



MAR 2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE
INGENIERIA QUIMICA



**“DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE LA LORATADINA EN
FÁRMACOS COMERCIALES DE DUDOSA PROCEDENCIA
POR ESPECTROFOTOMETRÍA INFRARROJA POR
TRANSFORMADA DE FOURIER Y U.V. – VISIBLE”**

Q.F. WALTER TAPIA CHACALTANA

Callao, 2019

PERÚ

Dedicatoria

- En memoria de mis padres
- Con todo mi amor a mi esposa
y a mis hijas
- A la Facultad de Ingeniería
Química.

INDICE	01
TABLAS DE CONTENIDO	03
RESUMEN	06
ABSTRACT	07
INTRODUCCIÓN	08
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1. Descripción de la realidad problemática	09
1.2. Formulación del problema	09
1.3. Objetivos	09
1.4. Limitantes de la investigación	09
II. MARCO TEORICO	11
2.1 Antecedentes	11
2.2. Bases teóricas	11
2.3. Conceptual	12
2.4. Definición de términos básicos	28
III. HIPOTESIS Y VARIABLES	30
3.1. Hipótesis	30
3.2. Operacionalización de variables	30
IV. DISEÑO METODOLOGICO	31
4.1. Tipo y diseño de la investigación	31
4.2. Método de investigación	31
4.3. Población y muestra	31
4.4 Lugar de estudio y período desarrollado	32
4.5. Técnicas e instrumentos para la recolección de la información	33
4.6. Análisis y procesamiento de datos	33
V. RESULTADOS	36
5.1. Resultados descriptivos	36

5.2. Resultados inferenciales	40
5.3. Resultados del análisis estadístico	40
VI . DISCUSION DE RESULTADOS	43
6.1 Contrastación y demostración de la hipótesis con los resultados	43
6.2 Contrastación de los resultados con otros estudios similares	43
6.3 Responsabilidad ética	44
CONCLUSIONES	45
RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	47
ANEXOS	49
Matriz de consistencia	
Instrumentos validados	
Base de datos	
Tablas estadísticas de cromatografía y espectrometría	

TABLAS DE CONTENIDO

Tabla 1	Resultados comparativos de la cromatografía de capa delgada	36
Tabla 2	Pureza de la Loratadina (%p/p)	37
Tabla 3	Resultados comparativos de la Espectrofotometría ultravioleta	37
Tabla 4	Resultados comparativos del estándar y las muestras por FTR	39
Tabla 5	Loratadina TLC-HCNDC	50
Tabla 6	Loratadina Tabla de control TLC – GC	51
Tabla 7	Loratadina TLC – LA	53
Tabla 8	Loratadina – Espectrofotometría infrarroja. FTR-HCNDC	54
Tabla 9	Loratadina – Espectrofotometría infrarroja Tabla de control (FTR.GC)	55
Tabla 10	Loratadina.- Espectrofotometría infrarroja. Tabla de línea ajustada (FTR-LA)	57
Tabla 11	Loratadina.-Espectrofotometría ultravioleta – visible (UVI-HCNDC)	58
Tabla 12	Loratadina. Tabla de control (UVI – GC)	60
Tabla 13	Loratadina. Espectrofotometría ultravioleta-visible Línea ajustada (UVI- LA)	61

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1	Loratadina	07
Figura 2	Mecanismo de adsorción	14
Figura 3	Áreas del espectro infrarrojo	19
Figura 4	Espectro FTR de la Loratadina	21
Figura 5	Secuencia básica de un Espectrofotómetro Infrarrojo	22
Figura 6	Secuencia del interograma al Espectro IR por Transformada de Fourier	24
Figura 7	Loratadina estándar.- Espectro UV	33
Figura 8	Loratadina St.- Espectro infrarrojo por FTR	34
Figura 9	Diagrama básico de la cromatografía delgada	35
Figura 10	Loratadina St. y muestra.- Espectro u.v.	36
Figura 11	Loratadina.- Curva de calibración	37
Figura 12	Loratadina 1 en metanol.- Espectro Infrarrojo	38

RESUMEN

La Loratadina es uno de los medicamentos de acción farmacológica de naturaleza antihistamínica que significa, actuar contra la alergia a nivel dermatológico, estornudos, urticaria etc y que cumplirá dicha acción terapéutica siempre y cuando su concentración y naturaleza corresponda a dicho medicamento por lo que se hace necesario recurrir entre otros, a los análisis químicos como la Espectrofotometría Infrarroja con transformada de Fourier para demostrar si son o no de dudosa procedencia previa separación del principio activo, además de complementar con la espectrofotometría ultravioleta visible.

La parte experimental fue realizada en los Laboratorios de la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Nacional del Callao.

Por analogía según lo indicado en el trabajo de investigación sobre Aceites trans-cis-inf-final, se usó la técnica de la AOAC, ahora en el caso de medicamentos se ha utilizado una variante de técnica diferente como la Farmacopea Norteamericana (USP) donde se indica la variable respuesta longitud de onda en referencia a la Espectrofotometría ultravioleta visible; también en forma similar al aplicar los métodos estadísticos (media, histograma, diagrama de cajas, gráfico de control etc) en relación a los resultados del presente trabajo de investigación tanto en el estándar y en los productos comerciales; por lo que se obtuvo en el estándar, una media de $1,697.3 \text{ cm}^{-1}$, una desviación estándar de 0.6. En el "grupo de control" se obtiene un LCS de $1,698.66 \text{ cm}^{-1}$ y un LCI de $1,696 \text{ cm}^{-1}$. Con los, "Productos comerciales "1" con una media de 1698 cm^{-1} , una desviación estándar de 1.0. Con el gráfico de control con un LCS de $1,700.66 \text{ cm}^{-1}$ y un LCI de $1,695.34$. Con los productos comerciales "N° 02 " con el parámetro "longitud de onda" se obtuvo una media de $1,698 \text{ cm}^{-1}$, una desviación estándar de 0.6, un LCS de $1,699.99 \text{ cm}^{-1}$, y un LCI de $.....\text{cm}^{-1}$. En el análisis cuantitativo, la muestra 1 se obtuvo con una concentración de 9.97 mg (99.7%), la muestra N° 02 con un 8.8 mg (88%) en Loratadina en comprimidos expresado como base anhidra.

Palabras claves: Espectrofotometría U.V. – visible, Reflectancia total atenuada ATR,

ABSTRACT

Loratadine is one of the drugs of pharmacological action of antihistamine nature that means, act against allergy at the dermatological level, sneezing, urticaria etc and that will fulfill said therapeutic action as long as its concentration and nature corresponds to said medication for what is done It is necessary to use chemical analysis, such as Fourier Transform Infrared Spectrophotometry, to demonstrate whether or not they are of doubtful origin after separation of the active principle, as well as complementing it with visible ultraviolet spectrophotometry.

The experimental part was carried out in the Laboratories of the Faculty of Chemical Engineering of the National University of Callao..

For this purpose, a variant of the North American Pharmacopoeia (USP) technique has been used on the wavelength response variable with visible ultraviolet spectrophotometry.

After the corresponding exams, their results are expressed through the statistical methods both in the standard as well as with the commercial products; for what was obtained in the case of the standard, an average of 1,697.3 cm^{-1} , a standard deviation of 0.6. With the "control group" you get an LCS of 1,698.66 cm^{-1} and an LCI of 1,696 cm^{-1}

With, "Commercial Products No. 01" with an average of 1698 and a standard deviation of 1.0. With the control chart with an LCS of 1,700.66 and an LCI of 1,695.34. With the commercial products "N ° 02" with the parameter "wavelength" an average of 1,698 cm^{-1} was obtained, a standard deviation of 0.6, an LCS of 1,699.99 and an LCI of cm^{-1} .

In the quantitative analysis, sample No. 1 was obtained with a concentration of 9.97 mg (99.7%), sample No. 02 with 8.8 mg (88%) in Loratadine as an anhydrous base.

Keywords: Spectrophotometry U.V. - visible, ATR attenuated total reflectance,

INTRODUCCIÓN

Según la farmacología la Loratadina fármaco antihistamínico luego de ser administrado, presenta una cinética lineal, entre la dosis administrada al paciente y el tiempo transcurrido desde su ingesta, considerando que el medicamento es apto para el consumo desde el punto de vista químico, farmacológico, microbiológico entre otros aspectos.

En el ámbito químico cuando el medicamento es adulterado o ha transcurrido más del tiempo de expiración surge el problema de la acción farmacológica en el paciente lo que propiciaría que el paciente tendría que consumir una mayor cantidad de medicamento para conseguir el mismo efecto o en todo caso podría ocasionar algún problema clínico por existir una mayor cantidad de medicamento de consumo; de allí la importancia de que el paciente tiene que administrarse la dosis necesaria de medicamento.

Ante esta perspectiva es importante los análisis químicos entre otros como la espectrofotometría infrarroja para identificar plenamente si el principio activo del fármaco es efectivamente Loratadina. Este aspecto es importante considerarlo especialmente cuando estamos ante la posibilidad de adquisición de estos medicamentos en el mercado informal.

Una vez definido la identificación se procede a los análisis cuantitativos para efectos de la concentración expresada en los blíster de los productos comerciales como es el caso de los comprimidos de Loratadina.

Se indica su estructura molecular puesto que en función de ello se realiza los análisis químicos pertinentes. (véase figura 1)

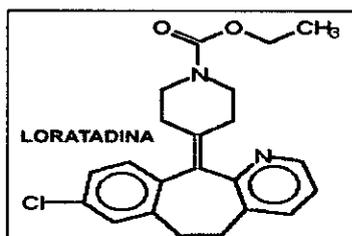


Figura 1. Loratadi
Fuente : The Index Merck

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

En lo referente a la adulteración o a la variación de su concentración deben estar acorde a lo indicado en las normas oficiales de medicamentos de la Farmacopea norteamericana por lo que se plantea investigar la presencia de la Loratadina a los fármacos procedentes de lugares de procedencia dudosa lo que significaría que se hace necesario realizar los análisis químicos mediante la espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier, complementado con la espectrofotometría U.V. visible en los medicamentos comerciales signados como "N° 01" y "N° 02".

1.2. Formulación del problema

Problema general

¿Los fármacos de dudosa procedencia contienen la Loratadina a concentraciones no menor a 98.5% de su principio activo para asegurar la calidad medicamentosa?

Problema específico

Qué técnicas analíticas químico instrumentales se requieren para asegurar la calidad medicamentosa?

1.3. Objetivos

Objetivo General

Emplear las técnicas analíticas químico instrumentales para asegurar la calidad medicamentosa.

Objetivo específico

Realizar la Espectrofotometría Infrarroja por transformada de Fourier y Espectrofotometría U.V. visible para establecer la calidad de la Loratadina en fármacos de dudosa procedencia.

1.4. Limitantes de la Investigación

- No se cuenta con los reactivos especiales como por ejemplos patrones para los análisis químicos correspondientes, puesto que en el país no venden esos reactivos y se tienen que importar.
- Los equipos de laboratorios especiales son insuficientes al realizar la investigación.
- La investigación requiere de recursos financieros para adquirir los reactivos especiales de la investigación

II MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Según la U.S.P. Pharmacopeia (2014) (Farmacopea norteamericana) señala que la concentración del principio activo, Loratadina en una tableta debe haber no menos del 98.5% y no más del 101% calculada como base anhidra. Esta información es un elemento indispensable para los análisis químicos en este tipo de fármacos al ser investigados.

2.1.2. Romero, (2011), ha investigado aspectos sobre los análisis químicos por espectrofotometría U.V. de la Loratadina para determinar la calidad de este medicamento. Esta investigación ha aportado con la metodología analítica para los análisis de la Loratadina en lo referente a los análisis químicos por espectrofotometría ultra violeta – visible.

2.1.3. Según el autor Hesse M, Meier H, (2005) comprende diversos métodos espectroscópicos en Química Orgánica, y entre ellos la espectrometría infrarroja de la transformada de Fourier, así como la interpretación de un espectro I.R, por ello es un factor contribuyente para su aplicación en el presente trabajo de investigación.

2.1.4. De acuerdo a Rubinson K.A, Rubinson J.F. (2000).- Indica tópicos sobre ensayos estadísticos, muestreo, electrónica, métodos electroquímicos, métodos espectrométricos, entre otros aspectos para su aplicación en la investigación de la Loratadina motivo de la investigación en curso.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Aspectos Farmacológicos de la Loratadina

De acuerdo al CECMED (2014) o Centro para el Control Estatal de Medicamentos, equipos y dispositivos médicos del Ministerio de Salud Pública de Cuba, la Loratadina es un antihistamínico tricíclico potente, de segunda generación, de acción prolongada, con actividad selectiva, antagónica a los receptores H1 periféricos. Su mecanismo de acción es por competencia con la histamina sobre los receptores H1 de las células efectoras. Por lo tanto

previene pero no revierte la respuesta mediada por la histamina. No bloquea la liberación de histamina. De otra parte según Carreras, L (2019) señala lo relacionado al uso farmacológico, sus efectos secundarios , así como también a la dosis que se debe administrar a un paciente

2.2.2. Análisis instrumental de la Loratadina

Mediante la aplicación de las técnicas analíticas como la espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier permite dilucidar definitivamente que el fármaco analizado no es de dudosa procedencia basado en la longitud de onda de la molécula y mediante la espectrofotometría ultravioleta – visible permite cuantificar dicho fármaco basado en la promoción del electrón del estado basal al estado excitado de la molécula complementado por la cromatografía de capa fina en función de la fase móvil, fase estacionaria y analito.

2.3. Conceptual

En lo concerniente al aspecto farmacológico de la Loratadina se indica que es un broncodilatador leve, por lo tanto, bloquea la bronco constricción inducida por la histamina en los pacientes asmáticos. También se ha demostrado que disminuye el broncoespasmo inducido por ejercicio y la hiperventilación secundaria al broncoespasmo. Presenta mínima penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo que carece de efectos depresores centrales e inhibe la liberación de histamina y leucotrienos. Posee muy baja afinidad por los receptores del S.N.C. involucrados en el fenómeno de sedación y por los receptores muscarínicos, lo que permite el tratamiento a largo plazo sin los efectos secundarios de los histamino antagonistas H1 de primera generación.

Asimismo la CECMED indica en lo relacionado a la absorción, distribución, biotransformación, eliminación, lo siguiente:

Absorción: La Loratadina se absorbe muy bien después de la administración oral; y a nivel plasmático se encuentra en concentraciones medibles a los 15 minutos.

En lo relacionado a su biodisponibilidad, esta no se ve afectada por los alimentos.

En lo referente a su distribución, esta es ampliamente distribuida a nivel de los tejidos, encontrándose especialmente a nivel pulmonar, hepático y gastrointestinal.

La Loradaina debido a sus propiedades hidrofílicas, no cruza la barrera hematoencefálica; y se encuentra en la leche materna en concentraciones similares a las plasmáticas; sin embargo sólo un 0,029 % es a nivel excretorio.

Su acción farmacológica es rápida aproximadamente entre los 27 y 30 minutos, donde los picos máximos de concentración plasmática son dosis/proporcionales (4,7 ng/mL-10,8 ng/mL y con dosis de 10-20 y 40 mg respectivamente). El tiempo para alcanzar las máximas concentraciones séricas es de 1 a 1,5 horas, independiente de la edad o la dosis.

El Efecto máximo: dura de 4 a 6 horas, aunque su acción permanece 24 horas. En el caso de los pacientes geriátricos (66 a 78 años de edad), los niveles máximos en plasma de la loratadina es de aproximadamente 50 % mayor que en los pacientes jóvenes.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina menor o igual a 30 minutos) aumenta en un 75 % y un 120 % el metabolito en los niveles plasmáticos máximos en relación con pacientes con una función renal normal. Las concentraciones plasmáticas estables de loratadina (27,1 ng/mL) se obtienen después de 5 días de administración continua.

La unión de la loratadina a las proteínas plasmáticas es alta, de un 97 a un 99 %. En lo referente a sus metabolismo, la loratadina es rápidamente metabolizada a descarboetoxiloratadina, metabolito activo, y otros metabolitos conjugados, a través del sistema citocromo P450.

La vida media de eliminación es de 3 a 20 horas; en estado estable la vida media es de 14,4 horas. Sin embargo su actividad antihistamínica y la de su metabolito activo, la descarboetoxiloratadina, es de aproximadamente 24 horas, lo que permite la administración de una vez al día.

Excreción:

Es eliminado por la orina en un 40 % y por las heces en un 41 %, en un período máximo de 10 días, como principio activo y como su metabolito descarboetoxiloratadina no conjugada. En pacientes con insuficiencia hepática la eliminación de la loratadina y su metabolito son de 24 a 37 horas, respectivamente, incrementando el tiempo, según la gravedad de la insuficiencia hepática.

Aproximadamente el 27 % de la dosis se elimina por la orina en las primeras 24 horas. En ancianos y enfermos con cirrosis hepática alcohólica, la vida media de la loratadina y de su metabolito activo es prolongada. En el caso de insuficiencia renal, la farmacocinética de la loratadina no está alterada. Tanto la loratadina como su metabolito activo no son dializables.

En lo referente a las precauciones de uso, según el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba nos dice que la Loratadina y su metabolito la descarboetoxiloratadina se distribuye en la leche materna y se obtienen concentraciones equivalentes a los niveles plasmáticos, por lo que no se recomienda su uso durante ese período.

En los niños, no se han realizados estudios controlados. En el adulto mayor, se presenta vértigos, sedación confusión e hipotensión con posibilidad de una reacción paradójica caracterizada con hiper excitabilidad; también son susceptibles a los efectos anticolinérgicos colaterales, como sequedad de la boca y retención urinaria (especialmente en varones). Puede acumularse en pacientes con deterioro de la función renal relacionado con la edad y causar efectos anticolinérgicos en el SNC con dosis usuales en estos pacientes.

En lo concerniente a los métodos instrumentales:

Espectroscopia u.v. – visible

Por analogía según lo indicado en el trabajo de investigación sobre Aceites trans-cis-inf-final, se indicó que la espectrofotometría U.V. - visible es una técnica analítica cuyo fundamento es la absorción ó transmisión de la radiación emitida por una fuente de luz al interactuar con el analito. Por consiguiente este fundamento es similar, (informe final, claritromicina, de Tapia), además se indica que esta tecnología al ser de naturaleza espectroscópica es

porque la intensidad de la radiación está en función de la longitud de onda del espectro electromagnético de esa zona en un área de 200 a 800 nanómetros.

Espectro de absorción

Según Hesse y Maier (2205) debido a los niveles energéticos cuantizados de los átomos y de las moléculas de una sustancia química permite la absorción de la radiación, en el que la energía del fotón excitante (incidente) debe igualar a la diferencia de energía entre el estado fundamental y uno de los estados excitados de la molécula absorbente.

Por esa razón es posible caracterizar los componentes de una muestra.

Según Skoog et. al, (1998), la base de la espectroscopia visible y ultravioleta consiste en medir la intensidad del color (o de la radiación absorbida en UV) a una longitud de onda específica comparándola con otras soluciones de concentración conocida (soluciones estándar) que contengan la misma especie absorbente.

Para tener esta relación se emplea la Ley de Beer, que establece que para una misma especie absorbente en una celda de espesor constante, la absorbancia es directamente proporcional a la concentración.

Ley de Beer

Según Kenneth y Judith Rubinson, (2000), un haz de radiación monocromática, pasa a través de una capa de solución alojada en un recipiente "b" cm de espesor, donde se encuentra la especie molecular absorbente con una concentración determinada y que como consecuencia de las interacciones entre los fotones, las partículas absorbentes y la potencia del haz; hace que disminuya la M_0 a M , conforme se esquematiza (véase figura 2)

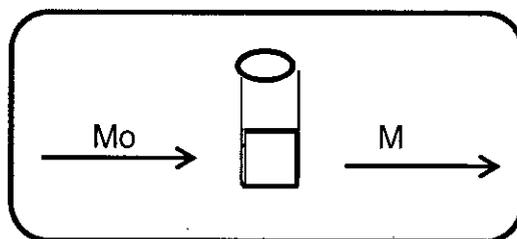


Figura 2. Mecanismo de adsorción
Fuente : Elaboración propia

Según la Ley de Beer, entonces, la absorción A estará determinada por :

$$A = \log M_0/M = \log_{10} T = a. b. c.$$

En el que :

a = Absortividad molar

b = Haz de luz óptica

c = Concentración expresado en moles/l

Medición experimental de la absorción

Según observamos en la ecuación anterior la absorción es directamente proporcional a la longitud del haz (b) de la trayectoria de la radiación a través de la solución y a la concentración (c) del analito:

$$A = a .b .c \text{ (a:constante de proporcionalidad).}$$

Todo esto se cumple dentro de un rango de concentración, es decir si fuera muy diluido o muy concentrado entonces no se cumpliría la ley de Lamber & Beer.

De otra parte en el caso de una mezcla de componentes en una solución se tendría que tomar en cuenta que la Ley de Lamber & Beer se cumple siempre y cuando los componentes de la solución no exista una o reacciones químicas entre los componentes.

En todo caso el producto sería de naturaleza aditiva conforme se expresa en la ecuación:

$$R_T = R_1 + R_2 + \dots + R_n$$
$$\tau = a_1 b c_1 + a_2 b c_2 + \dots + a_n b c_n$$

Limitaciones a la aplicabilidad de la ley de Beer

Se observan desviaciones de la proporcionalidad entre "a" y "c" (cuando "b" es constante). Por esa razón se debe tomar en cuenta otros aspectos para efectos de obtener una lectura espectrofotométrica como es el caso que se indica a continuación:

- * Químico;
- * Instrumental.

La Ley de Beer es sólo aplicable a soluciones en las que las interacciones dependientes entre las moléculas o sustancias iónicas son escasas, dado que las concentraciones "altas" modifican las absortividades molares y por lo tanto la ecuación arrojaría una relación no lineal entre "a" y "c".

a) *Desviaciones químicas*

En este caso sí las especies integrantes sufren alguna asociación, disociación o reacción con el solvente entonces generan productos con características absorbentes diferentes a las del analito.

Un ejemplo típico se observa con soluciones de dicromato sódico que no han sido amortiguados, entonces se genera reacciones no cuantitativas



Por consiguiente las longitudes de onda los valores de la absortividad del ion dicromato y las dos especies de cromatos son muy diferentes.

b) *Desviaciones instrumentales*

Radiación policromática

El requisito necesario para el cumplimiento de la Ley de Lambert & Beer es que la radiación incidente sea de naturaleza monocromática; por lo que de las características tecnológicas del sistema óptico del espectrofotómetro será más o menos posible utilizar en forma experimental una radiación limitada a una longitud de onda monocromática

Radiación dispersa.

La radiación dispersa suele diferir considerablemente en longitud de onda con respecto a la radiación principal; antes de llegar al detector sin haber pasado a través de la muestra en investigación

Análisis químico

a. Análisis cualitativo

De acuerdo a Hesse y Maier (2005), las aplicaciones cualitativas no ofrecen una herramienta muy útil, ya que con estos espectros existe un número relativamente escaso de máximos y mínimos. Sin embargo este método cualitativo da un buen resultado cuando va precedido de algún método de separación.

b. Análisis cuantitativo.

b.1) Aplicación:

Compuestos orgánicos cuando se trata de compuestos aromáticos ésteres, cetonas, ácidos carboxílicos, alcaloides, vitaminas etc.

Compuestos inorgánicos: tenemos a los dicromatos, carbonatos etc.

Compuestos no absorbentes: aquellos que requieren una derivación para su uso.

Preparación y/o tratamiento de la muestra:

Para realizar el análisis cuantitativo previamente el analito debe estar separado; para lo cual se pueden utilizar técnicas como la precipitación, la extracción por solvente, la cromatografía entre otras técnicas de separación.

Selección de la máxima longitud de onda de trabajo (λ máximo) :

Una vez separado el analito se procede a la obtención del espectro de absorción para lo cual se puede considerar las siguientes pautas:

- En el espectro de mono haz, se va alternando la medida de la absorbancia entre el disolvente (blanco) y la solución que contiene la muestra de tal forma que se va variando gradualmente la longitud de onda.
- En el espectro de doble haz, en el que se utiliza una referencia y la sustancia para analizar; operación que es posible hacerla de manera automática y simultánea.

- Para ello los instrumentos disponen de sistemas con microprocesador que permiten una fácil y expedita obtención de la información.
- Mediante estos instrumentos es posible hacer barrido de longitudes de ondas en determinadas zonas del espectro es decir desde la zona correspondiente al ultravioleta como la del rango visible.
- En estos espectrofotómetros existe un tipo especial que es el espectrofotómetro de Arreglo de Diodos en el que dada su configuración especial, es posible obtener el espectro de absorción en un amplio rango de longitudes de onda (200–800 nm) en fracción de segundos.

Curva de calibración

- Se prepara una serie de soluciones de concentraciones de menor a mayor en lo referente al analito, pero tomando en cuenta la Ley de Lambert & Beer.
- Una vez obtenidos los distintos puntos (o niveles de calibración) se debe determinar la ecuación de la recta mediante el análisis de regresión lineal o ajuste de la curva
- Por mínimos cuadrados.
- Los instrumentos automatizados tienen estas funciones incorporadas de tal manera que se obtiene el resultado final directamente

Espectrofotometría infrarroja

Generalidades

Según Rubinson (2000), actualmente se utilizan dos tipos de espectrofotómetros infrarrojo; que sí bien es cierto utilizan la misma fuente de luz IR para emitir una radiación, esta disminuye de intensidad al pasar a través de la muestra. La disminución está en función de la frecuencia y que a su vez corresponde a las vibraciones moleculares producidas por la excitación de la sustancia. La radiación residual se mide en un detector y se transforma electrónicamente en un espectro.

El espectro infrarrojo de acuerdo a la zona de detección se ha establecido en tres áreas, infrarrojo cercano (NIR), infrarrojo medio (MIR) e infrarrojo lejano (FIR) tal como se aprecia en la figura 3, página 19 que se adjunta

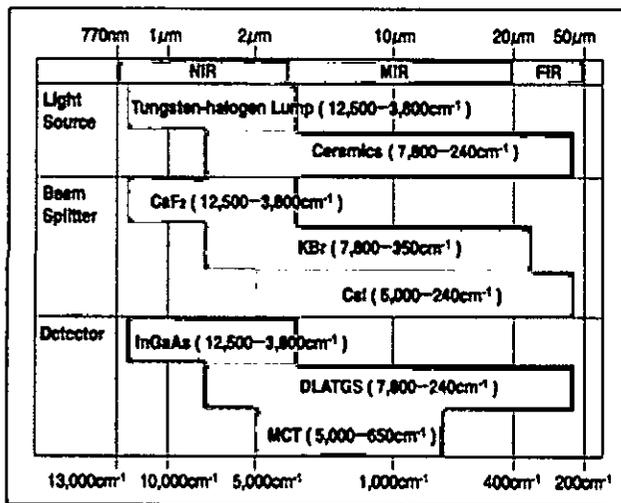


Figura N° 3. Áreas del espectro infrarrojo

Fuente : Shimadzu IR. Columbia. USA

Espectrofotómetro clásico de barrido

De acuerdo a Hesse M, Maier H (4) con esta técnica el analito es medido de acuerdo al principio de doble haz, que consiste en que el separador de haz (chopper) divide la radiación continua de la fuente de luz en dos haces de luz de igual intensidad. Uno de los haces se dirige a través de la muestra, el otro sirve de radiación de referencia y atraviesa generalmente el aire, aunque en soluciones también puede atravesar una celda con solvente puro. Luego en el fotómetro se reunifican dichos haces. El monocromador, prisma o red de difracción descompone la radiación resultante, de tal forma que se puede registrar el espectro con el detector en función a la longitud de onda (barrido) por lo que se registra en una unidad de tiempo una única longitud de onda. Seguidamente de la amplificación de la señal estas son registradas en un gráfico. Este espectro es registrado en aproximadamente diez minutos.

Este espectrofotómetro infrarrojo también es conocido como el espectrofotómetro clásico, dado que actualmente se utiliza el espectrofotómetro de transformada de Fourier, donde todas las señales son transformadas y se obtiene un espectro con señales en promedio.

Espectrofotómetro de Transformada de Fourier.

De acuerdo a Hesse M, Maier(4), las técnicas de preparación de muestras por Reflectancia Difusa (DRIFT) se basa en el registro simultáneo de todas las frecuencias del espectro IR. y que se realiza en un período de tiempo sumamente corto en relación al método "Clásico de barrido"; esto es posible si la luz poli cromática de la fuente luminosa del IR con la misma intensidad y banda de frecuencias, se transforma en un interferograma, gracias al uso del interferómetro que significa que no es en función de la frecuencia sino del tiempo, ósea la transformación del dominio de **frecuencias**, al dominio del **tiempo**. Luego del paso de la radiación así obtenida a través de la muestra se vuelve a convertir el interferograma en un espectro mediante el recurso matemático, **la transformada de Fourier**.

Esta tecnología requiere del interferómetro de Michelson, en que la radiación se dirige al interferómetro a través de una placa de KBr o de Cs (recubierto con Ge) que funciona como separador de haz. La mitad del haz luminoso incide en un espejo fijo, la otra mitad incide sobre el espejo móvil, cuya distancia al espejo móvil se puede variar.

Ambos espejos reflejan la radiación hacia la placa, donde se produce la interferencia. La señal producida es comparada con la información obtenida con un emisor de radio de una determinada frecuencia de transmisión. Como la radiación IR es poli cromática, el interferograma obtenido es una superposición o suma de interferogramas correspondientes a todas las frecuencias individuales. Luego la radiación modulada atraviesa la muestra, donde se absorbe selectivamente de acuerdo a las vibraciones del analito. El detector registra la luz IR emergente como interferograma, transforma las señales ópticas en eléctricas y las almacena en la computadora y a través de la transformada de Fourier se obtiene el espectro IR para su interpretación, tal como se indica en la figura 4 (página 21)

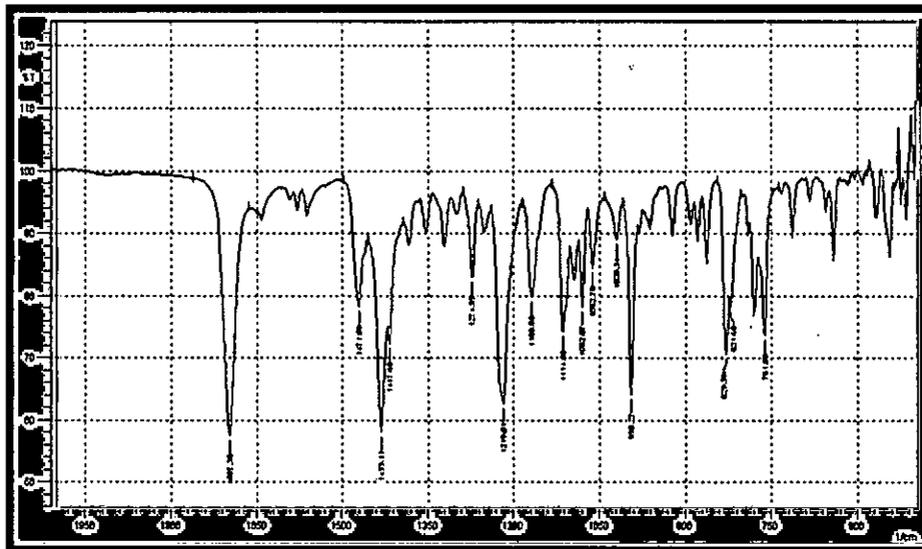


FIGURA 4. Espectro FTR de la Loratadina

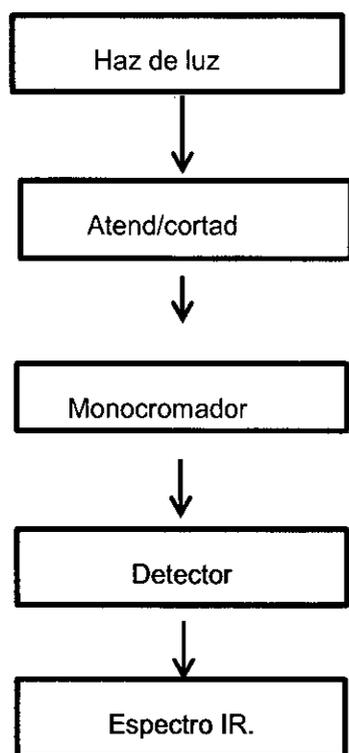
Fuente : Elaboración propia

Para efectos de comparación entre los tipos de espectrofotómetro de transmisión y FTIR se adjunta un esquema básico donde se señala las partes que permiten diferenciar cada tipo de espectrofotómetro conforme se indica en la figura 5, página 22 (Hesse 2005)

El de transmisión, coloca la muestra y referencia, que se llevan a cero, y posteriormente a la red, luego ingresando al detector, su ampliación y después llegar a su registro.

El de transformada de Fourier, de la fuente al interferómetro, donde la fuente láser llega a la muestra para su análisis para luego todos los haces de luz almacenados y a través del ordenador utilizando el recurso matemático de la transformada de Fourier simultáneamente son transformadas en los picos del espectro infrarrojo y finalmente su registro correspondiente.

ESP. I.R. TRANSMISION



ESP. TRANSF. DE FOURIER

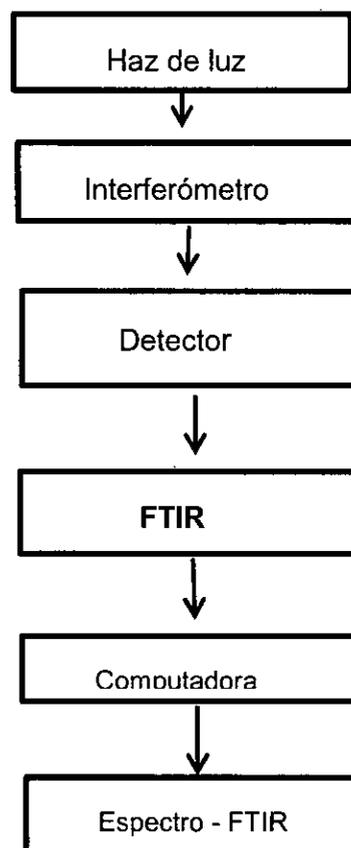


Figura 5. Diagrama básico de un espectrofotómetro infrarrojo

Fuente: Métodos espectroscópicos en Química Orgánica.

Hesse et.al. (2005)

Técnicas de preparación de muestras por Reflectancia Total Atenuada (ATR). Con esta técnica Hesse M, Maier (2005), indican sobre la preparación de muestras por Reflectancia Difusa (DRIFT) donde el componente principal de la reflectancia interna, es generalmente un prisma o un material que transmita en la zona infrarroja con un alto índice de refracción. La luz se centraliza en una de las caras del elemento del prisma para ingresar directamente al material donde la luz llega con un ángulo tal que impide la reflexión de la luz., de modo que llega a la interfase con un ángulo predeterminado (q_i).

Se denomina q_c al *ángulo crítico*. donde q_c es :

$$q_c = \text{sen}^{-1}(n_2/n_1) \quad (n_1 > n_2)$$

n_2 : Índice de refracción de alrededor del medio

n_1 : Índice de refracción del material.

Continúa Hesse M (2005), señalando que cuando $q_c < q_i$ entonces la reflexión interna sucede de forma completa y se puede decir que la luz está atrapada en el interior del prisma; después de un número de reflexiones la luz deja el prisma. Aunque en alguna de estas reflexiones internas algo de luz puede salir del prisma al medio e interactuar con ese medio, de manera que se produce una atenuación de la luz reflejada cuando ocurre la absorción. Este es el mecanismo por el cual el ATR se utiliza para generar un espectro infrarrojo.

La longitud de paso efectiva para cada celda de ATR depende de la profundidad de penetración de cada reflexión (l) y del número de dichas reflexiones. La última es determinada por q_i y las dimensiones del prisma.

Los valores más frecuentes para la longitud de paso están entre 0.25 y 4 mm, por lo tanto la celda de ATR equivale a una celda de transmisión con una longitud de paso muy pequeña.

Un paso importante para obtener un buen espectro de Reflectancia total atenuada (ATR) es que debe existir un buen contacto físico entre el cristal y la muestra analizada. Aquellos materiales maleables o que estén húmedos o

incluso líquidos dan muy buenos espectros. Las muestra al estado de polvo o finamente divididas no dan buenos resultados, puesto que la naturaleza de esta sustancia no permite una buena reflexión pudiendo generar lecturas erróneas al desarrollarse el espectro infrarrojo (véase figura 6).

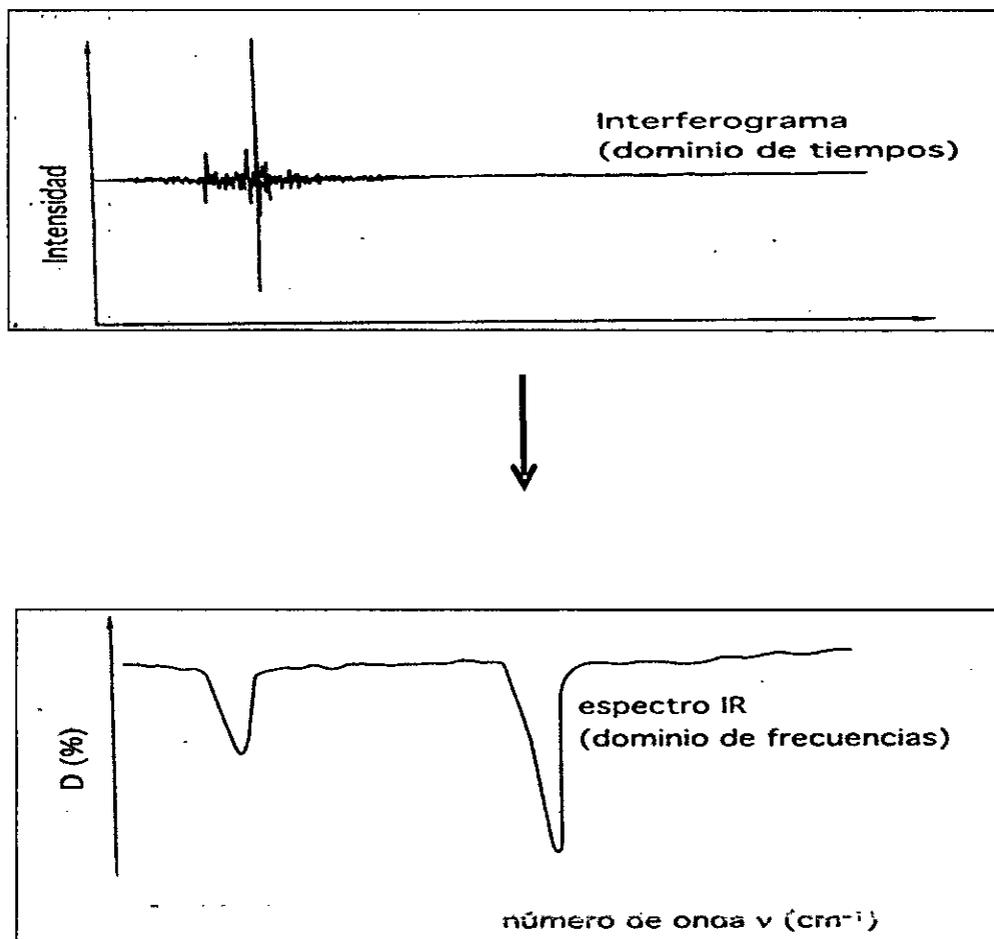


Figura 6. Secuencia del interferograma al espectro IR por transformada de Fourier

Fuente : Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica.
Hesse et al. 2005

Materiales utilizados en el ATR

a) Materiales del prisma

Es muy importante saber utilizar el prisma para el buen desarrollo del método. Se requiere uno que tenga un alto índice de refracción y un material inerte desde el punto de vista químico y que presente buenas propiedades

mecánicas.

Para la mayoría de las aplicaciones la resistencia al agua es muy importante.

El prisma posee terminaciones cónicas de tal forma que la solución rodee al cristal, y que la luz se focalice permitiendo que llegue a las terminaciones cónicas.

Esta técnica denominada CIR es la que presenta una longitud de paso muy pequeña y que es utilizada frecuentemente para soluciones acuosas.

c) En el caso de muestras en forma de pastas y productos semi-sólidos

Las muestras se examinan con un *ATR horizontal* (HATR), cuyo prisma es un paralelogramo con espejos en las terminaciones. La muestra se extiende sobre el cristal y se obtiene el espectro.

La muestra se fija al prisma por una serie de láminas. Hay algunos accesorios que poseen un mayor número de láminas para aumentar la presión de la muestra sobre el prisma y a la vez mejorar el contacto.

Esta técnica es usado generalmente para muestras de naturaleza finamente divididas.

Técnicas de preparación de muestras por reflectancia difusa (DRIFT)

La técnica de reflectancia difusa se ha convertido en una de las más utilizadas para el análisis de sólidos y en muestras divididas en forma de partículas. Generalmente no requiere preparación o en todo caso esta es mínima. Sin embargo el espectro obtenido puede presentar picos no característicos cuando se compara con los espectros de transmisión.

La reflectancia difusa difiere de la transmisión en que la luz reflejada en la superficie no vuelve a incidir de nuevo y la información espectral depende de la dispersión de la luz por la muestra.

Desventajas.

Además de los problemas de la reflexión en la superficie nos encontramos con otros problemas, principalmente las muestras en polvo.

Si la muestra contiene agua y debido al calentamiento producido por el rayo de luz infrarrojo, esta se puede evaporar dando lugar a vapor de agua, causa fuertes interferencias en el espectro.

El llenado de la celda es poco reproducible sobre todo cuando se quiere trabajar en análisis cuantitativo.

Cromatografía de capa fina

Como señalara el investigador Kirchner J (1990) el método cromatográfico se basa en los siguientes parámetros :

La cromatografía líquida está constituida por (03) elementos principales como la fase estacionaria, la fase móvil, y de otra parte la muestra a analizar (naturaleza química).

El número de fases móviles son innumerables, puesto que en su mayoría son combinaciones de disolventes pero con distintas polaridades, y en ciertos casos con ácidos o bases; pero con la condición que los reactivos químicos, sean de tipo químicamente puros

La fase estacionaria está constituido por placas de máximo 20 x 20 cm de vidrio, aluminio o plástico, recubiertas por una cara de una fina capa de material adsorbente, que usualmente sea celulosa, poliamida, gel de sílice, óxido de aluminio, y también sílices de naturaleza modificada.

Continua Kirchner (1990) señalando, cuando se “siembra” una gota de una disolución del Standard y de la muestra cerca del extremo de una placa cromatográfica, para luego, sumergir en un determinado sistema eluyente contenido en un recipiente luego, éste empieza a ascender por capilaridad por encima de la placa (fase estacionaria) arrastrando la muestra problema.

Luego al transcurrir unos minutos, es que cada componente diferente de la muestra, se quedará a una distancia concreta del origen, considerando su afinidad con los disolventes de la fase móvil, “formando” una mancha. El conjunto de todas estas manchas y su distribución relativa, en la fase estacionaria, se convierte en una especie de huella digital de la muestra, por

consiguiente estaría identificada.

El analista, sabe que las manchas en las placas corresponden precisamente a la muestra y no a ningún otro tipo de sustancia. Debido a su R_f al ser comparado con los patrones.

Por ejemplo en una mezcla de (02) medicamentos diferentes como el medicamento denominado Prostatil a base de tamsulosina, y la dutasterida nunca presentarán la misma composición química, y por lo tanto, siempre se puede encontrar un sistema eluyente y unas condiciones cromatográficas concretas que nos permitan obtener distribuciones de manchas propias y perfectamente distinguibles para cada uno de los componentes.

La forma de actuar, por lo tanto, es sembrar junto con la muestra problema que queremos analizar, todos aquellos patrones conocidos que sospechamos que pueden constituir el analgésico de la muestra.

Una vez desarrollada la cromatografía, por comparación con las "huellas digitales" o manchas obtenidas, podremos identificar, sin duda, la naturaleza del "principio activo" presente en la muestra analizada.

Es absolutamente recomendable, para obtener buenos resultados, sembrar siempre patrones junto a la muestra que se quiere analizar, para que se desarrollen exactamente con las mismas condiciones. También hay considerar variables como la temperatura o el grado de saturación de la cubeta que influyen en el proceso, provocando pequeñas variaciones en la distribución de las diferentes "manchas" de los analitos.

2.4. Definición de términos básicos

2.4.1. Loratadina

Es el principio activo que es utilizado en los medicamentos para combatir las alergias y también se puede utilizar con la pseudoefedrina como descongestionante entre otros.

2.4.2. Análisis Químico Instrumental.

Son diversas técnicas analíticas con el uso de equipos de laboratorio como

la cromatografía de gas, cromatografía de columna de alto rendimiento (HPLC), espectrofotometría ultra violeta, visible, espectrometría de masa etc con la finalidad de identificar, cuantificar una sustancia química o fármaco proveniente de un analito.

2.4.3. Espectrofotometría infrarroja

Técnica analítica instrumental que se basa en la medición de las vibraciones moleculares, del analito y cuyos resultados son categóricos para identificar fundamentalmente una sustancia química.

Esta técnica puede utilizar dos métodos fundamentales: La Reflectancia Total Atenuada (ATR) y la Reflectancia Difusa (DRIFT).

III. HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1. Hipótesis

La Loratadina como principio activo de un medicamento de dudosa procedencia no reúne la calidad necesaria para su empleo en la medicación adecuada de un paciente.

Hipótesis específica

Los métodos espectroscópicos infrarroja son las técnicas analíticas aplicadas para demostrar en forma determinante si es la Loratadina y la espectroscopia uv-visible, la cromatografía son tecnologías instrumentales que permiten complementar la identificación de esta sustancia.

Definición conceptual

La Loratadina, fármaco antihistamínico, dadas sus características físico químicas al no cumplir con la calidad requerida, su medicación es inadecuada.

3.2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	METODO Y TECNICA
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Método por espectroscopia infrarroja	- Quantum de luz - Propiedad electromagnética del analito	- Transmitancia - Número de onda	Método estándar para análisis espectrofotométrico , Infrarrojo, UV-Visible, y Cromatográfico del analito
Método por espectroscopia UV- Visible	- Quantum de luz - Concentración	- Absorbancia - Pureza	
Método cromatográfico	Separación e Identificación preliminar del analito	Rf y color del patrón vs muestra	
VARIABLE DEPENDIENTE			
Calidad físico química de la Loratadina	Propiedades físico químicas de la Loratadina	Análisis químicos de la Loratadina	Equipos, reactivos, y el analito Loratadina

IV. DISEÑO METODOLOGICO

4.1. Tipo y diseño de la investigación

La investigación es de tipo experimental. La experimentación va a ser utilizada para demostrar la sustancia química investigada

Para la primera parte se utilizará las diferentes técnicas instrumentales como la espectrofotometría U.V.- Visible, la espectrofotometría infrarroja

En la segunda parte se aplicará las metodologías de respuesta estadística descriptiva para indicar la relación entre la respuesta analítica y la técnica analítica utilizada.

4.2. Método de investigación

El método de investigación está constituido a base de los análisis por espectrofotometría y por cromatografía.

La Espectrometría infrarroja nos permitirá demostrar si se trata de la Loratadina previa utilización de la cromatografía dado que es una técnica fundamentalmente usada para separar los principios activos en un analito (muestra)

4.3. Población y muestra

La población estará conformado por los medicamentos de dudosa procedencia que se expende en lugares como la calle Capón, la Av. Emancipación de la ciudad de Lima.

La muestra para el estudio de la Loratadina, será del orden de los ug, que se utilizaran de la siguiente manera:

En primera instancia se realizará las técnicas en base a alguna de sus propiedades físico químicas mediante el uso de solventes orgánicos, para indicar cuál de ellas presenten su mayor solubilidad y luego se procede a sus técnicas analíticas instrumentales

Se procederá al uso de las técnicas analíticas por espectrofotometría infrarroja

Se continua con las análisis espectrofotométricos UV – visible.

También se indica que la muestra para su análisis está constituida por un blíster de la Loratadina, en base a la investigación experimental, y tamaño de muestra se ha aplicado la siguiente fórmula que se indica a continuación:

$$N = \frac{Z^2 (p) (q)}{E^2}$$

Donde:

N = Población muestral

n = Muestra inicial

Z = Límite de confianza

pq = Campo de variabilidad, donde **p** representa **aciertos** y **q** a los errores.

E = Nivel de error o precisión.

Los valores a considerarse son:

Z= 1.96 (de tablas estadísticas)

p = 0.50 (elegida)

q = 0.50

E = 0.10

Con los datos reemplazados se obtiene 06 muestras, de las cuales se procedió a su análisis químico de los comprimidos del blíster (03 de un producto comercial y otro del producto comercial, y el estándar).

4.4. Lugar de estudio y período desarrollado

El desarrollo del presente trabajo de investigación ha sido llevado a cabo en los Laboratorios de Investigación de la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Nacional del Callao, cuyo período ha estado constituido por el año 2018.

4.5. Técnicas e instrumentos para la recolección de la información.

La información está constituida por técnicas analíticas basadas en las normas oficiales de la United States Pharmacopeia (12), The National Formulary, (7) también como referencia del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia (12), cuyo desarrollo es utilizando los equipos de espectrofotometría infrarroja, la espectrofotometría ultra violeta – visible para la investigación de la Loratadina y también de acuerdo al investigador Tapia (12).

También la información acerca de la cromatografía de capa fina donde se desarrolla aspectos sobre la fase móvil, la fase estacionaria, los reveladores tanto de naturaleza cromática, como de fuente ultravioleta de onda corta.

4.6. Análisis y Procesamiento de Datos

Utilizando las técnicas instrumentales de cromatografía de capa fina se procedió a la separación para luego proceder a su identificación (principio activo) utilizando la espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier y complementar con la espectrofotometría ultravioleta.

En primera instancia se procederá a la utilización de la técnica de separación del principio activo de los excipientes (CCF), que se indica a continuación

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA (CCF)

a) Preparación de la fase móvil

Se aplica este procedimiento de elección de la fase móvil con la finalidad de permitir obtener la mejor resolución de los analitos que se desea investigar, siendo su fase móvil 1 a base de metanol, y la fase móvil N° 2, a base de metanol - cloroformo (30:10)

b) Solución de referencia (patrón)

La solución de Loratadina patrón es a base de una concentración de 1 mg/ml.

c) Preparación de la fase estacionaria

La fase estacionaria está constituida con láminas aluminizadas e impregnadas con silicagel HF254 Merck de 10 x 20 cm, para luego ser activadas mediante el calor en una estufa a una temperatura de 60°C.

d) Revelador cromatografico

- Mediante una fuente ultravioleta con una longitud de onda corta (254 nm).

- Reactivo de Permanganato.- A base de una solución de permanganato de potasio en medio neutro al 1%.

- Reactivo de ácido fosfomolibdico y luego una solución de tricloruro de fierro (2%).

e) Tratamiento de la muestra

Cada comprimido del blíster de Loratadina se coloca en un tubo de ensayo se agrega metanol q.p. y se procede a la filtración en un tubo de ensayo y se procede a la siembra correspondiente.

Espectrofotometría ultravioleta- visible.

Análisis de la Loratadina

En esta técnica mediante el uso del espectrofotómetro ultravioleta – visible marca Varian, de modelo Cary 50 y con la sustancia patrón de Loratadina en solución metanólica se procedió a su lectura para determinar su λ máxima (véase figura 7).

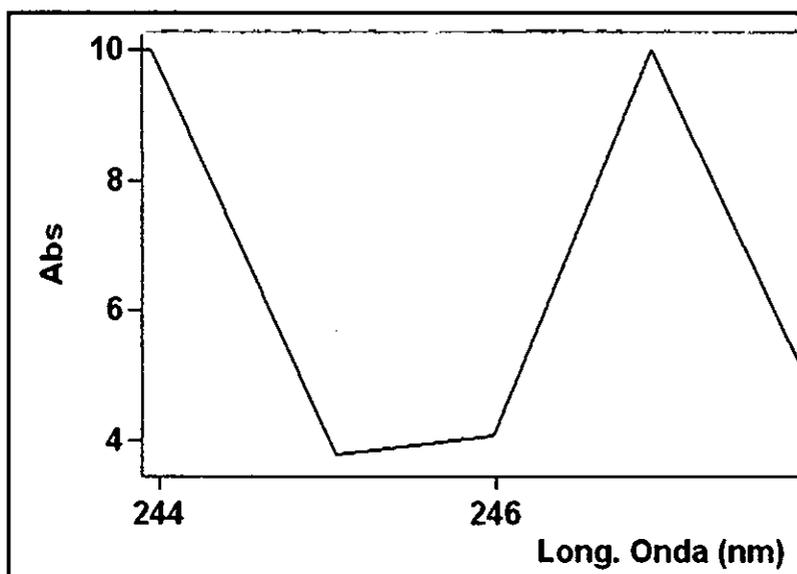


Figura 7. Loratadina estándar.- Espectro U.V.

Fuente: Elaboración propia

Determinación de la Loratadina por Espectrofotometría infrarroja

En esta espectrofotometría la técnica del Espectrofotómetro Infrarrojo fue la Transformada de Fourier, con el método por Reflectancia total atenuada (ATR). Luego de la extracción del analito y su homogenización se procedió a la lectura en el equipo.

El pico principal en el espectro infrarrojo expresado en número de onda tenemos : 1697cm^{-1} y expresado en micras ($5.89 \times 10^{-4} \mu\text{m}$) (véase figura 8).

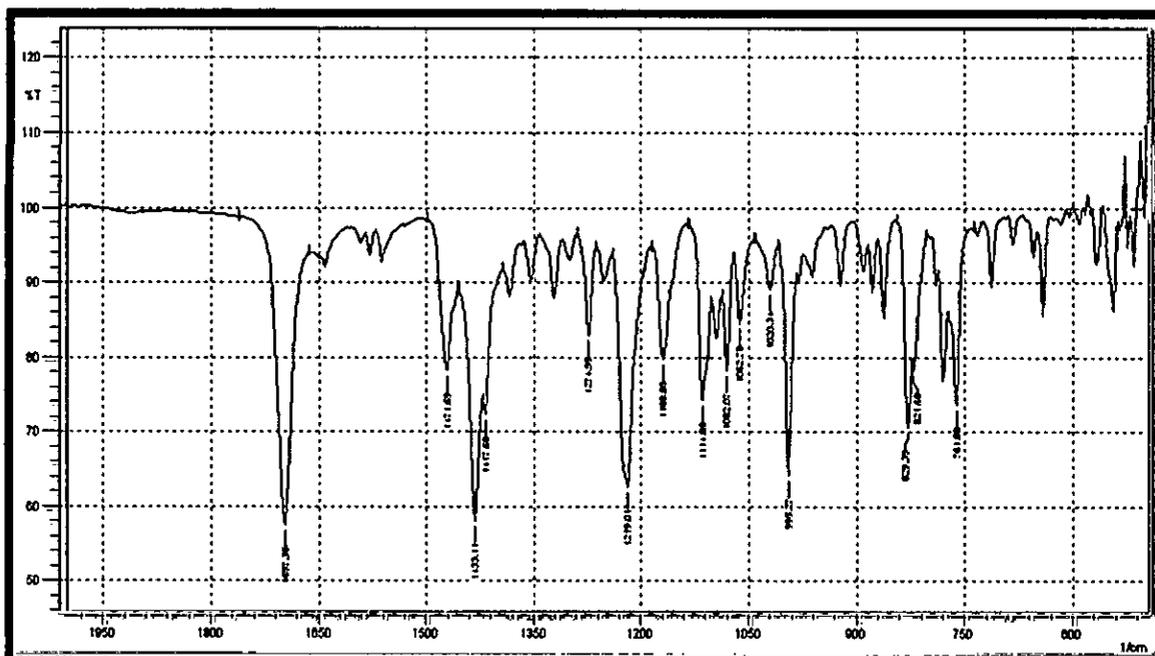


Figura 8. Loratadina St.- Espectro infrarrojo de por FTR

Fuente: Elaboración propia

En base a los resultados analíticos de los productos que contienen Loratadina N° 01 y N° 02 y del estándar, se realizó el tratamiento de datos utilizando la estadística descriptiva para lo cual se han realizado 03 lecturas de cada medicamentos por los métodos de cromatografía de capa fina, de espectrofotometría ultravioleta y de la espectrofotometría infrarroja.

Los resultados obtenidos en los métodos por cromatografía de capa fina, espectrofotometría ultravioleta y espectrofotometría infrarroja se indican mediante los gráficos con histograma, curva normal, ajuste de la línea recta y gráfico de control del estándar

Los resultados obtenidos por cromatografía de capa fina se expresan en Rf.

Por el método de espectrofotometría Ultravioleta se identifican por su longitud de onda (λ_{max}) y son expresados en nanómetros y para el caso del método por espectrofotometría infrarroja se expresan en cm^{-1} .

V. RESULTADOS

Aplicando los métodos espectrofotométricos ultravioleta-visible e infrarrojo por transformada de Fourier, y cromatográficos, en el fármaco Loratadina, y mediante el diseño experimental tanto con el estándar y los productos comerciales, 1 y 2, se ha obtenido los siguientes resultados :

5.1 Resultados descriptivos

5.1.1. Cromatografía de capa fina

Una vez salido la lámina aluminizada (silicagel HF 254) con las muestras sembradas se procede al revelado con el reactivo de permanganato se obtuvieron manchas de color blanquecino en fondo violáceo. También con el reactivo de tricloruro de fierro y luego Molibdato de sodio se obtuvieron manchas parduzcas

Se hace referencia que antes del revelado cromático las placas aluminizadas son expuestas a la fuente U.V. para observar la ubicación de las manchas de los analitos a una longitud de onda corta.

Determinación del Rf

Luego del revelado por UV y cromático método considerando la distancia de la línea de base al frente de solvente en relación a la distancia de la línea de base al punto medio de la mancha se establece el Rf ó factor de retención en la cromatografía de capa fina con la sustancia patrón y las muestras. (Ver figura 9)

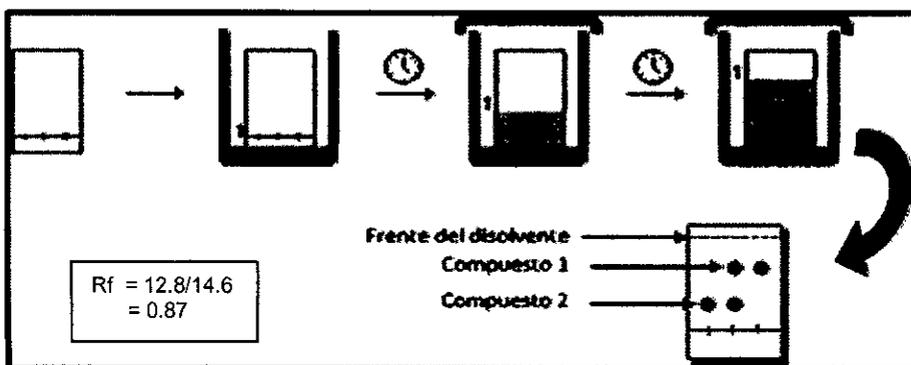


Figura 9. Diagrama básico de la cromatografía delgada
Fuente : Camag 2003

En este método se utilizó el estándar Loratadina y los productos comerciales 1 y 2, estableciéndose su Rf. de cada uno conforme se aprecia en la tabla 1 que se indica a continuación.

Tabla 1
Resultados comparativos de la cromatografía de capa delgada

N° casos	Factor de Retención (Rf)		
	Estándar	2	1
1	0.83	0.83	0.82
2	0.82	0.82	0.83
3	0.82	0.83	0.83

Fuente : Elaboración propia. 2018

5.1.2. Espectroscopia ultravioleta

Se ha realizado el análisis espectrométrico de la Loratadina utilizando una solución metanólica en medio ácido y a través de un barrido en la zona ultravioleta (200 a 400 nm), se observó que se obtiene una lambda a la longitud de onda de $\bar{X} = 274$ nm y con las muestra de los productos 01 ($\bar{X} = 273.67$ nm), 02 ($\bar{X} = 275$ nm) que contienen Loratadina conforme se observa en la figura 10. Además conforme se observa en la tabla 1, el resultado comparativo entre el analito estándar, y las muestras 1 y 2.

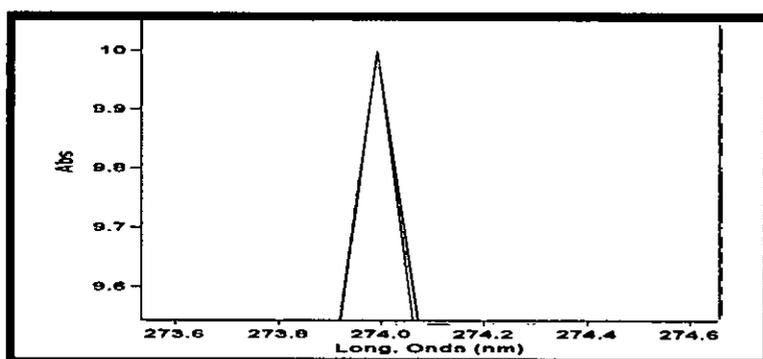


Figura 10. Loratadina st y muestra.- Espectro u.v.

Fuente Elaboración propia

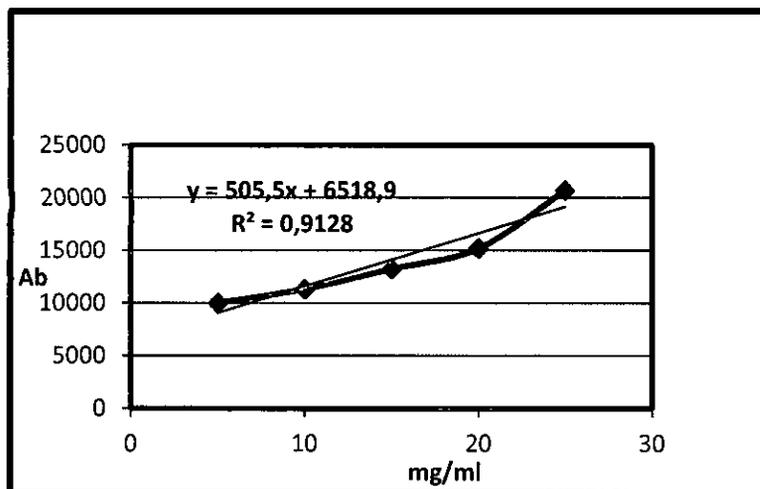


Figura 11. Loratadina.- Curva de calibración
Fuente : Elaboración propia

La concentración de la Loratadina en la muestra del blister se realizó en base a la curva de calibración del estándar obteniéndose la cantidad expresada peso por peso (%p/p), (vase tabla 2)

Tabla 2
Pureza de la Loratadina (%p/p)

Muestra	(% m/m)
Patrón	100%
Muestra N° 1	99.7%
Muestra N° 2	88%

Fuente : *Elaboración propia*

Tabla 3
Resultados comparativos de la Espectrofotometría Ultravioleta

N° de casos	St.	Longitud de onda	
		N° 1	N° 2
1	275	274	276
2	274	275	275
3	273	272	274

Fuente : *Elaboración propia*

5.1.3. Espectrofotometría infrarroja

La identificación de la Loratadina con el equipo de Espectrofotometría Infrarroja con transformada de Fourier, se logró observar los picos de la molécula siendo entre el pico principal en el espectro infrarrojo expresado en número de onda tenemos : 1697cm^{-1} y expresado en micras ($5.89 \times 10^{-4} \mu\text{m}$) conforme está indicado en la figura 12

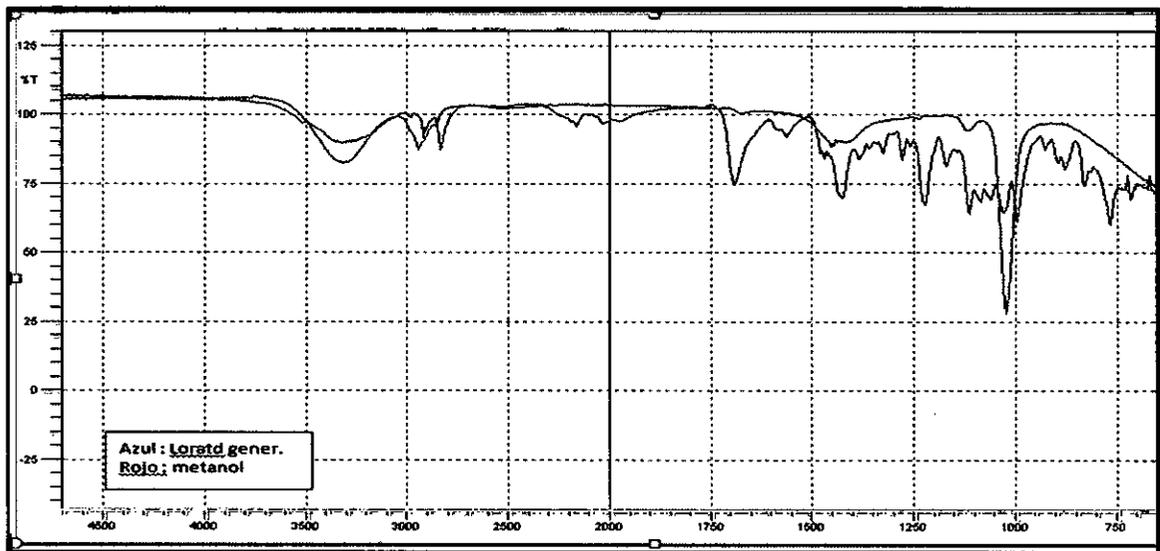


Figura 12. Loratadina 1 en metanol.- Espectro Infrarrojo

Fuente: Elaboración propia

Por lo que mediante el método por espectrofotometría infrarroja con la técnica de Atenuación Total Reflexiva (ATR), de acuerdo a su longitud de onda, indican que se trata de esa sustancia.

De los resultados obtenidos, se procedió a la elaboración de la tabla 4 (véase página 39), "Resultados comparativos del estándar y de los productos comerciales que se presenta a continuación

Tabla 4

Resultados comparativos del estándar y las muestras por FTR

N° de casos	Espectrofotometría Infrarroja con Transformada de Fourier (cm ⁻¹)		
	St. (cm ⁻¹)	N° 1 (cm ⁻¹)	N° 2 (cm ⁻¹)
1	1571	1572	1574
2	1572	1573	1573
3	1573	1571	1573

Fuente: Elaboración propia

5.2. Resultados Inferenciales

A través del programa estadístico Minitab 16, permite utilizar los estadísticos como las medidas de centralización, medidas de dispersión y otros.

En el presente trabajo de investigación se ha utilizado la media, la desviación estándar, la curva normal, diagrama de cajas, ajuste de la línea recta, y gráficos de control a través de programa Minitab.

Para ello dado que se realizó los análisis espectrofotométricos infrarrojo por transformada de Fourier, ultravioleta-visible y la cromatografía de capa fina en el que a cada uno se ha aplicado este programa estadístico conforme se indica en la presente investigación.

5.3. Resultados del análisis estadístico

Cromatografía de capa fina

Con este método analítico de separación e identificación de sustancias activas (Loratadina estándar) y muestras (1 y 2), sus resultados son expresados mediante los estadísticos del programa Minitab 16 para la media, la desviación standard, la curva normal, diagrama de cajas, ajuste de la línea recta, y gráficos de control.

Para el caso de la cromatografía, los estadísticos utilizados son representados con la sigla HCNDC (H : histograma, CN : curva normal, DC : diagrama de cajas).



El estadístico Tabla de Control se representa con la sigla GC. El estadístico de la Línea ajustada: LA.

Se ha referencia que la representación del método cromatográfico de capa fina es mediante la sigla : TLC y el estándar por "St".

Ejemplo de aplicación : TLC-HCND-DC-St significa :cromatografía de capa fina usando el histograma, curva normal, y diagrama de cajas con el estándar.

Espectrofotometría Infrarroja con transformada de Fourier

Con este método analítico de identificación de sustancias activas (Loratadina St) y muestras (1 y 2), sus resultados son expresados mediante los estadísticos : media, desviación standard, curva normal, diagrama de cajas, ajuste de la línea recta, y gráficos de control. del Software Minitab 16.

Para la expresión de los resultados de los estadístico utilizados son representados con la sigla HCND-DC (H : Histograma, CN : curva normal, DC : diagrama de cajas).

El estadístico Tabla de Control se representa con la sigla GC. El estadístico de la Línea ajustada : LA.

También se hace referencia que la expresión de los resultados de los estadísticos utilizados en lo referente al método de Espectrofotometría infrarroja con transformada de Fourier son representados con la sigla: FTR y el estándar por "St".

Ejemplo de aplicación : FTR-HCND-DC-St significa :método espectrofotométrico infrarrojo con transformada de Fourier usando el histograma, curva normal, y diagrama de cajas con el estándar.

Espectrofotometría ultravioleta - visible

Con este método analítico de identificación de sustancias activas (Loratadina St) y muestras (1 y 2), sus resultados son expresados mediante los estadísticos del programa Minitab 16 para la media, la desviación standard, la curva normal, diagrama de cajas, ajuste de la línea recta, y gráficos de control.

Para el caso de la Espectrofotometría ultravioleta – visible en forma similar al anterior, los estadístico son representados con la sigla HCNDC (H : histograma, CN : curva normal, DC : diagrama de cajas.

El estadístico Gráfico de Control se representa con la sigla GC. El estadístico de la Línea ajustada : LA.

Se ha referencia que la representación del método de la Espectrofotometría ultravioleta – visible es mediante la sigla : UVI y el estándar por “St”.

Ejemplo de aplicación : UVI-HCNDC-St significa :método espectrofotométrico ultravioleta – visible usando el histograma, curva normal, y diagrama de cajas con el estándar.

VI. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

6.1. Contratación y demostración de la hipótesis con los resultados

Conforme está expresado en la hipótesis y considerando que se ha realizado los métodos espectroscópicos y de cromatografía; en cada uno de los métodos se indica la discusión correspondiente.

6.1.1. Espectrofotometría ultravioleta

Conforme está señalado en la tablas 11,12,13 (páginas 58,60,61), y los estadísticos, histogramas, curva normal y los gráficos de control de los medicamentos comerciales considerando su λ máxima expresados en nm, (análisis cualitativo) al contrastarse con el estándar (patrón), estos se corresponden (no coinciden con la hipótesis)

Con el análisis cuantitativo en las muestra N° 1 y 2 (tabla 2, página 37) se ha obtenido como resultado en la muestra N° 1, se obtuvo el 99.7%, la muestra N° 2, se obtuvo el 88% correspondientes a los blíster de los comprimidos del fármaco Loratadina.

6.1.2. Cromatografía en capa fina

Conforme está indicado en la tablas 5,6,7 (página 50,51,53), con los estadísticos, histogramas, curva normal y los gráficos de control de los medicamentos comerciales y en base al Factor de Referencia (Rf) y comparados con el estándar; estos se corresponden (no coinciden con la hipótesis)

De acuerdo al método cromatográfico de capa fina se ha utilizado uno de los reveladores diferenciado del método utilizado que se reporta en la bibliografía, es decir se utiliza como revelador el reactivo de una solución de permanganato de potasio en medio neutro y con buenos resultados.

6.1.3 Espectrofotometría Infrarroja

Según lo indicado en la tablas 8,9,10 (páginas 54,55,57), con los estadísticos, histogramas, curva normal y los gráficos de control de los medicamentos comerciales considerando su longitud de onda del grupo carbonilo expresada

en cm^{-1} , en contraste con el estándar; estos se corresponden (no coinciden con la hipótesis)

6.2. Contratación de los resultados con otros estudios similares

Tomando como referencia el trabajo de investigación desarrollado por Tello, Daza, Rocha (1997) sobre los métodos analíticos de espectrofotometría ultra violeta-visible y sus resultados pertinentes (análisis cualitativo), en contraste con los resultados de la presente investigación son compatibles; pero en el análisis cuantitativo uno de los fármacos no cumple (N° 2) con lo indicado en la Pharmacopeia norteamericana.

En lo referente a los métodos espectrofotométricos por infrarrojo y cromatografía de capa fina se ha utilizado un método propio conforme está indicado en el presente trabajo de investigación.

6.3. Responsabilidad ética

En base a los resultados realizados por los métodos instrumentales se ha cumplido con los análisis químicos conforme está expresado en el trabajo de investigación.

CONCLUSIONES

1. Mediante los métodos instrumentales, espectrofotometría infrarroja, con transformada de Fourier, Cromatografía de capa fina, Espectrofotometría ultra violeta) con la técnica cualitativa, se determina que el medicamento analizado es la Loratadina.

2. Finalmente el principio activo, Loratadina en el análisis cuantitativo en la muestra N° 1 se obtuvo con una concentración de 9.97 mg (99.7%), el producto comerciales N° 02 con un 8.8 mg (88%). mediante el método por espectrofotometría ultra violeta – visible, señalando que la USP Phramacopeia indica : La concentración de una tableta de Loratadina debe haber no menos del 98.5% y no más del 101% calculada como base anhidra.

RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar los análisis químico instrumentales señalados anteriormente en las muestras biológicas, como por ejemplo en la muestra de sangre, u orina en un paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Baixauli Fernández V.J. (2008). La consulta farmacéutica y la consulta de información de medicamentos como actividades de atención farmacéutica. *Pharmaceutical Care* 10(1): 22-31. Recuperado de www.msssi.gob.es/pactoSostenibSNS/docs/consejoGeneralFarmaceuticos.pdf
- Carreras, I.(2019). Prospecto, Loratadina.10 mg. dosis, para que sirve y efectos secundarios. Recuperado de <https://sh-sci.org/loratadina-dosis-para-que-sirve-y-efectos-secundarios/>
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, equipos y dispositivos médicos del Ministerio de Salud Pública de Cuba (2014). *Características de la Loratadina*. Recuperado de https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/m14186r06_loratadina_2.pdf.
- Cumba A, Calderón C. (2011). Desarrollo y validación de un método espectrométrico para cuantificación de Claritromicina en comprimidos. *Química Central*. 2 (1),13-18.
- Hesse M, Meier H, Zeeh B. (2005). *Métodos espectroscópicos en Química Orgánica*. New York: Síntesis.
- Kirchner J. (1990). *Thin layer chromatography*. St. Louis: Sigma Chemical Company.
- Mensa J. (2015). *Guía Terapéutica antimicrobiana*. Barcelona: Molins del Rei.
- National Formulary (2011). Loratadine. 2601 Twinbrook Parkway Rockville, MD 20852-1790.
- Romero Cristian (2011). Evaluación fisicoquímica de la calidad de los comprimidos de Loratadina que se distribuyen en el Programa de

- Accesibilidad de Medicamentos (PROAM) y su afin en marca líder, en la ciudad capital. USAC. Guatemala: Universidad san Carlos de Guatemala.
- Rubinson K.A, Rubinson J.F.(2000). Análisis instrumental. Madrid: Prentice Hall.
- Skoog D, Leary J, Holler F. (1998). Principios de Análisis Instrumental. New York: McGraw-Hill.
- Tapia W. (2017).La Espectrofotometría infrarroja por transformada de Fourier para analizar los ácidos grasos trans en un aceite vegetal comestible. Callao. Facultad de ingeniería Química. Universidad Nacional del Callao.
- Tello M, Daza J, Rocha M.(1997).Validación de las metodologías analíticas para el control de calidad de tabletas de Loratadina. Rev. Col. Cienc-Quím. Farm. 26, 43-47.
- The Pharmacopeia of the United States of America. (2014).Rockville: Md. 37. Revisión.
- Valladares S. (2010). Espectrometría de absorción molecular ultravioleta visible. Recuperado de :
- File:///F:/Backups%2021_02_17C/Disco%20extraible/spect-uvis.htm
- Villa, L.F. (2017). Medimecum. Guía de terapia farmacológica. Recuperado de <https://www.pinterest.es/pin/397161260878758058/>

ANEXOS

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES
Problema General	Objetivo general	Hipótesis general		
¿ Los fármacos de dudosa procedencia contienen la Loratadina a concentraciones no menor a 98.5% de su principio activo para asegurar la calidad medicamentosa?	Emplear las técnicas analíticas químico instrumentales para asegurar la calidad medicamentosa.	La Loratadina como principio activo de un medicamento de dudosa procedencia no reúne la calidad necesaria para su empleo en la medicación adecuada de un paciente.	VARIABLE DEPENDIENTE Y= sustancia detectada, la Loratadina	Control de calidad espectrofotométrica y cromatográfica
PROBLEMA ESPECIFICO	OBJETIVO ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS ESPECÍFICA	VARIABLE INDEPENDIENTE	
¿Qué técnicas analíticas químico instrumentales se requieren para asegurar la calidad medicamentosa?	Realizar la Espectrofotometría Infrarroja por transformada de Fourier y Espectrofotometría U.V. visible para establecer la calidad de la Loratadina en de fármacos de dudosa procedencia.	- Los métodos espectroscópicos infrarroja son las técnicas analíticas aplicadas para demostrar en forma determinante si es la Loratadina y la espectroscopia uv-visible, la cromatografía son tecnologías instrumentales que permiten complementar la identificación de esta sustancia.	X1= método espectroscópico infrarrojo X2= método espectrofotométrico UV-visible X3= método cromatográfico	Número de onda Longitud de onda Rf de los anlitos Color de los analitos

Instrumentos validados

- Los análisis químicos realizados han tomado como referencia las normas oficiales de análisis de medicamentos como la Pharmacopeia norteamericana, el National Formulary
- La investigación realizada ha tomado como referencia otros trabajos de investigación como el de Tello, Daza y Rocha en la Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas.

Base de datos

Los datos están indicados en las tablas siguientes :

1. Cromatografía de capa fina : Tabla N° 5 al 7, páginas 50, 51,53
2. Espectrofotometría infrarroja : Tabla N° 8. al 10 páginas 54,55,57
3. Espectrofotometría uv. – visible : Tabla N° 11 al 13, páginas 58, 60, 61

**TABLAS ESTADÍSTICAS DE CROMATOGRAFÍA Y
ESPECTROFOTOMETRÍA
CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA**

**HISTOGRAMA, CURVA NORMAL SUPERPUESTA, DIAGRAMA
DE CAJAS**

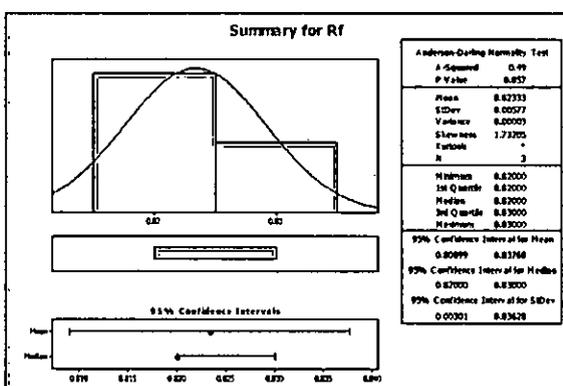
Tabla 5

Loratadina TLC-HCNDC

Factor de Retención (Rf)			
N° casos	St	N° 1	N° 2
1	0.83	0.83	0.82
2	0.82	0.82	0.83
3	0.82	0.83	0.83
\bar{X}	0.823	0.826	0.833
σ	0.005	0.005	0.005

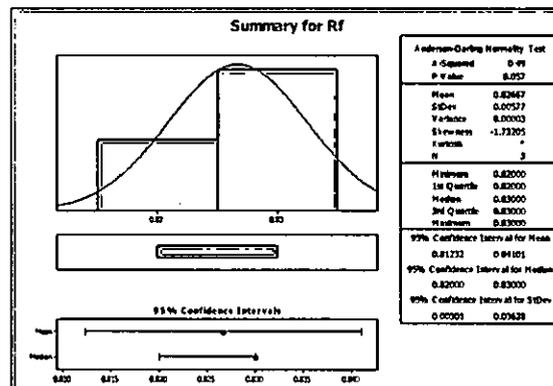
Fuente : Elaboración propia

TLC-HCNDC-N°1



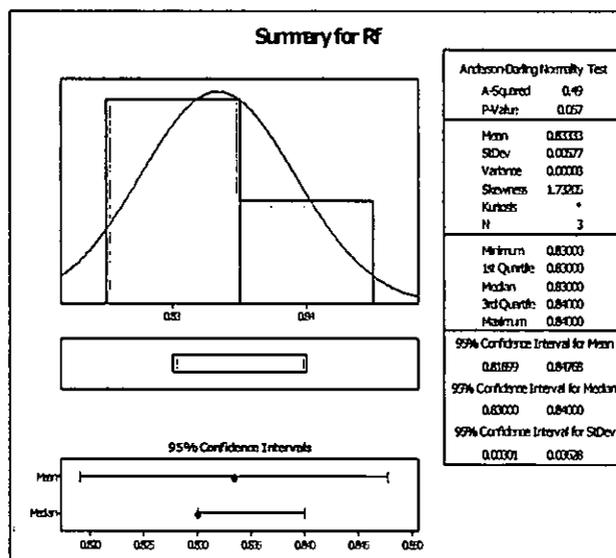
Fuente : Minitab 16

TLC-HCNDC-St



Fuente: Minitab16

CCF-HCNDC-N°2



Fuente : Minitab 16

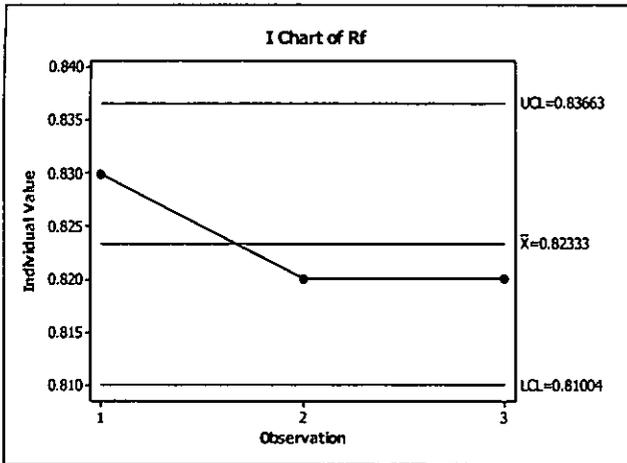
**CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA
TABLA DE CONTROL TLC-GC**

Tabla 6
Loratadina

N° casos	Factor de Retención (Rf)		
	St	N° 1	N° 2
1	0.83	0.83	0.82
2	0.82	0.82	0.83
3	0.82	0.83	0.83

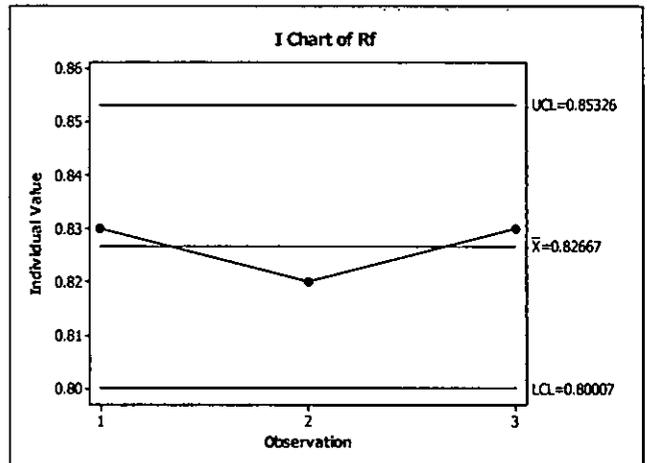
Fuente : Elaboración propia

CCF-GC-St



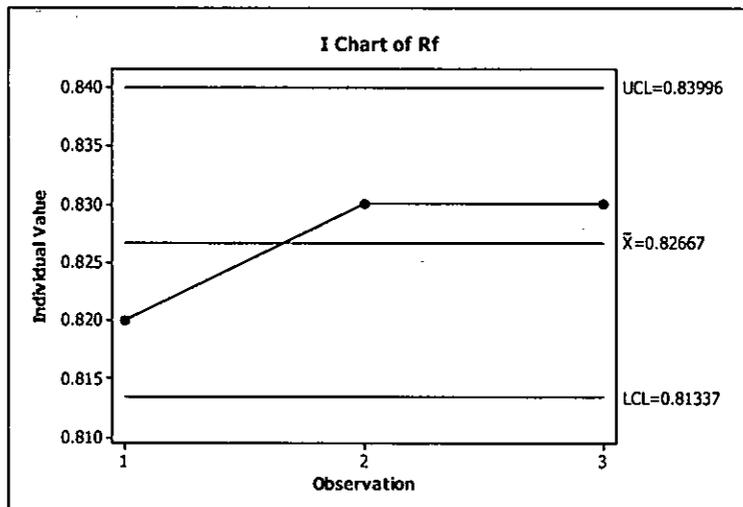
Fuente : Elaboración propia

CCF-GC-N°1



Fuente : Elaboración propia

CCF-GC-N° 2



Fuente : Elaboración propia

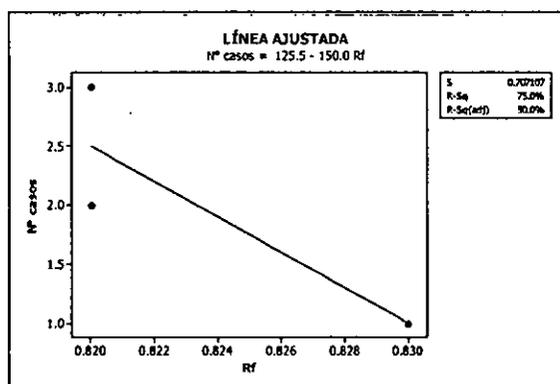
CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA LINEA AJUSTADA (TLC-LA)

Tabla 7
Loratadina

N° casos	Factor de Retención (Rf)		
	St	N° 1	N° 2
1	0.83	0.83	0.82
2	0.82	0.82	0.83
3	0.82	0.83	0.83

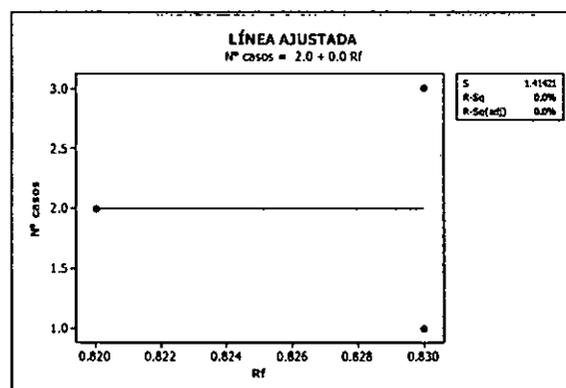
Fuente : Elaboración propia

TLC-LA-St



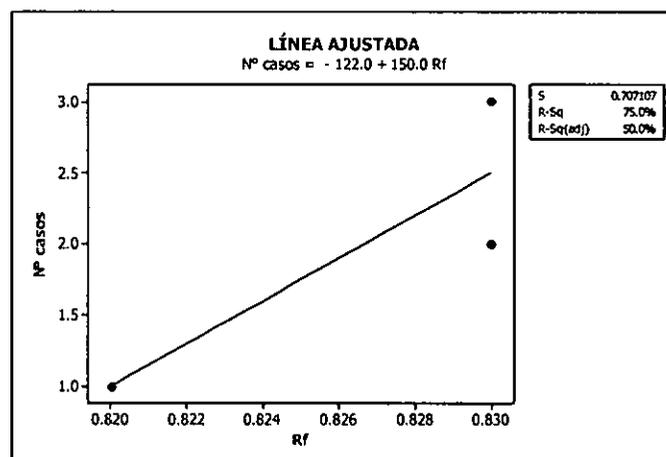
Fuente : Elaboración propia

TLC-LA-N° 1



Fuente : Elaboración propia

TLC - LA- N° 2



Fuente : Elaboración propia

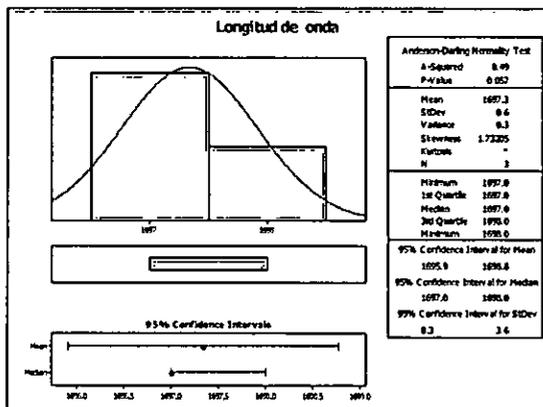
ESPECTROFOTOMETRIA INFRARROJA FTR – HCNDC

Tabla 8
Loratadina

LONGITUD DE ONDA (cm ⁻¹)			
N° casos	St	N° 1	N° 2
1	1698	1699	1698
2	697	1698	1699
3	1697	1697	1699
\bar{X}	1697.3	1698	1698.7
σ	0.6	1.0	0.6

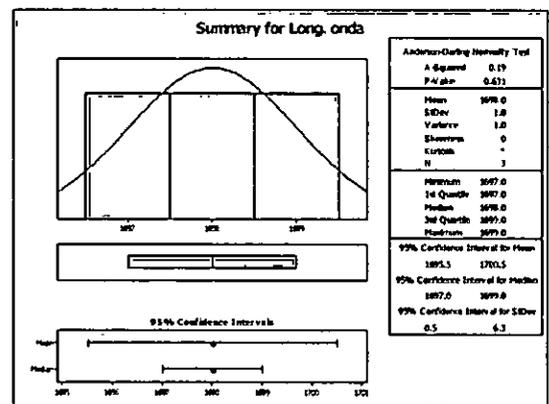
Fuente : Elaboración propia

FTR – HCNDC –St



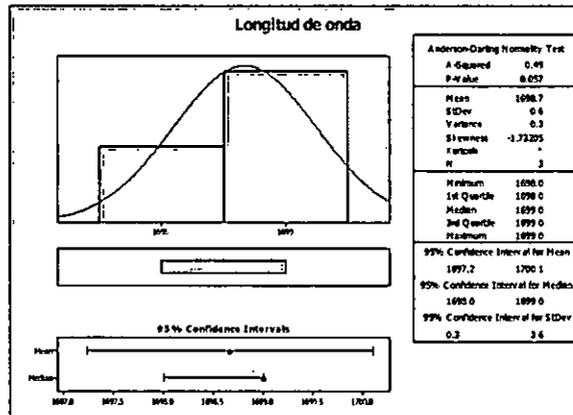
Fuente : Elaboración propia

FTR – HCNDC – N° 1



Fuente : Elaboración propia

FTR – HCNDC – N° 2



Fuente . Elaboración propia

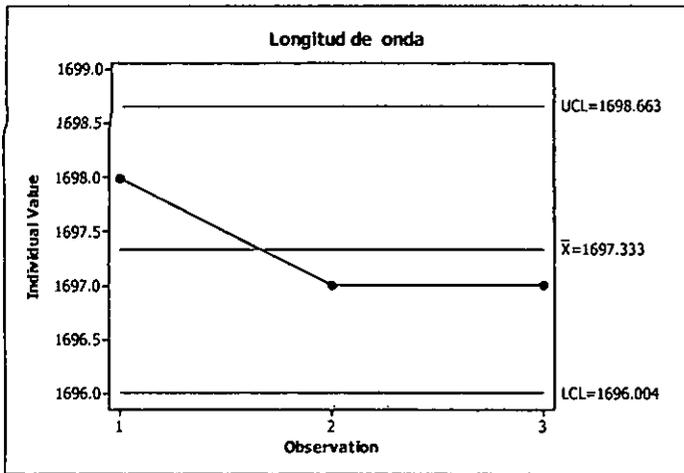
ESPECTROFOTOMETRIA INFRARROJA
TABLA DE CONTROL (FTR – GC)

Tabla 9
Loratadina

N° casos	LONGITUD DE ONDA (cm ⁻¹)		
	St	N° 1	N° 2
1	1698	1699	1698
2	1697	1698	1699
3	1697	1697	1699

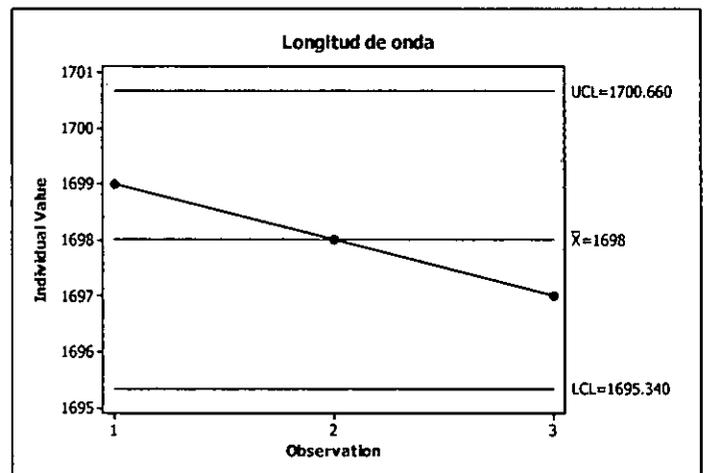
Fuente : Elaboración propia

FTR-GC - St



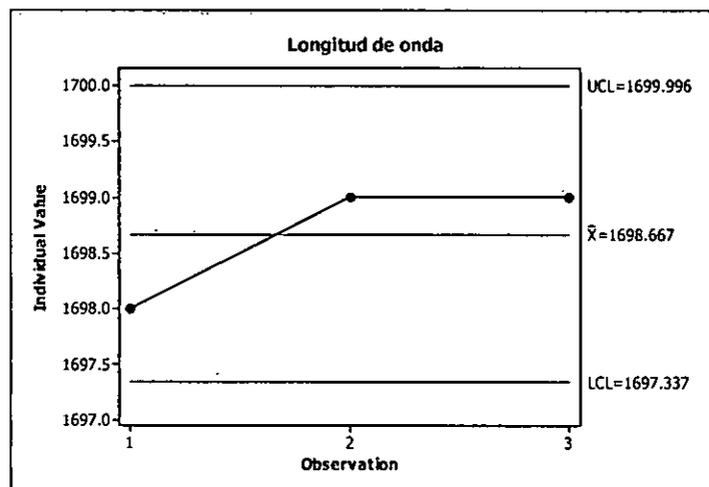
Fuente : Elaboración propia

FTR-GC-N° 1



Fuente : Elaboración propia

FTR-GC-N° 2



Fuente : Elaboración propia

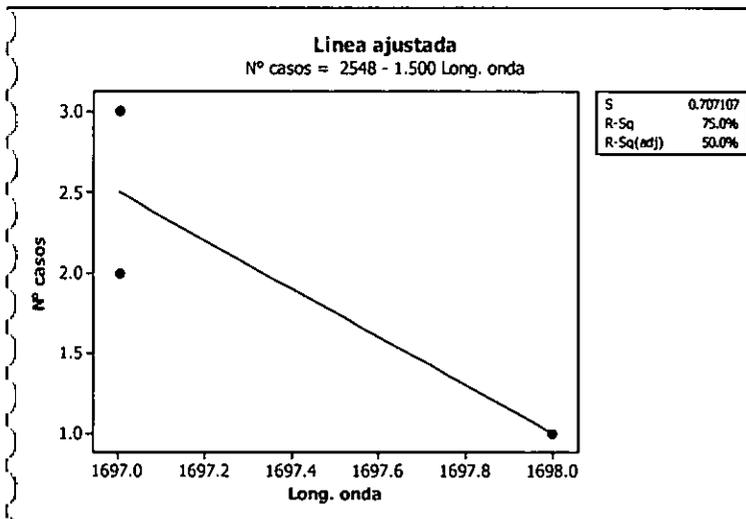
**ESPECTROFOTOMETRIA INFRARROJA
TABLA DE LINEA AJUSTADA (FTR – LA)**

Tabla 10
Loratadina

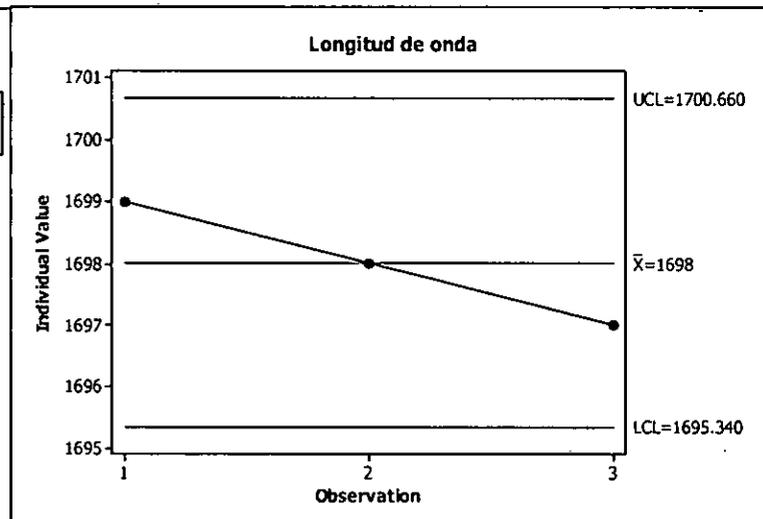
N° casos	St	LONGITUD DE ONDA (cm ⁻¹)	
		N° 1	N° 2
1	1698	1699	1698
2	1697	1698	1699
3	1697	1697	1699

Fuente : Elaboración propia

FTR – LA –St

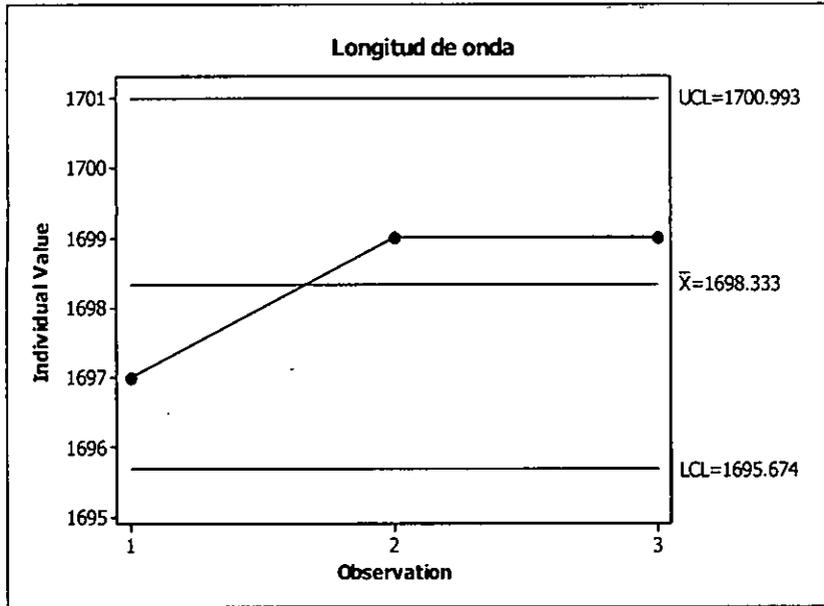


FTR – LA – N° 1



Fuente : Elaboración propia

FTIR –LA-N° 2



Fuente : Elaboración propia

ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA - VISIBLE
UVI – HCNDC

Tabla 11

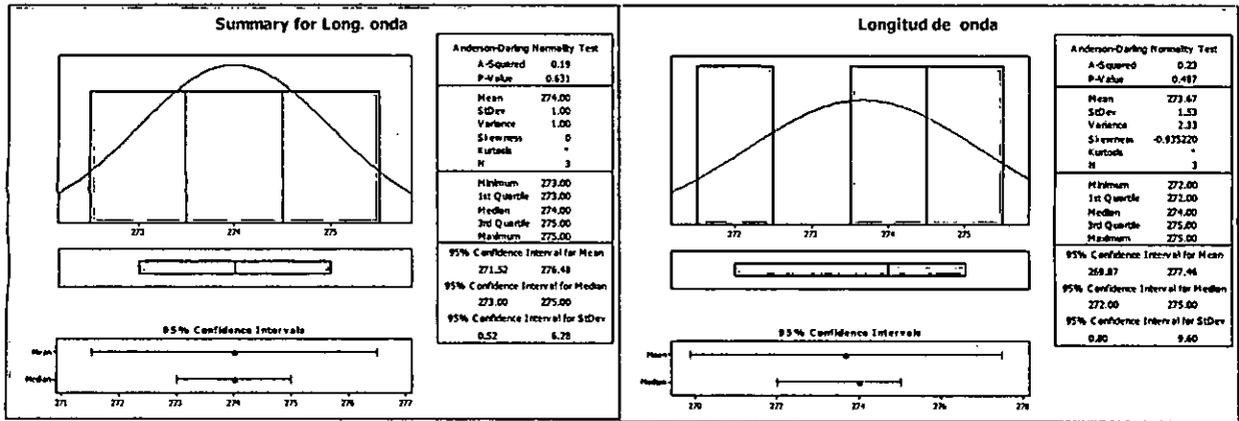
Loratadina

N° casos	St.	Longitud de onda	
		N° 1	N° 2
1	275	274	276
2	274	275	275
3	273	272	274
\bar{X}	274	273.67	275
σ	1.0	1.53	1.0

Fuente : Elaboración propia

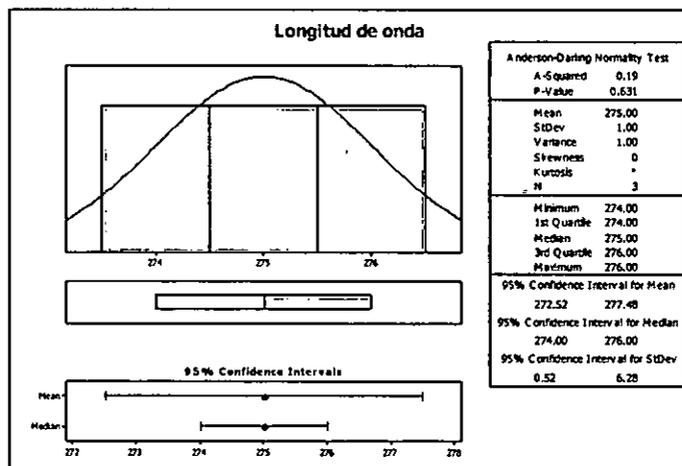
UVI-HCNDC – St

UVI-HCNDC-N° 1



Fuente : Elaboración propia

UVI-HCNDC-N° 2



Fuente : Elaboración propia

**ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA
TABLA DE CONTROL (UVI - GC)**

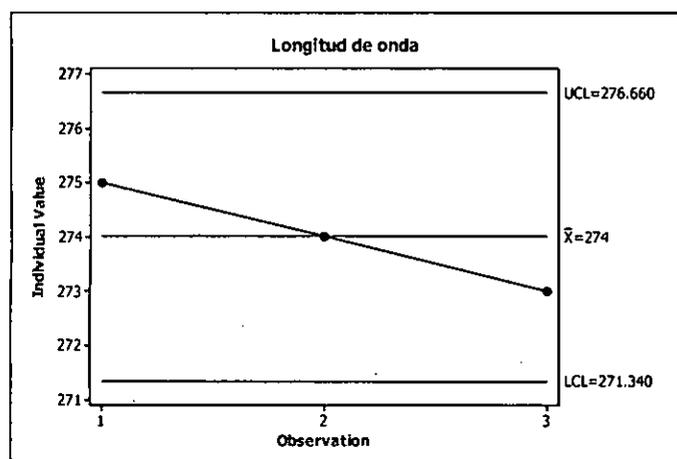
Tabla 12

Loratadina

Longitud de onda			
N° de casos	St.	N° 1	N° 2
1	275	274	276
2	274	275	275
3	273	272	274

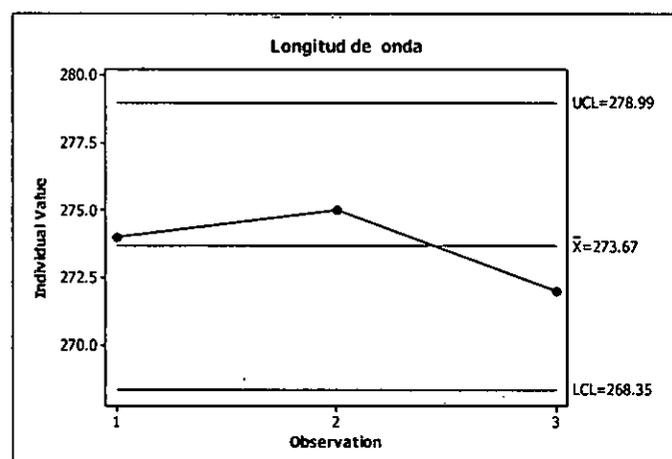
Fuente : Elaboración propia

UV-GC-St



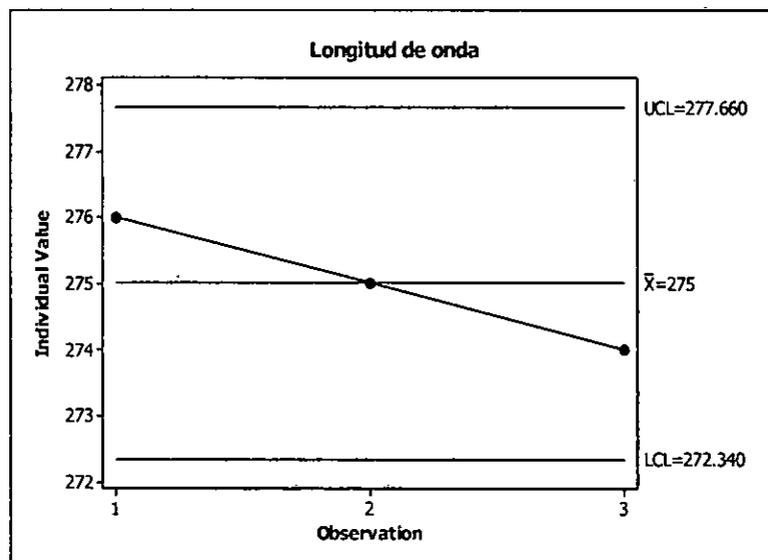
Fuente : Elaboración propia

UV-GC-N° 1



Fuente : Elaboración propia

UV-GC-N° 2



Fuente : Elaboración propia

**ESPECTROFOTOMETRIA ULTRAVIOLETA -VISIBLE
LINEA AJUSTADA (UVI - LA)**

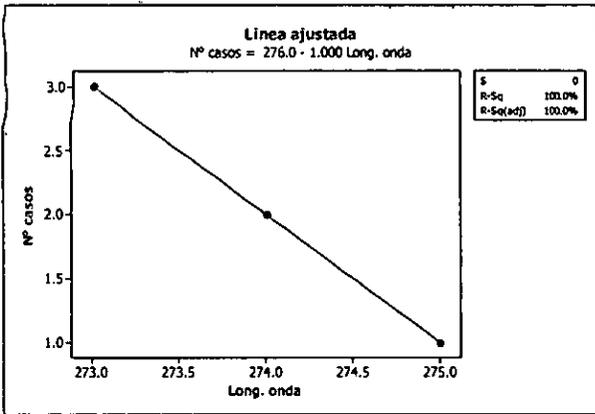
Tabla 13

Loratadina

Na° de casos	St.	Longitud de onda	
		N° 1	N° 2
1	275	274	276
2	274	275	275
3	273	272	274

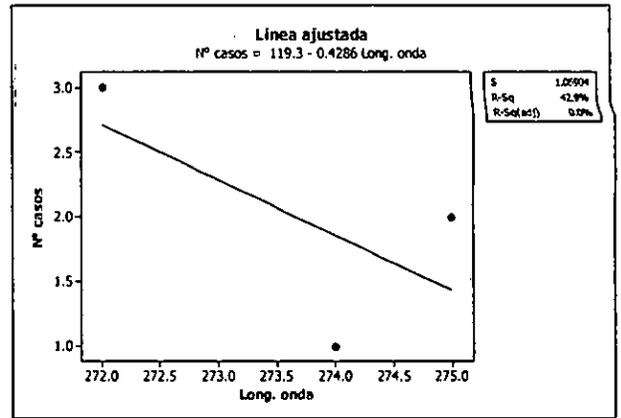
Fuente : Elaboración propia

UV-LA-St



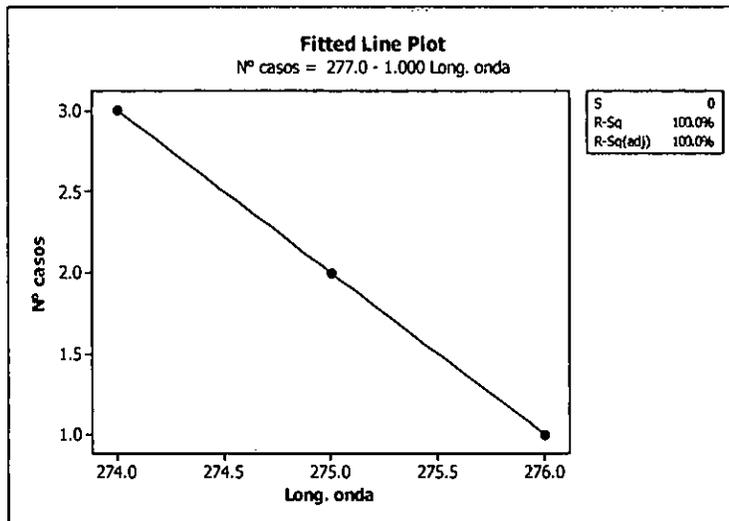
Fuente : Elaboración propia

UV-LA-N° 1



Fuente : Elaboración propia

UV-LA-N° 2



Fuente : Elaboración propia