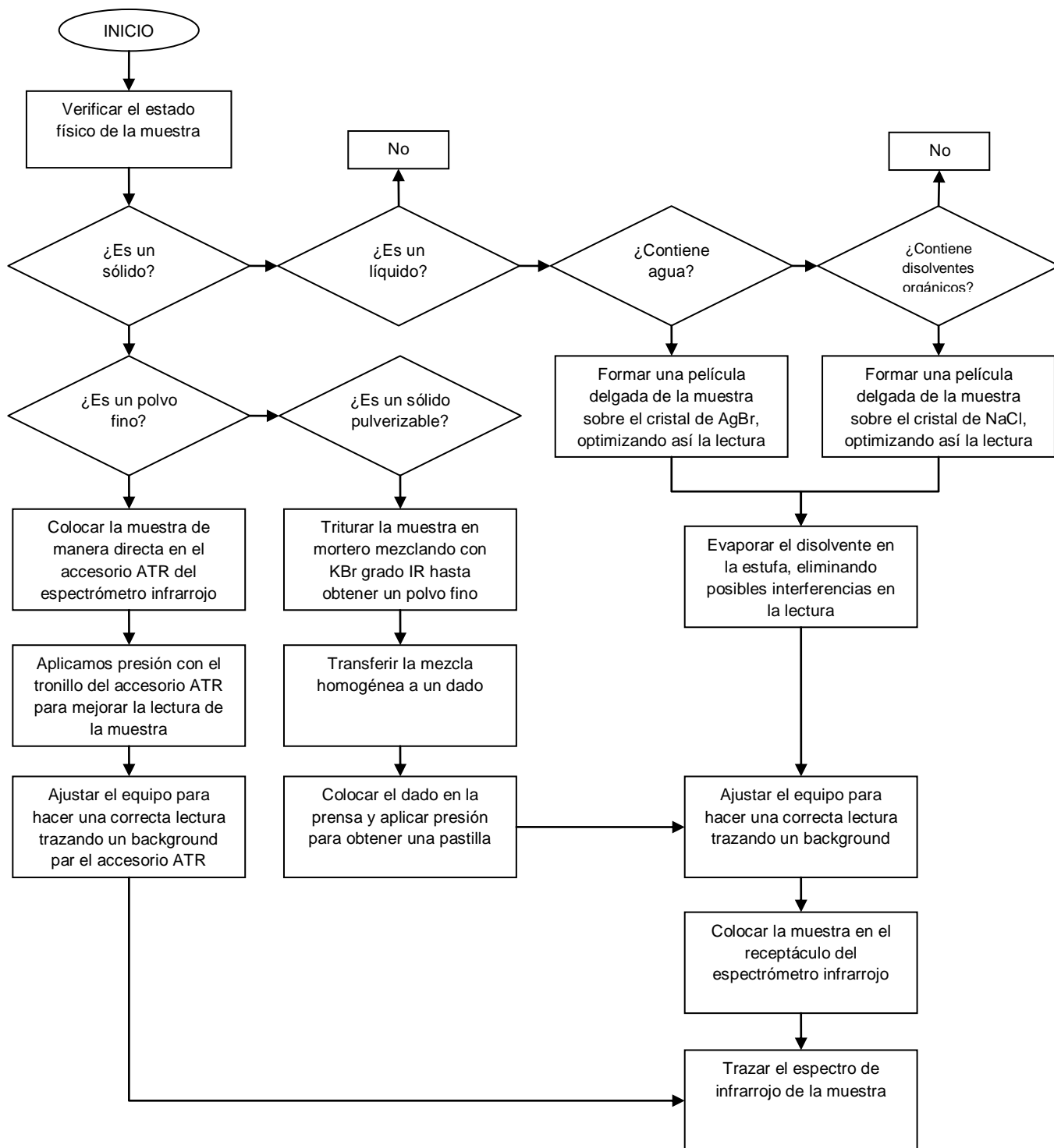
Se pretende que los vapores emitidos durante el calentamiento se adhieran a un pedazo de papel filtro previamente humedecido con acetato de anilina en la boquilla del tubo.

Si el papel se torna de color rosa indica que la prueba es positiva.

#### 4.7. Análisis por medio de técnicas analíticas instrumentales

##### 4.7.1. Análisis por medio de infrarrojo.

Material
Cristal de NaCl Cristal de AgBr Dado Espátula Mortero Pinzas para crisol Prensa hidráulica Tubos capilares Porta cristales para medición de infrarrojo Vasos de precipitados
Reactivos
Acetona RA Agua destilada Cloroformo RA Hexano RA KBr grado IR Metanol RA
Equipo
Accesorio ATR diamante Estufa eléctrica marca Thelco, modelo 2076 Espectrofotometro marca Perkin Elmer, modelo Spectrum One Parrilla de agitación y calentamiento marca Fisher Scientific



#### 4.7.2. Análisis por medio de resonancia magnética nuclear.

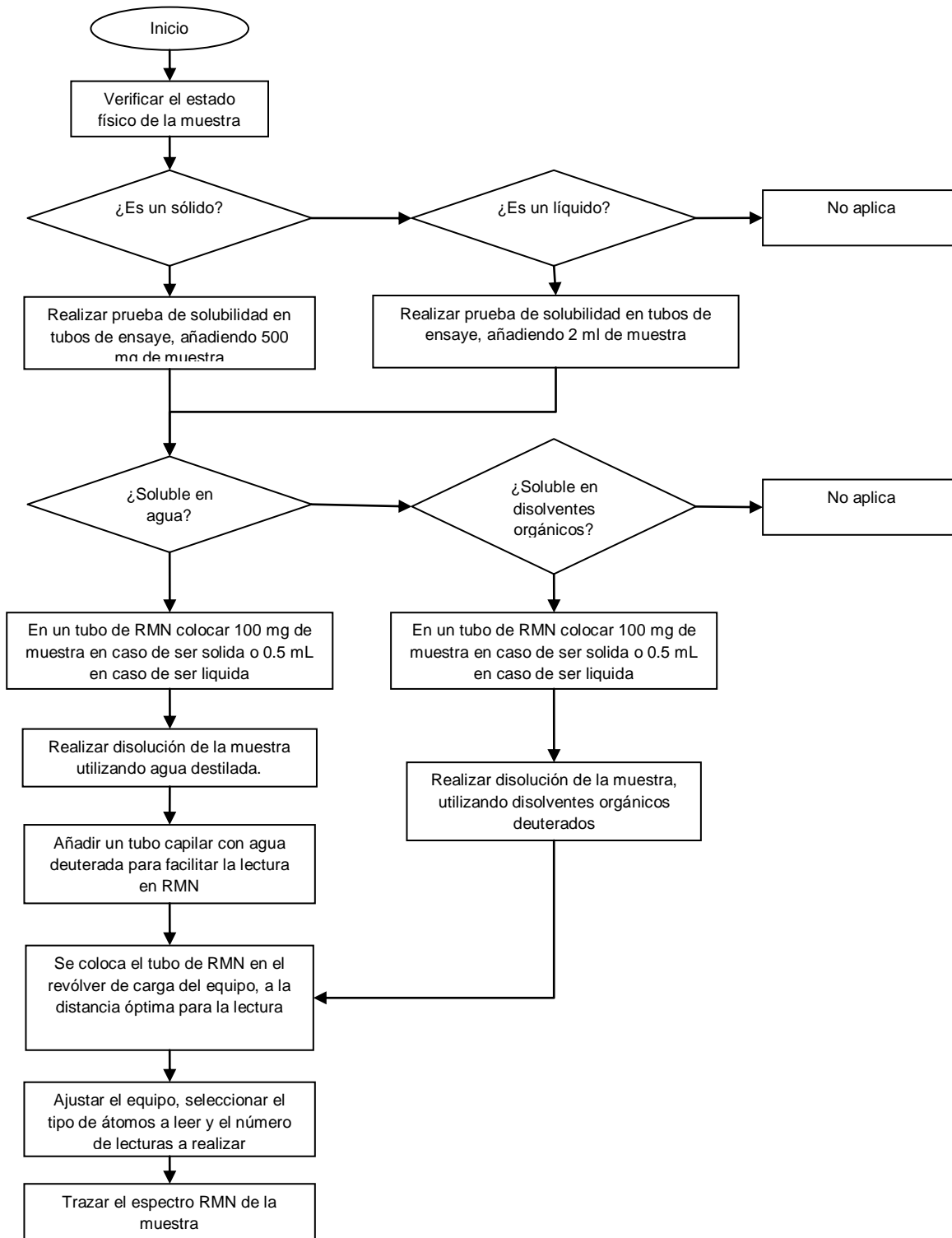
Material
Espátula
Pipeta Pasteur
Tubos de ensayo
Tubos capilares con agua deuterada
Tubos de resonancia magnética

**Reactivos**

Agua destilada  
Acetona grado RMN  
Cloroformo grado RMN  
Dimetilsulfóxido grado RMN

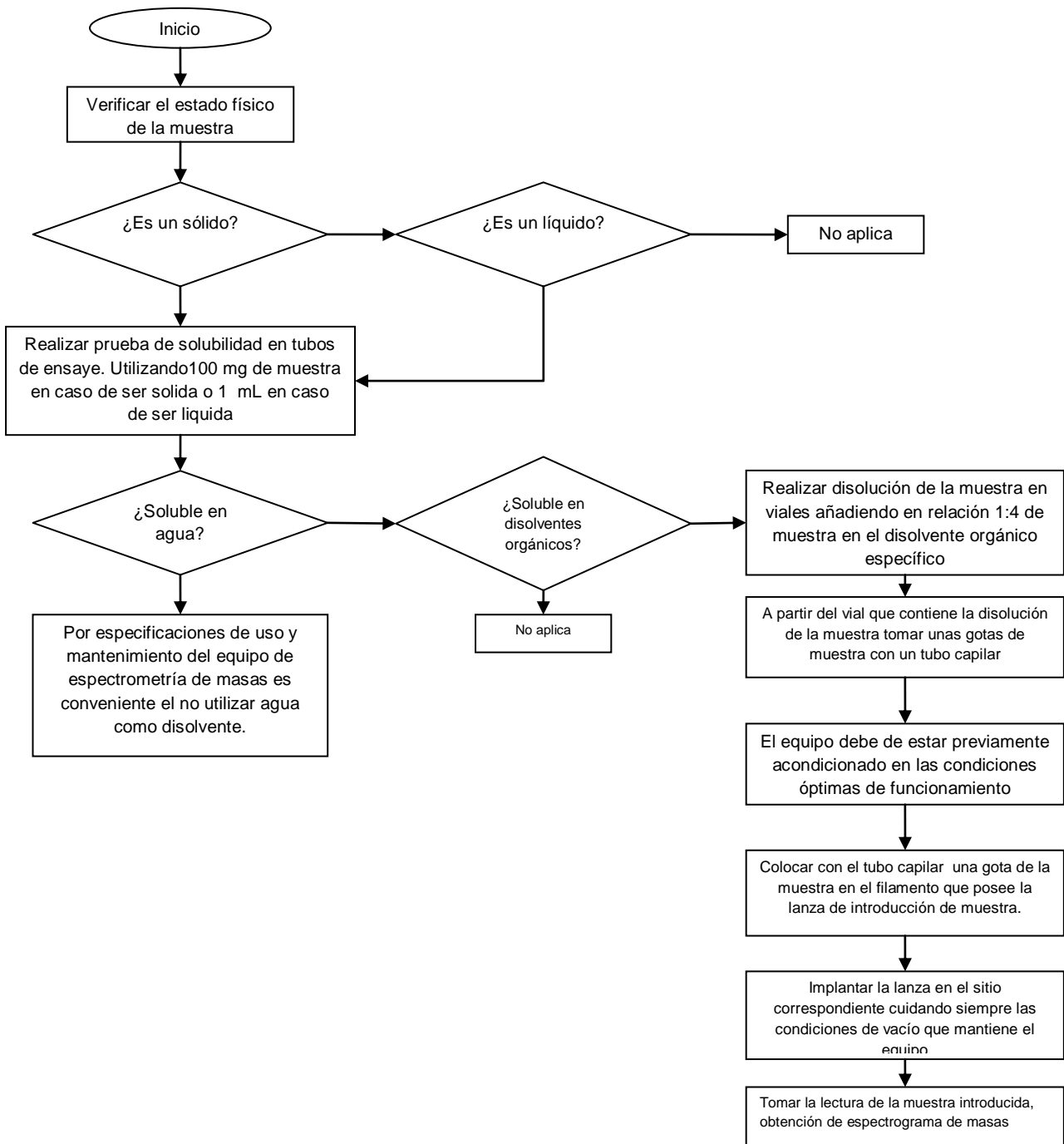
**Equipo**

Resonancia magnético nuclear marca Varian, modelo VNMRS 500  
Vortex



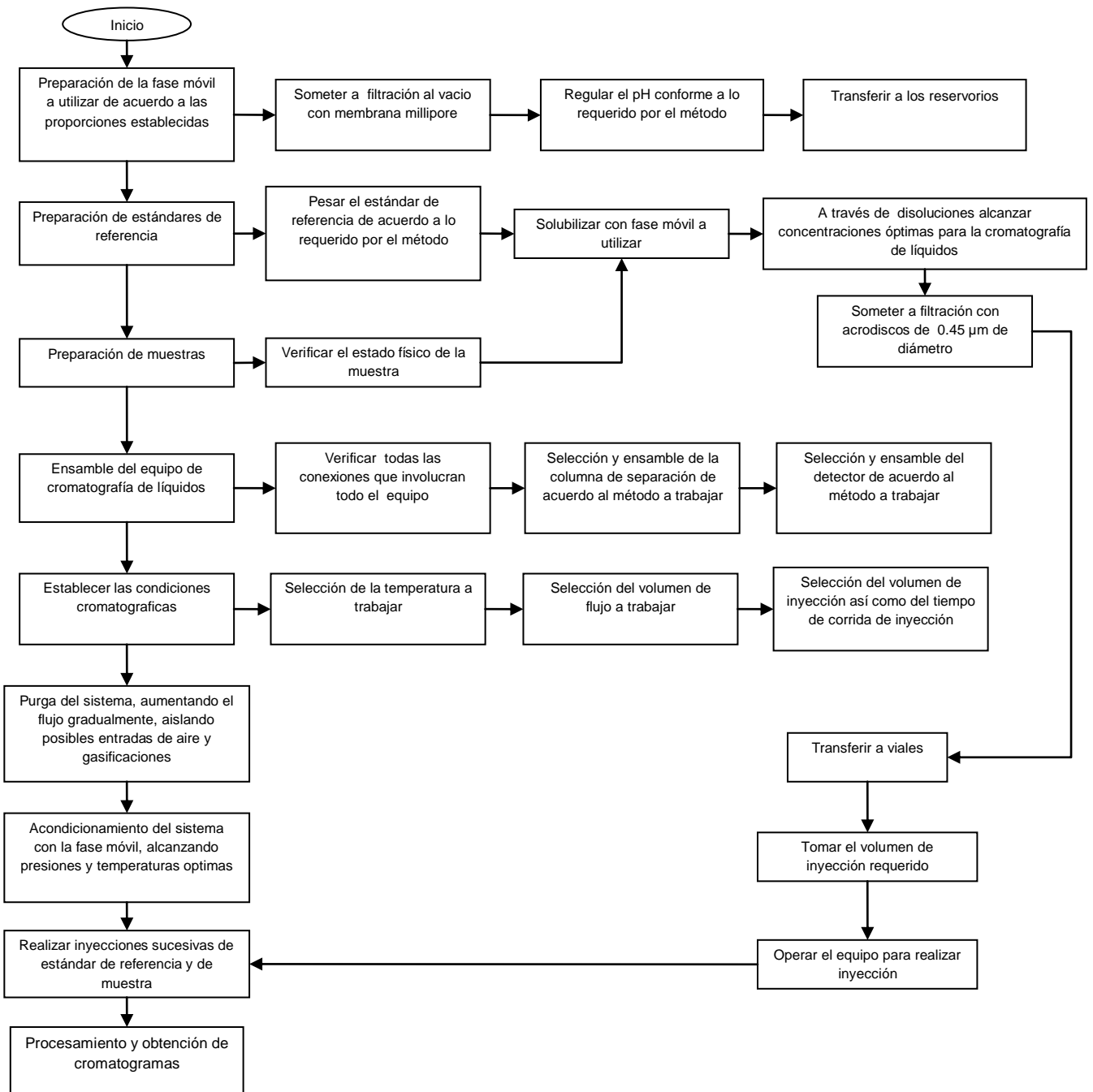
### 4.7.3. Análisis por medio de espectrometría de masas.

Material
Tubos de ensayo Tubos capilares Viales
Reactivos
Acetona RA Cloroformo RA Hexano RA Metanol RA
Equipo
Espectrómetro de masas Thermo DSQII y Thermo Trace GC ultra.



#### 4.7.4. Análisis por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución.

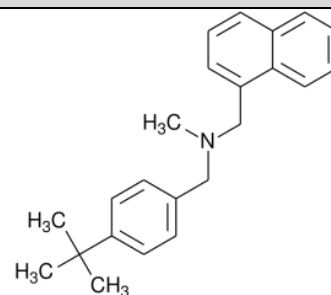
Material
Acrodiscos de 2 y 4.5 µm Equipo de filtración Millipore Jeringas de 5 ml Vasos de precipitados de 10 ml Viales
Reactivos
Acetonitrilo grado HPLC Agua desionizada Metanol grado HPLC
Equipo
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Waters



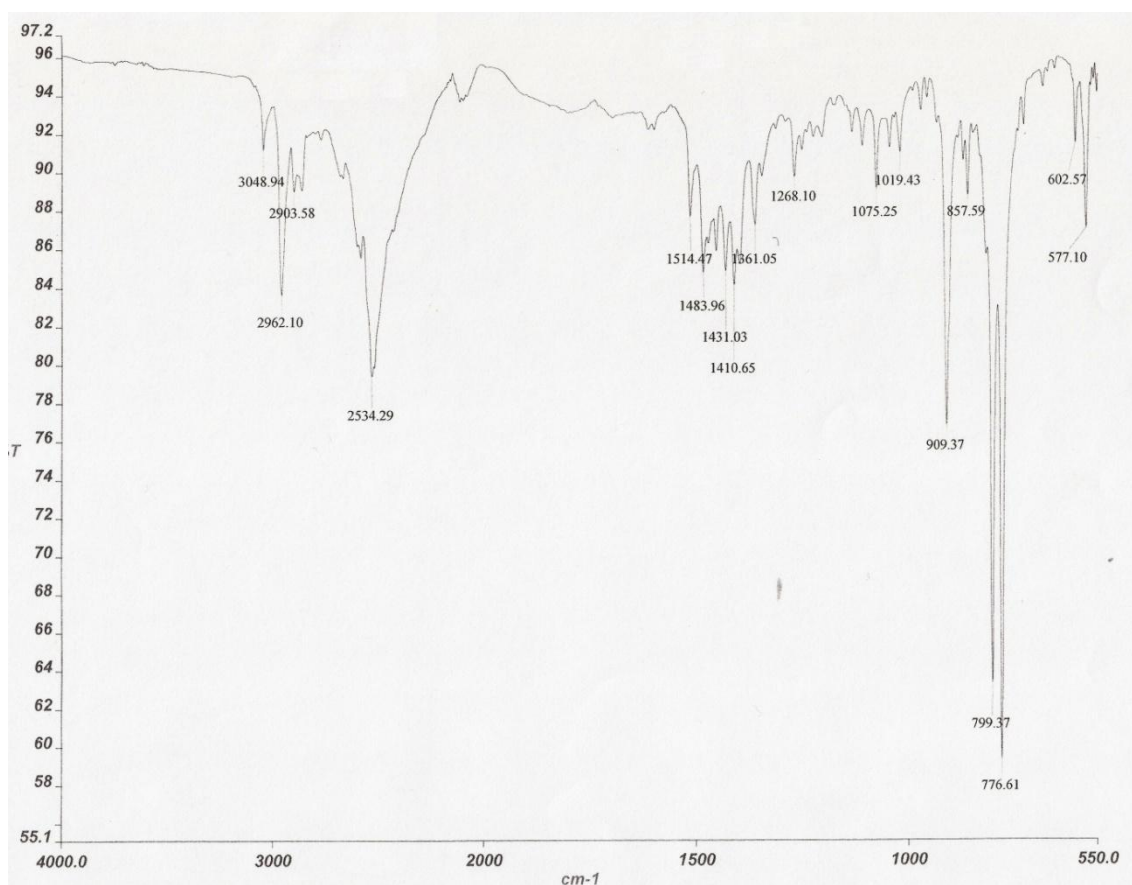


## 5. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Clorhidrato de Butenafina	
Presentación	Polvo blanco
Descripción	Polvo inodoro blanco cristalino
Formula	$C_{23}H_{27}N$
Solubilidad	Soluble en metanol, etanol, cloroformo y ligeramente soluble en agua
Uso terapéutico	Antimicótico. Tratamiento de la tiña de los pies, tiña del cuerpo e inguinal y pitiriasis versicolor causadas por hongos susceptibles. <sup>3</sup>
Presentación comercial	DERFINA Laboratorios Valiant, Solución en crema. LEXODERIL. Advaita Pharmaceuticals, crema al 1%. <sup>3</sup>



Espectro IR Clorhidrato de Butenafina



La muestra de Clorhidrato de Butenafina se presentó como un polvo blanco, lo que permitió el poder obtener directamente de la muestra original el espectro de infrarrojo, el cual fue obtenido a través del accesorio ATR, siguiendo la metodología antes descrita.

Los datos que presenta el EIR:

Bandas en la región de 3000 a 3100  $cm^{-1}$  (3048.94 $cm^{-1}$ ) indican la presencia de uniones C-H en compuestos aromáticos.

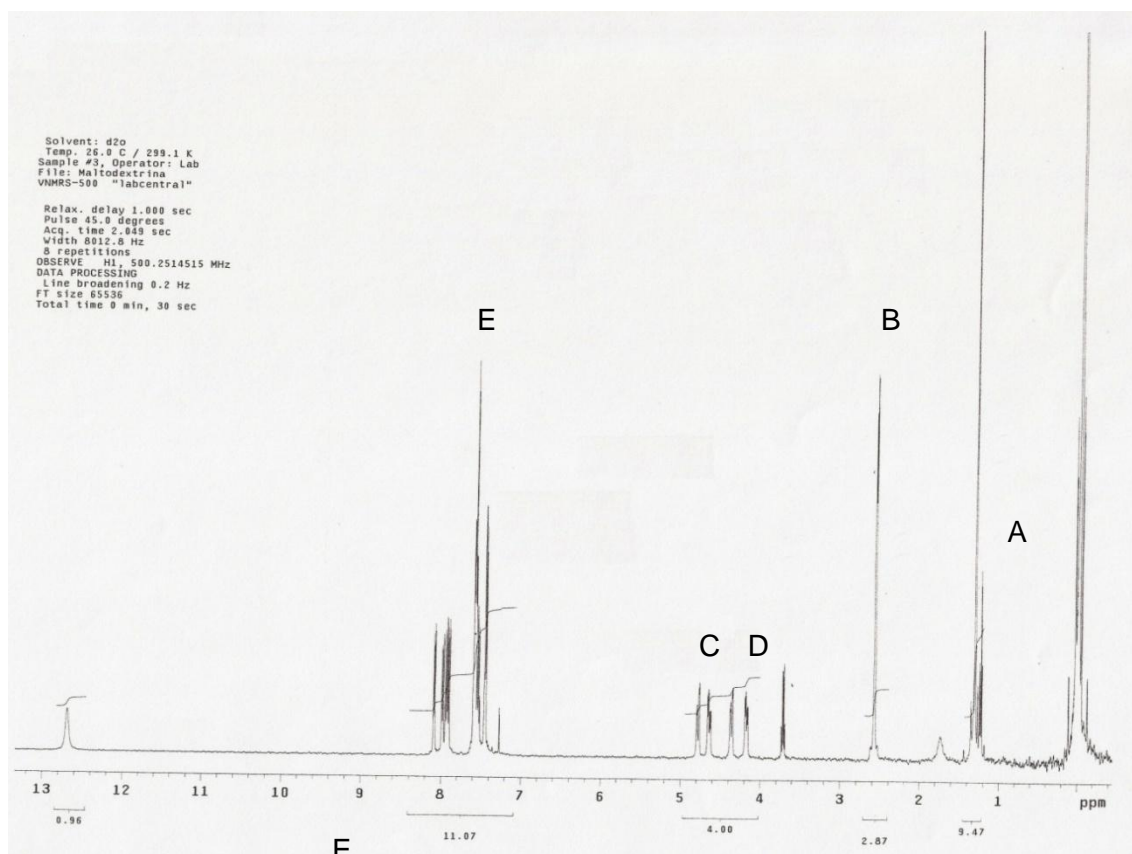
Bandas en la región 2850 a 3000  $cm^{-1}$ , indican la presencia de uniones C-H de compuestos saturados. (2962.10 $cm^{-1}$  → estiramiento simétrico metilos).

Bandas en la región de 1450 a 1600  $cm^{-1}$  indican la presencia de anillos aromáticos. (1483.96, 1514.47 $cm^{-1}$ ).

Bandas en 1380 a 1360 (1361.05 $cm^{-1}$ ) estiramiento terbutilo.

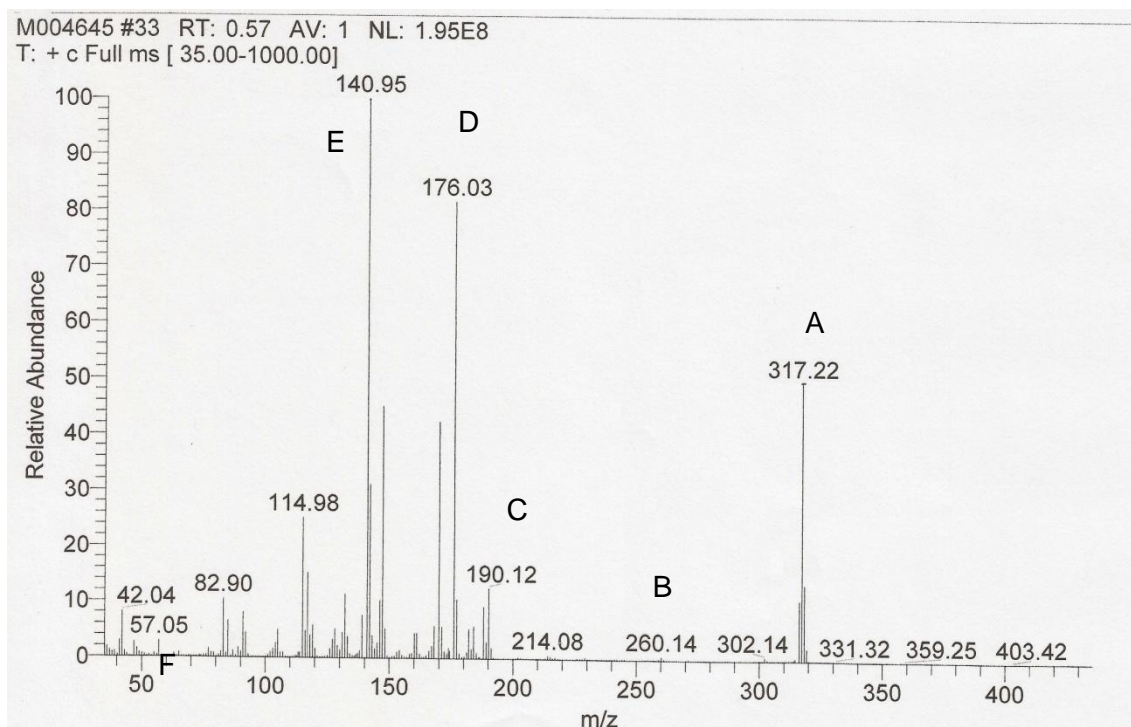
Presencia de bandas en 840 a 790  $cm^{-1}$  (799.37 $cm^{-1}$ ) indica la di sustitución aromática en para. Presencia de bandas en 785 a 540  $cm^{-1}$  (776.61 $cm^{-1}$ ) indican la presencia del clorhidrato que compone a la molécula en análisis.

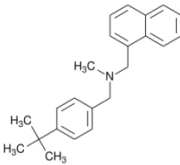
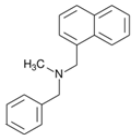
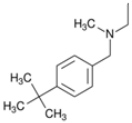
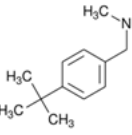
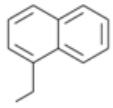
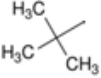
## Espectro RMN Clorhidrato de Butenafina



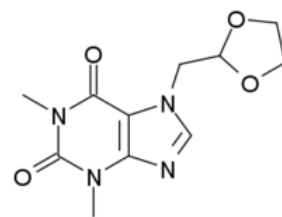
	<p>RMN – <math>^1\text{H}</math> a 500 MHz              Disolvente – Agua (<math>\text{D}_2\text{O}</math>)</p> <p>A. <math>\delta</math>: 1.2, 9H.              B. <math>\delta</math>: 2.6, 3H.              C. <math>\delta</math>: 4.6, 2H.              D. <math>\delta</math>: 4.2, 2H.              E. <math>\delta</math>: 7.4, 11H.</p> <p>A. Señal indicativa de los protones que constituyen la fracción del terbutilo en la molécula, el área bajo el pico resultante es proporcional al número de protones que representa, es decir, tres metilos.</p> <p>B. Señal correspondiente a los protones del metilo unido al átomo de N, coincidiendo en el desplazamiento químico producido por este tipo de uniones y el área es proporcional a los protones que conforman un grupo metilo.</p> <p>C. Señal correspondiente a los protones del metileno señalado.</p> <p>D. Señal correspondiente a los protones del metileno señalado. El ambiente químico dado por los grupos cercanos a los metilenos origina el desplazamiento químico y la multiplicidad de la señal.</p> <p>E. Señales correspondientes a los protones que forman parte de los grupos aromáticos, la multiplicidad apreciada en la señal corrobora la presencia de este tipo de grupos químicos.</p> <p>La integración de las señales dadas por el espectro de RMN así como las posiciones nos permite establecer que la molécula en análisis es el clorhidrato de butenafina.</p>
--	--

## Espectro de Masas Clorhidrato de Butenafina

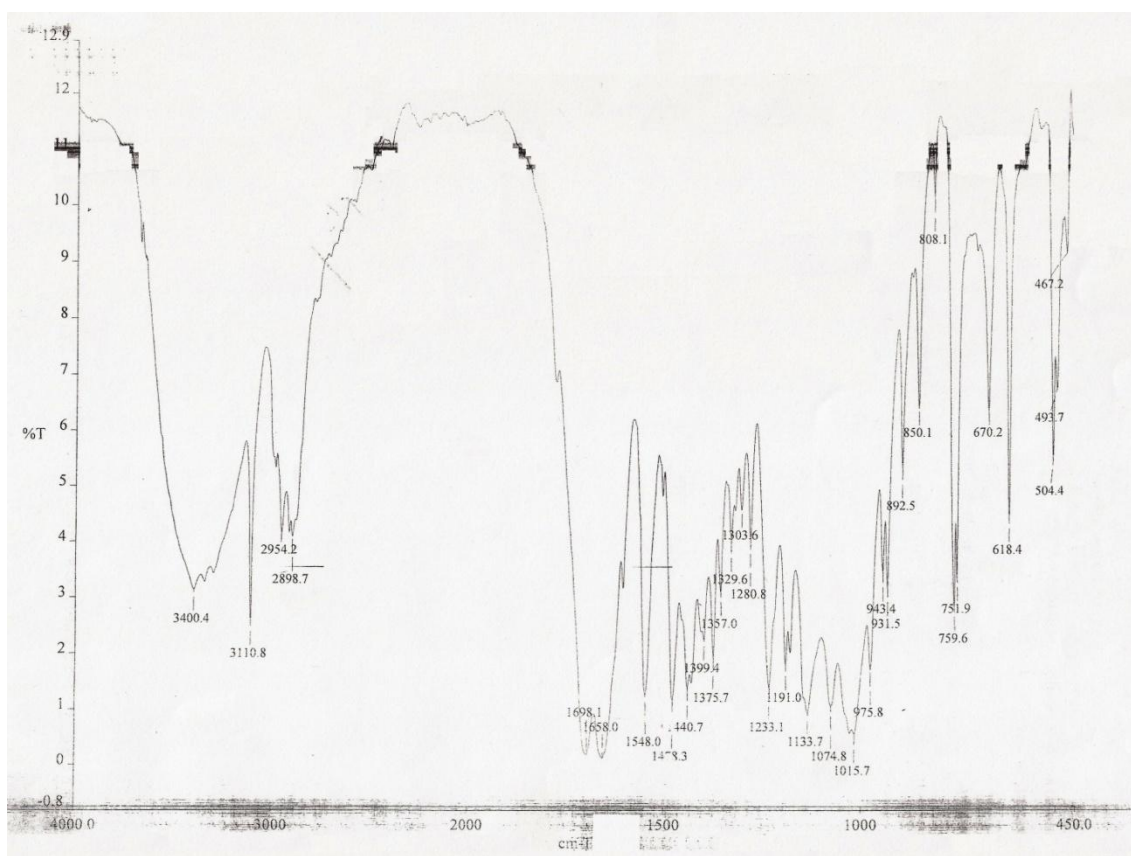


	<p>Clorhidrato de Butenafina PM 317</p> <p>A. 317.22 Representa el ion molecular del compuesto y por ser impar nos indica que el compuesto esta nitrogenado, lo cual se puede corroborar con el nitrógeno presente en la molécula.</p>
	<p>B. 260.14 El carbocation resultante de esta fragmentación se ilustra en la imagen, y es consecuencia de la pérdida de un grupo terbutilo en la molécula.</p>
	<p>C. 190.12 El Carbocation resultante es consecuencia de la perdida del grupo naftaleno en la molécula, se puede apreciar en la imagen la composición del ion.</p>
	<p>D. 176.03 En orden de detección este ion fue el segundo más abundante en el registro, su conformación es ilustrada en la imagen.</p>
	<p>E. 140.95 Esta señal representa el pico base del compuesto, es decir, representa el ion más abundante y más estable durante la fragmentación.</p>
	<p>F. 57.05 Representa el peso molecular del ion terbutilo.</p>
<p>El patrón de fragmentación molecular, la formación de carbocationes estables y la suma lógica de los pesos moleculares, nos permite reducir las opciones de formula molecular, pudiendo interpretar que la fragmentación y la suma de los pesos corresponden al Clorhidrato de Butenafina.</p>	

<b>Doxofilina</b>	
Presentación	Tabletas de color blanco
Descripción	Polvo blanco cristalino
Formula	$C_{11}H_{14}N_4O_4$
Solubilidad	Soluble en agua, acetona, cloroformo, etanol caliente, insoluble en éter.
Uso terapéutico	Antitusígeno y broncodilatador. Está indicado para el manejo de la enfermedad respiratoria crónica, como el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. <sup>3</sup>
Presentación comercial	AXOFIN Eurodrug Laboratorios, Tabletas. <sup>3</sup>



Espectro IR Doxofilina



La muestra de Doxofilina se presentó como tabletas de color blanco, las cuales tuvieron que ser manipuladas a través de la molienda para ser adaptadas al equipo de medición. El espectro obtenido se obtuvo a través de la mezcla de la muestra en pastilla con KBr.

Los datos apreciables del EIR son:

Banda en la región de 3400  $cm^{-1}$ , permite identificar la presencia de uniones N-H, (3400.4  $cm^{-1}$  → estiramiento simétrico aminas).

Bandas en la región de 2850 a 3000  $cm^{-1}$ , indican la presencia de uniones C-H de compuestos saturados (2954.2, 2898.7  $cm^{-1}$  → estiramiento simétrico de metilos).

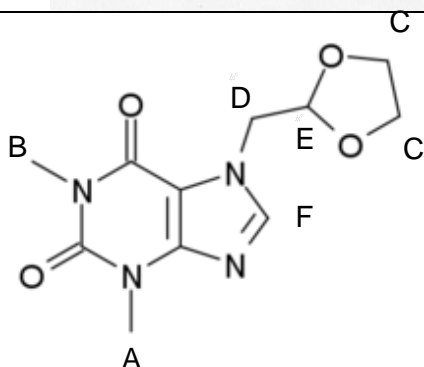
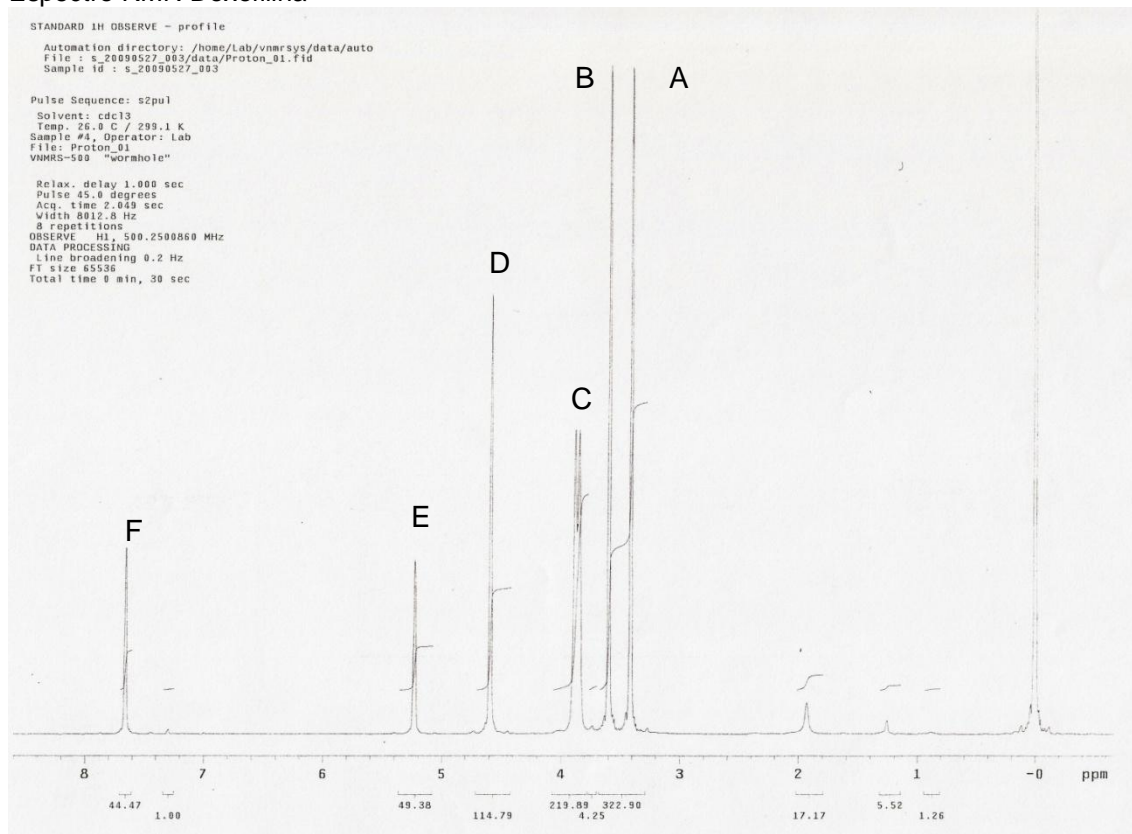
Banda en la región de 1715 a 1680  $cm^{-1}$  indica la presencia del grupo carbonilo (1658  $cm^{-1}$  → estiramiento del enlace carbono oxígeno en cetonas).

Banda en 1380  $cm^{-1}$  (1375.7  $cm^{-1}$  → torsión simétrica de metilos).

El EIR que se obtuvo, muestra bandas de excipientes que no permiten definir claramente la zona de huella digital de la Doxofilina, los excipientes mencionados fueron identificados por las pruebas cualitativas obteniéndose resultado positivo para celulosa y negativo para azúcares, la identificación se complementó con el análisis orgánico elemental, dando positivo para nitrógeno, como el análisis no se completó se recurrió a la RMN, para corroborar la identificación de la molécula.



## Espectro RMN Doxofilina



RMN -  $^1\text{H}$  a 500 MHz

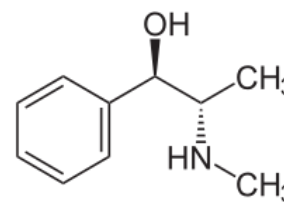
Disolvente - Cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ )

- A.  $\delta$ : 3.4, 3H.
- B.  $\delta$ : 3.6, 3H.
- C.  $\delta$ : 3.9, 4H.
- D.  $\delta$ : 4.6, 2H
- E.  $\delta$ : 5.2, 1H
- F.  $\delta$ : 7.7 1H.

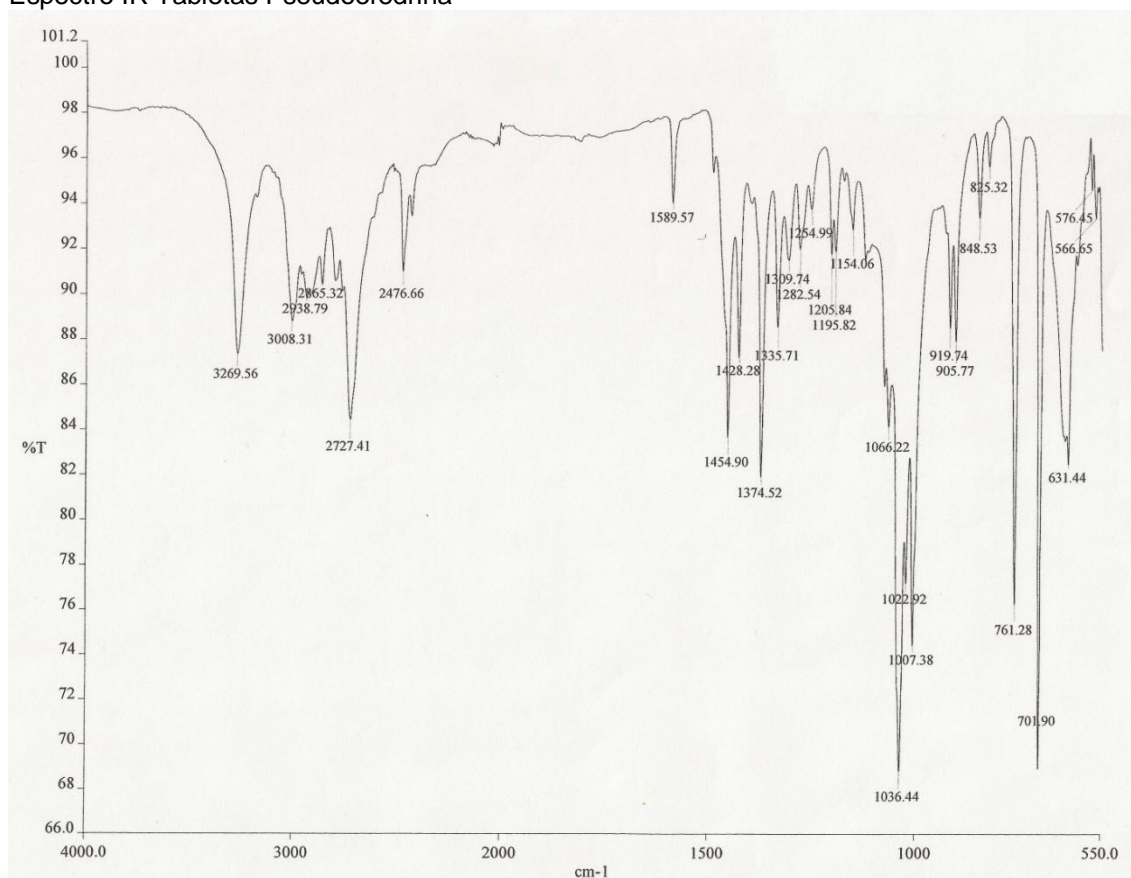
- A. Señal indicativa de los protones que componen el metilo unido al átomo de nitrógeno, debido a esa unión su señal se recorre.
- B. Señal correspondiente a los protones del metilo unido al átomo de N señalado, su posición en medio de los dos grupos carbonilos adyacentes así como su unión a nitrógeno originan que se presente su desplazamiento químico.
- C. Señal correspondiente a los protones del metileno señalado.
- D. Señal correspondiente a los protones del metileno señalado.  
En los anteriores casos la presencia de las uniones con el átomo de oxígeno y nitrógeno origina la multiplicidad en la señal.
- E. Señal correspondiente al protón terciario saturado que conforma el ciclo al que pertenecen los oxígenos, originando su desplazamiento a esa zona.
- F. Por ultimo el protón mas aislado por todo el ambiente químico que lo rodea es el protón señalado, junto al doble enlace y a una doble unión con nitrógeno.

Las posiciones de las señales, así como la integración hecha de los protones nos refieren a que se trata de la molécula de doxofilina.

Pseudoefedrina	
Presentación	Tabletas de color rosa
Descripción	Cristales o polvo cristalino incoloro o blanco. <sup>5</sup>
Formula	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO
Solubilidad	Soluble en agua y alcohol. Insoluble en éter dietílico; cloroformo y aceites fijos y volátiles.
Uso terapéutico	Descongestivo sistémico; frecuentemente indicado para tratar la congestión nasal, de senos y de la trompa de Eustaquio.
Presentación comercial	ACTIFED, Pzifer, Tabletas ANTIFLU-DES M, Productos Farmacéuticos, Capsulas CLARITYNE D, Schering Plough, Jarabe Estas presentaciones comerciales son consideradas como controladas, precursor de anfetaminas.



Espectro IR Tabletas Pseudoefedrina



La muestra de Pseudoefedrina se presentó en tabletas, el espectro obtenido se logró por medio del accesorio ATR, la presencia de excipientes se corroboró realizando las pruebas cualitativas dando resultado positivo a celulosa y azúcares.

El espectro de IR es indicativo para:

Bandas en la región de 3000 a 3300 cm<sup>-1</sup> (3269.56 cm<sup>-1</sup>) indica la presencia de uniones N-H, del grupo amida, presente en la molécula.

Presencia de bandas en la región de 3000 a 3100 cm<sup>-1</sup>, indican la presencia de uniones C-H en compuestos aromáticos.

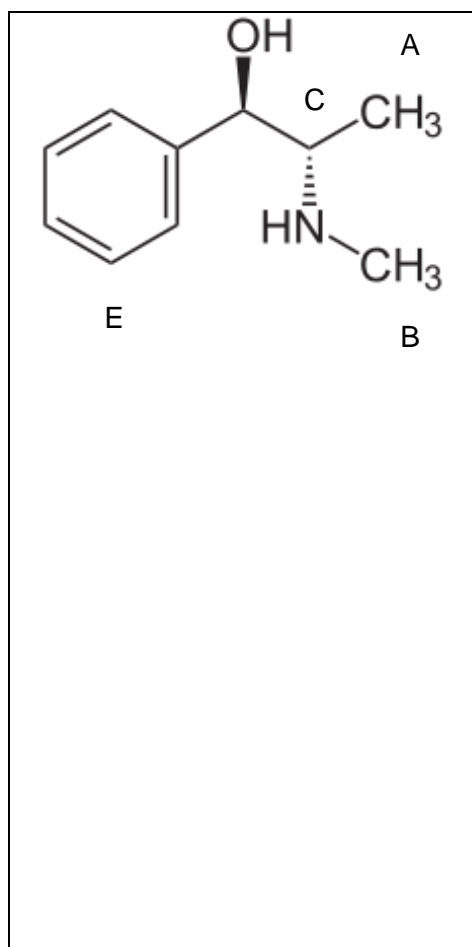
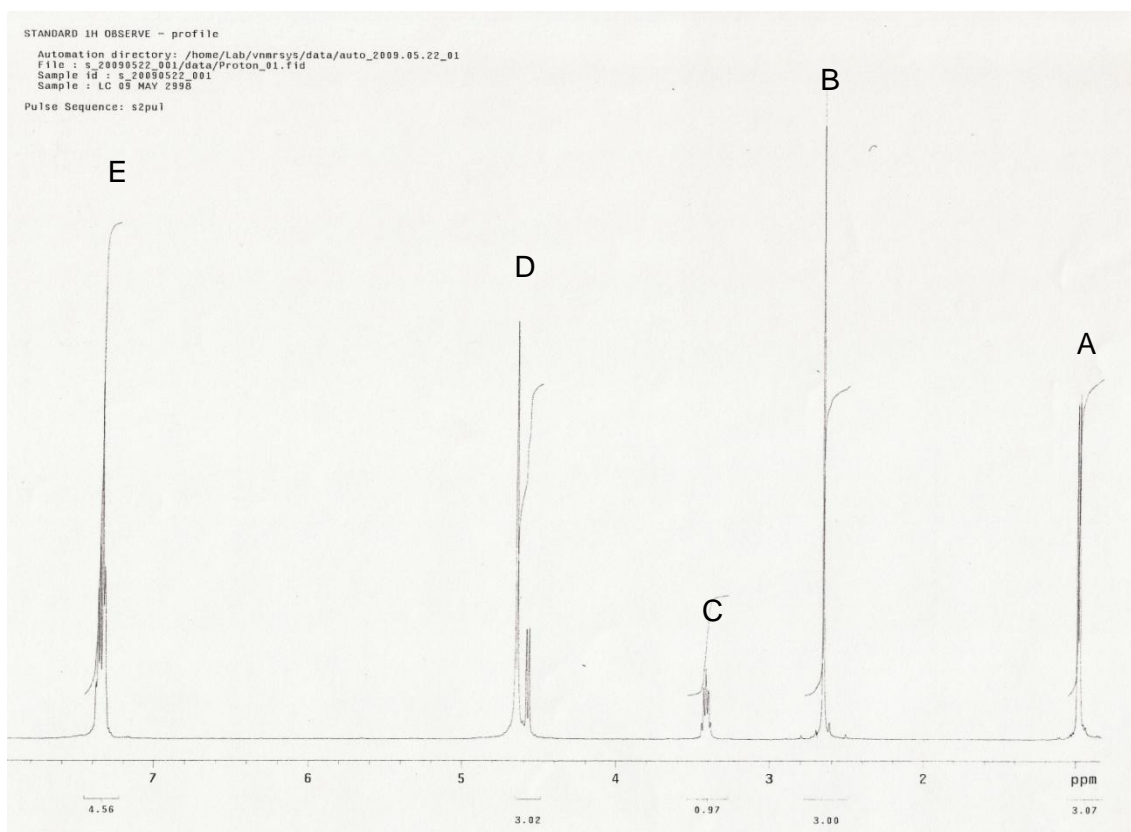
Presencia de bandas en la región de 1450 a 1600 cm<sup>-1</sup> (1589.57) indicativo de la presencia de anillos aromáticos.

Banda en 1380 cm<sup>-1</sup> (1374.52 cm<sup>-1</sup>) indica una torsión simétrica de metilos.

Presencia de bandas en 770 a 730 cm<sup>-1</sup> (761.28 cm<sup>-1</sup>) y 710 a 690 cm<sup>-1</sup> (701.90 cm<sup>-1</sup>) indica la mono sustitución aromática.

Las bandas características apreciadas en el espectro infrarrojo nos orientan a la existencia de pseudoefedrina en la muestra por lo que se corrobora la identificación con la biblioteca de datos y el uso de RMN así como de CLAR para determinar mejor su existencia.

## Espectro RMN Pseudoefedrina



RMN –  $^1\text{H}$  a 500 MHz  
 Disolvente – Agua ( $\text{D}_2\text{O}$ )

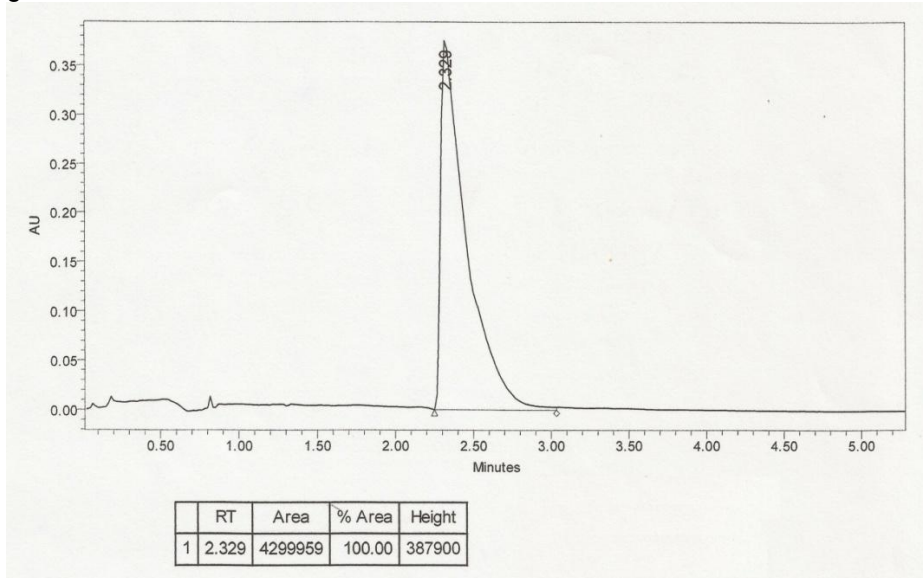
- A.  $\delta$ : 1.0, 3H.
- B.  $\delta$ : 2.6, 3H.
- C.  $\delta$ : 3.4, 1H.
- D.  $\delta$ : 4.8, 1H.
- E.  $\delta$ : 7.3, 5H.

El espectro no presenta la señal de base como que es el TMS, pero conforme a las posiciones en que se dan las señales es correcto el espectro.

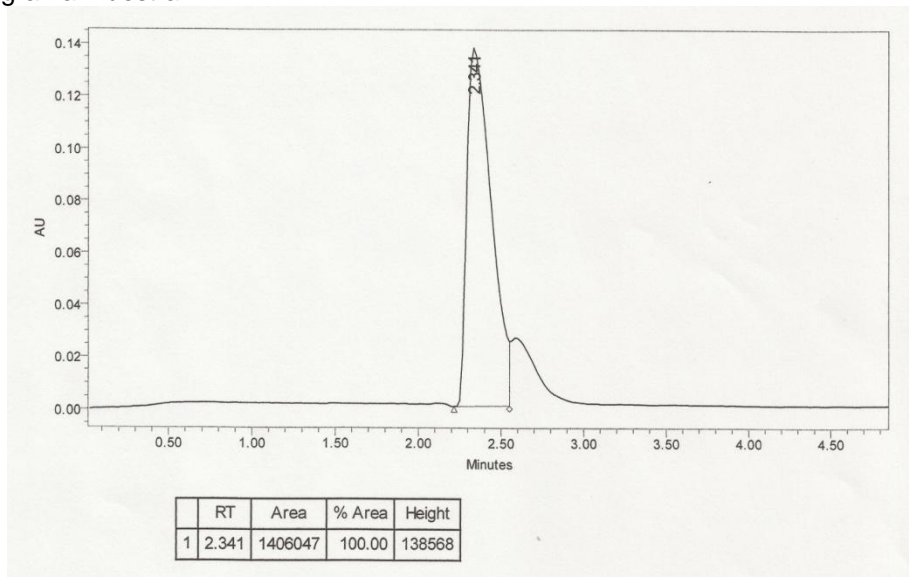
- A. Señal indicativa de los protones que constituyen el metilo.
- B. Señal correspondiente a los protones del metilo unido al grupo amina, coincidiendo en el desplazamiento químico producido por este tipo de uniones y el área es proporcional a los protones que conforman un grupo metilo.
- C. Señal correspondiente al protón terciario saturado señalado, la multiplicidad y posición lo confirman.
- D. Señal correspondiente al protón del grupo OH. La unión entre protones y el átomo de oxígeno origina el desplazamiento químico y por ende la posición de la señal.
- E. Señal indicativa de los protones que forman parte del grupo aromático, la multiplicidad apreciada en la señal corrobora la presencia de este tipo de grupos químicos, así como su posición en el espectro.

La integración de las señales y las posiciones de las mismas nos refieren a que se trata de la molécula de efedrina.

### Cromatograma Standard



### Cromatograma Muestra



Area std: 4299959                      Concentración std: 10.02mg

Area mta: 1406047                      Concentración mta: 10.03mg

$$\frac{\text{Area mta}}{\text{Area st}} \times \frac{[ST]}{[mta]} \times 100 = \%$$

$$\frac{1406047}{4299959} \times \frac{10.02}{10.03} \times 100 = 32.66\% \quad \text{Pseudoefedrina}$$

0.6033g- 100%

X - 32.66%

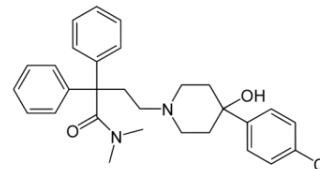
$$X = 0.19703g = 197.03 \text{ mg /tableta}$$

A través de la CLAR se logró corroborar la existencia de Pseudoefedrina en la muestra, lo que permite conjuntar información obtenida a través de las otras técnicas instrumentales y darle aun más certeza a la identificación de este principio activo, de importancia debido a que

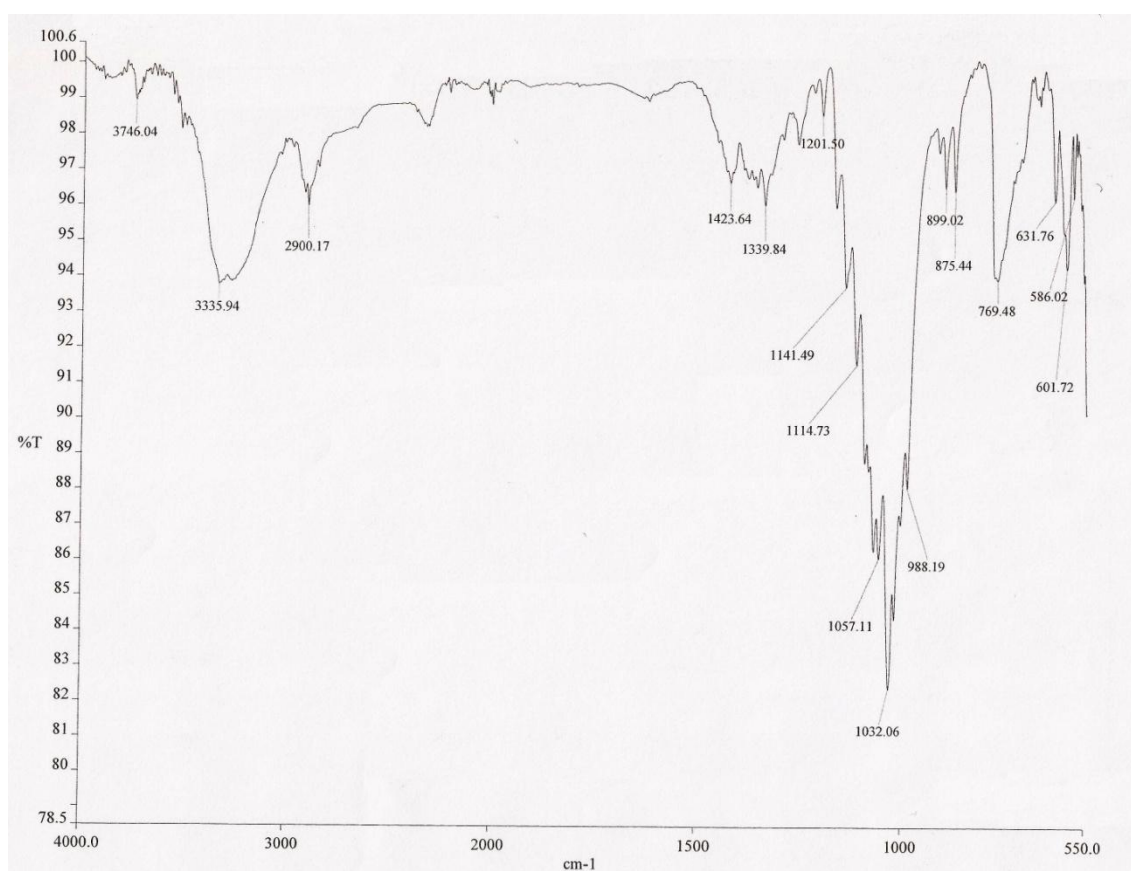


es una sustancia controlada, y representa un precursor químico sujeto a la verificación especial por parte de las autoridades competentes.

<b>Clorhidrato de Loperamida</b>	
Presentación	Tabletas de color verde
Descripción	Polvo blanco, presenta polimorfismo. <sup>5</sup>
Formula	$C_{29}H_{33}N_2ClO_2$
Solubilidad	Fácilmente soluble en metanol; soluble en alcohol, ligeramente soluble en agua. <sup>5</sup>
Uso terapéutico	Inhibe el peristaltismo y es empleado en el tratamiento de ciertas diarreas. De igual forma se recomienda su uso en cuadros diarreicos agudos, como la del tipo del colon irritable y el síndrome de mala absorción. <sup>5</sup>
Presentación comercial	TARMIN Laboratorios Bruluagsa, tabletas DEGORTKAP. Degorts Chemical, tabletas. <sup>5</sup>



Espectro IR Clorhidrato de Loperamida



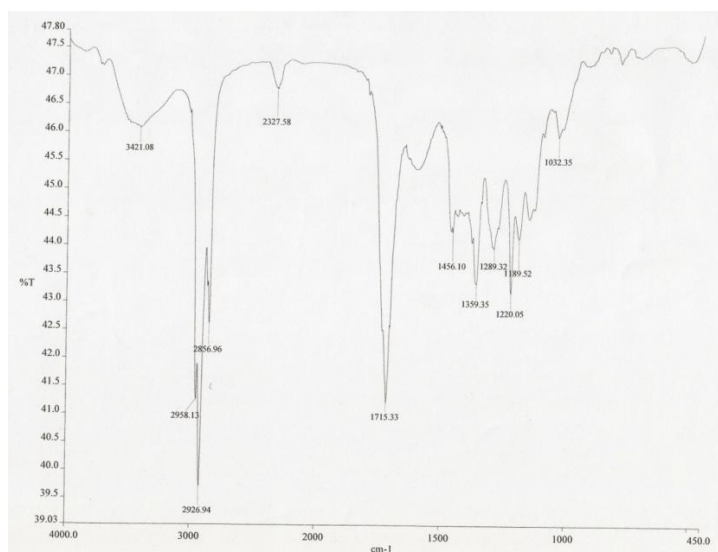
La muestra de Clorhidrato de Loperamida se presentó como tabletas de color verde, las cuales fueron manipuladas a través de la molienda para ser adaptadas al equipo de medición. El espectro mostrado se obtuvo a través del accesorio ATR, de la muestra original.

Los datos apreciables del EIR son:

El EIR que se obtuvo, muestra bandas de excipientes que no permiten apreciar la zona de huella digital de la Loperamida, los excipientes fueron identificados por las pruebas cualitativas obteniéndose resultado positivo para celulosa y positivo para azúcares. Dada la interferencia por parte de los excipientes es necesaria la separación de principio activo por medio de extracciones realizándose extracciones sucesivas con varios solventes.

El análisis orgánico elemental resultó positivo para nitrógeno y positivo para halógenos, dando certeza de que se trata del Clorhidrato de Loperamida.

### Espectro IR de Clorhidrato de Loperamida Extracción con Acetona



El EIR obtenido es resultado de la extracción con el solvente mencionado, podemos apreciar que se retiró la interferencia por parte de los excipientes, pero no proporciona demasiada información para la identificación del principio activo. Solo permite apreciar:

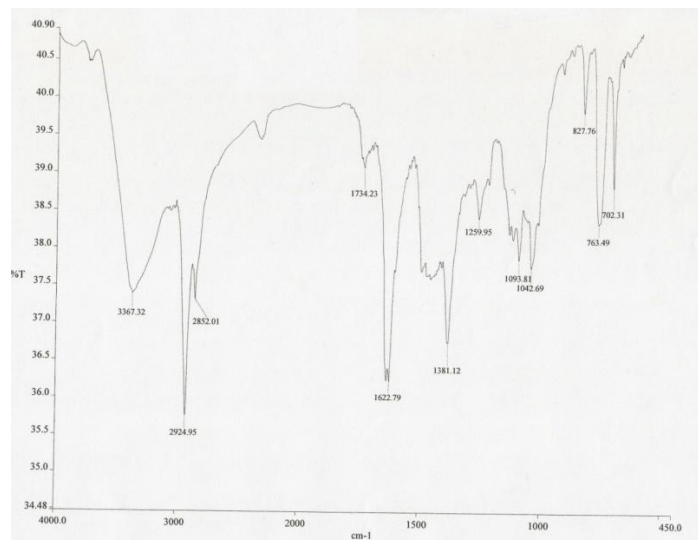
Bandas en la región 2850 a 3000cm<sup>-1</sup> que indica la presencia de uniones C-H.

2960 → 2958.13 → estiramiento asimétrico de metilos.

2925 → 2926.94 → estiramiento asimétrico de metilenos.

Banda en la región de 1715 a 1680cm<sup>-1</sup> (1715.33cm<sup>-1</sup>) que corresponde al estiramiento del enlace carbonilo.

### Espectro IR Clorhidrato de Loperamida Extracción con Cloroformo



El EIR mostrado es resultado de la extracción continua con otro solvente, nos permite apreciar de manera más evidente la región de la huella dactilar, a su vez se redujo la zona de interferencia con los excipientes, se aprecian las bandas de los grupos químicos mencionados en el espectro anterior pero también se logra observar datos como:

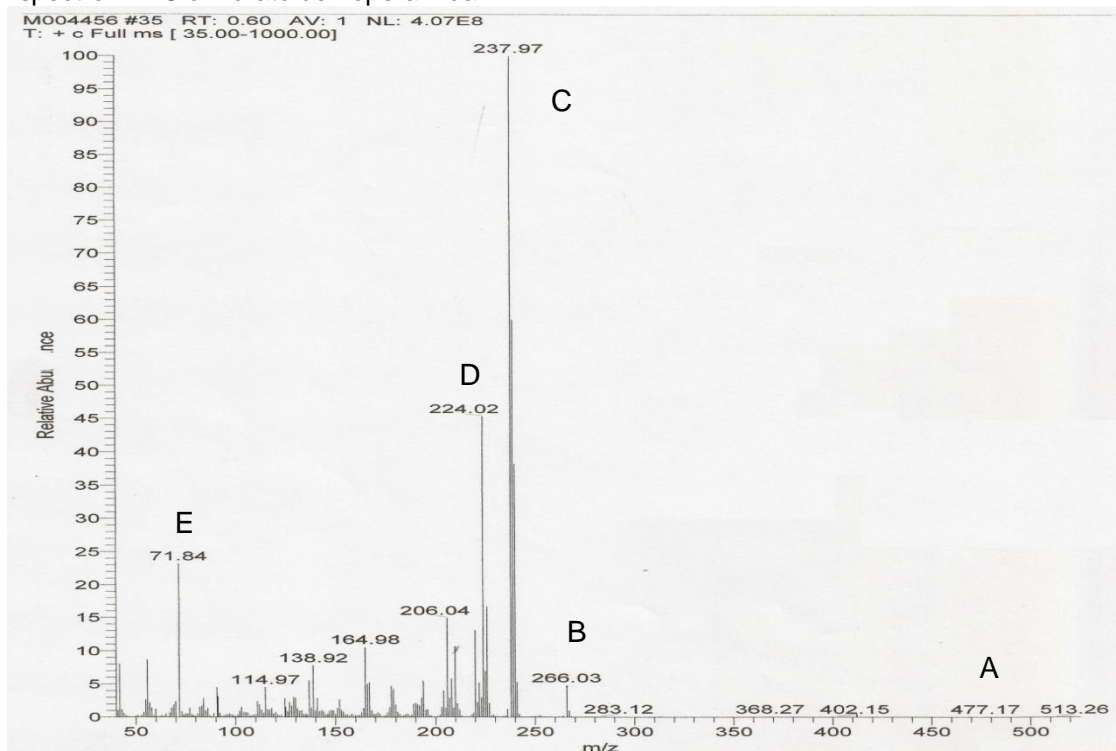
Banda en la región de 3400cm<sup>-1</sup> (3421.08cm<sup>-1</sup>) indica la presencia de uniones N-H (estiramiento simétrico de aminas).

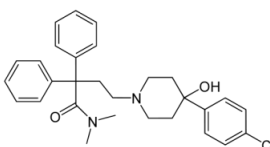
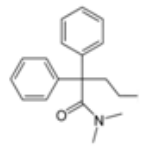
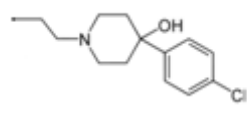
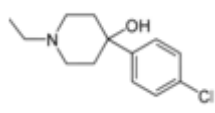

Banda en 1380cm<sup>-1</sup> (1381.12cm<sup>-1</sup>) que corresponde a la torsión simétrica de metilos.

Presencia de bandas en 770 a 730 cm<sup>-1</sup> (763.99cm<sup>-1</sup>) y en 710 a 690cm<sup>-1</sup> (702.31) indica la mono sustitución aromática.

El análisis por infrarrojo no nos permitió determinar completamente el principio activo, ni con la ayuda de las extracciones debido tal vez a la baja concentración de activo, por lo que se recurrió al uso de otras técnicas instrumentales, se hizo uso de la espectrometría de masas para completar la identificación.

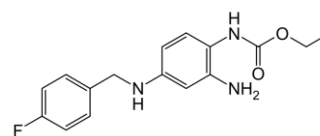
### Espectro EM Clorhidrato de Loperamida



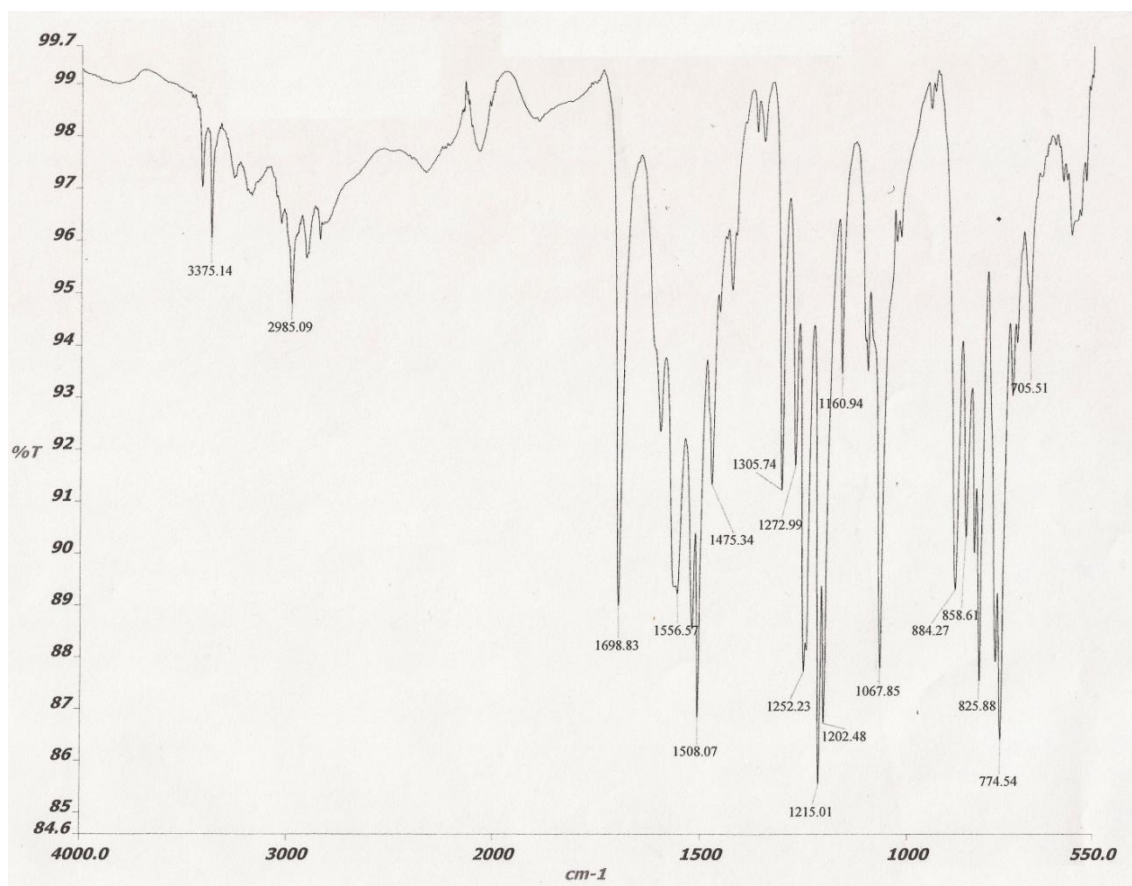
	<p>Clorhidrato de Loperamida PM 477</p> <p>A. 477.17 Representa el ion molecular del compuesto y por ser impar nos indica que el compuesto esta nitrogenado, lo cual se puede corroborar con el nitrógeno presente en la molécula.</p>
	<p>B. 266.03 El carbocation resultante de esta fragmentación se ilustra en la imagen.</p>
	<p>C. 237.97 Esta señal representa el pico base del compuesto, es decir, representa el ion más abundante y más estable durante la fragmentación.</p>
	<p>D. 224.02 En orden de detección este ion fue el segundo más abundante en el registro, su conformación es ilustrada en la imagen.</p>
	<p>E. 71.84 Representa el peso molecular del ion constituido por la</p>

El patrón de fragmentación molecular, la formación de carbocationes estables y la suma lógica de los pesos moleculares, nos permite reducir las opciones de formula molecular, pudiendo interpretar que la fragmentación y la suma de los pesos corresponden al Clorhidrato de Loperamida.

Retigabina	
Presentación	Tabletas de color azul
Descripción	Polvo blanco. <sup>22</sup>
Formula	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Solubilidad	Soluble en metanol y agua. <sup>22</sup>
Uso terapéutico	Anticonvulsivo
Presentación comercial	POTIGA, ValeantPharmaceuticals.Glaxosmithkline. TROBALT, ValeantPharmaceuticals.Glaxosmithkline.



Espectro IR Retigabina



La muestra de Retigabina se presentó en tabletas de color azul, dicho sólido fue triturado para poder realizar la medición, el espectro de infrarrojo obtenido se determinó a través del accesorio ATR, de la muestra original.

Al presentarse la muestra en forma de tabletas, es evidente la presencia de excipientes, estos fueron caracterizados por medio de las pruebas cualitativas dando resultado positivo para azúcares y para celulosa. El análisis orgánico elemental reveló presencia de nitrógeno y de halógenos.

El espectro IR es indicativo para:

Banda en la región de 3400 cm<sup>-1</sup> (3375.14 cm<sup>-1</sup>) que indica un estiramiento simétrico de aminas.

Bandas en la región de 1600 a 1450 cm<sup>-1</sup>, que representan la presencia de anillos aromáticos.

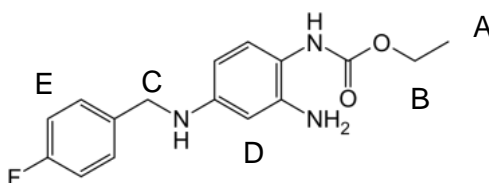
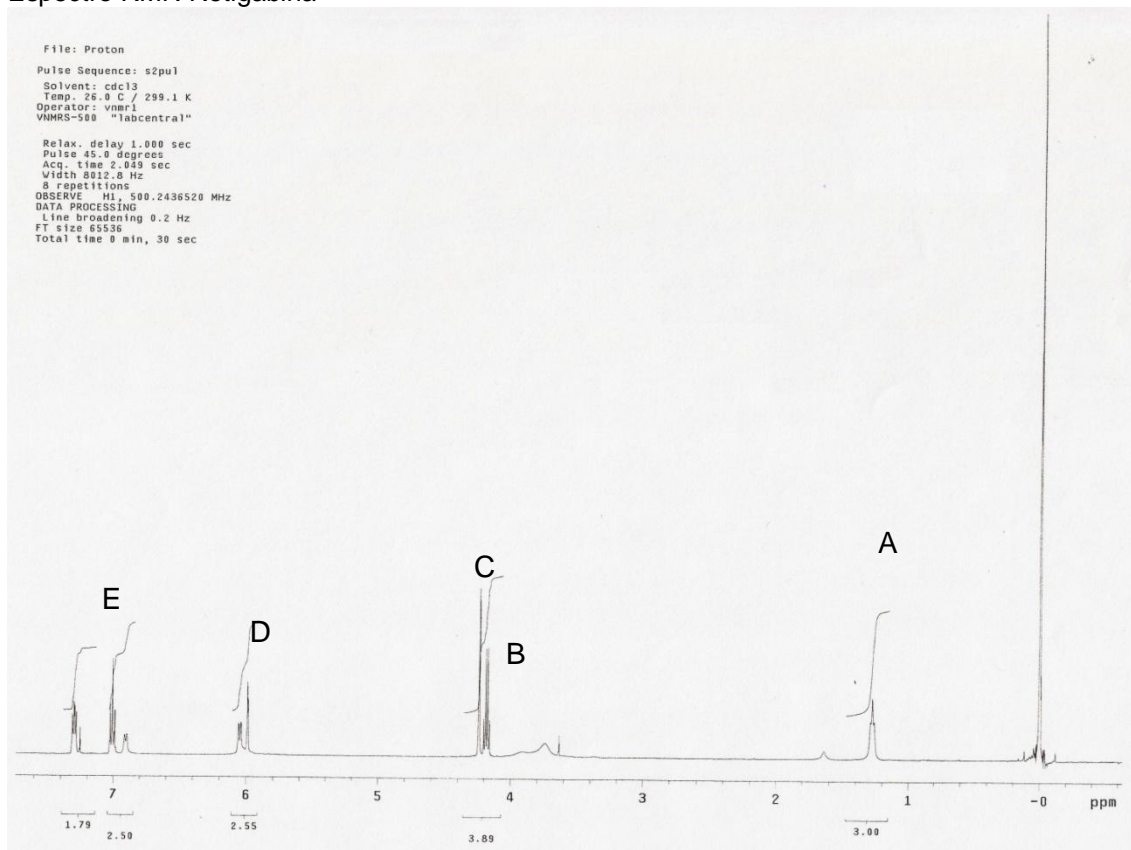
Banda en la región de 1715 a 1680 cm<sup>-1</sup> (1698.83 cm<sup>-1</sup>) que implica el estiramiento del enlace carbonilo presente en la estructura molecular.

Presencia de bandas en 810 a 7500 cm<sup>-1</sup> (774.54 cm<sup>-1</sup>) y en 710 a 690 cm<sup>-1</sup> (705.51) indica la di sustitución aromática.

Presencia de bandas en 825 a 805 cm<sup>-1</sup> (805.88 cm<sup>-1</sup>) y en 85 a 870 cm<sup>-1</sup> (884.27) indica la tri sustitución aromática.

Debido a que el espectro no es del todo claro se opta por hacer uso de la RMN para poder mejorar en la determinación del principio activo contenido en las tabletas.

## Espectro RMN Retigabina



RMN –  $^1\text{H}$  a 500 MHz  
Disolvente – Cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ )

- A.  $\delta$ : 1.3, 3H.
- B.  $\delta$ : 4.2, 2H.
- C.  $\delta$ : 4.3, 2H.
- D.  $\delta$ : 6.0, 3H.
- E.  $\delta$ : 7.0, 5H.

- A. Señal indicativa de los protones que constituyen el metilo en la molécula, el área bajo el pico resultante es proporcional al número de protones que representa, es decir, un metilo.
- B. Cuadruplete correspondiente a los protones del metileno unido al átomo de oxígeno y al metilo, coincidiendo en el desplazamiento químico producido por este tipo de uniones y a la multiplicidad generada.
- C. Singulete correspondiente a los protones del metileno que se encuentra unido al átomo de nitrógeno y al anillo aromático, el ambiente químico cercano ocasiona el desplazamiento.
- D. Señal correspondiente a los protones del anillo señalado.
- E. Señales correspondientes a los protones que forman parte de los grupos aromáticos, la multiplicidad apreciada en la señal corrobora la presencia de este tipo de grupos químicos. El ambiente químico dado por los grupos cercanos al anillo señalado origina el desplazamiento químico.

Con base en los resultados obtenidos a través del análisis instrumental, y de acuerdo a los datos otorgados por los pedimentos de origen de las mercancías, se prosigue a determinar su clasificación arancelaria:

Sección VI

Productos de las Industrias Químicas o de las Industrias Conexas.

**Clorhidrato de Butenafina**

**Polvo Blanco**

29 Productos químicos orgánicos

Subcapítulo IX Compuestos con funciones nitrogenadas

2921 Compuestos con función amina

292149 Los demás

29214999 Los demás

**Doxofilina**

**Tabletas de color blanco**

30 Productos Farmacéuticos

3004 Medicamentos constituidos por productos mezclados o sin mezclar, preparados para usos terapéuticos o profilácticos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor.

300440 Que contengan alcaloides o sus derivados, sin hormonas, ni antibióticos.

30044099 Los demás

**Pseudoefedrina**

**Tabletas de color rosa**

30 Productos Farmacéuticos

3004 Medicamentos constituidos por productos mezclados o sin mezclar, preparados para usos terapéuticos o profilácticos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor.

300440 Que contengan alcaloides o sus derivados, sin hormonas, ni antibióticos.

30044099 Los demás

**Clorhidrato de Loperamida**

**Tabletas de color verde**

30 Productos Farmacéuticos

3004 Medicamentos constituidos por productos mezclados o sin mezclar, preparados para usos terapéuticos o profilácticos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor.

300490 Los demás

30049099 Los demás

**Retigabina**

**Tabletas de color azul**

30 Productos Farmacéuticos

3004 Medicamentos constituidos por productos mezclados o sin mezclar, preparados para usos terapéuticos o profilácticos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor.

300490 Los demás

30049099 Los demás

Las mercancías anteriormente citadas les fue asignada esa fracción arancelaria ya que cumplen con las características de preparaciones farmacéuticas o de mercancías necesarias en la elaboración de estas, el termino los demás refiere mas preparaciones pero que comprenden esas características, dentro de esa asignación corresponden al código más correcto para clasificarlas.

## 6. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

La realización del servicio social en la Administración Central de Servicios y Laboratorio Central (ACLSC) me permitió el desarrollar habilidades requeridas por el profesional de la carrera de Química Farmacéutica Biológica, permitió reafirmar la ética profesional adquirida durante nuestra formación al conocer el papel que desarrolla la ACLSC en beneficio de la salud pública.

Con la práctica constante y el análisis periódico de muestras, se logró la identificación de principios activos en mercancías provenientes del comercio exterior, a través del análisis instrumental, lo que nos permitió la determinación estructural molecular así como el comprobar sus características fisicoquímicas.

Durante mi estancia colabore en la implementación de técnicas instrumentales, al apegarme a los procesos de operación del laboratorio, con el fin de aprender a utilizar los equipos y dominar el software para así obtener la información técnica requerida por los análisis de identificación, con lo que se permitió contribuir a la creación de la infraestructura de la base de datos para facilitar la identificación posterior de sustancias.

Se logró la identificación e interpretación de la información técnica obtenida en los análisis a través de la investigación bibliográfica, la práctica constante y el apoyo de los asesores del proyecto, logrando a su vez conocer las principales bandas de absorción características de los diferentes grupos funcionales en cada tipo de espectro a interpretar.

Se logró además conocer, operar y se obtuvo información del equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución, diferente al análisis estructural pero cuyo uso estuvo destinado al apoyo del análisis de las muestras que así lo requirieron.

El desarrollo de este proyecto me permitió el conocer aspectos que conciernen al comercio exterior, como la legislación en materia aduanera y las dependencias encargadas de hacerla cumplir, lo que facilitó e hizo posible el clasificar las mercancías analizadas de acuerdo a la normatividad vigente.



## 7. CONCLUSIONES

La Administración Central de Servicios y Laboratorio Central cumple con la emisión de dictámenes que comprueben el correcto proceder de las mercancías de comercio exterior, conteniendo las posibles sustancias ilícitas, con lo que se garantiza la seguridad de uso de muchas manufacturas de la industria química (medicamentos, insecticidas, fertilizantes, etc.) conservando la salud pública.

Las metodologías establecidas en este proyecto, cumplen en la identificación de principios activos, permiten un control en las materias primas requeridas para la elaboración de formas farmacéuticas o en su caso de la forma farmacéutica como tal.

El presente proyecto considera formas farmacéuticas, que por su naturaleza de origen contienen excipientes, estas sustancias que completan la formulación, son capaces de generar interferencias en las mediciones, requieren el adaptar las mercancías al equipo de medición así como el implementar técnicas cualitativas que permiten apreciar ciertos grupos químicos característicos de las moléculas.

La conjunción de las técnicas instrumentales permite aumentar la eficacia y la precisión en la identificación de los principios activos, cada técnica instrumental determina diferentes características en las moléculas, la espectroscopia infrarroja nos permite determinar grupos funcionales existentes en la molécula, la espectroscopia de resonancia nos brinda un mapa molecular en si la forma y la espectroscopia de masas nos brinda información con respecto al peso molecular.

El análisis por espectrometría requiere de referencias confiables, es decir, contar con bases de datos, si es posible el actualizarlas continuamente, además de conocimientos y experiencia en el manejo de la interpretación del espectro.

Las técnicas cualitativas auxiliares de análisis se requieren para caracterizar sustancias relacionadas químicamente con los componentes de la mezcla farmacéutica, permiten caracterizar la existencia de excipientes.

Un buen proceso de separación del principio activo con respecto a los demás componentes de la formulación, permite la obtención de espectros fiables y claros a la interpretación, los pre tratamientos previos al análisis no siempre conseguían separar completamente los componentes de la mezcla por lo que la identificación del fármaco se caracterizo por la interpretación de la información que nos brinda el espectro.

A diferencia de las técnicas instrumentales la cromatografía de líquidos de alta resolución es un método de análisis que permite la separación de compuestos, mas no la determinación de la estructura molecular, es un método más de certificación, pero que contribuye a efectuar un análisis más preciso.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cabello Pérez Miguel, Las aduanas y el comercio internacional, Editorial ESIC, España Madrid.
2. Day, R.A., Underwood, A. L., Química analítica cuantitativa, Prentice Hall Hispanoamericana S. A., 5ta Edición, México 1989.
3. Diccionario de especialidades farmacéuticas, 2010, México, Edición 56, Editorial Thompson, Volumen 1 y 2.
4. Farmacopea Británica, 2011, 6ta Edición, Londres, Inglaterra, Volumen 1 y 2.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. 8ª Edición, Secretaría de Salud, México, D.F.
6. Flores C. Ernestina., Colección de Espectros de Infrarrojo para ejercicios de interpretación., Química Analítica Instrumental II., Facultad de Química., UNAM., 2003.
7. Foust Alan S. Principios de operaciones unitarias, México 1993 Editorial Continental 2da Edición.
8. Francis Rouessac, Annick Rouessac, Métodos y técnicas instrumentales modernas, Análisis Químico, Editorial Mc Graw Hill / Interamericana, España 2003
9. Gennaro R. Alfonso, Remington Farmacia, 2003, Argentina, 20ª Edición, Editorial Medica Panamericana, Tomo II.
10. Hernández, Moreno, Zaragoza, Porras, Tratado de Medicina Farmacéutica, Madrid España, 2010, Editorial Medica Panamericana.
11. Mc Murry John. Química orgánica. 6a Edición. México: Thomson; 2005.
12. Mercado H. Salvador, Comercio Internacional II, Limusa Noriega Editores, 7a Edición, México D.F., 2006.
13. Prado F. María Guadalupe, Covarrubias H. Ma del Rosario. Introducción a la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución. Universidad Autónoma Metropolitana. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México, 1996.
14. Procedimiento, instructivo y manual de disoluciones reactivo y pruebas de identificación. Administración central de Laboratorio y Servicios Científicos. Departamento de Separaciones y Derivados.
15. Rubinson A. Kenneth, Rubinson F. Judith., Análisis Instrumental, España 2001., Editorial Prentice Hall.
16. Skoog., Holler., Nieman. Principios de Análisis Instrumental, 2001. 5a Edición, Madrid, España
17. Skoog., West., Holler., Crouch. Fundamentos de Química Analítica. 8a Edición. México. Thomson. 2005.
18. Vila Jato, José Luis, Tecnología farmacéutica, Volumen I, Editorial síntesis, S.A. España, 2001.
19. [http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana\\_mexico/2008/quienes\\_somos/138\\_10000.html](http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana_mexico/2008/quienes_somos/138_10000.html)
20. [http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana\\_mexico/2008/importando\\_exportando/142\\_18117.html](http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana_mexico/2008/importando_exportando/142_18117.html)
21. [http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana\\_mexico/2008/normatividad/143\\_10410.html](http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana_mexico/2008/normatividad/143_10410.html)
22. <http://www.scbt.com/datasheet-212772-retigabine-dihydrochloride.html>

**Vo. Bo. Del Contenido Académico**

**Asesor Interno. Dra Luz María Melgoza Contreras**

**No Económico 19683**

**Profesor Titular de Tiempo Completo**

**Asesor Externo. Q.F.B. María Concepción Yañez Gutiérrez**

**Cedula Profesional 1143053**

**Jefe del Departamento de Separaciones y Derivados**



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL**

*“IDENTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN FORMAS FARMACÉUTICAS POR  
MEDIO DE TÉCNICAS ANALÍTICAS INSTRUMENTALES PARA LA VERIFICACIÓN  
DE SU CLASIFICACIÓN ARANCELARIA”*

**PERTENECE AL PROYECTO GENÉRICO**

**EVALUACION DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD**

**ALUMNO: EDGAR IVAN MORALES ROMERO**

**MATRICULA: 205233210**

**DIRECCION: VALLE DE TABARES # 97, COL. VALLE DE ARAGON, 3ª SECCION**

**ECATEPEC, ESTADO DE MEXICO. TELEFONO. 57805791**

**ASESORES.**

**DRA. LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS**

**Q.F.B. CONCEPCION YAÑEZ GUTIERREZ**

**LUGAR DE REALIZACION:**

**ADMINISTRACION CENTRAL DE LABORATORIO Y SERVICIOS CIENTIFICOS**

**FECHA DE INICIO: 02 DE FEBRERO 2010**

**FECHA DE TERMINACION: 10 FEBRERO 2011**

**JUNIO 2012**

## INTRODUCCIÓN

La industria química se ocupa de la extracción y del procesamiento de las materias primas, tanto naturales como sintéticas, y de su transformación en otras sustancias con características diferentes.

Los productos destinados al consumo directo por parte de las personas, requieren un estricto control durante todo su proceso de manufactura y comercialización.

En nuestro país la cadena productiva de medicamentos está estrechamente relacionada con el comercio exterior, dicha relación enmarca las operaciones de comercio, sean importaciones o exportaciones, tanto de materias primas requeridas en la elaboración de medicamentos (excipientes, principios activos, etc.) o en su caso del producto terminado.

La industria química farmacéutica asegura una correcta dinámica en su accionar, debido a que se mantiene dentro del régimen normativo que le exigen las autoridades regulatorias en materia de seguridad sanitaria, en los diferentes productos, servicios y establecimientos dedicados al proceso de dichas manufacturas, garantizando la salud pública, protegiendo el medio ambiente y en consecuencia ofreciendo una amplia oferta de medicamentos, mejorando el acceso a ellos y garantizando calidad a la demanda.

Algunas muestras de mercancías de comercio exterior, remitidas por las aduanas, que implican una difícil identificación o que requieren una consulta sobre clasificación arancelaria o el simple hecho del ejercicio de facultades de comprobación de la autoridad aduanera, requieren de los servicios de asistencia técnica para un análisis fisicoquímico. Para realizar este tipo de actividades la autoridad aduanera cuenta con la Administración Central de Servicios y Laboratorio Central dependencia encargada de la emisión de dictámenes que comprueben su correcto proceder así como su naturaleza de origen.

En el departamento de Separación y Derivados se llevan a cabo análisis de las preparaciones de las diversas industrias químicas, una característica importante es que muchas de las muestras que arriban son muestras sin antecedentes, es decir, son muestras que requieren de una identificación y una clasificación.

El desarrollo de este trabajo plantea fundamentalmente la identificación de principios activos ya sea en formas farmacéuticas consideradas como producto terminado, o en mercancías que no necesariamente son una forma farmacéutica constituida como tal y que pueden ser necesarias para su elaboración. Dicha identificación se realiza mediante el empleo de técnicas analíticas instrumentales tales como la espectrometría infrarroja, la resonancia magnética nuclear, la espectrometría de masas y la cromatografía de líquidos de alta resolución, siendo parámetros de gran eficacia que permiten una gran determinación de la estructura molecular y proveen gran certeza en el análisis efectuado.

## **OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS**

### **Objetivo general.**

Realizar la identificación de principios activos en medicamentos a través del análisis espectrofotométrico y cromatográfico, realizando a su vez su correcta clasificación dentro de la normatividad arancelaria.

### **Objetivos específicos.**

- Colaborar en la implementación de técnicas espectrofométricas y cromatográficas.
- Obtención de información técnica requerida para el análisis de las muestras, obtención de los espectros de IR, RMN.
- Interpretación de los espectros de IR, RMN, para así lograr una correcta identificación.
- Verificar la existencia de excipientes, contenidos dentro de las muestras.
- Análisis por HPLC de las muestras que así lo requieran.
- Clasificar las muestras de acuerdo a la normatividad arancelaria

## CONCLUSIONES

La Administración Central de Servicios y Laboratorio Central cumple con la emisión de dictámenes que comprueben el correcto proceder de las mercancías de comercio exterior, conteniendo las posibles sustancias ilícitas, con lo que se garantiza la seguridad de uso de muchas manufacturas de la industria química (medicamentos, insecticidas, fertilizantes, etc.) conservando la salud pública.

Las metodologías establecidas en este proyecto, cumplen en la identificación de principios activos, permiten un control en las materias primas requeridas para la elaboración de formas farmacéuticas o en su caso de la forma farmacéutica como tal.

El presente proyecto considera formas farmacéuticas, que por su naturaleza de origen contienen excipientes, estas sustancias que completan la formulación, son capaces de generar interferencias en las mediciones, requieren el adaptar las mercancías al equipo de medición así como el implementar técnicas cualitativas que permiten apreciar ciertos grupos químicos característicos de las moléculas.

La conjunción de las técnicas instrumentales permite aumentar la eficacia y la precisión en la identificación de los principios activos, cada técnica instrumental determina diferentes características en las moléculas, la espectroscopia infrarroja nos permite determinar grupos funcionales existentes en la molécula, la espectroscopia de resonancia nos brinda un mapa molecular en si la forma y la espectroscopia de masas nos brinda información con respecto al peso molecular.

El análisis por espectrometría requiere de referencias confiables, es decir, contar con bases de datos, si es posible el actualizarlas continuamente, además de conocimientos y experiencia en el manejo de la interpretación del espectro.

Las técnicas cualitativas auxiliares de análisis se requieren para caracterizar sustancias relacionadas químicamente con los componentes de la mezcla farmacéutica, permiten caracterizar la existencia de excipientes.

Un buen proceso de separación del principio activo con respecto a los demás componentes de la formulación, permite la obtención de espectros fiables y claros a la interpretación, los pre tratamientos previos al análisis no siempre conseguían separar completamente los componentes de la mezcla por lo que la identificación del fármaco se caracterizo por la interpretación de la información que nos brinda el espectro.

A diferencia de las técnicas instrumentales la cromatografía de líquidos de alta resolución es un método de análisis que permite la separación de compuestos, mas no la determinación de la estructura molecular, es un método más de certificación, pero que contribuye a efectuar un análisis más preciso.

## BIBLIOGRAFÍA

23. Cabello Pérez Miguel, Las aduanas y el comercio internacional, Editorial ESIC, España Madrid.
24. Day, R.A., Underwood, A. L., Química analítica cuantitativa, Prentice Hall Hispanoamericana S. A., 5ta Edición, México 1989.
25. Diccionario de especialidades farmacéuticas, 2010, México, Edición 56, Editorial Thompson, Volumen 1 y 2.
26. Farmacopea Británica, 2011, 6ta Edición, Londres, Inglaterra, Volumen 1 y 2.
27. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. 8ª Edición, Secretaría de Salud, México, D.F.
28. Flores C. Ernestina., Colección de Espectros de Infrarrojo para ejercicios de interpretación., Química Analítica Instrumental II., Facultad de Química., UNAM., 2003.
29. Foust Alan S. Principios de operaciones unitarias, México 1993 Editorial Continental 2da Edición.
30. Francis Rouessac, Annick Rouessac, Métodos y técnicas instrumentales modernas, Análisis Químico, Editorial Mc Graw Hill / Interamericana, España 2003
31. Gennaro R. Alfonso, Remington Farmacia, 2003, Argentina, 20ª Edición, Editorial Medica Panamericana, Tomo II.
32. Hernández, Moreno, Zaragoza, Porras, Tratado de Medicina Farmacéutica, Madrid España, 2010, Editorial Medica Panamericana.
33. Mc Murry John. Química orgánica. 6a Edición. México: Thomson; 2005.
34. Mercado H. Salvador, Comercio Internacional II, Limusa Noriega Editores, 7a Edición, México D.F., 2006.
35. Prado F. María Guadalupe, Covarrubias H. Ma del Rosario. Introducción a la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución. Universidad Autónoma Metropolitana. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México, 1996.
36. Procedimiento, instructivo y manual de disoluciones reactivo y pruebas de identificación. Administración central de Laboratorio y Servicios Científicos. Departamento de Separaciones y Derivados.
37. Rubinson A. Kenneth, Rubinson F. Judith., Análisis Instrumental, España 2001., Editorial Prentice Hall.
38. Skoog., Holler., Nieman. Principios de Análisis Instrumental, 2001. 5a Edición, Madrid, España
39. Skoog., West., Holler., Crouch. Fundamentos de Química Analítica. 8a Edición. México. Thomson. 2005.
40. Vila Jato, José Luis, Tecnología farmacéutica, Volumen I, Editorial síntesis, S.A. España, 2001.
41. [http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana\\_mexico/2008/quienes\\_somos/138\\_10000.html](http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana_mexico/2008/quienes_somos/138_10000.html)
42. [http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana\\_mexico/2008/importando\\_exportando/142\\_18117.html](http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana_mexico/2008/importando_exportando/142_18117.html)
43. [http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana\\_mexico/2008/normatividad/143\\_10410.html](http://www.aduanas.sat.gob.mx/aduana_mexico/2008/normatividad/143_10410.html)
44. <http://www.scbt.com/datasheet-212772-retigabine-dihydrochloride.html>

**Vo. Bo. Del Contenido Académico**

**Asesor Interno. Dra Luz María Melgoza Contreras**

**No Económico 19683**

**Profesor Titular de Tiempo Completo**

**Asesor Externo. Q.F.B. María Concepción Yañez Gutiérrez**

**Cedula Profesional 1143053**

**Jefe del Departamento de Separaciones y Derivados**