

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DETERMINACION DE LA PUREZA DE PROTERCICLINA
(SUCCINATO DE ROLITERTRACICLINA-CLORAMFENI-
COL) POR EL METODO DE SOLUBILIDAD



T E S I S

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

PEDRO ALFREDO GORGONIO HERNANDEZ

MEXICO, D. F.

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PRESIDENTE

Q.F.B. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES

Ethelvina Medrano de Jaimes

VOCAL

Q.F.B. MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL

Miguel Angel Cevallos Leal

SECRETARIO

Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

Rafael Zendejas Guizar

1er SUPLENTE

Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT

Hector Jara Farjeat

2do SUPLENTE

Q.F.B. ISAURA CARRERA GARCIA

Isaura Carrera Garcia

Sitio donde se desarrolló el tema: LABORATORIOS SENUSIAIN S.A.

Pedro Alfredo Gurgonio Hernandez
PEDRO ALFREDO GURGONIO HERNANDEZ

Sustentante

Ethelvina Medrano de Jaimes

Q.F.B. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES

Asesor del tema

Graciela Sosa Garcia

Q.F.B. GRACIELA SOSA GARCIA

Supervisor técnico

Este trabajo se desarrolló en los
Laboratorios SENOSIAIN S.A. bajo la
supervisión de la Srta. Q.F.B. Gra-
ciela Sosa García a quien doy mi más
sincero agradecimiento.

A MIS PADRES

Ascención y Leopoldo

Por su infinidad de sacrificios
para que pudiera hacer una carrera.

A MIS HERMANOS

Martha y Alejandro

A LA U.N.A.M.

Por permitirme hacer
tan bonita carrera.

A DIOS

Por que gracias a
él me encuentro aquí.

TEMA R I C

I I N T R O D U C C I O N

II G E N E R A L I D A D E S

III P A R T E E X P E R I M E N T A L

IV R E S U M E N Y C O N C L U S I O N E S

V B I B L I O G R A F I A

I I N T R O D U C C I O N

El principal objetivo de ésta tesis es poder establecer el método de SOLUBILIDAD DE FASE en PROTERCICLINA (SENOCICLIN) como método analítico para determinar su pureza, así como desarrollar el método o los métodos analíticos de valoración de los componentes de la misma, tanto en materia prima como en producto terminado. Y como consecuencia de obtener resultado en los objetivos anteriores corregir el método analítico de SENOCICLIN.

Antes de empezar a describir el método de SOLUBILIDAD DE FASE es necesario hacer la diferencia entre Solubilidad, Disolución y Velocidad de disolución, conceptos que en algunas ocasiones causan confusión.

La solubilidad de una substancia a una temperatura dada, se puede definir como la cantidad de soluto disuelto en una determinada cantidad de disolvente el cuál está en equilibrio con la fase del soluto (43).

El acto de disolver se conoce como disolución (42).

La velocidad de disolución, es la velocidad con la cuál un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino, polvo o líquido a otro estado en forma de dispersión molecular en el disolvente (42).

El uso del método de SOLUBILIDAD de FASE es de gran utilidad en compuestos que presentan complejidad en la determinación de su pureza, (20, 21, 31) ya sea por que son lábiles con la temperatura (punto de fusión), por que el rango de absorción al espéctro de las impurezas está dentro del rango de absorción del compuesto principal, o por que la complejidad de la molécula no nos permite determinar por métodos químicos las impurezas o su pureza. Tal es el caso de SENOCICLIN en el que siendo una sal formada por dos antibióticos, Succinato de cloramfenicol y Pirrolidin metil tetraciclina (P.M.T.), es difícil detectar éstos en forma libre y por lo tanto conocer la pureza de SENOCICLIN. Se ha tratado de determinar la pureza de SENOCICLIN por cromatografía en capa fina pero los resultados han sido negativos, debido a que los sistemas que normalmente se utilizan para separar antibióticos lo descomponen en sus componentes. También se ha probado por defracción de Rayos X, pero no se ha podido determinar si se trata de SENOCICLIN o de una mezcla de sus componentes, se ha probado también por I.R. pero tampoco es posible determinar bandas características de SENOCICLIN y de la mezcla de ambos componentes, también se ha tratado de determinar por métodos químicos, pero tampoco éstos nos dicen si se trata de SENOCICLIN o de la mezcla de los dos antibióticos.

El método de SOLUBILIDAD de FASE aplicado a SENOCICLIN nos indicaría si se trata de SENOCICLIN como el componente en mayor proporción o si se trata de una mezcla de los dos antibió

ticos en la proporción que debe de contener el SENCILIN.

El análisis por SOLUBILIDAD de FASE es una técnica simple aplicable a todas las especies de moléculas. Este método se basa en principios termodinámicos de equilibrio heterogéneo (20, 21, 22, 23, 41).

El método de análisis por solubilidad no solo mide la cantidad de impurezas, sino también el número de componentes en el sistema, y la solubilidad del componente en mayor proporción así como el de las impurezas. (1, 20, 21, 22, 23, 24, 41) Si los componentes están presentes en proporción directa a sus solubilidades, la estequiometría del sistema no detectará la impureza. Por lo tanto si los componentes tienen diferentes solubilidades, el diagrama de fase de éste sistema puede aparecer como una curva con continuos cambios en la pendiente (41).

Los diferentes tipos de curvas que se pueden obtener son:

PRIMERO: Una curva como la que se muestra en la gráfica I (1, 20, 23, 24, 31, 41) y que puede ser de tres tipos:

- a).- Una sustancia pura.
- b).- Una solución de dos o más componentes teniendo idéntica solubilidad en el disolvente utilizado.
- c).- Una mezcla de dos o más sustancias en una relación única de solubilidades.

Los puntos (b) y (c) se pueden detectar con un cam-

bio de disolvente.

En el caso (a) los puntos A y B en la gráfica I forman una pendiente igual a la unidad y los puntos B y C forman una pendiente igual a cero.

La extrapolación de la recta BC hacia las ordenadas nos da el valor de la solubilidad de la substancia pura (punto D) en el disolvente utilizado.

Esta gráfica también nos indica que el sistema está fijo y no tiene grados de libertad. El número de componentes es igual. Este es el caso simple de dos componentes, disolvente y soluto, y dos fases, un liquido y un sólido. La fase consiste por lo tanto en un solo componente.

SEGUNDO: En la curva como la representada en la gráfica II.

Existe una fase líquida y una sólida pero de composición variante (es una solución de dos o más componentes). Este sistema tiene por lo menos un grado de libertad. (41)

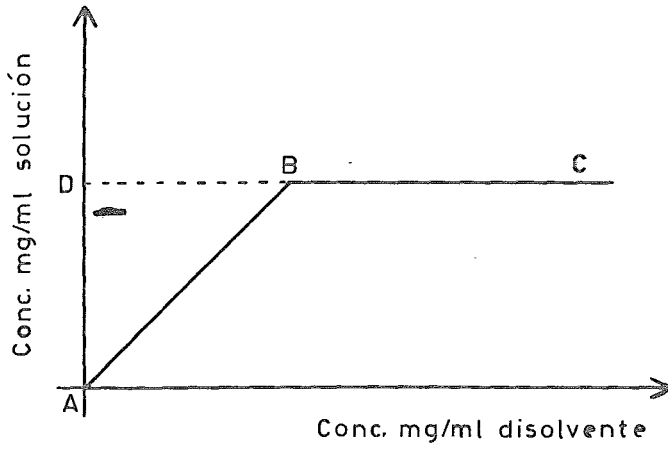
TERCERO: En la curva que se muestra en la gráfica III (1, 20, 21, 22, 23, 24, 31, 41) los puntos A y B también forman una pendiente igual a la unidad como se observó en la gráfica I. Hasta el punto B la solución se encuentra saturada con respecto a uno de los componentes. Por lo tanto a través de la recta BC solo el se

gundo componente pasa a la solución. La extrapolación de la recta BC hacia el eje de las ordenadas (punto E) nos da la solubilidad del primer componente (usualmente el componente en mayor proporción). Solo hasta llegar al punto C la solución se encuentra saturada con respecto al segundo componente (usualmente el que se encuentra en menor proporción). La línea CD indica que el disolvente se encuentra saturado con respecto a la mezcla de los dos componentes. La pendiente de la línea CD es igual a cero. La extrapolación de la línea CD hacia el eje de las ordenadas (punto F) nos indica la suma de la solubilidad de los dos componentes. La distancia AE en el eje de las ordenadas nos representa la solubilidad del componente en mayor proporción. La distancia $AF - AE = EF$ nos indica la solubilidad del componente en menor proporción.

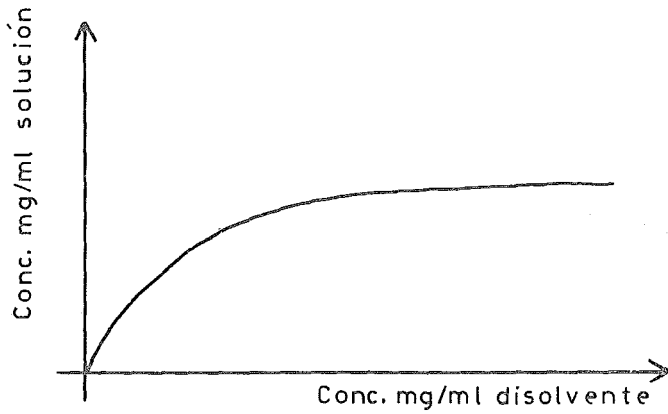
En el caso de éste sistema se encuentran presentes tres fases: la solución saturada con ambos componentes y las dos fases sólidas.

El método estándar de solubilidad consiste de cinco etapas (23).

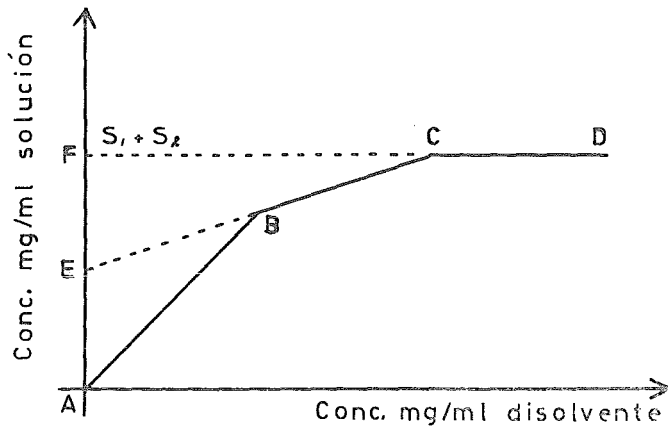
PRIMERO.- Mezclar, en sistemas separados, cantidades crecientes de una substancia en cantidades medidas de disolvente.



Gráfica N° I



Gráfica N° II



Gráfica N° III

SEGUNDO.- Establecimiento de equilibrio para cada sistema a condiciones idénticas de presión y temperatura constantes.

TERCERO.- Separación de la fase sólida de las soluciones.

CUARTO.- Determinación de la concentración del material disuelto, en las diferentes soluciones.

QUINTO.- Gráficar la concentración de la sustancia disuelta por unidad de solución (eje Y) contra la concentración de la masa de la sustancia por unidad de disolvente (eje X).

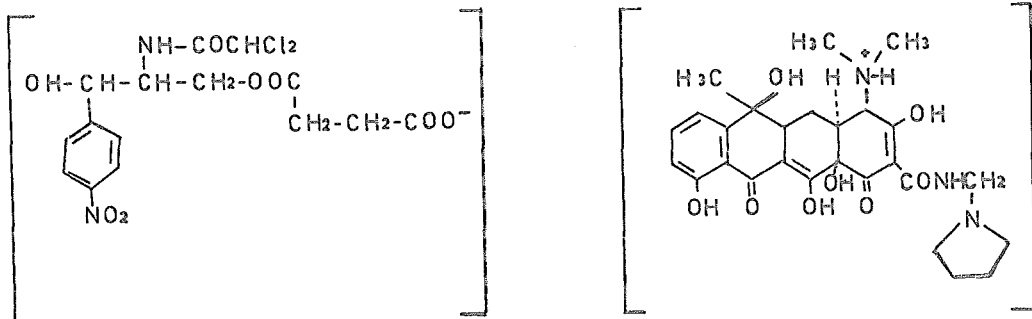
La selección de un disolvente adecuado es de primordial importancia en el análisis (20, 22, 41). Para comodidad de medida y evaporación, el punto de ebullición del disolvente se debe de encontrar entre 65° y 100°C . Los disolventes con altos puntos de ebullición requieren periodos largos de tiempo, para evaporar alicuotas de solución a peso constante. Los disolventes que formen complejos deben ser evitados.

Este método ha tenido éxito en la determinación de la pureza de sustancias (1, 20, 22, 31, 41) tales como: Quimiotripsinogeno, tripsina, pepsina de cerdo, pepsina de salmón, ribonucleasa, hormona luteinizante de cerdo, metacentrina, las hormonas lactogénicas de res y carnero, la hormona ocitocica presora y antidiuretica de la pituitaria de res, de cambendazol (antihelmintico), de acetato de corisona, de metil andros

tenediol, de pregnolona, de acetato de pregnolona, de acetato de 4-bromodihidro cortisona, de acetato de dihidrocortisona, y de una gran variedad de proteínas y aminoácidos, etc.

I I G E N E R A L I D A D E S

El SENOCICLIN es un compuesto equimolecular obtenido por - la salificación ⁽¹⁵⁾ del monosuccinato de cloramfenicol (ácido) con pirrolidin metil tetraciclina (P.M.T.) (base).



Estas dos sustancias se encuentran unidas una a la otra - por un enlace salino en una relación estequiométrica de 44.49 por ciento de Succinato de cloramfenicol y 55.51 por ciento de Pirrolidin metil tetraciclina (P.M.T.).

Las ventajas de ésta forma química son principalmente (6, 7, 8);

PRIMERO.- Una mayor HIDROSOLUBILIDAD ya que un gramo de succinato de cloramfenicol se disuelve en 2.5 ml. de agua y un gramo de pirrolidin metil tetraciclina se

suelve en 1 ml. de agua, en tanto que un gramo de -
 SENOCICLIN se disuelve en 0.65 ml. de agua. Lo cuál
 nos permite su administración por vía intravenosa e
 intramuscular. El siguiente cuadro nos ilustra algo
 de lo mencionado anteriormente.

Compuesto	Solubilidad (en g/ml de agua)	
	Comprobada	Reportada en la literatura.
Tetraciclina base	0.0018	0.0017
Tetraciclina clorhidrato	0.1500	0.0109
P.M.T.	1.0000	1.2500
Cloramfenicol base	0.0033	0.0044
Succinato de cloramfenicol	0.0028	-----
SENOICICLIN	1.5385	(6)

Además de su gran hidrosolubilidad posee una alta solubili-
 dad en los tejidos y líquidos orgánicos al pH fisiológico lo
 cuál nos permite obtener una mayor posibilidad de absorción,
 de difusión y de concentración a nivel hemático y tisular per-
 sistentes en tiempo.

SEGUNDO.- Una TOXICIDAD menor respecto a los componentes admi-
 nistrados por separado.

TERCERO.- Efecto clínico positivo obtenido con dosis considerablemente bajas que cuando se requiere usar los dos antibióticos separadamente.

CUARTO.- Optima relación entre los dos antibióticos constituyentes.

QUINTO.- Tolerancia local y general extremadamente buena.

SEXTO.- Actividad bacteriostática alta.

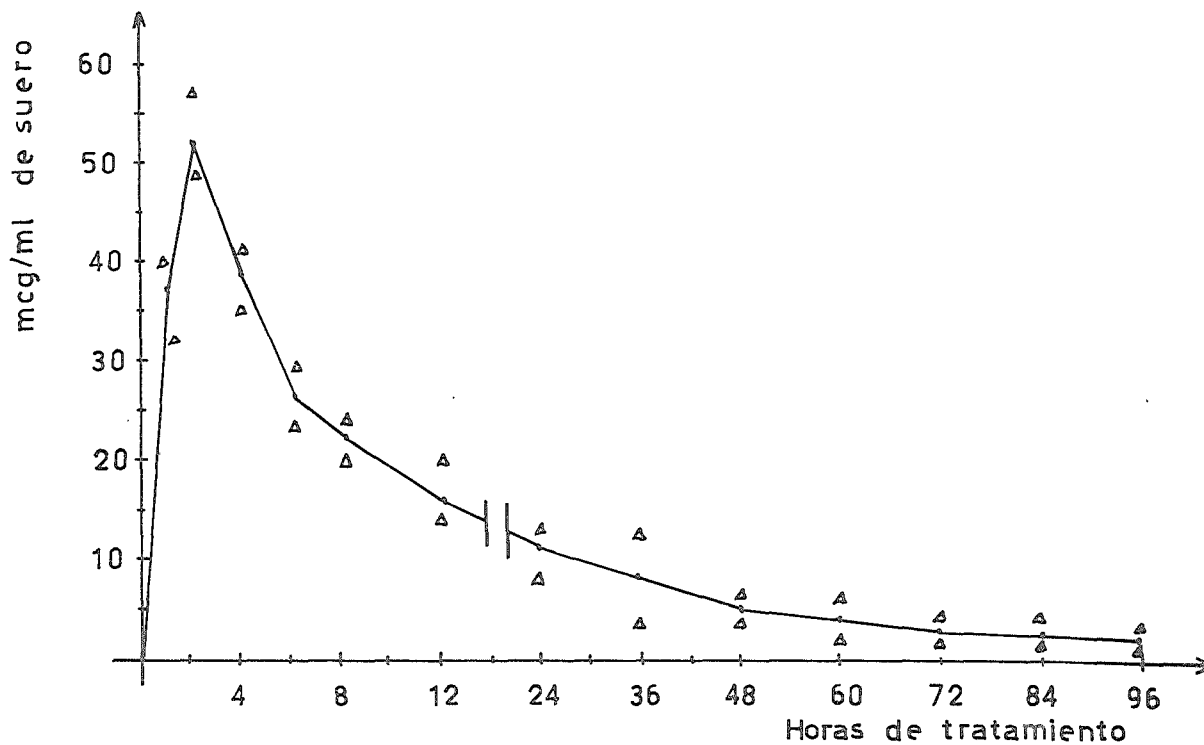
SEPTIMO.- Posibilidad de administrar dos antibióticos al mismo tiempo teniendo un amplio campo de acción, lo cual es particularmente útil en procesos infectivos producidos por gérmenes que responden diferentemente a los dos antibióticos.

Las siguientes tablas y gráficas que se muestran son algunos de los resultados de la experimentación farmacológica llevada a cabo en SENOCICLIN.

I.- Niveles hemáticos de SENOCICLIN (6).

La elevación y evolución de la curva de niveles hemáticos (gráfica A) demuestra que SENOCICLIN logra niveles más elevados, a valores notablemente mayores del bacteriostático durante 36 horas desde la administración del fármaco, con una cur-

Gráfica mcg/ml suero Vs horas de tratamiento



Niveles hemáticos de SENOCICLIN en el conejo (250 mg/kg por vía intramuscular; E. coli ATTC 10536)

Gráfica A

va descendente que se inicia a la segunda hora en la cuál alcanza su máximo nivel, reduciendose estos niveles a un 50 % - entre la 6a y la 18a hora.

II.- Concentración mínima inhibitoria de SENOCICLIN (6, 13).

Cepa Bacteriana	P.M.T. ug/ml	S.C. ug/ml	SENOCICLIN ug/ml
<u>Micrococcus pyogenes var. albus</u>	2.50	10.00	2.500
<u>Micrococcus pyogenes aureus</u>	0.30	10.00	0.150
<u>Micrococcus pyogenes aureus</u>	0.30	5.00	0.150
ATCC 6538 P			
<u>Sarcina lutea</u>	1.25	1.25	0.225
<u>Streptococcus faecalis</u>	0.60	10.00	0.300
<u>Corynebacterium xerosis</u>	2.50	10.00	1.250
<u>Escherichia coli</u>	2.50	10.00	1.250
<u>Klesiella pneumoniae</u>	0.60	5.00	0.300
<u>Salmonella typhosa</u>	0.60	10.00	0.300
<u>Salmonella para thyphi A</u>	1.25	2.50	0.600
<u>Shigella shigae</u>	0.60	5.00	0.300
<u>Proteus X₂</u>	2.50	5.00	1.250

III.- Concentración de SENOCICLIN en el homogenizado de los tejidos de algunos órganos del conejo (6).

De los datos que más adelante se mencionan se observa que SENOICILIN se difunde rápidamente por el torrente sanguíneo a todos los órganos alcanzando concentraciones bacteriostáticas que se mantienen prácticamente invariables al menos por cuatro horas.

El control simultáneo que se efectúa en la orina permite deducir que el antibiótico, se excreta a través del emuntorio renal en forma bacteriológicamente activa, lo que comprueba el dato experimental de la completa solubilidad de SENOICILIN al pH de los tejidos y líquidos orgánicos.

Concentración de P.M.T. encontrada en los tejidos del conejo sacrificado a las 2 y a las 4 horas de la inyección I.M. - de 250 mg/Kg de SENOICILIN (6).

Valores promedio expresados en ug/g de tejido fresco o ml. de líquido fisiológico.

Tejido o líquido fisiológico	A las 2 horas	A las 4 horas
Pulmón	153.60 ± 54	132.30 ± 34
Corazón	43.00 ± 11	47.70 ± 10
Riñón	1186.40 ± 281	887.00 ± 79
Suprarrenales	27.92 ± 3	41.74 ± 8
Bazo	51.80 ± 8	40.10 ± 1
Higado	139.80 ± 28	151.20 ± 29

Tejido o líquido fisiológico	A las 2 horas	A las 4 horas
Músculo (area inoculada)	1150.00 ± 310	810.00 ± 211
Músculo (area contralateral)	9.46 ± 2	6.87 ± 1
Sangre	27.20 ± 3	15.50 ± 2
Orina*	968.00 ± 87	779.40 ± 86

*Orina residual en la vejiga al momento de sacrificar al animal.

IV.- Toxicidad aguda (6).

Se determina en ratas hembra, administrando SENOCICLIN por via endovenosa en un vehículo acuoso, a un volumen de 0.5 ml. por cada 20 g. de peso. La dilución se prepara en progresión geométrica partiendo de 1:1.

D_{L50} de SENOCICLIN y sus componentes (I.V.)

Antibiótico	D_{L50}	Autor
Tetraciclina	50 mg/Kg (soln. acuosa)	Ther et al (6)
P.M.T.	75 mg/Kg (soln. acuosa)	Hergott et al (6)
P.M.T.	140 mg/Kg (soln. acuosa)	Ther et al (6)

Antibiótico	D _{L50}	Autor
Cloramfenicol lev.	200-245 mg/Kg (soln. acuosa)	Smith et al (6)
Cloramfenicol lev.	109.5 mg/Kg (soln. propilen glicol)	Gruiz et al (6)
Cloramfenicol lev.	195-202 mg/Kg (soln. acuosa)	Litchfiel y Wilcoxon (6)
SENOICILIN	126 mg/Kg (soln. acuosa)	M. Giorgi, A. Sardi (6)

V.- Acción sobre la presión arterial (6).

El SENOCILIN administrado a gatos anestesiados y traquet_o mizados por via endovenosa en dosis progresivas desde 1 hasta 3.5 mg/Kg de peso, no provoca ninguna alteración en la presión arterial.

VI.- Dosis efectiva 50 (12).

Los resultados obtenidos de D_{E50} en SENOCILIN utilizando Staphylococcus aureus y Escherichia coli como microorganismos infectivos en la prueba, se pueden observar en los siguientes cuadros:

Infección con Staphylococcus aureus.

0.5 ml. administrados intraperitonealmente = $100_{L100} = 7 \times 10^8$
bacterias vivas.

Dosis de antibiótico mg/Kg subcutáneo.	SENOCICLIN Nº sobrevivientes.	P.M.T. 55.5 % + S.C. 44.5 %. Nº de sobrevivientes.
100.0000	10/10	10/10
25.0000	10/10	9/10
6.2500	5/10	2/10
1.5625	0/10	0/10
D_{E50} mg/Kg	6.3	10.97

Control de animales infectados: Sobrevivientes 0/10.

Infección con Escherichia coli.

0.5 ml. administrados intraperitonealmente = $100_{L100} = 6 \times 10^8$
bacterias vivas.

Dosis de antibiótico mg/Kg subcutáneo.	SENOCICLIN Nº sobrevivientes.	P.M.T. 55.5 % + S.C. 44.5 %. Nº de sobrevivientes.
100.0000	10/10	9/10
25.0000	5/10	5/10
6.2500	2/10	1/10
1.5625	0/10	0/10
D_{E50} mg/Kg	21.9	25.2

Control de animales infectados: sobrevivientes 0/10.

Los aspectos clínicos de SENOCICLIN han sido favorables en la terapia de las enfermedades infecciosas (7) como: Broncopulmonía, Bronquitis aguda difusa, Broncopulmonía en sarampión, angina estreptococcica, erisipela, hepato-colangitis aguda, varicela.

También ha tenido buenos resultados en la terapia post-operatoria (8, 9, 10) en pacientes sometidos a intervenciones del tubo digestivo, de intestino delgado, de intestino grueso, del recto; en pacientes sometidos a intervenciones de vías biliares como derivaciones bilio-digestivas, empiema de la colestitis; en pacientes sometidos a intervenciones del aparato urinario como pielouretero-litotomía; en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas tóraco-pulmonares como pneumonectomía y lobectomía, quiste de Equinococo supurado-a-telectasia post-operatoria; en pacientes sometidos a extirpación del bazo por diferentes causas (enfermedades de Werlhof, ictericia, etc); en pacientes intervenidos con cirugía sustitutiva de la aorta subdiafragmática y sus ramas.

De la observación de los resultados clínicos es posible señalar que el SENOCICLIN es de sustancial eficacia en numerosas afecciones de orden quirúrgico tanto en las complicaciones post-operatorias comunes, como en la profilaxis del paciente quirúrgico, después de la cirugía de diversos órganos y aparatos (6, 7, 8, 9, 10, 11).

Las dosis administradas para obtener un resultado terapéu-

tico satisfactorio, evidente desde el punto de vista clinico, resultan muy inferiores a aquellos que comunmente se emplean para tales asociaciones de antibi6ticos.

La tolerancia local o general en todos los casos observados es muy satisfactoria (6, 7, 8, 9, 10, 11).

III PARTE EXPERIMENTAL

Se pretende aplicar el método de SOLUBILIDAD de FASE para determinar la pureza de SENOCICLIN y para comprobar de que se trata de una molécula y no de una mezcla.

Para esto es necesario determinar cuál es el disolvente - más adecuado para realizar el método de SOLUBILIDAD de FASE.

Ya establecido cuál es el disolvente ideal se probara en - éste concentraciones progresivas de SENOCICLIN hasta poder de de terminar a partir de que concentraciones es posible detectar la impureza, ésto ayudado con las gráficas de conc. mg/ml de solución Vs. conc. mg/ml de disolvente.

Una vez encontrada la inflexión que nos indique la presen- cia de la impureza, se repetira varias veces el experimento - para poder decir estadísticamente que por ciento de pureza tie ne el SENOCICLIN.

Se desarrollaran también dos métodos analíticos espectrofo tométricos, uno que sea específico para Succinato de cloramfe nicol y otro que sea específico para Pirrolidin metil tetra- ciclina que son los componentes de SENOCICLIN.

Una vez validados estos métodos estadísticamente, se proba ra su especificidad tanto en materia prima como en producto - terminado.

También se probara la especificidad en productos que se en cuentran en el mercado.

Las fórmulas que se utilizaran para validar tanto el método de SOLUBILIDAD de FASE como los métodos espectrofotométricos son:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N} \dots\dots\dots (1)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} \dots\dots\dots (2)$$

$$m = \frac{N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{N(\sum x^2) - (\sum x)^2} \dots\dots\dots (3)$$

$$b = y - mx \dots\dots\dots (4)$$

$$r = m \frac{\sum x}{\sum y} \dots\dots\dots (5)$$

$$E_s = \frac{s}{N} \dots\dots\dots (6)$$

$$I_c = (E_s)(t_{95\%}) \dots\dots\dots (7)$$

$$L_c = \bar{x} \pm I_c \dots\dots\dots (8)$$

En donde:

\bar{x} = Promedio de los valores de x.

\sqrt{V} = Desviación estándar.

N = Número de valores de x.

m = Pendiente.

b = Ordenada al origen.

r = Correlación.

Es = Error estándar.

Ic = Intervalo de confianza.

$t_{95\%}$ = Valor de t de estudent para un 95 % de probabilidad.

Lc = Limite de confianza.

A).- Pureza de SENOCICLIN.

A.1. Técnica para determinar la pureza de SENOCICLIN.

A.2. Tablas y Gráficas.

B).- Determinación de Succinato de cloramfenicol y de Pirrolidin metil tetraciclina en SENOCICLIN.

B.1. Método analítico para Succinato de cloramfenicol.

B.1.1. Reacción del método analítico.

B.1.2. Coeficiente de absortividad o extinción.

B.1.3. Curva de absorción al espectro.

B.1.4. Gráfica de Absorbancia Vs. Concentración.

B.1.5. Determinación de Succinato de cloramfenicol en -
SENOICICLIN (Mat. prima)

B.1.6. Determinación de Succinato de cloramfenicol en -
productos que se encuentran en el mercado.

B.2. Espectro de I.R. de Succinato de cloramfenicol.

B.3. Método analítico para Pirrolidin metil tetraciclina.

B.3.1. Coeficiente de absortividad o extinción.

B.3.2. Curva de absorción al espectro.

- B.3.3. Gráfica de Absorbancia Vs. Concentración.
- B.3.4. Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina en SENOCICLIN (Mat. prima).
- B.3.5. Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina en productos que se encuentran en el mercado.
- B.3.6. Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina en SENOCICLIN (Producto terminado).
- B.4. Espéctro de I.R. de Pirrolidin metil tetraciclina.

C).~ Método analítico para SENOCICLIN.

- C.1.1. Estadística de algunas propiedades de SENOCICLIN.

A).- Pureza de SENCICLIN

A.1. Técnica para determinar la pureza de SENOCICLIN.

A.1. Técnica para determinar la pureza de SENOCICLIN.

MATERIAL:

Ampolletas ambar de vidrio neutro de 15 ml. o más de capacidad

Pesa filtros de 45 mm. de diámetro x 50 mm. de altura.

Pipetas volumétricas de 10 ml.

Embudo de vidrio de tallo corto.

Bureta de 50 ml. provista en la punta de una aguja.

Soporte.

Baño maría.

Cronómetro.

Papel filtro Whatman # 42.

Tina de incubación a 25°C.

Agitador super mixer.

Estufa de vacío.

Balanza analítica.

Desecador.

Embudos pequeños de vidrio.

Vasos de precipitados.

Papel milimétrico.

REACTIVOS:

Alcohol etílico absoluto.

PROCEDIMIENTO:

Colocar en un embudo de vidrio (a peso constante) a cada una de las once ampolletas numeradas progresivamente como se muestra en la figura " A ".

Adicionar el SENOCICLIN en las cantidades que se indica en la siguiente tabla:

Ampolleta	mg.
1	225.00
2	240.00
3	255.00
4	270.00
5	285.00
6	300.00
7	315.00
8	330.00
9	345.00
10	360.00
11	375.00

Quitar los embudos y adicionar a cada una de las ampolletas 15 ml. de alcohol etílico absoluto como se indica en la fig. " B ".

Inmediatamente después de adicionar los 15 ml. de alcohol etílico absoluto se sellan las ampolletas.

Una vez selladas las ampolletas se agita cada una de ellas

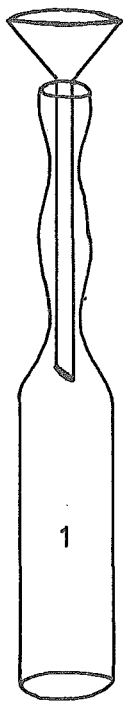


FIGURA A

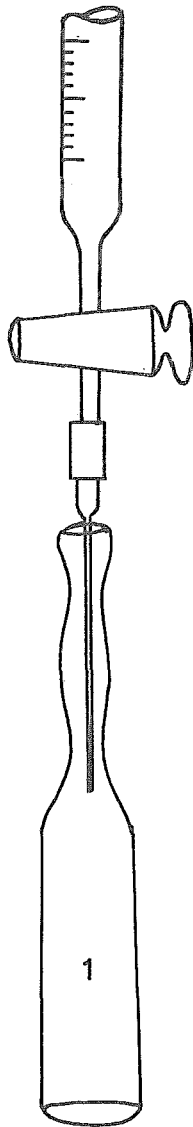


FIGURA B

5 min. con el super mixer y se colocan en la tina de incubación a 25°C. Pasada una hora se agitan nuevamente 5 min. y se colocan de nuevo en la tina de incubación, esta operación se repite tres veces más. Después de la última hora de agitación se sacan las ampollitas y se filtra el contenido de cada una de ellas por separado usando papel filtro del # 42. De los líquidos filtrados se toma una alícuota de 10 ml. y se colocan en un pesa filtros (a peso constante). Se evapora a sequedad el alcohol de los pesa filtros (en baño maria), para posteriormente colocarlos en la estufa de vacío, a una presión de - 2.68 Kg/cm² y a una temperatura de 60°C durante una hora. Se sacan los pesa filtros de la estufa y se colocan en un desecador. Esta operación se repite hasta obtener un peso constante de los pesa filtros con el residuo.

NOTA* El uso de los embudos y de la aguja en la bureta es para evitar perder polvo, disolvente y se evita carbonizarse al momento de sellar las ampollitas.

CALCULOS:

I.- Contenido neto de SENOCICLIN en cada ampollita.

Peso final del embudo - Peso inicial del embudo = E

Peso de SENOCICLIN - E = Peso neto de SENOCICLIN en las ampollitas.

II.- Concentración (mg) de SENOCICLIN/ml. de disolvente.

$$\frac{\text{Peso neto de SENOCICLIN}}{15} = \text{mg. de SENOCICLIN/ ml. de disolvente.}$$

III.- Concentración (mg) de SENOCICLIN/ml. de solución.

$$\frac{\text{Peso final del pesa filtro} - \text{Peso inicial del pesa filtro}}{10} =$$

mg. de SENOCICLIN/ml. de solución.

IV.- Con los puntos II y III se traza una curva, graficando en las ordenadas mg. de SENOCICLIN/ml. de solución (P) y en las abscisas mg. de SENOCICLIN/ml. de disolvente (S).

V.- Por ciento de impurezas y de pureza de SENOCICLIN.

$$m = \frac{N(\sum SP) - (\sum S)(\sum P)}{N(\sum S^2) - (\sum S)^2}$$

En donde: m = Pendiente.

S = Valores de las abscisas.

P = Valores de las ordenadas.

N = Número de ampollitas.

$$\% \text{ de Impureza} = 100 \times m$$

$$\% \text{ de Pureza} = (100) - (100 \times m)$$

A.2. Tablas y Gráficas.

A.2. Tablas y Gráficas.

Para determinar la pureza de SENOCICLIN por el método de SOLUBILIDAD de FASE es necesario determinar cuál es el disolvente adecuado para el método. Los disolventes probados fueron: ACETONA, ALCOHOL ISOPROPILICO, y ETANOL ABSOLUTO.

Los resultados en Acetona fueron:

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	4.0933	4.02821	5.0950
2.-	6.0800	5.98332	7.4800
3.-	6.1333	6.03578	8.5800
4.-	7.0860	6.97333	7.2550
5.-	8.0200	7.89248	9.7300
6.-	8.0600	7.93184	9.8050
7.-	9.0530	8.90905	10.6500
8.-	10.0733	9.91313	12.3650
9.-	10.1600	9.99845	12.4250
10.-	11.0000	10.82510	13.8050
11.-	12.0400	11.84856	14.6750
12.-	12.0933	11.90101	13.7500
13.-	13.0000	12.79330	16.6900
14.-	14.0467	13.82335	17.2750
15.-	15.0667	14.82713	18.1400

Correlación = 0.98778

Pendiente = 1.23602

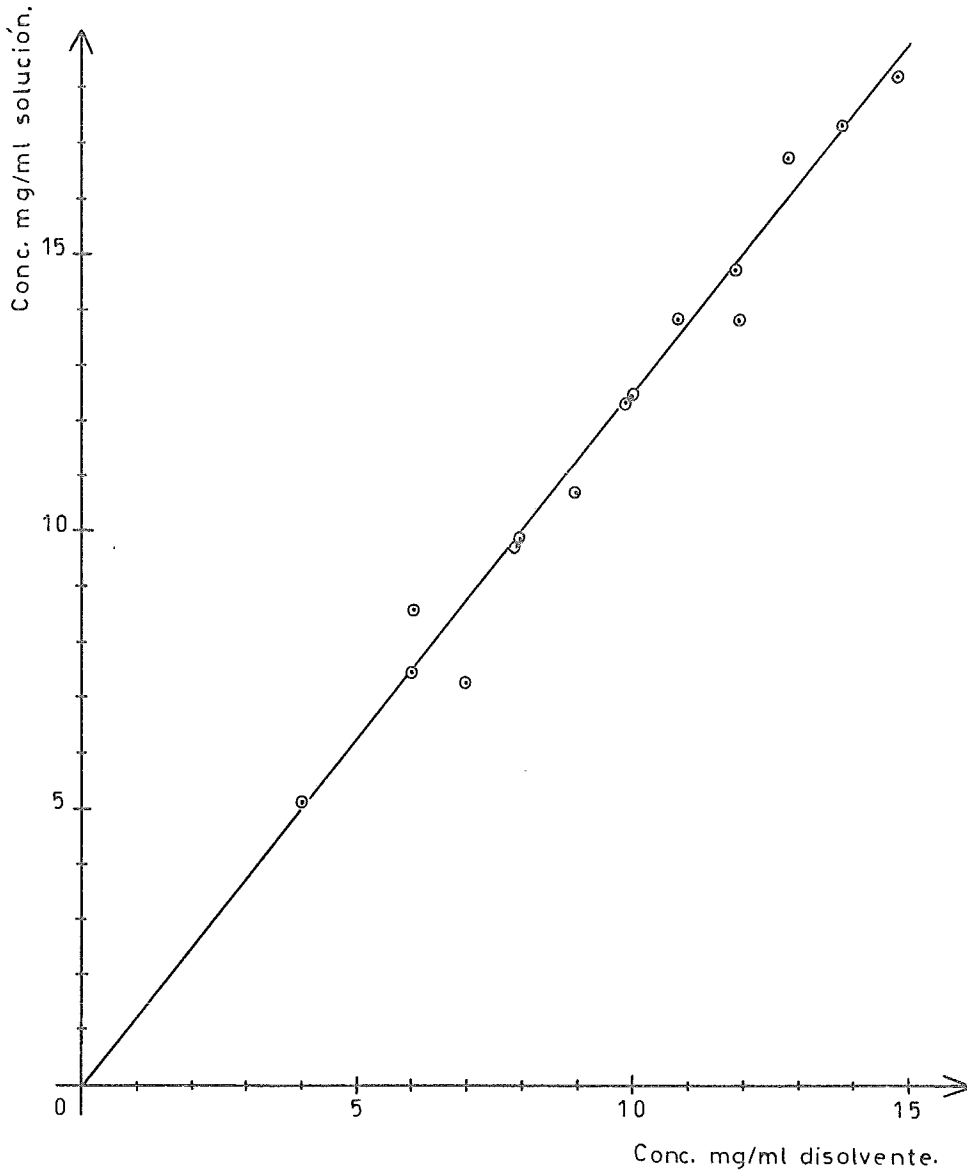
Intercepto al origen = 0.00829

Humedad = 1.59 %

Los puntos se pueden observar en la Gráfica # 1.

ACETONA

Gráfica Conc. mg/ml solución Vs. Conc. mg/ml disolvente.



Gráfica N° 1

Los resultados en ALCOHOL ISOPROPILICO son:

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	0.3133	0.30832	0.5650
2.-	0.6667	0.65610	0.9350
3.-	1.0400	1.02346	1.2150
4.-	1.7467	1.71893	1.8250
5.-	1.9867	1.95511	2.0500
6.-	2.5133	2.47333	2.5050
7.-	3.0267	2.97857	2.8850
8.-	3.5267	3.47062	3.2800
9.-	4.0070	3.94329	3.6150
10.-	4.5530	4.48061	4.3850
11.-	5.1000	5.01891	4.0400
12.-	5.5870	5.49817	4.6950
13.-	5.9330	5.83866	4.9350
14.-	6.5400	6.43601	5.3450
15.-	7.1670	7.05304	5.7850
16.-	7.4530	7.33450	6.0750

Correlación = 0.99109

Pendiente = 0.76978

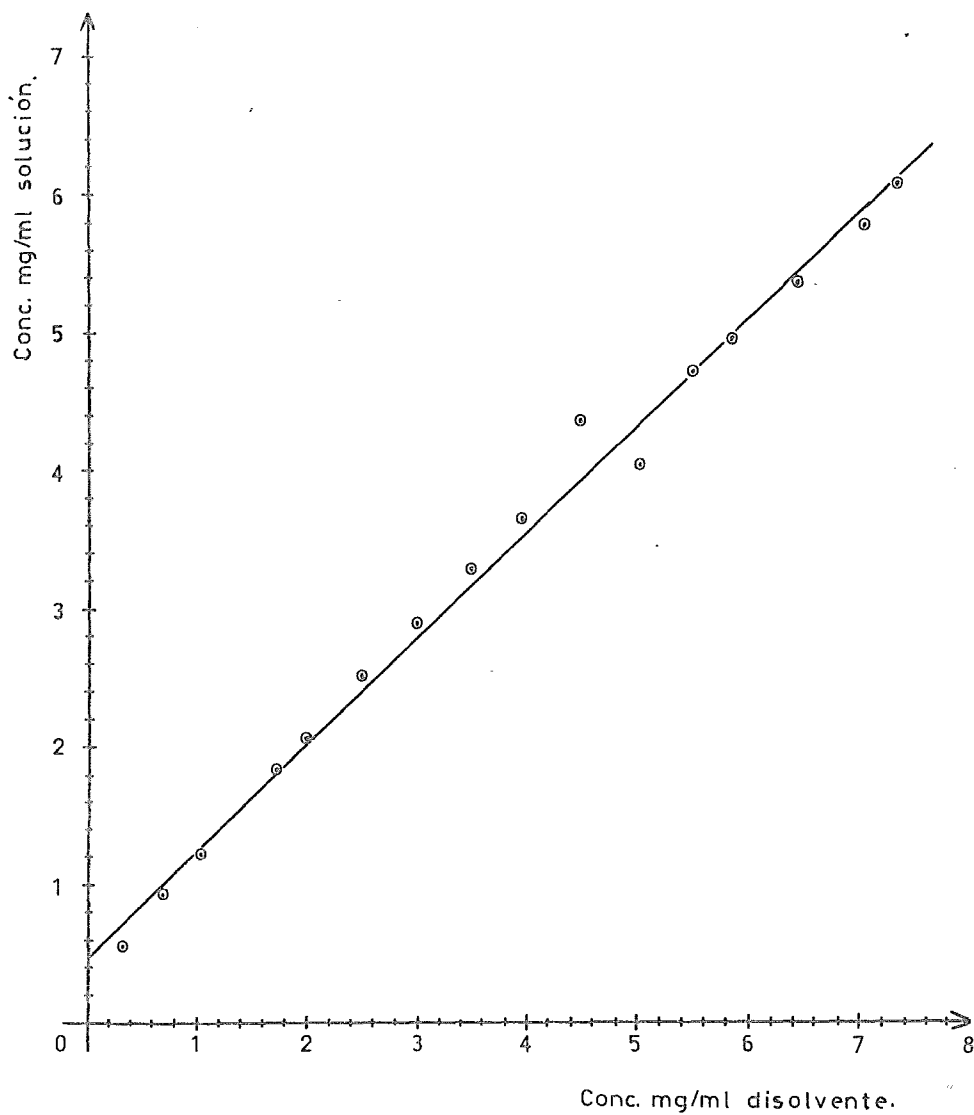
Intercepto al origen = 0.43895

Humedad = 1.59 %

Los puntos se pueden observar en la gráfica # 2.

ALCOHOL ISOPROPILICO

Gráfica Conc. mg/ml solución Vs. Conc. mg/ml disolvente.



Gráfica N° 2

Los resultados en ETANOL ABSOLUTO son:

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	0.6000	0.59046	0.5466
2.-	1.0600	1.04315	0.9180
3.-	1.5950	1.56964	1.7466
4.-	2.0250	1.99280	2.0170
5.-	2.1750	2.14042	1.5330
6.-	2.4300	2.39136	1.8500
7.-	2.5500	2.50946	1.8800
8.-	2.6250	2.58326	1.9710
9.-	2.8050	2.76040	1.9760
10.-	3.0450	2.99658	2.0466
11.-	3.2150	3.16388	2.1126
12.-	3.3850	3.33118	2.3480
13.-	3.6600	3.60181	2.4046
14.-	3.8600	3.79863	2.3453
15.-	3.9750	3.91180	2.4953
16.-	4.1900	4.12338	2.5585
17.-	4.4550	4.38416	2.5900
18.-	4.6400	4.56622	2.7066
19.-	4.8250	4.74828	2.8133
20.-	4.9850	4.90574	2.8933

Correlación = 0.95400

Pendiente = 0.463695

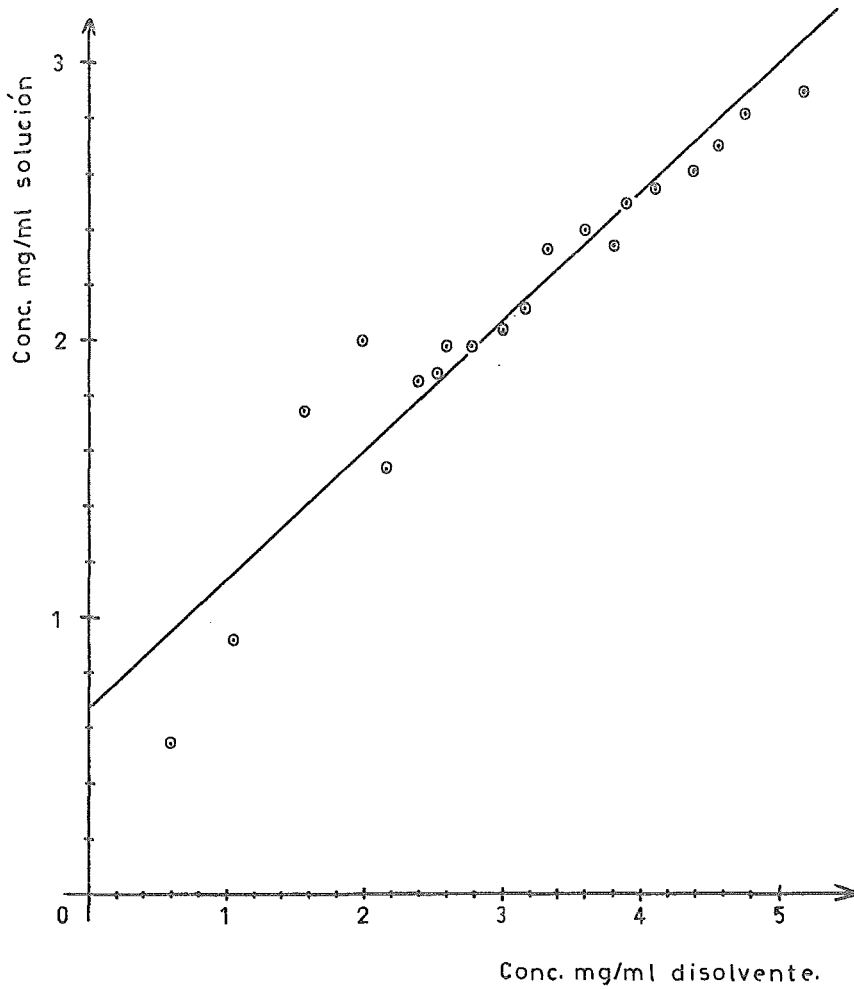
Intercepto al origen = 0.67074

Humedad = 1.59 %

Los puntos se pueden observar en la Gráfica # 3.

ETANOL ABSOLUTO

Gráfica Conc. mg/ml solución Vs. Conc. mg/ml disolvente.



Gráfica N° 3

De los tres disolventes probados se escogió el etanol absoluto ya que la solubilidad del SENUCLICLIN en éste es menor - que en la acetona y en el alcohol isopropílico, su punto de ebullición es menor que el del agua, su volatilidad de encuentra entre el de la acetona y el del alcohol isopropílico.

Se siguió probando más concentraciones hasta encontrar en que puntos se podía observar la impureza si es que ésta existe y los resultados fueron:

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	1.0070	0.98454	0.9800
2.-	1.0600	1.03636	0.9600
3.-	1.7400	1.70120	1.5400
4.-	2.0330	1.98766	1.5500
5.-	3.0470	2.97905	1.9800
6.-	3.1470	3.07682	1.9100
7.-	4.0330	3.94306	2.1600
8.-	4.0400	3.94991	2.2200
9.-	4.8870	4.77802	2.6700
10.-	5.0800	4.96672	2.7400
11.-	5.9000	5.76843	2.9800
12.-	7.0070	6.85074	3.2800
13.-	7.0130	6.85661	3.2000
14.-	8.0330	7.85386	3.4400
15.-	9.3270	9.11901	3.6600
16.-	9.7330	9.51595	3.6500
17.-	10.2470	10.01849	3.7700
18.-	10.2730	10.04391	3.7000

Humedad = 2.23 %.

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	0.9530	0.93174	0.6800
2.-	1.0470	1.02365	0.7600
3.-	2.0330	1.98766	1.3200
4.-	2.0530	2.00722	1.3400
5.-	2.9400	2.87444	1.5600
6.-	3.0270	2.95950	1.9200
7.-	3.8870	3,80032	1.8900
8.-	4.9270	4.81713	2.4900
9.-	5.0000	4.88850	2.3900
10.-	5.9070	5.77527	2.8300
11.-	6.8470	6.69431	2.9000
12.-	6.9730	6.81750	3.0400
13.-	7.9470	7.76978	3.2100
14.-	8.0470	7.86755	3.1400
15.-	8.8870	8.68882	3.3200
16.-	8.8930	8.69469	3.3900
17.-	9.9930	9.77016	3.5900

Humedad = 2.23%

	Conc. muestra $\mu\text{g/ml}$ disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	4.0200	3.93035	2.3000
2.-	4.0200	3.93035	2.4400
3.-	4.9670	4.85624	2.6700
4.-	5.0530	4.94032	2.5900
5.-	5.9330	5.80069	2.9600
6.-	6.0200	5.88575	2.6400
7.-	6.9800	6.82435	2.8300
8.-	7.0330	6.87616	2.9700
9.-	7.9730	7.79520	3.3000
10.-	8.0200	7.84115	3.3600
11.-	9.0730	8.87067	3.6500
12.-	9.9400	9.71834	4.1000
13.-	10.0600	9.77700	3.7400
14.-	10.9930	10.74786	3.5800
15.-	12.0330	11.76466	3.7000
16.-	12.9930	12.70326	3.9000

Humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	3.8533	3.76737	2.0600
2.-	4.1267	4.03467	2.1700
3.-	4.8133	4.70596	2.3950
4.-	5.0067	4.89505	2.5350
5.-	5.8200	5.69021	2.9250
6.-	6.1200	5.98352	2.8050
7.-	6.9133	6.75913	3.2100
8.-	7.0267	6.87000	3.0350
9.-	7.9933	7.81505	3.3050
10.-	7.9967	7.81837	3.3950
11.-	8.7133	8.51899	3.3100
12.-	10.9667	10.72214	3.5150
13.-	11.0000	10.75470	3.5700
14.-	12.0733	11.80406	3.6800
15.-	12.9933	12.70355	4.0100

Humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	4.0070	3.91764	2.2700
2.-	5.0200	4.90805	2.5900
3.-	5.9730	5.83980	2.7300
4.-	6.9270	6.77253	2.8500
5.-	7.9530	7.77564	2.8100
6.-	8.9800	8.77974	3.0700
7.-	10.0330	9.80926	3.3800
8.-	10.9730	10.72830	3.4900
9.-	11.9200	11.65418	3.5700
10.-	12.8730	12.58593	3.6200
11.-	13.8930	13.58319	3.7500
12.-	14.8530	14.52178	3.8700
13.-	16.0270	15.66960	3.9800
14.-	16.9930	16.61405	4.1400
15.-	18.0670	17.66410	4.0100

Humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	10.4730	10.23945	3.2100
2.-	11.0530	10.80652	3.4000
3.-	13.0330	12.74236	3.6800
4.-	15.5530	15.20617	3.7400
5.-	16.0270	15.66960	3.9800
6.-	17.9800	17.57905	4.0900
7.-	18.5730	18.15882	4.1100
8.-	20.5070	20.04969	4.2000
9.-	21.1400	20.66858	4.2700
10.-	22.9000	22.38933	4.4000
11.-	23.5930	23.06688	4.2000
12.-	25.2600	24.69670	4.2100

Humedad = 2.23 %.

Ordenando los datos anteriores en forma creciente tenemos:

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	0.6000	0.59046	0.5466
2.-	0.9530	0.93174	0.6800
3.-	1.0070	0.98454	0.8800
4.-	1.0470	1.02365	0.7600
5.-	1.0600	1.03636	0.9600
6.-	1.0600	1.03636	0.9180
7.-	1.5950	1.56964	1.7466
8.-	1.7400	1.70120	1.5400
9.-	2.0330	1.98766	1.5500
10.-	2.0330	1.98766	1.3200
11.-	2.0250	1.99280	2.0170
12.-	2.0530	2.00722	1.3400
13.-	2.1750	2.14042	1.5330
14.-	2.4300	2.39136	1.8500
15.-	2.5500	2.50946	1.8800
16.-	2.6250	2.58326	1.9710
17.-	2.8050	2.76040	1.9760
18.-	2.9400	2.87444	1.5600
19.-	3.0270	2.95950	1.9200
20.-	3.0470	2.97905	1.9800
21.-	3.0450	2.99658	2.0466
22.-	3.1270	3.05727	1.6100
23.-	3.1470	3.07682	1.9100
24.-	3.2150	3.16388	2.1126
25.-	3.3850	3.33118	2.3480

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
26.-	3.66000	3.60181	2.40460
27.-	3.85330	3.76737	2.06000
28.-	3.86000	3.79863	2.34530
29.-	3.88700	3.80032	1.89000
30.-	3.97500	3.91180	2.49530
31.-	4.00700	3.91764	2.27000
32.-	4.02000	3.93035	2.30000
33.-	4.02000	3.93035	2.44000
34.-	4.03300	3.94306	2.16000
35.-	4.04000	3.94991	2.22000
36.-	4.12670	4.03467	2.17000
37.-	4.19000	4.12338	2.55860
38.-	4.45500	4.38416	2.59000
39.-	4.64000	4.56622	2.70660
40.-	4.81330	4.70596	2.3950 ⁰
41.-	4.82500	4.74828	2.81330
42.-	4.88700	4.77802	2.67000
43.-	4.92700	4.81713	2.49000
44.-	4.96700	4.85624	2.67000
45.-	5.00000	4.88850	2.39000
46.-	5.00670	4.89505	2.53500
47.-	4.98500	4.90574	2.89330
48.-	5.02000	4.90805	2.59000
49.-	5.05300	4.94032	2.59000
50.-	5.08000	4.96672	2.74000

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
51.-	5.8200	5.69021	2.9250
52.-	5.9000	5.76843	2.9800
53.-	5.9070	5.77527	2.6300
54.-	5.9330	5.80069	2.9600
55.-	5.9730	5.83980	2.7300
56.-	6.0200	5.88575	2.6400
57.-	6.1200	5.98352	2.8050
58.-	6.8470	6.69431	2.9800
59.-	6.9133	6.75913	3.2100
60.-	6.9270	6.77253	2.8500
61.-	6.9730	6.81750	3.0400
62.-	6.9800	6.82435	2.8300
63.-	7.0070	6.85074	3.2800
64.-	7.0130	6.85661	3.2000
65.-	7.0267	6.87000	3.0350
66.-	7.0330	6.87616	2.9700
67.-	7.9470	7.76978	3.2100
68.-	7.9530	7.77564	2.8100
69.-	7.9730	7.79520	3.3000
70.-	7.9933	7.81505	3.3050
71.-	7.9967	7.81837	3.3950
72.-	8.0200	7.84115	3.3600
73.-	8.0330	7.85386	3.4400
74.-	8.0470	7.86755	3.1400
75.-	8.7133	8.51899	3.3100

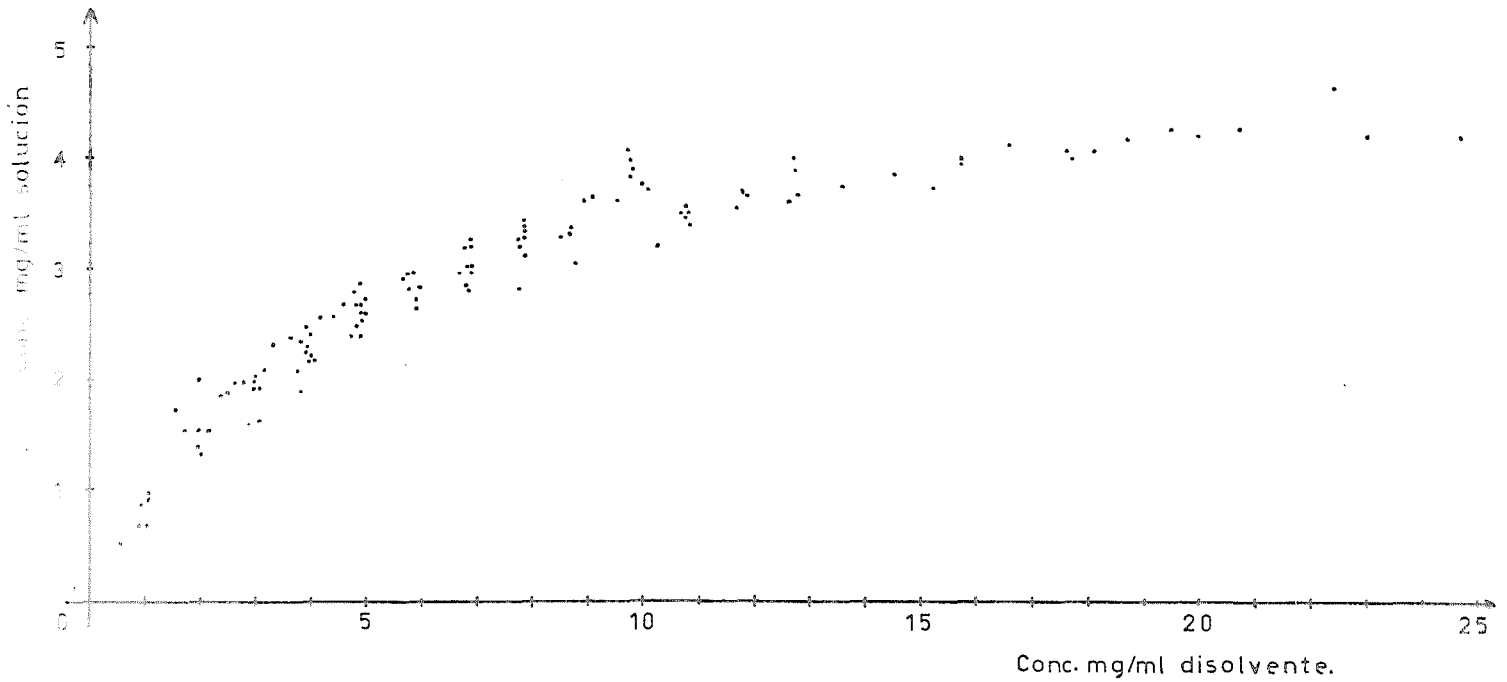
	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
76.-	8.8870	8.68882	3.3200
77.-	8.8930	8.69469	3.3900
78.-	8.9800	8.77974	3.0700
79.-	9.0730	8.87067	3.6500
80.-	9.3270	9.11901	3.6600
81.-	9.7330	9.51595	3.6500
82.-	9.9400	9.71834	4.1000
83.-	9.9930	9.77016	3.5900
84.-	10.0000	9.77700	3.7400
85.-	10.0330	9.80926	3.3800
86.-	10.2470	10.01849	3.7700
87.-	10.2730	10.04391	3.7000
88.-	10.4730	10.23945	3.2100
89.-	10.9667	10.72214	3.5150
90.-	10.9730	10.72830	3.4900
91.-	10.9930	10.74786	3.5800
92.-	11.0000	10.75470	3.5700
93.-	11.0530	10.80652	3.4000
94.-	11.9200	11.65418	3.5700
95.-	12.0330	11.76466	3.7000
96.-	12.0733	11.80406	3.6800
97.-	12.8730	12.58593	3.6200
98.-	12.9930	12.70326	3.9000
99.-	12.9933	12.70355	4.0100
100.-	13.0330	12.74236	3.6800

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
101.-	13.8930	13.58319	3.7500
102.-	14.8530	14.52178	3.8700
103.-	15.5530	15.20617	3.7400
104.-	16.0270	15.66960	3.9800
105.-	16.0270	15.66960	3.9800
106.-	16.9930	16.61405	4.1400
107.-	17.9800	17.57905	4.0900
108.-	18.0670	17.66410	4.0100
109.-	18.5730	18.15882	4.1100
110.-	19.1330	18.70633	4.2100
111.-	19.8930	19.44939	4.2600
112.-	20.5070	20.04969	4.2000
113.-	21.1400	20.66858	4.2700
114.-	22.9000	22.38933	4.4000
115.-	23.5930	23.06688	4.2000
116.-	25.2600	24.69670	4.2100

Como se puede observar en la Gráfica N^o 4, existe una -
recta entre las concentraciones de 14 mg/ml a 25 mg/ml. Es-
ta recta no es completamente horizontal indicandonos que se
trata de la impureza.

ETANOL ABSOLUTO

Gráfica Conc. mg/ml solución Vs. Conc. mg/ml disolvente



Gráfica N° 4

Cálculo del porcentaje de impureza en SENOCICLIN

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. ng/ml solución
1.-	15.0600	14.72416	3.9600
2.-	16.1000	15.74097	4.1000
3.-	17.4670	17.07749	4.1900
4.-	18.0530	17.65042	4.0400
5.-	19.4330	18.99964	4.2700
6.-	20.2130	19.76225	4.1700
7.-	21.2130	20.73995	4.1900
8.-	22.1330	21.63943	4.2600
9.-	22.7530	22.24561	4.4400
10.-	23.6870	23.15878	4.5900
11.-	24.0270	23.49120	4.6100
12.-	25.7800	25.20511	4.6500

pendiente = 0.06434

ordenada al origen = 3.000126

correlación = 0.913995

humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0470	15.66915	4.2600
2.-	16.7200	16.34714	4.1100
3.-	17.3270	16.94061	4.1400
4.-	18.4130	18.00239	4.3700
5.-	19.9400	19.49534	4.3100
6.-	21.0600	20.59036	4.6700
7.-	21.9800	21.48985	4.5500
8.-	23.1330	22.61713	4.6100

pendiente = 0.07294

ordenada al origen = 2.999174

correlación = 0.872779

humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0800	15.72142	4.2100
2.-	17.0200	16.64045	4.1800
3.-	17.8930	17.49399	4.3700
4.-	19.1000	18.67407	4.2000
5.-	20.0470	19.59995	4.4100
6.-	20.9270	20.46033	4.3200
7.-	21.7670	21.28160	4.2300
8.-	22.7670	22.25930	4.3000
9.-	23.6730	23.14509	4.6500
10.-	25.1200	24.55982	4.6200

pendiente = 0.04228

ordenada al origen = 3.504192

correlación = 0.726108

humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0870	15.72826	4.3300
2.-	17.0430	16.66294	4.2200
3.-	18.0530	17.65042	4.2800
4.-	18.9330	18.51079	4.5500
5.-	20.7870	20.32345	4.6400
6.-	21.7730	21.28746	4.6000
7.-	22.8270	22.31796	4.8100
8.-	23.7330	23.20375	4.8900
9.-	24.9800	24.42295	4.9100

pendiente = 0.0010

ordenada al origen = 2.946886

correlación = 0.952192

humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0267	15.77188	4.4800
2.-	16.9600	16.69034	4.5800
3.-	17.9800	17.69412	4.6700
4.-	19.9667	19.64923	4.7300
5.-	20.9933	20.65951	4.9200
6.-	21.9800	21.63052	4.7900
7.-	23.0200	22.65398	4.7200
8.-	24.3667	23.97927	4.9800
9.-	25.4200	25.01582	5.1800

pendiente = 0.05893

ordenada al origen = 3.580268

correlación = 0.889702

humedad = 1.59%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0067	15.75219	4.5200
2.-	17.0067	16.73629	4.8000
3.-	17.9867	17.70071	4.7000
4.-	18.9600	18.65854	4.6000
5.-	19.9600	19.64264	4.9200
6.-	20.9400	20.60705	4.8600
7.-	22.0000	21.65020	4.6700
8.-	23.0133	22.64739	4.9100
9.-	24.0000	23.61840	5.0700

pendiente = 0.04620

ordenada al origen = 3.874575

correlación = 0.710437

humedad = 1.59%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	15.8467	15.60267	4.6600
2.-	16.7667	15.50849	4.5500
3.-	17.7800	17.50619	4.7200
4.-	18.7800	18.49079	4.6800
5.-	19.9800	19.67231	4.8100
6.-	20.8733	20.55185	5.0400
7.-	21.8133	21.47738	4.8900
8.-	22.8667	22.51455	4.9500
9.-	23.9733	23.60411	5.1300
10.-	25.0533	24.66745	4.8400

pendiente = 0.04623

ordenada al origen = 3.899685

correlación = 0.779367

humedad = 1.54 %

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0067	15.76020	3.8500
2.-	16.9267	16.66603	3.9100
3.-	17.9933	17.71620	4.1500
4.-	20.0600	19.75108	4.3900
5.-	21.9000	21.56274	4.5800
6.-	23.9933	23.62380	4.4400
7.-	25.1000	24.71346	4.4900

pendiente = 0.07429

ordenada al origen = 2.774902

correlación = 0.885988

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	15.9333	15.57799	3.8100
2.-	16.1533	15.79308	3.9200
3.-	16.8933	16.51658	4.0600
4.-	17.4933	17.10320	3.7200
5.-	17.9733	17.57250	3.8000
6.-	18.8533	18.43287	3.8000
7.-	19.9333	19.48879	3.9500
8.-	20.8933	20.42738	3.9300
9.-	21.6800	21.19654	4.0100
10.-	22.9667	22.45454	4.2200
11.-	24.1533	23.61468	4.0700
12.-	25.1200	24,55982	4.0300

pendiente = 0.02999

ordenada al origen = 3.361682

correlación = 0.639406

humedad = 2.23%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0267	15.77989	4.5400
2.-	16.9600	16.69882	4.6500
3.-	17.9800	17.70311	4.7200
4.-	18.9200	18.62863	4.9200
5.-	20.9930	20.66971	4.9600
6.-	21.9800	21.64151	4.9500
7.-	23.0200	22.66549	5.0500
8.-	24.3667	23.99145	5.1600
9.-	25.4200	25.02853	5.1800

pendiente = 0.06580

ordenada al origen = 3.566718

correlación = 0.968151

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0067	15.76020	4.52000
2.-	17.0067	16.74480	4.79000
3.-	17.9867	17.70970	4.70000
4.-	18.9600	18.66802	4.60000
5.-	19.9600	19.65262	4.92000
6.-	20.9400	20.61752	4.69000
7.-	22.0000	21.66120	4.86000
8.-	23.0133	22.65889	4.91000
9.-	24.0000	23.63040	5.07000
10.-	25.0267	24.64129	5.30000

pendiente = 0.065170

ordenada al origen = 3.521246

correlación = 0.842556

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc.real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0800	15.83237	4.2100
2.-	17.0200	16.75789	4.1800
3.-	17.8930	17.61745	4.3700
4.-	19.1000	18.80586	4.2000
5.-	20.0470	19.73828	4.4100
6.-	20.9270	20.60472	4.3200
7.-	21.7670	21.43179	4.2300
8.-	22.7670	22.41639	4.3000
9.-	23.6730	23.30844	4.6500
10.-	25.1200	24.73315	4.6200

pendiente = 0.04198

ordenada al origen = 3.504192

correlación = 0.726109

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0870	15.83926	4.3300
2.-	17.0430	16.78054	4.2200
3.-	18.0530	17.77498	4.2800
4.-	18.9330	18.64143	4.5500
5.-	20.7870	20.46688	4.6400
6.-	21.7730	21.43770	4.6000
7.-	22.8270	22.47546	4.8100
8.-	23.7330	23.36751	4.8900
9.-	24.9800	24.59531	4.9100

pendiente = 0.08109

ordenada al origen = 2.946886

correlación = 0.952192

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	15.9800	15.72592	4.2300
2.-	17.0800	16.80843	4.4200
3.-	18.0470	17.76005	4.4400
4.-	18.9670	18.66542	4.3400
5.-	20.0070	19.68889	4.4000
6.-	21.1000	20.76451	4.4800
7.-	22.0200	21.66988	4.4800
8.-	23.0530	22.68646	4.7300
9.-	23.8870	23.50720	4.8400
10.-	24.9530	24.55625	5.0800

pendiente = 0.07770

ordenada al origen = 2.975792

correlación = 0.886088

humedad = 1.59%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. µg/ml solución
1.-	16.01300	15.75839	4.3600
2.-	16.99300	16.72281	4.3700
3.-	17.94700	17.66164	4.3400
4.-	19.02700	18.72447	4.5800
5.-	19.98000	19.66232	4.5700
6.-	21.97300	21.62363	4.5800
7.-	22.91300	22.54868	4.5100
8.-	23.91300	23.53278	4.8800
9.-	24.86000	24.46473	4.9000

pendiente = 0.05820

ordenada al origen = 3.397125

correlación = 0.871063

humedad = 1.59%

	Conc. muestra $\mu\text{g/ml}$ disolvente	Conc. real muestra $\mu\text{g/ml}$ disolvente	Conc. $\mu\text{g/ml}$ solución
1.-	16.2000	15.95052	4.4300
2.-	17.1000	16.83666	4.5200
3.-	18.1000	17.62126	4.4800
4.-	19.1000	18.80586	4.5100
5.-	20.5000	20.18430	4.7400
6.-	21.2000	20.87352	4.6400
7.-	22.1000	21.75966	4.5600
8.-	23.2000	22.84272	4.6900
9.-	24.2000	23.82732	4.8100
10.-	25.0000	24.61500	5.0900

pendiente = 0.05622

ordenada al origen = 3.502756

correlación = 0.845113

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	16.0000	15.75360	4.6100
2.-	16.8000	16.54128	4.4300
3.-	18.0000	17.72280	4.7300
4.-	20.0000	19.69200	4.7300
5.-	21.1000	20.77506	4.6800
6.-	22.0000	21.66120	4.7700
7.-	22.8000	22.44880	5.1100
8.-	24.0000	23.63040	5.1700

pendiente = 0.07296

ordenada al origen = 3.335703

correlación = 0.845585

humedad = 1.54%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc, rela muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	15.9670	15.71312	4.1400
2.-	16.9470	16.67754	4.1700
3.-	17.9070	17.62228	4.3100
4.-	18.8800	18.57981	4.0900
5.-	19.8530	19.53734	4.2800
6.-	20.9600	20.62674	4.3100
7.-	21.8530	21.50554	4.2300
8.-	22.9470	22.58214	4.3700
9.-	23.3200	22.94921	4.5200
10.-	23.827	23.44815	4.5500

pendiente = 0.04455

ordenada al origen = 3.409412

correlación = 0.8008039

humedad = 1.59%

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	15.9870	15.73281	4.1900
2.-	16.9330	16.66376	4.3500
3.-	17.8730	17.58882	4.1600
4.-	18.9070	18.60638	4.2200
5.-	19.8870	19.57080	4.3600
6.-	20.9730	20.63953	4.3000
7.-	21.9530	21.60395	4.5200
8.-	22.8530	22.48964	4.4700
9.-	23.8730	23.49342	4.7200
10.-	25.0000	24.60250	4.8100

pendiente = 0.06616

ordenada al origen = 3.070824

correlación = 0.890938

humedad = 1.59%

Relación de pendientes obtenidas en el experimento de solubilidad de fase para SENUCLIN.

Nº	pendiente
1.-	0.06434
2.-	0.07294
3.-	0.04228
4.-	0.08166
5.-	0.05893
6.-	0.04620
7.-	0.04623
8.-	0.07429
9.-	0.02999
10.-	0.06580
11.-	0.06517
12.-	0.04196
13.-	0.08109
14.-	0.07770
15.-	0.05820
16.-	0.05622
17.-	0.07296
18.-	0.04455
19.-	0.06616

Pendiente media = 0.06035

Desviación estándar = 0.01502

Error estándar = 0.00344

Intervalo de confianza = 0.00714

Limite de confianza = 0.06035 0.00714

CÁLCULOS:

Fórmula: % de impureza = 100 x m

% de impureza = 100 x 0.06035

% de impureza = 6.035

% de pureza = (100) - (100 x m)

% de pureza = (100) - (6.035)

% de pureza = 93.965

Estos resultados corresponden al lote N^o 34427014.

Si ordenamos los datos de las tablas anteriores tenemos:

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
1.-	15.0600	14.72416	3.9500
2.-	15.9333	15.57799	3.8100
3.-	15.8467	15.60267	4.6600
4.-	16.0470	15.68915	4.2600
5.-	15.9670	15.71312	4.1400
6.-	16.0800	15.72142	4.2100
7.-	15.9800	15.72592	4.2300
8.-	16.0870	15.72826	4.3300
9.-	15.9870	15.73281	4.1900
10.-	16.1000	15.74097	4.1000
11.-	16.0067	15.75219	4.5200
12.-	16.0000	15.75360	4.6100
13.-	16.0130	15.75839	4.3600
14.-	16.0067	15.76020	3.8500
15.-	16.0067	15.76020	4.5200
16.-	16.0267	15.77188	4.4800
17.-	16.0267	15.77989	4.5400
18.-	16.1533	15.79308	3.9200
19.-	16.0800	15.83237	4.2100
20.-	16.0870	15.83926	4.3300
21.-	16.2000	15.95052	4.4300
22.-	16.7200	16.34714	4.1100
23.-	16.7667	16.50849	4.5500
24.-	16.8933	16.51658	4.0600
25.-	16.8000	16.54128	4.4300

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
26.-	17.0200	16.64045	4.1800
27.-	17.0430	16.66294	4.2200
28.-	16.9333	16.66376	4.3300
29.-	16.9267	16.66603	3.9100
30.-	16.9470	16.67754	4.1700
31.-	16.9600	16.69034	4.5800
32.-	16.9600	16.69882	4.6600
33.-	16.9930	16.72281	4.3700
34.-	17.0067	16.73629	4.8000
35.-	17.0067	16.74480	4.7900
36.-	17.0200	16.75789	4.1800
37.-	17.0430	16.78054	4.2200
38.-	17.0800	16.80849	4.4200
39.-	17.1000	16.83666	4.5200
40.-	17.3270	16.94061	4.1400
41.-	17.4670	17.07749	4.1900
42.-	17.4933	17.10320	3.7200
43.-	17.8930	17.49399	4.3700
44.-	17.7800	17.50619	4.7200
45.-	17.9733	17.57250	3.8000
46.-	17.8730	17.58882	4.1600
47.-	17.8930	17.61745	4.3700
48.-	17.9070	17.62228	4.3100
49.-	18.0530	17.65042	4.0400
50.-	18.0530	17.65042	4.2800

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
51.-	17.9470	17.66164	4.3400
52.-	17.9800	17.69412	4.6700
53.-	17.9867	17.70071	4.7000
54.-	17.9800	17.70311	4.7200
55.-	17.9867	17.70970	4.7000
56.-	17.9933	17.71620	4.1500
57.-	18.0000	17.72280	4.7300
58.-	18.0470	17.76005	4.4400
59.-	18.0530	17.77498	4.2800
60.-	18.1000	17.82126	4.4800
61.-	18.4130	18.00239	4.3700
62.-	18.8533	18.43287	3.8000
63.-	18.7800	18.49079	4.6800
64.-	18.9333	18.51079	4.5500
65.-	18.8800	18.57981	4.0900
66.-	18.9070	18.60638	4.2200
67.-	18.9200	18.62863	4.9200
68.-	18.9330	18.64143	4.5500
69.-	18.9600	18.65854	4.6000
70.-	18.9670	18.66542	4.3400
71.-	18.9600	18.66802	4.6000
72.-	19.1000	18.67407	4.2000
73.-	19.0270	18.72447	4.5800
74.-	19.1000	18.80586	4.2000
75.-	19.1000	18.80586	4.5100

	Conc. muestra ng/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
76.-	19.4330	18.99964	4.2700
77.-	19.9333	19.48879	3.9500
78.-	19.9400	19.49534	4.3100
79.-	19.8530	19.53734	4.2800
80.-	19.8870	19.57080	4.3600
81.-	20.0470	19.59995	4.4100
82.-	19.9600	19.64264	4.9200
83.-	19.9667	19.64923	4.7300
84.-	19.9600	19.65262	4.9200
85.-	19.9800	19.66232	4.5700
86.-	19.9800	19.67231	4.8100
87.-	20.0070	19.68889	4.4000
88.-	20.0000	19.69200	4.7300
89.-	20.0470	19.73828	4.4100
90.-	20.0600	19.75108	4.3900
91.-	20.2130	19.76225	4.1700
92.-	20.5000	20.18430	4.7400
93.-	20.7870	20.32345	4.6400
94.-	20.8933	20.42738	3.9300
95.-	20.9270	20.46033	4.3200
96.-	20.7870	20.46688	4.6400
97.-	20.8733	20.55185	5.0400
98.-	21.0600	20.59036	4.6700
99.-	20.9270	20.60472	4.3200
100.-	20.9400	20.60705	4.8600

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
101.-	20.9400	20.61752	4.6900
102.-	20.9600	20.62674	4.3100
103.-	20.9730	20.63953	4.3000
104.-	20.9933	20.65951	4.9200
105.-	20.9933	20.66971	4.9600
106.-	21.2130	20.73995	4.1900
107.-	21.1000	20.76451	4.4800
108.-	21.1000	20.77506	4.6800
109.-	21.2000	20.87352	4.6400
110.-	21.6800	21.19654	4.0100
111.-	21.7670	21.28160	4.2300
112.-	21.7730	21.28746	4.6000
113.-	21.7670	21.43179	4.2300
114.-	21.7730	21.43770	4.6000
115.-	21.8133	21.47738	4.8900
116.-	21.9800	21.48985	4.5500
117.-	21.8530	21.50554	4.2300
118.-	21.9000	21.56274	4.5800
119.-	21.9530	21.60395	4.5200
120.-	21.9730	21.62363	4.5800
121.-	21.9800	21.63052	4.7900
122.-	22.1330	21.63943	4.2600
123.-	21.9800	21.64151	4.9500
124.-	22.0000	21.65020	4.6700
125.-	22.0000	21.66120	4.7700

	Conc. muestra mg/n.l disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
126.-	22.0000	21.66120	4.8600
127.-	22.0200	21.66988	4.4800
128.-	22.1000	21.75966	4.5600
129.-	22.7530	22.24561	4.4400
130.-	22.7670	22.25930	4.3000
131.-	22.8270	22.31796	4.8100
132.-	22.7670	22.41639	4.3000
133.-	22.8000	22.44880	5.1100
134.-	22.9667	22.45454	4.2200
135.-	22.8270	22.47546	4.8100
136.-	22.8530	22.48964	4.4700
137.-	22.8667	22.51455	4.9500
138.-	22.9130	22.54868	4.5100
139.-	22.9470	22.58214	4.3700
140.-	23.1330	22.61713	4.6100
141.-	23.0133	22.64739	4.9100
142.-	23.0200	22.65398	4.7200
143.-	23.0133	22.65889	4.9100
144.-	23.0200	22.66549	5.0500
145.-	23.0530	22.68646	4.7300
146.-	23.2000	22.84272	4.6900
147.-	23.3200	22.94921	4.5200
148.-	23.6730	23.14509	4.6500
149.-	23.6870	23.15878	4.5900
150.-	23.7330	23.20375	4.8900

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
151.-	23.6730	23.30844	4.6500
152.-	23.7330	23.36751	4.6900
153.-	23.8270	23.44815	4.5500
154.-	24.0270	23.49120	4.6100
155.-	23.8730	23.49342	4.7200
156.-	23.8870	23.50720	4.8400
157.-	23.9130	23.53278	4.8800
158.-	23.9733	23.60411	5.1300
159.-	24.1533	23.61468	4.0700
160.-	24.0000	23.61840	5.0700
161.-	23.9933	23.62380	4.4400
162.-	24.0000	23.63040	5.0700
163.-	24.0000	23.63040	5.1700
164.-	24.2000	23.82732	4.8100
165.-	24.3667	23.97927	4.9800
166.-	24.3667	23.99145	5.1600
167.-	24.9800	24.42295	4.9100
168.-	24.8600	24.46473	4.9000
169.-	24.9530	24.55625	5.0800
170.-	25.1200	24.55982	4.0300
171.-	25.1200	24.55982	4.6200
172.-	24.9800	24.59531	4.9100
173.-	25.0000	24.60250	4.8100
174.-	25.0000	24.61500	5.0900
175.-	25.0267	24.64129	5.3000

	Conc. muestra mg/ml disolvente	Conc. real muestra mg/ml disolvente	Conc. mg/ml solución
176.-	25.0533	24.66745	4.8400
177.-	25.1000	24.71346	4.4900
178.-	25.1200	24.73315	4.6200
179.-	25.4200	25.01582	5.1800
180.-	25.4200	25.02853	5.1800
181.-	25.7800	25.20511	4.6500

$N = 181$

Gráfica N^o 5

pendiente = 0.06384

ordenada al origen = 3.244649

correlación = 0.563233

$\bar{S} = 19.98410$

$\bar{P} = 4.52044$

$\sqrt{S} = 2.88015$

$\sqrt{P} = 0.32645$

Varianza de S = 8.24942

Varianza de P = 0.10598

Cálculos:

Datos: pendiente = 0.06384

Fórmula: % de impureza = 100 x m

% de impureza = 100 x 0.06384

% de impureza = 6.384

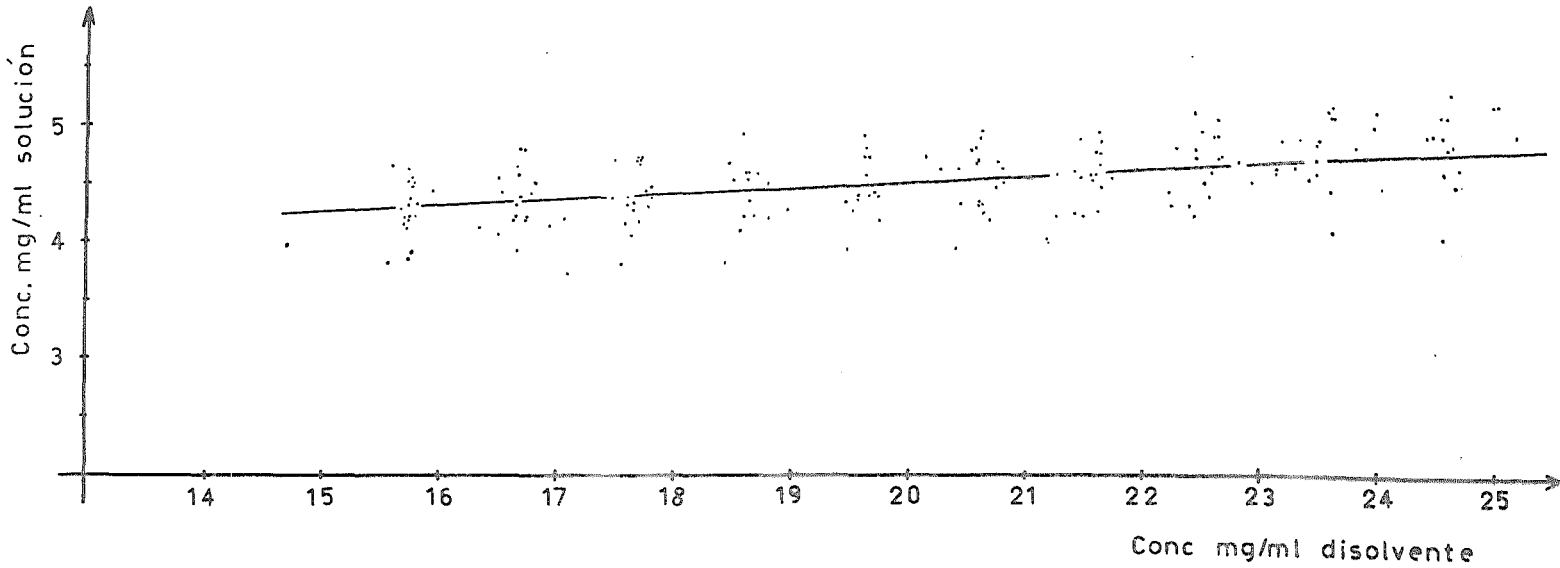
% de pureza = (100) - (100 x m)

% de pureza = (100) - (6.384)

% de pureza = 93.616

ETANOL ABSOLUTO

Gráfica Conc. mg/ml solución Vs. Conc. mg/ml disolvente



Gráfica N° 5

B).~ Determinación de Succinato de cloramfenicol y de
Pirrolidin metil tetraciclina en SENUCLICLIN.

B.1. Método analítico para Succinato de cloramfenicol.

B).- Determinación de Succinato de cloramfenicol y de Pirroli
din metil tetraciclina en SENOCICLIN.

B.1. Método analítico para Succinato de cloramfenicol.

REACTIVOS:

Nitrito de sodio acuoso al 5 %.

Sulfamato de amonio acuoso al 5 %.

Diclorhidrato de N-(1 naftil) etilendiamino acuoso al 0.5 %.

Hidrosulfito de sodio acuoso al 2,5 %.

Hidróxido de sodio 0.1 N.

Acido clorhídrico concentrado.

Metanol.

MATERIAL:

Pipetas volumétricas de 1 ml.

Pipetas volumétricas de 2 ml.

Pipetas volumétricas de 5 ml.

Matraces volumétricos de 100 ml.

Recipiente para baño maria.

Cronómetro.

Preparación de la muestra:

En un matraz volumétrico de 100 ml. colocar aproximadamen-
te 30.0 mg. de Succinato de cloramfenicol, adicionar 50 ml. -

agua y agitar hasta completa disolución y finalmente completar a volumen con agua.

Procedimiento:

En un matraz volumétrico de 100 ml. colocar 1 ml. de la solución anterior, adicionar 5 ml. de hidróxido de sodio 0.1 N. Colocar el matraz en un baño de agua hirviendo y dejar durante 15 min., enfriar, y dejar estabilizar a temperatura ambiente, adicionar 2 ml. de hidrosulfito de sodio y dejar reposar durante 15 min. e inmediatamente después adicionar 1 ml. de nitrito de sodio y 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado.

Después de 3-5 min. adicionar 2 ml. de sulfamato de amonio. Después de otros 3-5 min., durante los cuales el matraz es agitado ocasionalmente, aplicar una corriente de aire para eliminar los vapores nitrosos. Adicionar al matraz 1 ml. de diclorhidrato de N-(1 naftil) etilendiamino, 25 ml. de metanol y suficiente agua para hacer 100 ml. Después de 2 horas - medir la Absorbancia en celdas de 1 cm. a una longitud de onda de 553 ± 2 nm. en un espectrofotómetro adecuado. Hacer un blanco en las mismas condiciones substituyendo el ml. de muestra por 1 ml. de agua.

CALCULOS:

Fórmula: $A = a \times \lambda \times c$

En donde: A = Absorbancia.

a = Absortividad o coeficiente de extinción.

λ = Longitud de onda = 553

c = Concentración en gramos.

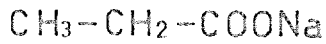
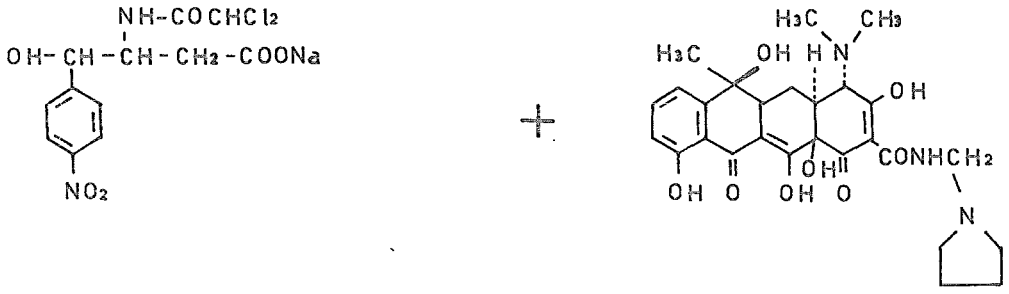
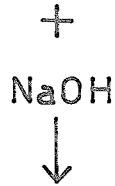
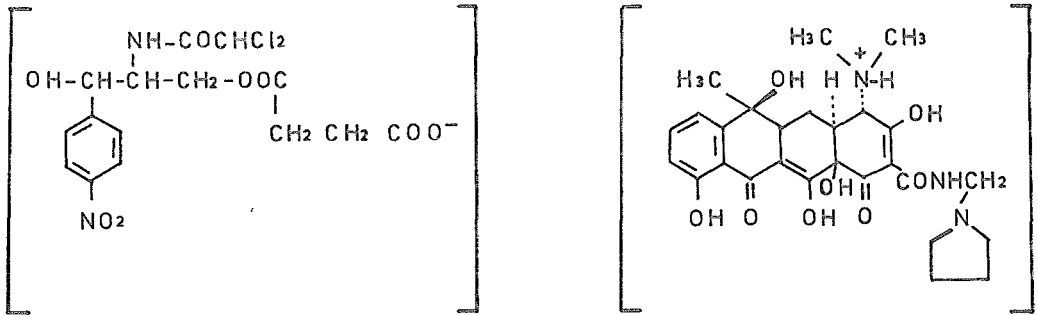
Si despejamos "a" de la fórmula anterior nos queda:

$$a = \frac{A}{\lambda \times c}$$

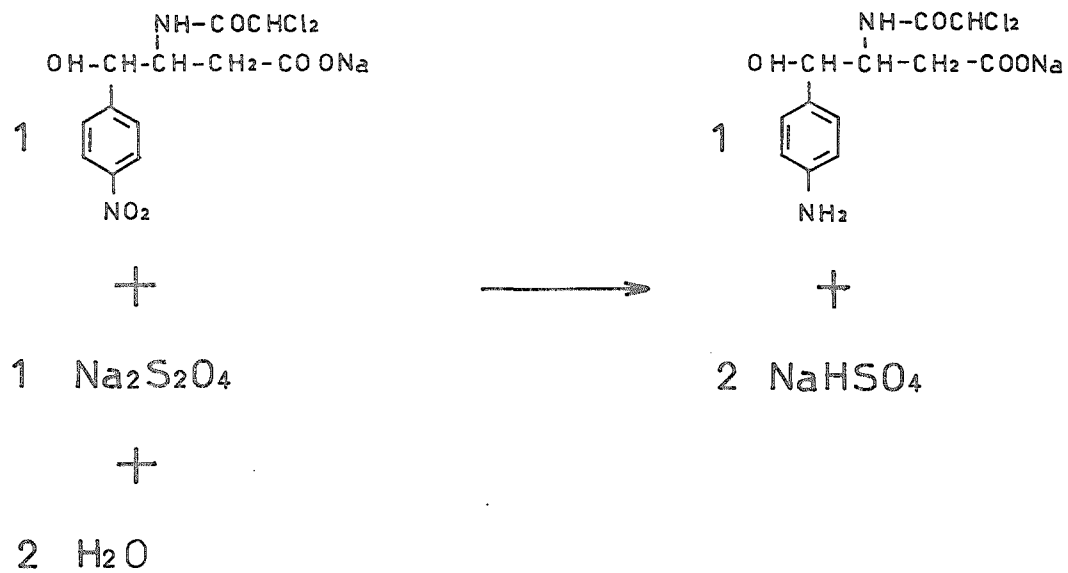
NOTA* Todos los reactivos tienen que ser preparados inmediatamente antes de usarse.

B.1.1. Reacción del método analítico.

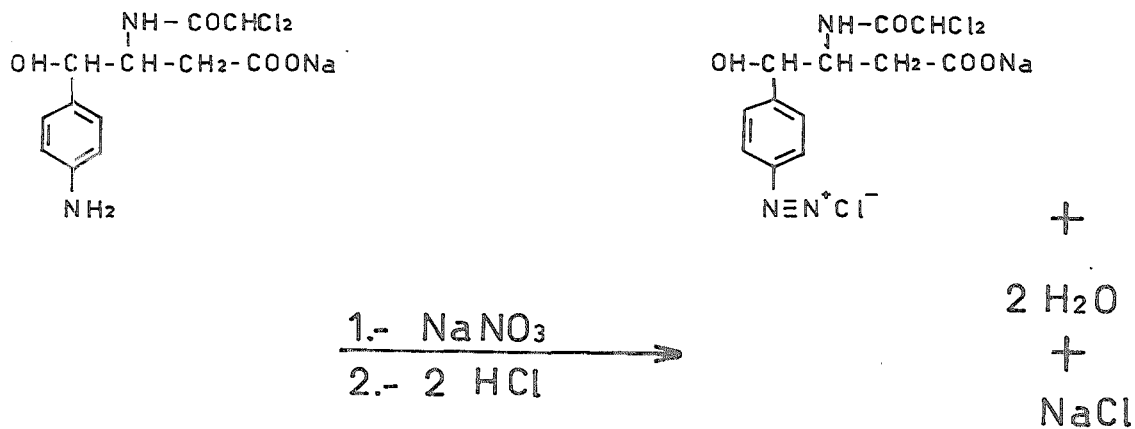
Primer paso



Segundo paso



Tercer paso

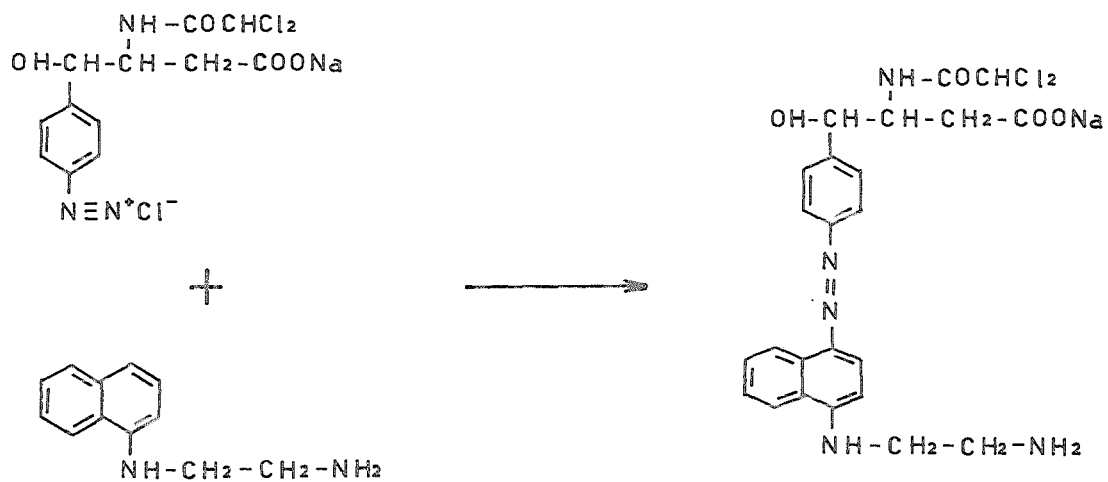


Cuarto paso

Para eliminar el exceso de ácido nitroso producido en la reacción usamos sulfamato de amonio.



Quinto paso



B.1.2. Coeficiente de absorbtividad o de extinción.

B. 1. 2. Coeficiente de Absortividad o extinción.

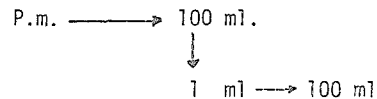
Succinato de cloramfenicol (S. C.)

	Peso muestra teórico mg.	Peso muestra real mg.	Conc. final ug/ml	Absorbancia	Conc. final corregida ug/ml	Absorbancia corregida	a
1.-	33.00	32.2641	3.22641	0.358, 0.353, 0.360 = 0.357	3.0000	0.3319	200.0603
2.-	30.40	29.7221	2.97221	0.315, 0.315, 0.322 = 0.317	3.0000	0.3200	192.8873
3.-	31.30	30.6020	3.06020	0.322, 0.325, 0.325 = 0.324	3.0000	0.3176	191.4406
4.-	30.00	29.9777	2.99777	0.312, 0.308, 0.304 = 0.308	3.0000	0.3082	185.7746
5.-	32.50	31.7752	3.17752	0.314, 0.316, 0.315 = 0.315	3.0000	0.2974	179.2646
6.-	32.40	31.6775	3.16775	0.318, 0.318, 0.318 = 0.318	3.0000	0.3012	181.5551
7.-	33.00	32.2641	3.22641	0.356, 0.355, 0.360 = 0.357	3.0000	0.3319	200.0603
8.-	43.00	42.9777	4.29777	0.435, 0.445, 0.438 = 0.439	3.0000	0.3064	184.6896
9.-	30.00	29.9777	4.99777	0.308, 0.306, 0.308 = 0.307	3.0000	0.3072	185.1718
10.-	30.40	29.7221	2.97221	0.315, 0.320, 0.320 = 0.318	3.0000	0.3210	193.4900
11.-	29.80	29.1355	2.91355	0.298, 0.298, 0.298 = 0.298	3.0000	0.3068	184.9307
12.-	30.60	29.9176	2.99176	0.314, 0.314, 0.314 = 0.314	3.0000	0.3149	189.8131

FORMULA: $A = a \times \lambda \times c$
 En donde: A = Absorbancia.
 a = Coeficiente de absortividad o extinción.
 λ = Longitud de onda = 553
 c = Concentración en gramos.

$\bar{A} = 0.31370$ $\bar{a} = 189.0948$
 $\bar{V} = 0.01120$ $\bar{V} = 6.7207$
 E.s. = 0.00320 E.s. = 1.9401
 I.c. = 0.00704 I.c. = 4.2632
 L.i. = 0.30666 L.i. = 184.8266
 L.s. = 0.32074 L.s. = 193.3630

$$a = \frac{A}{\lambda \times c} = \frac{0.3137}{(553)(3 \times 10^{-5})} = 189.0898$$



Conc. final 3 ug/ml.

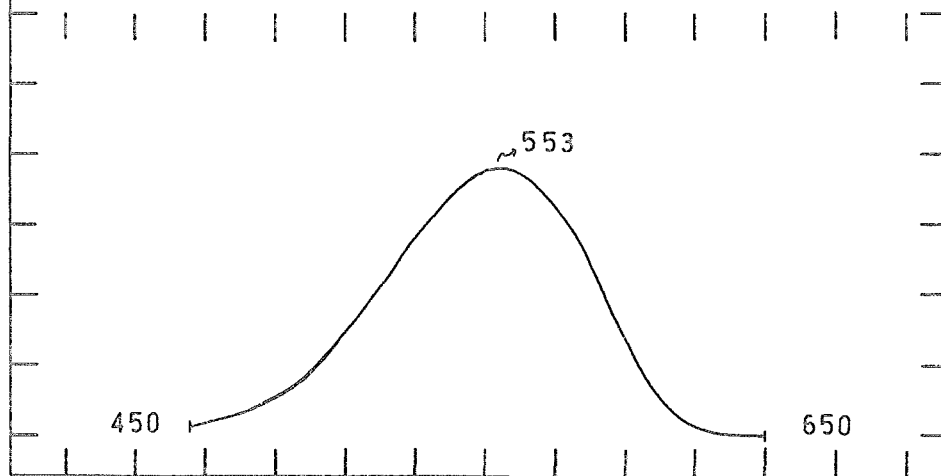
B.1.3. Curva de absorción al espectro.

SUCCINATO DE CLORAMFENICOL

CURVA DE ABSORCION AL ESPECTRO

VELOCIDAD DE LA CARTA 1 in/min

CURVA CORRIDA DE 650-450 nm



B.1.4 Gráfica de Absorbancia Vs. Concentración.

B.1.4. Gráfica de Absorbancia Vs. Concentración.

Para realizar la gráfica se utilizan los mismos reactivos y material que se menciona en la parte B.1..

Preparación de la muestra:

En un matraz volumétrico de 200 ml. colocar aproximadamente 30.0 mg. de Succinato de cloramfenicol adicionar 50 ml. de agua y agitar hasta completa disolución y finalmente completar a volumen con agua.

Procedimiento:

En cuatro matraces volumétricos de 100 ml. colocar 1 ml., 2 ml, 3 ml, y 4 ml de la solución anterior respectivamente y continuar con el procedimiento desde donde dice adicionar 5 - ml de hidróxido de sodio ... en la parte B.1.

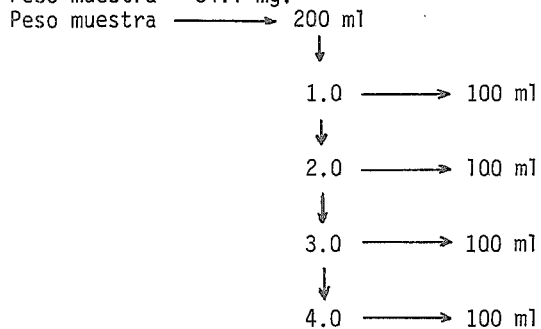
Los resultados se encuentran en la siguiente tabla:

SUCCINATO DE CLORAMFENICOL

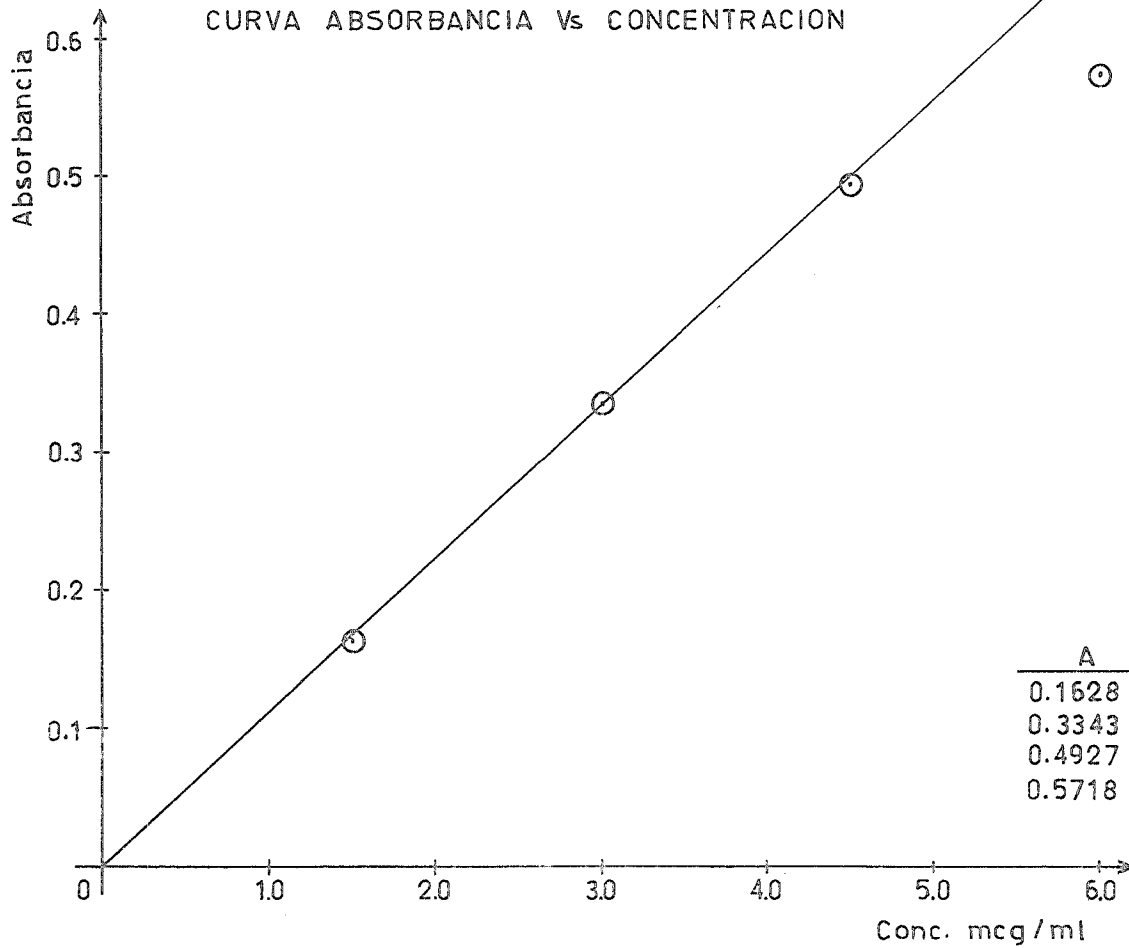
B. 1. 4. GRAFICA DE ABSORBANCIA Vs. CONCENTRACION

	Vol de muestra	mg. en la muestra	conc. final ug/ml	Absorbancia	conc. final corregida ug/ml	Absorbancia corregida.
1.-	1.0 ml	0.1705	1.705	0.185	1.5000	0.1628
2.-	2.0 ml	0.3410	3.410	0.380	3.0000	0.3343
3.-	3.0 ml	0.5115	5.115	0.560	4.5000	0.4927
4.-	4.0 ml	0.6820	6.820	0.650	6.0000	0.5718

Peso muestra = 34.1 mg.



SUCCINATO DE CLORAMFENICOL
CURVA ABSORBANCIA vs CONCENTRACION



B.1.5. Determinación de Succinato de cloramfenicol en
SENOCICLIN (Mat. prima).

B. 1. 5

DETERMINACION DE SUCCINATO DE CLORAMFENICOL EN SENCICLIN (Mat. Prima).

Lote	Humedad	Peso muestra Téorico mg.	Peso muestra real mg.	Absorbancia	mg. encontrados	% S. C.
34427014	1.18 %	99.90	98.7212	0.466	44.5649	45.14
34428003	2.41 %	100.50	98.0780	0.454	43.4172	44.27
34428005	1.71 %	99.90	98.1917	0.464	44.3736	45.19
34428007	2.13 %	119.20	116.6610	0.568	54.3194	46.56
34428008	2.28 %	120.40	117.6549	0.606	57.9535	49.26
34428008	2.28 %	122.00	119.2184	0.624	59.6748	50.06

$$A = a \times \lambda \times c$$

$$c = \frac{A}{a \times \lambda} \times 100 \times 100 \times 1000$$

C = Concentración

a = Absortividad o coeficiente extinción = 189.0898

A = Absorbancia

 λ = Longitud de onda = 553

$$\% \text{ de SC} = \frac{\text{mg. encontrados}}{\text{peso muestra real}} \times 100$$



B.1.6. Determinación de Succinato de cloramfenicol en
productos que se encuentran en el mercado.

B. 1. 6. DETERMINACION DE SUCCINATO DE CLORAMFENICOL EN PRODUCTOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL MERCADO.

Marca	Humedad	Peso teórico mg.	Peso real mg.	Absorbancia	mg. encontrados.	mg/cápsula mg/fco. vial*	% cápsula % fco. vial.*
Fórmula I	1.620	52.2	51.3544	0.257, 0.229 = 0.2430	46.4775	325.3808	130.14
Fórmula I	1.620	63.1	62.0778	0.323, 0.323 = 0.3230	61.7788	357.7585	143.10
Fórmula I	1.620	88.5	87.0663	0.454, 0.457 = 0.4555	87.1214	353.7175	143.89
Fórmula I	1.620	88.7	87.2531	0.451, 0.451 = 0.4510	86.2607	355.3605	142.14
Fórmula II	0.222	50.3	50.1883	0.256, 0.248 = 0.2520	48.1989	245.9101	98.36
Fórmula II	0.222	60.3	60.1661	0.327, 0.327 = 0.3270	62.5438	266.1792	106.47
Fórmula II	0.222	60.8	60.6650	0.337, 0.338 = 0.3375	64.5521	272.4670	108.99
Fórmula II	0.222	87.6	87.4055	0.448, 0.448 = 0.4480	85.6870	251.0255	100.41
Fórmula III	2.520	61.4	59.8527	0.306, 0.315 = 0.3105	59.3879	1304.6888*	130.46*
Fórmula III	2.520	61.8	60.2426	0.323, 0.323 = 0.3230	61.7788	1348.4302*	134.84*
Fórmula III	2.520	63.9	62.2897	0.327, 0.327 = 0.3270	62.5438	1320.2639*	132.03*
Fórmula III	2.520	81.3	79.2512	0.410, 0.408 = 0.4090	78.2277	1297.9196*	129.79*
Fórmula III	2.520	81.8	79.7386	0.416, 0.416 = 0.4160	79.5675	1312.0620*	131.20*

FORMULAS:

$$\text{mg. encontrados} = \frac{A}{a \times \lambda} \times 200 \times 100 \times 1000$$

$$\text{mg. cápsula} = \frac{A}{a \times \lambda} \times 200 \times 100 \times 1000 \times \frac{P.p.}{P.m.}$$

$$\% \text{ SC/cápsula} = \frac{A}{a \times \lambda} \times 200 \times 100 \times 1000 \times \frac{P.p.}{P.m.} \times \frac{100}{C.t.}$$

A = Absorbancia.

a = Absortividad o coeficiente de extinción = 189.0898

λ = Longitud de onda = 470.

P.p. = Peso promedio.

P.m. = Peso de la muestra.

C.t. = Contenido teórico.

Datos de los productos que se encuentran en el mercado. Estos fueron identificados individualmente como sigue:

FORMULA I

Cada cápsula contiene:

D (-) - treo - p - nitrofenil -

2 - dicloroacetamido -1,3 - propanodiol 0.250 g.

Excipiente c.s.p. una cápsula

peso promedio = 359.49

FORMULA II

Cada cápsula contiene:

Cloramfenicol levógiro 250.0 mg.

peso promedio = 256.06 mg.

FORMULA III

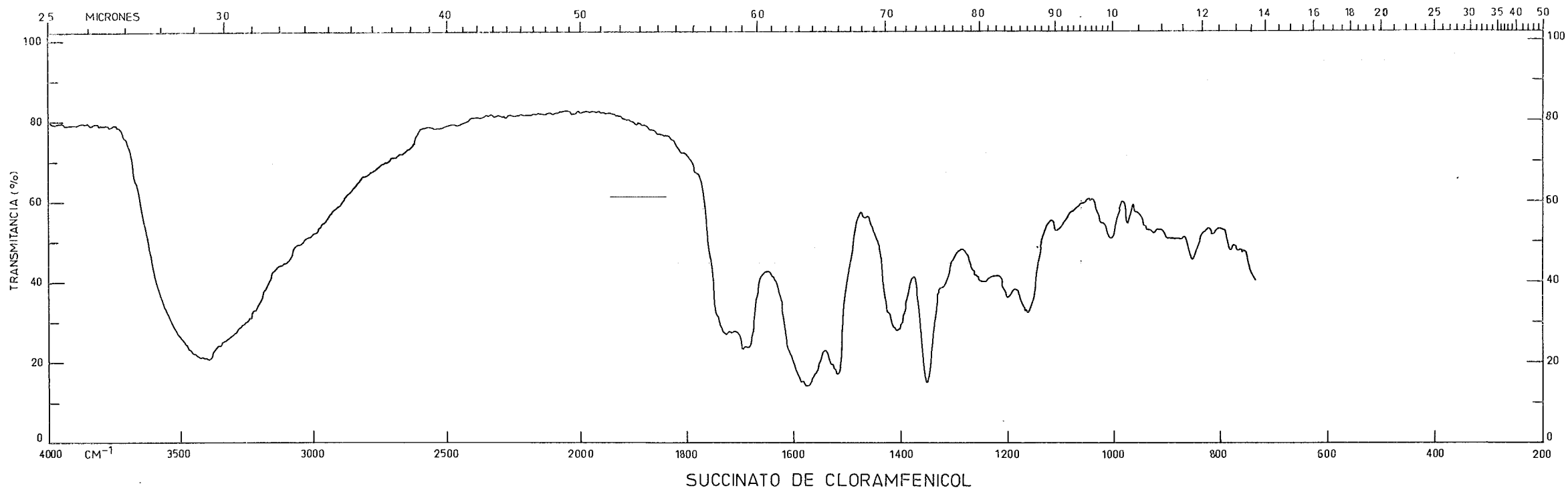
El frasco ampula contiene:

Succinato sódico de cloramfenicol

equivalente a cloramfenicol levógiro 1.0 g.

peso promedio = 1.3149 g.

B.2. Espéctro de I.R. de Succinato de cloramfenicol.



B.3. Método analítico para Pirrolidin metil tetraciclina

B.3. Método analítico para Pirrolidin metil tetraciclina.

REACTIVOS:

Acido perclórico en ácido acético 0.1 N.

Acido acético.

MATERIAL:

Pipetas volumétricas de 2 ml.

Pipetas volumétricas de 5 ml.

Matraces volumétricos de 100 ml.

Cronómetro.

Preparación de la muestra:

En un matraz volumétrico de 100 ml. colocar aproximadamente 50.0 mg. de Pirrolidin metil tetraciclina, adicionar 50 ml de ácido acético y agitar hasta completa disolución y finalmente completar al volumen con ácido acético.

Procedimiento:

En un matraz volumétrico de 100 ml. colocar 5 ml. de la solución anterior, adicionar 2 ml. de ácido perclórico en ácido acético y dejar reposar 10 min., finalmente completar el volumen con ácido acético y leer en un espectrofotómetro adecuado en celdas de 1 cm. a una longitud de onda de 470 nm.. Hacer un blanco en las mismas condiciones substituyendo

los 5 ml. de muestra por 5 ml. de ácido acético.

CALCULOS:

Fórmula: $A = a \times \lambda \times c$

A = Absorbancia.

a = Absortividad o coeficiente de extinción.

λ = Longitud de onda = 470

c = Concentración en gramos.

Si despejamos "a" de la fórmula anterior nos queda:

$$a = \frac{A}{\lambda \times c}$$

B.3.1. Coeficiente de absorptividad o extinción.

B, 3. 1. Coeficiente de Absortividad

Pirrolidin metil tetraciclina (PMT).

	Peso muestra teórico mg.	Peso muestra real	Conc. $\mu\text{g/ml}$	Absorbancia	Conc. final corregida $\mu\text{g/ml}$	Absorbancia corregida	a
1.-	52.50	51.4588	25.7294	0.419, 0.421 = 0.4200	25.0000	0.4081	34.7319
2.-	50.30	49.5857	24.7928	0.404, 0.404 = 0.4040	25.0000	0.4084	34.7574
3.-	50.30	49.5857	24.7928	0.404, 0.408 = 0.4060	25.0000	0.4104	34.9276
4.-	51.30	50.5715	25.2858	0.424, 0.423 = 0.4235	25.0000	0.4187	35.6340
5.-	50.40	49.6843	24.8422	0.403, 0.405 = 0.4040	25.0000	0.4066	34.6043
6.-	50.70	49.9801	24.9900	0.407, 0.407 = 0.4070	25.0000	0.4072	34.6553
7.-	49.40	48.6985	24.3492	0.401, 0.401 = 0.4010	25.0000	0.4117	35.0383
8.-	50.10	49.3886	24.6943	0.408, 0.407 = 0.4075	25.0000	0.4125	35.1064
9.-	50.40	49.6843	24.8422	0.408, 0.404 = 0.4060	25.0000	0.4086	34.7747
10.-	50.90	50.1772	25.0886	0.409, 0.409 = 0.4090	25.0000	0.4076	34.6894
11.-	50.60	49.8815	24.9408	0.409, 0.409 = 0.4090	25.0000	0.4100	34.8936
12.-	49.90	49.1914	24.5957	0.401, 0.399 = 0.4000	25.0000	0.4066	34.6042

FORMULA: $A = a \times \lambda \times c$
 A = Absorbancia
 a = Absortividad o coeficiente de extinción.
 λ = Longitud de onda = 470
 c = Concentración en gramos.

$\bar{A} = 0.40970$ $\bar{a} = 34.86810$
 $\sqrt{A} = 0.00340$ $\sqrt{a} = 0.29120$
 $E.s. = 0.00098$ $E.s. = 0.08406$
 $I.c. = 0.00216$ $I.c. = 0.18490$
 $L.i. = 0.40750$ $L.i. = 34.68320$
 $L.s. = 0.41190$ $L.s. = 35.05300$

$$a = \frac{0.4097}{(470)(2.5 \times 10^{-5})} = 34.8681$$

P.m. = Peso de la muestra.

P.m. \longrightarrow 100 ml.
 \downarrow
 5 ml. \longrightarrow 100 ml.

Conc. final = 25 $\mu\text{g/ml}$.

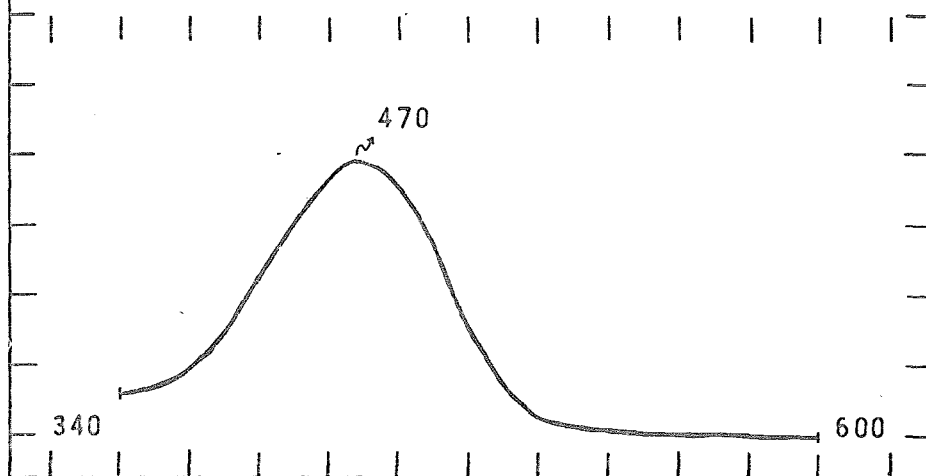
B.3.2. Curva de absorción al espéctro.

PIRROLIDIN METIL TETRACICLINA (PMT)

CURVA DE ABSORCION AL ESPECTRO

VELOCIDAD DE LA CARTA 1 in/min

CURVA CORRIDA DE 600-340 nm



B.3.3. Gráfica de Absorbancia Vs. Concentración.

B.3.3. Gráfica de Absorbancia Vs. Concentración.

Pra realizar la gráfica se utilizan los mismos reactivos y material que se menciona en la parte B.3.

Preparación de la muestra:

Igual que en la parte B.3..

Procedimiento:

En cinco matraces volumétrico de 100 ml. colocar 3 ml, 4 - ml, 5 ml, 6 ml y 7 ml de la solución anterior respectivamente continuar con el procedimiento desde donde dice adicionar 2 - ml de ácido perclórico ... en la parte B.3.

Los resultados se encuentran en la siguiente tabla:

PIRROLIDIN METIL TETRACICLINA (PMT)

B. 3. 3. Gráfica Absorbancia Vs. Concentración.

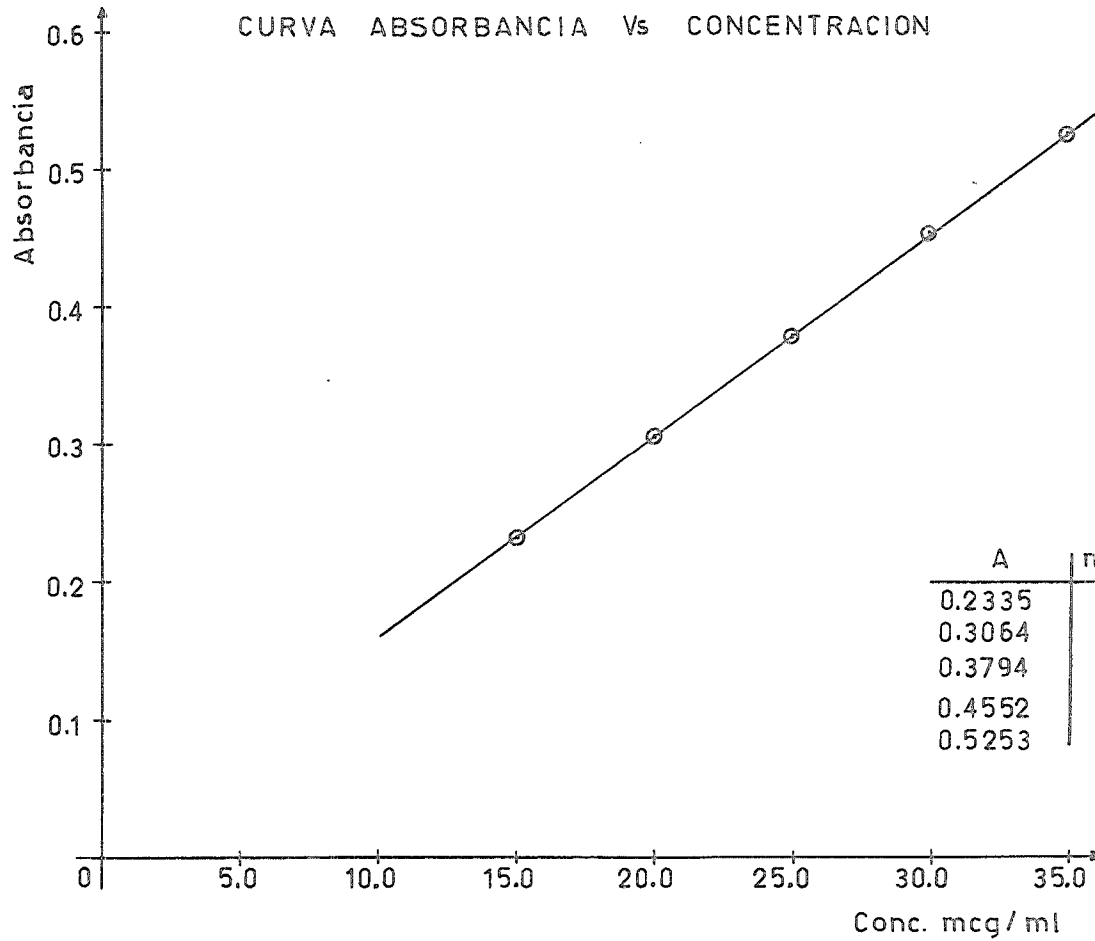
	Vol. de muestra	mg. en la muestra	Conc. final en ug/ml	Absorbancia	Conc. final corregida ug/ml	Absorbancia corregida
1.-	3.0 ml	1.542	15.42	0.240	15.00	0.2335
2.-	4.0 ml	2.056	20.56	0.315	20.00	0.3064
3.-	5.0 ml	2.570	25.70	0.390	25.00	0.3794
4.-	6.0 ml	3.084	30.84	0.468	30.00	0.4552
5.-	7.0 ml	3.598	35.98	0.540	35.00	0.5253

Peso muestra = 51.4 mg.

Peso muestra → 100 ml.

- ↓
 3.0 → 100 ml.
 4.0 → 100 ml.
 5.0 → 100 ml.
 6.0 → 100 ml.
 7.0 → 100 ml.

PIRROLIDIN METIL TETRACICLINA (PMT)
CURVA ABSORBANCIA Vs CONCENTRACION



B.3.4. Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina
en SENOCICLIN (Mat. prima)

B. 3. 4. DETERMINACION DE PIRROLIDIN METIL TETRACICLINA EN SENOCICLIN (MAT. PRIMA)

Lote	Humedad	Peso muestra teórico mg.	Peso muestra real mg	Absorbancia	mg. encontrados	% de PMT.
34428003	2.41 %	100.70	98.2731	0.395, 0.395 = 0.3950	48.2060	49.05
34428005	1.71 %	101.10	99.3712	0.402, 0.402 = 0.4020	49.0603	49.37
34428007	2.13 %	99.70	97.5764	0.412, 0.412 = 0.4120	50.2807	51.53
34428007	2.13 %	99.60	97.4785	0.411, 0.411 = 0.4110	50.1586	51.46
34428008	2.28 %	99.60	97.3291	0.402, 0.402 = 0.4020	49.0603	50.41
34428008	2.28 %	101.10	98.7949	0.406, 0.410 = 0.4080	49.7925	50.40
34427014	1.18 %	100.30	99.1165	0.412, 0.413 = 0.4125	50.3417	50.79

FORMULA : $A = a \times \lambda \times c$

$$c = \frac{A}{a \times \lambda} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000$$

En donde ; c = concentración

a = Absortividad o coeficiente de extinción = 34.8681.

A = Absorbancia.

λ = Longitud de onda = 470.

$$\% \text{ de PMT} = \frac{\text{mg. encontrados}}{\text{Peso muestra real}} \times 100$$

8.3.5. Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina
en productos que se encuentran en el mercado.

B. 3. 5.

DETERMINACION DE P.M.T. EN PRODUCTOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL MERCADO.

Marca	Peso muestra en mg.	Absorbancia	mg. encontrados	mg. cápsula	% de PMT/cápsula.
Fórmula A	145.70	0.372, 0.372 = 0.3720	45.3990	113.5068	90.80
Fórmula A	145.70	0.375, 0.375 = 0.3750	45.7652	114.4224	91.54
Fórmula B	73.20	0.399, 0.399 = 0.3990	48.6941	245.2333	98.09
Fórmula B	73.00	0.403, 0.398 = 0.4005	48.8772	246.7294	98.69

FORMULAS:

$$\text{mg. encontrados} = \frac{A}{a \times \lambda} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000$$

$$\text{mg./cápsula} = \frac{A}{a \times \lambda} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000 \times \frac{P.p.}{P.m.}$$

$$\% \text{ PMT/cápsula} = \frac{A}{a \times \lambda} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000 \times \frac{P.p.}{P.m.} \times \frac{100}{C.t.}$$

A = Absorbancia.

a = Absortividad o coeficiente de extinción. = 34.8681

λ = Longitud de onda = 470.

P.p = Peso promedio.

P.m = Peso de la muestra.

C.t. = Contenido teórico.

Datos de los productos que se encuentran en el mercado. Estos fueron identificados individualmente como sigue:

FORMULA A

Cada cápsula contiene:

Cloramfenicol levógiro 125.0 mg.

Clorhidrato de tetraciclina 125.0 mg.

Excipiente c.b.p. una cápsula

Lote 942-11

Caducidad 27 junio 1981

peso promedio = 364.28 mg.

FORMULA B

Cada cápsula contiene:

Clorhidrato de tetraciclina 250.0 mg.

Excipiente c.b.p. una cápsula

Lote EC 807

Caducidad 7 abril 1980

peso promedio = 368.65 mg.

B.3.6. Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina
en SENOCICLIN (Producto terminado).

B. 3. 6. DETERMINACION DE PIRROLIDIN METIL TETRACICLINA EN SENOCICLIN (Prod. Terminado)

Lote	Peso muestra	Absorbancia	mg. encontrados	% de PMT
578 K04	100.00	0.396, 0.396 = 0.3960	48.3280	48.33
14	100.30	0.411, 0.416 = 0.4135	50.4637	50.31
49A	100.50	0.402, 0.407 = 0.4045	49.3654	49.12
49B	100.40	0.361, 0.361 = 0.3610	44.0566	43.88
49C	99.50	0.352, 0.352 = 0.3520	42.9582	43.18
49D	99.50	0.343, 0.343 = 0.3430	41.8599	42.07

FORMULAS:

$$A = a \times \lambda \times c$$

$$c = \frac{A}{a \times \lambda} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000$$

c = Concentración = mg. encontrados.

A = Absorbancia.

a = Absortividad o coeficiente de extinción = 34.8681.

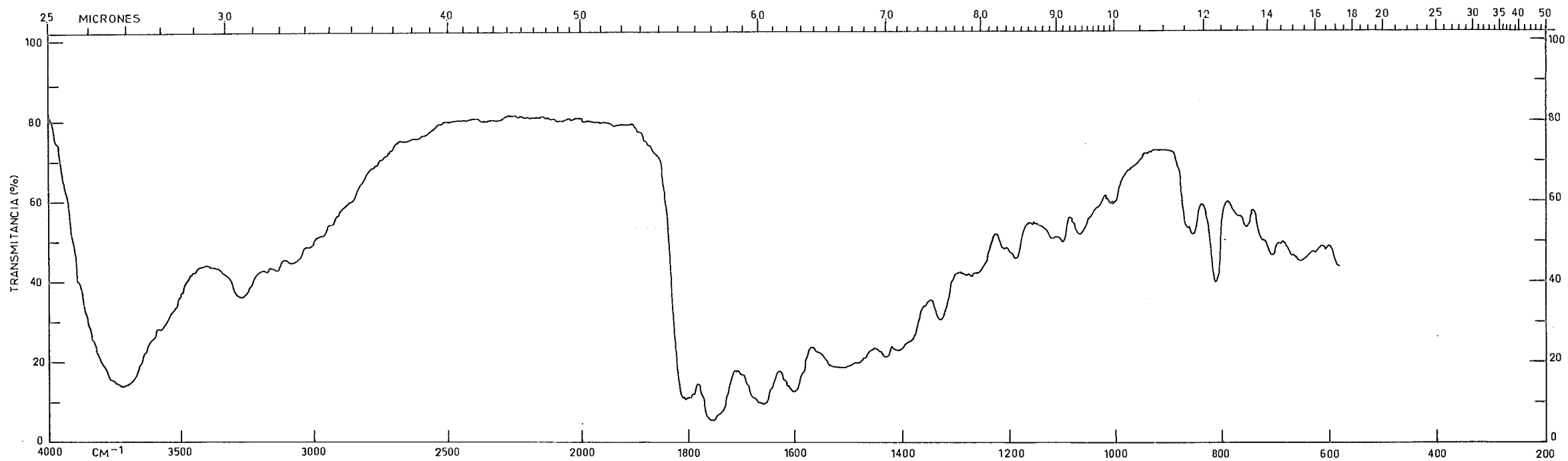
λ = Longitud de onda = 470

$$\% \text{ de PMT} = \frac{\text{mg. encontrados.}}{\text{Peso muestra}} \times 100$$

Nota* En el caso del lote 49 la letra A significa que el polvo es más claro que B y así sucesivamente.

Esto hace notar que el color también indica que el producto se encuentra degradado.

B.4. Espéctro de I.R. de Pirrolidin metil tetraciclina.



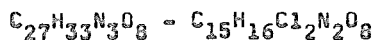
PIRROLIDIN METIL TETRACICLINA

c).- Método analítico para SENOCICLIN.

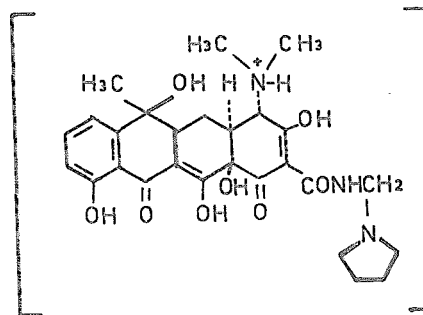
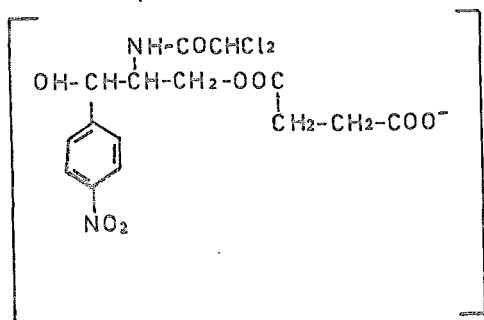
C).- Método analítico para SENCICLIN.

SENCICLIN.

Acido succínico α - ester con D(-) trece 2,2, dicloro - N [2 hidroxi- α -(hidroximetil)-p-nitrofenil] acetamida compuesto con 4-(dimetil amino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a octahidro 3,6,10,12,12a pentahidroxi-6-metil 1,11 dioxo -N-(1 - piperolidinmetil)-2- naftacencarboxamida.



950.79



El SENCICLIN es un compuesto equimolecular obtenido de la salificación de monosuccinato de cloramfenicol con piperolidin metil tetraciclina. Este se ajusta a las normas del F.D.A. concernientes a antibióticos.

Descripción.- Polvo amarillo claro brillante, sabor amargo, olor característico, se descompone entre 140 y 144°C produciéndose una coloración café, es también descompuesto por la luz.

Solubilidad.- Muy soluble en agua; poco soluble en alcohol prácticamente insoluble en éter, ligroina, hexano.

Humedad.- No debe ser mayor del 3 % calculado por Karl Fisher.

pH.- Una solución al 1 % esta entre 5.5 y 7.5 %.

Toxicidad.- Colocar en un matraz aferado de 50 ml. estéril 100.0 mg. de SENOCICLIN perfectamente pesados y disolver -- con 25 ml. de agua destilada estéril y finalmente completar a volumen con agua destilada estéril.

Injectar 0.5 ml. de la solución anterior en la vena de la cola a 5 ratones.

No debe ocurrir ningún caso de mortandad dentro de las 48 horas a partir de la inyección.

Pirógenos.- Colocar en un matraz volumétrico de 25 ml. estéril libre de pirógenos 125.0 mg. de SENOCICLIN y disolver -- con 10 ml. de agua estéril apirógena y finalmente completar a volumen con agua estéril apirógena.

Injectar por vía intravenosa 1 ml/Kg de peso de la solución anterior a 3 conejos de 1.8 a 2.2 Kg de peso.

Ningún conejo debe presentar aumento de temperatura de más de 0.6 grados y la suma total de los aumentos de temperatura de los tres conejos no deben presentar un valor más de 1.4 grados.

Esterilidad.- Realizar todas las operaciones en campana de flujo laminar.- Disolver 5.0 g. de SENOCICLIN en 50 ml. de agua estéril y filtrar la solución en vacío a través de un filtro Millipore, utilizando membrana Millipore de 0.45 a 0.47 μ m.

Se lava la membrana con 1000 ml. de agua destilada estéril, y se corta en 3 partes. Estas 3 partes se colocan en 3 probetas conteniendo respectivamente, caldo de triptosa fosfato, medio fluido de Sabourau y medio fluido de Tieglicolato.

Incubar las probetas que contienen caldo de triptosa fosfato y medio fluido de Tieglicolato a 32°C durante algunos 7 días y la probeta con medio líquido de Sabourau a 26°C durante igual tiempo.

Las probetas se deben de encontrar libres de hongos y bacterias respectivamente.

Substancias de tipo histamínico.- Animal de prueba: Usar gatos adultos machos sanos o hembras no preñadas, con un peso no menor de aproximadamente 2.5 Kg.

Preparación del estándar de histamina; Usar diclorhidrato de histamina estándar de referencia U.S.P..

Preparar una solución en agua destilada estéril que contenga el equivalente a 1.0 mcg. de histamina base por ml. de agua destilada.

Preparación de la solución problema: Colocar en un matraz volumétrico de 25 ml. 100.0 mg de SENOCICLIN y disolver - en 10 ml. de solución fisiológica y finalmente completar a volumen con más solución fisiológica.

Procedimiento.- Determinar el peso del animal y ponerlo bajo anestesia general por medio de una inyección intraperitoneal de Cloralosa. Quirúrgicamente exponer la arteria caotida y separar ésta completamente de todas las estructuras circundantes, incluyendo el nervio vago. Insertar una cánula conectada a un manómetro arreglado para hacer un registro continuo de la presión sanguínea. Quirúrgicamente - exponer la vena femoral. Encender el registrador del quimógrafo y revisar los trazos para amplitud de trazo y estabilidad de presión. Determinar la sensibilidad del animal - por medio de una inyección en la vena femoral de soluciones estándar de histamina. Hacer las inyecciones a intervalos no menores de 5 min. usando dosis de 0.05, 0.1 y 0.15 mcg. de histamina base por Kg. del animal. Repetir estas - inyecciones, descartando la primera serie de lecturas hasta que las lecturas sean relativamente uniformes. El descenso en la presión sanguínea dada por 0.1 mcg/Kg de histamina base (no menos de 20 ml. de Hg) es subsecuentemente - utilizada como el estándar en las muestras de prueba.

Sucesivamente a intervalos no inferiores de 5 min., inyectar 0.6 ml.Kg de la solución problema 4 veces, intercalando cada vez 0.10 mcg/Kg de histamina base.

Evaluación de resultados.- El problema es satisfactorio si el efecto hipotensivo de éste no es mayor que el efecto hipotensivo obtenido con 0.1 mcg. de histamina base por Kg. de peso.

Contenido de Pirrolidin metil tetraciclina (PMT).- Preparación de la muestra: Colocar aproximadamente 100.0 mg. de - SENCICLIN en un matraz volumétrico de 100 ml. adicionar - 50 ml. de ácido acético y agitar hasta completa disolución finalmente completar a volumen con ácido acético.

Procedimiento: Colocar 5 ml. de la solución anterior en - un matraz volumétrico de 100 ml., adicionar 2 ml. de ácido perclórico en ácido acético 0.1 N y dejar reposar 10 min., finalmente completar a volumen con ácido acético y leer al espectrofotómetro a una longitud de onda de 470 nm. contra un blanco hecho con 5 ml. de ácido acético tratado de la - misma manera.

CALCULOS:

Fórmula $A = a \times \lambda \times c$

en donde: A = Absorbancia.

λ = Longitud de onda = 470

c = Concentración en miligramos.

a = Absortividad o coeficiente de extinción =

34.8681

Si despejamos " c " de la fórmula anterior nos queda:

$$c = \frac{A}{a \times \lambda} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000$$

$$c = \frac{A}{34.8681 \times 470} \times \frac{100}{5} \times 100 \times 1000$$

$$\% \text{ de PMT} = \frac{\text{mg. encontrados}}{\text{peso de muestra}} \times 100$$

Contenido de Succinato de cloramfenicol.- Preparación de -
 la muestra: Colocar aproximadamente 100 mg. de SENOCICLIN
 en un matraz volumétrico de 100 ml.. Adicionar 50 ml. de -
 agua destilada y agitar hasta completa disolución finalmen
 te completar a volumen con agua.

Procedimiento: En un matraz volumétrico de 100 ml. colocar
 1 ml. de la solución anterior, adicionar 5 ml. de hidróxi-
 do de sodio 0.1 N. Colocar el matraz en un baño de agua -
 hirviente durante 15 min., enfriar y dejar estabilizar a -
 temperatura ambiente, adicionar 2 ml. de hidrosulfito de -
 sodio acuoso al 2.5 % y dejar reposar 15 min. e inmediata-
 mente después adicionar 1 ml. de nitrito de sodio acuoso -
 al 5 % y 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Después -
 de 3-5 min., adicionar 2 ml. de sulfamato de amonio acuoso
 al 5 %. Después de otros 3-5 min., durante los cuales el -
 matraz es agitado ocasionalmente aplicar una corriente de
 aire para eliminar los vapores nitrosos. Adicionar al ma-
 traz 1 ml. de diclorhidrato de N-(1 naftil) etilendiamino
 acuoso al 0.5 %, 25 ml. de metanol y suficiente agua para
 hacer 100 ml.. Después de 2 horas medir la absorbancia en
 celdas de 1 cm. a una longitud de onda de 553 ± 2 nm en un
 espectrofotómetro adecuado. Contra un blanco hecho con 1 -
 ml. de agua tratado de la misma manera.

CALCULOS:

Fórmula: $A = a \times \lambda \times c$

en donde: A = Absorbancia.

a = Absortividad o coeficiente de extinción =

λ = Longitud de onda = 553

c = Concentración en miligramos.

Si despejamos " c " de la fórmula anterior nos queda:

$$c = \frac{A}{a \times \lambda} \times 100 \times 100 \times 1000$$

$$c = \frac{A}{189.0948 \times 553} \times 100 \times 100 \times 1000$$

% de Succinato de cloramfenicol = $\frac{\text{microgramos encontrados}}{\text{peso de la muestra}} \times 100$

Actividad microbiologica:

Determinación de Pirrolidin metil tetraciclina (P.M.T.).-

Preparación de la cepa: La cepa usada es el Staphylococcus aureus ATCC 6538 P cultivado en el medio N^o 1 durante 12 horas a una temperatura de 32-35^oC., el estrato bacteriano se coloca en un matraz junto con 15 ml. de solución salina T.5. y se diluye adecuadamente de manera que de una transmitancia de 20% a una longitud de onda de 650 nm. 2 ml. de ésta suspensión se inoculan en 100 ml. de medio N^o 3.

Solución estándar: Colocar en un matraz volumétrico de 10 ml. aproximadamente 10 mg. de P.M.T. perfectamente pesados y adicionar 5 ml. de HCl 0.1 N, agitar hasta completa disolución y finalmente completar a volumen con HCl 0.1 N.

Diluir la solución anterior 1:10 con solución amortiguadora de fosfatos pH = 4.5 y esterilizar la solución por filtración a través de una membrana.

De esta solución tomar 1 ml. y llevar a 200 ml. con solución amortiguadora (solución e).

De la solución "e" tomar 15 ml. y completar a 20 ml. con solución amortiguadora (solución d).

De la solución "d" tomar 15 ml. y completar a 20 ml. con solución amortiguadora (solución c).

De la solución "c" tomar 15 ml. y completar a 20 ml. con solución amortiguadora (solución b),

De la solución "b" tomar 15 ml. y completar a 20 ml. con solución amortiguadora (solución a).

Las concentraciones para las soluciones a, b, c, d y e son respectivamente 0.15820325, 0.2109375, 0.28125, 0.375 y 0.5 mcg/ml.. Cada solución representa el 75 % de la presedente.

Solución problema: Colocar en un matraz volumétrico de 10 ml. aproximadamente 18 mg. de SENCICLIN (aproximadamente 10 mg. de P.M.T.) perfectamente pesados y adicionar 5 ml. de HCl 0.1 N, agitar hasta completa disolución y finalmente completar a volumen con más HCl 0.1 N.

Diluir la solución anterior 1:10 con solución amortiguadora de fosfatos pH = 4.5 y esterilizar la solución por filtración a través de una membrana.

De esta solución tomar 1 ml. y llevar a 200 ml. con solución amortiguadora. De esta última dilución tomar 30 ml. y colocarlos en un matraz volumétrico de 50 ml. y completar a volumen con solución amortiguadora (solución r).

Procedimiento: 1 ml. de cada una de las 5 soluciones es-

tándard (a, b, c, d y e) y 1 ml. de la solución problema se colocan en probetas estériles (16 x 160 mm.). A cada una de las probetas se le añade 9 ml. de caldo inoculado. Se colocan en baño maria a 37°C durante 3 horas despues de las cuales se añade a cada probeta 0.5 ml. de formalina diluida - 1:3. Se agitan las probetas y se lee la transmitancia al espectrofotómetro a una longitud de onda de 580 nm.

CALCULOS:

Hacer una curva para el estándar colocando el logaritmo de las concentraciones en las abscisas y los valores de - transmitancia en las ordenadas.

Hacer las correcciones siguientes:

$$Y_L = \frac{3A + 2B + C - E}{5}$$

$$Y_H = \frac{3E + 2D + C - A}{5}$$

En donde: Y_L es el punto corregido para la dosis más baja.
 Y_H es el punto corregido para la dosis más alta.
 A, B, C, D y E son los valores de transmitancia - correspondientes a las 5 concentraciones del estándar (desde el punto más bajo al punto más alto).

$$W = \frac{Y_H - Y_L}{X_H - X_L}$$

En donde: X_H = Logaritmo de la concentración más alta.

X_L = Logaritmo de la concentración más baja.

El título de la solución problema es:

$$P = \frac{Y_U - Y_S}{W} + \log R$$

En donde: Y_U = Valor medio de la transmitancia del problema

Y_S = Valor medio de las cinco concentraciones del estándar.

R = Concentración del problema.

Determinación de Succinato de cloramfenicol.- Preparación - de la cepa: La cepa usada es la Sarcina lutea ATCC 9341.

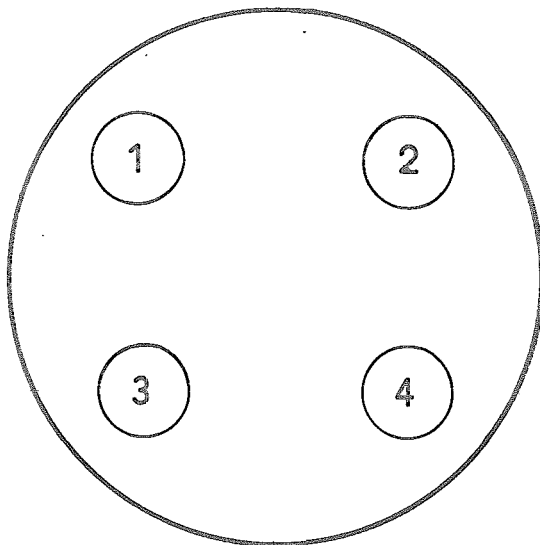
Sembrar la cepa en medio N^o 1 e incubar durante 24 horas a 37^oC, colocar el estrato bacteriano en unos 5 ml. de agua destilada estéril. Ajustar el microorganismo con agua destilada estéril hasta que de una transmitancia de 25 % a una longitud de onda de 580 nm.. Utilizar 4 ml. de esta suspensión para sembrar en 100 ml. de medio N^o 1 (cepa semilla).

Preparación de las placas:- a) Vertir rápidamente sobre cajas petri 21 ml. de medio N^o 11, previamente fundido en autoclave a cada una de 5 cajas por problema, agitando a hogogeneizar la caja con movimientos rotatorios.

Dejar solidificar la capa base y vertir 4 ml. de la cepa semilla a cada una de las cajas que se encuentra a una temperatura de 48 - 50^oC. Agregandolo rápidamente, para evitar la solidificación del medio.

b).- Dejar reposar durante 15 min. y colocar los penicilin-

dos de acuerdo al siguiente esquema:



- 1.- Estándar concentrado.
- 2.- Estándar diluido.
- 3.- Problema diluido.
- 4.- Problema concentrado.

Preparación del estándar.- Colocar en un matraz volumétrico de 25 ml., 25 mg. de Cloramfenicol levógiro U.S.P., adicionar 2 ml. de alcohol etílico de 95 %, se completa a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH = 6 (solución A).

De la solución "A" tomar 6 ml. y colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml. y completar a volumen con solución amortiguadora pH = 6 (solución estándar concentrado).

De la solución "A" tomar 3 ml. y colocarlos en un ma-

matraz volumétrico de 100 ml. y completar a volumen con solución amortiguadora pH = 6 (Solución estándar diluido).

Preparación del problema.- (Hidrólisis química). Colocar - 13.5 mg. de SENCICLIN en una probeta de 20 ml. con tapón - esmerilado, añadir solución amortiguadora amoniacaal a pH = 9.2 hasta completar 10 ml.. Incubar la probeta a 37°C durante 48 horas (solución B).

De la solución "B" tomar 2 ml. y colocarlos en un matraz volumétrico de 10 ml. y completar a volumen con solución - amortiguadora de fosfatos pH = 5.9 (solución problema concentrado).

De la solución "B" tomar 1 ml. y colocarlos en un matraz volumétrico de 10 ml. y completar a volumen con solución - amortiguadora de fosfatos pH = 5.9 (solución problema diluido).

Procedimiento.- Usar 5 cajas por cada problema. Pipetear - 0.2 ml. de cada una de las soluciones anteriores y colocarlas respectivamente como se indica en el esquema anterior.

Incubar de 16-18 horas a una temperatura de 32-37°C y - despues medir los diámetros de cada zona de inhibición.

Estimación de potencia:

Caja N° 1	U_{H1}	U_{L1}	S_{H1}	S_{L1}
Caja N° 2	U_{H2}	U_{L2}	S_{H2}	S_{L2}
Caja N° 3	U_{H3}	U_{L3}	S_{H3}	S_{L3}
Caja N° 4	U_{H4}	U_{L4}	S_{H4}	S_{L4}
Caja N° 5	U_{H5}	U_{L5}	S_{H5}	S_{L5}
	$\leq U_H$	$\leq U_L$	$\leq S_H$	$\leq S_L$

En donde U_H = Es el diámetro de la zona de inhibición del problema concentrado.

U_L = Es el diámetro de la zona de inhibición del problema diluido.

S_H = Es el diámetro de la zona de inhibición del estándar concentrado.

S_L = Es el diámetro de la zona de inhibición del estándar diluido.

ΣU_H = Es la suma de los diámetros del problema -- concentrado.

ΣU_L = Es la suma de los diámetros del problema -- diluido.

ΣS_H = Es la suma de los diámetros del estándar - concentrado.

ΣS_L = Es la suma de los diámetros del estándar - diluido.

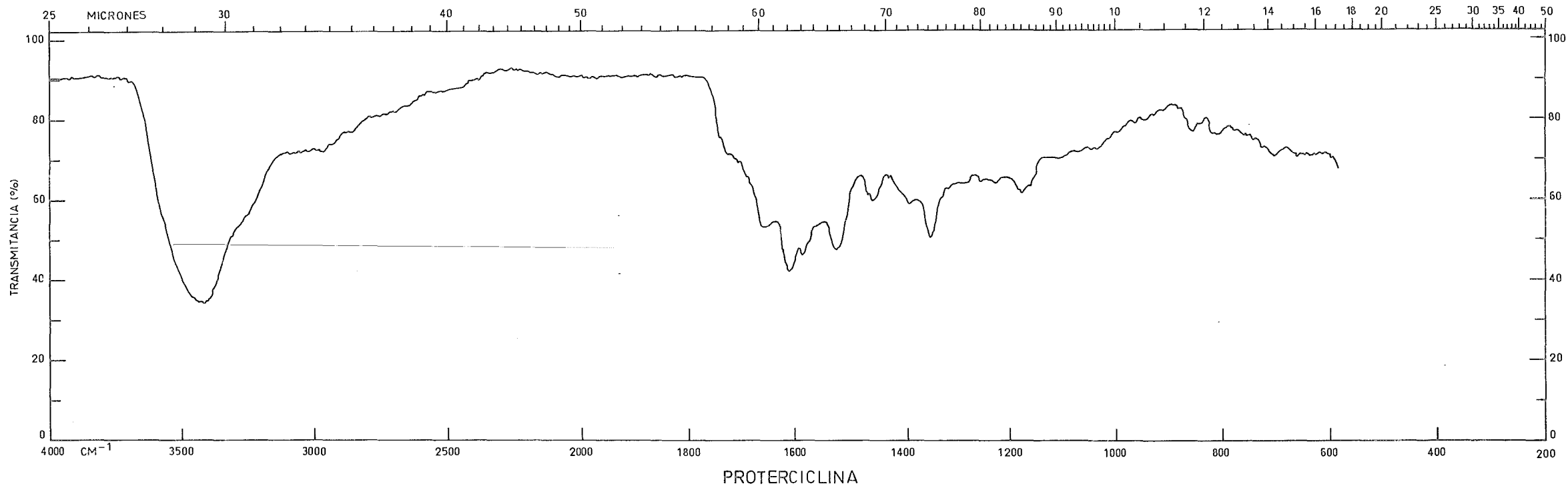
Fórmula:

$$\frac{PU}{PS} = \frac{(\Sigma U_H + \Sigma U_L) - (\Sigma S_H + \Sigma S_L)}{(\Sigma U_H - \Sigma U_L) + (\Sigma S_H - \Sigma S_L)}$$

$$\text{antilog } \frac{PU}{PS} \times \log 4 = \%$$

Cuando la relación $\frac{PU}{PS}$ es negativa se resta a 1.0

Cuando la relación $\frac{PU}{PS}$ es ≥ 0 se busca directamente el antilog. del número $\frac{PU}{PS}$



C.1.1. Estadística de algunas propiedades de SENOCICLIN.

C.1.1. Estadística de algunas propiedades de SENCICLIN

Estadística de pH.

1.- 6.00	13.- 5.80	25.- 6.00
2.- 6.05	14.- 5.75	26.- 6.10
3.- 6.30	15.- 5.85	27.- 5.90
4.- 6.22	16.- 6.00	28.- 6.20
5.- 5.80	17.- 5.90	29.- 6.00
6.- 6.15	18.- 5.95	30.- 6.10
7.- 6.20	19.- 5.90	31.- 6.00
8.- 6.10	20.- 6.05	32.- 5.90
9.- 6.30	21.- 5.92	33.- 6.10
10.- 5.95	22.- 6.05	34.- 5.95
11.- 5.85	23.- 6.20	35.- 5.70
12.- 5.70	24.- 6.00	36.- 5.90

Sumatoria = 215.92

pH promedio = 5.9978

desviación estándar = 0.1607

varianza = 0.0251

Estadística de Humedad.

1.- 0.750	13.- 1.930	25.- 1.530
2.- 0.776	14.- 2.070	26.- 1.610
3.- 1.640	15.- 2.410	27.- 2.080
4.- 1.640	16.- 1.710	28.- 0.700
5.- 1.400	17.- 1.960	29.- 2.090
6.- 2.750	18.- 0.960	30.- 1.790
7.- 2.100	19.- 2.970	31.- 1.700
8.- 1.760	20.- 1.710	32.- 1.350
9.- 1.580	21.- 1.990	33.- 2.390
10.- 1.310	22.- 1.067	34.- 1.770
11.- 1.560	23.- 1.410	35.- 2.130
12.- 0.790	24.- 1.690	36.- 2.280

Sumatoria = 61.352

Humedad media = 1.7042

Desviación estándar = 0.5369

Varianza = 0.2803

IV RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

Se aplico el método de SOLUBILIDAD de FASE para determinar la pureza de SENOCICLIN.

El SENOCICLIN es un antibiótico poderoso que debe sus propiedades terapéuticas a la salificación de dos antibióticos.

Por otros métodos analíticos no es posible determinar si éstos dos están unidos o simplemente se tiene la mezcla de ellos.

Por el promedio de las pendientes obtenidas en le método de SOLUBILIDAD de FASE se obtuvo una pureza para el SENOCICLIN de 94 %.

Si ordenamos cada uno de los datos obtenidos en cada una de las experimentaciones y calculamos el valor de la pendiente nos da una pureza de SENOCICLIN de 93.6 %.

El coeficiente de absortividad para Succinato de cloramfenicol usando el método antes mencionado en la parte B.1. es de 189.1 (parte B.1.2.)

El coeficiente de absortividad para Pirrolidin metil tetra ciclina usando el método mencionado en la parte B.3. es de 34.9 (parte B.3.1.).

El contenido de Succinato de cloramfenicol en SENOCICLIN usando el coeficiente de absortividad calculado experimentalmente es de 45.14 %.

El contenido de Pirrolidin metil tetraciclina en SENUCICLIN usando el coeficiente de absortividad calculado experimentalmente es de 50.79 %.

Los valores teóricos son de 44.49 y 55.51 % respectivamente.

Los coeficientes de absortividad calculados experimentalmente son de utilidad en éste caso que no se tiene un estándar para Succinato de cloramfenicol y Pirrolidin metil tetraciclina. Se pudo demostrar la efectividad de éstos coeficientes de absortividad al utilizarlos en productos que se encuentran en el mercado y obtener buenos resultados.

Se desarrolló una nueva técnica para el control de SENUCICLIN como materia prima ya que el método utilizado actualmente no es el adecuado. También se pudo comprobar que el cambio en el color de SENUCICLIN es un indicio de baja de su potencia.

V B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

- 1.- A textbook of Pharmaceutical Analysis.
2nd. edition.
Kenneth A. Connors.
A Wiley-Interscience Publication.
U.S.A. 1975 pag. 216-221, 317-321.
- 2.- The Merck Index.
Ninth edition.
Publisher by Merck.
U.S.A. 1976 pag. 1094-1095, 1115.
- 3.- Organic Chemistry.
3rd. edition.
Morrison and Boyd.
Allyn and Bacon Inc.
U.S.A. 1975 pag. 763-767.
- 4.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
Cuarta edición.
México 1974 pag. 376-377.
- 5.- United States Pharmacopeia XIX.
U.S.A. 1975 pag. 706-707.
- 6.- Características Microbiológicas y Farmacológicas,
Succinato de Pirrolidin metil tetraciclina (SENOICLIN).
Boll. Chim. Farm. 106, 94, 1967.
M. Giorgi; A. Sardi.
- 7.- Aspectos clínicos sobresalientes con el uso de un nuevo
antibiótico de la serie de las tetraciclinas en la terapia

de las enfermedades infecciosas.

G. P. Fiore; M. Giorgi; P. F. Carco.

Reporte en via de publicación del Instituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica Università Pavia.

Director: Prof. P. Introzzi.

- 8.- Valoración clínica de un antibiótico de síntesis (Cloramfenicol succinato de Pirrolidin metil tetraciclina) en el tratamiento post-operatorio del paciente quirúrgico.

R. Cuocolo; N. Spampinato; M. Pica.

Reporte en via de publicación del Instituto di Semeitica Chirurgica dell' Università di Napoli.

Direttore Prof. G. Zannini.

- 9.- Clinical tests with injectable Proterciclina antibiotic - by PRO-TER, Laboratories = Milan.

Prof. F. Paolo Introzzi.

Reporte clínico médico de la Universidad de Pavia.

Pavia 16th april 1965.

- 10.- Reportes clinicos del Hospital General S.S.A. por los Drs. Heriberto Frías, Sira Poucell, Heriberto Urias F., Guillermo Vera. México 1970.

- 11.- Reporte presentado por the Chief Physician of the second Medicine Division, Prof. Alberto Gambiglieni-Zoccoli.

- 12.- Report on the "in vivo" antibacterial activity of "Proterciclina" of a Physical mixture of its components and of a product called "Siedel Salt".

Report of the University of Milan School of Veterinary -- Medicine Institute of General Pathology. Milan, 22nd april

1965. (signed: Giuseppe Bottoni notary of Milan).
- 13.- Microbiological and Pharmaceutical characteristics of Proteracycline, a chemical combination of relitetracycline - and Chloramphenicol.
- M. Giorgi and A. Sardi.
- C. A. 62817p, vol. 67, 1967.
- 14.- In vitro activity of some antibiotics and disinfectants - on Mycoplasma gallisepticum.
- Spanoghe L.; Devos A.; Vlasne N.; Dewriese L.
- C. A. vol. 69. 1968, 65382v.
- 15.- Tetracycline-Chloramphenicol succinate compositions.
- Archifier, S.p.a.
- Belg. patente. 696, 885, 18 sep. 1967.
- 16.- Synthesis of Tetracycline analogs.
- G. C. Barret.
- 1963 pag. 309-312.
- 17.- N-(1-pyrrolidinylmethyl) tetracycline chloramphenicol succinates.
- C. A. vol. 71, 1969, 4953v.
- 18.- Quality Control in the Pharmaceutical Industry
- Academic Press N. Y. and London 1972 Vol. 1.
- Edited by Murray S. Cooper.
- pag. 58.
- 19.- Code of federal regulations 21.
- Food and drug.
- parts 130 70 146e.
- Revised as of January 1, 1972.
- pages. 233-234.

- 20.- Determination of purity of Steroids.
William Tarpley and Milton Yudis.
Analytical Chemistry Vol. 25, N^o 1, January 1953.
page. 121-127.
- 21.- Solubility analysis and the problem of purity.
T. J. Webb.
Analytical Chemistry Vol. 20, N^o 2 February 1948.
pags. 100-103.
- 22.- Phase solubility analysis; Alteration of sample in situ
to Avoid Solid Solution.
George V., Downin Jr. George B., Smith and Alan B. White.
Analytical Chemistry Vol. 43, N^o 2, February 1971.
pags. 260-262.
- 23.- Remington's.
Pharmaceutical Science XIII.
Martin, Chase, Cox, Deno, Gennaro, Harvey.
Mack Publishing Company.
Easton Pennsylvania 1965 pags. 204-206.
- 24.- Pharmaceutical analysis.
Jerome I. Sodin, Stanley Bruchenstein, Berclly L. Clarke
Kenneth A. Connors. A. S. Doniger, A. A. Forist, Takeru
Higuchi.
Interscience Publishers.
N. Y. London 1965, page 283-284.
- 25.- Assay of Chloramphenicol and its esters in formulations.
M. S. Karawya and M.G. Chourah.
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 59, N^o 4,

- september 1970, pages. 1331-1333.
- 26.- Hydroxylamine method of determining Penicillins.
Jared H. Ford.
Analytical Chemistry Vol. 19, N^o 12, december 1947.
page. 1004-1006.
- 27.- Colorimetric assay for chloramphenicol using 1-Naphthol.
Daniel S. Masterson Jr.
Journal of Pharmaceutical Science Vol. 57, N^o 2,
february 1968, page. 305-308.
- 28.- Solubilities and Medium effects of tetraphenylgermane,
tetraphenylmethane, and tetraphenylsilane in acetonitrile,
methanol, and some ethanol-water solvents.
David H. Berne and Orest Dopovych.
Analytical Chemistry Vol. 44, N^o 4, april 1972,
page. 817-820.
- 29.- Determination of purity of compounds by an extraction
solubility Method.
V. A. Stenger, W. B. Crumme H., and W. R. Kramer.
Analytical Chemistry Vol. 25, N^o 6, june 1953,
page. 974-977.
- 30.- Colorimetric determination of hydrochloridic N-pyrrolinyl
methyltetracycline in the preparation tetraverium polfa.
Regosz. Andrzej.
C. A. Vol. 75, 1971, 112889b.
- 31.- Colloid Chemistry.
Marjori. J. Vold and Robert D. Vold.
N. Y. Reinhold 1964, page 298-323.

32.- Simplified tetracycline assay.

Wilson, D. M. Lever, M.; Broenan Eileen A.; Stilwell.

Clin. Chim. Acta 1972, 36(1), 260-1 (Eng).

C. A. Vol. 76, 1972, 94409j.

33.- Thin layer chromatography of tetracycline.

Levorato, C.

Farmaco, Ed. Prat. 1971, 26(8), 421-25 (Ital).

C. A. Vol. 75, 1971, 121453g.

34.- Paper chromatography of some tetracyclines. Use in pharmaceutical forms.

Dobrecky, Jose; Garber, Carlos.

Rev. Farm. (Buenos Aires) 1971, 112(9-10). 229, 231-3

(Span). C.A. Vol. 76, 1972, 27963y.

35.- Antibiotic salts of acidic penicillins and basic tetracycline derivatives.

S.P.A.. Societa Prodotti Antibiotici S.P.A. Fr. Demande 2,070,694 (Cl. A 61k, C07 cd).

C. A. Vol. 76, 1972, 12696 h.

36.- Polarographic studies on some semisynthetic tetracycline derivatives.

Regesz, Andrzej; Kaliszan, Roman.

Farm. Pol. 1970, 26(12), 1039-43 (Pol).

C. A. Vol. 75, 1971, 8031r.

37.- Identification of tetracycline group antibiotic using arylsulfonic acids II.

Zakrzewski, Zdzislaw; Zialinska-Cayzewska, Wieslawa

Farm. Pol. 1971 27(7), 529-31 (Pol).

C.A. Vol. 76, 1972, 6757 t.

- 38.- Investigatier of acid-base properties and attempis of quantitative determination of the hydrochloride of N-pyrrolidinylmethyltetracycline in nonaqueous media.

Regosz, Andrzej.

Gdansk. Tow. Nauk; Rozpr. Wydz. 3, 1970, N^o 7, 217-224 (Pol). C.A. Vol. 75, 1971, 112820x.

- 39.- Photometric titration of tetracycline antibiotics in nonaqueous media.

Regosz, Andrzej.

Gdansk. Tow. Nauk; Rozpr. Wydz. 3, 1971, N^o 8, 227-238
C.A. Vol. 75, 1971, 133068v.

- 40.- Identification of tetracycline antibiotic group with the use of arenesulfonic acids.

Zakrzewski, Zdzislaw; Chojak, Teresa.

Farm. Pol. 1971, 27(4), 337-45 (Pol).

C.A. Vol. 75, 1971, 101323m.

- 41.- Solubility method in the study of proteins.

Roger M. Herriot.

Chem. Revs., 30, 413-421 (1942).

- 42.- Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics.

First edition.

John G. Wagner.

U.S.A. 1971

pages. 98-99

- 43.- Pharmaceutical Technology.

Fundamental Pharmaceutics.

Eugene L. Parrot.

Burges Publishin Company pages. 84- 85, 154, 158.