



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**METODOS COMPARATIVOS PARA VALORACION DE
NAPROXEN EN MATERIA PRIMA Y EN TABLETAS**

T E S I S

TERESA MAGDALENA TOLEDANO GRANADOS

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1 9 8 2



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.

C O N T E N I D O .

- I.- OBJETIVO .
- II.- INTRODUCCION .
- III.- GENERALIDADES .
- IV.- SINTESIS .
- V.- METODOS DE PRUEBA .
- VI.- PARTE EXPERIMENTAL .
- VII.- RESULTADOS .
- VIII.- COSTOS .
- IX.- CONCLUSIONES .
- X.- BIBLIOGRAFIA .

I.- OBJETIVO .

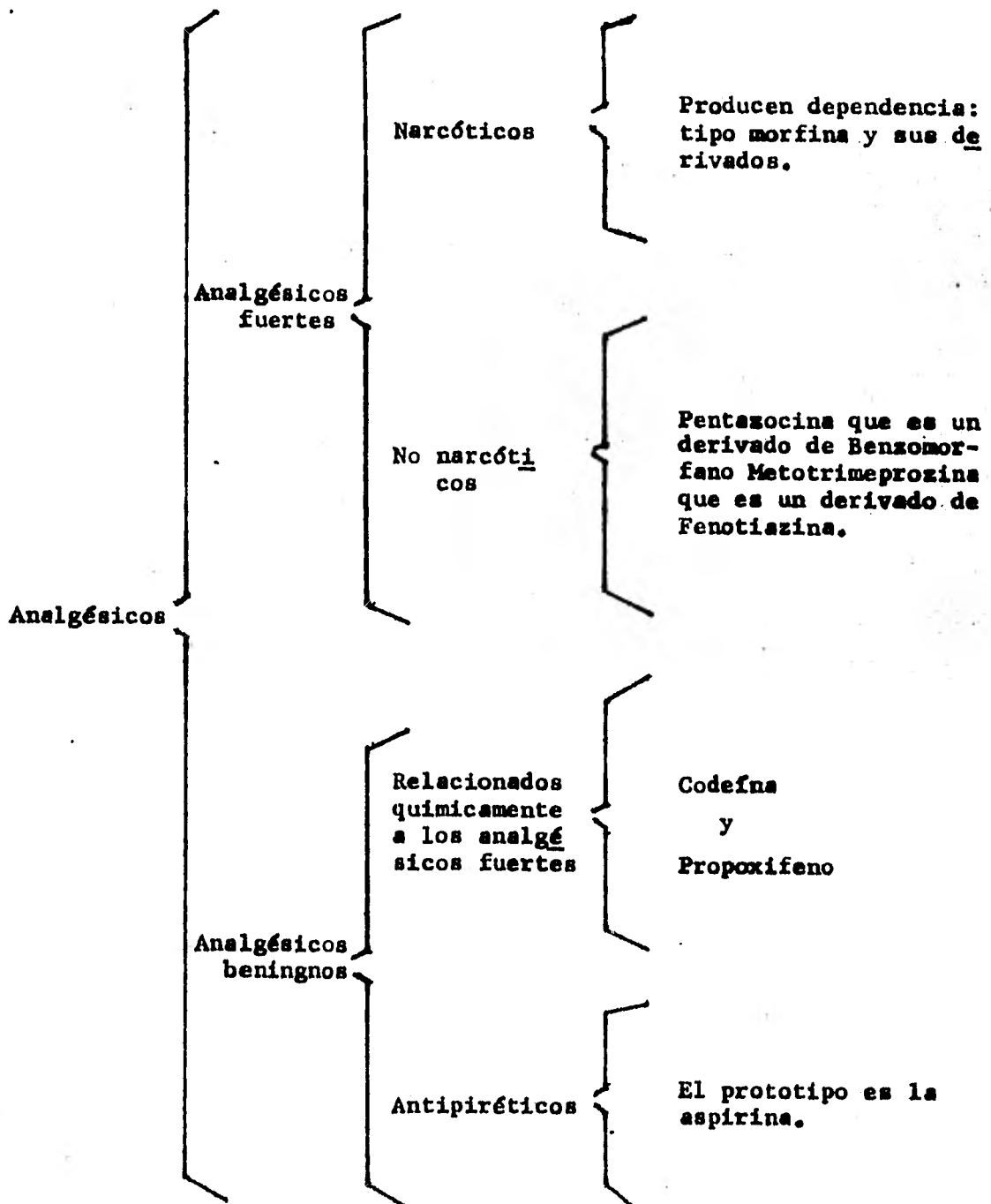
El objetivo de estudio es encontrar un método reproducible y confiable para la valoración cuantitativa de Naproxén en materia prima y en tabletas.

II.- INTRODUCCION .

La clasificación de los analgésicos se basa por la severidad del dolor que los mismos son capaces de aliviar.

Los analgésicos fuertes se usan para aliviar de dolor moderado a dolor fuerte, y los analgésicos benignos, se usan para aliviar de dolor benigno a dolor moderado.

Clasificación:



Dentro del grupo de analgésicos antipiréticos existen cuatro clases basadas en su estructura química y son:

- 1.- Salicilatos.
- 2.- Derivados del Paraminofenol.
- 3.- Derivados de la Pirazolona.
- 4.- Agentes no relacionados químicamente

En la clase de agentes no relacionados químicamente se encuentra Naproxén, que es una sustancia antiinflamatoria no esteroide, analgésica y antipirética.

En el presente trabajo se investigarán varios métodos de valoración, tomando en cuenta su estructura química y sus propiedades fisicas, de estos métodos se escogerá el que sea reproducible, confiable, sencillo y económico.

Este estudio se llevará a cabo trabajando con diferentes lotes - de materia prima y de tabletas, a los cuales se les aplicará las diferentes técnicas de valoración seleccionadas y a los resultados se les aplicarán métodos estadísticos que permitan determinar la confiabilidad de éstos.

III.- GENERALIDADES .

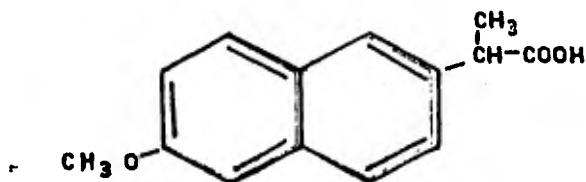
Especificaciones:

Nombres químicos: Acido (+)-6-metóxi- α -metil-2-naftalén acético.

Acido d-2-(6-metóxi-2-naftil) propiónico.

Fórmula condensada: $C_{14}H_{14}O_3$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 230.26

Descripción: Polvo cristalino blanco e inodoro.

Solubilidad: Soluble en alcohol, en cloroformo, en acetona y en soluciones ácidas y alcalinas. Es insoluble en agua.

Punto de fusión: 153 - 155 °C.

Pérdida al secado: En estufa a 105°C por 3 hrs., pierde no más del 0.1% de su peso.

Rotación específica: $\left[\alpha \right]_D^{25} + 65.2$, determinada en una solución al 1% en cloroformo.

Metales pesados: No más de 2 ppm.

Claridad de la solución: Una solución que contiene 0.2 g. en 10 ml. de alcohol es clara y libre de materia extraña.

Bases orgánicas residuales: No más de 0.012 mg por gramo.

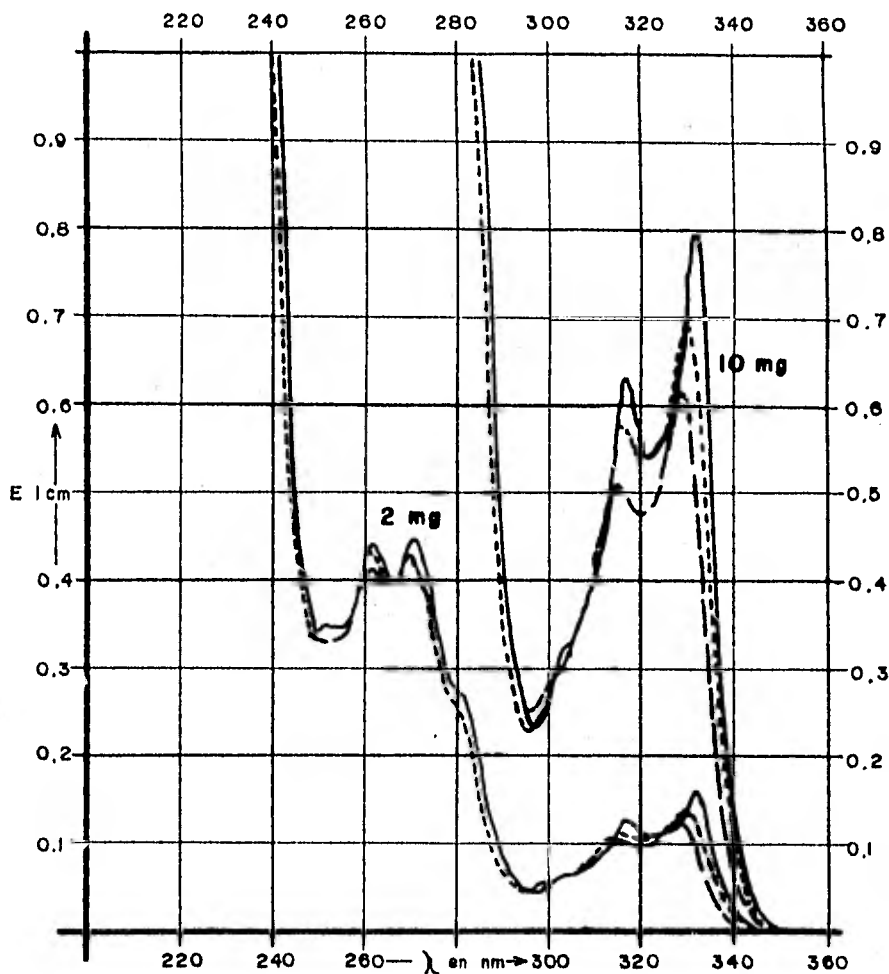
Cenizas sulfatadas: No más de 0.020%.

Identificación: El espectro de absorción Infra-rojo de una dispersión en bromuro de potasio, exhibe una absorción a la misma longitud de onda que una preparación similar de una sustancia de referencia de Naproxén.

El espectro de absorción Ultra violeta de una solu
ción al 1% en metanol y en celdillas de un centímetro,
exhibe un máximo a la misma longitud de onda-
que una substancia de referencia de Naproxén prepa
rada similarmente.

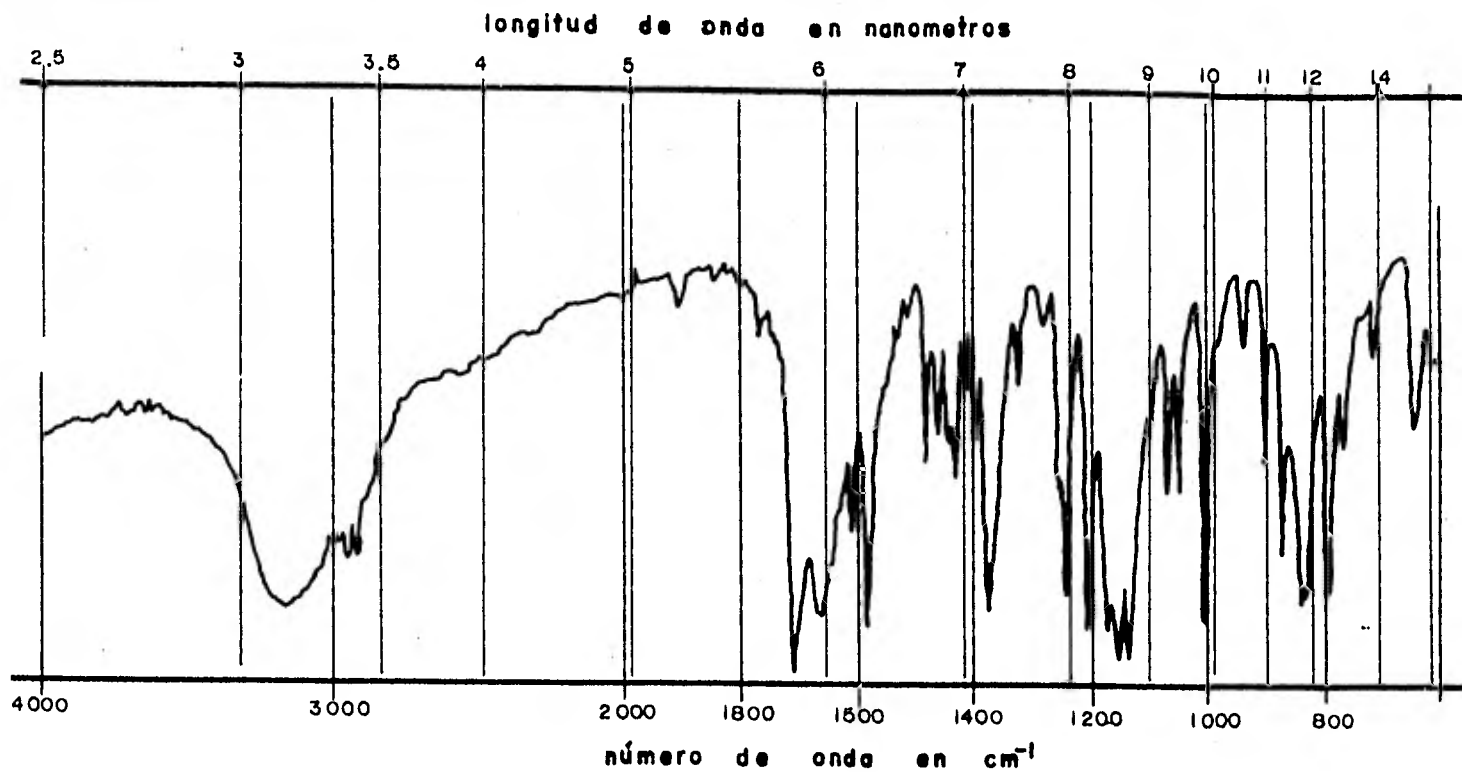
N A P R O X E N

ESPECTRO DE ABSORCION ULTRAVIOLETA



Concentraciones : 2 mg / 100 ml
10 mg / 100 ml

Disolvente	Metanol	Agua	0, 1N-HCl	0, 1N-NaOH
Símbolo	—	-----	-----	-----
Máximos de absorción	331 nm 318 nm 271, 262 nm		328 nm 318 nm 272, 262 nm	328 nm 318 nm 271, 261 nm
1% E l cm	80 63 288, 220		63 52 218, 208	70 52 218, 218
ε	1 840 1 480 9180, 8070		1 450 1 200 4980, 4 780	1 810 1 200 8 020, 8 020



NAPROXEN

ESPECTRO DE ABSORCION INFRAROJO

Derivados del ácido fenilpropiónico:

Los derivados del ácido fenilpropiónico como el Naproxén, Ibuprofén y el Fenoprofén Cálcico, son sustancias antirreumáticas.

En dosis usuales, estas sustancias, se absorben bien y rápidamente llegan al nivel terapéutico en el plasma.

	ABSORCION (%)	CONCENTRACION EN EL PLASMA(mcg/mg)	T(Hr)	ENLACE A PROTEINA	METABOLISMO
FENOPROFEN	80	30-60(24 Hr)	2.5-3.0	99 %	90
IBUPROFEN	---	-----	1.9-2.0	95 %	93
NAPROXEN	84-88	30-50(72 Hr)	14	99 %	90

Las tres sustancias son biotransformadas en el hígado y sus metabolitos son excretados en la orina. La relación entre dosis y niveles sanguíneos para Naproxén es lineal, aproximadamente en dosis de 500 mg por día el proceso de absorción se empieza a saturar y en consecuencia produce pequeños incrementos en el nivel sanguíneo.

La comida retarda la absorción de las tres sustancias y reduce la concentración en el plasma casi un 30%, y la absorción un 20%. También produce este efecto la coadministración de antiácidos y aspirinas. Al administrar conjuntamente aspirinas reduce la absorción de Fenoprofén y Naproxén un 46% y 16% respectivamente.

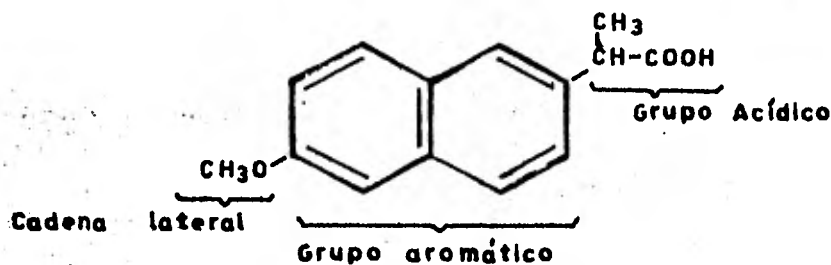
Las tres sustancias son de igual eficacia que la aspirina, la Indometazina y la Fenilbutazona.

Al administrar Naproxén conjuntamente con esteroides, las dosis de éstos son reducidas. También se ha demostrado, en comparación con la aspirina, que los efectos adversos son menores o son de frecuencia similar. La frecuencia de la úlcera gastrointestinal y sangrado es significativamente menor que con la aspirina, por ejemplo, a uno de los 58 pacientes que presentaban úlcera reciente tuvo una reacción positiva --

deteniendo el sangrado. Sin embargo, las tres sustancias han sido asociadas con hemorragias gastrointestinales fatales en casos muy raros.

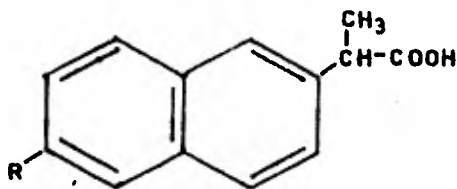
Química y estabilidad:

Relación entre estructura y actividad: Los caracteres consisten de un grupo aromático, el cual en términos no químicos, es un área planar, un grupo ácido y una cadena lateral.



El grupo aromático y el grupo ácido son requeridos probablemente para el enlace efectivo del compuesto a proteínas en el sitio de acción, mientras que la cadena lateral es requerida para ajustar el resto del volumen de la molécula y la distribución del compuesto entre los tejidos acuosos y grasos.

En varios estudios sobre la actividad antiinflamatoria y analgésica en ratas y en ratones con compuestos que contienen el grupo naftaleno, a los cuales se les hicieron pequeñas modificaciones y bioensayos que definen gradualmente las partes activas de la molécula. Se observó que al efectuar estos cambios pueden aumentar su potencia y teniendo localizadas esas partes sensitivas de la molécula, se trató de obtener el cambio óptimo y se obtuvieron los siguientes derivados del ácido propiónico, a los cuales se les hicieron estudios de comparación con la Fenilbutazona.



R	Actividad antiinflamatoria
CH ₃ O ⁻	11
CH ₃ S ⁻	11
CH ₃ ⁻	3

Resultando que el grupo R=CH₃O y R=CH₃S tienen actividad antiinflamatoria once veces más que la fenilbutazona.

También se observó que el compuesto más activo contiene la cadena lateral R en la posición arriba indicada y al cambiar éste de posición los compuestos resultaron menos activos, también, al hacer la cadena R más larga su actividad fue reducida.

El compuesto que contiene el grupo R=CH₃O corresponde a Naproxén, el cual es un derivado del ácido propiónico y se considera como un agente antiinflamatorio no esteroide. Naproxén se presenta en tabletas, las cuales tienen una fecha de caducidad de tres años siguientes a la fecha de su producción.

Farmacología:

Los efectos farmacológicos de Naproxén son similares a los agentes antiinflamatorios no esteroideos. Se ha comprobado que tiene actividad antiinflamatoria y analgésica en humanos y efectos antipiréticos en animales. El mecanismo o mecanismos de acción no se ha comprobado. Parece actuar directamente sobre tejidos inflamados y su acción antiinflamatoria puede ser debida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La sustancia no posee propiedades de estimulación glucocorticoides o adrenocorticoides, puede causar anomalías en la mucosa gástrica incluyendo úlceras y hemorragias, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, el compuesto no afecta la protrombina o el

tiempo de coagulación.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción:

Naproxén se absorbe fácil y completamente en el tracto gastrointestinal, como se dijo anteriormente, el alimento retarda la absorción de la substancia, pero a diferencia del Fenoprofén e Ibuprofén, el -- grado de disminución es menos en Naproxén. La velocidad de absorción -- aumenta o disminuye cuando es tomado con antiácidos. Se ha detectado -- niveles de aproximadamente de 55 mcg/ml de Naproxén en el plasma que -- son alcanzados de 2 a 4 hrs. después de dosificar 500 mg por día en -- dos dosis. Los niveles constantes se logran después de 4 ó 5 dosis -- cuando son administradas a intervalos de 12 hrs.

Las concentraciones requeridas para efectos antiinflamatorios no -- son conocidas.

Después de una dosis terapéutica más del 99% de Naproxén se encuen -- tra unido a protefmas del plasma.

Cuando los sitios de unión de Naproxén empiezan a saturarse (a una -- dosis de 500 mg o más, dos veces diariamente) la substancia libre en -- el plasma aumenta y resulta un incremento en la clarecencia urinaria.

La vida media de Naproxén en el plasma es un promedio de 13 hrs. -- El Naproxén tiene la propiedad de cruzar la placenta.

Naproxén es metabolizado en el hígado a 6-des-metilnaproxén, el -- cual es inactivo. Después de 5 días, el Naproxén es excretado en la -- orina en un 10%, su metabolito 6-des-metilnaproxén un 5% y sus conju -- gados un 82%. La excreción en las heces es del 1%. También es excreta -- do en la leche materna el 1%.

Usos:

Naproxén es usado para efectos antiinflamatorios y analgésicos en-

el tratamiento sintomático de la artritis aguda y artritis reumatoide crónica.

En el tratamiento de la artritis reumatoide, Naproxén alivia el dolor y la rigidez, reduce la hinchazón y mejora el dominio de la fuerza y movilidad. Este compuesto se usa solamente como paliativo y no altera el proceso básico reumatoide. Cuando el compuesto es retirado, los síntomas casi siempre reaparecen.

En los estados de la enfermedad inflamatoria activa que no dan respuesta a una adecuada prueba de salicilatos y otras medidas de valor establecido, Naproxén ha sido utilizado para estos casos con gran efectividad. Naproxén puede ser usado, con precaución, en pacientes que tienen intolerancia gastrointestinal a otras sustancias antiinflamatorias, sin embargo, Naproxén puede ser contraindicado en pacientes que son alérgicos a la aspirina y a otras sustancias antiinflamatorias no esteroideas.

Muchos estudios clínicos han demostrado que los efectos analgésicos y antiinflamatorios de Naproxén en el tratamiento reumatoide artrítico son significativamente más altos o casi iguales a los salicilatos, indometazina y fenoprofén. Naproxén ha demostrado más efectividad que el Ibrupofén en reducir el dolor y la duración de la rigidez temprana en pacientes con artritis reumatoide.

También es usado en conjunción con sales de oro y/o corticosteroides, en varios estudios mostró efectos semejantes a los esteroides, sin embargo, en otros estudios no mostró mejoramiento como el esteroide solo.

El uso de Naproxén con la aspirina no es recomendable, porque el potencial de reacciones adversas puede ser aumentada y hay algunas evidencias de que la aspirina disminuye al Naproxén de los niveles plasmáticos. Naproxén mostró eficacia analgésica comparable a la indometazina y también alivia el dolor posterior a cirugía o procesos de inserción

intrauterina, en artropatías, incluyendo espondilitis anquilosante (inflexibilidad de las vértebras), gota y artritis reumatoide juvenil, pero el uso autorizado por el FDA. es solamente para el tratamiento sintomático de artritis reumatoide.

Precauciones:

Los efectos colaterales más frecuentes de Naproxén afectan al tracto gastrointestinal y puede incluirse anorexia, agruras, dispepsia, náusea, vómito, dolor abdominal, constipación, estomatitis, diarrea, sangrado gastrointestinal, perforación y úlcera. Los síntomas premonitarios no siempre proceden al sangrado gastrointestinal.

En una dosis de 500 mg diaria demostró pocos efectos colaterales gastrointestinales a comparación de 4.8 g de aspirina, 100 mg de indometazina, 2.4 de fenoprofén y 150 mg de cetoprofén

Los efectos colaterales en el sistema nervioso central incluyen dolor de cabeza, somnolencia, vértigo, aturdimiento, inhabilidad para concentración, depresión mental, pérdida de la lucidez, tinnitus o trastornos auditivos. También se presenta prurito, erupciones en la piel o salpullido, transpiración, equimosis, urticaria y púrpura, los cuales desaparecen, a veces cuando Naproxén es retirado del tratamiento. El edema periférico también ha sido observado en pacientes con funciones cardíacas anormales. Palpitación, disnea, ansiedad y trastornos menstruales han sido demostrados. Edema angineurótico, trombocitopenia y agranulocitosis se presentan con la terapia de Naproxén. Ictericia incluyendo la ictericia colestática desaparece cuando la sustancia es suspendida. En pacientes con función renal anormal, la terapia de Naproxén deberá disminuirse.

Naproxén inhibe la agregación plaquetaria y puede prolongar el tiempo de sangrado, pero no afecta la protrombina o el tiempo de coagulación.

En pacientes con historia gastrointestinal grave Naproxén mostró lesiones gástricas y sangrado, a veces fatales. En pacientes con úlcera péptica activa y artritis, el tratamiento con la sustancia deberá ser lo más cuidadoso posible.

Naproxén es contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia y en pacientes alérgicos a la aspirina o a otras - - sustancias antiinflamatorias no esteroidales, porque hay posibilidad de sensibilidad cruzada. El uso de Naproxén durante la lactancia y embarazo no ha sido establecido y también no es recomendable la administración a niños.

Interacciones de Naproxén:

Naproxén se conjuga fuertemente con las proteínas, por lo que puede ser desplazado o desplazar de los sitios de unión a otras sustancias - que también se unen a proteínas como la warfarina, dicumarol, sulfonamidas, sulfonilureas, hidantoinas y salicilatos, y estos puede ocasionar efectos tóxicos, por ejemplo, pacientes con hemofilia crónica tratados con Naproxén de 3 a 5 días, si se les administra la warfarina un día -- después de la terapia, se potencia y le produce hemorragia, la cual desaparece en 2 semanas.

La administración de aspirina con Naproxén, produce probablemente -- desplazamiento de Naproxén en los sitios de enlace, resultando un mento en el metabolismo y excreción.

La administración de bicarbonato de sodio con Naproxén aumenta la velocidad de absorción de Naproxén, mientras la administración del óxido de magnesio o hidróxido de aluminio con Naproxén la disminuye.

Se ha demostrado que la administración conjunta de Naproxén con salicilatos, fenilbutazona, indometazina, ibuprofén, fenoprofén o tolmetina, pueden potenciar los efectos ulcerogénicos de esas sustancias.

Toxicidad y tratamiento:

Hay poca información sobre la toxicidad aguda de Naproxén. Una sobre dosis de Naproxén provocó la muerte por depresión del sistema nervioso central. Estudios en animales indican que la administración de carbón activado reduce la absorción de la sustancia o por lavado o hémesis inducida.

Dosificación:

Naproxén es administrado oralmente en dos dosis diarias, la administración del fármaco más de dos veces al día no es necesaria.

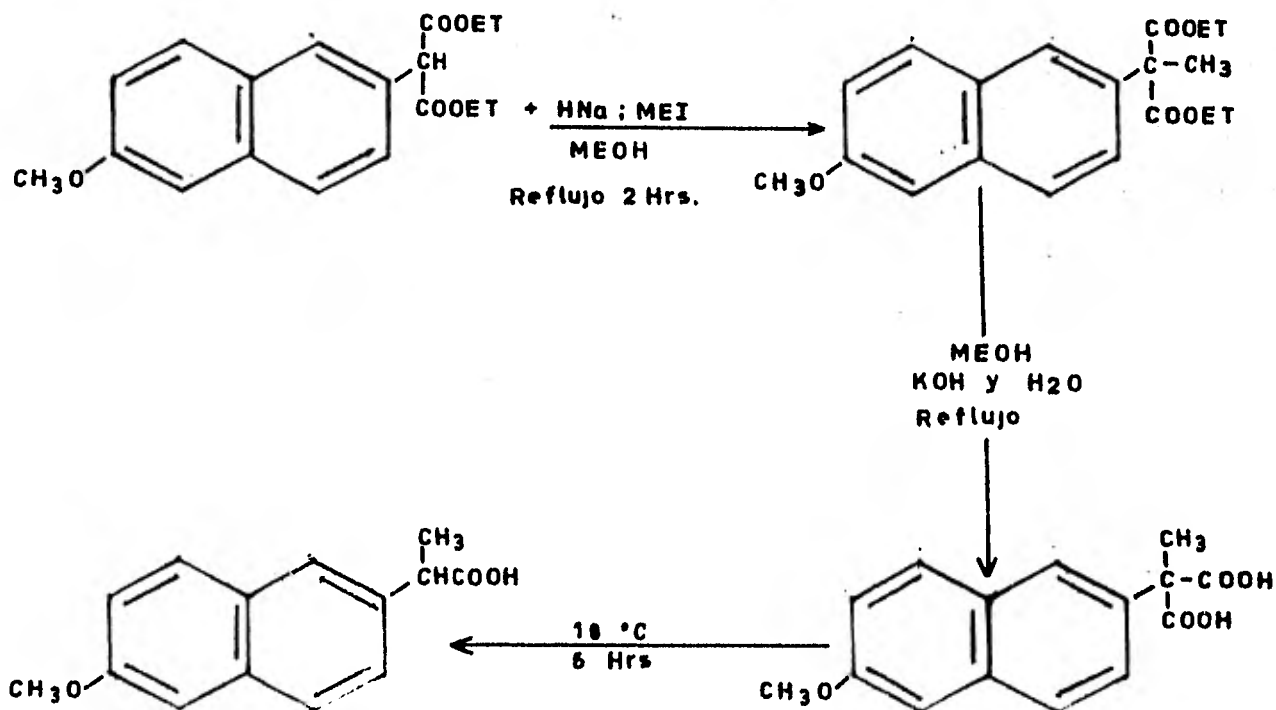
La dosificación debe ser cuidadosa y de acuerdo a los requerimientos y respuestas individuales usando lo menos posible la dosis efectiva.

La dosis inicial en adultos es de 250 mg. dos veces diariamente, en la mañana y en la tarde, la administración subsecuente deberá ser de acuerdo a la tolerancia y respuesta de los pacientes y no debe exceder de 750 mg diariamente.

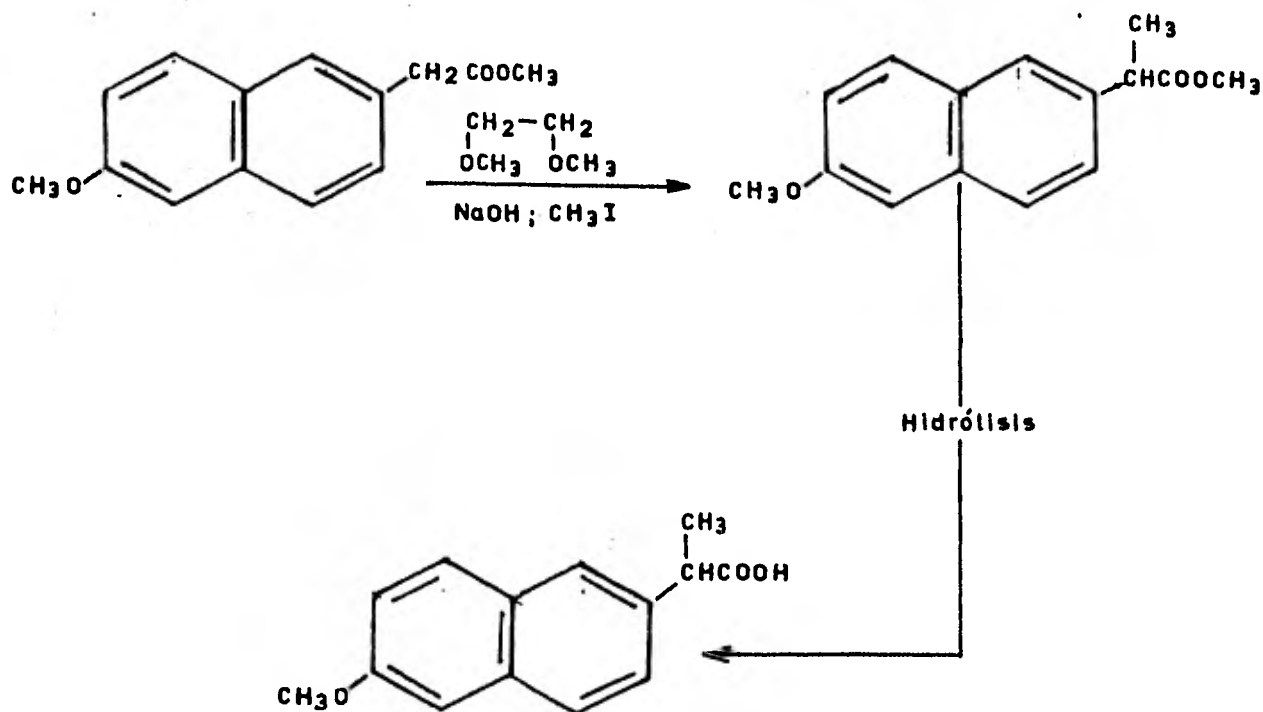
Los síntomas de mejoramiento empiezan usualmente dentro de las dos semanas después de empezar la terapia, Si la mejoría no ocurre, unas dos semanas adicionales de terapia pueden ser necesarias.

IV.- S I N T E S I S .

Una mezcla de 31.6 g de dietil 6-metoxi-2-naftil malonato, 2.4 g hidruro de sodio y 350 ml de metanol, es agitada por una hr. Después se le añaden 24 g de yoduro de metilo y la mezcla se pone a reflujo durante 2 hrs, se deja enfriar y se neutraliza con solución acuosa de ácido oxálico. El producto resultante es dietil 6-metoxi-2-naftil- α -metil malonato, el cual es extraído con cloruro de metileno, de la mezcla. Después es hidrolizado por reflujo en 250 ml de metanol que contiene 5 g de hidróxido de potasio y 5 ml de agua, la mezcla se enfría y se acidifica con ácido oxálico y el producto obtenido es el ácido 6-metoxi-2-naftil- α -metil malónico, el cual se extrae con cloruro de metileno, el producto seco es descarboxilado por calentamiento a 180°C por 6 hrs y obtenemos el ácido 6-metoxi-2-naftil- α -metil acético.



A una mezcla de 22 g de metil-6-metoxi-2-naftil acetato, 2.5 g de hidruro de sodio, 150 ml de 1,2-dimetoxietano y 25 g de yoduro de metilo, se deja reaccionar dejándola en reposo por varias hrs, después se diluye con alcohol etílico seguido por agua y se extrae con cloruro de metileno, los extractos son combinados, lavados con agua hasta neutralidad, secados a traves de sulfato de sodio anhidro y evaporado para obtener - el 6-metoxi-2-naftil- α -metil acetato. Este derivado es hidrolizado y se obtiene el ácido 6-metoxi-2-naftil- α -metil acético.



V.- METODOS DE PRUEBA

Se estudió varios métodos de valoración para Naproxén, basándose en sus propiedades físicas y químicas.

Método volumétrico:

El análisis volumétrico es el método de valoración más frecuentemente empleado en la química analítica y se basa en la determinación del volumen de una solución de concentración conocida necesaria para completar una reacción química con la sustancia que se analiza. Para determinar el punto final de la reacción se utilizan soluciones indicadoras -- que tienen la propiedad de cambiar el color cuando se llega al punto de equivalencia o muy cerca de él.

Método colorimétrico:

El método colorimétrico se basa en la medida de absorción de la luz en el espectro visible, que está comprendido en el rango de longitud de onda de 400 a 750 nm.

Generalmente se añade un reactivo a la muestra preparada para producir un color y su absorbancia se compara simultáneamente con la producida por un patrón de referencia que se ha preparado al mismo tiempo, de la misma manera y de una concentración igual.

Método potenciométrico:

El método potenciométrico se basa en la medición del potencial de -- una molécula a través de una titulación, la variación en el potencial -- es usada para localizar el punto final verdadero llamado punto de equivalencia, indicado por el cambio brusco producido el final de la reacción.

Estos cambios en el potencial son detectados en un potenciómetro -- adecuado por medio de electrodos de vidrio y calomel, y son representados en milivoltios.

La curva de titulación potenciométrica es producida al reaccionar -- una molécula del agente titulante con una molécula de la muestra y al graficar estas lecturas en milivoltios contra el volumen añadido se reproduce una curva sigmoidal.

En esta curva el punto de equivalencia corresponde al punto de inflexión. Y si el punto de equivalencia coincide con el punto de inflexión, también debe coincidir con el punto máximo de la primera derivada - - -

$\Delta \text{mV} / \Delta V$, graficada otra vez contra volumen. Otro método que se utiliza para determinar el punto de equivalencia es graficando la segunda derivada $\Delta^2 \text{mV} / \Delta V^2$, contra volumen, la cual es igual a cero al volumen correspondiendo al punto de inflexión en la curva.

Método espectrofotométrico:

El fundamento del análisis espectrofotométrico es la medición de la cantidad de la luz absorbida por una solución. La espectrofotometría requiere la medición de la capacidad de una sustancia disuelta, para absorber radiación electromagnética de intervalos de longitud de onda definidos y estrechos. Se miden estas absorciones a longitud de onda característica de la composición química de la sustancia. Las mediciones de absorbancia hechas a diferentes longitudes de onda permiten identificar la sustancia disuelta y determinar su concentración. Generalmente la unidad de medición usada es la milímicra o nanómetro. Las ondas de energía radiante que son de importancia en la espectrofotometría son de 200 a 400 nm en la región ultravioleta, de 400 a 750 nm en la región visible y de 750 a 2500 nm en la región infrarroja.

Por lo general, los disolventes que se utilizan para la dilución requieren purificación especial.

Los espectrofotómetros que se usan en la valoración deben de ser --- cuidadosamente calibrados.

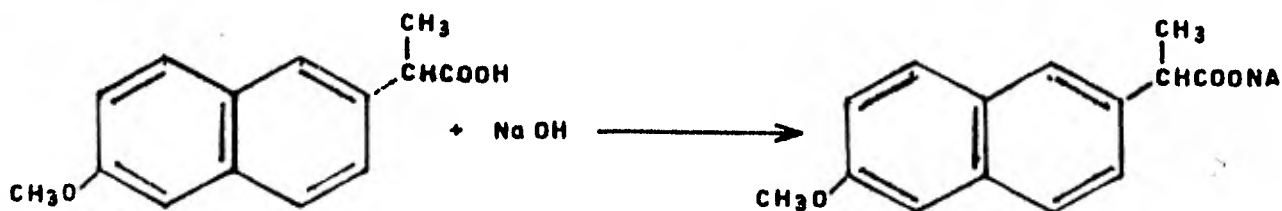
El poder de emisión radiante disminuye en relación a la distancia recorrida a través de un medio absorbente, también disminuye en relación a la concentración de moléculas absorbentes o de iones encontrados en ese medio. Esos dos factores determinan la proporción de la energía total incidente que emerge, en una relación conocida como la ley de Beer: $\text{Log}(1/T) = A$. Donde la absorbancia es el logaritmo de la base 10, de la recíproca de la transmitancia.

En casi todos los casos se usa un patrón de referencia, junto con la muestra que se está valorando. La sustancia patrón se prepara y observa de igual manera que la muestra. El objeto es evitar errores debido a la longitud de onda o a la variación en la anchura de la rendija entre varios espectrofotómetros y evitar errores producidos por las diferencias de la transmitancia y colocación de las celdillas.

Método volumétrico:

Naproxén es un compuesto que está formado por un grupo carboxílico, el cual puede ser determinado cuantitativamente por éste método, utilizando como agente valorante una base fuerte como el hidróxido de sodio. Y como es prácticamente insoluble en agua se utiliza una mezcla de alcohol - acetona en volúmenes iguales. Esta mezcla se neutraliza previamente antes de hacer la prueba, ya que la acidez presente en el alcohol puede interferir en la valoración y dar resultados erróneos. Para determinar el punto final en esta valoración se utiliza la fenolftaleína como solución indicadora.

Mecanismo de reacción:



Procedimiento:

Se pesan exactamente alrededor de 200 mg de Naproxén materia prima y se disuelven en 50 ml de una mezcla a partes iguales de alcohol - acetona previamente neutralizada con una solución 0.1 N de hidróxido de sodio, utilizando como solución indicadora fenolftaleína, se efectúa la titulación de la muestra con solución 0.1 N de hidróxido de sodio hasta que el indicador vire a rosa pálido, y el color se mantenga durante 30-seg.

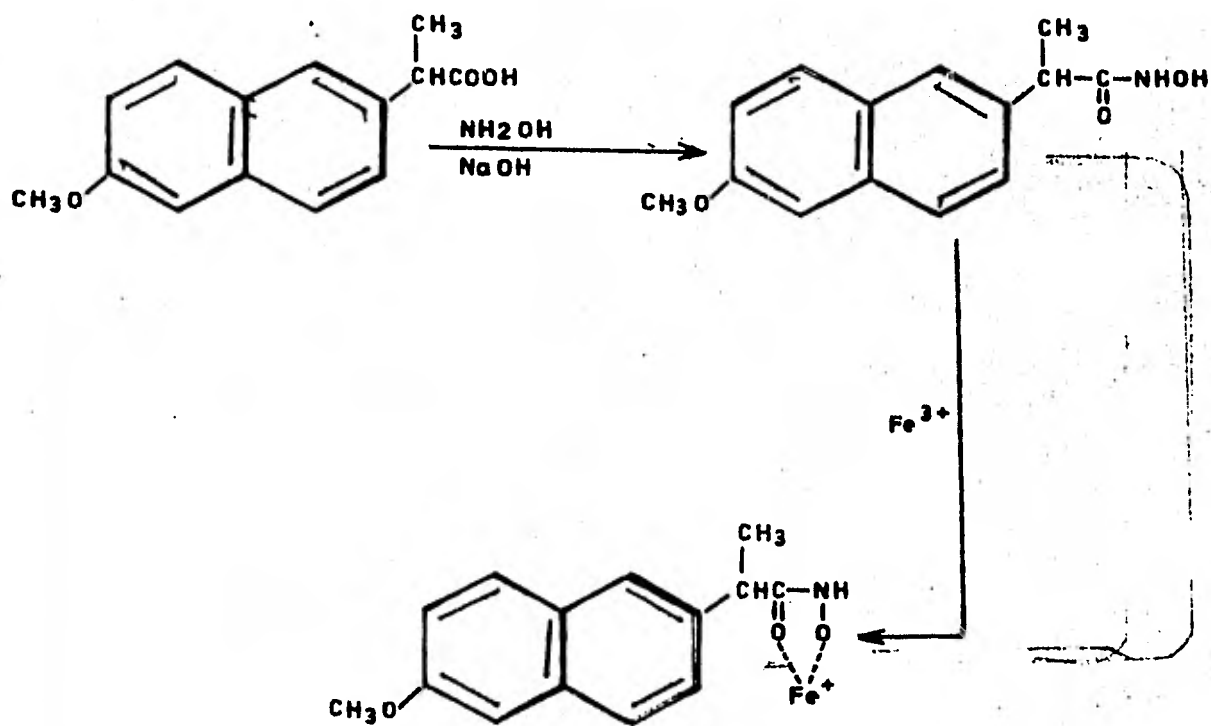
Cada ml de solución 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a - - 23.025 mg de Naproxén.

Se determinaron varias pruebas por éste método, con diferentes concentraciones y a diferentes tiempos, y se comprobó que el método es reproducible.

Método colorimétrico:

La reacción colorida formada con el hidroxamato férrico, se basa en la reacción con hidroxilamina para la formación de ácidos hidroxámicos y los cuales forman un complejo rojo-violeta con el ión férrico. Para formar el hidroxamato es necesario calentar a 70°C, pero para los derivados del ácido carboxílico es necesario calentar a temperaturas más altas. En base a ésta reacción, se aplicó para la valoración de Naproxén.

Mecanismo de reacción:



Procedimiento:

Se pesan exactamente alrededor de 50 mg de Naproxén materia prima y se llevan a volumen en un matraz aforado de 50 ml con alcohol. Se prepara una substancia de referencia llegando a la misma concentración. Se añade a cada tubo, uno para la muestra, otro para el estandar y el otro para el blanco, 2 ml de una solución al 2.5 M de clorhidrato de hidroxilamina, 2 ml de una solución al 2.7 M de hidróxido de sodio, se agitan, y se añaden 2 ml de la solución muestra, 2 ml del estandar y para el blanco se utilizan 2 ml de alcohol, se llevan a volumen de 10 ml con agua. Se agitan los tubos y se ponen a baño maría a una temperatura de 80°C, durante 10 minutos, se enfrían los tubos en baño de hielo, y se dejan reposar hasta temperatura ambiente e inmediatamente se les añaden 15 ml de una solución al 1 M de cloruro férrico y se dejan reposar en oscuridad durante 30 min.

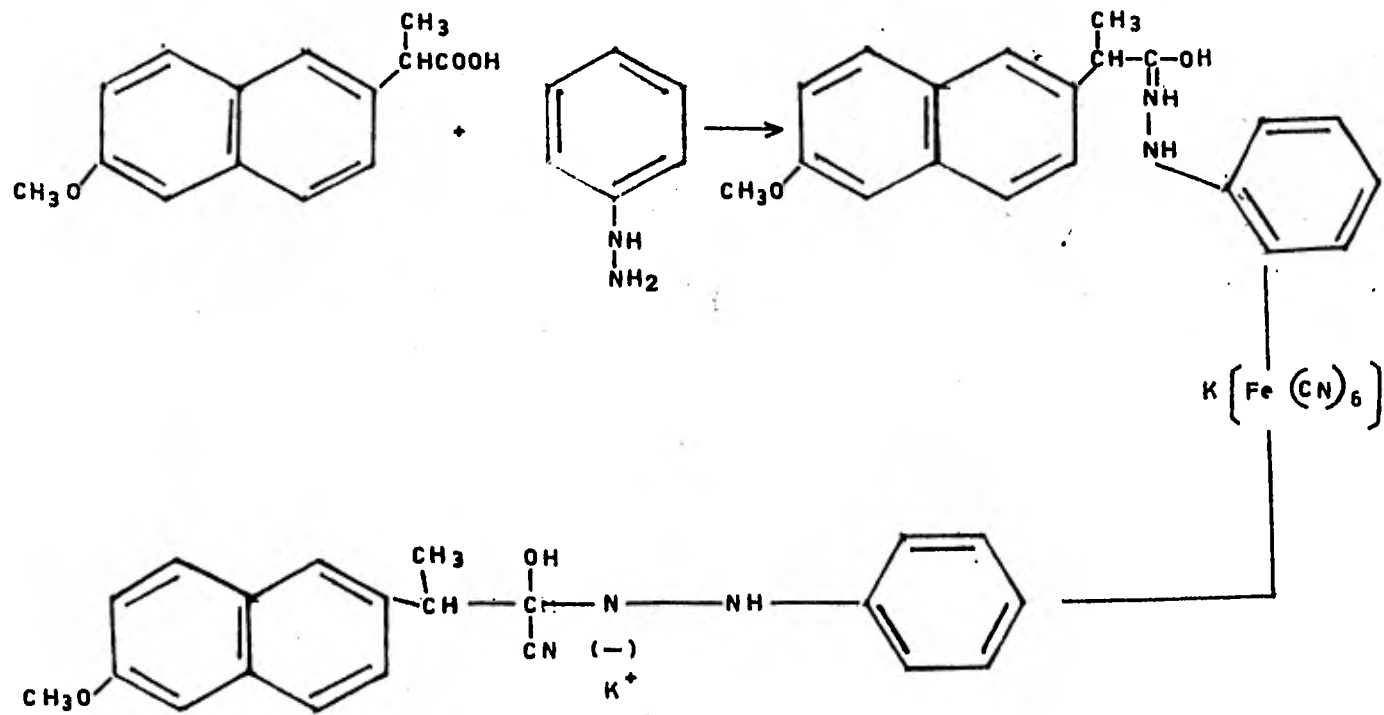
En un espectrofotómetro, en celdillas de 1 cm se miden las absorbancias a una longitud de onda de 530 nm.

Se determinaron varias pruebas con este método y se observó que la reacción colorida se lleva a cabo, pero al comparar las absorbancias se llegó a la conclusión de que este método no es reproducible para el análisis cuantitativo de Naproxén.

Método colorimétrico:

Se hizo una prueba con la fenil hidrazina, la cual reacciona con un grupo C=O en condiciones adecuadas formando la fenilhidrazona, que en medio ácido y con ferrocianuro de potasio forma un complejo colorido. Con esta base se experimentó en Naproxén, el cual tiene un grupo carboxílico que puede reaccionar con la fenilhidrazina formando la fenilhidrazona y finalmente el compuesto colorido con el ferrocianuro de potasio.

Mecanismo de reacción:



Procedimiento:

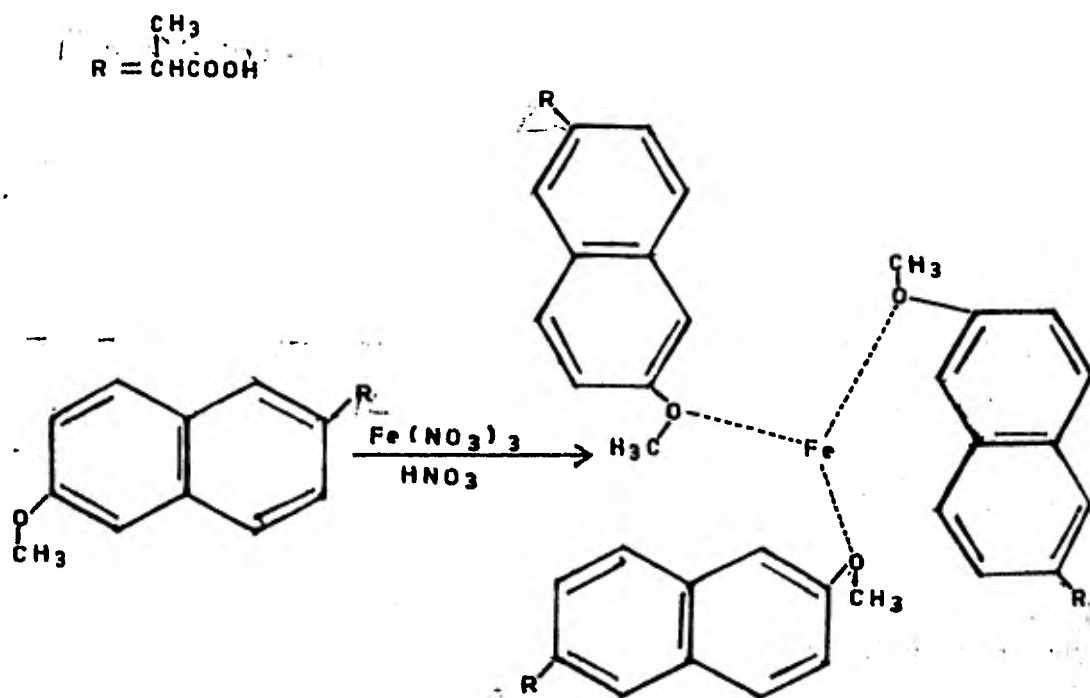
Se pesan exactamente alrededor de 25 mg de Naproxén materia prima y se llevan a volumen en un matraz aforado de 50 ml con agua. Se toma una alícuota de 1 ml de la solución anterior añadiendo 2 ml de una solución al 8% de cloruro de sodio, 2 ml de una solución al 0.5% de fenilhidrazina en alcohol-agua (1:1), y se calienta en baño maría durante 15 min a una temperatura de 48 a 52 °C. Después se añade 1 ml de una solución al 10% de ferrocianuro de potasio y 4 ml de una solución al 5.4% de ácido clorhídrico. Se deja enfriar a 15 °C y en un espectrofotómetro adecuado, en celdillas de 1 cm se miden las absorbancias de la muestra a una longitud de onda de 530 nm, contra una sustancia de referencia tratada de la misma forma y llegando a la misma concentración.

La reacción no se llevó a cabo, aunque el Naproxén posee un grupo $C=O$, el oxidrilo interfiere para la formación de la fenilhidrazona por la resonancia que presenta la doble ligadura de la molécula.

Método colorimétrico:

También se hizo una prueba con el nitrato férrico, que su reacción se basa en la formación de un complejo colorido al reaccionar el ión férrico con un grupo fenólico, ésta reacción se lleva a cabo en un rango de pH de 4 a 6. El complejo formado por el ión férrico produce un máximo de absorbancia a 525 nm.

Mecanismo de reacción:



Procedimiento:

En 10 ml de alcohol se disuelven alrededor de 50 mg de Naproxén materia prima pesados exactamente y se llevan a volumen en un matraz aforado de 50 ml con agua. A una alícuota de 3 ml se le añaden 5 ml de una solución al 1% de nitrato férrico en ácido nítrico al 1%. Se deja reposar hasta desarrollo de color y se lleva a volumen en un matraz aforado de 50 ml con agua.

En un espectrofotómetro adecuado, en celdillas de 1 cm, se leen las absorbancias, a una longitud de onda de 525 nm, contra una sustancia -

de referencia tratada de la misma forma y llegando a la misma concentración, utilizando agua como blanco.

Este método se aplicó considerando que el ión férrico podría reaccionar con el oxígeno unido al grupo naftaleno de la molécula de Naproxén, se hicieron varias pruebas y se observó que no hay formación del complejo, debido a la interferencia del grupo metil que se encuentra unido al oxígeno.

Método potenciométrico:

Este método se aplicó a Naproxén, realizándose varias pruebas, a diferentes tiempos y con diferentes concentraciones, resultando ser un método reproducible y confiable.

Procedimiento:

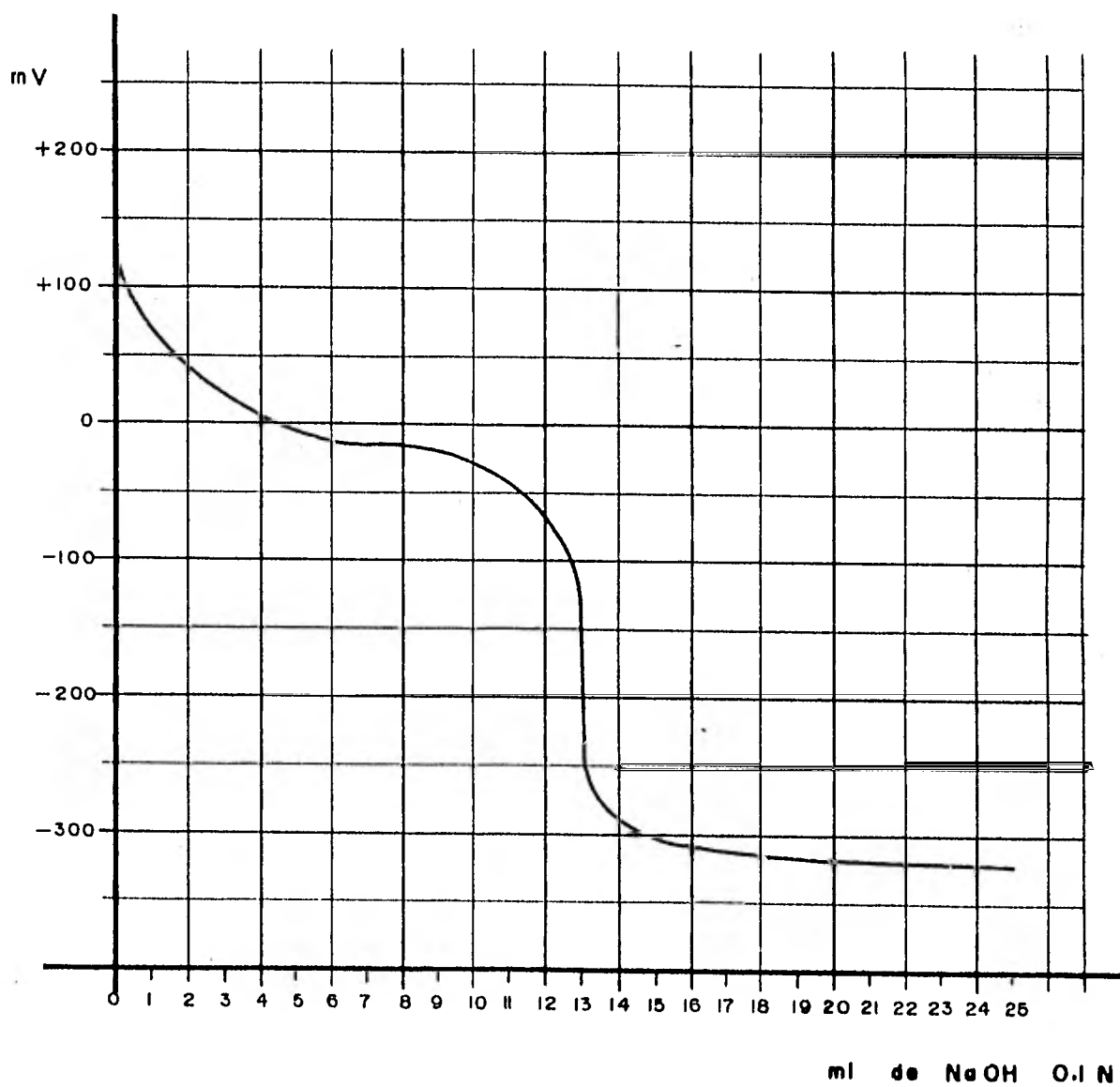
Se pesan exactamente alrededor de 200 mg de Naproxén materia prima y se disuelven en un volumen de 50 ml de alcohol.

Se miden los milivoltios en un potenciómetro adecuado, agregando para cada lectura 0.5 ml de una solución 0.1 N de hidróxido de sodio.

Cada ml de la solución 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a 23.025 de Naproxén.

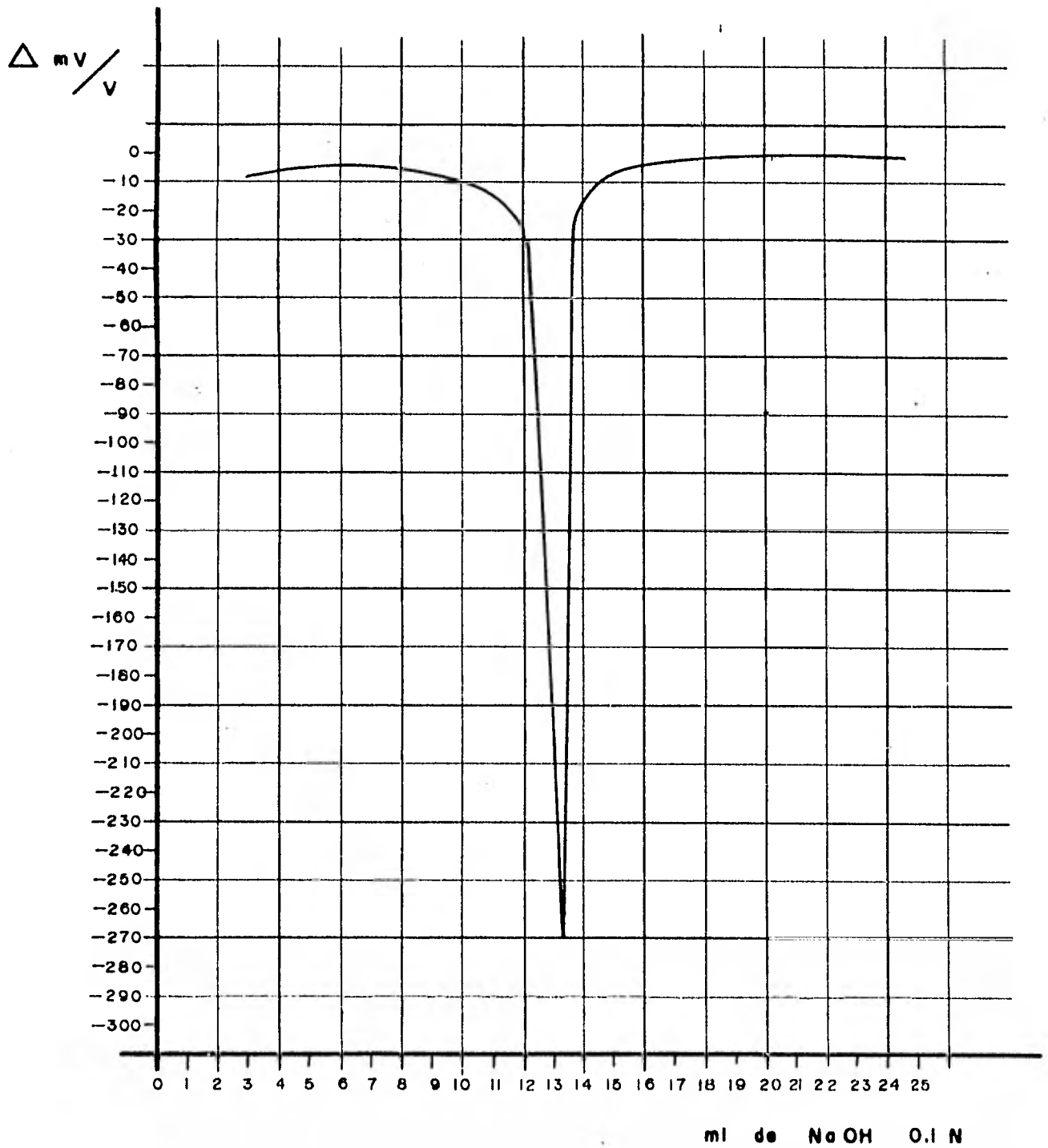
N A P R O X E N

CURVA DE LA TITULACION POTENCIOMETRICA



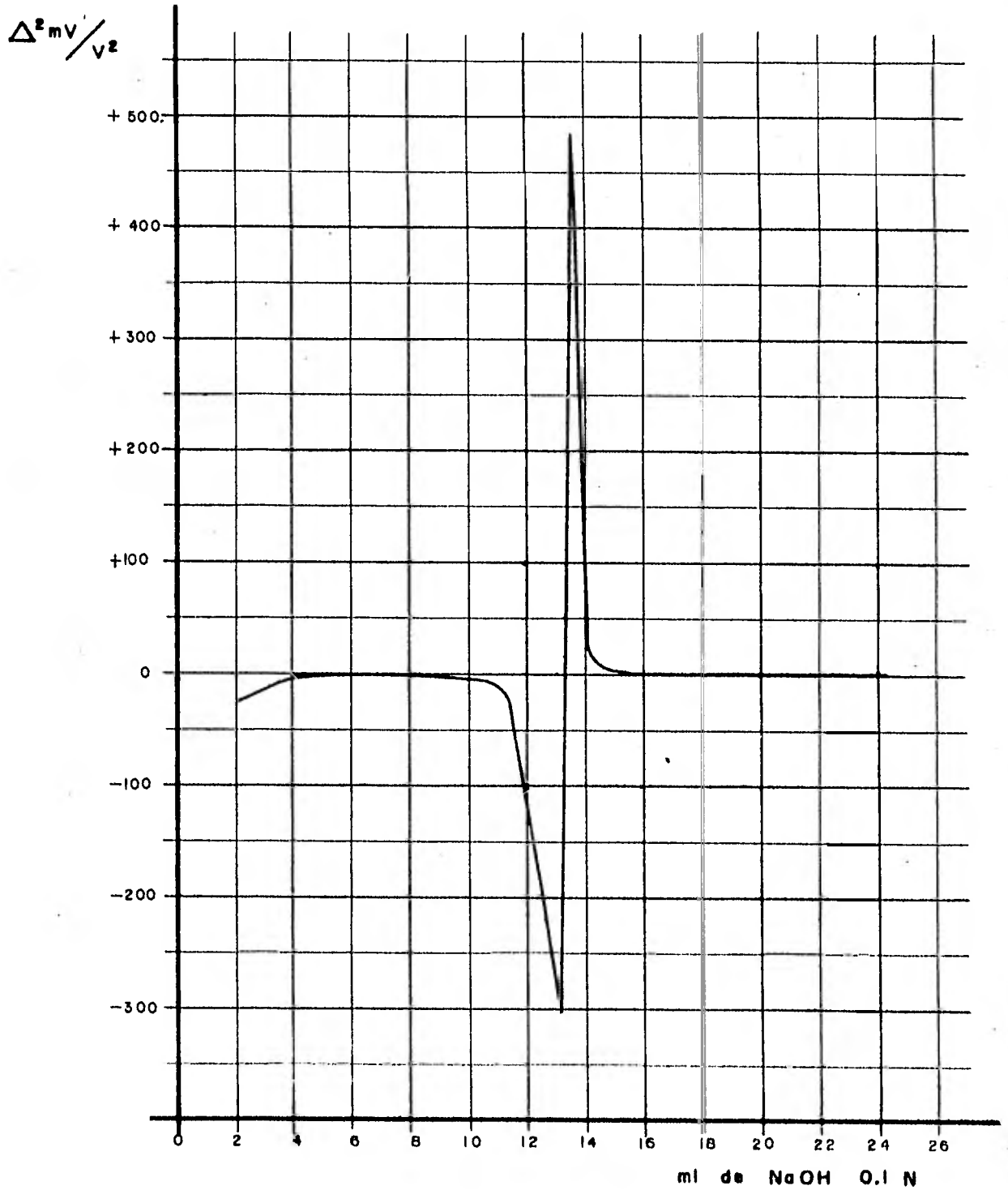
N A P R O X E N

CURVA DE LA TITULACION POTENCIOMETRICA



N A P R O X E N

CURVA DE LA TITULACION POTENCIOMETRICA



Método espectrofotométrico:

Con éste método se realizó un estudio de Naproxén con diferentes concentraciones y a diferentes longitudes de onda de 330, 316, 271 y 262 nm. Se tomó como referencia la longitud de onda de 271 nm, se determinaron varios ensayos y se comprobó estadísticamente que el método es reproducible y confiable.

Procedimiento:

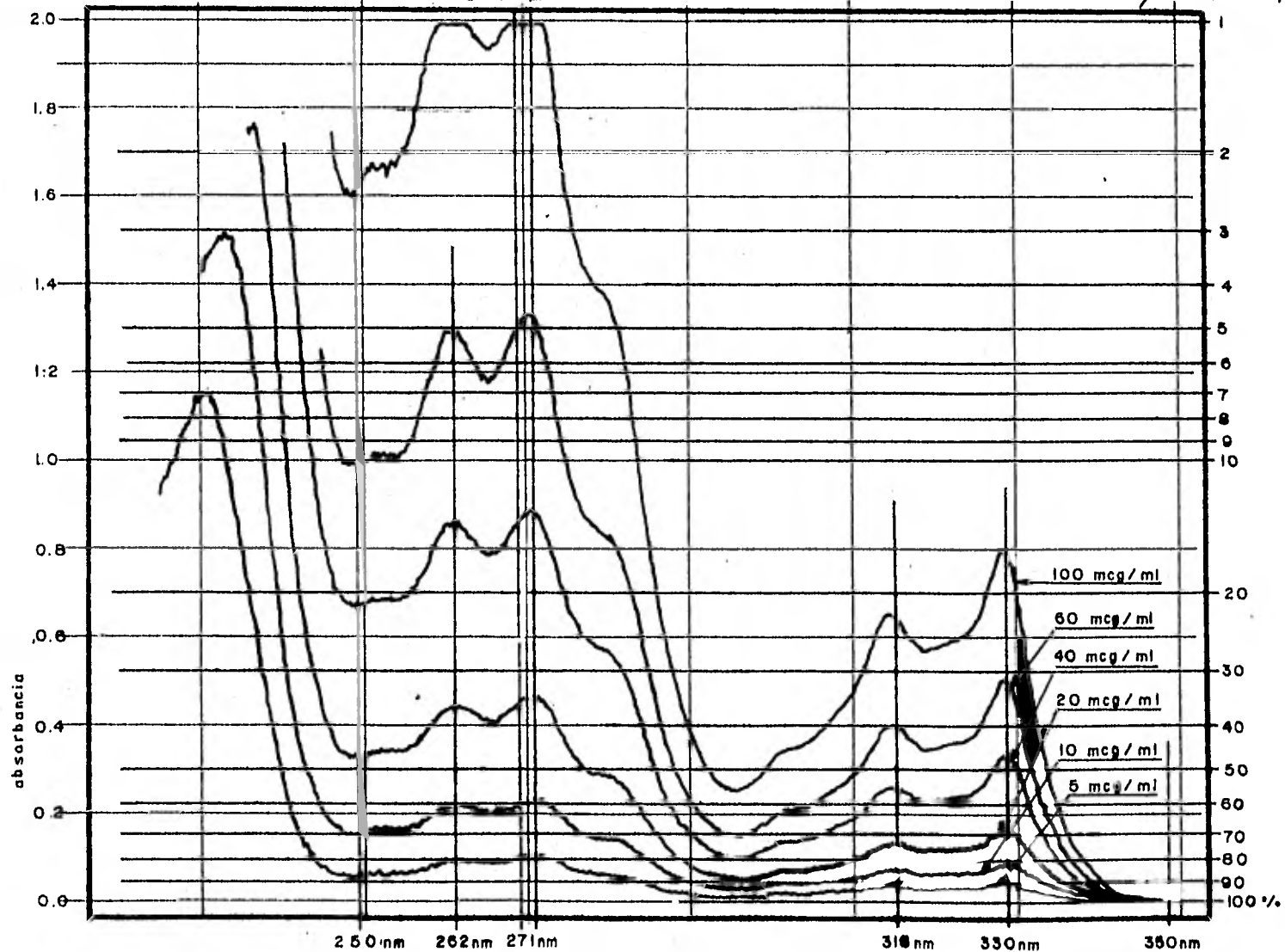
Se pesan alrededor de 50 mg de Naproxén materia prima y se pasan - - cuantitativamente a un matraz aforado de 50 ml, se añaden 20 ml del alcohol, agitando hasta que la disolución sea completa y se lleva a volumen con el mismo disolvente. Una alícuota de 1 ml de la solución anterior se pasa a un matraz aforado de 50 ml y se lleva al aforo con alcohol.

En un espectrofotómetro adecuado, en celdillas de 1 cm se miden las absorbancias de la muestra, a una longitud de onda de 271 nm, contra -- una substancia de referencia a la misma concentración y tratada de la - misma forma.

UNICAM SP.800

ULTRAVIOLET SPECTROPHOTOMETER

UNICAM INSTRUMENTS LIMITED / CAMBRIDGE, ENGLAND



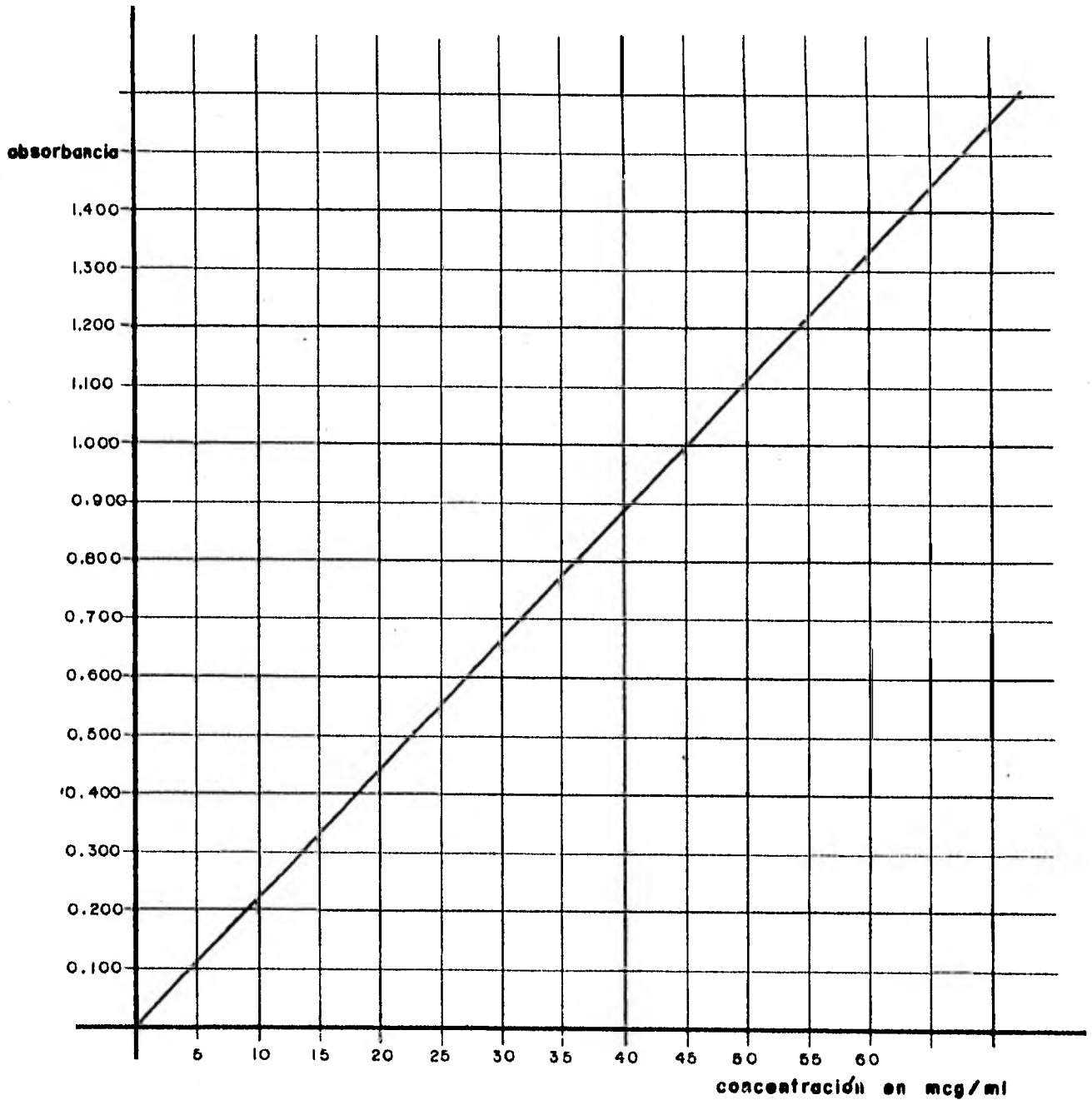
NAPROXEN

GRAFICA DE ABSORCION DE NAPROXEN EN ALCOHOL A DIFERENTES LONGITUDES DE ONDA Y CONCENTRACIONES

N A P R O X E N

CURVA ESTANDAR EN ALCOHOL

$\lambda = 271 \text{ nm}$



VI.- PARTE EXPERIMENTAL

Para la valoración de Naproxén se escogieron tres métodos de prueba que mostraron ser reproducibles.

- A) Método volumétrico (titulación ácido-base en medio acuoso).
- B) Método espectrofotométrico (a una longitud de onda de 271 nm).
- C) Método potenciométrico.

Estos tres métodos de valoración se van a aplicar en 5 lotes diferentes de materia prima de un solo proveedor y 4 lotes diferentes de dos laboratorios de producto terminado (tabletas).

Se van a realizar 10 valoraciones por cada lote de materia prima y 10 valoraciones por cada lote de tabletas, posteriormente se hará un estudio estadístico con estos tres métodos, con la finalidad de observar cual método de análisis es de mayor confiabilidad y si hay alguna interferencia en la valoración de tabletas con los excipientes que se utilizaron en su formulación.

A) Valoración de Naproxén por el método volumétrico:

En materia prima:

Se pesan exactamente alrededor de 200 mg de Naproxén materia prima y se disuelven en 50 ml de una mezcla a partes iguales de alcohol-acetona previamente neutralizada con una solución 0.1 N de hidróxido de sodio - utilizando como solución indicadora fenolftaleína, se efectúa la titulación de la muestra con solución 0.1 N de hidróxido de sodio hasta que el indicador vire a rosa pálido y el color se mantenga durante 30 seg.

Cada ml de solución 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a - - 23.025 mg de Naproxén.

En tabletas:

Se trituran finamente 20 tabletas, se pesa el equivalente a 250 mg - de Naproxén y se transfiere a un matraz Erlenmeyer de 250 ml. Se añaden 50 ml de una mezcla a partes iguales de alcohol-acetona previamente neutralizada con una solución 0.1 N de hidróxido de sodio utilizando como solución indicadora fenolftaleína, se efectúa la valoración de la muestra con solución 0.1 N de hidróxido de sodio hasta que el indicador viere a rosa pálido y el color se mantenga durante 30 seg.

Cada ml de solución 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a - - 23.025 mg de Naproxén.

B) Valoración de Naproxén por el método espectrofotométrico.

En materia prima:

Se pesan alrededor de 50 mg de Naproxén materia prima y se pesan - - cuantitativamente a un matraz aforado de 50 ml, se añaden 20 ml de alcohol, agitando hasta que la disolución sea completa y se lleve a volumen con el mismo disolvente. Una alícuota de 1 ml de la solución anterior - se pasa a un matraz aforado de 50 ml y se lleva al aforo con alcohol.

En un espectrofotómetro adecuado, en celdillas de 1 cm, se miden las absorbancias de la muestra, a una longitud de onda de 271 nm, contra -- una substancia de referencia a la misma concentración y tratada de la - misma manera.

En tabletas:

Se trituran finamente 20 tabletas, se pesa el equivalente a 50 mg de Naproxén y se pasan cuantitativamente a un matraz aforado de 50 ml, se añaden 20 ml de alcohol, se calienta la mezcla suavemente, se enfría a temperatura ambiente y se lleva a volumen con el mismo disolvente. Se -

filtra la solución si es necesario, desechando los primeros 10 ml, se toma una alícuota de 1 ml y se pasa a un matraz aforado de 50 ml y se lleva al aforo con alcohol.

En un espectrofotómetro adecuado, en celdillas de 1 cm, se miden las absorbancias del problema, a una longitud de onda de 271 nm. contra una sustancia de referencia a la misma concentración y tratada de la misma manera.

C) Valoración de Naproxén por el método potenciométrico.

En materia prima:

Se pesan exactamente alrededor de 200 mg de Naproxén materia prima y se disuelven en un volumen de 50 ml de alcohol.

Se miden los milivoltios en un potenciómetro adecuado, agregando para cada lectura 0.5 ml de una solución al 0.1 N de hidróxido de sodio.

Cada ml de la solución 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a 23.025 mg de Naproxén.

En tabletas:

Se trituran finamente 20 tabletas, se pesa el equivalente a 250 mg de Naproxén y se transfieren a un vaso de precipitados de 250 ml que contiene 50 ml de alcohol y se agita.

Se miden los milivoltios en un potenciómetro adecuado agregando para cada lectura 0.5 ml de una solución al 0.1 N de hidróxido de sodio.

Cada ml de 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a 23.025 mg de Naproxén

VII.- RESULTADOS

A) Método volumétrico en materia prima:

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%	Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	8.65	99.583	26	8.60	99.0075
2	8.55	98.43	27	8.70	100.158
3	8.75	100.73	28	8.70	100.158
4	8.60	99.0075	29	8.80	101.31
5	8.575	98.72	30	8.75	100.73
6	8.65	99.583	31	8.55	98.43
7	8.525	98.14	32	8.55	98.43
8	8.55	98.43	33	8.75	100.73
9	8.55	98.43	34	8.65	99.583
10	8.75	100.73	35	8.575	98.72
11	8.60	99.0075	36	8.525	98.14
12	8.60	99.0075	37	8.85	101.886
13	8.65	99.583	38	8.60	99.0075
14	8.55	98.43	39	8.75	100.73
15	8.70	100.158	40	8.80	101.31
16	8.55	98.43	41	8.525	98.14
17	8.70	100.158	42	8.80	101.31
18	8.725	100.45	43	8.70	100.158
19	8.65	99.583	44	8.65	99.583
20	8.60	99.0075	45	8.85	101.886
21	8.65	99.583	46	8.775	101.022
22	8.55	98.43	47	8.80	101.31
23	8.725	100.45	48	8.85	101.886
24	8.55	98.43	49	8.525	98.14
25	8.65	99.583	50	8.60	99.0075

Suma de X = 4982.8465

Promedio = \bar{X} = 99.657

N = número de muestras

N = 50

Desviación estandar = S = $\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$

S = 1.14

Rango = X mayor - X menor

Rango = 3.746

% de precisión = $\frac{S}{\bar{X}} \times 100$

% de precisión = 1.144

Error estandar = $\frac{S}{\sqrt{N}}$

Error estandar = 0.1612

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times$ error estandar

donde: $T_c = 2.01$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 99.33 - 99.98 %

B) Método espectrofotométrico en materia prima:

Estandar = 0.477

Número de muestra	Absorbancia	%	Número de muestra	Absorbancia	%
1	0.470	98.53	26	0.477	100.00
2	0.477	100.00	27	0.477	100.00
3	0.473	99.16	28	0.480	100.63
4	0.478	100.20	29	0.469	98.32
5	0.477	100.00	30	0.469	98.32
6	0.477	100.00	31	0.468	98.11
7	0.473	99.16	32	0.468	98.11
8	0.474	99.58	33	0.486	101.88
9	0.485	101.68	34	0.477	100.00
10	0.485	101.68	35	0.469	98.32
11	0.477	100.00	36	0.477	100.00
12	0.479	100.42	37	0.481	100.84
13	0.476	99.79	38	0.475	99.58
14	0.476	99.79	39	0.473	99.16
15	0.490	102.72	40	0.487	102.07
16	0.478	100.20	41	0.477	100.00
17	0.484	101.47	42	0.478	100.20
18	0.477	100.00	43	0.478	100.20
19	0.470	98.53	44	0.480	100.63
20	0.480	100.63	45	0.486	101.88
21	0.473	99.16	46	0.486	101.88
22	0.469	98.32	47	0.468	98.11
23	0.480	100.63	48	0.480	100.63
24	0.470	98.53	49	0.477	100.00
25	0.468	98.11	50	0.475	99.58

Suma de X = 4996.74

Promedio de X = $\bar{X} \pm 99.935$

N = número de muestras

N = 50

Desviación estandar = $S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$

S = 1.1815

Rango = X mayor - X menor

Rango = 3.96

% de precisión = $\frac{S}{\bar{X}} \times 100$

% de precisión = 1.182

Error estandar = $\frac{S}{\sqrt{N}}$

Error estandar = 0.16709

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$

donde: $T_c = 2.01$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianzas = 99.60 - 100.27 %

C) Método potenciométrico en materia prima:

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%	Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	8.525	98.14	26	8.875	102.20
2	8.575	98.72	27	8.675	99.87
3	8.575	98.72	28	8.625	99.30
4	8.525	98.14	29	8.575	98.72
5	8.575	98.72	30	8.525	98.14
6	8.625	99.30	31	8.625	99.30
7	8.625	99.30	32	8.575	98.72
8	8.575	98.72	33	8.725	100.45
9	8.825	101.60	34	8.775	101.022
10	8.725	100.45	35	8.575	98.72
11	8.725	100.45	36	8.675	99.87
12	8.625	99.30	37	8.875	102.20
13	8.825	101.60	38	8.725	100.45
14	8.625	99.30	39	8.775	101.022
15	8.775	101.022	40	8.625	99.30
16	8.725	100.45	41	8.775	101.022
17	8.825	101.60	42	8.525	98.14
18	8.825	101.60	43	8.825	101.60
19	8.675	99.87	44	8.775	101.022
20	8.625	99.30	45	8.775	101.022
21	8.675	99.87	46	8.675	99.87
22	8.825	101.60	47	8.675	99.87
23	8.875	102.20	48	8.625	99.30
24	8.625	99.30	49	8.875	102.20
25	8.875	102.20	50	8.725	100.45

Suma de X = 5005.252

Promedio de X = \bar{X} = 100.105

N = número de muestras

N = 50

Desviación estandar = S = $\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$

S = 1.252

Rango = X mayor - X menor

Rango = 4.06

% de precisión = $\frac{S}{\bar{X}} \times 100$

% de precisión = 1.2507

Error estandar = $\frac{S}{\sqrt{N}}$

Error estandar = 0.1770

Límite de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$

donde: $T_c = 2.01$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 99.75 - 100.46 %

A) Método volumétrico en tabletas (1)

Número de muestra	ml de NaOH 0.1 N	%
1	10.35	95.78
2	10.60	97.63
3	11.40	104.99
4	11.40	104.99
5	11.15	102.69
6	10.60	97.63
7	10.90	100.39
8	11.20	103.15
9	11.35	104.53
10	11.15	102.69

Suma de X = 1014.47

Promedio de X = \bar{X} = 101.45

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 3.3867

Rango = X mayor - X menor

Rango = 9.21

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 3.33383

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 1.070961

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 99.03 - 103.87 %

B) Método espectrofotométrico en tabletas (1)

Estandar = 0.477

Número de muestra	Absorbancia	%
1	0.487	102.09
2	0.475	99.58
3	0.483	101.26
4	0.475	99.58
5	0.491	102.93
6	0.487	102.09
7	0.478	100.20
8	0.478	100.20
9	0.488	102.30
10	0.477	100.00

Suma de X = 1010.23

Promedio de X = \bar{X} = 101.023

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estándar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 1.2546

Rango = X mayor - X menor

Rango = 3.35

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 1.242

$$\text{Error estándar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estándar = 0.3967

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estándar}$ donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 100.13 - 101.92 %

C) Método potenciométrico en tabletas (1)

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	10.75	99.0075
2	10.65	97.20
3	10.55	98.09
4	10.95	100.85
5	11.05	101.77
6	10.85	99.93
7	11.15	102.69
8	11.15	102.69
9	11.25	103.61
10	10.65	98.09

Suma de X = 1003.93

Promedio de X = \bar{X} = 100.4

N = número de muestras

N = 10

Desviación estandar = S =
$$\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 2.2594

Rango = X mayor - X menor

Rango = 5.52

% de precisión = $\frac{S}{\bar{X}} \times 100$

% de precisión = 2.2504

Error estandar = $\frac{S}{\sqrt{N}}$

Error estandar = 0.71448

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times$ error estandar

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 98.785 - 102.015 %

A) Método volumétrico en tabletas (2)

Número de muestras	ml NaOH 0.1 N	%
1	10.60	97.63
2	10.50	96.705
3	10.55	97.20
4	10.70	98.55
5	11.00	101.31
6	10.55	97.20
7	10.40	95.78
8	10.80	99.47
9	10.80	99.47
10	11.15	102.69

Suma de X = 986.005

Promedio de X = \bar{X} = 98.60

N = número de muestra

N = 10

Desviación estandar = S = $\sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$

S = 2.16

Rango = X mayor - X menor

Rango = 6.91

% de precisión = $\frac{S}{\bar{X}} \times 100$

% de precisión = 2.2

Error estandar = $\frac{S}{\sqrt{N}}$

Error estandar = 0.6830

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times$ error estandar

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 97.06 - 100.144 %

B) Método espectrofotométrico en tabletas (2)

Estandar = 0.477

Número de muestra	Absorbancia	%
1	0.462	96.85
2	0.461	96.64
3	0.482	101.05
4	0.475	99.58
5	0.464	97.27
6	0.477	100.00
7	0.485	101.68
8	0.485	101.68
9	0.469	98.32
10	0.472	98.95

Suma de X = 992.02

Promedio de X = \bar{X} = 99.202

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estándar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 1.919

Rango = X mayor - X menor

Rango = 5.04

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 1.934

$$\text{Error estándar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estándar = 0.6068

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estándar}$ donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 97.83 - 100.60 %

C) Método potenciométrico en tabletas (2)

Número de muestras	ml NaOH 0.1 N	%
1	11.05	101.77
2	10.55	97.20
3	10.35	95.32
4	10.95	100.85
5	10.95	100.85
6	10.35	95.32
7	10.65	98.09
8	10.85	99.93
9	10.85	99.93
10	10.55	97.20

Suma de X = 986.46

Promedio de X = \bar{X} = 98.65

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 2.34250

Rango = X mayor - X menor

Rango = 6.45

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 2.3745

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 0.7408

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 96.98 - 100.324 %

A) Método volumétrico en tabletas (3)

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	10.35	95.32
2	10.85	99.93
3	10.60	97.63
4	10.55	97.20
5	11.20	103.15
6	10.90	100.39
7	11.10	102.231
8	11.10	102.231
9	10.80	99.47
10	10.70	98.55

Suma de X = 996.102

Promedio de X = \bar{X} = 99.61

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 2.50

Rango = X mayor - X menor

Rango = 7.83

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 2.51

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 0.7906

Límites de confianza = $\bar{X} \pm X$ error estandar

donde: Tc = 2.26 (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 97.82 - 101.40 %

B) Método espectrofotométrico en tabletas (3)

Estandar = 0.477

Número de muestra	Absorbancia	%
1	0.467	97.90
2	0.474	99.37
3	0.468	98.11
4	0.472	98.95
5	0.474	99.37
6	0.478	100.20
7	0.462	96.85
8	0.470	98.53
9	0.466	97.69
10	0.476	99.79

Suma de X = 986.76

Promedio de X = \bar{X} = 98.70

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 1.0466

Rango = X mayor - X menor

Rango = 3.35

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 1.0604

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 0.331

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$ donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 97.95 - 99.45 %

C) Método potenciométrico en tabletas (3)

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	10.95	100.85
2	11.05	101.77
3	10.35	95.32
4	11.15	102.69
5	10.55	97.20
6	10.85	99.93
7	11.35	104.53
8	11.25	103.61
9	10.65	98.09
10	10.85	99.93

Suma de X = 1003.92

Promedio de X = \bar{X} = 100.4

N = número de muestras

N = 10

Desviación estandar = $S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$

S = 2.9156

Rango = X mayor - X menor

Rango = 9.21

% de precisión = $\frac{S}{\bar{X}} \times 100$

% de precisión = 2.904

Error estandar = $\frac{S}{\sqrt{N}}$

Error estandar = 0.922

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times$ error estandar

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 98.32 - 102.5 %

A) Método volumétrico en tabletas (4)

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	10.70	98.55
2	10.65	98.09
3	10.11	102.231
4	10.90	100.39
5	10.80	99.47
6	11.20	103.15
7	11.30	104.07
8	10.60	97.63
9	11.45	105.45
10	11.45	105.45

Suma de X = 1014.481

Promedio de X = \bar{X} = 101.45

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 3.013

Rango = X mayor - X menor

Rango = 7.82

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 2.97

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 0.9528

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 99.30 - 103.60 %

B) Método espectrofotométrico en tabletas (4)

Estandar = 0.477

Número de muestra	Absorbancia	%
1	0.468	98.11
2	0.480	100.63
3	0.480	100.63
4	0.472	98.95
5	0.470	98.53
6	0.476	99.79
7	0.476	99.79
8	0.484	101.47
9	0.481	100.84
10	0.485	101.68

Suma de X = 1000.42

Promedio de X = \bar{X} = 100.04

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 1.22

Rango = X mayor - X menor

Rango = 3.57

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 1.2195

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 0.3858

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$ donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 99.20 - 100.90 %

C) Método potenciométrico en tabletas (4)

Número de muestra	ml NaOH 0.1 N	%
1	10.45	96.24
2	10.55	97.20
3	10.55	97.20
4	10.35	95.32
5	10.65	98.09
6	10.95	100.85
7	10.35	95.32
8	11.55	102.69
9	10.45	96.24
10	10.75	99.0075

Suma de X = 978.1575

Promedio de X = \bar{X} = 97.82

N = número de muestras

N = 10

$$\text{Desviación estandar} = S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

S = 2.4185

Rango = X mayor - X menor

Rango = 7.37

$$\% \text{ de precisión} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

% de precisión = 2.4724

$$\text{Error estandar} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

Error estandar = 0.7650

Límites de confianza = $\bar{X} \pm T_c \times \text{error estandar}$

donde: $T_c = 2.26$ (con el 95 % de confianza)

Límites de confianza = 96.091 - 99.55 %

TABLA DE RESULTADOS EN MATERIA PRIMA

METODO DE ANALISIS	X	S	RANGO	% PRECISION	ERROR ESTANDAR	LIMITES DE CONFIANZA
A) VOLUMETRICO	99.657	1.14	3.746	1.144	0.1612	99.33 - 99.98 %
B) ESPECTROFOTOMETRICO	99.935	1.1815	3.96	1.182	0.1671	99.60 - 100.27 %
C) POTENCIOMETRICO	100.105	1.252	4.06	1.2507	0.1770	99.75 - 100.46 %

TABLA DE RESULTADOS EN TABLETAS

METODO DE ANALISIS	X	S	RANGO	% PRECISION	ERROR ESTANDAR	LIMITES DE CONFIANZA
A) VOLUMETRICO	100.28	2.7649	7.942	2.753	0.8743	98.30 - 102.25 %
B) ESPECTROFOTOMETRICO	99.741	1.36	3.827	1.3639	0.43	98.77 - 100.71 %
C) POTENCIOMETRICO	99.317	2.484	7.137	2.55	0.7855	97.54 - 101.1 %

Prueba de Fisher o de F:

$$\text{Fórmula: } F = \frac{S_1 / N_1}{S_2 / N_2}$$

Esta prueba se usa para comprobar si los métodos aplicados en la valoración de Naproxén son los adecuados.

1.- Comparación entre el método volumétrico y el espectrofotométrico.

Tenemos: $F = 1.0364$ en materia prima y

$F = 2.0329$ en tabletas.

2.- Comparación entre el método espectrofotométrico y el método potenciométrico.

Tenemos: $F = 1.0596$ en materia prima y

$F = 1.8264$ en tabletas.

3.- Comparación entre el método volumétrico y el potenciométrico.

Tenemos: $F = 1.098$ en materia prima y

$F = 1.1130$ en tabletas.

En materia prima, de la tabla siguiente, para $P = 0.95$ y para los -- grados de independencia $df = 49$ para el numerador y el denominador, obtenemos $F_c = 1.69$

En tabletas, de la misma tabla, para los grados de independencia - - $df = 9$ para el numerador y el denominador, obtenemos $F_c = 3.18$.

En los tres casos de materia prima y de tabletas se observa que F_c es mayor que F , esto significa que cuando F_c es mayor a F , estamos tratando con la misma población o que no hay significancia entre los métodos usados en la valoración de Naproxén.

TABLA IX.—(Continuación)—Para $P = 0.95$

$\alpha = 0.05$

$\frac{df_1}{df_2}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	161.4	192.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	239.9	240.5	241.0	243.0	245.0	246.0	246.1	250.1	251.1	252.2	253.5	254.3
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.41	19.43	19.43	19.45	19.45	19.46	19.47	19.48	19.49
3	10.13	9.55	9.28	9.18	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.74	8.70	8.64	8.64	8.62	8.59	8.57	8.55	8.53
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.91	5.86	5.80	5.77	5.75	5.72	5.69	5.66	5.63
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.68	4.62	4.56	4.53	4.50	4.46	4.43	4.40	4.38
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.00	3.94	3.87	3.84	3.81	3.77	3.74	3.70	3.67
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.57	3.51	3.44	3.41	3.38	3.34	3.30	3.27	3.23
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.28	3.22	3.15	3.12	3.08	3.04	3.01	2.97	2.93
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.07	3.01	2.94	2.90	2.86	2.83	2.79	2.75	2.71
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.91	2.85	2.77	2.74	2.70	2.66	2.62	2.58	2.54
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.79	2.72	2.66	2.61	2.57	2.53	2.49	2.45	2.40
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.67	2.62	2.54	2.51	2.47	2.43	2.39	2.34	2.30
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.60	2.53	2.46	2.42	2.38	2.34	2.30	2.25	2.21
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.53	2.46	2.39	2.35	2.31	2.27	2.22	2.18	2.13
15	4.54	3.68	3.28	3.05	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.47	2.40	2.33	2.29	2.25	2.20	2.16	2.11	2.07
16	4.49	3.63	3.23	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.42	2.35	2.28	2.24	2.19	2.15	2.11	2.05	2.01
17	4.45	3.59	3.20	2.97	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.38	2.31	2.23	2.19	2.15	2.10	2.06	2.01	1.96
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.34	2.27	2.19	2.15	2.11	2.06	2.02	1.97	1.92
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.31	2.23	2.16	2.11	2.07	2.03	1.98	1.93	1.88
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.28	2.20	2.12	2.08	2.04	1.99	1.95	1.90	1.84
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.25	2.18	2.10	2.05	2.01	1.96	1.92	1.87	1.81
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.23	2.15	2.07	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84	1.78
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.20	2.12	2.04	2.00	1.95	1.91	1.86	1.81	1.75
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.18	2.11	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84	1.79	1.73
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.23	2.16	2.08	2.01	1.96	1.92	1.87	1.82	1.77	1.71
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.58	2.47	2.38	2.32	2.27	2.22	2.15	2.07	1.99	1.95	1.90	1.85	1.80	1.75	1.69
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.13	2.05	1.97	1.93	1.88	1.84	1.79	1.73	1.67
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.12	2.04	1.96	1.91	1.87	1.82	1.77	1.71	1.65
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.54	2.43	2.34	2.28	2.22	2.18	2.10	2.03	1.94	1.90	1.85	1.81	1.75	1.70	1.64
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.09	2.01	1.93	1.88	1.84	1.79	1.74	1.68	1.62
40	4.04	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.00	1.92	1.84	1.79	1.74	1.69	1.64	1.58	1.51
60	4.00	3.19	2.78	2.55	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.92	1.84	1.75	1.70	1.65	1.59	1.53	1.47	1.39
120	3.97	3.07	2.68	2.45	2.27	2.17	2.09	2.02	1.96	1.91	1.83	1.75	1.66	1.61	1.55	1.50	1.45	1.39	1.29
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.75	1.67	1.57	1.52	1.46	1.39	1.32	1.22	1.00

df_1 , grados de independencia en el numerador

df_2 , grados de independencia en el denominador

VIII.- C O S T O S .

Es muy importante estudiar el valor económico de los métodos de análisis que se van a usar en la valoración de una materia prima, porque basándose en éste estudio podemos elegir el método adecuado, tomando en cuenta además de lo económico, la confiabilidad y reproducibilidad de ese método.

Los métodos que se van a estudiar en este trabajo son el espectrofotométrico, el potenciométrico y el volumétrico, los cuales mostraron ser métodos confiables y reproducibles.

Dentro de este estudio se considera el costo y la cantidad en volumen de todas las soluciones reactivo y disolventes que son requeridos en cada uno de los métodos, también se incluye el tiempo de análisis dentro del cual se realiza la valoración, y el costo de la hora química, el cual es muy importante para obtener el costo real del método de análisis.

Cálculos:

Estos cálculos se van a aplicar a los tres métodos mencionados anteriormente y tomando en cuenta que cada análisis de materia prima y tabletas se hace por triplicado.

Cantidad en volumen de las soluciones reactivo y disolventes:

M E T O D O	SOLNS. REACTIVO Y DISOLVENTES	CANTIDAD EN ml	
		MAT. PRIMA	TABLETAS
	Alcohol	75	75
A) Volumétrico	Acetona	75	75
	Hidróxido de Sodio 0.1 N	30	45
	Fenolftaleína	DESPRECIABLE	
B) Espectrofotométrico	Alcohol	450	450
C) Potenciométrico	Alcohol	150	150
	Hidróxido de Sodio 0.1 N	30	45

Costo de las soluciones reactivo y disolventes:

Alcohol	\$ 209.80 el litro
Acetona	\$ 115.35 el litro
NaOH 0.1 N	\$ 143.00 el litro.
Fenolftalefina	Despreciable

Tiempo de análisis:

METODO	TIEMPO EN HR.	
	MATERIA PRIMA	TABLETAS
A) Volumétrico	1.083	1.25
B) Espectrofotométrico	0.75	1
C) Potenciométrico	2.83	3

Costo de la hora-químico:

Considerando que el químico analista recibe mensualmente un sueldo - de \$ 13,500.00 y trabaja 30 días al mes por 8 hrs al día, se puede calcular que el costo de la hora-químico es de \$ 56.25.

Costo de los métodos de análisis:

METODO	MATERIA PRIMA	TABLETAS
A) Volumétrico	\$ 87.30	\$ 94.77
B) Espectrofotométrico	\$ 127.06	\$ 150.66
C) Potenciométrico	\$ 157.60	\$ 169.96

Con éstos datos se puede deducir que el método más económico es el - volumétrico.

IX. - CONCLUSIONES .

Por los métodos obtenidos en éste trabajo se puede concluir lo siguiente:

Los tres métodos empleados en la valoración de Naproxén, espectrofotométrico, potenciométrico y volumétrico, empleados en materia prima y en tabletas, resultaron estadísticamente confiables y reproducibles. -- También se aplicó la prueba de Fisher (prueba F), para comprobar que -- los tres métodos de valoración pueden ser usados en el análisis de Naproxén.

El método volumétrico muestra en el análisis estadístico un error es tandar menor y una mayor precisión que los otros dos métodos cuando se valora la materia prima, pero al valorar las tabletas se observa una interferencia de los excipientes que alteran los resultados estadísticos y hace menos confiable el método.

El método espectrofotométrico se tiene un error estandar mayor que - el volumétrico en materia prima, en tanto que, en tabletas estos datos son más confiables que en los métodos volumétrico y potenciométrico.

Y el método potenciométrico los datos estadísticos obtenidos en la - valoración de materia prima y en tabletas son de menor precisión en comparación con los otros dos métodos.

Se puede deducir de lo anterior, que el método volumétrico es de mayor confianza al ser aplicado en materia prima, el método espectrofotométrico en la valoración de tabletas y el potenciométrico lo podemos -- considerar como un método optativo.

Con respecto al estudio económico de estos tres métodos de valoración se observa que el análisis volumétrico es el método de menor costo comparado con el espectrofotométrico y éste es más económico que el potenciométrico.

También se puede observar, con respecto a la manipulación y al tiem-

po de análisis, que el método más sencillo y rápido es el espectrofotométrico comparado con el volumétrico y el potenciométrico. El método potenciométrico tiene un tiempo de análisis y de manipulación mucho mayor que los otros dos métodos.

Finalmente considerando todas estas observaciones se puede concluir que el método más confiable, reproducible y económico en la valoración de Naproxén materia prima es el volumétrico. Y el método adecuado para el análisis en tabletas debido a su confiabilidad, reproducibilidad y sensibilidad es el método espectrofotométrico.

X.- B I B L I O G R A F I A .

- 1.- A TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS
KENNETH A. CONNORS
SECOND EDITION
A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION
- 2.- REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES
THE PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY
FIFTEENTH EDITION 1975
MACK PUBLISHING COMPANY
EASTON, PENNSYLVANIA 18042
- 3.- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA
CUARTA EDICION
MEXICO 1974
- 4.- AMA DRUG EVALUATION
AMA DEPARTMENT OF DRUGS
THIRD EDITION 1977
PSG PUBLISHING COMPANY, INC.
MASSACHUSETTS, U. S. A.
- 5.- PHARMACEUTICAL ANALYSIS
TAKERU HIGUCHI AND EINAR BROCHMANN-HANSEN
INTERSCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, LONDON
1961
- 6.- ESTADISTICA TEORIA Y PROBLEMAS
SERIE DE COMPENDIO SCHAUM
MURRAY R. SPIEGEL, Ph.D.
PRIMERA EDICION, MEXICO 1970
MC GRAW-HILL DE MEXICO, S. A. DE C. V.
- 7.- ANALGESICS AND ANTIPYRETICS
NAPROXEN
AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS
MARCH 1977
- 8.- NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS
1 6-SUBSTITUTED 2-NAPHTHYLACETIC ACIDS
JT. HARRISON et. al.
J. MED. CHEM. 13, 203-205 (1970)
- 9.- ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF NAPROXEN
EN VARIUS LABORATORY ANIMALS AND HUMAN SUBJECTS
R. RUNKEL et. al.
CHEM. PHARM. SCI. 61 (5), 703-708 (1972)
- 10.- NAPROXEN ORAL ABSORPTION CHARACTERISTICS
R. A. RUNKEL et. al.
CHEM. PHARM. BULL 20(7), 1457-1466 (1972)

- 11.- ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC PROPERTIES OF NAPROXEN
d-2-(6'-methoxy-2'-naphthyl)propionic acid.
A.P. ROSZKOWSKI et. al.
J. PHARMAC EXP. THER 179(1), 114-123 (1971)
- 12.- CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF NAPROXEN
R. I. DORFMAN
ARZCEIM-FORSCH (DRUG RES) 25, Nr 2a (1975) 278-281
- 13.- DRUG THERAPY REVIEWS: ANTIRHEUMATIC AGENTS
RONALD P. EVENS
AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY
VOL. 36, MAY 1979, 622-633
- 14.- 2-NAPHTHALENEACETIC ACID DERIVATIVES
FRIED, JOHN H.; HARRISON, IANT. (SINTEX CORPORATION)
CHEM ABST 71, 91162 y (1969)
- 15.- THE EXTRA PHARMACOPOEIA MARTINDALE
TWENTY-SEVENTH EDITION
LONDON 1977
THE PHARMACEUTICAL PRESS
- 16.- THE MERCK INDEX
AN ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL AND DRUGS
NINTH EDITION 1976
PUBLISHED BY MERCK AND COMPANY., INC.
RAHWAY, N. J., U. S. A.
- 17.- UV AND IR SPECTRA OF SOME IMPORTANT DRUGS
HANS-WEERNER DIBBERN
EDITIO CANTOR AULENDORF