



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**"DESARROLLO DEL METODO ANALITICO DE  
CLORHIDRATO DE DIFENOXILATO EN  
SOLUCION"**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :  
MARIA GUADALUPE SANCHEZ PEREYRA**

**1 9 8 2**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

# C O N T E N I D O

CAPITULO I	INTRODUCCION
CAPITULO II	GENERALIDADES
CAPITULO III	PARTE EXPERIMENTAL
CAPITULO IV	RESULTADOS
CAPITULO V	CONCLUSIONES
CAPITULO VI	BIBLIOGRAFIA

## CAPITULO I

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

La diarrea en los niños es indudablemente una de las condiciones patológicas que con mayor frecuencia y gravedad se observan en nuestro medio, hasta el grado de constituir un serio problema médico-social.

El clorhidrato de difenoxilato fue introducido en el año de 1960 como un sustituto de los opiáceos en el tratamiento de la diarrea.

El método oficial para clorhidrato de difenoxilato presenta varios inconvenientes. Debido a esto se pensó en desarrollar un método de análisis espectrofotométrico que disminuye las desventajas del método oficial.

La parte experimental se realizará en soluciones de clorhidrato de difenoxilato, tomando productos existentes en el mercado.

CAPITULO II  
GENERALIDADES

**I. DESCRIPCION**

**1.1 NOMBRE**

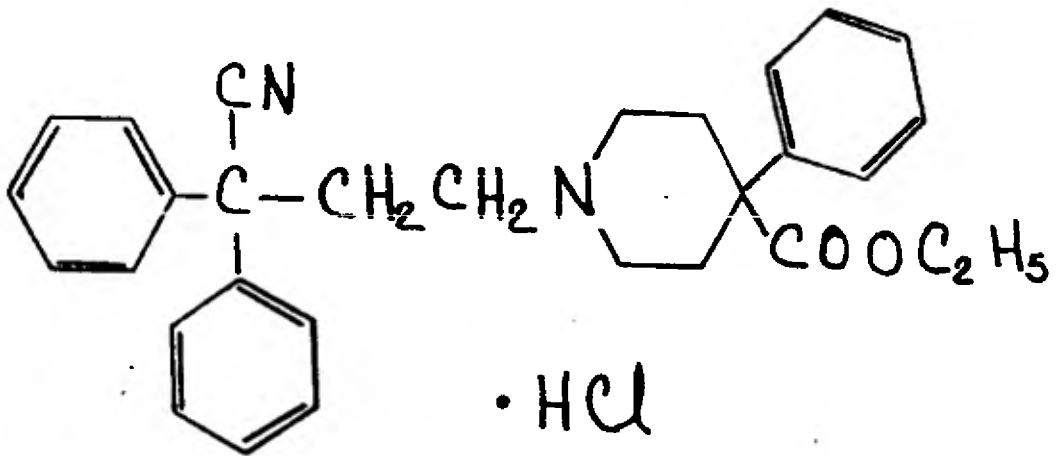
El nombre químico del Clorhidrato de Difenoxilato es:

Monoclorhidrato del ácido isonipecotínico, 1-(3-ciano-3,3 difenil propil)-4-fenil-etilester.

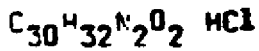
**1.2 SINTOMAS**

- a) 1-(3-ciano-3,3 difenil propil)-4-fenil-4-ácido piperidin carboxílico etilester monoclorhidrato.
- b) Etil 1-(3-ciano-3,3 difenil propil)-4-fenilisonipecotato monoclorhidrato.
- c) Etil 1-(3-ciano-3,3 difenil propil)-4-fenil-4-fenil-4 piperidincarboxilato monoclorhidrato.
- d) 2,2 difenil-4-(carboxi-4-fenil piperidino) butironitrilo monoclorhidrato.
- e) Etil 1-(3-ciano-3,3 difenilpropil)-4-fenil piperidina-2 - carboxilato monoclorhidrato
- f) Acido 4-piperidincarboxílico, 1-(3-ciano-3,3, difenil propil) 4-fenil-etil ester monoclorhidrato.

## 1.3 FORMULA DESARROLLADA.



## 1.4 FORMULA CONDENSADA



## 1.5 PESO MOLECULAR

489.06

## 1.6 APARIENCIA, COLOR, OLCR

El clorhidrato de difenoxilato es un polvo microcristalino blanco, inodoro, de sabor amargo. Una solución acuosa saturada es incolora.

## 2. PROPIEDADES FISICAS

### 2.1 DENSIDAD DE VOLUMEN Y GRAVEDAD ESPECIFICA

La densidad de volúmen del clorhidrato de difenoxilato es de alrededor de 0.2 g/ml. con una densidad específica de 0.832 a 0.836

### 2.2 CONSTANTE DE DISOCIACION

El pH del clorhidrato de difenoxilato para el método ti trimétrico se encontró es de 7.1

### 2.3 FLUORESCENCIA

El clorhidrato de difenoxilato exhibe una fluorescencia no natural cuando se observa en soluciones de 0.001 a 0.100% w/v. en metanol.

### 2.4 ESPECTRO INFRARROJO

El espectro de absorción infrarrojo del clorhidrato de difenoxilato en una dispersión de KBr se observa en la figura no. 1



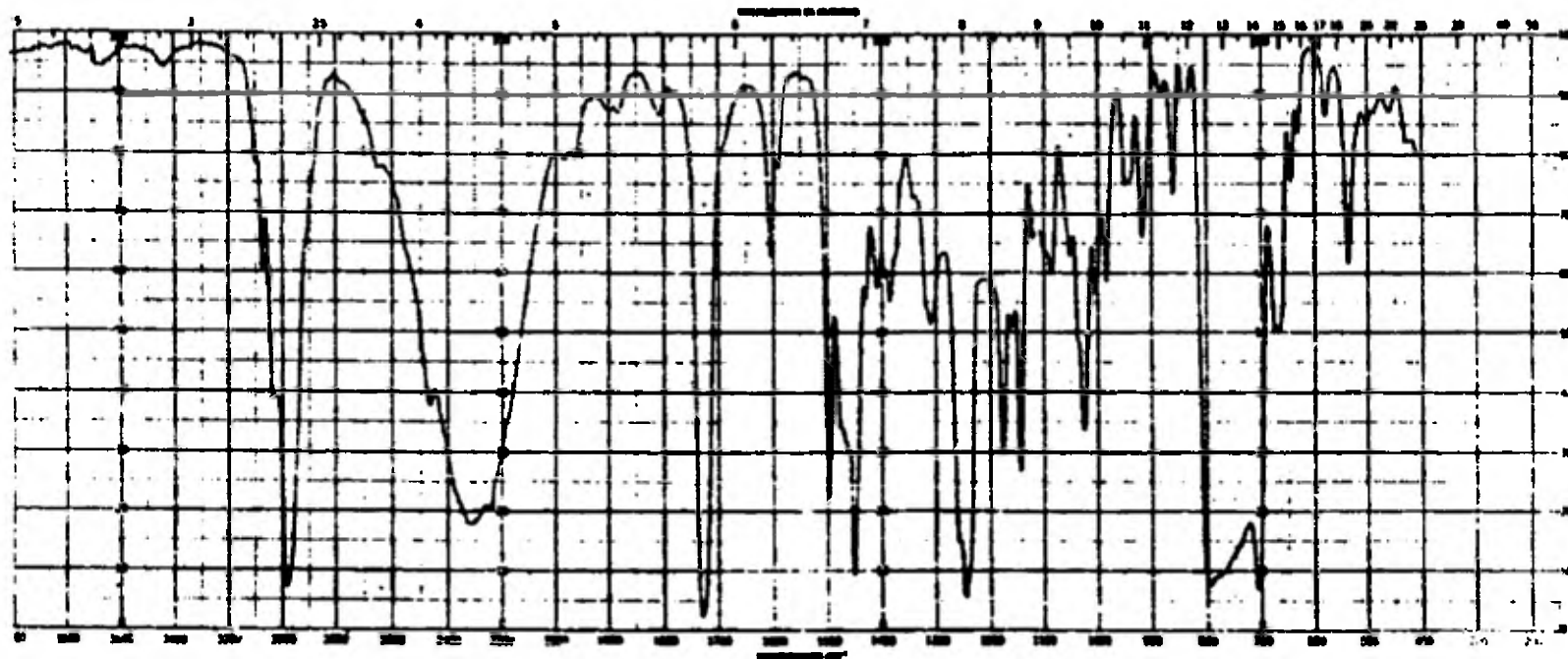


Figure 2: Infrared Spectrum of Diphenoxylate Hydrochloride

## T A B L A N O. 1

## SEÑALAMIENTOS DE BANDA INFRARROJA

BANDA (CM <sup>-1</sup> )	SEÑALAMIENTO
2800 - 3140	CH Máximo
2320	R <sub>3</sub> N-H, C N Máximo
1770 - 2000	Bandas aromáticas arónicas
1730	Máximo C O
1604, 1450 - 1500	Máximo C C aromático
1025	O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (O-C) Máximo
855	Característico del etil ester

## 2.5 ESPECTRO DE MASA

El espectro de masa del clorhidrato de difenexilato se observa en la figura No. 2.

Se indican los puntos de interés a m/e 246, 377 y 452.

## 2.6 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El espectro en la figura No. 3 se obtuvo usando una solución al 10.6% de clorhidrato de difenexilato en cloroformo deuterado. Las bandas más importantes relativas al TMS internal standard se

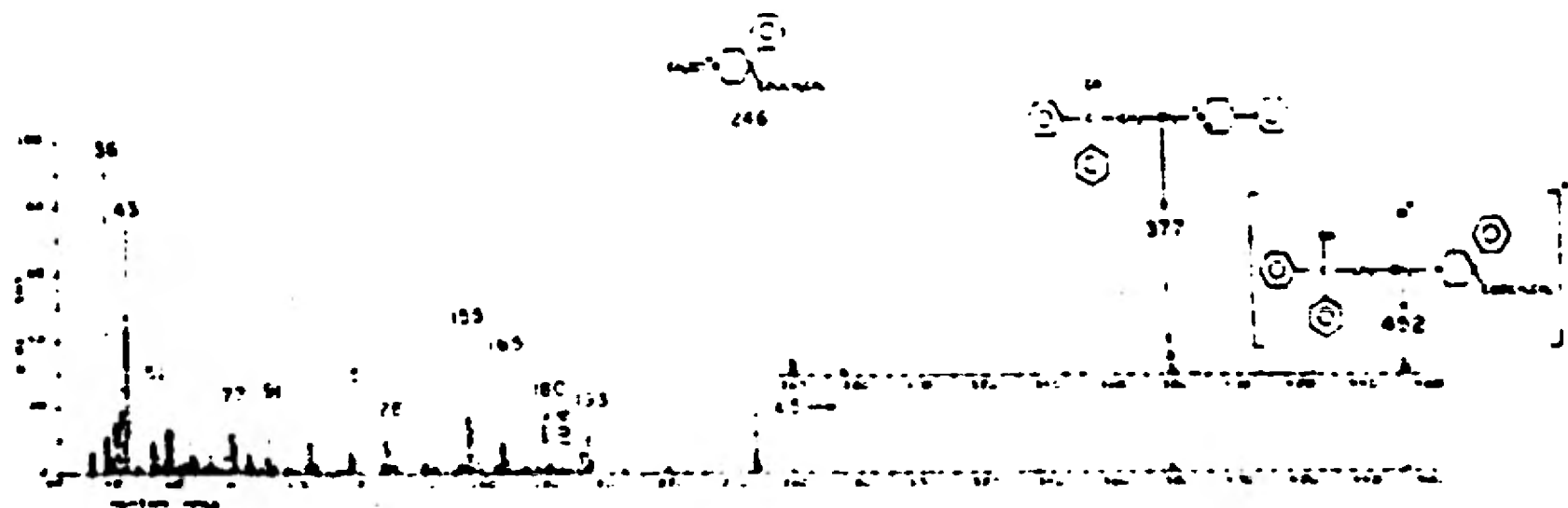


Figure 2 Mass spectrum (electron impact) of diphenoxylate  
 (After Karim and Heywood, ref. 3)

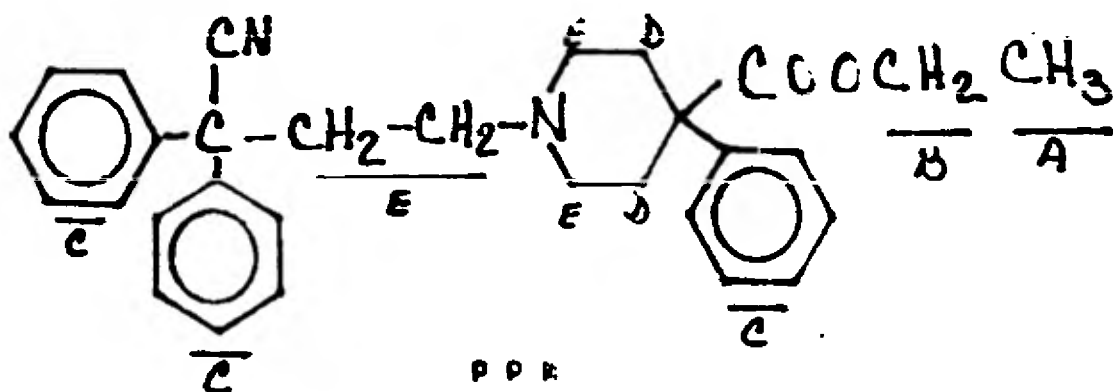
anotan en la tabla No. 2.

## 2.7 PUNTO DE FUSION

El punto de fusión del clorhidrato de difenexilato es de 220° a 226°C.

T A B L A N o. 2

### R R N E S P E C T R O S N O T A B L E S



PROTONES	P P R DESPLAZAMIENTO QUIMICO	MULTIPLICIDAD
A	1.19	TRIPLATE
B	4.21	CUARTETO
C	7.4	MULTIPLETE
D	2.7	DESPLAZAMIENTO SIMPLE
E	2.5 - 3.8	DESPLAZAMIENTO DE BANDA

## 2.8 ROTACION OPTICA

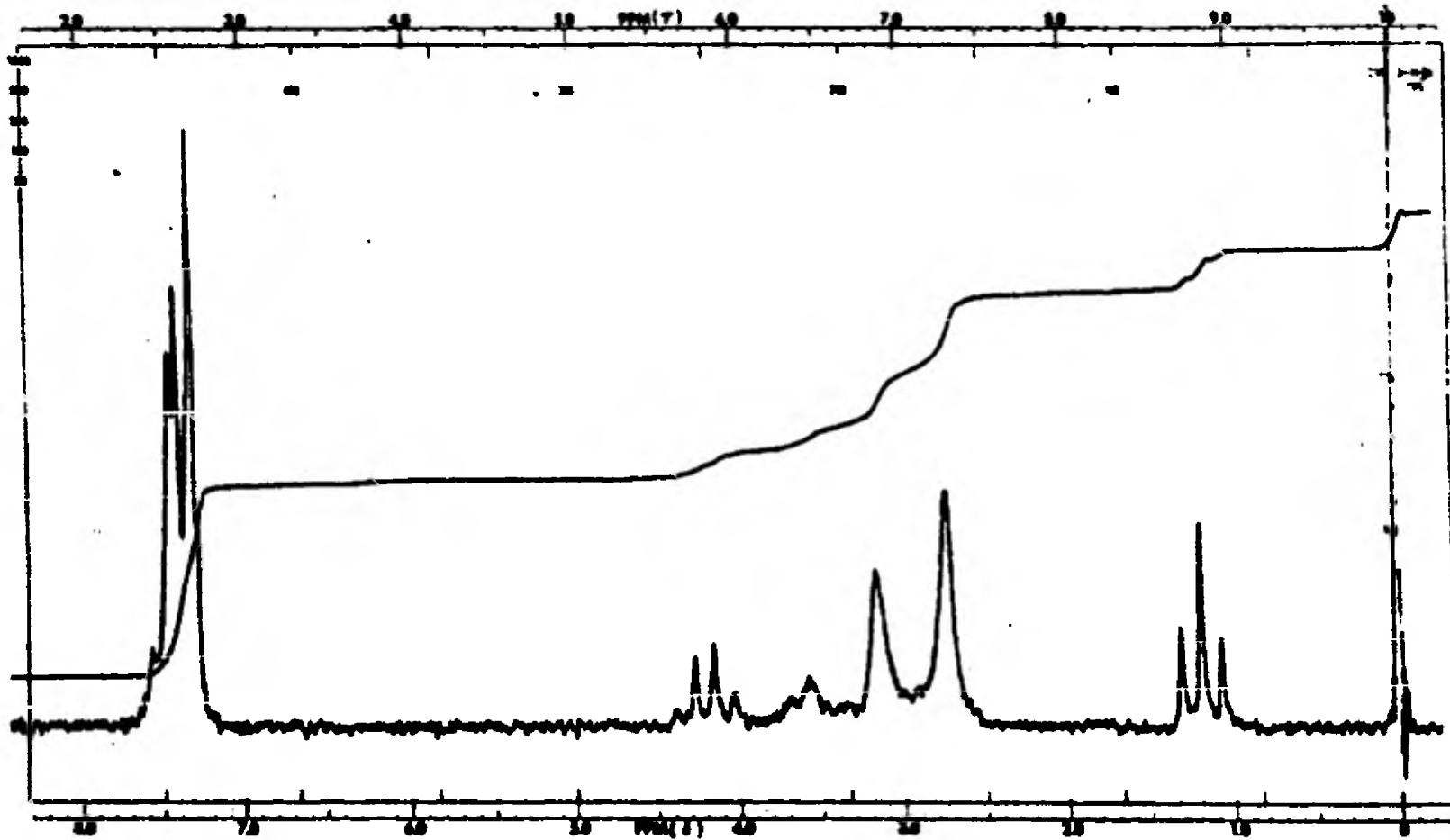


FIGURE 4. BENZENE MAGNETIC RESONANCE SPECTRUM OF BENZENE-D<sub>6</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)

El clorhidrato de difenoxilato no presenta actividad óptica.

## 2.9 COEFICIENTE DE PARTICION

$$K = \frac{C_{\text{CHCl}_3}}{C_{\text{H}_2\text{O}} (\text{pH} = 6.8)} = 473$$

Hay una ligera variación en K entre cloroformo y agua como función del pH.

## 2.10 pH

Una solución saturada del compuesto, en agua, tiene un pH de aproximadamente 3.3 .

## 2.11 SOLUBILIDAD

La solubilidad en varios solventes a 25°C se presenta en la tabla No. 3.

## 2.12 ESPECTRO ULTRAVIOLETA

El espectro ultravioleta (UV) de clorhidrato de difenoxilato en metanol se presenta en la figura No. 4

El espectro es un multiplete aromático con un máximo a 264 nm.

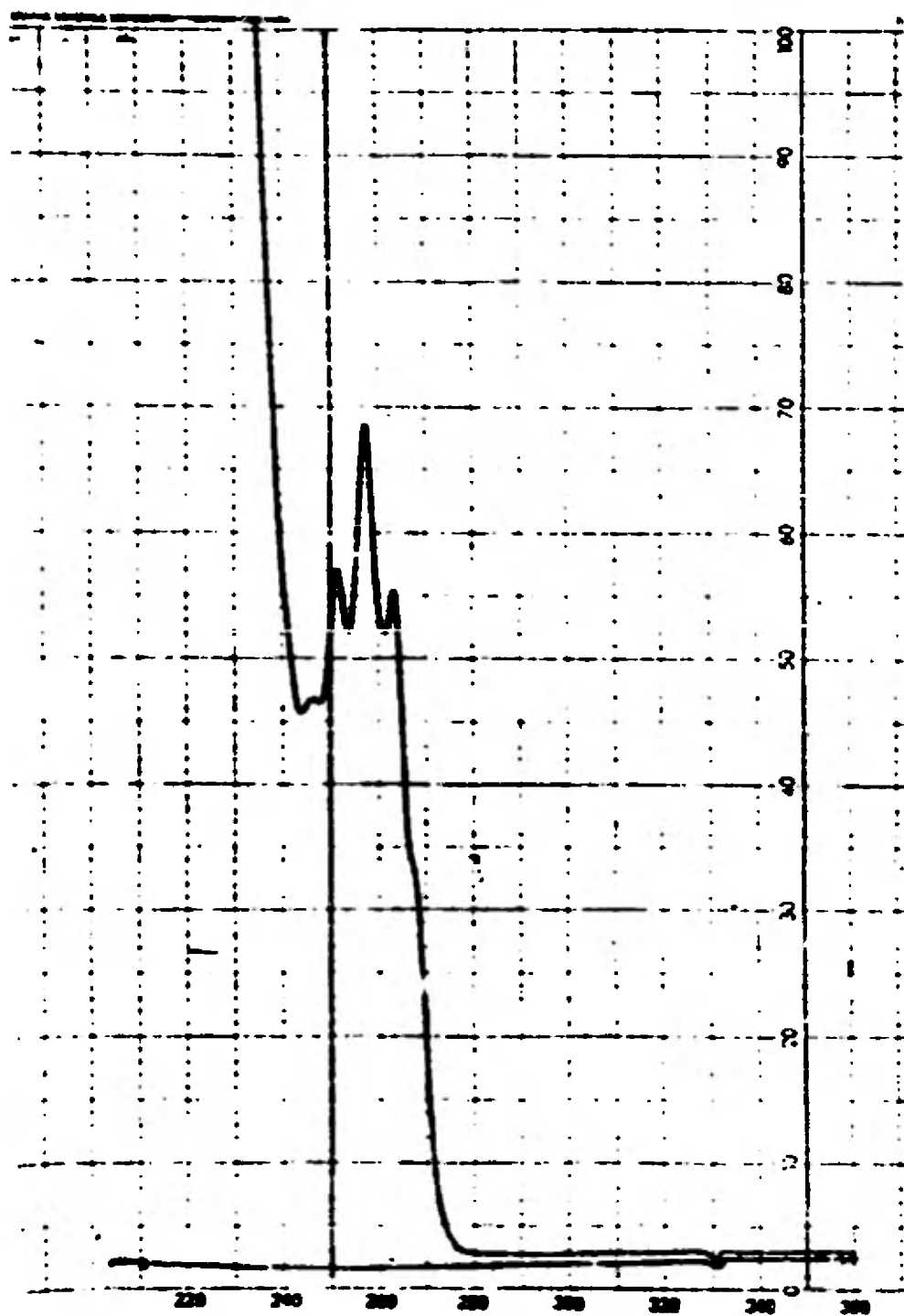


FIGURE 5 ULTRAVIOLET SPECTRUM OF DIPHOXYLATE HYDROCHLORIDE IN METHANOL

## T A B L A N o. 3

## SOLUBILIDADES PARA CLORHIDRATO DE DIFENOXILATO

SOLVENTE	SOLUBILIDAD ( mg/ml )
ACIDO ACETICO	500
DINETIL FORMAMIDA	500
CLOROFORMO	360
METANOL	50
DIOXANO	46
ACETONA	6
BENCENO	3
ETANOL	3
1-PROPANOL	2.5
ACETATO DE ETILO	2.3
TETRACLORURO DE CARBONO	1
AGUA	0.8



### 3. SINTESIS

El clorhidrato de difenoxilato puede ser sintetizado como se presenta en la figura No. 5

Dietanol-amina se condensa con cloruro de p-toluensulfónico en solución acuosa de carbonato de sodio y se forma N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-p-toluensulfonamida (I).

El compuesto reacciona con cloruro de tionilo para dar N,N-bis-(2-cloroetil)-p-toluensulfonamida (II).

La amida se trata con hidruro de sodio y cianuro de bencilo en tolueno para dar N-(p-toluensulfonil)-4-ciano-4-fenilpiperidina (III).

La piperidina es entonces hidrolizada en ácido sulfúrico acuoso a formar sal de 4-carboxi-4-fenil piperidina tosilato (IV) con cristalizado bajo dilución y enfriando la mezcla con agua.

El tosilato es aislado y tratado con alcohol etílico para formar 4-carbetoxi-4-fenilpiperidina (V). La mezcla reaccionante se hace alcalina y la piperidina se separa del tosilato de sodio por extracción de solvente. El solvente se separa entonces.

Difenilacetoneitrilo, bromuro de etileno e hidruro de sodio reaccionan en tolueno para dar 2,2-difenil-2-bromobutironitrilo (VI) y es cristalizado.

Una mezcla conteniendo (V) y (VI) conteniendo carbonato de sodio, yoduro de potasio y metil isobutil cetona se hacen reaccionar. La mezcla es entonces tratada con ácido clorhídrico en tolueno para dar el producto final, 2,2-difenil-4-(4-carbetoxi-4-fenil) piperidina butironitrilo clorhidrato (VII) el cual es recristalizado con alcohol etílico.

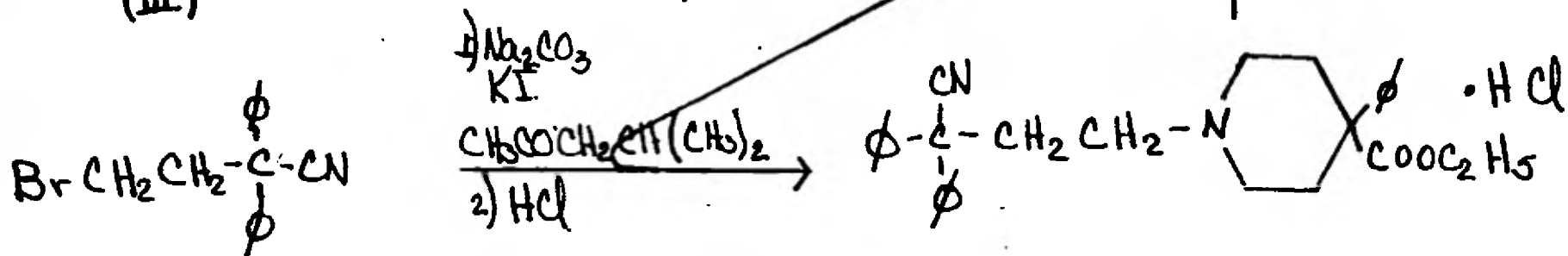
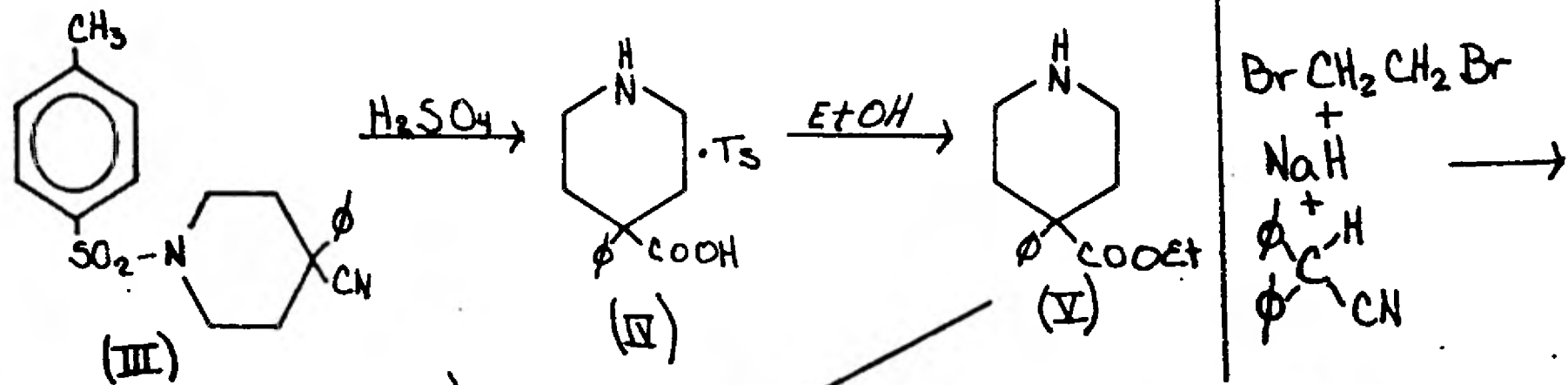
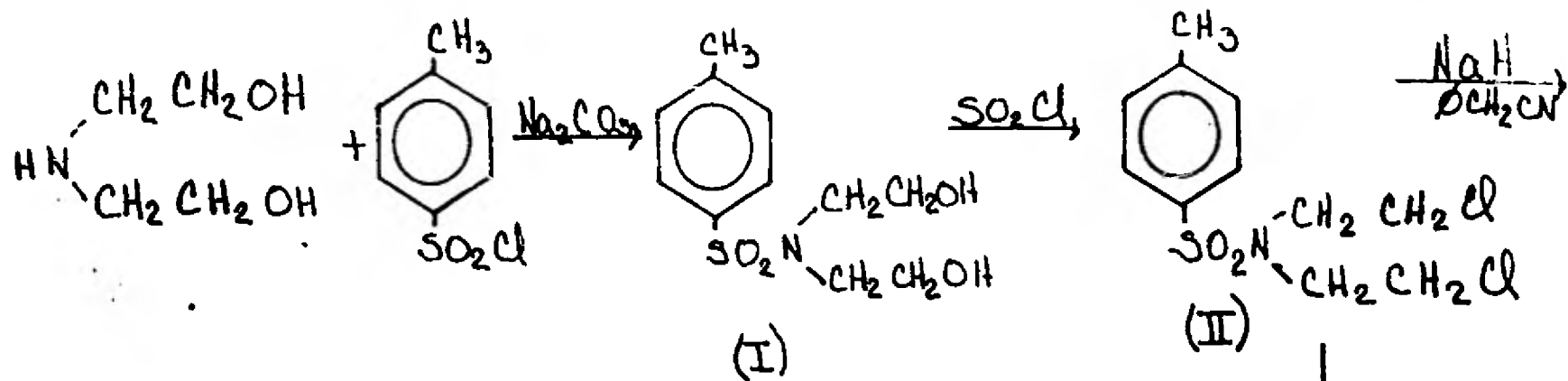


Figura No. 5

#### 4. METODOS DE ANALISIS

##### 4.1 ANALISIS ELEMENTAL

Los resultados de análisis elemental de clorhidrato de difenoxilato son los siguientes:

ELEMENTO	TEORICO	EXPERIMENTAL
C	73.68	73.99
H	6.80	6.79
Cl	7.25	7.20
N	5.73	5.73
O	6.33	6.33

##### 4.2 ANALISIS CROMATOGRAFICO

###### CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

La mayor parte del trabajo desarrollado en clorhidrato de difenoxilato usando cromatografía en capa fina se desarrolla alrededor de un sistema básico. Los sistemas se muestran en la tabla No. 4.

S I S T E M A S D E C R O M A T O G R A F I A E N C A P A F I N A

<u>SOLVENTE</u>	<u>ABSORBENTE</u>	<u>DOSIFICACION</u>	<u>DETECCION</u>	<u>R<sub>f</sub></u>	<u>NOTA</u>
Cloroformo:Metanol: Acido acético (92:3:5)	A	Química	I	0.7	a
Cloroformo:Metanol: Acido acético (92:3:5)	A	Tableta	II	0.63	b
Cloroformo:Metanol: Acido acético (94:5:1)	A	Química	III	0.8	-
n-Butanol; Acido acético agua (10:2:8)	A	Química	IV, V	0.73	-

Absorbente

A. Sílica gel 60 F254 (250 u)

Detección

- I. Yodobismutato de potasio
- II. vapores de Yodo
- III. Zona raspada ( cuenta radiactiva)
- IV. Dragendorff
- V. T-Butilhipoclorito / almidón yodurado

Nota: a. Este sistema es capaz de resolver clorhidrato de difenoxilato de sus posibles.

## Continuación:

producto de degradación e impurezas. Esto incluye homobutironitrilo ( $R_f = 0.90$ ), tetrafenildicianobutano ( $R_f = 0.82$ ), amida de difenoxilato ( $R_f = 0.42$ ), ácido -- difenoxílico ( $R_f = 0.38$ ), amida del ácido difenoxílico ( $R_f = 0.23$ ), dipetacina ( $R_f = 0.13$ ), y ácido piperidina ( $R_f = 0.03$ ).

## b. Extracción activa con cloroformo.

### 4.3 ANALISIS COLORIMETRICO

El clorhidrato de difenoxilato puede ser analizado por el procedimiento de colorante-sal. El procedimiento involucra la extracción del compuesto de una solución acuosa básica con cloroformo. Una porción del extracto orgánico se transfiere a un tubo de centrifuga la cual se adicionan verde de bromocresol y una fase acuosa consistente en un buffer a pH 5.6. El complejo colorido amarillo resultante en la fase orgánica es extraída nuevamente a una fase acuosa básica. La absorbancia de la fase acuosa azul resultante es entonces determinada.

### 4.4 ANALISIS ESPECTROFOTOMETRICO (UV)

El clorhidrato de difenoxilato puede ser determinado espectrofotométricamente en 0.01 M en metanol. El máximo de absorción UV es alrededor de 258 nm.

### 4.5 ANALISIS TITRIMETRICO

#### 4.5.1 TITULACION NO ACUOSA

Siendo una amina, el clorhidrato de difenoxilato puede ser titulado con ácido perclórico 0.1 N en ácido acético. La titula

cion puede realizarse manualmente usando cristal violeta como in  
dicador o determinado potenciométricamente. Se adiciona acetato  
mercúrico T.S. para detener la acidez del ácido clorhídrico el  
cual cause un avanzado punto final. Una determinación blanco de  
be correrse y hacer las correcciones necesarias.

Cada ml de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a 48.91 mg  
de clorhidrato de difenoxilato.

#### 4.5.2 SEMI- MICROTITRIMETRICO

##### Usando LAURIL SULFATO DE SODIO

F. Pellerin et al ha descrito la titulacion de diversos  
compuestos nitrogenados incluyendo difenoxilato con lauril sulfi  
fato de sodio en un sistema de 2 fases: agua/cloroformo.

El método depende de la reacción del catión amonio cuaternario,  
en relación 1:1, con el lauril sulfato de sodio el cual es un de  
tergente aniónico. La sal que se forma es insoluble en agua pero  
soluble en cloroformo, usando amarillo de metilo como indicador.



## 5.- FARMACOLOGIA

La diarrea consiste en deposiciones demasiado frecuentes de heces de consistencia líquida. Se debe al aumento de la velocidad del tránsito intestinal, lo que impide una adecuada absorción de agua, pudiendo además existir exudación de líquido.

Para el diagnóstico de la diarrea, es conveniente tomar en cuenta las características del síntoma: frecuencia, abundancia, olor, color, presencia de productos patológicos o restos de alimentos o parásitos, de fenómenos dolorosos que acompañan a las defecaciones y todos los demás aspectos clínicos que presenta el enfermo como son: 1) edad, 2) características de la alimentación a que ha estado sujeto así como valorización de su "capacidad digestiva" hasta la fecha actual, 3) evaluación del predominio de las alteraciones intestinales según sean "altas" enteritis, o "bajas", colitis, recto-sigmoiditis, o sea propiamente el diagnóstico anatómo-topográfico, 4) condiciones del estado de nutrición del enfermo, 5) la repercusión del cuadro diarreico sobre el estado general del niño y sobre su equilibrio acuoso

electrolítico, 6) las condiciones patológica coexistentes o concomitantes, infecciones parenterales, generales o locales, 7) - los resultados de la coprobacteriología y de los análisis coproparasitológicos, 8) las condiciones socio-económicas del ambiente familiar y social que rodea al niño enfermo.

Con el conjunto de los aspectos antes enumerados y juicio - samente valorados se puede establecer el diagnóstico integral de un niño que padece diarrea y además, se puede emitir el pronóstico y orientar el tratamiento adecuado en cada caso particular.

En otras palabras, no debe preocupar tanto el síntoma diarrea en sí como las condiciones integrales del enfermo y de su ambiente.

Las diarreas se pueden clasificar en 1<sup>o</sup> Diarreas agudas y 2<sup>o</sup>. Diarreas crónicas. La mayor parte de las diarreas agudas reconocen una etiología infecciosa, en tanto que las crónicas obedecen generalmente a trastornos metabólicos, ya sean de alimentación o constitucionales, patológicos.

aquí solo estudiaremos, muy brevemente, las diarreas agudas.

La mayor parte de las diarreas, sobre todo las agudas, se debe a gérmenes microbianos, de manera que conviene comenzar el estudio con los microorganismos del tubo digestivo.

El tracto digestivo contiene una enorme cantidad de bacterias desde la boca hasta el ano; abundan en la cavidad bucal, pero existen muy pocas en el estómago y porción proximal del intestino delgado debido a la acción antiséptica de la fuerte acidez gástrica. Comienzan a abundar en la parte distal del ileon y existen en cantidades enormes en el intestino grueso. Los principales microorganismos del intestino son: Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Clostridium perfringens, Streptococcus faecalis y el Lactobacillus bifidus. Ellos atacan a las proteínas e hidratos de carbono y los transforma dando lugar a los procesos de putrefacción y fermentación respectivamente. Las proteínas procedentes de la alimentación y de las secreciones digestivas sufren el proceso de putrefacción por los gérmenes anaerobios, por ejem-

plo: el Clostridium perfringens, y originan histamina, escatol, que comunica el olor característico a las heces - sulfuro de hidrógeno. Los hidratos de carbono no absorbidos en el intestino sufren el proceso de fermentación por los gérmenes aerobios, -- por ejemplo: el Lactobacillus bifidus, dando origen a ácido láctico, ácido butírico, dióxido de carbono.

#### CAUSAS DE LA DIARREA

Las diarreas pueden ser funcionales u orgánicas.

Son diarreas funcionales:

- a) Las de fermentación y putrefacción por predominio de -- una de las flores microbianas correspondientes.
- b) La pancreática, debida a una insuficiente exocrina.
- c) La de origen alérgico.
- d) La de colon irritable, en que pueden alternarse períodos de constipación y diarrea.

Son diarreas orgánicas:

- a) La enterocolitis aguda infecciosa, incluida la viral y la alimentaria producida por contaminación con la Salmonella

paratyphi, Escherichia coli y Staphylococcus aureus.

- b) La enterocolitis aguda tóxica, producida por compuestos de mercurio, arsénico.
- c) La entocolitis crónica infecciosa: incluida la tuberculosis y las disenterías.
- d) La colitis ulcerosa crónica, de etiología desconocida, - caracterizada por recaídas y remisiones.

#### SINTOMAS DE LA DIARREA

El número de deposiciones puede variar desde tres ó cuatro en las 24 horas hasta una cada cinco minutos; la consistencia de las heces puede ser pastosa, pero generalmente es líquida y aún acuosa pudiendo acompañarse de cólicos; otros datos clínicos fundamentales para valorar la gravedad o no gravedad de un cuadro diarreico son: vómitos, fiebre, ( $38^{\circ}\text{C}$ ) productos patológicos -- significativos en las deyecciones; en los casos agudos y graves puede producirse intensa pérdida de agua y electrolitos que lleve a una serie de trastornos por deshidratación, hasta llegar al shock.

En todo caso de diarrea, es necesario investigar su causa y tratarla en consecuencia, por ejemplo la de origen pancreático y especialmente la que se debe a agentes microbianos, en cuyo caso deberán emplearse las drogas antiinfecciosas.

Pero no ha de descuidarse en esos casos la medicación anti-diarreica propiamente dicha teniendo en cuenta además que muchas diarreas tiene etiología viral y no poseen tratamientos antiinfecciosos; dicha medicación se efectúa mediante el empleo de los agentes constipantes o anticatárticos, capaces de retardar el tránsito intestinal y de tener así la diarrea agentes antidiarreicos-, cuyo mecanismo, como se ha visto, es justamente el aumento de velocidad de dicho tránsito.

El clorhidrato de difenoxilato presenta un efecto de constipación muy marcado en animales y en el hombre, con un efecto antidiarreico como resultado de un incremento en el tono intestinal además de inhibición de la motilidad.

Los resultados en general, son bastantes satisfactorios ob-

teniéndose una reducción del número de deposiciones, disminución de los dolores cólicos y aparición de heces bien formadas y aún normales.

En los pacientes diarreicos tratados se obtuvo un buen resultado en el 75 por ciento de los casos, mientras que se empleó el difenoxilato en 407 casos de diarrea infantil aguda, con buenas respuestas prácticamente en todos.

Por otra parte los estudios realizados en 40 pacientes con diarrea crónica de diversa etiología por el método de la prueba doble ciego se comprobó una disminución de alrededor de 60 por ciento del número de deposiciones con el difenoxilato, mientras que el placebo no hubo prácticamente ninguna reducción de las mismas.

En el comercio, la presentación adecuada para las diarreas en los niños se presenta como solución en la que 5 ml. contienen 2.5 mg de clorhidrato de difenoxilato asociada con 0.025 mg. de sulfato de atropina.

## 5.2 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

De un estudio completo se obtuvieron los siguientes datos

1º Tracto gastrointestinal. En los animales de experimentación, el clorhidrato de difenoxilato disminuye la velocidad del tránsito intestinal y produce efectos constipantes, como puede demostrarse por la inhibición de la propulsión del carbón administrado a ratones y a la disminución evidente del número de bolitas fecales eliminadas por ratas en 6 horas. La droga es activa por vía bucal y su acción constipante es semejante a la de la morfina, codeína y atropina.

En el hombre, el clorhidrato de difenoxilato asimismo retarda el tránsito en el intestino delgado y grueso (depresión del peristaltismo)- sin afectar la evacuación gástrica-, como puede evidenciarse en adultos y niños mediante el examen radiológico y el tiempo de aparición de carbón ingerido. En esta forma, actúa como droga antidiarreica y en ese sentido, 2.5 mg. del compuesto es aproximadamente equivalente a 4 ml. de tintura de opio benzoica o elixir parecórico.



2ª Otras acciones farmacológicas. A pesar de tratarse de un derivado de la meperidina, el clorhidrato de difenoxilato posee una acción analgésica muy escasa, como puede comprobarse en el ratón. Tiene, en cambio, cierta acción depresora central, que puede llegar hasta la depresión respiratoria en los animales, mientras que en el hombre puede observarse, con las dosis convencionales, debilidad y somnolencia.

### 5.3 MECANISMO DE ACCIÓN.

En el intestino aislado de conejo, el clorhidrato de difenoxilato no antagoniza prácticamente la estimulación producida por la acetilcolina, de manera que no actúa como anticolinérgico. En cambio, la droga antagoniza la contracción intestinal producida por el cloruro de bario, por lo que puede concluirse que su acción depresora de la motilidad intestinal es musculotrópica.

En otras palabras, el clorhidrato de difenoxilato actúa directamente sobre la musculatura lisa gastrointestinal, inhibiendo su actividad propulsora exagerada, regulando la motilidad intestinal musculotrópica.

## 5.4 METABOLISMO DE LA DROGA

### 5.4.1 Biotransformación de los productos.

Usando clorhidrato de difenoxilato marcado con carbón  $^{14}$  se reporta que la mayor porción de la administración marcada, en el hombre fue encontrada en las heces, seguido por orina y plasma.

Después de la administración oral aproximadamente al 10% de la dosis fue encontrada en la orina y alrededor del 40% en las heces. Sin embargo, después de la administración intravenosa, alrededor del 70% de la dosis fue recuperada en las heces.

En las tres rutas de eliminación el mayor producto metabólico del clorhidrato de difenoxilato fue el ácido difenoxílico. Hay también identificación de ácido hidroxidifenoxílico y de ácido 3-ciano-3,3-difenilpropílico.

En orina los dos metabolitos, libre y conjugado, se aíslan.

Parte de la droga sin cambio puede recuperarse en el plasma en compañía de un compuesto que sea más polar que el ácido.

En el hombre la identidad del metabolito en las heces se siguió de la administración oral de clorhidrato de difenoxilato marcado carbón  $^{14}$  es dependiente de la forma de dosificación de

la droga.

Cuando la sustancia es administrada en solución etanólica, los mayores metabolitos fueron ácido difenoxílico y compuestos más polares que el ácido.

Cuando la sustancia fue administrada en forma de tabletas o cápsulas, más del 50% de los metabolitos fue la sustancia inalterada.

Estos estudios sugieren que la droga es mejor absorbida en solución etanólica que como forma de dosificación sólida.

La razón para esto es que el clorhidrato de difenoxilato no es muy soluble en agua y la velocidad de disolución de la sustancia en la tableta o cápsula sería un paso limitante de la velocidad.

#### 5.4.2 FARMACOCINETICA

En un estudio realizado en tres sujetos masculinos normales, se reportan los análisis farmacocinético de clorhidrato de difenoxilato  $^{14}\text{C}$  muestra una rápida absorción ( $T_{\frac{1}{2}} = 19.7 \text{ min.}$ ) y una rápida eliminación ( $T_{\frac{1}{2}} = 2.5 \text{ horas}$ ).

El tiempo de vida media en el plasma del mayor metabolito, - el ácido difenoxílico, es de 4.4 horas: fue mayor que el de clorhidrato de difenoxilato.

En el mismo estudio los investigadores muestran que durante 4 días aproximadamente el 49. de la administración marcada fue - recuperado en las heces. La radiactividad fecal en la muestra de 0 a 24 horas fue muy baja, más de la actividad fue recuperada en las muestras de 24 a 48 horas y las muestras de 48 a 72 horas.

Aproximadamente el 14. de la administración marcada fue recuperada en orine durante tres días, en la que alrededor del 11. fue encontrado en las primeras 24 horas.

## 5.5 INDICACIONES

Se utiliza el clorhidrato de difenoxilato en las diarreas - agudas y crónicas, como en los casos de enterocolitis infecciosa, alimentaria, colon irritable con diarreas, las producidas por drogas, colitis ulcerosa, en diarreas asociadas a gastroenteritis, hiper - motilidad funcional gastrointestinal, síndrome de mala absorción, enteritis regional, ileostomía.

## 5.6 INTOXICACION

1<sup>a</sup> Reacciones adversas. El clorhidrato de difenoxilato es capaz de producir trastornos nerviosos, gastrointestinales y cutáneos.

a) Las manifestaciones nerviosas consisten en mareos, debilidad y somnolencia.

b) Los trastornos digestivos son la constipación, con atonía intestinal.

c) Las manifestaciones cutáneas, de probable origen alérgico consiste en erupciones cutáneas de tipo eritematopapuloso.

2<sup>a</sup> farmacodependencia,. Siendo una droga emparentada químicamente con la meperidina, droga de adicción se ha investigado cuidadosamente la posibilidad de producir dependencia con el difenoxilato.

Teniendo en cuenta que dicho fármaco produce en ese sentido efectos semejantes a la morfina y es capaz de suprimir el síndrome de abstinencia producido en los adictos a la misma, el clorhidrato de difenoxilato debe considerarse como droga de dependencia del tipo morfínico, pudiendo producir compulsión, tolerancia,

dependencia psíquica, dependencia física y efectos nocivos para el individuo. Ahora bien, eso vale para las dosis elevadas del fármaco, mientras que con las pequeñas, utilizadas como anti-diarreico y que en el comercio se expenden junto con sulfato de atropina - lo que impide el uso de dosis elevadas de clorhidrato de difenoxilato debido a la aparición de síntomas tóxicos atropínicos, - no se producen fenómenos de dependencia.

#### 5.7. CONTRAINDICACIONES

Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas severas, cirrosis, así como en aquellos que están recibiendo drogas adictivas o barbitúricos por la posible potencialización de estos. Se debe tener cuidado al administrarse a pacientes que padecen glaucoma, estenosis pilórica, hipertrofia prostática e hipotensión arterial.

## 6 ESTABILIDAD

El clorhidrato de difenoxilato, en condiciones ordinarias de aire y luz, es un compuesto extremadamente estable.

Su mayor producto de degradación es el ácido difenoxílico.

Un estudio del modelo de degradación de clorhidrato de difenoxilato se realizó, el compuesto fue sujeto a las siguientes condiciones, extracción con cloroformo y comparado con productos de degradación conocidos, por cromatografía en capa fina.

Los resultados obtenidos son los siguientes.

CONDICIONES	PRODUCTOS DE DEGRADACION
24 h reflujo en sol 1M $H_2SO_4/KOH$ (1:1)	Acido difenoxílico 0.5,
24 h reflujo en sol 1M $NaOH/KOH$ (1:1)	ácido difenoxílico (mayor) Amide 1, y ácido 0.2, de ácido difenoxílico
24 h reflujo en $H_2O/KOH$ (1:1)	No se encontraron productos de degradación
105°C por 4 semanas	No se encontraron productos de degradación.

h reflujó en sol 1M.  $H_2SO_4$ /Peróxido

3-ciano-3,3-difenilpropanol.

Acido 4-fenil-4-piperidincarboxílico.

2,2-difenilbutirolactona-4-fenilpiperid-3-3ano.



## C A P I T U L O III

Parte experimental.

1. Antecedentes.

Para llevar a cabo la parte experimental de este trabajo se tramitó ante la H. Secretaría de Salubridad y Asistencia una solicitud para la adquisición de 2 g. de clorhidrato de difenoxilato, la cual se empleará como sustancia de referencia.

Se realiza el trabajo en 5 productos existentes en el -- mercado los cuales a partir de ahora, se nombrarán como:

- Formulación No. 1
- Formulación No. 2
- Formulación No. 3
- Formulación No. 4
- Formulación No. 5

El trabajo experimental se desarrolla en los Laboratorios Proteín Latinoamericanos, S.A., agradeciéndoles toda la ayuda que se prestaron para realizar el trabajo.

## 2. Método oficial.

El método oficial para la determinación de clorhidrato de difenoxilato en solución oral de acuerdo a la USP XX es el siguiente:

"Transfiera un volumen perfectamente medido de solución de clorhidrato de difenoxilato y sulfato de atropina, equivalente a alrededor de 100 mg de clorhidrato de difenoxilato, a un embudo de separación, adicione 4 ml de ácido clorhídrico 3N, y extraiga con seis porciones de 30 ml de cloroformo. Lave los extractos clorofórmicos con 25 ml de agua y descarte las aguas de lavado. Transfiera el cloroformo a un vaso de precipitados y evapore casi a sequedad. Adicione 100 ml de ácido acético glacial y 4 ml de acetato mercuríco T.S. al vaso, y titule con ácido perclórico 0.05 N en dioxano, determinando el punto final potenciométricamente.

Cada ml de ácido perclórico 0.05N es equivalente a 24.45 mg

de  $C_{17}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

### 3. Método espectrofotométrico.

#### Reactivos.

Solución de Azul de Bromofenol: Disuelva 400 mg. de azul de bromofenol en 20.0 ml. de NaOH 0.1 N en un matraz volumétrico de 1000 ml. Adicione 800 ml. de agua y 10.0 g. de biftalato de potasio. Mezcle para disolver. Adicione 125 ml. de HCl 0.1 N, diluya a volúmen con agua, y mezcle. Prepare la solución el día de su uso.

Solución estándar de clorhidrato de difenoxilato. Disuelva alrededor de 50 mg. de estándar de referencia de clorhidrato de difenoxilato, perfectamente pesado, en cloroformo contenido en un matraz volumétrico de 100 ml. Diluya a volúmen con cloroformo y mezcle.

Solución estándar de bromhidrato de homatropina. Disuelva alrededor de 20 mg. de estándar de referencia de bromhidrato de homatropina, perfectamente pesado, en HCl 0.05 N contenido en un matraz volumétrico de 100 ml. Diluya a volúmen con HCl 0.05 N y mezcle.

Transfiere un volumen de solución perfectamente medido equivalente a alrededor de 25 mg. de clorhidrato de difenoxilato a un embudo de separación de 250 ml. Adicione suficiente agua, para tener un volumen total de 100 ml; adicione exactamente 1.0 ml. de solución estándar de bromhidrato de homatropina y 5 ml. de HCL 1 N. Extraiga con siete porciones de 30 ml. de cloroformo. Después de cada extracción transfiera la capa de cloroformo a un segundo embudo de separación conteniendo 10 ml. de agua y reextraiga.

Use el mismo embudo de separación y 10 ml. de agua para cada reextracción. Transfiere los extractos clorofórmicos a un matraz volumétrico de 250 ml. y diluya a volumen con cloroformo.

Transfiere 10.0 ml. de cloroformo extraído, 2.0 ml. de solución estándar de clorhidrato de difenoxilato más 8 ml. de cloroformo y 10 ml. de cloroformo (blanco) a tres embudos de separación de 125 ml. Adicione 30.0 ml. de solución de azul de bromofenol a cada embudo de separación y agite vigorosamente -

durante 1 minuto. Deje la solución reposar por 5 minutos y entonces transfiera la capa de cloroformo a un matraz volumétrico de 100 ml. Reextraiga la capa acuosa con porciones de 10 ml. de cloroformo, adicionando los extractos al respectivo matraz volumétrico. Continúe las extracciones hasta que no aparezca color amarillo en el cloroformo y extraiga entonces con una porción adicional de cloroformo de 10 ml. Diluya los extractos en matraces separados a volúmen con cloroformo y mezcle.

Determine la absorbancia de las soluciones en celdas de 1 cm. a una longitud de onda de máxima absorbancia de alrededor de - - - 410 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando cloroformo como blanco. Calcule la cantidad de clorhidrato de difenoxilato en mg/100 ml

## CAPITULO IV

## RESULTADOS

Se efectuaron 20 determinaciones en cada formulación empleando tanto el método oficial como el método espectro\_fotométrico, que es el que se propone, los cuales están indicados en la parte experimental, obteniéndose los siguientes resultados:

## 1- Método Oficial

Table No. 5

Concentración mg/100 ml.

Determinación No.	Formulación No. 1	Formulación No. 2	Formulación No. 3	Formulación No. 4	Formulación No. 5
1	48.57	47.62	50.52	49.52	49.02
2	49.25	48.05	52.95	49.62	48.52
3	46.87	49.68	50.63	47.33	50.96
4	46.93	47.92	50.46	49.37	49.01
5	48.13	48.15	50.93	49.63	47.15
6	49.63	46.95	47.25	47.02	48.61
7	49.93	49.63	49.37	49.56	48.76
8	46.95	48.26	49.66	48.63	49.36
9	47.32	48.73	51.92	49.13	49.61
10	49.75	47.25	49.62	46.81	51.09
11	50.62	47.13	49.52	49.10	46.63
12	48.17	46.73	47.62	49.15	46.22
13	46.95	47.58	50.02	49.68	49.37
14	49.95	49.37	50.85	47.10	48.36
15	50.33	47.63	50.36	49.72	50.95
16	48.61	48.15	50.16	49.63	49.15
17	48.67	49.02	48.35	48.25	49.16
18	49.96	47.16	51.37	47.25	49.32
19	48.72	49.93	50.62	47.13	46.98
20	48.37	47.83	50.93	49.13	48.62
	<u>48.685</u>	<u>48.24</u>	<u>50.16</u>	<u>48.59</u>	<u>48.745</u>

## Método espectrofotométrico

Tabla No. 6

Concentración mg/100 ml.

Determinación No.	Formulación No. 1	Formulación No. 2	Formulación No. 3	Formulación No. 4	Formulación No. 5
1	49.62	47.94	50.94	49.48	48.80
2	49.33	47.98	50.25	49.65	49.00
3	49.50	48.00	50.78	48.73	49.08
4	49.60	47.52	51.04	49.50	49.56
5	48.75	48.03	50.93	49.00	48.69
6	49.32	49.32	50.85	48.41	48.72
7	49.68	47.31	50.73	49.46	48.56
8	51.00	47.92	50.92	48.69	48.84
9	48.15	48.15	49.03	49.45	49.53
10	49.31	48.23	50.61	50.34	47.18
11	49.42	47.58	49.95	49.24	48.76
12	49.37	47.25	49.98	48.98	49.03
13	49.62	47.63	51.00	49.26	48.26
14	50.05	47.52	50.86	49.03	48.84
15	48.93	48.10	51.03	48.03	47.51
16	49.45	49.35	50.96	50.19	48.74
17	49.53	47.43	49.99	49.75	49.08
18	49.66	48.05	50.93	48.82	49.08
19	48.39	47.83	50.98	49.47	49.02
20	49.34	47.15	50.99	48.96	49.06
	<u>49.401</u>	<u>47.9145</u>	<u>50.6355</u>	<u>48.72</u>	<u>48.785</u>



Método oficial

Tabla No. 7

Desviación estándar Formulación No. 1

No.	$x$	$(x - \bar{x})^2$
1	97.14	0.0529
2	98.50	1.3952
3	93.74	13.1769
4	93.86	12.3201
5	96.26	1.2321
6	99.26	3.5721
7	99.86	6.2001
8	93.90	12.0409
9	94.64	7.4529
10	99.58	4.4841
11	101.24	14.9769
12	96.34	1.0609
13	93.90	12.0409
14	99.90	6.4009
15	100.66	10.8241
16	97.22	0.0225
17	97.34	0.0609
18	99.92	6.5025
19	97.44	0.0049
20	96.74	0.3969
	$\Sigma x = 1947.44$	

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x}{20}$$

$$\bar{x} = 97.37$$

$$\Sigma(x - \bar{x})^2 = 114.2327$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma(x - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{114.2327}{20-1}}$$

$$\sigma = 2.40$$

Tabla No. 9

## Desviación estándar Formulación No. 2

No.	$x$ ( x )	$(x - \bar{x})^2$
1	95.24	1.5376
2	96.10	0.1444
3	99.36	8.2944
4	95.94	0.4096
5	96.30	0.0324
6	93.90	6.6564
7	99.26	7.7264
8	96.52	0.0016
9	97.46	0.9604
10	94.50	3.9204
11	98.26	3.1684
12	93.46	9.1204
13	95.16	1.7424
14	98.74	5.1076
15	95.26	1.4884
16	96.30	0.0324
17	98.04	2.4336
18	94.32	4.7524
19	99.86	11.4244
20	97.66	0.6724

$$\Sigma x = 1929.55$$

$$\bar{x} = 96.48$$

$$\Sigma(x - \bar{x})^2 = 69.6280$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{69.6280}{20 - 1}}$$

$$\sigma = 1.91$$

Tabla No. 9

Desviación estándar Formulación No. 3

No.	$\bar{x}$ ( x )	$(x - \bar{x})^2$
1	101.04	0.5184
2	105.90	31.1364
3	101.26	0.8836
4	100.96	0.4096
5	101.86	2.3716
6	94.50	33.8724
7	98.74	2.4964
8	99.32	1.0000
9	103.84	12.3904
10	99.36	0.9216
11	99.04	1.6384
12	95.24	25.8064
13	100.04	0.0784
14	101.70	1.9044
15	100.72	0.1600
16	100.32	0.0000
17	96.70	13.1044
18	102.74	5.8564
19	101.24	0.8464
20	101.86	2.3716

$$\Sigma x = 2006.38$$

$$\bar{x} = 100.32$$

$$\Sigma(x-\bar{x})^2 = 137.7668$$

$$G = \sqrt{\frac{137.7668}{20 - 1}}$$

$$G = 2.59$$

Tabla No. 10

Desviación estándar Formulación No. 4

No.	( x )	<sup>2</sup> (x- $\bar{x}$ )
1	99.04	3.4596
2	99.24	4.2436
3	94.66	6.3504
4	98.74	2.4336
5	99.26	4.3264
6	94.04	9.8596
7	99.12	3.7636
8	97.26	0.0064
9	98.26	1.1664
10	93.62	12.6731
11	98.20	1.0404
12	96.30	0.7744
13	99.36	4.7524
14	94.20	8.9804
15	99.40	5.1076
16	99.26	4.3264
17	96.30	0.4624
18	94.50	7.1824
19	94.26	8.5264
20	98.26	1.1664
$\Sigma x = 1943.54$		

$$\bar{x} = 97.18$$

$$\Sigma (x - \bar{x})^2 = 90.5024$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{90.5024}{20 - 1}}$$

$$\sigma = 2.18$$

Tabla No. 11

Desviación estándar: Formulación No. 5

No.	( x )	( x - $\bar{x}$ ) <sup>2</sup>
1	98.04	0.3025
2	97.04	0.2025
3	101.92	19.6249
4	98.02	0.2809
5	94.30	10.1761
6	97.22	0.0792
7	97.52	0.0009
8	98.72	1.5129
9	98.02	0.2809
10	102.18	21.9961
11	93.26	17.8929
12	93.64	14.8225
13	98.74	1.5625
14	96.72	0.5929
15	101.90	19.4481
16	94.30	10.1761
17	98.32	0.6889
18	98.64	1.3225
19	93.96	12.4609
20	97.24	0.0625

$$\Sigma x = 1949.70$$

$$\bar{x} = 97.49$$

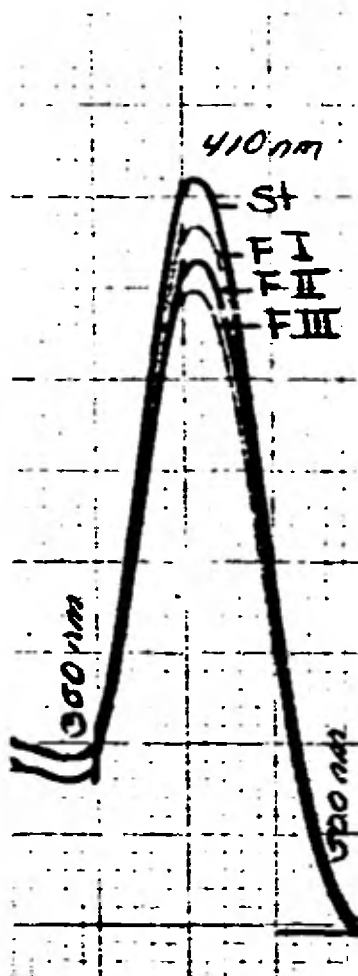
$$\Sigma(x - \bar{x})^2 = 133.4804$$

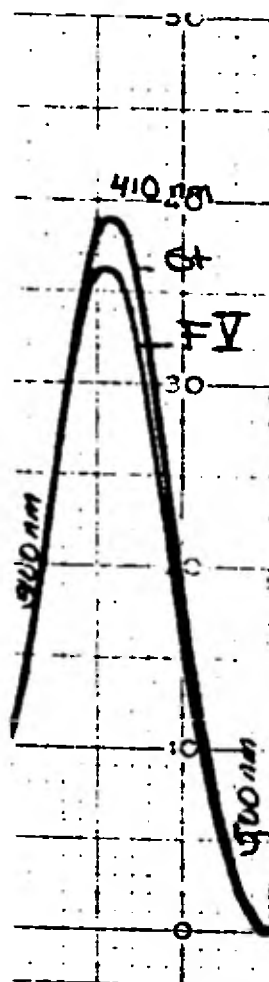
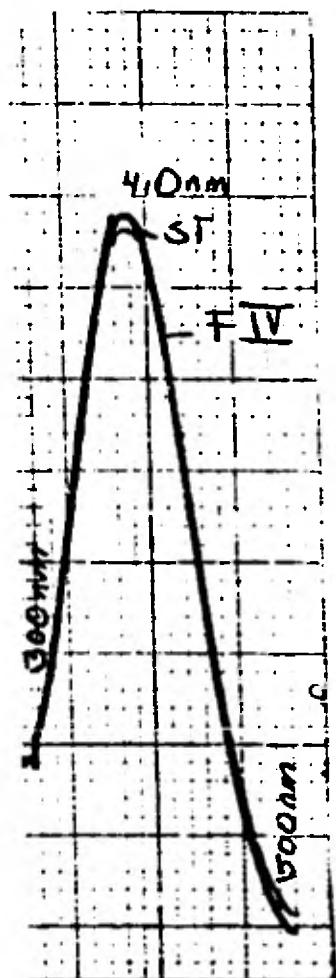
$$S = \sqrt{\frac{133.4804}{20 - 1}}$$

$$S = 2.65$$

Método      Espectrofotométrico

El máximo reportado en la parte experimental ( $\lambda = 410 \text{ nm}$ ) se reproduce en todas las gráficas realizadas como se observa a continuación.





Método Espectrofotométrico

Tabla No. 12

Desviación estándar, Formulación No. I

No.	( x )	( x - $\bar{x}$ ) <sup>2</sup>
1	99.24	0.1918
2	98.66	0.0202
3	99.00	0.0392
4	99.20	0.1584
5	97.50	1.6952
6	98.64	0.0262
7	99.36	0.3114
8	102.00	10.2272
9	96.30	6.2600
10	98.62	0.0331
11	98.84	0.0014
12	98.74	0.0038
13	99.24	0.4380
14	100.10	1.6849
15	97.86	0.8874
16	98.90	0.0009
17	99.06	0.0666
18	99.32	0.0683
19	96.78	4.3347
20	98.68	0.0149

$$\Sigma x = 1976.04$$

$$\bar{x} = 98.802$$

$$\Sigma(x - \bar{x})^2 = 26.6635$$

$$s = \sqrt{\frac{26.6635}{20-1}}$$

$$s = 1.18$$



Tabla No. 13

Desviación estándar. Formulación No. 2

No.	% ( x )	$(x - \bar{x})^2$
1	95.88	0.0026
2	95.96	0.0172
3	96.00	0.0292
4	95.04	0.6225
5	96.06	0.0534
6	98.64	7.9017
7	94.62	1.4617
8	95.84	0.0001
9	96.30	0.2218
10	96.46	0.3982
11	95.16	0.4476
12	94.50	1.7662
13	95.26	0.3238
14	95.04	0.6225
15	96.20	0.1376
16	98.70	8.2426
17	94.86	9.1870
18	96.10	0.0734
19	95.66	0.0286
20	94.30	2.3378

$$\Sigma x = 1916.58$$

$$\bar{x} = 95.829$$

$$\Sigma(x - \bar{x})^2 = 33.8755$$

$$s = \sqrt{\frac{33.8755}{20 - 1}}$$

$$s = 1.34$$

Table No. 14

Desviación estándar. Formulación No. 3

No.	( x )	( x - $\bar{x}$ ) <sup>2</sup>
1	101.88	0.3600
2	100.50	0.6084
3	101.56	0.0784
4	102.08	0.6400
5	101.86	0.3364
6	101.70	0.1764
7	101.46	0.0324
8	101.84	0.3136
9	98.06	10.3684
10	101.22	0.0036
11	99.90	1.9044
12	99.96	1.7424
13	102.00	0.5184
14	101.72	0.1936
15	102.06	0.6084
16	101.96	0.3844
17	99.98	1.6900
18	101.86	0.3364
19	101.06	0.4624
20	101.78	0.4900

$$\Sigma x = 2025.54$$

$$\bar{x} = 101.277$$

$$\Sigma (x - \bar{x})^2 = 21.2480$$

$$s = \sqrt{\frac{21.2480}{20 - 1}}$$

$$s = 1.06$$

Tabla No. 15

Desviación estandar. Formulación No. 4

No.	( x )	(x- $\bar{x}$ ) <sup>2</sup>
1	98.95	0.1875
2	99.30	0.6131
3	97.46	1.1172
4	99.01	0.2430
5	98.01	0.2570
6	96.82	2.8798
7	98.92	0.1624
8	97.37	1.3156
9	98.90	0.1467
10	100.67	4.6354
11	98.47	0.0094
12	97.96	0.3102
13	98.52	0.0000
14	98.06	0.2088
15	96.05	6.0860
16	100.37	3.4336
17	99.94	0.9467
18	97.65	0.7517
19	98.94	0.1789
20	99.92	1.9684

$$\Sigma x = 1970.40$$

$$\bar{x} = 98.52$$

$$\Sigma (x - \bar{x})^2 = 25.4514$$

$$s = \sqrt{\frac{25.4514}{20 - 1}}$$

$$s = 1.16$$

Tabla No. 16

Desviación estandar. Formulación No. 5

No.	$(x)$	$(x - \bar{x})^2$
1	97.60	0.0006
2	98.00	0.1811
3	98.15	0.3312
4	99.06	2.2067
5	97.37	0.0418
6	97.48	0.0089
7	97.12	0.2066
8	97.68	0.0113
9	99.05	2.1771
10	94.35	10.3974
11	97.52	0.0029
12	98.05	0.2261
13	97.40	0.0304
14	97.68	0.0113
15	95.01	6.5767
16	97.48	0.0089
17	98.15	0.3312
18	98.15	0.3312
19	98.14	0.4655
20	98.15	0.3312

$$\sum x = 1950.80$$

$$\bar{x} = 97.57$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 23.8752$$

$$s = \sqrt{\frac{23.8752}{20 - 1}}$$

$$s = 1.12$$

Para comparar fácilmente los resultados de desviación estandar, se presenta la siguiente tabla

Table No. 17

Resultados de la desviación estandar en los dos métodos.

Formulación No.	Método oficial	Método Propuesto
1	2.45	1.18
2	1.91	1.34
3	2.69	1.06
4	2.18	1.16
5	2.65	1.12

Cálculo del Rango en el método oficial y el método Propuesto, empleando los valores de concentración expresados en mg/100 ml

MÉTODO		OFICIAL
Formulación No. 1		Formulación No. 2
Valor mayor	50.62	Valor mayor
Valor menor	48.17	Valor menor
RANGO	2.45	RANGO
Formulación No. 3		Formulación No. 4
Valor mayor	51.92	Valor mayor
Valor menor	47.25	Valor menor
RANGO	4.67	RANGO
Formulación No. 5		
Valor mayor	51.09	
Valor menor	46.63	
RANGO	4.46	

METODO	PROPUESTO
Formulación No. 1	Formulación No. 2
Valor mayor 51.00	Valor mayor 49.35
Valor menor 48.39	Valor menor 47.15
RANCO 2.61	RANCO 1.80
Formulación No. 3	Formulación No. 4
Valor mayor 51.04	Valor mayor 50.34
Valor menor 49.03	Valor menor 49.41
RANCO 1.91	RANCO 1.33
Formulación No. 5	
Valor mayor 49.56	
Valor menor 47.18	
RANCO 2.38	

FORMULACION	R	A	R	P	O
No.	Mét. Oficial		Mét. Propuesto		
1	2.45		2.61		
2	2.98		1.80		
3	4.67		1.91		
4	2.87		1.33		
5	4.46		2.33		
	17.43		10.83		
	$\bar{r}$ =	3.486	$\bar{r}$ =	2.100	

Formulación No. 2

$$\bar{x} = 47.915 \quad \sigma = 1.34 \quad v = \frac{100 \times 1.34}{47.915} = 2.797$$

Formulación No. 3

$$\bar{x} = 50.639 \quad \sigma = 1.06 \quad v = \frac{100 \times 1.06}{50.639} = 2.093$$

Formulación No. 4

$$\bar{x} = 49.26 \quad \sigma = 1.16 \quad v = \frac{100 \times 1.16}{49.26} = 2.355$$

Formulación No. 5

$$\bar{x} = 48.785 \quad \sigma = 1.12 \quad v = \frac{100 \times 1.12}{48.785} = 2.295$$

Cálculo del coeficiente de variación con  $1.96\sigma$

El coeficiente de variación con  $1.96\sigma$  se emplea para obtener la probabilidad de las desviaciones que ocurrirán en el 95% de las determinaciones.

Método Oficial

Formulación No. 1

$$v = 100 \times \frac{1.96(2.45)}{48.685} = 9.86$$

Formulación No. 2

$$v = 100 \times \frac{1.96(1.91)}{48.24} = 7.76$$



Cálculo del Coeficiente de Variación.

Fórmula

$$v = \frac{100 \sqrt{G}}{\bar{x}}$$

Donde  $\bar{x}$  expresada en mg/100 ml:

Método Oficial

Formulación No. 1

$$\bar{x} = 43.685 \quad \sqrt{G} = 2.45 \quad v_1 = \frac{100 \times 2.45}{43.685} = 5.632$$

Formulación No. 2

$$\bar{x} = 49.24 \quad \sqrt{G} = 1.91 \quad v_2 = \frac{100 \times 1.91}{49.24} = 3.959$$

Formulación No. 3

$$\bar{x} = 50.16 \quad \sqrt{G} = 2.69 \quad v_3 = \frac{100 \times 2.69}{50.16} = 5.363$$

Formulación No. 4

$$\bar{x} = 48.59 \quad \sqrt{G} = 2.18 \quad v_4 = \frac{100 \times 2.18}{48.59} = 4.487$$

Formulación No. 5

$$\bar{x} = 46.745 \quad \sqrt{G} = 2.65 \quad v_5 = \frac{100 \times 2.65}{46.745} = 5.677$$

Método Propuesto

Formulación No. 1

$$\bar{x} = 49.401 \quad \sqrt{G} = 1.18 \quad v = \frac{100 \times 1.18}{49.401} = 2.389$$

Formulación No. 3

$$V = 100 \times \frac{1.96(2.13)}{50.10} = 10.51 \%$$

Formulación No. 4

$$V = 100 \times \frac{1.96(2.18)}{48.59} = 8.79 \%$$

Formulación No. 5

$$V = 100 \times \frac{1.96(2.65)}{48.745} = 10.73 \%$$

Método Propuesto

Formulación No. 1

$$V = 100 \times \frac{1.96(1.13)}{49.401} = 4.68 \%$$

Formulación No. 2

$$V = 100 \times \frac{1.96(1.34)}{47.915} = 5.49 \%$$

Formulación No. 3

$$V = 100 \times \frac{1.96(1.06)}{50.639} = 4.70 \%$$

Formulación No. 4

$$V = 100 \times \frac{1.96(1.18)}{49.25} = 4.62 \%$$

Formulación No. 5

$$V = 100 \times \frac{1.96(1.12)}{48.735} = 4.50 \%$$

Método Oficial	Método Propuesto	Formulación No.
9.86	4.68	1
7.76	5.48	2
110.50	4.10	3
8.79	4.62	4
<u>10.73</u>	<u>4.50</u>	5
47.65	23.38	
$\bar{u} = 9.53$	$\bar{v} = 4.68$	

## CAPÍTULO V CONCLUSIONES

Todo método aplicable tanto a la práctica rutinaria o de investigación debe cumplir con los requisitos de confiabilidad conociendo su especificidad, sensibilidad y reproducibilidad.

Se hizo el estudio de un método analítico para la determinación de clorhidrato de difenoxilato en solución comparándolo con el método oficial de la USP y con objeto de establecer la confiabilidad del método propuesto.

La especificidad del método está demostrada al obtener la máxima absorción a la longitud de onda reportadas en la literatura ( $\lambda = 410 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$ ) y al graficar nuestras diferentes formulaciones contra un estándar conocido obteniendo siempre la gráfica igual al estándar de clorhidrato de difenoxilato.

Por lo que respecta a la sensibilidad, esta es aceptable como lo demuestra el hecho de poder medir cantidades de 10  $\mu\text{g/ml}$ .

El método es reproducible ya que se obtuvo una desviación estándar de no más de 1.35 en comparación con el método oficial cuya

desviación estándar fue no menor de 1.90°.

Analizando los valores de  $\bar{x}$  expresada en mg/100 ml, se observa que no existe una diferencia significativa entre los métodos.

Para observar si existía una diferencia mayor que en el primer caso, se realizó una comparación entre los rangos, obteniéndose un resultado positivo.

Para confirmar lo anterior, se determinó el coeficiente de variación con  $1\sigma$  y  $1.96\sigma$ , este último nos da la probabilidad de las desviaciones que ocurrirán en el 95% de las determinaciones obteniéndose los siguientes resultados:

Método oficial: 9.53%

Método propuesto: 4.68%

La Farmacopea nos marca un límite de  $\pm 7\%$ . En base a los resultados obtenidos el método propuesto satisface los límites de variación que nos indica la Farmacopea.

Por lo anteriormente expuesto y por los datos obtenidos, se piensa que el método reúne las cualidades de confiabilidad dadas por la especificidad, sensibilidad y reproducibilidad.

## CAPÍTULO VI

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Ballbach Ray L et al.  
Journal of Pharmaceutical Sciences  
Vol. 66 No. 11 Nov. 1977  
pág. 1553 - 1556
- 2.- Fong Donald D.  
Analytical Profiles of Drug Substances  
Vol. 7 1978  
pág. 149 - 169
- 3.- The Index Merck  
8ª Edición  
pág. 387
- 4.- Clarke E.C.G.  
Isolation and Identificación of Drugs.  
Vol. 1  
The Pharmaceutical Press.  
London 1974
- 5.- USP XX  
pág. 255 - 256
- 6.- B.P. 1979  
págs. 172
- 7.- Higuchi Takeru  
Pharmaceutical Analysis  
Interscience publishers.  
USA 1961

- 8.- Di Palma Joseph R.  
Drill's Pharmacology in Medicinal.  
Mc Graw - Hill Book Co.  
4a. Ed.  
USA 1971
- 9.- Litler Manuel  
Farmacología Experimental y Clínica  
Editorial El Ateneo  
5ª Ed.  
Buenos Aires 1977
- 10.- Kreyszing. Erwin  
Introducción a la Estadística Matemática  
Editorial Limusa  
1-ª. Edición  
1ª reimpresión  
México 1974
- 11.- Spiegel Murray R.  
Estadística  
Serie de Compendios SCHAUM  
Libros Mc Graw - Hill  
México 1970
- 12.- Ing. J. J. Alvarado, Laboratorios Eli Lilly y Co.  
Comunicación Personal.
- 13.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas  
22a. Edición  
24a. Edición
- 14.- Hernández Valenzuela Rogelio  
Manual de Pediatría  
4- Edición  
1958