

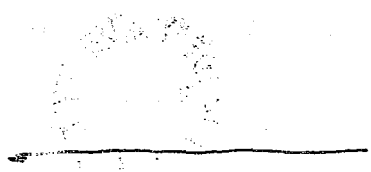
(10)

Handwritten text at the top of the page, possibly a title or header.

Handwritten text in the upper right quadrant.

Handwritten text in the middle of the page.

Handwritten text in the lower middle section.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRÉSIDENTE PROF. MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

VOCAL PROF. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES

SECRETARIO PROF. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

1er. SUPLENTE PROF. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

2o. PROF. HECTOR J. JARA FARJEAT.

ASESOR DEL TEMA

Ethelvina Medrano de Jaimes

SUSTENTANTES

M^{ra} Gpe. Saleta Garcia H.

M^{ra} Gpe. Saleta Garcia H.

Juan Carlos Lara F.

Juan Carlos Lara F.



DEPTO. DE PASANTES Y
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

Hacemos patente nuestro agradecimiento
a SINBIOTIK, S.A. y a todas las personas
que nos ayudaron y alentaron durante la -
realización de este trabajo.

Reiteramos nuestro agradecimiento a los
Q.F.B. Ma. del Consuelo Hidalgo M, -
Ethelvina Medrano de Jaimes y Rafael -
Zendejas Guizar, por su cooperación y
orientación en la elaboración del pre--
sente trabajo.

A mis Padres y Abuelitos:

GRACIAS.

A mis hermanos;

POR SU ESTIMULO.

A Pepe y Pepito . . .

Con todo el cariño y agradecimiento

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

YA TI

I N D I C E

I	INTRODUCCION	1
II	GENERALIDADES	2
III	ESTUDIOS SOCIO-ECONOMICO	6
IV	SINTESIS DE LA INDOMETACINA	8
V	FARMACOLOGIA	33
VI	CONTROLES ANALITICOS	47
VII	ANEXOS	74
VIII	INDOMETACINA (CONTROLES ANALITICOS)	106
IX	CONCLUSIONES	119
X	BIBLIOGRAFIA	120

I INTRODUCCION

INTRODUCCION

La Indometacina es un producto de síntesis relativamente reciente y de un gran - interés farmacéutico, lo cual es debido a su efecto en el tratamiento de la artritis reumática y a sus efectos antipiréticos y analgésicos. En nuestro país este producto se distribuye en diversas formas farmacéuticas las cuales son:

Tabletas, grageas, cápsulas y soluciones inyectables; Es conveniente mencionar que esta substancia se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos del - Instituto Mexicano del Seguro Social y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado.

Los objetivos de este trabajo fueron:

- 1.- Tratar de encontrar un proceso para obtener esta substancia en nuestro país y para esto se llevó a cabo su síntesis a diferentes niveles laboratorio, piloto e industrial.
- 2.- Ver que la substancia sintetizada cumpliera con las especificaciones farmacéuticas exigidas en la bibliografía (1 y 2).
- 3.- Estudiar estadísticamente las pruebas efectuadas y así proponer una monografía sobre la Indometacina a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

II GENERALIDADES

GENERALIDADES

La Indometacina fué sintetizada en 1963, Se empezó a utilizar en terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoide y otros trastornos semejantes, además se administra por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, este último en dosis mayores que la equivalente a una aspirina o acetaminofen. Su efecto analgésico es mucho mayor que el de la aspirina.

El efecto antiinflamatorio de la Indometacina es mayor que el de la aspirina y la hidrocortisona.

La Indometacina es el ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil acético.

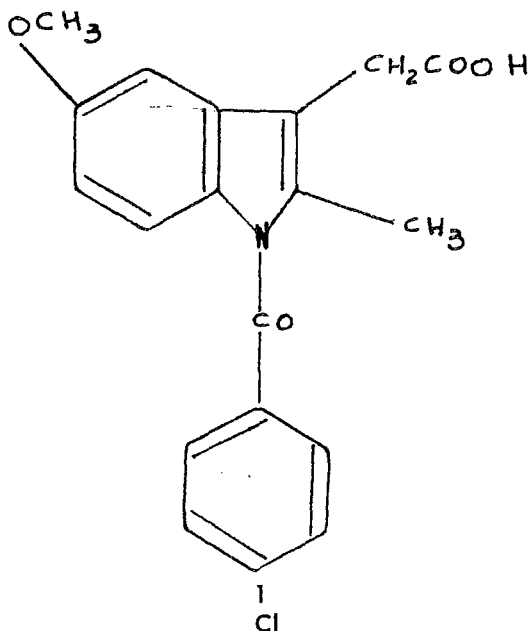
Con una masa molecular de 357.81 Su fórmula condensada es $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

Y tiene la siguiente composición.

C	63.78	%
H	4.51	%
Cl	9.91	%
N	3.91	%
O	17.89	%

La Indometacina se presenta como un polvo cristalino semiamarillo o blanco, con un punto de fusión de 152 °a 158 °C, es soluble en etanol, acetona y prácticamente insoluble en agua.

la fórmula estructural de la Indometacina es:



Se administra por vía oral en forma de cápsulas que contiene 25 mg o 50 mg. Es empleada también en forma de supositorios, aunque las primeras producen un efecto terapéutico más uniforme.

la dosis inicial es de 25mg dos veces al día, y puede aumentarse según sea necesario hasta llegar a una dosis diaria de 100 mg dividida en cuatro porciones.

Este medicamento produce algunas reacciones secundarias en distintos sistemas - del organismo humano.

- 1.- Gastrointestinales.- anorexias, náuseas, dolor abdominal y úlcera péptica, esta última en algunos casos con hemorragia y perforación; se han registrado también casos de pancreatitis.
- 2.- Hepáticas.- ictericia y hepatitis.
- 3.- Cardiovasculares.- en raros casos se han presentado elevación de la presión arterial, edema y hematuria.
- 4.- Dermatológicas y de Hipersensibilidad.- prurito, urticaria, erupción cutánea, asma, enfermedades respiratorias agudas.
- 5.- Hematopoyéticas.- neutropenia, muy raramente anemia aplásica, leucopenia, anémic hemolítica y trombocitopenia.
- 6.- Oftálmicas y Oticas.- visión borrosa y trastornos retinianos, dolor orbital, tinnitus y sordera.
- 7.- Varios.- sangrado vaginal, hiperglicemia, glucosuria, y estomatitis ulcerativa.

Ciertas compañías farmacéuticas han solucionado algunos de estos efectos colaterales de la Indometacina, como es el ataque a la mucosa gástrica, dosificando en su formulación farmacéutica otro componente que ayude a aliviar el efecto de la Indometacina como lo es el hidróxido de magnesio, o bien en otros casos han tratado de evitar y eliminar el efecto de esta sustancia sobre el sistema nervioso central y el aparato digestivo, al mismo tiempo, mediante el uso de --

cápsulas de liberación sostenida regulando ésto su concentración en la sangre. las contraindicaciones que presenta este medicamento son que no debe administrarse a mujeres embarazadas, a niños , a personas que trabajen con máquinas, a pacientes con transtornos psiquiatricos como epilepsia o parkinsonismo, al igual que para personas con padecimientos renales o lesiones ulceradas intestinales o estomacales.

III ESTUDIOS SOCIO-ECONOMICO

ESTUDIOS SOCIOECONOMICOS

La Indometacina en nuestro país es utilizada por 23 laboratorio farmacéuticos, los cuales producen en mayor cantidad el medicamento en la forma farmacéutica de cápsula y en menor proporción las tabletas, supositorios e inyectables.

Los datos de importación encontrados son los siguientes:

PARA 1973

PAIS DE PROCEDENCIA	Kg.	VALOR (M.N.)
Rep. Federal de Alemania	20	12 475
Bélgica - Luxemburgo	26	2 500
E.U.A.	483	3 743 737
Italia	481	333 618
Total	1 010	4 092 330

PARA 1974

E.U.A.	835	6 326 651
Italia	311	638 799
Total	1146	6 965 450

PARA 1975

España	252	146 875
E.U.A.	259	1 902 600

Italia	155	222 630
Reino Unido	30	25 488
Total	696	2 297 593

PARA 1976

E.U.A.	201	1 709 177
Italia	81	148 783
Total	282	1 857 960

De acuerdo a estos datos de importación el precio por Kg. de Indometacina es de \$ 6 588.00 Kg en 1976., Si calculamos el costo de nuestra substancia obtenida - una reducción, ya que el precio de costo es de \$ 700.00 por Kg de Indometacina

Algunos laboratorios que producen medicamentos que contienen el farmaco indometacina son:

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1) Merck Sharp & Dohme de México | 7) Barcymex , S. A. |
| 2) Andre Bigaux | 8) Productos Kan |
| 3) Laboratorios Carnot | 9) Drogas Americanas , S. Á. |
| 4) Laboratorio Medy | 10) Streger, S. A. |
| 5) Farmacéuticos lakeside | 11) Antibioticos de México, S. A. |
| 6) Anderson de México | 12) Farmaceuticos Lursa |

IV SINTESIS DE LA INDOMETACINA

SINTESIS DE LA INDOMETACINA

Los pasos de esta síntesis a partir de la p-anisidina son:

- a) Diazoación de la 4-metoxianilina
- b) Obtención del p-metoxifenilazo sulfonato de sodio
- c) Obtención del sulfonato de sodio de p-metoxifenilhidrazo.
- d) Obtención de p-metoxifenil-N'-p-clorobenzoilhidracina
- e) Obtención de la Indometacina

Para su mejor estudio la síntesis de esta sustancia se llevó a efecto a través de 3 distintos niveles que fueron:

- a) Nivel Laboratorio
- b) Nivel Piloto
- c) Nivel Industrial

NIVEL LABORATORIO

El procedimiento que se siguió para los pasos a) y b) consistió en colocar el matríz de bola en un baño de acetona / hielo. Se pone dentro de él 1.800 l., de agua y con agitación se adiciona la 4-metoxianilina (Ver Tabla 1) y se enfría a una temperatura de 10°C. Se adiciona, (ya que se logró esta temperatura) lentamente la solución de ácido Clorhídrico, cuidando que la temperatura no suba de 10°C. al terminar la adición el clorhidrato cristaliza, adquiriendo un color café. Se mantiene la agitación durante 2 horas.

Se prepara una solución de nitrito de sódio disolviendo 0.350 Kg. de esta ---
sustancia en 600 ml, de agua destilada. Al término de 2 horas de agitación se
baja la temperatura a 0°C, y entonces se adiciona lentamente la solución de ni-
trito de sódio, teniendo precaución de que la temperatura no exceda de 5°C. -
Hasta este momento tenemos en solución la sustancia del paso

a) (El producto de diazoción de la 4-metoxianilina. \

En otro matraz erlenmeyer se prepara una solución de 0.900 Kg de sulfito de s_o
dio en 2.200 l., de agua y ya que se ha disuelto por completo procedemos a -
agregarla sobre la solución a) y ocurre la formación de cristales amarillos. Se -
ajusta el pH a 5.5, y se enfría nuevamente a 0°C, dejando esta solución b) en
agitación por 6 horas, al cabo de las cuales se filtra, guardando el precipitado
y desechando las aguas madres.

El equipo y materias requeridas para estos dos primeros pasos se encuentran es--
quematizados en la Tabla 1.

la cantidad de sustancia seca obtenida fué de 1.102 Kg. de color amarillo bri-
llante.

Se toma un matraz de bola con mantillo eléctrico y se le conecta un agitador ,
se adiciona en él 3.600 l de agua y con agitación se adiciona la sustancia -
obtenida en el paso b) y se procede a calentar la solución a 50°C, ajustando el -
pH a 5.5 .

Cuando hemos conseguido ambas cosas se le pone antiespumante tipo SE-2, e -

inmediatamente después se empieza a subir la temperatura hasta llegar a 94° - 96°C, añadiendo a la mezcla al llegar a esta temperatura 0.015 l de ácido acético glacial con mucha precaución . A esta misma temperatura es que se adiciona 0.225 Kg. de cinc en polvo, conservando la temperatura constante, esta adición debe hacerse en un tiempo aproximado una hora y media. Al término de la adición obtenemos una suspensión de color gris. Se calienta a 100°C , por 2 horas. Al terminar la agitación se baja la temperatura hasta 50°C y se le añade 0.025 Kg. de sulfito de sodio y 10 g. de carbón activado (para medio alcalino). Se filtra a través de un embudo Buchner con una cama de filtro-ayuda, se descartan los sólidos y se guarda el licor (solución c) para el siguiente paso. ~~X~~ La solución anterior se pone en el matríz de bola, a la cual se le ha acondicionado un refrigerante vertical con agitación se le acondiciona 1.8 l de alcohol isopropílico colocando el matraz en un baño de acetona / hielo, bajando la temperatura hasta 25°C, cuidando que no haya variación en la temperatura, se le va adicionando lentamente el cloruro de p-clorobenzoilo, al término de la adición se mantiene esta temperatura con agitación por un tiempo de 4 horas. Pasando este tiempo se calienta hasta llegar a 75°C, y se agita por 2 horas a esta temperatura. Se enfría de nueva cuenta a 30°C, y a esta temperatura se le adiciona solución amoniacal al 30% hasta lograr un ajuste de pH de 7.5. A esta misma temperatura se filtra en Buchner, lavando la torta hasta que las aguas den negativa la prueba de cloruros. Se seca y se pesa. Se obtuvieron 0.480 Kg del producto d).

Los equipos y reactivos empleados en estos dos pasos se encuentran en la tabla II

En el matraz de bola (con mantillo eléctrico) se coloca el ácido acético (3.0l) calentándolo hasta 45°C, adicionando el producto seco del paso anterior y el ácido levulínico, a esta temperatura el producto se encuentra disuelto .

Adicionamos de inmediato el ácido sulfúrico monohidratado, cuidando de que - la temperatura no exceda de 85°C, ya que si se sube la temperatura la solución se empieza a proyectar y es muy difícil ya en este punto que la logremos bajar.

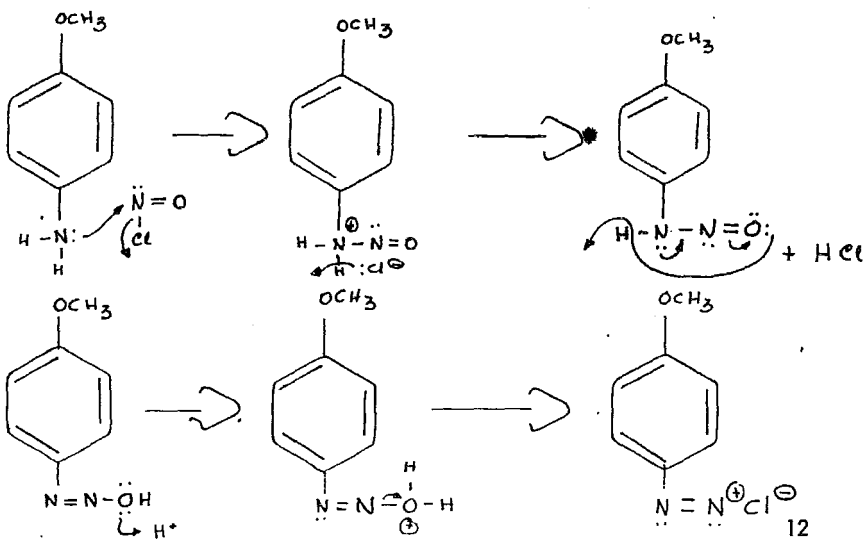
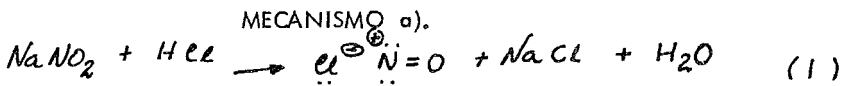
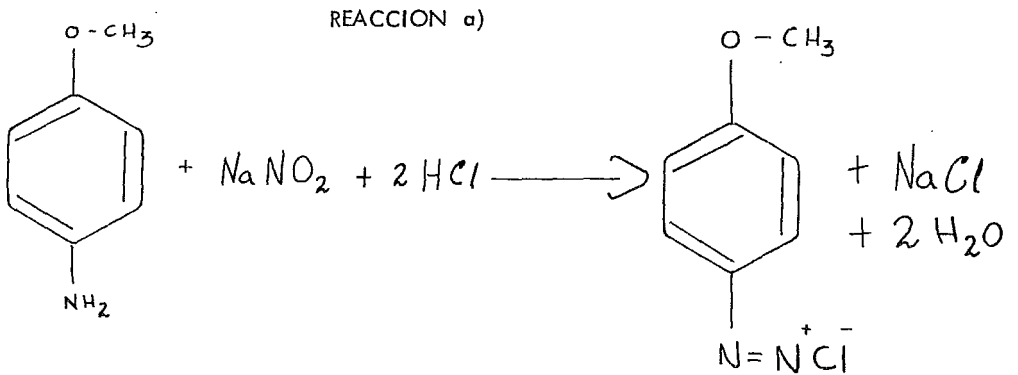
La temperatura se mantiene así durante 2 horas. Finalizado este tiempo, se procede a bajar la temperatura hasta 45°C, cristalizando con esto nuestro producto, mantenemos esta temperatura por 3 horas, enfriamos después en baño de agua / - hielo a 20°C, se filtra el producto a través de un embudo Buchner y se lava el - producto empleando sucesivamente las siguientes mezclas :

- | | | |
|----|---|---------|
| 1) | Acido acético Glacial | 0.300 l |
| 2) | Acido acético 50% | 0.300 l |
| 3) | Acido acético 25% | 0.300 l |
| 4) | Agua hasta ausencia de ácido acético y de sulfatos. | |

El producto obtenido se seca y se pesa: 0,950 Kg.

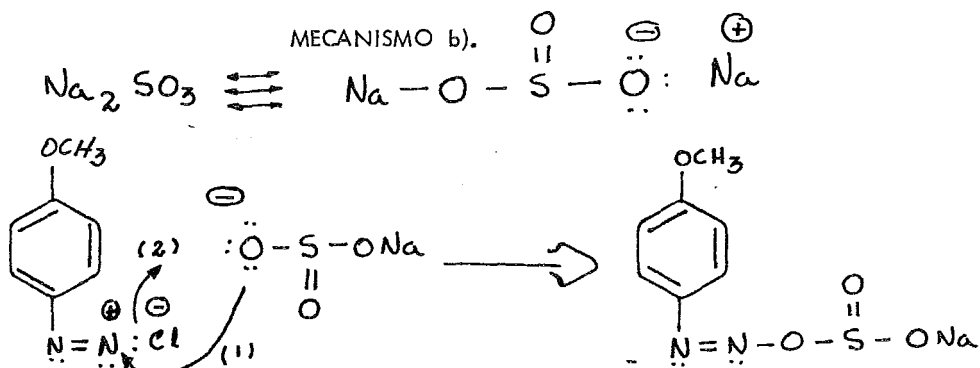
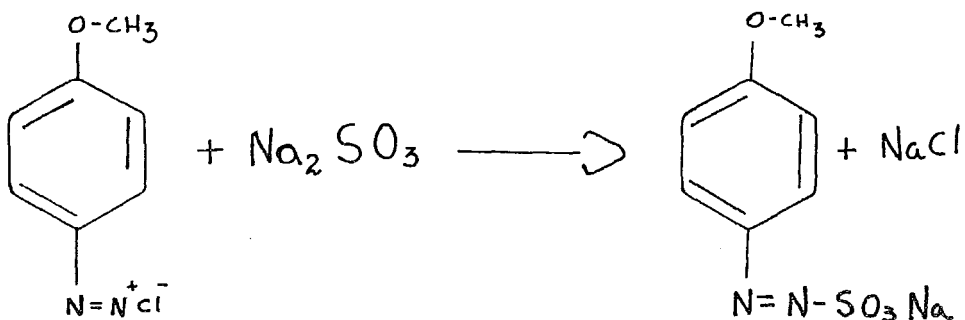
En la Tabla III se enumeran los equipos y reactivos utilizados para este último - paso.

En las tablas (I, II, III) de que hemos hablado anteriormente también se anotan los rendimientos teóricos y prácticos para cada uno de los pasos de esta síntesis. Las reacciones que se llevan a cabo en cada uno de los pasos se describen a continuación así como su mecanismo de reacción y una breve explicación de éste .



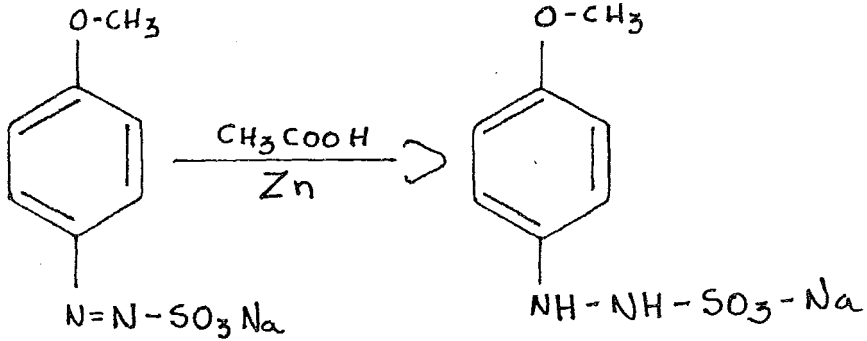
Esta reacción llamada diazoación es la nitrosación de una amina primaria aromática. En este tipo de reacciones se lleva a cabo un ataque nucleófilico, en donde la amina actúa como nucleófilo. En esta reacción de las aminas primarias con los nitritos y ácido, se ha probado que la especie que actúa como agente nitrosante efectivo es el ión nitrosonio NO^+ (1) que en presencia de halogenocidos va a dar el halogenuro de nitrosilo que va a intervenir directamente en la reacción. La inestabilidad del catión diazonio es debida a la gran estabilidad del N_2 que puede obtenerse de su descomposición, pero en este caso -- obtuvimos una sal de diazonio moderadamente estable que se debe usar lo más pronto posible debido a que en las aminas aromáticas por deslocalización a través del sistema orbital del núcleo aromático se logra mantener combinando el nitrógeno por más tiempo. Esto en la reacción efectuada en el laboratorio se consiguió cuidando que las condiciones de acidéz fueran lo suficientemente elevadas para que se formara un agente nitrosante fuerte, que además iba a impedir el equilibrio de la concentración de Me O-Ar-NH_2 y Me O-Ar-NH_3^+ evitando con esto la azo-copulación entre el ión Me O-Ar-N_2^+ formado y la amina no diazoada.

REACCION b).



Esta reacción se lleva a cabo debido a que el $\text{S O}_3\text{Na}$ es un nucleófilo -- más fuerte que el Cl^- y forma un compuesto por lo tanto de mayor estabilidad, este tipo de sustituciones consisten en una eliminación seguida de una adición.

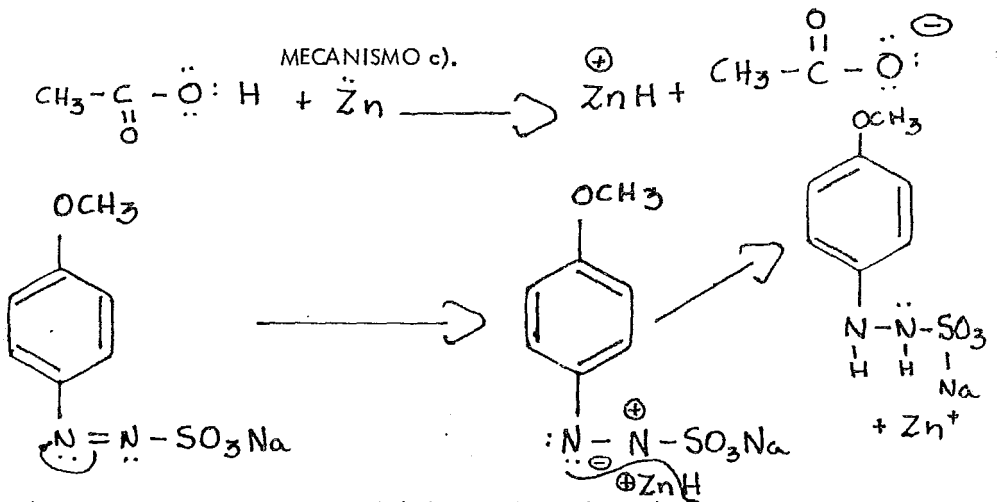
REACCION c).



M.M.

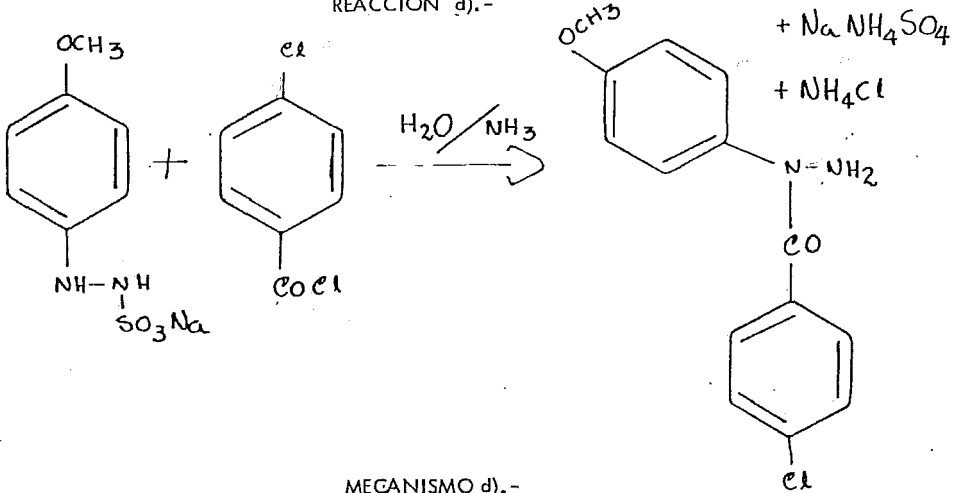
238

240

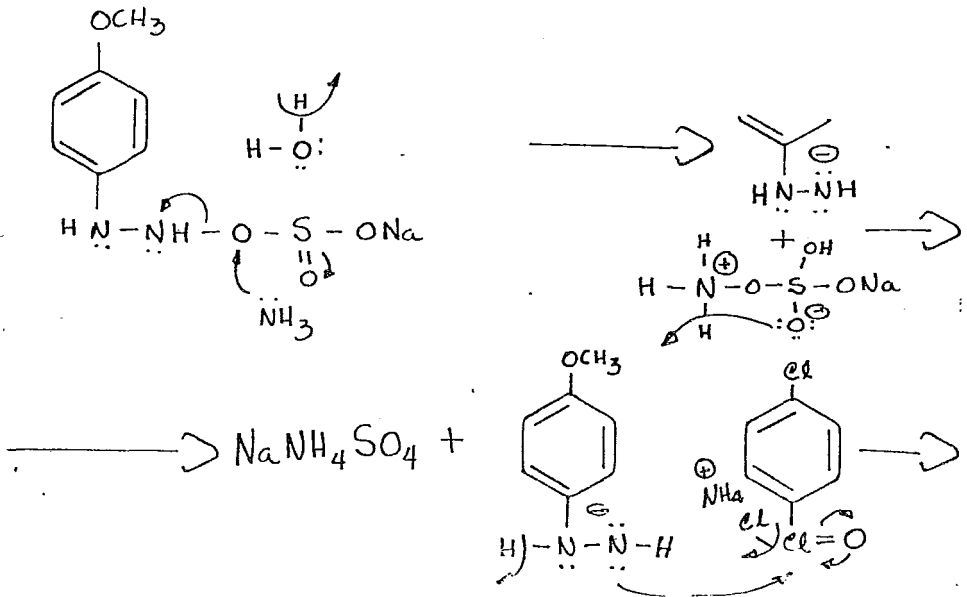


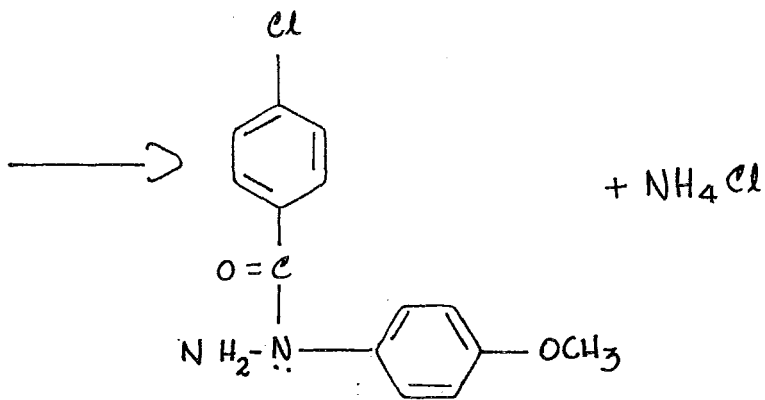
Se ha visto que en estas reacciones de hidrogenación, además de comportarse - el cinc un grupo donante de electrones forma un carbanión por la captación de protones del ácido.

REACCION d).-

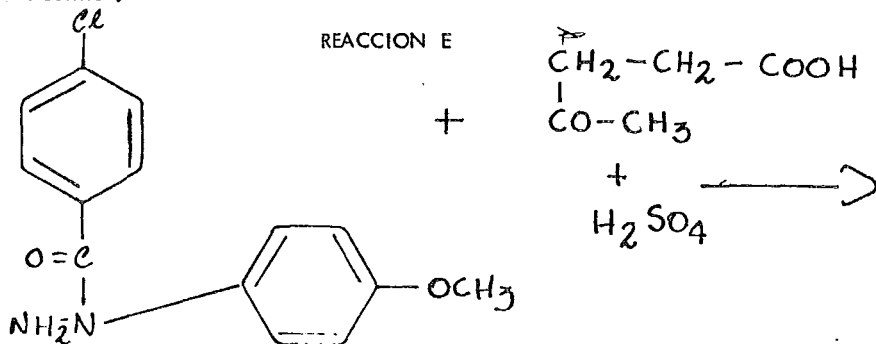


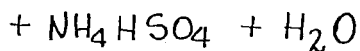
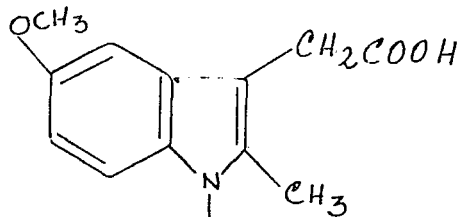
MECANISMO d).-



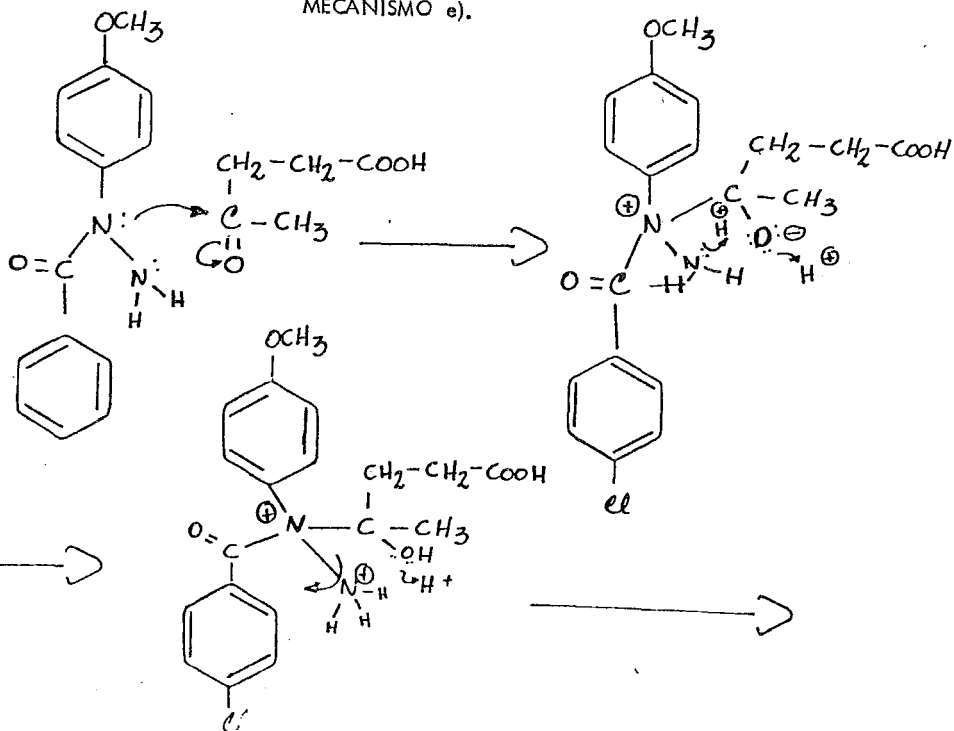


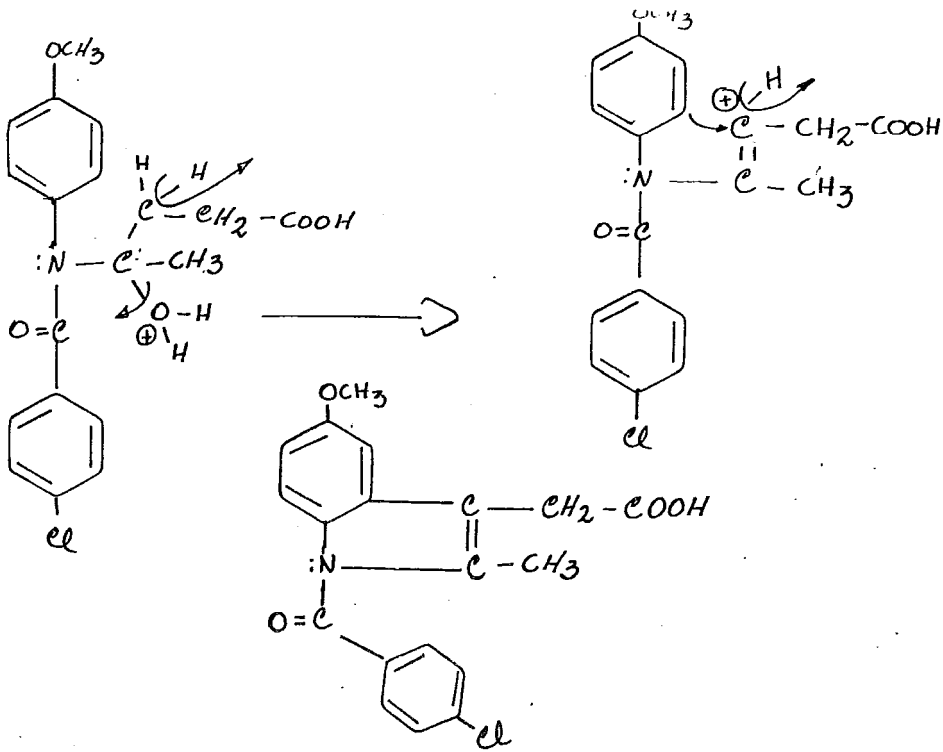
Primero se observa una eliminación del grupo sulfonato por el amoníaco en medio acuoso formándose un anión que va a dar una reacción de adición sustitución nucleofílica.





MECANISMO e).





La reacción de ciclación se lleva a cabo debido a que las sustancias se encuentran en un medio fuertemente ácido que permite que el medio sea altamente rico en H^+ y que como se observa son los causantes del desencadenamiento de la reacción, al protonar al grupo NH_2 para desprender amoníaco, además de que un N unido al anillo aromático es posición "para" a un grupo activante y en presencia de grupos aldehídos o cetonas tiende a ciclarse.

Purificación de la Indometacina .- Esta se consigue mediante una cristalización para la cual se requirió del siguiente material y equipo:

- 1). Matraz de bola con mantillo eléctrico.
- 2). Sistema de reflujo para el matraz.
- 3). Agitador de 50 rpm máximo y velocidad variable.
- 4). Matraz de Embudo de Buchner
- 5). Etanol (1 % de humedad máximo) 7 l.
- 6). Indometacina seca 0.950 Kg.

En el matraz colocamos el etanol y agitandolo adicionamos la Indometacina; se conecta el sistema de reflujo y se calienta hasta 70°C por media hora. A esta temperatura se filtra en Buchner, cuidando de que no cristalice el producto en el papel debido a que lo que queremos tan sólo es quitar las impurezas. Dejamos enfriar la solución ya enfriada hasta 35°C y a esta temperatura recogemos nuestra substancia. Se seca en la estufa de vacío a 80°C. Después de este paso nosotros recogimos -- 0.920 Kg de la Indometacina ya seca y purificada.

De el proceso a nivel Laboratorio, se hicieron 7 lotes, con las mismas cantidades - de reactivos y siguiendo el mismo procedimiento, obteniendo rendimientos similares a excepción de 1 lote en el que en el paso donde se adiciona ácido acético resultó bajo en rendimiento, debido a que la substancia de este paso se solubilizó en las - aguas madres y se perdió parte.

Terminadas estas pruebas se procedió a trabajar a nivel piloto antes de llevar nuestro producto a la Planta.

NIVEL PILOTO

Los pasos de esta síntesis son los mismos que se enuncian en el nivel laboratorio. El equipo y materias primas utilizadas para este nivel se encuentran en las tablas comparativas de los tres niveles y son :

Tabla I (pasos a y b), Tabla II (pasos c y d) y Tabla III (paso e).

Se cargó el reactor Lampart con 18 Kg de agua, y con agitación se adicionó la 4-metaxianilina; hecho esto se recirculó agua helada al reactor para obtener una temperatura entre 5° y 10 °C, a esta temperatura, ya que podía haber descomposición del producto intermedio, la substancia, que en un principio estaba en solución cristalizó después. En una marmita se preparó la solución de nitrito de sodio, disolviéndola en 6 litros de agua, con ayuda de calor. Se cargó la solución de nitrito de sodio en el reactor, sin que la temperatura excediera de 10°C, el tiempo aproximado de carga fué de una hora, Terminada la adición del nitrito de sodio, se dejó en agitación, por una hora a esta temperatura. (substancia a) en solución. La solución a) se bajó sobre un tanque de plástico, en el mismo reactor Lampart se preparó la solución de sulfito de sodio con 22 l. de agua, enfriándola a 15°C con recirculación de agua fría.

Se adicionó sobre esta solución, la solución a), manteniendo la temperatura a 15° C o menos. Completada la carga de la solución a) (aproximadamente 40 minutos) se ajustó el pH a 5.5 se Dejó en agitación por 4 horas a la temperatura de 10°C. Se bajó del reactor y el producto se pasó por centrifuga, descartando las aguas - madres. Se obtuvo un total de substancia b) de 11 Kg., ya seca.

El reactor se cargó con 36 l de agua y solamente 6 Kg de la sustancia obtenida en el paso anterior, Se calentó a una temperatura de 40°C y a esta temperatura se ajustó el pH a 5.5. con solución de sosa al 30% realizado el ajuste se adicionó el anti espumante (0.010 l). Se calentó la solución a una temperatura de 95°C y a esta temperatura se adicionó el ácido acético, a continuación se adicionó lentamente y en pequeñas cantidades el cinc en polvo, Terminada la adición se agitó por 2 horas a una temperatura entre 95°y 98 C, al término de las 2 horas se adicionó 0.060 l de ácido acético. Se bajó la solución del reactor a un tanque de plástico, y se añadieron 0.350 Kg. del sulfito de sódio, 0.400 Kg. de carbón activado y 0.200 Kg. de ayuda filtro. El producto se pasó por Embudo de Buchner, colocando una capa de ayuda filtro, la solución filtrada se conservó desechando el sódio. Se colocó el alcohol isopropílico sobre esta solución, enfriandola a 20°C, cristalizando el producto a esta temperatura. A esta temperatura se adicionó el cloruro de p-clorobenzo; terminada la adición. fué necesario conservar la temperatura durante 4 horas El producto presentó un color blanco. Finalizadas las 4 horas se subió la temperatura a 75°C (con agitación) y se conservó así por 2 horas, observando que no se sobrepasará ya que forma* en la solución y hay pérdida de producto. Se enfría a 45°C y a esta temperatura se ajusta el pH a 7 con solución de amoníaco al 30%.

El tiempo aproximado fué de una hora y media, ajustado el pH se enfrió el producto a 25°C y a esa temperatura se pasó por Embudo de Buchner, lavando el producto con agua destilada hasta prueba negativa de cloruros. El producto se secó en estufa de vacío. Se obtuvieron a 4.6 Kg de material seco.

* espuma

Para el paso final se colocó en el reactor el ácido acético glacial (15 l), se calentó a 50°C. y agitando se adicionó el material del paso anterior y el ácido levulínico. A esta misma temperatura se adiciona el ácido sulfúrico. La temperatura se elevó a 80°C, y se mantuvo por 3 horas, enfriándose a 40°C por un término de 4 - horas más, obteniéndose con ello su cristalización. Se procedió a bajar la temperatura hasta 20°C por un tiempo de 12 horas, y al finalizar este tiempo el producto estaba listo para ser filtrado, se pasó el producto por un Embudo de Buchner y se lavó las siguientes mezclas en esa sucesión.

- | | |
|---|------|
| 1) Acido Acético Glacial | 15 l |
| 2) Acido acético al 50% | 15 l |
| 3) Acido Acético al 25% | 15 l |
| 4) Se llevó con agua hasta ausencia de sulfato y neutralidad. | |

Se secó en la estufa de vacío y se obtuvieron 4.4 Kg. de Indometacina.

Para este caso la purificación se llevó a cabo haciendo la cristalización en el reactor lampart.

Se colocaron en el reactor 30 l de etanol (de la misma calidad del empleado para el nivel de laboratorio) y con agitación se adicionó la Indometacina, se cerró el reactor y se llevó hasta una temperatura de 60°C, por una hora, Al término de la cual se bajó y se filtro en Embudo de Buchner; este procedimiento se fué haciendo en partes para evitar que el producto fuera cristalizando al enfriarse. La solución ya filtrada fué enfriada a 35°C, y a esta temperatura se volvió a filtrar por Embudo de Buchner, recogiendo el producto y metiéndolo a secar en estufa de vacío.

El producto final obtenido para este nivel fué de 4.100 Kg.

De los 5 lotes que se efectuaron a nivel piloto no realizamos ningun cambio ni en el material, ni en el equipo ni en las condiciones, encontrado rendimiento parecidos en todos los lotes con variaciones de $\pm 0,100$ Kg.

Teniendo como base los resultados anteriores y la experiencia obtenida a través del laboratorio y esta última se procedio a hacer los cálculos para llevar este proceso a la Planta (nivel Industrial).

NIVEL INDUSTRIAL

Los datos de rendimientos obtenidos, equipo y materias primas empleadas se resumen en forma comparativa con los otros 2 niveles realizados con anterioridad en forma comparativa con los otros 2 niveles realizados con anterioridad en cada uno de los pasos de síntesis de esta sustancia.

Se procedió a cargo el reactor con 180 Kg. de agua y se adicionaron con agitación 60 Kg. de la 4-metoxianilina y se puso a enfriar el reactor, llevándose hasta una temperatura de 10°C, conseguida esta se adicionó lentamente el ácido clorhídrico (en 1 hora y media aproximadamente, al término de la cual se dejó de agitar por espacio de 1 hora a 0°C.

En la marmita se preparó la solución de nitrito de sodio empleando leve calentamiento para facilitarla. Ya lista se adicionó al reactor sin permitir que la temperatura se subiera a más de 5°C, Se agitó la solución 1 hora y pasado este tiempo se bajó a tanques de plástico.

Se colocaron en el reactor ya limpio 300Kg. de agua y con agitación se adicionó el sulfito de sodio, dejándose enfriar a 20°C antes de adicionar la mezcla que anteriormente habíamos bajado del reactor. Se ajustó el pH a 5.5 y se agitó 4 horas 0°C.

Se bajó a tanques de plástico y se pasó por centrifuga, descartando las aguas madres. Se obtuvieron 110 Kg de la sustancia b) seca

En el reactor se cargan 600 Kg de agua y agitando se adiciona el producto del paso anterior (100 Kg.). Se lleva a calentamiento, se toma la lectura de pH y se ajusta a 5.5 y se le adiciona el antiespumante.

Se calienta la solución entre 98°C y a esta temperatura con mucha precaución se le agrega el ácido acético, inmediatamente después se le adiciona el cinc, cuidando la temperatura para que no suba y se mantiene así con agitación por 2 horas. Se baja la temperatura a 50°C y entonces se baja el reactor a un cristizador con recirculación de vapor y agitación para que la temperatura no se baje más, se le adiciona sulfito de sodio, carbón activado y filtro ayuda.

Se calienta el filtro prensa con vapor para evitar que el producto cristalice. Se filtra hasta ausencia de cinc.

La solución se sube nuevamente al reactor (más o menos 797 l), y se le adiciona agua para completar 830 l, entonces se adiciona el alcohol isopropílico con esto el producto*. Se carga entonces el cloruro de p-clorobenzofilo, manteniendo la temperatura con agitación durante 4 horas. Se sube después de este tiempo la temperatura a 75 °C y se agita 2 horas, se enfría posteriormente a 45°C y se ajusta pH a 7.5 con solución amoniacal al 30%. Se enfría a 20°C y se baja del reactor a un cristizador se centrifuga el producto, descartando las aguas y se lava con agua hasta ausencia de cloruros, la substancia se seca para el siguiente paso. Se tiene 78 Kg. seco

En el reactor se cargan 234 Kg de ácido acético, se calientan a 50°C y se adiciona con agitación la substancia del paso anterior y el ácido levulínico. Se carga el ácido sulfurico monohidratado, se calienta a 82 °C y se mantiene con agitación 2 horas. Se baja a 45°C, la temperatura manteniéndola ahí por 3 horas, cristalizando se el producto. Se enfría a 20°C, conservandolo así 3 horas, bajandolo inmediatamente después a un cristizador y se centrifuga, lavandolo así:

*Cristaliza

- 1) Acido Acético 23 400 l
- 2) Acido Acetico 50% 23 400 l
- 3) Acido Acético 25% 23 400 l
- 4) Agua hasta ausencia de cloruros y de ácidos.

El producto obtenido se seca a 80°C y se obtuvieron 73 Kg.

Para la purificación del producto (cristalización) en el reactor se cargo 540 l de etanol y la Indometacina (con agitación) se cierra el reactor y se calienta a 70°C.

Se enfría a 60°C y se baja el reactor, se calienta el filtro prensa y se filtra sobre otro cristalizador . Se enfría a 35°C y se centrifuga, recogiendo las aguas madres para destilación posterior)

El producto se seca obteniendose finalmente 70 Kg de Indometacina.

T A B L A 1

		NIVEL LABORATORIO	NIVEL PILOTO	NIVEL INDUSTRIA
EQUIPO UTILIZADO	Matraz de bola de 10 l (2)		Reactor Lampart (70 l) con chaqueta para vapor y para agua, con agitador tipo ancla.	Reactor vidriado (1 200) con chaqueta para vapor y para agua, con agitador tipo ancla.
	Mantillo Eléctrico.			
	Recipiente para baño del matraz.		Marmita de acero inox. (120 l)	Marmita de acero inox. (120 l)
	Agitador de 50 rpm con vel. variable Kitasato y Buchner		Centrífuga de acero inox. 700 rpm. (30 Kg).	Centrífuga de acero inox. 1 250 rpm. (100 Kg).
		Tanque de PVC (100 l)	Tanque de PVC (100 L) (4)	
SUBSTANCIAS UTILIZADAS	Agua	4.600 l	46.000 l	540.000 l
	4-metoxianilina	0.600 Kg	6.000 Kg	60.000 Kg
	H Cl 32 %	1.200 Kg	12.000 Kg	120.000 Kg
	Nitrito de Sodio	0.350 Kg	3.500 Kg	35.000 Kg
	Sulfito de Sodio	0.900 Kg	9.000 Kg	90.000 Kg
RENDIMIEN TO TEORICO		94.8275 %	94.8275 %	94.9275 %
RENDIMIENTO REAL		94.8275 %	94.8275 %	94.8275 %

T A B L A II

	NIVEL LABORATORIO	NIVEL PILOTO	NIVEL INDUSTRIAL	
EQUIPO UTILIZADO	Matraz de bola de 10 l (2)	Reactor lampart (70 l) con chaqueta para vapor y para agua, con agitador tipo ancla.	Reactor vidriado (1 200 l) con chaqueta para vapor y para agua, con agitador tipo ancla.	
	Mantillo Eléctrico			
	Recipiente para baño del Matraz.	Buchner y Kitasato	Filtro Prensa	
	Agitador de 50 rpm con velocidad variable. Kitasato y Buchner	Tanque de PVC. (100 L)	Cristalizador (1 200 l) (2)	
			Centrifuga de acero inox. 1 250 rpm (100 Kg)	
SUBSTANCIAS UTILIZADAS	Agua	3,600 l	36,000 l	800,000 l
	Ac. acético Glacial	0,015 l	0,150 l	2,500 l
	Zn (polvo)	0,225 Kg	2,250 Kg	37,500 Kg
	Sulfito de Sodio	0,025 Kg	0,250 Kg	4,170 Kg
	Antiespumante SE - 2	0,010 l	0,010 l	0,400 l
	Alcohol Isopropílico	1,800 l	18,000 l	300,000 l
	Cloruro de p-clorobenzoilo	1,860 Kg	4,650 Kg	77,190 Kg
	Amoníaco	0,300 Kg	3,000 Kg	50,000 Kg
Substancia b)	1,102 Kg	6,000 Kg	100,000 Kg	
RENDIMIENTO TEORICO	71.6000 %	71.6000. %	71.6000 %	

T A B L A III

	NIVEL LABORATORIO	NIVEL PILOTO	NIVEL INDUSTRIAL
EQUIPO UTILIZADO	Matr�z de bola de 10 l Mantillo Eléctrico Recipiente para baño del matr�z Agitador de 50 rpm con vel variable Kitasato y Buchner.	Reactor Lampart (70 l) con chaqueta para vapor y para agua, con agitador tipo an cla. Buchner y Kitasato	Reactor vidriado (1 200 l) con chaqueta para vapor y para agua con agitador tipo ancla. Cristalizador de acero inox. (1 200 l) Centrífuga de acero inox. 1 250 rpm (100 Kg)
SUBSTAN- CIAS UTILIZADAS	Substancia d) 1.000 Kg Ac. Acético 3.000 Kg Ac. Levul�nico 0.500 Kg Ac. Sulfurico monohidra tado 0.320 Kg	4.600 Kg 15.000 Kg 2.500 Kg 1.600 Kg	78.000 Kg. 234.000 l 39.000 Kg 25.000 Kg
RENDIMIEN TO TEORICO	75.4821 %	75.4821 %	75.4821 %
RENDIMIEN TO REAL	73.5521 %	74.0516 %	72.4547 %

T A B L A II

(Continuación)

	NIVEL LABORATORIO	NIVEL PILOTO	NIVEL INDUSTRIAL
RENDIMIENTO REAL	63.6534	65.8724 %	67.0180 %

V FARMACOLOGIA

FARMACOLOGIA

Para su mejor entendimiento y aprovechamiento el presente capítulo ha sido -
organizado de la siguiente manera:

Primeramente hablamos de los tres diferentes tipos de efectos de la Indometacina dando una breve explicación e inmediatamente después se describe la teoría de como actúa el fármaco citado en cada uno de esos casos.

En este mismo capítulo hemos tratado los usos terapéuticos de esta sustancia, sus efectos colaterales, contraindicaciones, su absorción, biotransformación y eliminación.

Demos además unas indicaciones sobre sus formulaciones farmacéuticas, dosis y conservación.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO

La inflamación es el resultado de los cambios tisulares que se producen en respuesta a una agresión; esta puede ser causada por bacterias, traumatismo, productos químicos, calor o cualquier otro fenómeno. Las células lesionadas liberan histamina y otras sustancias que pasan a los líquidos vecinos y aumentan el riego sanguíneo local y la permeabilidad de los capilares con lo que grandes cantidades de líquido y proteínas entre ellas fibrinógeno emigran hacia los tejidos.

El líquido extracelular y el líquido linfático se coagulan por el efecto de los exudados tisulares sobre el fibrinogeno que emigró de la sangre.

Así los espacios tisulares y los linfáticos quedan bloqueados por coágulos de fibrinógeno que entorpecen el paso de líquido, con lo que retrasa la destrucción de bacterias o la eliminación de productos tóxicos.

La mayor parte de tejidos inflamados liberan una globulina llamada "Factor de la Estimulación de la Leucocitosis"

Ambos factores, el factor estimulante de leucocitosis y la migración de leucocitos principalmente macrófagos y polimorfonucleares hacia la zona dañada y cuya misión consiste en restablecer las condiciones previas a la agresión.

En una segunda oportunidad y si el agresor continua provocando la respuesta defensiva del organismo se inicia una segunda migración del leucocitos, que en esta ocasión principalmente son linfocitos para indicar la denominada respuesta inmune del organismo.

La inflamación que es una respuesta de defensa del organismo, es sumamente molesta, dolorosa y además, dificulta el tratamiento médico para eliminar la causa -- agresora.

Por tal razón es importante eliminar la causa agresora. En este sentido se han descubierto diferentes sustancias que actúan inhibiendo uno o varios sucesos del -- proceso inflamatorio, entre los cuales destacan: esteroides producidos por la corteza suprarrenal, los derivados del p-aminofenol, alopurinol, colchicina, algunos derivados del ácido propiónico y la Indometacina.

Se presume que el efecto antiinflamatorio de la Indometacina se debe a que desacopla la fosforilación oxidativa en las mitocondrias del tejido cartilaginoso y del parenquima hepático, también reprime el factor de permeabilidad de los ganglios linfáticos en reacciones de hipersensibilidad retardada e inhibe los movimientos de los leucocitos polimorfonucleares, como lo hace la colchicina.

Este efecto antiinflamatorio es evidente cuando se dosifica a pacientes con incidencia de:

- 1) Artritis Reumatoide- moderada a severa, incluyendo episodios agudos de la -- enfermedad crónica.
- 2) Espondilitis Reumatoide (anquilosante)
- 3) Enfermedad degenerativa de la articulación de la cadera, demoderada a severa (Osteoartritis de la Cadera.

También se ha encontrado que la Indometacina es efectiva para quitar el dolor y reducir la fiebre, la hipersensibilidad e hinchazón de la Artritis Gotosa aguda, en pacientes seleccionados.

Después de siete años de uso clínico, la Indometacina se ha descrito como el fármaco que ha levantado más interés, controversia y discusión que cualquier otro agente antiirreumático desde los corticoesteroides (Smith, Ann, Int. Med. 72, 430, 1970), Uno de los aspectos de controversia que aparece en este Artículo, es que la Indometacina es de acción rápida y fuertemente efectiva como un agente antiinflamatorio en la artritis Gotosa, se ha confirmado por muchos reportes subsecuentes, muchos observadores que han tenido años de experiencia en la terapia de la Gota prefieren la fenilbutazona o la Indometacina al antiguo remedio de la colchicina.

El consejo de Droga de la AMA (Asociación Médica Americana), reporta por otro lado que la Indometacina puede ser prontamente efectiva para quitar la Artritis Gotosa aguda, pero generalmente se piensa que es menos efectiva que la colchicina, la fenilbutazona o la oxifenilbutazona.

En la Osteoartritis de la cadera, la Indometacina es para muchos pacientes, un fármaco efectivo, tanto para criterios subjetivos como para criterios objetivos; un estudio controlado de las caderas y tobillos en pacientes tratados con 1,300 mg de Indometacina, 3 veces al día no confirmó ninguna diferencia entre los dos fármacos, ni por criterios subjetivos (Harth and Bondy, Can. Med. Assoc. J. 101, 311, 1969).

En la Espondilitis reumatoide (anquilosante) la Indometacina muestra mejoría tanto objetiva como subjetiva, aunque la efectividad relativa del fármaco en comparación con la fenilbutazona y aspirina no es aún cierta. La controversia mayor respecto a la Indometacina, se centra en su utilidad terapéutica en la Artritis reumatoide. La mayoría de los reportes son primariamente de estudios subjetivos y no controlados; un análisis de 18 de tales estudios de un total de 1,060 pacientes, el 60% de estos mostró una mejoría de buena a excelente - (O'Brien, Clin. Pharm. Therap., 9, 94, 1968).

Los pocos ensayos clínicos rígidamente controlados, tipo doble ciego, de Indometacina en Artritis reumatoide revisados por Smyth (Artículo antes citado) no mostraron que el fármaco fuera mejor a la aspirina, pero esto puede deberse a que la mayoría de esos estudios tuvieron un tiempo de duración del tratamiento menor a cuatro semanas, mientras que es sabido que cambios demostrables pueden requerir de dos a cuatro meses de tratamiento. Smyth, recordando que en 1965, él y sus colaboradores concluyeron de un estudio de 55 pacientes reumáticos que la Indometacina suprimía la inflamación de la articulación y mejoraba la función (aunque en ocasiones fué necesario el uso del fármaco de dos a cuatro meses para alcanzar un efecto terapéutico máximo), reportó que después de cinco años adicionales de experiencia con más de doscientos pacientes, aún su grupo tiene la misma opinión. Es de hacer notar que en su informe sobre experiencias, generalmente favorables con Indometacina, al tratar a 216 pacientes con Artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas durante

un período de 42 meses, Rothermich (J.A.M.A., 195, 1102, 1966) alerta - que no debe inferirse que la Indometacina reemplaza o elimina la necesidad de un programa terapéutico completo para pacientes con Artritis reumatoide, el cual debe incluir reposo aumentado, salicilatos, terapia física y otras medidas de ayuda o soporte. De acuerdo con Rothermich los pacientes que no responden a este programa básico de terapia, necesitan completar su tratamiento con el uso cuidadoso de Indometacina, empezando con una dosis de 25 mg dos veces al día aumentando si es necesario, con incrementos de 25 mg. diarios, a intervalos semanales.

Así, podemos afirmar que la Indometacina alivia la inflamación, eliminando al paciente la principal molestia en el tratamiento de sus afecciones y dando - oportunidad a que sobrelleven su tratamiento médico en mejores condiciones - físicas y psicológicas,

En dosis equivalentes, el efecto antiinflamatorio de la Indometacina es mayor que el de la hidrocortisona y de la aspirina; el efecto antiinflamatorio de la Indometacina en combinación con corticosteroides es aditivo porque los mecanismos de acción de estos fármacos son diferentes y no se interfieren entre sí.

Los corticoesteroides estabilizan las membranas de los lisosomas celulares, -- impidiendo así que grandes cantidades de enzimas hidrolíticas susceptibles de digerir proteínas intracelulares, destruyan los tejidos durante la inflamación.

También disminuye la información de brádicinina que es liberada de una globulina.

alfa por la enzima proteolítica calicreína, además de disminuir la permeabilidad de la membrana capilar.

El efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides es importante para combatir en enfermedades como Artritis Reumatoide, fiebre reumática y Glomerulonefritis aguda

El efecto antiinflamatorio de los salicilatos se atribuye a que estabilizan a los lisosomas, impidiendo la liberación de hidrolasas y proteasas durante la inflamación. Quizá el mecanismo principal es el efecto no específico del salicilato en reducir la permeabilidad capilar aumentada por el proceso inflamatorio .

EFFECTO ANALGESICO

Casi la mayoría de alteraciones del cuerpo causan dolor y al igual que la inflamación y la hipertemia es un mecanismo protector del cuerpo; y se produce siempre que un tejido es lesionado.

Podemos decir que hay diferentes clases y tipos de dolor dependiendo del agente que agrede al organismo y de la parte que es lesionada. Este se ha clasificado en dolor punzante, quemante y continuo; también podemos decir que hay dolor pulsátil, nauseoso, los calambres etc. Normalmente son denominaciones que esclarecen su significado.

Las terminaciones nerviosas libre en la piel y en todos los demás tejidos son los receptores del dolor, se encuentran dispersos en las capas superficiales de la piel y también en algunos tejidos internos, como el periostio, paredes arteriales, superficies articulares y la hoz y la tienda de la bovedad craneal, La mayor parte de los tejidos profundos estan poco provistos de terminaciones sensoriales, sólo en

forma dispersa, sin embargo una lesión tisular amplia puede sumarse hasta el punto de causar dolor de tipo continuo en estas zonas.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual, en los tejidos lesionados y se estimuladoras de las terminaciones nerviosas.

Experimental se ha visto que esta substancias y otras semejantes son liberadas por las células de los tejidos lesionados, además cuando se inyectan a tejidos sanos - producen un dolor interno. Nuestra substancia en estudio, La Indometacina es - también analgésico, éste se emplea como tal, únicamente cuando el dolor es producido por lesiones tisulares que causan inflamación.

Es obvio para nosotros que su efecto analgésico radica en que alivia la inflamación.

En resumen la Indometacina, alivia el dolor, reduce la tumefacción y la sensibilidad de las articulaciones y eleva la fuerza de presión.

Los salicilatos alivian ciertos tipos de dolores por acción sobre el sistema nervioso central mediante un mecanismo que no se ha elucidado, también produce un efecto contundente en quimiorreceptores periféricos; se piensa que el sitio de acción es subcortical.

Hay indicios de que los salicilatos que ejercen su efecto analgésico en el sitio lesionado es modificando la causa del dolor, que en su mayoría se acompaña de inflamación, así, parte del alivio se atribuye a que mitigan la inflamación.

Los salicilatos alivian dolores de poca intensidad de origen circunscrito o disperso, tales como dolor de cabeza, mialgias, las artralgias y otros dolores en las estructuras tegumentarias, pero no en los que emanan de las vísceras.

EFEECTO ANTIPIRETICO

El organismo tiene una temperatura interior que mantiene notoriamente constante, llamada también temperatura del núcleo o temperatura corporal. Varía cuando más 0.5°C durante el día. La temperatura corporal normal se considera de $36.8^{\circ}\text{a } 37.0^{\circ}\text{C}$ medida en la boca y aproximadamente 0.6°C mayor medida en el recto.

La temperatura del cuerpo es directamente proporcional a la cantidad de calor que contiene, así el organismo está en equilibrio calórico cuando la intensidad de calor producido es exactamente igual a la intensidad de calor perdido.

Las fuentes de producción y pérdida de calor son:

PRODUCCION DE CALOR

- 1) Metabolismo basal
- 2) Actividad muscular
- 3) Efecto de la tiroxina sobre las células.
- 4) Efecto de la adrenalina sobre las células

PERDIDA DE CALOR

- 1) Radiación
- 2) Evaporación
- 3) Conducción

5) Efecto de la temperatura sobre las células.

En el hipotálamo está situado el centro de la regulación de la temperatura, - que se lleva a cabo por un mecanismo de retroalimentación nervioso. El centro termostático de la temperatura se encuentra en la región preóptica del hipotálamo anterior y regiones vecinas.

Probablemente los receptores más importante de la temperatura son las neuronas sensibles al calor que también se encuentra en el hipotálamo anterior, en la - región preóptica.

Existen otros receptores como:

- a) Algunas neuronas sensibles al frío
- b) Receptores cutáneos de la temperatura, incluyendo receptores al frío y al calor.
- c) Quizá también receptores de temperatura en algunos órganos internos.

La fiebre es una anomalía de la regulación de la temperatura, y es una temperatura corporal por encima de los valores usuales; puede ser producida por anomalías del encéfalo, sustancias tóxicas que afecten directamente los centros reguladores de la temperatura, enfermedades bacterianas, tumores cerebrales, etc.

Hay sustancias llamadas pirógenos que pueden hacer que la cifra de ajuste del hipotálamo se eleve y todos los mecanismos para elevar la temperatura corporal entren en acción, incluyendo la conservación del calor y el aumento de la producción del mismo. En unas horas la temperatura corporal se va elevando hasta el nuevo ajuste.

Hay razones para creer que los pirógenos modifican el termostato directamente e indirectamente; de esta última forma por medio de los pirógenos leucocitarios que son producidos por la destrucción de los polimorfonucleares que a la vez han fagocitado el tejido en degeneración, degenerándose a su vez y destruyéndose automáticamente. El resultado de la destrucción es lo que se denomina pirógenos leucocitarios que actúan directamente sobre el termostato hipotalámico, ajustándolo a niveles por encima de lo normal.

Los antipiréticos en uso, tales como salicilatos, las pirazolonas, los derivados del ácido p-aminofenol, la Indometacina; principalmente tienen un mecanismo de acción similar, aparentemente actuando sobre el termostato hipotalámico del S.N.C., ajustándolo a niveles normales, ya que estaba alterado previamente por los pirógenos o los llamados pirógenos leucocitarios, que al ajuste por encima de los niveles normales producen un aumento de la circulación periférica, un aumento de la pérdida de calor y en concreto: fiebre. El ajuste de este termostato es el efecto antipirético de las sustancias antes mencionadas.

Este mecanismo permite que en personas afebriles no se produzca hipotermia, que el termostato se encuentra ajustado a niveles normales, y estos antipiréticos no alteran esta circunstancia.

USOS TERAPEUTICOS

Se usa principalmente como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, aunque debido a sus múltiples efectos colaterales no se recomienda como un a---

analgésico o antipirético en casos leves; Es notable su acción antipirética en la fiebre de la enfermedad Hodgskin

El uso principal está confirmado por las enfermedades inflamatorias del tipo reumatoide y no-reumatoide, ya que alivia el dolor, reduce la tumefacción y la hipersensibilidad articular y eleva la fuerza de presión.

Se dice que la Indometacina es útil en la Espondilitis anquilosante, Osteoartritis y Artritis Psoriática; también los ataques agudos de Gota responden a dicha substancia.

EFFECTOS COLATERALES

Aunque en períodos cortos de utilización sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos son de considerable importancia, el uso prolongado se ve limitado por sus efectos colaterales, principalmente del tipo gastrointestinal.

El principal efecto colateral sobre el S.N.C. es una cefalea frontal que ocurre en un 25 a 50 % de los pacientes que toman el medicamento en forma prolongada. También es común los vertigos, mareos y algunos casos de confusión mental. Se han presentado también reacciones de hipersensibilidad.

PRECAUCIONES

No se debe emplear en mujeres embarazadas, en menores, en pacientes sometidos a grandes esfuerzos físicos, ni en personas que padezcan trastornos psiquiátricos. También se considera contraindicado en pacientes que padecen enfermedades renales o gastrointestinales como gastritis y úlceras.

ABSORCION-DISTRIBUCION-BIOTRANSFORMACION-ELIMINACION

La Indometacina ingerida es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal obteniéndose niveles máximos en plasma de una a cuatro horas, dependiendo del tipo de formulación usada.

En la actualidad las formulaciones de mayor uso son las cápsulas que tienen ventajas sobre los comprimidos, debido a que las primeras contienen la sustancia finamente pulverizada que hace que la absorción sea mayor. Las tabletas en cambio se endurecen rápidamente dificultando así su desintegración, disolución y absorción. La absorción se ve condicionada por diferentes factores, tales como la disolución de los preparados en tabletas, el tiempo de vaciado gástrico y el pH del medio.

Después de la absorción la Indometacina se une a las proteínas plasmáticas, hasta en un 90% y logra ingresar al líquido cefalorraquídeo sólo una pequeña cantidad.

La biotransformación de la Indometacina tiene lugar en el hígado donde pequeñas cantidades se transforman en derivados O-desmetilados y N-desclorobenzoilados. Los productos de biotransformación y el fármaco no alterado salen a través de la bilis al tracto intestinal donde son reabsorbidos al plasma y después de ser conjugados se eliminan por el riñón.

La mayor cantidad de la sustancia es eliminada a través del riñón en la orina en forma de glucorónido y otra parte es eliminada en forma libre a través de las

Heces en un período de 24 horas.

PREPARADOS Y DOSIS

Para administración oral tenemos las cápsulas que contienen de 25 a 50 mg de Indometacina. También se fabrican supositorios con un contenido de Indometacina - de 50 a 100 mg. En el caso de las soluciones inyectables solo en 50 mg se preparan.

La Indometacina por vía oral debe darse siempre con alimentos, inmediatamente - después de las comidas o con antiácidos para reducir la irritación gástrica que produce.

CONSERVACION

Hay que preservar a la Indometacina de la humedad en recipientes bien cerrados y de la Luz en envolturas que impidan su paso.

VI CONTROLES ANALITICOS

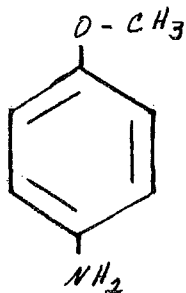
CONTROLES ANALITICOS

Este capítulo es pieza fundamental en el desarrollo de nuestra síntesis, ya que sin un control adecuado, se tendrían varios factores de error que afectarían el resultado de la síntesis de nuestro producto, principalmente en calidad y rendimiento; - por lo tanto todas las materias utilizadas así como los productos intermedios fuerón objeto de un cuidadoso análisis. Detallamos todos los análisis realizados junto con los límites de calidad aplicados a los mismos.

Debido a que a muchas sustancias se les práctica el mismo análisis, para no resulta repetitivos de técnicas se hizo uso de una serie de anexos en donde se detallan las técnicas empleadas y en cada una de las sustancias se aclaraban los límites normales y si se debía de hacer alguna modificación a la técnica indicada.

Esperando que el estudio analítico detallado en este trabajo sirva como una proposición a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

p - ANISIDINA



C 7 x 12 = 84
H 9
O 16
2 x 14
123

SIN 4-metoxianilina; 4-aminoanisol

TEMPERATURA DE FUSION 57 C (Ver Anexo XI)

TEMPERATURA DE EBULLICION 246 C (Ver Anexo X)

SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en agua, muy soluble en metanol y etanol.

USO En la manufactura del azo no acuoso

TOXICIDAD Irritante de la piel, sensibilizador. Puede absorberse a través de la piel.

ACIDO CLORHIDRICO

H C I

P.M. - 36.46

CONTENIDO.- Entre el 28 y 32 % en peso de HCl.

DESCRIPCION.- Líquido incoloro, fumante, de olor característico fuerte e irritante. Cuando se diluye con dos volúmenes de agua deja de emitir humos.

ENSAYO DE IDENTIDAD.- Las soluciones de cloruros con solución de reactivo de nitrato de Ag. dan un precipitado blanco soluble en S. R. de amoníaco e insoluble en ácido nítrico. Calentando con dióxido de Mn y ácido sulfúrico dan cloro libre, el cual se reconoce por su olor y porque con S.R. de Ioduro de pótasio y almidón toma color azul.

DENSIDAD.- Aproximadamente 1.18 g/cm^3 . (Ver anexo 1),

RESIDUO DE LA IGNICION.- A 20ml de ácido clorhídrico se agregan 2 gotas de ácido sulfúrico, se evapora hasta sequedad y se incinera; el residuo debe pesar cuando más 2 mg (cerca de 0.008 %). (Ver anexo VIII)

IMPUREZAS.- Se diluye un volumen de ácido clorhídrico con dos volúmenes de agua para efectuar los siguientes ensayos:

Bromuro o Yoduros.- A 10 ml de la dilución se agrega 1ml de cloroformo y con precaución se agrega, gota a gota y agitando constantemente, S.R. de agua de

Cloro previamente diluída con un volumen igual de agua. La capa clorofórmica no presenta coloración amarilla, anaranjada o violeta, ni aun en forma transitoria.

Bromo o Cloro libre. - a 10 ml de la dilución se agregan 1 ml de S.R. de Yoduro de potasio y 1 ml de cloroformo; la mezcla se agita; la capa clorofórmica no presenta ninguna coloración violeta, por lo menos durante 1 minuto.

Sulfatos. - A una mezcla de 3 ml de la dilución y 5 de agua se agrega 5 gotas de S.R. de cloruro de Ba; no hay enturbamiento, ni precipitado dentro del termino de una hora. (Ver anexo V).

Sulfitos. - A la solución restante del ensayo anterior se le agregan dos gotas de solución 0.1 N de Yodo la solución que toma coloración parduzca, ni se enturbia ni se decolora.

METALES PESADOS. - Se evaporan 3.4ml (4g) de la muestra en Baño de Vapor hasta sequedad; al residuo se le agregan 2 ml de ácido acético diluido y se diluye con agua hasta 25ml; el límite es de 5 ppm. (Ver anexo VII).

VALORACION. - En un matríz tarado, con tapón esmerilado, que contenga 20 ml de agua, se depositan 3 ml de ácido clorhídrico de la muestra.

Se diluye con 25 ml de agua aproximadamente y se valora con solución 1 N de hidróxido de Na, usando S.I. de rojo de metilo; cada ml de solución 1 N hidróxido de Na equivale a 36.46 mg. de HCl.

CONSERVACION. - En recipientes herméticamente cerrados,

INDICACION. - Para uso Industrial en síntesis de materias primas, como acidificante.

NITRITO DE SODIO



P.M. 69.00

CONTENIDO.- Entre el 97 y 100 % de Na N O_2 , calculado sobre base seca

DESCRIPCION.- Polvo granulado de color blanco o ligeramente amarillento, o trozos o masas fusionadas, blancas opacas. Tiene un sabor salino suave y es delicuecente al aire. Sus soluciones son alcalinas al papel litmus.

SOLUBILIDAD.- 1 g. de la muestra se disuelve en 1.5 ml de agua. ligeramente soluble en alcohol

ENSAYO DE IDENTIDAD.- Una solución de esta sal da positivos los siguientes ensayos.

SODIO.- Humedecida la muestra con ácido clorhídrico, imparte a la flama incolora un color amarillo intenso.

NITRITOS.- Tratada la solución de nitrato de sodio con ácidos minerales diluidos o con ácido acético, desprende vapores café / rojizos.

PERDIDO AL SECADO.- Secado sobre Silica Gel durante 4 horas pierde no más del 1% de su peso. Ver anexo II).

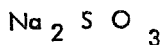
METALES PESADOS.- Disolver 1 g en 6 ml de ácido clorhídrico diluído y evaporar en Baño de Vapor hasta que no se perciba olor a ácido clorhídrico. Disolver el residuo en 23ml de agua y agregar 2 ml de ácido acético diluído. El límite de metales pesados es de 20 ppm. (Ver anexo VII)

VALORACION.- Disolver aproximadamente 1 g de nitrito de sódio, exactamente pesado, en agua y llevar hasta un volumen de 100 ml. Tomar una alícuota de 10 ml de esta solución y pasarla a un matraz de 500 ml que contenga una mezcla de 50 ml de permangato de potasio 0.1 N, 100 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico. Teniendo la precaución de sumergir la pipeta que contiene la alícuota de 10 ml de Nitrito de sódio en esta mezcla para vertir dicho volumen Caliente a 40°C en Baño María; en seguida deje reposar durante 5 minutos y añada 25ml de solución de ácido oxálico 0.1 N y caliente la mezcla aproximadamente a 80°C y titule con solución 0.1 N de permanganato de potasio. Cada ml de la solución de permanganato es equivalente a 3.450 mg de Na N O₂.

OBSERVACION.- En recipientes herméticamente cerrados.

USO.- En la formación de la sal diazo.

SULFITO DE SODIO



P.M. .- 126.04

CONTENIDO.- No menos del 95% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

DESCRIPCION.- Polvo blanco o muy ligeramente amarillento.

SOUBIUDAD.- Muy soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol.

ENSAYO DE IDENTIDAD.- Preparar una dilución 1: 25 de sulfito de sódio - en agua e identificar de la siguiente forma:

Sodio.- Humedecer la muestra con ácido clorídrico; sumergir en esta pasta una asa de platino y llevarla a la flama de un mechero Bunsen deberá impartir a la flama incolora un color amarillo intenso.

Sulfitos.- Tratando la solución con ácido clorhídrico desprende un olor pican te de S_2O_2 , que ennegrece un papel filtro humedecido con S_2O_2 nitrato - mercurioso.

MATERIA INSOLUBLE.- Disolver 20 g de sulfito de sódio en 200 ml de agua - llevar esta solución a sequedad a fuego suave.

Secar el residuo a 105°C durante 1 hora y pesar una vez frío el recipiente.

El residuo no debe pesar más de 1 mg (0.005 en por ciento).

ACIDEZ.- Agregar dos gotas de fenolftaleína S_2I a 10 ml, de una solución 1: 10; la solución originalmente incolora se torna de color rosa.

ALCALI LIBRE.- Disolver 1 g en 10 ml de agua y agregar 3 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % que previamente ha sido neutralizada a S_2I de rojo de metilo. Mezclar y enseguida dejar reposar durante 5 minutos. Agre gar rojo de metilo S_2I y titular con ácido clorhídrico 0.1 N o con ácido sul fúrico 0.1 N. No. más de 0.3 ml de ácido son requeridos para neutralizar -

la solución, (aproximadamente 0.15 % como carbonato de sodio).

CLORUROS. - Disolver 1 g de la muestra en 10 ml de agua, agregar 3 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 30%, diluir a 100 ml de esta solución; contiene no más de 0.1 mg de Cl (0.2 %). (Ver anexo V).

METALES PESADOS. - Disolver 3 g en 20 ml de ácido clorhídrico diluido (1:2). Evapore en Baño de Vapor a sequedad. Agregar 10 ml de ácido clorhídrico diluido (1:2), y evapore nuevamente a sequedad en Baño de Vapor. Disolver el residuo en 20 ml de agua y agregar una gota de S.I. de fenolftaleína y neutralizar con solución 0.1 N de hidróxido de sodio. Agregar 1 ml de ácido acético diluido, llevar el volumen a 40 ml con agua y agregar 10 ml de ácido sulfhídrico S. R., mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Cualquier color café desarrollado no es mayor que un control conteniendo 0.02 mg de plomo (0.001 %). (Ver anexo VII).

FIERRO, - Disolver 1 g de la muestra en 20 ml de ácido clorhídrico diluido y evaporar a sequedad en Baño de Vapor. Disolver el residuo en 5 ml de ácido clorhídrico diluido y evaporar nuevamente a sequedad en Baño de Vapor. Disolver con 40 ml de agua, se agregan 2 ml de una solución de ácido 20:100 y 2 gotas de ácido tioglicólico de mezcla, se alcaliniza con S.R. de amoníaco, se diluye con agua hasta 50 ml y se deja reposar durante 5 minutos. En dos tubos de Nessler se comparan las coloraciones de la solución por ensayar y otra que se ha preparado paralelamente y que contiene 0.02 mg de hierro. la coloración de la primera no es más oscura que la de la segunda. (Ver anexo VI).

VALORACION.- En un matraz conico y con tapón esmerilado, colocar 50 ml de solución 0.1 N de Yodo, vierta 250 mg de sulfito de sodio, exactamente pesados y disuélvalos. Dejar reposar durante 5 minutos, agregar 1 ml de ácido clorhídrico y titule el exceso de yodo con solución 0.1 N de tiosulfato de só dio, agregando S.I. de almidón para determinar el punto final de la titulación. Cada ml de solución de Yodo 0.1 N equivale a 6.302 mg de sulfito de sódio

CONSERVACION.- En recipientes bien cerrados.

INDICACION Formar sulfonato .

HIDROXIDO DE SODIO

Na O H

P.M.- 40.00

SIN.- Sosa Caústica

CONTENIDO.- Entre el 95 y el 100% de alcalí total calculado como Na O H, en el que, cuando más, el 3% corresponde a carbonato de sódio.

DESCRIPCION.- Masas duras, blancas o casi blancas, o pequeñas lentejas, escamas, barras o en otras formas. Presenta facturas cristalina. Expuesto al -

aire, absorbe rápidamente bióxido de carbono y humedad,

SOIUBIUDAD.- Muy soluble en agua y en alcohol ,

ENSAYOS DE IDENTIDAD.- la solución acuosa 1:25 de hidróxido de sódio da positivos los siguientes ensayos: Da coloración amarilla a la flama,

SUBSTANCIAS INSOLUBIES Y MATERIA ORGANICA.- la solución acuosa - 1 : 20 de hidróxido de sodio es completa , clara e incolora.

METALES PESADOS.- Se diluye 1 g de hidrógeno de sodio en una mezcla de 5 ml de agua y 11 ml de ácido clorhídrico diluido; se calienta hasta ebullición, se agrega una gota de S.I. de fenolfaleína y suficiente S. R. de amoníaco, gota a gota, hasta que la solución tome ligera coloración rosa. Se agregan 2 ml de ácido acético deluido y agua hasta 25 ml . Ajustar el pH -- entre 3 y 4 con S.R de ácido acético diluido o con S. R. de amoníaco, - usando papel indicador, se diluye con agua hasta 40 ml y se mezcla .

Al mismo tiempo se prepara una solución comparadora que contiene la cantidad limite de metales pesados (nitrato de plomo). En un tubo Nessler de 50ml se pone, medido con pipeta, un volumen de solución tipo de plomo que contenga la cantidad de plomo correspondiente al limite de metales pasados y se diluye con agua a 25 ml . Se agrega S.R. de amoníaco hasta un pH de 3 a 4 usando papel indicador; se diluye con agua hasta 40 ml y se mezcla. A ambas soluciones contenidas en tubos Nessler se les agrega a cada tubo 10 ml de S.R. de ácido sulfúrico, se mezcla y se deja reposar 5 minutos; se hace la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco. El color del tubo

que contiene la muestra no es más oscura que el del tubo que contiene la solución tipo de plomo. Ver anexo VII).

POTASIO. - A 5 ml de una solución 1:20 de hidróxido de sodio se agrega ácido acético hasta reacción francamente ácida; en seguida se agregan 5 gotas de S.R. de cobalnitrito de sodio. No se forma precipitado.

VALORACION. - Se pesan aproximadamente 1.5 g de hidróxido de sodio; se disuelven en 40 ml de agua recientemente hervida y fría, (libre de dióxido de carbono), Se enfría la solución a 15°C, se agrega S.R. de fenolftaleína y se valora con solución 1 N de ácido sulfúrico. Cuando desaparece la coloración roja se anota el volumen empleado de la solución 1N de ácido sulfúrico. En seguida se agrega S.I. de anaranjado de Metilo y se continúa la valoración hasta obtener coloración rosa persistente. Cada ml de la solución 1 N de ácido sulfúrico equivale a 40 mg de álcali total, calculando como NaOH, y cada ml de ácido consumido en la valoración con el anaranjado de metilo equivale a 106 mg de carbonato de sodio.

CONSERVACION. - En recipientes herméticamente cerrados.

INDICACION. - Como alcalinizante en la fabricación de materias primas y en preparaciones farmacéuticas.

ALCOHOLISOPROPILICO

P.M. 60.10

SIN 2-propanol

DESCRIPCION.- Líquido incoloro, con un olor ligero como a etanol.

SOUBIUDAD.- Miscible con agua, etanol y con muchos otros líquidos orgánicos.

RANGO DE EBUJACION.- Destilar 100ml; la diferencia observada entre la destilación de 1 ml y 95 ml en temperatura no debe exceder de 0.5°C y la diferencia de temperatura entre este momento de la destilación cuando el matráz se ha secado no debe exceder de 0. 5°C. La temperatura de ebullición del isopropanol a 760 mm de Hg es de 82.3°C. (Ver anexo X).

DENSIDAD.- Entre 0.781 y 0.783 g/ cm³. (Ver anexo 1)

RESIDUO DE EVAPORACION.- Evapore 140 ml (100 g) de la muestra en Baño de Vapor y secar a 105°C durante 30 minutos; el peso del residuo no excede de 1 mg (0.001 %).

AGUA.- No más de 0.5 % determinado en 10 ml de la muestra por el método titulométrico. (Ver anexo II).

PRUEBA DE DIJUCION.- Diluya 10 ml con 40 ml de agua; después de una hora la solución es tan clara como un volumen igual de agua.

PRUEBA DE NEUTRALIZACION.- agregar dos gotas de solución indicadora de

azul de bromotimol a una mezcla de 10 ml de la muestra y 10 de agua libre de dióxido de carbono; no más de 0.10 ml de solución de ácido o álcali son requeridos para neutralizar la mezcla.

SOLUCION CONCENTRADA DE AMONIACO

SIN.- Amoníaco oficial, Solución de hidroxido de amonio. Alcali volatil.

CONTENIDO.- Entre el 28 y el 30 % de NH_3 .

DESCRIPCION.- Es una solución en agua prácticamente saturada de gas amoníaco (NH_3). Líquido incoloro, transparente de olor característico irritante. En frío y expuesto al aire, pierde amoníaco lentamente; por ebullición lo pierde totalmente.

REACCION.- Es fuertemente alcalino al papel tornasol.

DENSIDAD.- A 25°C es aproximadamente 0.90 g/cm^3 .

(Ver anexo 1).

APARIENCIA.- En un tubo de comparación se depositan 10 ml de amoníaco que lo contiene y se compara con igual cantidad de agua contenida en un tubo similar; los dos líquidos son igualmente claros y libres de sustancias suspendidas vistos ambos con luz indirecta, ningún color se observa en ambos tubos.

ENSAYO DE IDENTIDAD.- En un pequeño matríz cónico tarado con tapón esmerilado, se depositan 15 ml de amoníaco, se coloca el tapón y se pesa nuevamente. Se agrega S. I. de rojo de metilo y se valora con solución 1 N de --

ácido clorhídrico, cada ml de solución 1 N de ácido equivale a 17.03 mg de NH_3 (entre 28 y 30 % de amoníaco).

RESIDUO DE LA IGNICION.- Se evaporan 56 (50 g) de la muestra, hasta sequedad; se incineran a $800^\circ\text{C} \pm 25^\circ$ durante 15 minutos, se enfría y se pesa; el residuo no debe pesar mas de 1 mg (0.002 %). (Ver anexo VIII)

DIOXIDO DE CARBONO.- A 11 ml (10g) de amoníaco se agregan 10 ml de agua libre de dióxido de carbono y 5 ml de S. R. de hidróxido de Ba; cualquier turbidez producida no es mayor que la de un control que contenga 0.5 mg de carbono (0.002 por ciento).

CLORUROS.- a 22 ml (20g) de amoníaco se agregan 10 mg de carbonato de sodio anhidro y la mezcla se evapora hasta sequedad; el residuo contiene cuando más 0.10 mg de cloro (0.00005 %). (Ver anexo V)

FOSFATOS.- En baño de Vapor se evaporan a sequedad 11ml (10 g) de amoníaco; el residuo contiene cuando más 0.02 mg de PO_4 .

ASUFRE TOTAL.- A 33 ml (30g) de la muestra se agregan 10 mg de carbonato de sodio, se evapora hasta 5 ml, se agregan 10 mg de carbonato de sodio, se evapora hasta 5ml, se agrega 1 ml de S.R. de bromo y se evapora a sequedad. El residuo se calienta con 1 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y 4 ml de agua; si es necesario se filtra a través de un filtro pequeño y se lava con dos porciones de agua de 2 ml cada una. El filtrado se diluye a 10 ml y se agrega 1 ml de S.R. de cloruro de Bario; cualquier turbidez producida después de 10 minutos no es mayor que la de un control que contenga 0.06 mg de SO_4 (0.0002 % como SO_4)

MATERIALES PESADOS. - En un vaso de precipitados se depositan 44 ml (40g) de amoníaco, se agregan cerca de 10 mg de cloruro de sodio, la mezcla se evapora en Baño de Vapor hasta sequedad. El residuo se coloca sobre 3 ml de ácido acético diluido; con agua se diluye hasta 25 ml y el pH de la solución se ajusta entre 3 y 4 agregando ácido acético diluido o S.R. de amoníaco según se requiera y empleando un potenciómetro. Se diluye con agua a 40 ml, se mezcla, se agregan 10 ml de S.R. de ácido sulfhídrico y se mezcla; cualquier coloración café producida no es más oscura que la de un control que contenga 0,02 mg de plomo - - (0.00005 %). (Ver anexo VII).

FIERRO. - En un vaso de precipitados se depositan 56 ml (50 g) de amoníaco, se agregan 10 mg de carbonato de Sodio y se evapora Baño de Vapor hasta sequedad. Sobre el residuo se colocan 3 ml de ácido clorhídrico y dos gotas de ácido tioglicólico; se mezcla, se alcaliniza con S.R. de amoníaco, se diluye con agua hasta 50ml y se deja reposar durante 5 minutos. En dos tubos Nessler se comparan las coloraciones de la solución por ensayar con la de la solución tipo (que contiene 0.5 ml de la solución tipo de referencia y que equivale a : 1 ml de ésta solución a 0,02 mg de Fierro). (Ver anexo VI).

SUBSTANCIAS REDUCTORAS DEL PERMANGANATO. - Se diluyen 3 ml de amoníaco con 5 ml de agua y se agregan 50 ml de ácido sulfurico diluido. Se agregan 0.05 ml de la solución 0,1 N de permanganato de potasio y se calienta a ebullición, conservando esa temperatura durante 5 minutos. El color rosa no desaparece.

VALORACION.- En un matraz que contenga 25 ml de agua destilada y que este provisto de tapón esmerilado, previamente pesado, se depositan 2 ml de amoniaco se tapa y pesa rápidamente.

Se agrega S.I. de rojo de metilo y se valora con solución 1 N de ácido Clorhídrico.

Cada ml de solución 1 N de ácido clorhídrico equivale a 17.03 mg de N. H .
3

CONSERVACION.- En recipientes con tapón esmerilado, en lugar fresco.

USOS .- Como solución neutralizante y/o alcalinizante , en la fabricación de materias primas.

ACIDO ACETICO GLACIAL

C H O
2 4 2

P.M. 60.05

CONTENIDO.- Entre el 98 y el 100 % en peso, de C H O .
2 4 2

DESCRIPCION.- Líquido incoloro, claro, de olor picante característico; su solución acuosa tiene sabor ácido. Hierve acerca de 118°C.

SOLUBILIDAD.- Miscible con agua, alcohol y glicerina.

DENSIDAD.- Aproximadamente, 1.049 g/cm³ . (Ver anexo 1)

TEMPERATURA DE CONGELACION.- Cuando menos 15.6°C, (Ver anexo IX)

ENSAYO DE IDENTIDAD.- Una mezcla de un volumen de ácido acético glacial con dos volúmenes de agua, satisface las siguientes pruebas.

Cuando se calienta con ácido sulfúrico concentrado y pequeñas cantidades de alcohol etílico, se produce acetato de etilo, con olor característico a frutas.

Con solución reactiva de cloruro ferrico da color rojo intenso y si se calienta forma un precipitado café/rojizo. Adicionando ácido clorhídrico, la solución se vuelve amarilla.

Cuando se calienta con óxido de calcio desprende acetona, la cual se puede identificar por el color indigo que se obtiene cuando los vapores impregnan un papel filtro humedecido con solución al 2% de orto-nitrobenzaldehído en alcohol etílico seco y luego humedecido con S. R. de hidróxido de sodio.

RESIDUO NO VOLATIL.- En una capsula de evaporación tarada se evaporan 20 ml de la muestra y se desecan a 105°C durante 1 hora; el residuo pesa cuando + 1 mg.

IMPUREZAS.- Cloruros se diluye un ml de ácido acético glacial en 20 ml de agua y se agregan 5 gotas de S.R. de nitrato de plata; no se produce opalescencia. (Ver anexo V).

Sulfatos.- Se diluye 1 ml de la muestra en 10 ml de agua y se agrega 1 ml de S.R. de cloruro de Bario; no se produce turbidez (Ver anexo V).

METALES PESADOS.- Al residuo obtenido en el ensayo de residuo no volátil, se

agrega 8 ml de solución 0.1 N de ácido clorhídrico, se calienta suavemente hasta completa disolución y se diluye con agua hasta 100 ml; el ensayo se realiza con 25 ml de esta solución; el límite es de 10ppm. (Ver Anexo VII).

SUBSTANCIAS FACILMENTE OXIDABLES. - En un matraz con tapón esmerilado se se diluyen 2 ml de la muestra con 10 ml de agua y se agrega 0.1 ml de solución 0.1 N de permanganato de potasio; la coloración rosa no cambia a café en el término de dos horas.

VALORIZACION. - En un matraz tarado con tapón esmerilado se depositan 2 ml de la muestra y se pesa. Se agregan 40 ml de agua, ensaguida se titula con solución 1 N de hidróxido de sodio, empleando S.I. de fenolftaleina; cada ml de solución 1 N de hidróxido de sódio equivale a 60.05 mg de $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$.

OSERVACION. - En recipientes herméticamente cerrados.

INDICACIONES. - Como acidificante.

ACIDO SULFURICO



P.M. 98.08

CONTENIDO.- Entre el 95% y el 98% de H_2SO_4 .

DESCRIPCION.- Líquido incoloro inodoro, de consistencia oleosa.

COLOR.- Mezclese el ácido en el recipiente original transfiere 10 ml a un tubo de ensayo de 150 X 20 mm. Comparese con agua en un tubo similar.

Los líquidos serán igualmente transparentes, estarán exentos de materias suspendidas y, observando a través de las columnas por luz transmitida, no habrá diferencia aparente en el color. Diluir cuidadosamente 2 ml de la muestra con 33 ml de agua; cuando se observa como se indica anteriormente no hay diferencia - - aparente en la turbiedad.

RESIDUO DE LA IGNICION.- Evaporar a sequedad 55 ml en recipiente de plástico, sométase a calor durante 5 minutos, enfriar y pesar, el residuo no pesa más - de 0.50 mg (0.005 por ciento) Retener el residuo (Ver anexo VIII).

CLORUROS.- Verter cuidadosamente 13.60 ml de la muestra en 40 ml de agua. Enfriar y agregar 1 ml de ácido nítrico y 1 ml de nitrito de plata S. R.; cualquier turbidud producida no excede de la de un testigo que contenga 0.005 mg de Cl - (0.00005 %). (Ver anexo V).

NITRATOS.- Añadanse 20 ml a 10 ml de agua que contengan 0.05 ml de S.R. de carmín de indigo, el color azul no desaparece completamente en plazo de - - - 5' (0. 00005 %).

AMONIO.- Añadanse cuidadosamente 1.8 ml a 30 ml de agua fría en un matráz adecuado para destilar amoníaco, Enfríar en hielo. Agregar cuidadosamente 20 ml de hidróxido de sodio (1.10) recién hervida, manteniendo baja la temperatura enfriar - agregar 20 ml más de la solución de hidróxido de sódio y conectar el matráz por medio de una trampa a un refrigerante cuyo extremo penetra en la superficie de 10 ml de ácido clorhídrico 0.1 N Destilar unos 35 ml , agregar al destilado 1 ml de hidróxido de sodio (1.10) diluir a 50 ml y agregar 2 ml de reactivo de - - Nessler' cualquier color amarillo no es más obscuro que el de un testigo que con tenga una cantidad de amoníaco de 0.01 mg (0.0002 %).

METALES PESADOS.- Añada 11 ml de una solución de 10 ml de agua conteniendo 10 mg de carbonato de sodio, y en una flama suave evapore casi hasta sequedad , agregue 1 ml de ácido nítrico, evapore en Baño de Vapor., hasta sequedad disolver el residuo en 20 ml de agua y neutralice a fenolftaleína con hidróxido de

sodio agregue 1 ml de ácido acético diluido, diluya a 40 ml se prepara un control que contenga 0.02 mg de plomo y 1 de ácido en un volumen de 40 ml .

Añada a cada solución 10 ml de ácido sulfhídrico S. R.: cualquier color café producido en la solución de la muestra no es más obscuro que el de la solución control (0.001 %). (Ver anexo VII)

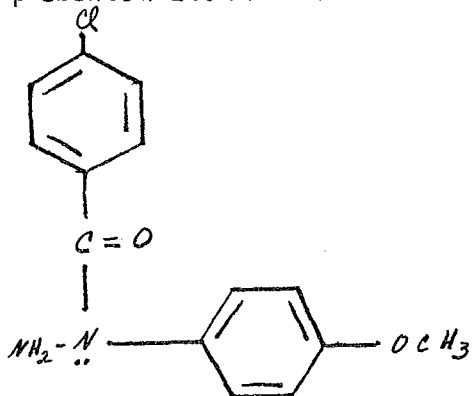
FIERRO.- Añadir 3 ml de ácido clorhídrico diluido al residuo de la ignición, mezclar con agitador de vidrio y digerir en Baño de Vapor de 15 a 20 minutos. Remover con el agitador y evaporar a sequedad. Disolver con 30 ml de agua y 4 - ml de ácido clorhídrico, filtrar si es necesario, y diluir a 100 ml . 50 ml de la solución no tienen más que 0.01 mg de Fe (0.002 %). (Ver anexo VI)

SUBSTANCIAS QUE REDUCEN EL PERMANGANATO

cuidadosamente diluir 43.5 ml con 60 ml de agua con hielo, enfriando la solución durante la adición. Agregue 0.05 ml de permanganato de potasio; el color no desaparece completamente durante 5 minutos (0.002 %).

VALORACION.- Tarar un pequeño matraz erlenmeyer con tapón esmerilado conteniendo 30 ml de agua Agregar 1 ml de ácido sulfurico enfriar y pesar. Agregar 5 gotas de anaranjado de metilo T. S y titular con hidróxido de sodio 1 N; cada - ml hidróxido de sodio 1 N es equivalente a 49.04 mg de ácido sulfúrico.

p-METOXIFENIL-N- p-CLOROBENZOLHIDRAZINA
NA



P.M.- 277

DESCRIPCION.- Polvo de color café

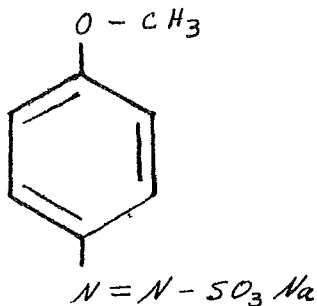
PUNTO DE FUSION Menos de 2 °de Diferencia en comparación con el estándar

(Ver anexo XI).

SULFATOS.- No debe de tenerlos (Ver anexo V)

CLORUROS.- Debe haber ausencia de ellos . (Ver anexo V).

SULFONATO DE SODIO DEL p-METOXIFENILAZO



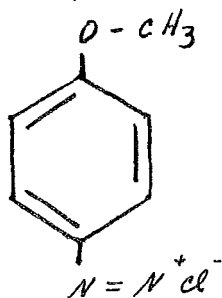
P.M.- 238

DESCRIPCION.- Polvo de color amarillo brillante

PUNTO DE FUSION.- Menor de 2 % en comparación con el estándar. (Ver anexo XI).

SOLUBILIDAD.- En agua se debe disolver por completo . En dimetilformamida debe ser completa su solubilidad, excepto las sales.

DIAZO COMPUESTO DE LA 4-METOXIANILINA



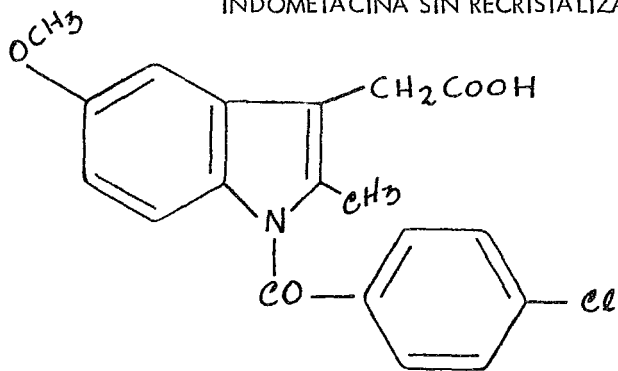
P.M. - 180

IMPUREZAS.- Se le determina la presencia de HNO_2 en el medio de reacción, esto se hace con papel reactivo de Iodo almidón; con esto determinamos además si la reacción ha llegado a su fin.

ACIDO p-CLOROBENZOICO.- No deben existir más que trazas de él (Ver anexo IV).

SOLUBILIDAD.- Completa y la solución debe ser transparente.

INDOMETACINA SIN RECRISTALIZAR



P.M. 357.8

APARIENCIA.- Polvo Blanco Marfil

PUNTO DE FUSION.- De 161°C a 163 °C. (Ver abexo XI).

SOLUBILIDAD.- En acetona fría debe ser de 1.10 dando una solución amarilla.

En cloroformo debera ser de 1:10 una temperatura moderada. En etanol tibio -

será de 1.10.

VII ANEXOS

ANEXOS

Debido a la repetición continua de la explicación de los métodos de análisis

para las diferentes materias primas, se elaboran una serie de anexos para una

fácil localización de la determinación o método de análisis.

ANEXO 1

D E N S I D A D

La determinación de la densidad se basa en la relación del peso de las sustancias en el aire a 25 °C y el de un volumen igual de agua a la misma temperatura.

Se selecciona el picnómetro limpio y seco que previamente ha sido calibrado por determinación de su peso con agua recientemente hervida a 25 °C.

Se ajusta la temperatura de la sustancia a 20 °C, se quita cualquier sobrante de la sustancia y se pesa. Se resta el peso del picnómetro ~~vacío~~ del peso de este lleno.

La densidad de la sustancia es el cociente obtenido al dividir el peso de la sustancia contenida en el picnómetro entre el peso del agua contenida en el mismo, determinadas ambas a 25 °C, a menos que se especifique otra temperatura en la monografía respectiva.

ANEXO II

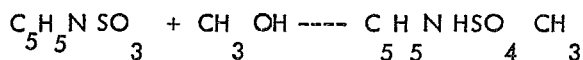
DETERMINACION DE AGUA Y PERDIDA AL SECADO

Los métodos enumerados a continuación se aplican a los análisis anteriores y la selección de ellos depende de la naturaleza de la substancia por ensayar.

En ciertos casos es necesario escoger entre dos métodos. En los casos en que la substancia contiene agua de hidratación, se emplea el método de valoración Yodamétrica de Karl Fischer, o el de destilación con tolueno y la especificación - se conoce como Agua.

Pérdida al Secado. - Se emplea en los casos en que al calentar la substancia en forma sostenida, pierde no únicamente el agua sino también alguna otra substancia que sea capaz de volatilizarse a la temperatura en que se efectúa la prueba.

Metodo Yodamétrico.- Karl Fisher.- Este método permite determinar con exactitud y rapidez pequeñas cantidades de agua, el yodo reacciona con el dióxido de azúfre en presencia del agua. Se utiliza metanol como disolvente del yodo y del dióxido de azúfre y se agrega el reactivo de piridina con el fin de derivar a la derecha el equilibrio de la reacción toman parte la piridina y el metanol según las siguientes reacciones:



Después de que toda el agua ha reaccionado, permanece yodo libre en la muestra observandose un ligero cambio de color. La operación completa requiere una rígida exclusión de la humedad atmosférica. En soluciones el punto final de la titulación puede determinarse electrométrica o visualmente por el cambio del color -- amarillo canario a color ambar. En soluciones coloridas el punto final es oscurecido y es mejor la determinación electrómica. Para ello se requiere de un microamperímetro incorporado a un simple circuito eléctrico, el cual sirve de paso a 5 o 10 microamperes de corriente directa, entre un par de electrodos de platino sumergidos en la solución por titular. En el punto final de la titulación, un ligero exceso del reactivo aumento el flujo de la corriente, entre 50 y 150 microamperes, durante 30 segundos o más dependiendo de la solución por titular. El tiempo es más corto para substancias que reaccionan con el reactivo.

Debe usarse un aparato adecuado para la exclusión de la humedad atmosférica y para la determinación del punto final.

Hay en el mercado aparatos compuestos por una o dos buretas automáticas y un vaso de titulación con tapón hermético provisto de los electrodos necesarios y agitador magnético. El aire del sistema se mantiene seco con sílica gel como desecante.

El reactivo de Karl Fischer consiste en : A una solución que contenga 670 ml de metanol y 170 de piridina, se agregan 125 g de yodo y se enfría. En una probeta graduada de 250 ml se depositan 100 ml de piridina y, manteniéndola fría en un baño de hielo, se pasa dióxido de azufre seco hasta que el volumen llegue hasta 200 ml. Lentamente y agitando se agrega esta solución a la mezcla de yodo enfriada. Se agita bien para disolver el yodo, se pasa la solución al frasco del aparato y se deja en reposo durante la noche anterior a la valoración.

Un ml de esta solución recientemente preparada equivale aproximadamente a 5 mg de agua, pero se descompone gradualmente; por lo tanto, debe volverse a valorar una hora antes de usarse o diariamente si esta en uso continuo. Se protege de la luz mientras esta en uso. El resto del reactivo preparado se guarda en un recipiente color ámbar con tapón de vidrio, protegido de la luz y bajo refrigeración. Puede emplearse una solución estabilizada del reactivo disponible comercialmente.

La valoración del reactivo se lleva de la siguiente manera: En el vaso de titulación se depositan al rededor de 36 ml de metanol o suficiente reactivo de K.F. para dar el característico punto final.

Rápidamente se agregan de 150 a 350 mg de tartrato de sodio dihidratado, pesado por diferencia y se titula hasta el punto final. El factor equivalente de agua,

en mg de agua por ml de reactivo, se obtiene por medio de la formula $(0.1566) (W)/(V)$, en la cual la W es el peso en mg del tarro de sódio y V es el volumen en ml del reactivo empleado.

El procedimiento para la prueba es el siguiente: En un vaso de titulación se depositan cerca de 25ml de metanol y se titula hasta el punto final con el reactivo de K.F. desechando el volúmen consumido ya que no entra dentro del cálculo.

Se pesa o se mide una porción de la muestra que contenga de preferencia de 10 a 50 mg de agua y rápidamente se pasa al vaso de titulación, se agita vigorosamente y se titula con el reactivo de K.F. El contenido de agua de la muestra en mg, es el producto S.F., en la cual S es el volumen del reactivo usado para titular la muestra y F es el valor equivalente de agua definido anteriormente.

Método de Destilación con Tolueno. El aparato consiste en un matraz de vidrio resistente, con cuello corto, de 500 ml de capacidad, conectado a una trampa de 235 a 240 mm de largo la distancia entre el tubo de conexión adjunto y el colector será de 45 a 55 mm. El diametro interior del tubo de conexión será de 9 a 11 punto en que esta unido al cuerpo de la trampa tendrá una inclinación de 15° con la horizontal.

La parte cilindrica del tubo colector debe ser de 146 a 158 de ml, con el fin de que el error al hacer las lecturas, no sea mayor de 0.05 ml.

La fuente de calor será de preferencia un calentador eléctrico, provisto de reostato para control de temperatura, o bien un baño de aceite. La parte superior del matraz y el tubo colector y el refrigerante se lavan con mezcla crónica, y todo el aparato se enjuaga con agua y se seca en el horno. El tolueno que se va a utilizar se prepara



previamente, agitandolo con pequeños volúmenes de agua, se separa el exceso de ésta y se destila el tolueno.

El procedimiento a seguir es: Para evitar la ebullición brusca se ponen algunas - perlas de vidrio en el matraz. Se pesa cuidadosamente y con aproximación al centí - gramo una cantidad de la substancia, que se estime contenga de 2 a 4 ml de agua, y se deposita en el matraz. Si la substancia es de consistencia pastosa, se repesa en un recipiente de estaño de tamaño tal, que apenas pase por el cuello del ma - traz. Se agregan cerca de 200 ml de tolueno al tubo receptor, vertido por la parte alta del refrigerante. Se calienta el matraz suavemente 15 min. y cuando el tolueno empiece a hervir se regula la temperatura, de manera que se destile a razón de 2 gotas por segundo hasta que haya pasado casi toda el agua; se aumenta entonces la viscosidad de destilación hasta 4 gotas por segundo. Cuando se estime que se ha destilado toda el agua, se enjuaga con tolueno el interior del refrigerante y se - frota este además con un escobillon unido a un alambre de cobre y humedecido - con tolueno. Se continua la destilación durante 5 minutos, más se suspende el ca - lentamiento y se adhieren gota de agua a las paredes de éste se hacen descender con la ayuda de un alambre de cobre que tiene enrollado en uno de sus extremos una banda de hule humedecida con tolueno.

Se deja reposar y cuando el agua y el tolueno se han separado totalmente, se lee el volúmen de agua y se calcula su tanto por ciento presente en la substancia.

Pérdida al Secado.- La prueba se efectua con 1 a 2 g de la muestra previamente mezclada. Si la muestra se encuentra en forma de cristales grandes, estos se redu - cen a cerca de 2 mm triturandolos rápidamente.

En un pesafiltro tarado de forma baja, previamente desecado durante 30 minutos - bajo las mismas condiciones en que se va a efectuar la determinación, se coloca la muestra, se tapa y se pesa; se agita suavemente a uno y otro lado, distribuyendo el contenido tan uniformemente como sea posible hasta un espesor aproximado de 5 mm o de 10mm, en el caso de materiales voluminosos. El pesafiltro con la muestra de la substancia se coloca en la estufa u horno de desecación, se quita el tapón y la muestra se deseca a la temperatura y durante el tiempo especificado en el análisis respectivo. Al abrir el horno o estufa se tapa inmediatamente el pesafiltro y se pasa a un desecador hasta que adquiera la temperatura ambiente antes de ser pesado. Si la substancia por ensayar funde a temperatura inferior a la especificada para la determinación de pérdida al secado, el pesafiltro con su temperatura de fusión y en seguida se deseca a la temperatura que se especifica.

Cuando se indique que el secado se debe hacer en desecador, se tendrá especial cuidado en asegurarse que el desecante se conserve totalmente activo, cambiando-lo frecuentemente.

DETERMINACION DEL pH

ANEXO III

La determinación del pH se establece para las sustancias en las cuales la actividad del hidrógeno redunde en su estabilidad química y física, o bien en su actividad farmacológica.

El pH se mide, generalmente, con un medidor potenciométrico provisto de dos - electrodos: uno de vidrio que es sensible a la actividad del ión hidrógeno y el otro, de Calomel, que es el de referencia normalmente de determinación se verifica a $25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Antes de verificar la medición del pH de una solución el aparato se ajusta determinando el pH de dos soluciones amortiguadas tipo, cada una con pH cercano al que supone tiene la muestra por valorar, de tal modo que este quede en la medida de las dos soluciones y que difieran entre si un máximo de 2 unidades de pH.

Si el producto observado difiere en más de 0.05 unidades de pH del valor conocido se hacen los ajustes necesarios. Hay que verificar por lo menos dos mediciones de una misma solución se obtienen resultados diferentes.

es necesario repetirlas hasta obtener una medición correcta.

Los electrodos se mantienen sumergidos en agua.

Factores tales como:

Temperaturas, solidos en suspensión, etc. influyen en la medida del pH de una sub
stancia .

La medición del pH aparente, de soluciones no acuosas o soluciones hidroalcoholicas, es de cierto valor, si se toman en cuenta sus limitaciones.

Las soluciones amortiguadoras tipo las hay comerciales y son de gran utilidad.

También se puede preparar utilizando las sustancias apropiadas, grado reactivo.

Las sustancias cristalinas se desecan antes de usarlas a 110°- 120° durante una hora excepto el acido bórico. El agua que se emplea en las determinaciones de pH, para preparar las soluciones, diluir etc., es agua destilada, libre de dióxido de carbono.

Las soluciones se conservan en recipientes herméticamente cerrados. Se emplean den
tro de los tres meses siguientes a su preparación y se desechan inmediatamente que se observe enturbiamientos, precipitado o alguna otra anomalía.

Cuando no se requiere de una determinación muy exacta se puede utilizar indicadores o papeles indicadores.

A N E X O IV
ESPECTROFOTOMETRÍA.

La espectrometría de absorción es la medida de las radiaciones electromagnéticas absorbidas por las sustancias. Esas radiaciones electromagnéticas, esas radiaciones electromagnéticas son de definidas y limitadas longitudes de onda y esencialmente monocromáticas. La extensión del espectro se ha dividido en las siguientes regiones: Ultravioleta (185 nm a 380 nm), Visible (380 nm a 780 nm), cercana a Infrarrojo (780 nm a 3000 nm) e Infrarrojo (3 a 40).

Las longitudes de onda adecuadas para verificar las mediciones están comprendidas desde las de la región Ultravioleta hasta las de la zona de Infrarrojo.

Normalmente se emplea menor concentración de muestra de la sustancia por valorar, para leer su absorción en Ultravioleta y Visible que en cercana a Infrarrojo, porque hay mayor exactitud y sensibilidad, aunque no tienen tanta selectividad como el Infrarrojo. Sin embargo, son medios muy útiles para ensayos cualitativos y cuantitativos.

El espectro Infrarrojo es, generalmente, único para algunos compuestos químicos con excepción de los isómeros ópticos, que tienen idéntico espectro. Sin embargo, el polimorfismo, ocasionalmente, produce ciertas importantes diferencias en el espectro Infrarrojo de un compuesto determinado, en estado sólido. Con frecuencia, pequeñas diferencias en la estructura producen diferencias significativas en el espectro. Por otra parte, algunas veces es posible medir cuantitativamente los componentes individuales de una mezcla de composición cualitativa conocida, -

sin previa separación, debido a las numerosas bandas absorción del espectro Infrarrojo.

El poder de una emisión radiante disminuye en relación a la distancia recorrida a través de un medio absorbente. También disminuye en relación a la concentración de moléculas absorbentes o de iones encontrados en ese medio. Esos dos factores determinan la proporción de la energía total incidente que emerge, en una relación conocida como Ley de Beer:

$$\log (1/T) = A = a b c$$

en donde:

T = Transmitancia

A = Absorbancia

a = absorbilidad

b = amplitud de la trayectoria de absorción en cm

c = concentración de la sustancia en g por litro

El espectro de absorción es la representación gráfica de la absorbancia o de alguna función de la absorbancia en relación a la longitud de onda o función de longitud de onda. Con frecuencia, hay excepciones a la ley de Beer, por desviaciones, las que en gran número son aparentes, pues son errores instrumentales causados por radiación policromática o por efectos de obturación o de paso libre de luz. También algunas otras desviaciones se deben a cambios de concentración del soluto por la asociación que puede existir con las moléculas del disolvente, o por disociación ó ionización. En un solvente dado, aun a temperaturas controladas fijas, la absorbilidad no es verdaderamente constante; sin embargo,

en el caso de muestra para análisis cuantitativo, que contiene un sólo componente absorbente, no es necesario que el sistema siga la ley de Beer, la concentración de un componente desconocido puede ser encontrado por comparación con una curva tipo determinada experimentalmente.

Para la mayoría de las pruebas cuantitativas y cualitativas se requiere una comparación con un patrón de referencia, para lo cual las determinaciones verificadas a la muestra y a la substancia patrón de referencia, se hacen bajo condiciones idénticas

Estas condiciones incluyen longitud de onda seleccionada, obturación y paso de la luz reguladas, colocación y manejo correcto de las celdillas y comprobación de los niveles de transmitancia.

Un espectrofotómetro esta básicamente compuesto de:

- 1) Una fuente de energía radiante (Luz) que puede ser una lámpara de hidrogeno (o de Deuterio) o de Tungsteno o una resistencia apropiada.
- 2) Un dispositivo monocromador, para seleccionar la banda de longitud de onda (filtros, prismas, rejilla óptica).
- 3) Celdillas de depósito de las soluciones por analizar.
- 4) Un detector de la energía radiante con amplificadores asociados (fotocelda o fotomultiplicador).
- 5) Un sistema de lectura (medidor).

Existe una variada colección de espectrofotómetros en el comercio Hay instrumentos que son utilizados para hacer mediciones en la región del visible; en las regiones cercano al Infrarrojo, Ultravioleta y Visible; en el Ultra-Violeta y Visible y otros para las regiones Infrarrojas del espectro.

La elección del tipo de análisis espectrofotométrico y del instrumento que debe ser usado, depende de varios factores, tales como la composición y la cantidad de muestra por analizar, del grado de exactitud, sensibilidad y selectividad deseadas y de la manera como sea manipulada la muestra.

Las maneras de preparar la muestra son: En las determinaciones en que se usan las regiones espectrales Ultravioleta o Visible, la muestra especificada se disuelve, generalmente en un disolvente. Muchos disolventes son apropiados para estas regiones, incluyendo agua, alcoholes, cloroformo, hidrocarburos inferiores, éteres y soluciones diluidas de ácido fuertes y álcalis.

Se deben tomar precauciones para utilizar disolventes libres de contaminantes -- absorbentes. Es prudente usar generalmente, metanol, libre de agua o de alcohol desnaturalizado con metanol, pero que no contenga benceno o alguna otra impureza que interfieran con el disolvente. En el comercio se encuentran disolventes de calidad espectrofotométrica, con garantía de estar libres de contaminantes.

Cuando no se dispone de un disolvente apropiado, en infrarrojo, se emplean otros métodos para preparar muestras, entre los que se incluyen, dispersión de la muestra sólida, finalmente dividida, en aceite mineral o incorporación de la misma a un disco transparente o comprimido, obtenido mezclándola íntimamente con bromuro de potasio previamente desecado y presionándola después.

Cuando se examinan sustancias en estado sólido, pero que difieren en su forma polimórfica, se observa que con frecuencia exhiben diferente espectro infrarrojo.

Si aparece alguna diferencia en el espectro, se disuelven por separado porciones de la muestra y del patrón de referencia, en un disolvente adecuado, se evaporan las soluciones hasta sequedad y se repite la prueba con los residuos.

A N E X O V

DETERMINACION DEL LIMITE DE CLORUROS Y SULFATOS

La prueba se ejecuta utilizando parejas de tubos de vidrio limpio de un diámetro interno lo más preciso posible y similares en los demás aspectos.

Se usan los mismos volúmenes si la solución no queda perfectamente clara, se filtra a través de papel filtro, que tenga reacción negativa a cloruros y sulfatos.

Se agregan el volumen requerido de Nitrato de Plata S. R. o de Cloruro de Bario S. R., para efectuar las precipitaciones del cloruro de plata o del sulfato de Bario.

Se mezcla, se deja reposar y se hacen las observaciones comparativas, contra un fondo oscuro y con una fuente de luz directa a los lados de los tubos.

Al aplicar la prueba a sales de metales pesados, las cuales muestran una reacción ácida, se omite la acidificación y no se neutraliza la solución. Las sales de bismuto se disuelven en algunos mililitros de agua y con 2 ml de ácido nítrico, antes de agregar la S.R. precipitante.

CLORUROS

En un tubo se disuelve la cantidad de substancia por ensayar con 30 o 40 ml de agua y si ya esta en solución se le agrega el agua y neutraliza la solución con ácido nítrico, utilizando como indicador papel tornasol.

En otro tubo se prepara la solución de control que sirve de comparación, con la cantidad de solución 0.02 N de ácido clorhídrico requeridas por el límite de la prueba y se le agrega agua hasta 30 o 40 ml.

Se agrega 1 ml de ácido nítrico S.R. y 1 ml de nitrato de plata S. R., tanto al tubo de la muestra como al del control, y en seguida agua hasta 50 ml. Se mezclan

y se dejan durante cinco minutos, protegidos de la luz. Se observan y se comparan la turbidez producida por la sustancia por ensayar no será mayor que la del control de referencia.

SUIFATOS

En 1 tubo se disuelve la cantidad de sustancia por ensayar con 30 o 40 ml de agua y si ya esta en solución se le agrega el agua necesaria para obtener dichos volúmenes. Si es necesario se neutraliza la solución con ácido clorhídrico, usando como indicador pepel tornasol.

En otro se prepara la solución de control que sirve de comparación, con la cantidad de solución 0.02 N de ácido sulfúrico requerida por el limite de la prueba y se le agrega agua hasta 30 o 40 ml.

Se agrega 1 ml de ácido clorhídrico y 3 de cloruro de bario S. R., tanto al tubo de la muestra como al de control, y enseguida agua hasta 50 ml. Se mezcla y se deja reposar durante 10 minutos.

Se observan y se comparan. la turbidez producida por la sustancia por ensayar no sera mayor que la del control de referencia.

ANEXO VI

DETERMINACION DEL LIMITE DE FIERRO

Se disuelve el peso específico de la muestra en 40 ml de agua o en una solución preparada según se haya indicado; se agregan 2 ml de una solución 20 : 100 de ácido cítrico y dos gotas de ácido tioglicólico; se alcaliniza con amoniaco S. R., se diluye con agua hasta 50 ml y se deja reposar durante 5 minutos.

En dos tubos de Nessler se comparan las coloraciones de la solución por ensayar con la de la solución tipo; ~~la coloración de la~~ primera no es más oscura que la coloración de la solución tipo.

Preparación de solución tipo. Se diluyen 2 ml de la preparación tipo de fierro - con 40 ml de agua, se agregan 2 ml de una solución 20:100 de ácido cítrico y - dos gotas de ácido tioglicólico. Se mezcla, se alcaliniza con amoniaco S.R. y se diluye con agua hasta 50 ml . Se deja reposar durante 5 minutos.

Para la preparación de la solución tipo de fierro, se disuelven 173 mg de sulfato férrico de amonio en 100 ml de agua, se agregan 5 ml de ácido clorhídrico diluido y se diluye con agua hasta 1 000 ml. Un ml de esta solución equivale a 0,02 mg de fierro.

Para el ensayo de la solución de ácido cítrico, se disuelven 500 mg en 40 ml de agua, se agregan dos gotas de ácido tioglicólico se mezcla, se alcaliniza con - amoniaco S.R., y se diluye con agua hasta 50 ml . No se produce coloración - rosa.

El ensayo ^{que} se efectua para el ácido clorhídrico consiste en evaporar en Baño de Vapor casi hasta sequedad 5 ml de ácido clorhídrico; se agregan 40 ml de agua, - 2 ml de una solución 20:100 de ácido cítrico y dos gotas de ácido tioglicólico, - se mezcla y se alcaliniza con amoniaco S.R. Se diluye con agua hasta 50 ml .

No se produce coloración rosa

Para el ensayo de la solución reactivo de amoniaco se evaporan en Baño de Vapor casi a sequedad, 5 ml de amoniaco; se agregan 40 ml de agua, 2 ml de solución 20 :100 de ácido cítrico y dos gotas de ácido tioglicólico. Se mezcla, se alcali

niza la solución con amoníaco S.R. y se diluye con agua hasta 50 ml. No se produce coloración rosa.

ANEXO VII

DETERMINACION DEL LIMITE DE METALES PESADOS

Este método se lleva a cabo para controlar que el contenido de impurezas metálicas coloreadas con ácido sulfhídrico, no sea superior al límite para metales pesados que se indica en el análisis respectivo. Se obtiene por comparación con una solución tipo de plomo y se expresa en ppm de la muestra por ensayar.

La solución tipo concentrada de nitrato de plomo se prepara disolviendo 159.8 mg de nitrato de plomo en 100ml de agua, a la que se ha agregado 1 ml de ácido nítrico, en seguida se diluye con agua hasta 1 000 ml. Esta solución se guarda en recipientes de vidrio que no contengan sales solubles de plomo.

La solución de tipo de plomo debe prepararse recientemente antes de usarse. 10 ml de la solución tipo concentrada de nitrato de plomo se diluyen en agua hasta 100ml. Cuando se emplea 0.1 ml de la solución tipo de plomo para obtener la comparación, con una solución que contenga 1 g de la muestra por ensayar, la solución así preparada contiene el equivalente de una parte de plomo por millón de la muestra por ensayar.

Se prepara una solución A: En un tubo de Nessler de 50 ml se pone medido con pipeta un volumen de solución tipo de plomo que contenga la cantidad de plomo correspondiente al límite de metales pasados, especificando para la muestra por ensayar y se diluye con agua a 25 ml. Se agrega S.R. de amoníaco hasta obtener un pH entre 3 y 4 usando papel indicador; se diluye con agua a 40 se mezcla.

Se prepara por otro lado una solución B: En otro igual al anterior se ponen 25 ml de la solución preparada para el ensayo como se describe en el análisis prespectivo. Con S.R. de ácido acético diluido o S.R. de amoníaco se ajusta el pH entre 3 y 4 usando papel indicador; se diluye con agua hasta 40 ml y se mezcla.

A cada uno de los tubos ya preparados de les agregan 10 ml de S.R. de ácido sulfúrico, se mezcla con un agitador de vidrio que tenga un doblez en el extremo inferior. Se deja reposar durante 5 minutos y se hace la comparación observando los dos tubos de arriba abajo, sobre el fondo blanco. El color de la solución B no es más oscuro que el de la solución A.

ANEXO VIII

DETERMINACION DEL RESIDUO DE LA IGNICION

En un crisol tarado se depositan de 1 a 2 g de la sustancia (cantidad pesada con toda exactitud), o la cantidad indicada en el análisis respectivo. Se incinera paulativamente hasta que la sustancia se carbonice del todo, se enfría y, a menos que se indique otra cosa, el residuo se humedece con un ml de ácido sulfúrico, calentado, suavemente hasta que no haya más desprendimiento de vapores blancos y se incinera a $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$ hasta que no consuma el carbón. En un desecador se enfría, se pesa y se calcula el porcentaje del residuo. Si la cantidad del residuo así obtenido excede del límite especificado en el análisis respectivo, se incinera hasta peso constante y de nuevo se calcula el porcentaje del residuo. La ignición se efectúa en un lugar protegido de corrientes de aire.

ANEXO IX TEMPERATURA DE CONGELACION

Es aquella en la cual se pasa del estado líquido al sólido mediante enfriamiento. La temperatura a la que se efectúa el cambio de estado es una constante física - que se utiliza en la identificación de las sustancias.

El aparato que se emplea es un tubo de ensayo de 2.5 X 10 cm., donde se deposita la muestra, esta provisto de un tapón de corcho con termómetro insertado en el centro y un agitador de alambre a un lado, de 30 cm de largo aproximadamente, doblado en su extremo inferior en forma de curva horizontal, que rodea el - termómetro. El tubo esta insertado en el centro de un tapón de corcho adecuado, que obtura herméticamente a prueba de agua, un recipiente cilindrico de 5 cm de diametro interno con 11 cm de longitud. El cilindro esta sumergido y adecuadamente sostenido en un baño de agua con un volumen suficiente para cubrir, por lo menos, 3.75 cm de altura, a partir del fondo del cilindro, y provisto de un - termómetro.

Si la sustancia es un sólido, se funde a una temperatura de 20°arriba, cuando más del punto de congelación estimado, y se deposita en el tubo hasta una altura entre 5 y 5.7 cm. El bulbo del termómetro del tubo se sumerge hasta la mitad de la distancia entre el fondo y la superficie de la muestra. El baño se llena con agua a una temperatura entre 4°C y 5 °C abajo del punto de congelación estimado, hasta 1.25 cm de distancia aproximadamente, de la parte superior del tubo.

Si la sustancia es un líquido, la determinación se verifica, empleando un baño con una temperatura aproximada a 15°abajo del punto de congelación estimado.

Cuando la muestra se ha enfriado hasta aproximadamente 5°C arriba del punto de congelación estimado, la temperatura del agua del baño se ajusta entre 7° y 8°C , abajo de dicho punto. La muestra se mezcla durante la prueba, agitandola continuamente, moviendo el agitador de arriba hacia abajo, a intervalos regulares de 20 - ciclos por minuto.

Con frecuencia la congelación se puede activar frotando las paredes interiores del tubo con el termómetro o introduciendo una porción de la muestra, previamente congelada. Si el enfriamiento es muy pronunciado se puede producir desviaciones de los cambios normales de la temperatura. Si esto ocurre, la prueba se repite introduciendo pequeñas porciones de la muestra sólida, a intervalos de 1° mientras la temperatura se aproxima al punto de congelación estimado, las lecturas observadas en el tubo se anota cada 30 segundos. Se continúa agitando mientras la temperatura disminuye gradualmente, y se suspende la agitación, cuando permanece o comienza a elevarse ligeramente. Se continúa anotando la temperatura cada 30 segundos, por lo menos durante 3 minutos, transcurridos los mismos comienza a descender nuevamente.

El promedio de por lo menos cuatro lecturas consecutivas, que varían 0.2° constituyen el punto de congelación.

ANEXO X

TEMPERATURA DE EBULLICION

Es la temperatura a la que un líquido hierve bajo una presión de 760mm de Hg. La temperatura de ebullición mínima es la que indica el termometro cuando se han recogido del refrigerante las primeras 20 gotas del líquido. La temperatura de ebullición máxima es la que indica el termometro cuando se recogen las últimas 20 gotas del líquido destilado o cuando se ha recogido el volumen especificado en el análisis respectivo.

Método 1.- Se utiliza un aparato igual al especificado en el método 11, excepto que el matraz de destilación tiene de 50 a 60 ml de capacidad y el cuello del mismo de 10 a 12 cm de largo por 14 a 16 mm de diametro interno.

La perforación superior circular de asbesto debe permitir que cuando el matraz se asiente sobre ella, la porción del mismo baje la superficie de la placa de asbesto, tenga un volumen de 3 a 4 ml. Se efectua como se indica en el método 11, pero se deposita en un matraz de destilación solo 25 ml del líquido por destilar.

Método 11.- Se utiliza un aparato que consta de las siguientes partes.

a) Matraz de destilación.- Se emplea un matraz de fondo redondo, en vidrio resistente al calor, de 200 ml de capacidad del 17 a 19 cm de largo total y con cuello de 20 a 22 mm de diametro interno. A la mitad del cuello, aproximadamente a 12 cm del fondo del matraz, esta provisto de un tubo de salida de 10 a 12 cm de largo por 5 mm de diametro interno, colocado en ángulo de 70° a 75° en relación con la parte inferior del cuello.

b).- Refrigerante.- Se utiliza un refrigerante recto de vidrio de 55 a 60 cm de largo, de doble pared, de 40 cm de largo aproximadamente, para permitir la circulación; del agua o algún otro condensado equivalente.

El extremo inferior del refrigerante puede estar provisto de un tubo de salida o puede conectarse a un adaptador que sirva como tal.

c).- Placas de Asbesto. - Se utilizan dos placas cuadradas de asbesto de 14 a 16 cm por lado y de 5 a 7 mm de grueso, cada una perforada circularmente en el centro con diámetro de 4 cm y de 10 cm, respectivamente; se colocan sobre un tripie u otro soporte adecuado, poniendo encima la que tiene la perforación mayor.

d) Receptor, Se emplea una probeta cilíndrica de 100 ml, graduada en subdivisiones de 1 ml.

e). Termómetro. - Se utiliza un termómetro de exactitud comprobada para inmersión parcial, evitando así correcciones posteriores. La posición correcta del termómetro es cuadrado esta colocado en el centro del cuello del matraz de destilación con el extremo inferior del bulbo justamente abajo de la boca del tubo de salida.

f) Fuente de Calor. - Se puede emplear un mechero Bunsen o una parrilla eléctrica adecuada.

El aparato se monta y se depositan en el matraz 100 ml del líquido por ensayar, teniendo cuidado que no pase al tubo de salida. El termómetro se inserta, se protege el matraz de corrientes de aire y se calienta regulando el calor de tal manera que transcurran entre cinco y diez minutos antes de que la primera gota del destilado se continúe a una velocidad entre 4 y 5 ml del destilado por minuto, recogiendo el destilado en el recipiente receptor.

Las temperaturas se anotan la primera gota del destilado se desprende del condensador y en el momento en que la última gota del líquido se evapora del fondo del matraz de destilación o cuando haya destilado el volumen especificado. Las lectu

ras de las temperaturas observadas se corrigen tomando en cuenta cualquier variación en la presión barométrica a partir de la normal (760 mm). Se considera $0,1^{\circ}$ por cada 2.7 mm de variación que se suma si la presión es inferior o se resta si es superior a 760 mm y cuando sea necesario se verificaran las correcciones pertinentes debidas a otras causas.

ANEXO XI

TEMPERATURA DE FUSION

Es aquella a la cual una sustancia sólida se reblandece y funde completamente, o bien es la definida para sustancias incluidas en las clases II y III, en los parrafos correspondientes de este capítulo.

Para determinarla, las sustancias sólidas se han dividido en las siguientes clases según su naturaleza: Clase I, Clase Ia, Clase 2a. y Clase III.

Como prueba confirmativa de identidad se puede seguir el procedimiento conocido como determinación mezclada de temperatura de fusión, que consiste en comparar la temperatura de fusión de una sustancia con la correspondiente a la mezcla preparada con partes iguales de dicha sustancia y el patrón de referencia de la misma. En la determinación se puede emplear cualquier aparato o seguir cualquier método con los que se obtenga exactitud, la cual se comprueba con frecuencia, para temperatura de fusión, de preferencia aquella cuya temperatura de fusión sea aproximada a la de la sustancia por ensayar.

El aparato consiste en un recipiente de vidrio que contiene un líquido transparente que se utiliza como baño, un agitador apropiado, un termómetro preciso y una fuente de calor graduada

El líquido del baño se selecciona de acuerdo con la temperatura requerida.

Generalmente se emplea petrolato ligero y ciertas mezclas de silicones que son adecuadas para las temperaturas altas. El volumen del líquido en el recipiente

debe ser suficiente para sumergir el termómetro a la profundidad especificada de modo que el bulbo quede aproximadamente a 2 cm del fondo del baño. El calor puede ser proporcionado por un mechero o eléctricamente. Los tubos de capilares que se utilizan son aproximadamente de 10 cm de largo, 0.8 a 1.2 mm de diámetro interno y con paredes de 0.2 a 0.3 mm de grueso.

CLASE I Procedimiento para esta clase. La muestra se pulveriza finalmente o menos que se indique otra cosa, si contiene agua de hidratación se deshidrata a la temperatura especificada en el análisis respectivo. Si no contiene agua de hidratación se deseca en un desecador adecuado, durante 16 horas por lo menos.

Un tubo capilar de vidrio cerrado por uno de sus extremos se llena con suficiente muestra pulverizada, desecada, hasta formar en el fondo del tubo una columna de 2.5 a 3.5. mm de altura, que se empaqueta uniformemente golpeando el tubo sobre una superficie sólida. El baño se calienta hasta una temperatura aproximada a 30° abajo de la temperatura de fusión estimada. El termómetro se retira y rápidamente se le adhiere el tubo capilar, impregnado ambos del líquido del baño, o de alguna otra manera adecuada, ajustándolos de tal manera que la altura de la substancia contenida en el capilar, quede al nivel del bulbo del termómetro.

El termómetro se retira y se continúa calentado con agitación constante, hasta que el ascenso de temperatura sea 3° por minuto. Cuando la temperatura ha ascendido hasta cerca de 3° abajo del límite inferior de la temperatura de fusión estimada, el calentamiento se reduce hasta que la temperatura se eleve entre 1° y 2° por minuto continuando hasta que la fusión es completa.

La temperatura a la cual la muestra se funde, en cualquier parte de la columna -

empacada en el tubo capilar, es el principio de la fusión, se define como el fin de la fusión la temperatura a la cual la muestra funde completamente. Ambas -- temperaturas deben quedar dentro de los límites aceptados para la fusión.

Clase 1a. - Procedimientos.- la muestra se prepara y se llena el tubo capilar como se indicó para la clase 1. El baño se calienta hasta que la temperatura sea -- aproximada a 10° abajo de la estimada para la fusión y se continúa calentado de tal manera que ascienda a 1° por minuto. Cuando la temperatura es aproximada a 5° abajo de la fusión estimada, el capilar se adhiere al termómetro en la forma indica da en el procedimiento anterior y se continúa calentando hasta que la fusión es completa. Se anota la temperatura de fusión como se indicó en el párrafo ante rior, para las sustancias de clase 1.

Clase 1b. - El procedimiento que se sigue es: la muestra se coloca en un recipiente cerrado y se enfría a 10° a una temperatura menor, por lo menos durante 2 horas. El tubo capilar se llena con la muestra sin pulverizar, enfiada como se indica para las sustancias de la clase 1. Enseguida se pasa a un desecador al vacío -- y se deseca bajo presión reducida de 20 mm a un de Hg o menos, durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo, el tubo capilar lleno de muestra se seca, el extremo abierto se sella a la flama y se procede rápidamente la temperatura de fusión como sigue: El baño se calienta hasta una temperatura de $10^{\circ} \pm 1^{\circ}$ abajo de la temperatura de fusión estimada; enseguida el termómetro con el tubo se sumergen en el baño y este se calienta de modo que el ascenso de temperatura sea de $3^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ por minuto, hasta que la fusión sea completa. Se anota la temperatura de fusión como se indica para las sustancias de la clase 1. Si las partículas de la muestra son muy gran-

des para ser introducidas en el tubo capilar, se enfrían como antes se indican, se pulverizan presionando lo más suavemente posible y enseguida se llena el tubo.

Clase II. - Se sigue en este caso el siguiente procedimiento, la muestra se funde a la temperatura más baja posible y se deposita en un tubo capilar de vidrio con sus extremos abiertos, hasta una altura de 10 mm. Se enfría a 10°C o a una temperatura menor durante 2 horas, o bien poniéndolo en contacto con hielo por lo menos -- durante 2 horas. Enseguida el tubo se adhiere al termómetro adecuadamente, se -- ajusta en un baño de agua de manera que el borde superior de la muestra este a 10 mm bajo el nivel del agua y se calienta como se indica para las sustancias de la -- clase 1a. la temperatura a la cual se observa que la muestra asciende en el tubo ca-- pilar, es la correspondiente a la de fusión.

Clase III. - En este caso el procedimiento a seguir es: que una porción de la muestra se funde lentamente agitándola hasta que la temperatura asciende entre 90° y 92°C. Se retira la fuente de calor y la muestra fundida se deja enfriar a una temperatura entre 8° y 10° arriba de la temperatura de fusión estimada.

Enseguida se enfría el bulbo de un termómetro adecuado, a 5° se limpia, se seca y estando aun frío se introduce en la muestra fundida de modo que la mitad inferior del bulbo quede sumergida. Se retira inmediatamente, se mantiene en posición vertical y lejos del calor hasta que la capa de cera se opaque.

Enseguida se sumerge durante 5 minutos dentro de un baño de agua a una temperatu-- ra no mayor de 16°. El termómetro se fija firmemente en un tubo de ensaye, de mane-- ra que el extremo inferior del bulbo quede a 15 mm de distancia del fondo del tubo.

El tubo se suspende en un baño de agua a temperatura cuando más 16 °; la temperatura del baño se eleva a razón de 2° por minuto, hasta llegar a 30° y luego al 1° por minuto. Se anota la temperatura a la cual la primera gota de la muestra fundida cae del termómetro. La determinación se repite dos veces utilizando una porción de muestra recientemente fundida. Si la variación de las tres determinaciones es menor de 1°; el promedio de las tres se considera como la temperatura de fusión. Si la variación es mayor de 1° se efectúan dos determinaciones más y se toma como temperatura de fusión el promedio de las cinco determinaciones.

ANEXO XII

VISCOSIDAD

Es la resistencia mayor o menor, de un líquido para deslizarse de un plano a otro en condiciones definidas una de las cuales, muy importante es de temperatura, ya que esta es un factor determinante en las variaciones de viscosidad.

Los valores de la viscosidad son absolutos y relativos.

Se expresan utilizando dos unidades: el poise para la viscosidad absoluta y el stoke para la viscosidad cinemática. La unidad poise es la fuerza expresada necesaria para que 1 cm² de líquido resbale sobre otro cm² del mismo situado a 1 cm de distancia, con la velocidad de 1 cm/seg². La unidad stoke expresa la viscosidad de un líquido de densidad 1 que posea la viscosidad absoluta de un poise. Por conveniencia se emplea comúnmente los submúltiplos, el centipoise (1 poise = 100 centipoise) y el centistoke (1 stoke = 100 centistokes).

La viscosidad cinemática se obtiene dividiendo la viscosidad absoluta entre la densidad del líquido, determinadas ambas a la misma temperatura.

El valor de la viscosidad del agua pura a 20°C, se considera de 1 centipoise.

La viscosidad cinemática de algunas sustancias a la temperatura ambiente, en centistokes es la siguiente: éter 0.2 y querosen 2.5.

Para determinar la viscosidad cinemática se siguen varios métodos y se utilizan diversos instrumentos, Entre los aparatos más generalmente empleados para este fin, se cuentan el Viscosímetro de Ostwald, el de Engler, el de Ubbelohde y el de Brookfeld.

El Viscosímetro de Ostwald es un tubo en U, una de cuyas ramas es de mayor diámetro que la otra y esta ligeramente ensanchada cerca de la base. La rama estrecha está provista en su parte interna de un tubo capilar cuyo extremo superior se ensancha formando un bulbo, cerca de cuyo extremo inferior una marca, así como en la parte superior del mismo.

La determinación se verifica depositando un volumen medido del líquido muestra, a través de la rama estrecha llegue a unos 5 mm por debajo de la señal interior. Mediante una perilla de hule que se adapta al extremo de la rama estrecha, el líquido muestra se aspira hasta que su nivel esté por encima de la señal superior, evitando la formación de burbujas enseguida se separa la perilla y el líquido muestra se deja fluir libremente. En el momento en que atraviesa la señal superior, se dispara un cronómetro que se detiene en el instante en que el líquido llega a la señal inferior obteniéndose así el tiempo de flujo. El aparato se limpia se seca y la determinación se repite utilizando un volumen igual de agua destilada, ope

rando a la misma temperatura a la que se verificó la terminación de viscosidad del líquido ensayado, lo que en ambas determinaciones se logra introduciendo el viscosímetro en un vaso de precipitados que contenga un volumen adecuado de agua -- destilada que pueda mantenerse a la temperatura deseada mediante calentamiento. Así se obtiene el tiempo de flujo correspondiente al agua destilada . La temperatura a la que se verificó la prueba de viscosidad fué de 37 °C; Para calcular el valor de viscosidad de líquido muestra, es necesario determinar la constante de -- viscosidad, del viscosímetro empleado, utilizando un aceite u otro líquido de viscosidad cinemática conocida y procediendo en la forma antes descrita.

La constante viscosidad se calcula mediante la ecuación : $k = V/dt$

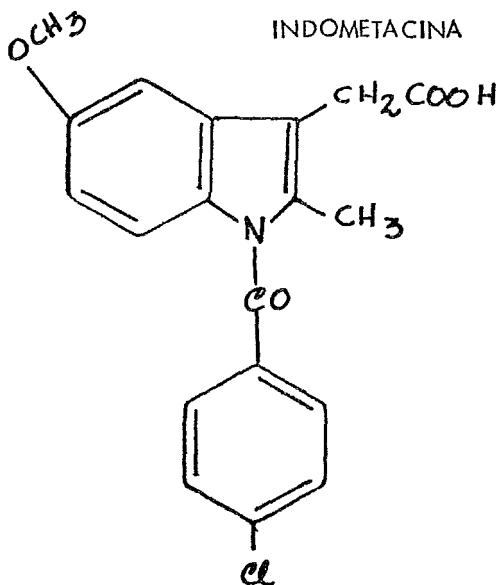
En la cual V es la viscosidad conocida en centipoise del líquido empleado, d -- es la densidad del mismo a 20°C; t es el tiempo en segundos requeridos por el líquido para fluir de la marca superior a la marca inferior.

Con los valores antes mencionados, la viscosidad cinemática del líquido ensayado se calcula como sigue:

$$V = Kt.$$

El viscosímetro de Brookfield es un instrumento en el que se utilizan ejes o discos especiales que se sumergen en el seno del líquido por ensayar, haciéndolos girar. Mide la viscosidad relacionándola con la resistencia a la rotación.

VIII INDOMETACINA (CONTROLES
ANALITICOS)



C H Cl N O
17 16 4

M.P. 357.80

SIN.- Acido 1- (4- clorobenzoil)-5-metoxi- 2 metilindol - 3 - acético.

CONTENIDO.- No menos del 98% . Calculada en referencia a la substancia an-
hídra.

DESCRIPCION.- Polvo cristalino, con un calor que puede ser desde blanco hasta
amarillo palido; con sabor y color característicos.

SOLUBILIDAD.- la indometacina es insoluble en agua; 1.0 g de la muestra es so-
luble en 50 ml de alcohol al 95%, en 30 ml de cloroformo y en 45 ml de eter eti-
lico.

ENSAYO DE IDENTIDAD.- a) Absorción en U.V.- El material y equipo utilizado fué:

- a) Espectrofotometro con graficador
- b) Dos celdas de cuarzo de 1 cm de longitud
- c) 2 matraces de 100 ml volumétricos
- d) Solución de ácido clorhídrico 1 N
- e) Alcohol metílico
- f) Balanza analítica

Hay que Pesar 25 mg de la muestra de indometacina y pasarla cuidadosamente a un matraz volumetrico, disolverla con una mezcla preparada de la siguiente forma:

30 ml de ácido clorhídrico 1N y 270 ml de metanol anhidro; aforar a 100 ml con la misma mezcla preparada.

Ajustar el espectrofotometro en U.V. a cero de absorbancia, usando como blanco la mezcla que se usa como disolvente.

Colocar la muestra en la celda y trazar la grafica en la longitud de U. V., de - 360 nm a 300 nm. La muestra exhibe un máximo a 318 nm.

la absorbancia a 318 nm es de aproximadamente 0.420 a 0.450.

b) Prueba Química.- El material y equipo utilizado es el siguiente:

- a) 3 tubos de ensayo de 25 ml
- b) 15 ml de alcohol metílico
- c) Hidroxido de Sodio R. A.
- d) Acido clordidrico R. A
- e) Una pipeta volumetrica de 5 ml.

Pesar 300 mg de la muestra y pasarlos a un tubo de ensayo y disolverla con 15 ml de metanol. Tomar una alícuota de 5 ml de esta solución, pasarla a un tubo de ensayo y agregarle 100 mg de hidróxido de sodio (una lenteja), agitar hasta disolución cambia de amarillo intenso y amarillo pálido.

Pasar a otro tubo de ensayo otra alícuota de 5 ml de la clorhídrico se forma inmediatamente es de un color amarillo muy pálido.

En ambos casos con ausencia de la muestra, no se observa ningún cambio aparente de color, ni de solubilidad.

C.) Identificación . - El equipo y material necesario es"

- a) Un matraz volumétrico de 100 ml
- b) 4 pipetas graduadas de 1 ml
- c) 10 tubos de ensayo de 10 ml
- d) Hidróxido de Sodio 1 N.
- e) Solución de nitrito de sodio al 0.1 % p/V
- f) Acido sulfurico
- g) Acido clorhidrico
- h) Agua destilada.

Pesar 100 mg de la muestra y pasarla a un matraz volumétrico de 100 ml que contenga un poco de agua y 0.5 ml de la solución de hidróxido de sodio. Tomar una alícuota de 1 ml de ésta solución y pasarla a un tubo de ensayo, agregar 1 ml de la solución de nitrito de sodio, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos y agregar 0.5 ml de ácido sulfúrico; mezclar. La solución toma un color antrillo obscuro.

Tomar otra alícuota de 1 ml de la solución con la muestra y pasarla a un tubo de ensayo, agregar 1 ml de la solución de nitrito de sodio, mezclar y dejar reposar 1 ml de solución de nitrito de sodio, mezclar y dejar reposar durante 5 minutos agregar 0.5 ml de ácido clorhídrico, la solución se torna de color verde.

En ambas pruebas en ausencia de la muestra de Indometacina, no se observa -- cambio aparente de color de solución, ni en solubilidad.

TEMPERATURA DE FUSION. - 158° a 162°C. En un aparato adecuado, tal como el de Fisher, precalentando a 100°- 120° C , se coloca la muestra, contenida - entre dos marca el termómetro cuando se inicia la fusión y como temperatura - final, la que marca el termómetro cuando la fusión es total. Ambas temperatu- ras, la inicial y la final , deben estar dentro de los límites especificados.

VALOR DE LA HIDROLISIS. - El material requerido es:

- a) 2 vasos de precipitados de 250 ml
- b) 1 Matraz de precipitados de 250 ml
- c) 2 vidrios de reloj con un diametro de 10 cm
- d) 1 bureta de 50 ml
- e) 1 pipeta volumétrica de 5 ml
- f) 1 parrilla con agitador magnético
- g) Nitrogeno (gas)
- h) Metanol R.A.
- i) Hidroxido de Sodio 1 N
- j) Acido clorhídrico de Sodio 0.1. N
- k) Fenolftaleina S. I.
- l) Agua destilada libre de CO₂

m) pipeta de 1 ml.

Pesar 450 mg de la muestra, pasarlos a un matraz Erlenmeyer de 250 ml y disolver los con 25 ml de metanol que previamente ha sido tratado para estar libre de CO_2 (haciendo pasar una corriente de gas N_2 a través de la solución durante 15 minutos y después manteniendo bien tapado el recipiente que contenga el alcohol). Pasa una corriente de Nitrogeno a través de la solución por 3 minutos, y agregue 5 ml de sosa 1 N libre de CO_2 . Dejar reposar la solución bien tapada durante 15 minutos, después de lo cuál es necesario pasar nuevamente la corriente de N_2 y agregar 30 ml de agua libre CO_2 , cerrar el recipiente y dejar reposar 10 minutos. Si la solución se enturbia, agitar hasta aclarar la solución. Agregar 50 ml de agua libre de CO_2 y titular la solución con ácido clorhídrico 0.1 N usando fenolftaleína como indicador. Manteniendo constante la corriente de N_2 a través de la solución. Correr un Blanco sin Indometacina. Calcular el volumen de la solución de sosa gastado por 1 g de Indometacina en la prueba de valoración.

La diferencia entre ambos volúmenes, el de la prueba de la valoración y el del valor de la hidrólisis no es menor de 27.25 ml y no mayor de 28.25 ml

PERDIDA AL SECADO.- El material empleado fue:

- a) Una estufa de vacío con termómetro de $0^\circ\text{a } 120^\circ\text{C}$ y manómetro.
- b) Dos pesa filtros con tapa.

Los pesafiltros limpios y secos se desecan durante dos horas a las mismas condiciones a las que se desecara el producto, después de lo cual se colocan en un desecador que contenga sílica gel con indicador de humedad (en su defecto se puede -

utilizar cloruro de calcio anhidro), aproximadamente 15 minutos para que se enfríen. Se pasan en una balanza analítica, pesando de 1 a 2 g de la muestra; se desecan en la estufa de vacío durante dos horas, con un vacío de 5 mm de Hg y a 100 °C, después de este período se enfrían en un desecador y se pesan nuevamente para obtener por diferencia el contenido de agua de la muestra. No pierde más del 0.5 % de su peso.

PLOMO.- El material y equipo utilizado es:

- a) 2 tubos de Nessler
- b) Acido acetico Pb T
- c) Solución de amoníaco Pb T
- d) Solución de Cianuro Pb T
- e) Solución de sulfuro de sodio Pb T
- f) 5 pipetas graduadas de 1 ml.

Se preparan dos soluciones para la prueba; la solución primaria (500 mg de la muestra en alcohol al 95%) y la solución auxiliar (comparativo que contiene la cantidad de plomo permitida)

las soluciones se hacen en agua corriente (si la muestra se trata con agua caliente, hay que filtrar antes de emplearse) que contenga la cantidad requerida de ácido acético; cualquier CO_2 que se genere debe ser removido, hirviendo. Se añaden 5 ml de solución de plomo diluida a la solución auxiliar. Cada solución se alcaliniza si es necesario con solución de amoníaco y se le agrega un ml de cianuro de potasio. las soluciones no deben estar más que vagamente opalescentes.

Si los colores de las soluciones difieren, deberán igualarse mediante la adición -- de unas gotas de una solución altamente diluída de azucar quemada u otra subs-- tancia no reactiva.

Cada solución es diluída hasta 50 ml con agua y 0.1 de solución de sulfuro de so-- dio añadida a c/u. y mezclada durante el proceso. Se comparan los colores por -- un metodo confiable, por ejemplo, por medio de una luz que se refleje desde un azulejo a través de los cilindros de Nessler, Si el color de la solución primariaes mayor que el color de la solución auxiliar, la substancia contiene más plomo del límite permitido.

CENIZAS SULFATADAS. -- El material y equipo empleado para esta prueba es:

- a) 2 cápsulas de porcelana
- b) 1 mufla con un termómetro de resorte
- c) pinzas largas
- d) 1 balanza analítica
- e) Acido sulfúrico R. A.
- f) 1 mechero Bunsem

las cápsulas de porcelana se ponen a peso constante en la mufla, se enfría en un -- desecador apropiado, se pesan en la balanza anlítica y se coloca en ellos la mues-- tra por analizar (1 g).

la muestra se carboniza cuidadosamente en el mechero, al termino de la cual se -- enfría y se agregan unas gotas de ácido sulfúrico y nuevamente se coloca a la fla-- ma del mechero por 10 minutos aproximadamente; se pasa a la mufla que tiene ya una temperatura de $800^{\circ} \pm 25^{\circ} \text{C}$, durante 30 minutos, se enfría en el desecador y se pesa nuevamente para obtener el peso de las cenizas sulfatadas .

No debe tener más de 0,1 % de su peso.

METALES PESADOS.- El material requerido fué:

- a) 2 tubos para comparación de color de 50 ml
- b) 6 pipetas de 10 ml graduadas
- c) 2 cápsulas de porcelana
- d) pinzas largas
- e) 2 vidrios de reloj
- f) mechero bunsen
- g) 1 tripie
- h) 1 triangulo de porcelana
- i) 1 balanza analítica
- j) 1 mufla con termómetro de resorte
- k) 1 espátula
- l) Acido clorhídrico 1 : 2
- m) Acido nítrico R.A.
- n) Acido acético diluido
- o) Amoníaco T . S.
- p) Acido sulfúrico R. A.
- q) Acido sulfhídrico T. S.
- r) papel filtro # 1
- s) Papel indicador de pH de rango pH 2 a 5 (rango corto
- t) Agua destilada

La solución de referencia concentrada de nitrato de plomo se prepara de la manera siguiente: disolver 159,8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua a la que se le ha agregado 1 ml de ácido nítrico, y después diluido a 1 000 ml con agua. Prepare y almacene esta solución en recipientes de polietileno o vidrio libre de sales solubles de plomo.

La solución estándar de plomo se prepara el mismo día de la prueba. Diluir 10 ml de la solución stock de nitrato de plomo con agua destilada. Cada ml de la solución estándar de plomo contiene el equivalente a 10 mcg de plomo. Una solución control para comparación preparada con 2 ml de solución de plomo contiene, -- cuando se compara a una solución que represente 1 g de la sustancia para la -- prueba, el equivalente de 0.002 % de Pb.

Preparación del estándar. Transfiera 2 ml de la solución estándar de plomo (20 -- mcg de Pb), a un tubo de comparación de color de 50 ml, y diluya a 25 ml con agua destilada. Ajuste con ácido acético diluido o amoníaco T.S. a un pH de 3 a 4 usando papel indicador, diluya a 35 ml con agua y mezcle.

Preparación de la muestra. Pesar 1 g de la muestra y colocarla en una cápsula de porcelana, agregar suficiente ácido sulfúrico para humedecer la muestra, carbonize cuidadosamente y a temperatura baja (para mayor precaución puede taparse parcialmente la cápsula con un vidrio de reloj durante la carbonización). Alejar del fuego y agregar 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico a la masa carbonizada y caliente en su mechero hasta que no haya evolución de humos, -- entonces, incinere perfectamente en una mufla entre 500°C y 600°C hasta que -- sólo haya cenizas (aproximadamente 30 minutos). Dejar enfriar y agregar 4 ml de

ácido clorhídrico, tape y digiera en Baño de Vapor durante 15 minutos destape y -
evapore hasta sequedad en Baño de Vapor. Humedecer el residuo con 1 gota de -a-
cido clorhídrico y 10 ml de agua caliente y digiera durante 2 minutos. Enfríe, agre-
gue amoníaco gota a gota hasta que la solución sea justamente alcalina al papel --
Litmus

Diluya a 25 ml con agua y ajuste con ácido acético diluido a un pH entre 3 y 4, -
usando papel indicador de pH. Filtre si es necesario, y enjuague el papel filtro con
10 ml de agua, mezcle el filtrado y el agua de lavado en un tubo de comparación
de color de 50 ml, diluya a 35 ml con agua y mezcle.

A cada uno de los tubos conteniendo la preparación del estándar y de la muestra, -
agregue 10 ml de ácido sulfhídrico, diluya a volumen con agua, enseguida deje re-
posar durante 5 minutos, y observe los tubos de arriba hacia abajo sobre una super-
ficie blanca.

El color de la substancia de la preparación de la muestra no es más oscura que el
de la solución de la preparación del estándar.

El límite es de 0.002 % .

VALORACION.- El material es:

- a) 2 matraces erlenmeyer de 250 ml
- b) 1 bureta graduada de 50 ml
- c) 1 pipeta graduada de 1 ml
- d) Solución de hidróxido de sodio 0.1 N
- e) Solución 1. fenolftaleína
- f) Metanol R. A.

g) Gas N_2

h) Agua libre de CO_2

Disolver 450 mg de la muestra por analizar en 75 ml de alcohol metílico al que - previamente se le ha pasado una corriente de N_2 durante 15 minutos, manteniendo constantemente la corriente de gas a través de la solución. Agregar 75 ml de agua libre de CO_2 , usando como indicador, fenolftaleína S. I. Repetir la operación - sin Indometacina. La diferencia entre ambas lecturas representa el valor del volumen requerido de alcalí por la Indometacina para su neutralización.

Cada ml de solución de hidróxido de sodio al 0,1 N equivale a 0,0378 g Indometacina.

VALORACION ESPECTROFOTOMETRICA.- El material y equipo requerido es:

a) 3 matraces volumetricos de 100 ml

b) 2 pipetas volumetricas de 10 ml

c) Balanza analítica

Espectrofotometro de U. V.

e) Dos celdas de cuarzo de 1 cm de longitud

f) Etanol absoluto

g) 1 espátula.

Exhibe un máximo a 318 / 319 nm

Exhibe un mínimo a 304 / 305 nm

1%
E = 175 a 318 / 319 nm en alcohol etílico absoluto.
1 cm

Tomar una alícuota de polvo equivalente a 100 mg de Indometacina, transferirla a un matraz volumétrico de 100 ml. Disolver con 25 ml de alcohol absoluto, - agitar suavemente y aforar el matraz; mezclar con agitación magnética durante - más o menos 20 minutos, filtrar si es necesario a través de un papel filtro whatman # 1, eliminar los primeros 10 ml de filtrado y después tomar una alícuota de 10 - ml y llevar a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar, mezclar y tomar una ali- cuota de 10 ml de esta segunda solución y aforar volumetricamente a 100 - ml.

Leer en un espectrofotómetro adecuado la absorbancia de esta solución a 318 / 319 nm, comparando con $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 175$.

Como blanco para ajustar el aparato se usa alcohol absoluto sólo.

DURANTE EL ESTUDIO DE LA INDOMETACINA SE EFECTUARON 7 LOTES A NIVEL LABORATORIO 5 LOTES A NIVEL PILOTO Y 3 LOTES A NIVEL INDUSTRIAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS RESULTA LA SIG. TABLA:
PARA DAR UNA IDEA DE LA CALIDAD DE LA SUBSTANCIA Y DEL METODO DE OBTENCION

NIVEL LABORATORIO	T. DE FUSION °C	VALOR DE HIDROLISIS	PERDIDA AL SECADO	(%) VALORACION
1	159	27.30	0.3	98.2
2	160	27.50	0.1	98.5
3	158	27.75	0.2	98.5
4	160	27.55	0.1	98.3
5	158	27.30	0.4	98.4
6	158	27.80	0.2	98.3
7	160	28.00	0.3	99.0
NIVEL PILOTO				
1	161	28.1	0.2	99.5
2	160	28.0	0.2	98.9
3	158	27.25	0.1	98.4
4	159	27.50	0.3	98.3
5	160	27.25	0.2	98.2
NIVEL INDUSTRIAL				
1	161	27.80	0.1	98.9
2	161	27.74	0.2	99.0
3	160	27.90	0.2	98.5
COMPARACION CON				
N F XIV	158-162	27.25-28.25	0.5	98 - 101
B.P.	158-162	27.25-28.25	0.5	98.5- 101
U.S.P.	158-162	27.25-28.25	0.5	98 - 101

Datos que dan una idea de la ~~cantidad~~ ^{cantidad} de impurencia y la calidad encontrada

en la Indometacina

IX CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Observamos primeramente que la síntesis de la Indometacina a nivel industrial - definitivamente no es complicada, ya que si se revisa nuevamente la tabla de equipo utilizado se da cuenta uno de que no es un equipo muy especial, así también si se observan las materias primas, estas son fáciles de encontrar en nuestro país, - excepción de tres que son de importación.

La síntesis en sí, presenta ligeras complicaciones que son fáciles de eliminar llevando un adecuado control durante el proceso ; un caso es la temperatura a la cual se lleva la reacción, debido a que puede ocurrir que la reacción se incompleta o bien dar un cristal de un tamaño que sea difícil el centrifugarlo y lavarlo o en su defecto el rendimiento puede ser bajo, como se ha observado los rendimientos en los diferentes lotes ha sido similar, variando sólo en pequeñas cantidades de porcentos.

La calidad de los diferentes lotes se vigiló por medio de la estadística que se levantó de los resultados obtenidos cada uno de ellos en el laboratorio.

X BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hare, L.E., Ditzler, C., A., y Duggan, D., E., Radioimmunoassay of - Indometacin in Biologicak Fluids, Journal of Pharmaceutical Sciences. 66 (4), 486-489, (1977).
- 2.- Smith, R.J. Modulation of Phagocytosis by and Lysosomal Enzyme Secreti6n form Guinea-pig Neutrophils. Effect of Nonsteroid Anti-inflammatory -- Agnts and Prostaglandins. The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics. 200, 3, 647 - - 655, (1976).
- 3.- Ryan, M. J.; Kraft, K.; Sugawara y Zimmerman, B. G. Influence of -- Prostaglandin Precursors and Synthesis Inhibitors in Vascular Bes Perfused Wfthout a Pump. The Journal of Pharmacology and Experimental Thera-- peutics. 200, 3 , - 606- 613, (1976)
- 4.- Barbieri, J.E.; Orzechowshi, F. R. y Rossi G. V. Measurement of prosta glandins E₂ in an inflamatory exudate: effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. The Journal of Pharmaco- logy and Experimental Therapeutics 201. 3 , 769-777, (1977).
- 5.- Bailie, D. M.; Crosslan y Hook, B. J. Natriuretic effect of furosemide - after inhibition of prostaglandin synthetase. J. Pharmacol. Exp. Ther -- 199 , 469-476, (1976).
- 6.- Tadao Maeda; Takenaka, H.; Yamahira, Y, y Noguchi, T. Use of ra--- bbits for GI Drug Absorti6n Studies. Journal of Pharmaceutical Sciences. 66, 1 , 69-73, (1977).

- 7.- Lui, E. M. K. ; Farmer, P.S. y Dean C. R. Functiunal Modification of Indole Binding Site with Indomethacin Congeners. Journal of Pharmaceuti
cal Sciences. 66, 7 , 950-958. (1977).
- 8.- Duggan, D. E.; Hooke, K. F.; White, S. D.; Noll, R. M. y Stevenson, C.R. The effects of probenecid upon the individual components of Indome-
thacin elimination. The Journal of Pharmacology and Experimental Thera-
peutics. 201, 1 , 463-470, (1976).
- 9.- Hajratwala, B. R. and Dawson, J. E. Kinetics of Indometacin Degrada--
tion I: Precence of Alkali. Journal of Pharmaceutical Sciences. 66, 1 , -
27-29, (1977).
10. Goodman, S. L y Gilman, A. Bases Framacológicas de la Terapeutica
275-276. 4a. Ed.
Editorial Internacional
1970
- 11.- National Formulary
352-353
14 ava. Ed.
- 12.- Diccionario de Especialidades Farmaceuticas
83, 106, 195, 295, 446, 449-452 , 490, 531, 556, 569, 585, 783 y 842.
22 a. Ed.
- 13.- Gringaux, A.
Drugs, How They act and why.
184

The C.U. Mosby Company

Saint Louis (1978).

14. Walter Modell

Drugs of choice

59.