

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**



---

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS METODOS ANALITICOS ESPECIFICOS PARA LA DETERMINACION CUANTITATIVA DE LA SAL SODICA DEL ACIDO (d)-2-(6-METOXI-2'-NAFTIL) PROPIONICO EN TABLETAS, CAPSULAS, SOLUCIONES Y SUSPENSIONES.**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
**P R E S E N T A:**  
**MUÑIZ GRANADOS ARISTEO**

**MEXICO, D. F.**

**1982**



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.

## T E M A R I O

### I. INTRODUCCION

### II. GENERALIDADES

- Historia de la Cromatografía
- Cromatografía de Gases
- Cromatografía de Capa Delgada
- Validación de Métodos y Especificidad
- Monografía de la Sal Sódica del Acido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético

### III. PARTE EXPERIMENTAL

- Método para determinar la Sal Sódica del Acido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético por Cromatografía de Gases
- Método para determinar la Sal Sódica del Acido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético por Cromatografía de Capa Delgada
- Especificidad del Método por Cromatografía de Gases
- Especificidad del Método de Cromatografía de Capa Delgada

### IV. RESULTADOS

### V. CONCLUSIONES

### VI. RESUMEN

### VII. BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

El desarrollo actual de la Industria Farmacéutica, nos obliga a diseñar procedimientos y técnicas analíticas que nos permitan conocer los cambios químicos que pueden ocurrir a un principio activo dentro de una formulación.

La complejidad de algunas formulaciones nos exige métodos analíticos efectivos y rápidos, cuya exactitud, reproducibilidad y especificidad permitan realizar una valoración cuantitativa confiable de los principios activos en presencia de los excipientes y productos de degradación de ellos o de los principios activos.

Para lograr lo anterior es necesario conocer las características químicas, físicas y fisicoquímicas de las sustancias a analizar y aplicar el criterio para elegir y combinar todos los recursos que nos ofrece la instrumentación analítica moderna; con base en lo anterior podremos hacer estudios comparativos de las técnicas desarrolladas, para elegir aquella o aquellas que cumplan con los requisitos necesarios de todo método analítico: sensibilidad, exactitud, precisión, especificidad, reproducibilidad, rapidez y economía.

El análisis de un principio activo contenido en una formulación en estabilidad presenta como principal problema la poca especificidad de los métodos utilizados para la cuantificación del fármaco y sus productos de degradación.

La especificidad se define como el grado en el cual la respuesta analítica se debe a la sustancia que se desea determinar y no a otras sustancias que pueden estar presentes en el material que se analiza.

El objetivo de este trabajo es desarrollar dos métodos analíticos específicos capaces de separar, identificar y cuantificar la sal sódica del ácido 5-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético, en 4 formas farmacéuticas (Solución al 5%, polvo para suspensión al 10.86%, cápsulas de 275 mg y tabletas de 100 mg).

Los dos métodos desarrollados en este trabajo tienen su fundamento en las técnicas de cromatografía de capa delgada y cromatografía de Gas-Líquido.

A continuación se mencionan de manera general los pasos seguidos en el desarrollo de este trabajo:

- Preparar lotes de las cuatro formulaciones y someterlas a la acción de la luz ultravioleta (254 nm) y luz solar directa, con el objeto de degradar el principio activo.
- Desarrollar dos métodos analíticos para valorar la sal sódica del ácido 5-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético.
- Demostrar la validez y especificidad de los métodos desarrollados para la valoración del principio activo como materia prima.
- Demostrar la validez y especificidad de los métodos para las cuatro formas farmacéuticas estudiadas (cápsulas, tabletas, polvo pa

ra suspensión y solución).

- Realizar un estudio estadístico para demostrar la exactitud, reproducibilidad y especificidad de los métodos en las 4 formas farmacéuticas.
- Comparar estadísticamente los dos métodos desarrollados para demostrar su equivalencia.

## GENERALIDADES

### HISTORIA

La cromatografía tuvo sus inicios en el año de 1903 cuando el bioquímico ruso M. Tswett desarrolló una técnica de separación de mezclas a través de columnas de vidrio que contenían material adsorbente finamente pulverizado. Las primeras sustancias separadas fueron pigmentos de plantas, las cuales aparecían en la columna como bandas coloridas, por lo que se le dió el nombre de cromatografía a esta técnica de separación (3).

La cromatografía abarca una gran variedad de técnicas de separación altamente efectivas. La característica común de todas ellas es que los componentes de la muestra se distribuyen en dos fases, una de las cuales permanece estacionaria, mientras que la fase móvil se desplaza a través de los intersticios, sobre la superficie de la fase estacionaria. El desplazamiento de la fase móvil es uno de los factores de migración diferencial de los componentes de la muestra, así como también lo son la naturaleza de la fase estacionaria, la estructura química de los componentes de la muestra, la temperatura de la columna y la cantidad de fase estacionaria. No hay restricción sobre la naturaleza de las 2 fases, la fase estacionaria puede ser sólida o líquida y la fase móvil líquida o gaseosa. Si la fase estacionaria es un sólido, el proceso se llama cromatografía de adsorción y si la fase estacionaria es un líquido, el proceso se conoce como cromatografía de partición. De acuerdo al proceso involucrado en la separación, la cromatografía se puede clasificar de la manera siguiente: (10)

CROMATOGRAFIA

Cromatografía  
de  
Adsorción

- Cromatografía líquido-sólido (1903 por Tswett y 1931 por Kuhn).
- Cromatografía gas-sólido (1940 por Messe, Claesson y Phillips).
- Cromatografía de intercambio iónico (usada desde 1930).
- Cromatografía de capa delgada.

Cromatografía  
de  
Partición

- Cromatografía líquido-líquido (1941 por Martin y Synge).
- Cromatografía gas-líquido (1952 por James y Martin).
- Cromatografía en papel (forma especial de C.L-L).

Cromatografía  
de  
Exclusión

- Gel de permeación.



## CROMATOGRAFIA DE GASES (1)

El desarrollo de la cromatografía de gases ha sido tan rápido y extenso en los últimos 30 años que puede ser considerado como uno de los descubrimientos importantes de nuestro tiempo.

Se designa por el término general de cromatografía en fase gaseosa los diferentes procesos de cromatografía de columna de los cuales la fase móvil es un gas.

La fase estacionaria puede ser un adsorbente sólido o un líquido poco volátil distribuido en la superficie de un sólido inerte.

Si la fase estacionaria es un sólido, se habla de cromatografía de gas-sólido (CG-S); la separación en este caso depende de las propiedades de adsorción del empaque de la columna. Los empaques comúnmente utilizados son: sílica gel, alúmina, tamiz molecular y carbón activado.

Si la fase estacionaria es un líquido, se habla de cromatografía de gas-líquido (CG-L); el líquido se distribuye como una película sobre un sólido inerte (soporte). La separación en este caso depende del coeficiente de partición de la muestra en la fase estacionaria.

Las partes básicas de un cromatógrafo de gases son las siguientes, - (Fig. 1):

1. Fuente de gas acarreador
2. Cámara de inyección
3. Columna

4. Detector
5. Registrador o graficador
6. Termostato para cámara de inyección, columna y detector

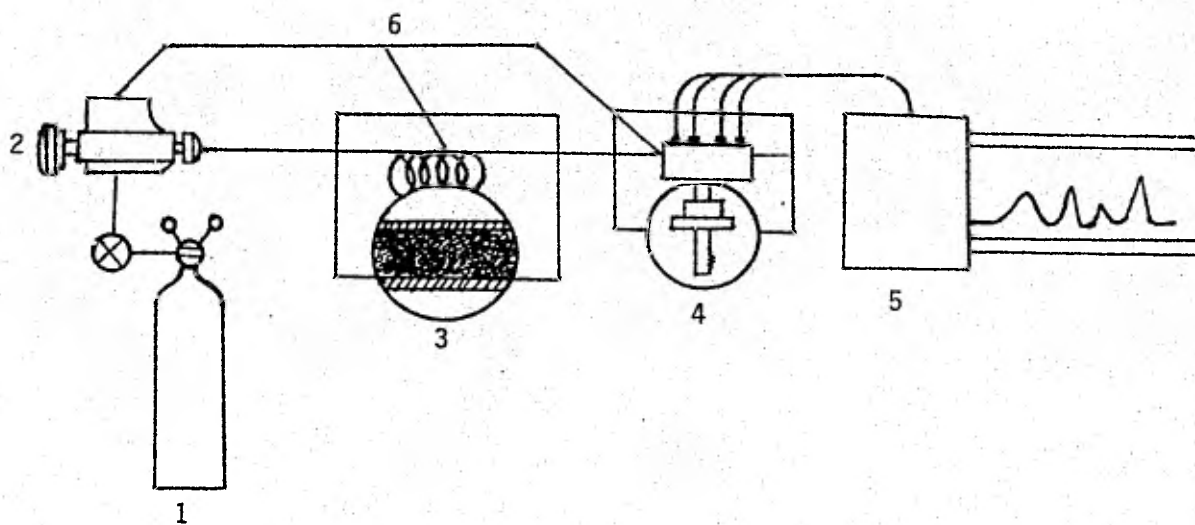


Diagrama de un Sistema de Cromatografía de Gases

Figura 1

Un cilindro de gas inerte se utiliza comúnmente como fuente de gas acarreador, a éste se le adapta un regulador para asegurar una presión uniforme en la entrada de la columna y obtener una velocidad de flujo constante. Los gases acarreadores más utilizados son: Helio y Nitrógeno. El gas debe ser inerte, puro, fácil de obtener, barato y conveniente para el tipo de detector utilizado.

La muestra debe introducirse a la columna rápidamente, la técnica más utilizada es la de introducir la muestra mediante microjeringa a través de un septum. Ordinariamente la cámara de inyección se calienta a una temperatura superior a la del punto de ebullición de la muestra, consiguiendo así una rápida vaporización de la misma.

La columna puede ser de cobre, acero inoxidable, aluminio o vidrio y la forma puede ser recta, en forma de "U" o en espiral, su longitud varía desde unos cm hasta varios metros, su diámetro interno varía desde 0.1 hasta 2.0 pulgadas. El soporte es un material inerte recubierto de una delgada película de una sustancia no volátil, de estructura variable, la elección de esta fase depende de la composición de la muestra por separar.

Las características más importantes de la fase líquida o estacionaria son las siguientes:

1. Buen coeficiente de distribución de los componentes de la muestra en la fase líquida.
2. No volátil (presión de vapor de 0.01 mm de Hg a la temperatura de operación).

3. Termoestable.
4. Químicamente inerte.

Para obtener una buena separación es importante elegir una fase líquida de estructura química similar a los componentes de la muestra para separar, por ejemplo si se desea separar hidrocarburos se elegirá una fase líquida no polar, y por el contrario, si se desea separar compuestos polares se elegirá una fase líquida polar.

Las fases estacionarias usadas en cromatografía de gas-líquido - las podemos clasificar de acuerdo a sus características químicas en:

1. No polares: n-alcanos, escualeno, alkil silicones, etc.
2. Intermedios: Alkil aril silicones, butil ftalato, bencil cianida, etc.
3. Polares: Dietilen glicol succinato,  $\beta$   $\beta'$  oxydipropionitrilo, polietilen glicoles, fenil dietanol amina, etc.
4. Específicos: Perfluorocarbonos, sales metálicas de ácidos grasos.

El soporte de la fase líquida debe reunir las características siguientes:

1. Gran área de superficie (de 1 a 20 m<sup>2</sup>/g).
2. Formar intersticios con diámetro entre 10 micras o menos.
3. Ser completamente inerte.
4. Tamaño de partícula uniforme.

La materia prima para fabricar soportes que reúnan estas características es la tierra diatomacea, en el mercado existen diferentes tipos de soportes con estas características como son el cromosorb T, G, W, A y P.

La temperatura de la columna es una de las características más importantes para obtener una buena separación cromatográfica. La temperatura de la columna debe ser lo más constante posible, esto se logra por medio de un horno que mantiene constante la temperatura de la columna, cámara de inyección y detector.

El detector es un dispositivo que mide en forma continua algunas propiedades físico-químicas de los componentes de la muestra (como son conductividad térmica y capacidad de formación de iones) y genera en esta forma una señal proporcional a la concentración de los componentes en la muestra.

Los detectores más utilizados en cromatografía de gas-líquido son: ionización de flama, conductividad térmica y captura de electrones. (1, 2)

En el detector por ionización de flama se hace pasar el gas --acarreador que, al salir de la columna, se mezcla con hidrógeno y pasa a un quemador, el cual tiene una pequeña flama alimentada con hidrógeno y un suministro adicional de aire que, generalmente, atraviesa un disco de metal poroso situado en la base del quemador.

La flama sirve de electrodo, existiendo un segundo electrodo --por encima o al lado de la flama; se establece de esta manera una diferencia de potencial; cuando el gas acarreador pasa por la flama existe una pequeña corriente entre los electrodos, pero al pasar --las moléculas de los componentes de la muestra, éstas se ionizan en la flama y aumentan notablemente la corriente entre los electrodos, que después de amplificada pasa al registrador obteniéndose así una

respuesta proporcional a la ionización de la substancia por unidad de tiempo que es independiente de la concentración del gas acarreador.

Las razones por las que este detector es más utilizado son:

1. Es sensible a casi todos los compuestos orgánicos.
2. No responde a las impurezas comunes del gas acarreador, tales como agua y  $\text{CO}_2$ .
3. Es insensible a la mayoría de los compuestos inorgánicos.
4. Es relativamente sencillo, sumamente sensible y tiene un amplio margen de respuesta lineal.

La cromatografía de gases puede ser utilizada como:

1. Técnica analítica en la identificación y cuantificación de los componentes de una mezcla. La identificación cualitativa de los componentes de una muestra se basa en el tiempo requerido para que sea detectado el máximo del pico correspondiente a cierto componente, a este tiempo se le llama tiempo de retención ( $T_r$ ); se obtienen datos cuantitativos cuando se determina el área del pico.
2. Técnica de investigación física, puede ser utilizada para investigar varios parámetros en un sistema, por ejemplo. En la determinación del coeficiente de partición de funciones termodinámicas y de isothermas de adsorción.
3. Técnicas preparativas una vez determinadas las condiciones analíticas, la cromatografía de gases puede ser empleada para separar y recuperar los componentes de la muestra ensayada.

Dentro de las ventajas de la cromatografía de gases, podemos -  
mencionar:

1. La columna se regenera continuamente por el paso del gas inerte utilizado como fase móvil.
2. Generalmente los componentes de la muestra se separan completamente mezclándose con el gas inerte.
3. El tiempo de análisis es corto.

### Conceptos Teóricos

Las características de todo sistema cromatográfico se pueden re-  
presentar por un tetrahedro (10) Fig. 2

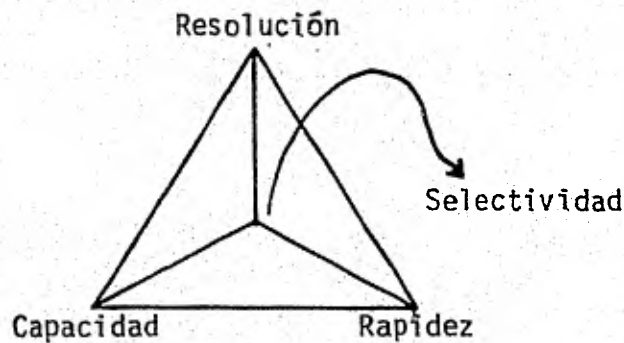


Figura 2

La resolución es el principal requisito de todo sistema cromato-  
gráfico, este parámetro relaciona los tiempos de retención con la am-  
plitud de los picos en unidad de tiempo (Fig. 3)

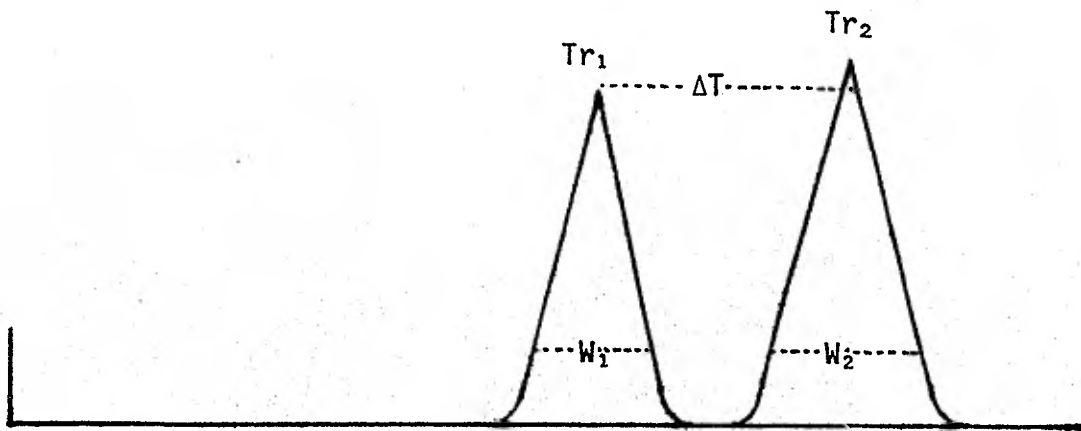


Figura 3

La resolución  $R$  entre dos picos está dada por la siguiente ecuación

$$R = \frac{Tr_2 - Tr_1}{\frac{W_2 + W_1}{2}} = \frac{2\Delta T}{W_2 + W_1}$$

Donde:

$Tr_1 - Tr_2$  = Tiempo de retención de dos componentes, medidos desde el momento de la inyección al máximo del pico correspondiente en unidades de tiempo.

Cuando  $W_1 = W_2$  tenemos que  $R = \frac{\Delta T}{W}$

La resolución depende de dos factores: La eficiencia de la columna y la eficiencia del solvente (1).



La eficiencia de la columna está en función del diámetro, tamaño de partícula, velocidad de flujo, temperatura y tamaño de la muestra. La eficiencia del solvente por otra parte, resulta de las interacciones soluto-solvente y está determinada por el coeficiente de distribución de los solutos en el solvente, teniendo como factor la temperatura.

La eficiencia de la columna se expresa cuantitativamente por el número de platos teóricos (N), el cual puede ser determinado con la siguiente expresión matemática:

$$N = 16 \left( \frac{Tr}{W} \right)^2$$

Donde:

Tr = Tiempo de retención

W = Amplitud de la base del pico

El concepto más práctico para determinar la eficiencia es la altura equivalente a un plato teórico (AEPT) y se define como el largo necesario de la columna para lograr el equilibrio entre la fase móvil y la fase sólida o líquida estacionaria.(3)

El número de platos teóricos (N) y la altura equivalente a un plato teórico (AEPT) se relaciona de la siguiente manera.

$$AEPT = L/N$$

Donde:

L = Largo de la columna en cm

VAN Deemter desarrolló una teoría que relaciona su ecuación con tres parámetros que contribuyen grandemente en la separación de las muestras en un análisis cromatográfico, estos son:

- a) Difusión de Eddy (A)
- b) Difusión molecular (B)
- c) Resistencia a la transferencia de masa (C)

Esta relación se expresa matemáticamente de la siguiente manera:

$$AEPT = A + \frac{B}{\mu} + C \cdot \mu \quad (1, 2)$$

Donde:

A = Difusión de Eddy

B = Difusión molecular

C = Resistencia a la transferencia de masa

$\mu$  = Velocidad lineal del gas acarreador o velocidad de flujo

La velocidad de flujo se expresa como:

$$\mu = \frac{\text{longitud de la columna en cm}}{\text{tiempo de retención del aire en seg.}}$$

Si se grafica la AEPT vs. velocidad de flujo se obtiene una hipérbola con un mínimo AEPT, este punto es la velocidad de flujo óptima a la cual la columna opera con mayor eficiencia (Fig. 4). Sin embargo, debido a la compresibilidad del gas acarreador  $\mu$  no es -- constante a lo largo de la columna y sólo en pequeñas secciones opera al máximo de eficiencia.

La difusión de Eddy ( $A = 2 \lambda dp$ ), relaciona el tamaño de partícula y las irregularidades del empaçado en una columna con la resolución.

Eddy explica este fenómeno de la manera siguiente:

Las moléculas del soluto y el gas acarreador al pasar a través de la columna siguen diferentes caminos, los cuales pueden ser más cortos o más largos dependiendo del tamaño de partícula y el empaçado de la columna. Por lo que, si tenemos una columna empaçada uniformemente y con partículas de diámetro pequeño, la resolución será mayor que en una columna igual con empaque no uniforme y partículas de diámetro mayor.

La difusión molecular ( $B = 2 \gamma D_{gas}/\mu$ ), relaciona la resolución con la difusibilidad del soluto en la fase gaseosa e introduce un factor de corrección para ajustar a la velocidad lineal, la velocidad real en la columna.

La resistencia a la transferencia de masa ( $C = \frac{8}{\pi^2} \frac{K'}{(1-K')^2} \frac{df^2}{D_{liq}} \cdot \mu$ )

relaciona la resolución con el grosor de capa de fase líquida que cubre al soporte y capacidad de partición de la fase líquida y la difusibilidad de soluto en la fase líquida.

Resumiendo, podemos expresar la ecuación de VAN Deemter de la manera siguiente:

$$AEPT = 2 \lambda dp + \frac{2 \gamma D_{gas}}{\mu} + \frac{8}{\pi^2} \frac{K'}{(1-K')^2} \frac{df^2}{D_{liq}} \cdot \mu$$

Donde:

- $\lambda$  = Constante que relaciona las irregularidades del empaque
- $\gamma$  = Factor de corrección del flujo del gas en la columna
- $d_p$  = Promedio de tamaño de partícula del empaque de la columna
- $D_{gas}$  = Difusibilidad del soluto en la fase gaseosa
- $\mu$  = Velocidad de flujo
- $K'$  = Factor de capacidad =  $K (F_{liq}/F_{gas})$
- $K$  = Coeficiente de partición del soluto
- $F_{liq}$  = Volumen de fase líquida en la sección estudiada
- $F_{gas}$  = Volumen de fase gaseosa en la sección estudiada
- $df$  = Espesor de la fase líquida sobre el soporte de la columna
- $D_{liq}$  = Difusibilidad del soluto en la fase líquida

por lo tanto, si se determina el valor de la AEPT, se puede comparar la eficiencia de columnas de diferentes longitudes y de esta forma es coger la que más convenga a la separación de los compuestos de una mezcla determinada.

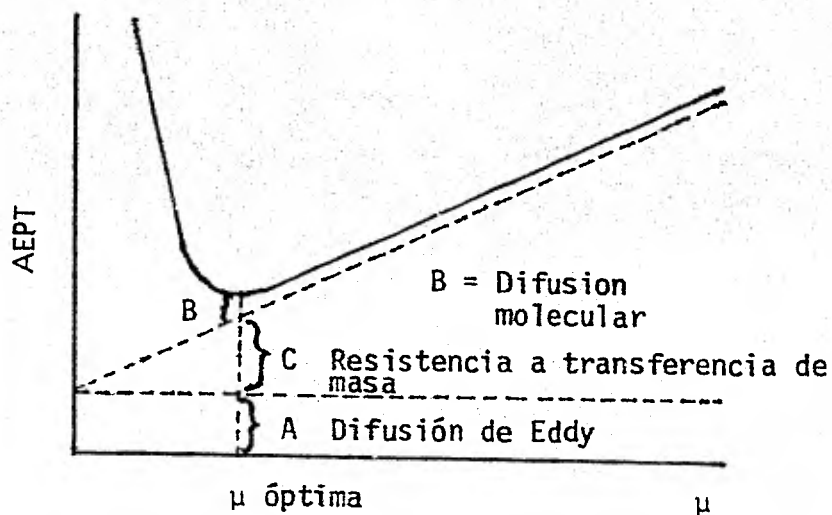


Figura 4

Selectividad.- La selectividad (10) de una columna está dada por la separación relativa de los picos de los compuestos por separar, obtenidos en el cromatograma. Este parámetro depende esencialmente del coeficiente de distribución, el cual resulta de dividir la concentración de soluto en la fase estacionaria entre la concentración de soluto en la fase móvil. La selectividad se determina con la fórmula siguiente:

$$\alpha = \frac{T_{r2} - T_m}{T_r - T_m} = \frac{K_2}{K_1} \quad (10)$$

$$\text{Selectividad} = \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right)$$

Donde:

$T_m$  = Volumen muerto

$K_1$  y  $K_2$  = Coeficiente de distribución de los compuestos 1 y 2

$\alpha$  = Retención relativa

Dependiendo del tipo de cromatografía, el coeficiente de distribución es llamado: coeficiente de partición, coeficiente de permeabilidad o coeficiente de adsorción.

La selectividad puede ser modificada al variar:

1. La temperatura de la columna cuando se trabaja con programación de temperatura.
2. La fase estacionaria o cambiando el porcentaje de la fase que se está utilizando, lo cual modifica los tiempos de retención.

Capacidad.- La capacidad ( $K_1$ ) resulta de la relación entre el coeficiente de distribución de la sustancia y algunos parámetros de la fase móvil. Por lo tanto:

$$K' = \frac{KVs}{V_m}$$

Donde:

$V_s$  = Volumen de fase estacionaria

$V_m$  = Volumen de la fase móvil en intersticios

$K$  = Coeficiente de distribución

Resumiendo, tenemos que la resolución se encuentra determinada por tres parámetros básicos a considerar en toda separación:

$$\text{Eficiencia} = 1/4 \sqrt{L/H} \text{ ó } 1/4 \sqrt{N}$$

$$\text{Capacidad} = \frac{K'}{K+1}$$

$$\text{Selectividad} = \frac{\alpha - 1}{\alpha}$$

Donde:

$L$  = Largo de la columna

$H$  = Altura equivalente a un plato teórico

$K'$  = Factor de capacidad

$\alpha$  = Retención relativa

Cada uno de los parámetros mencionados anteriormente están relacionados de manera directa, al variar uno, varían los restantes.

Versatilidad.- La versatilidad del sistema, es la capacidad para separar compuestos de amplio rango de polaridad, este parámetro también es importante y puede variar alternando la fase móvil o cambiando la fase líquida estacionaria.

La Velocidad.- Es otro de los parámetros que están íntimamente relacionados con la resolución y la capacidad, cuando se incrementa la velocidad se sacrifica la resolución y viceversa cuando se sacrifica la velocidad y la capacidad se mejora la resolución.

#### TECNICAS DERIVATIVAS (12)

La formación de derivados en cromatografía de gases tiene como principal objetivo lo siguiente:

1. Obtener compuestos más estables
2. Obtener compuestos más volátiles
3. Obtener compuestos detectables
4. Obtener compuestos más fáciles de separar en una mezcla

Un agente derivativo ideal es aquel que efectúa la reacción de derivación en forma cuantitativa en menos de 10 minutos dando un derivado estable en la mezcla de reacción y durante la determinación cromatográfica produciendo picos simétricos.

Los agentes derivativos los podemos clasificar en tres grupos:

1. Agentes silanizantes
2. Agentes perfluoro acilantes
3. Varios

1. Aún cuando los agentes silanizantes son los más ampliamente usados en cromatografía de gases, la selección del agente derivativo depende de la estructura química de la molécula que se analiza y del detector utilizado, entre los más usados dentro del grupo silanizantes se encuentran: N, o bis (Trimetil silil) Acetamida, hexametil disilano trimetil silil imidazol.

2. Agentes fluoroacilantes, dentro de este grupo los más utilizados son: N, Metil-N-Trimetil silil-trifluoro acetamida, N, Metil Bis (Tri - fluoroacetamida), bis trimetil silil trifluoro acetamida.

3. Dentro del grupo de agentes derivados clasificados como "varios" podemos mencionar:  $\text{CH}_3\text{ONH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$ ,  $\text{MeOH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_2$  etc.

El diazometano ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ), es quizás, el agente derivativo, dentro de este grupo, más ampliamente utilizado en las técnicas cromatográficas.

Los compuestos por derivar los podemos agrupar de acuerdo a su estructura química en:

1. Hidroxilos: Alcoholes, fenoles, antibióticos, y prostaglandinas
2. Carbonilos: Cetonas, aldehidos
3. Acidos: Acidos carboxílicos, mezclas de ácidos grasos, cetoácidos, hidroxiácidos, ácidos fenólicos y ácidos sulfónicos
4. Aminas: Aminas primarias, catecolaminas e indoleaminas, nitrosaminas-fosforil aminas y compuestos guanidos
5. Amino ácidos
6. Amidas e imidas: Barbitúricos, sacarina, ciclofosfamida



7. Azúcares: Carbohidratos, azúcares fosfatados, amino azúcares
8. Esteroides
9. Misceláneos: Carbamatos y ureas, purinas, pirimidinas, nucleósidos y nucleotidos, indoles e imidazoles, epóxidos, ácidos fosfóricos, tioles y sulfonamidas. (11, 12)

A continuación se presentan algunos agentes metilantes seleccionados en base al detector utilizado y a la estructura química de la sustancia por analizar.

A) Detector de ionización de flama: (12)

Hidroxiolos: N-Metil-bis-(trifluoroacetamida), N-metil-N-trimetil silil-acetamida, trimetil clorosilane, bromuro de pentafluorobencil, N-O-bis (trimetil silil) acetamida etc.

Carbonilos: 2,4, -Dinitrofenil hidrazina,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$ , n-butyl borónico, N, O-bis (trimetil silil) acetamida,  $\text{CH}_3\text{ONH}_2$  etc.

Acidos Carboxílicos:  $\text{MeOH.HCl}$ ,  $\text{BF}_3.\text{MeOH}$ , N,N-dimetil formamida, N-metil-N-Trimetil silil-trifluoro acetamida, bis-(trimetil silil) trifluoro acetamida  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{MeOH.CDI}$ ,  $\text{ROH.DCCI}$ , N-O-bis (trimetil silil) acetamida hidróxido de tetrametil amonio, hidróxido de trimetil anilina, etc.

Aminas: 2,4 Dimitrofluorobenceno, N,N-dimetil formamida dimetil acetil, hexametil disilane, pentafluoro propiónico anhidro,  $\text{CS}_2$ , heptafluoro butiril imidazole, bis (trimetil silil) trifluoro acetamida N, O-bis (trimetil silil) acetamida  $(\text{Ac})_2\text{O}$  etc.

Amino Acidos: MeOH.HCl, trifluoruro acético anhidro, n-butanol.HCl  
(Ac)<sub>2</sub>O n-propanol.HCl, heptafluorobutiril imidazole, etc.

Amidas e imidas: (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, trifluoruro acético anhidro. N, O-bis  
(trimetil silil) acetamida, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, hidróxido de tetrametil amonio,-  
hidróxido de trimetil anilina, etc.

Azúcares: Trimetil clorosilano, trimetil silil imidazol, (Ac)<sub>2</sub>O.NaOAc,  
(Ac)<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>ONH, hexametil disilano, bis (trimetil silil) trifluoro ace-  
tamida.

B) Detector de captura de electrones:

Hidroxilos: Heptafluorobutírico anhidro, bromometil dimetil clorosila  
ne bromuro de pentafluorobencil, 2, 4, dinitro fluoro benceno, hepta -  
fluorobutiril imidazole, fenilhidracina N, O-bis (trimetil silil) ace-  
tamida trimetil amina etc.

Carbonilos: 2,4, dinitro fenil hidracina, NH<sub>2</sub>OH, fenil hidrazina, -  
n-butil ácido borónico, CH<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub>, N-O-bis(trimetil silil) acetamida etc.

Acidos Carboxílicos: Bromo metil dimetil clorosilane, CCl<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OH -  
C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OH C<sub>3</sub>F<sub>6</sub>HOH, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> heptafluoro butiril imidazol etc.

Aminas: Heptafluorobutírico anhidro, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>CHO, heptafluorobutiril imida  
zol, 2, 4, dinitro fluorobenceno, N-O-bis (trimetil silil) acetamida -  
etc.

Amino Acidos: Heptafluorobutírico anhidro, n BuOH-HCl, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OH --  
(CF<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)CO, trifluoro acético anhidro.

En el presente trabajo el agente derivativo utilizado fue el diazometano. Una de las razones por las que este compuesto es utilizado en la cromatografía de gases como agente derivativo es la facilidad con que se puede preparar y su bajo costo.

Una de las condiciones de empleo de este reactivo y que es necesaria en nuestro método por cromatografía de gases para determinar la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético, es la que exponemos a continuación:

Para obtener el derivado metilado de la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético utilizando el diazometano, es necesario que la molécula posea un hidrógeno ácido que inicie la reacción. (Fig 5).

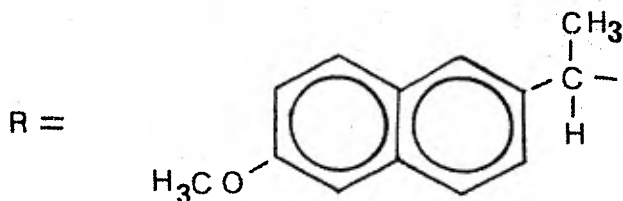
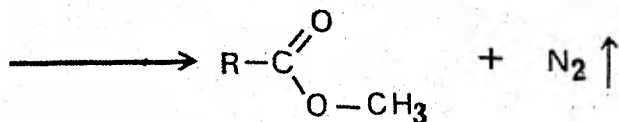
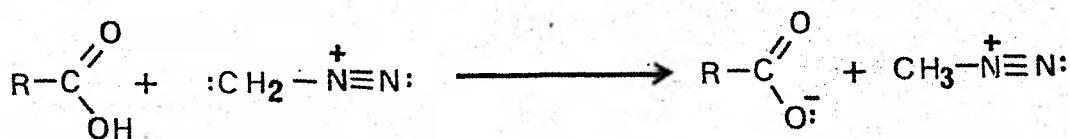


Figura 5

Experimentalmente quedó demostrado que la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético no reacciona con el diazometano (Fig. 6).

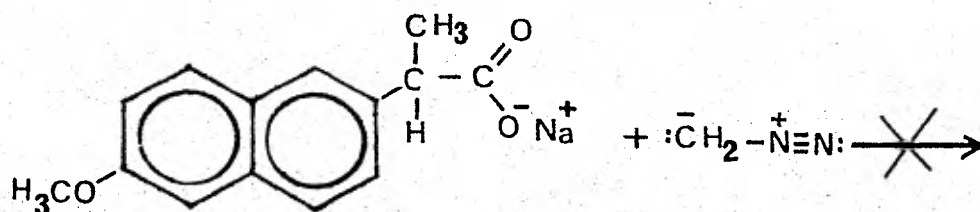


Figura 6

Por lo que el primer paso de nuestro método para determinar la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético es una hidrólisis ácida, para seguir con una extracción basada en ciertas propiedades del ácido libre, como son su  $\text{pK}_a$ , coeficiente de partición, solubilidad etc. El ácido libre se recuperó extrayendo con éter etílico anhidro y se efectuó la reacción con diazometano para formar el derivado metilado, éste se recuperó con metanol uvasol\* y se determinó cualitativa y cuantitativamente el metil ester del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético por cromatografía de gases, utilizando el ácido 6-metoxi- $\beta$ -Naftoico como estándar interno.

\*Marca registrada de Merck.

## CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA

La cromatografía en capa delgada es una de las técnicas de separación más popular y ampliamente utilizada (6).

Las razones por las que esta técnica es tan popular son:

Versatilidad

Sensibilidad

Velocidad

Bajo costo

Las aplicaciones de esta técnica comprenden campos muy diversos, se ha utilizado en la separación de aminoácidos de las proteínas, de alcaloides, de esteroides de la orina, morfina de la sangre, pesticidas del suelo, etc. Dentro del análisis de los medicamentos es aplicable en la determinación de casi cualquier principio activo como tal o como parte de una forma farmacéutica, o en algún fluido biológico.

Dentro del campo analítico la cromatografía de capa delgada puede utilizarse para:

- a) Determinar pureza
- b) Separar e identificar componentes de una mezcla
- c) Cuantificar los componentes de una mezcla

Las características de separación de la mezcla están determinadas por el tipo de fase móvil y fase estacionaria utilizadas, en el caso de cromatografía de capa delgada la fase estacionaria es un sólido y la fase móvil es un líquido.

La forma más conocida de las técnicas cromatográficas, es la cromatografía de adsorción, en ésta la fase estacionaria siempre es un sólido. Dentro de este tipo de cromatografía, la de capa delgada es la más común; en ésta las partículas del soporte permiten que la fase móvil se desplace a través del mismo por un fenómeno de capilaridad.

La separación ocurre cuando uno de los componentes de la mezcla es más adsorbido por la fase estacionaria que los otros componentes. Puesto que la adsorción es esencialmente un fenómeno de superficie, el grado de separación depende básicamente del área de superficie que presenta el adsorbente. De cualquier forma el factor más importante es el coeficiente de distribución (K) de una sustancia entre las fases del sistema, así tenemos que:

$$K = \frac{\text{cantidad de soluto por unidad de fase estacionaria}}{\text{cantidad de soluto por unidad de fase móvil}}$$

Donde K depende de la temperatura y concentración del soluto a una temperatura dada, la relación entre la cantidad de soluto en cada fase se expresa gráficamente mediante una isoterma de distribución por adsorción. La isoterma ideal es una línea recta donde K es igual a la unidad; esta línea se obtiene al graficar la concentración del soluto en la fase estacionaria contra la concentración del mismo en la fase móvil (Fig. 7).

Concentración de soluto en la Fase Estacionaria

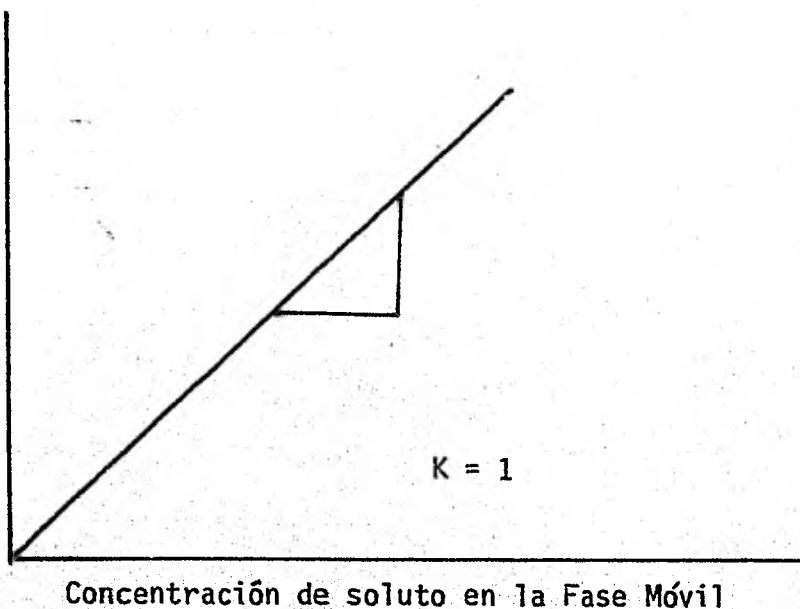


Figura 7

En cromatografía de capa delgada se obtendrá una isoterma no lineal cuando aparezcan manchas poco definidas con tendencia al barrido y formas de gotas que caen o se levantan, obteniéndose entonces una isoterma cóncava o convexa (Fig. 8).

Concentración de soluto en la Fase Estacionaria

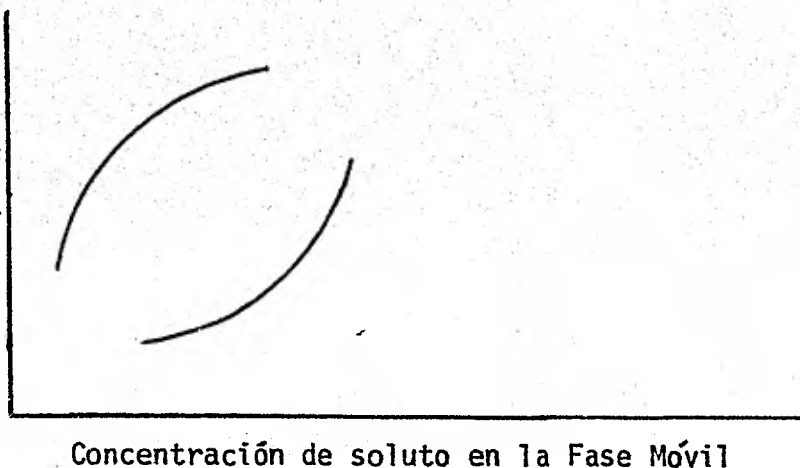


Figura 8

Las concentraciones ideales para trabajar en capa delgada son - aquellas en las cuales las isotermas de distribución son lineales. Cuando dos sustancias en una mezcla tienen diferente isoterma de - distribución podrán ser fácilmente separadas, en caso de ser igua - les o muy parecidas la separación será difícil, porque se tratará - de compuestos muy similares o polaridad muy semejante.

El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema cromatográfico es una característica de cada molécula en particular y pue - de ser utilizada para identificar cualitativamente dicha sustancia. A esta característica se le ha dado el nombre de Rf, el cual se re - presenta por la siguiente relación.

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por la muestra desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente del solvente desde el origen}}$$

Los valores de Rf están entre 0 y 1.0.

Los adsorbentes más comúnmente utilizados en cromatografía de pla - ca son:

Sílica gel, alúmina, tierras diatomáceas y celulosa

La naturaleza y composición química de la fase móvil dependerán - del tipo de sustancia por separar y el tipo de adsorbente utilizado, - entre más información acerca de la muestra se tenga, mejor será la se - lección del adsorbente y del sistema de solventes.



Polaridad.- Un compuesto polar es aquél que es retenido por la fase estacionaria, mientras que una sustancia no polar es aquélla que tiene poca afinidad por la fase estacionaria. Este término es utilizado para describir los solventes empleados como fase móvil. Este concepto de polaridad no debe confundirse con el utilizado en química orgánica, en donde la polaridad se expresa en términos de momento dipolo.

El éxito de la separación por cromatografía de capa delgada depende sin duda alguna de la selección de la fase móvil (9).

Las propiedades que deben reunir los solventes empleados en cromatografía de capa delgada son:

- Contenido de humedad controlada
- Viabilidad.- No deben utilizarse solventes viejos, ya que puede existir contaminaciones por auto oxidación o contaminación ambiental
- Las mezclas de solventes deben ser preparadas momentos antes de usarse
- Las mezclas de solventes no deben utilizarse más de una vez en la elución de placas

Entre las características químicas y físicas más importantes que determinan las interacciones que pueden llegar a existir entre adsorbente, soluto y fase móvil podemos mencionar:

- Fuerzas intermoleculares
- Fuerzas inductivas

- Enlaces de hidrógeno
- Transferencia de cargas entre los componentes de la fase móvil y el adsorbente
- Enlaces covalentes

#### Reproducibilidad (6)

Existen muchos problemas con los factores que afectan la reproducibilidad de la cromatografía de capa delgada; estos factores generalmente están muy relacionados con las condiciones ambientales bajo las cuales se desarrolla el cromatograma, de tal forma que un conocimiento y un control adecuado de estas condiciones ambientales durante el manejo, aplicación y desarrollo de la muestra da como resultado la reproducibilidad esperada.

Dentro de los factores que afectan la reproducibilidad de la cromatografía de capa delgada se encuentran:

- Grosor de la capa adsorbente
- Grado de humedad en el adsorbente
- Saturación de la cámara
- Temperatura
- Distancia entre el nivel de la fase móvil y el punto de aplicación
- Naturaleza del adsorbente
- pH del medio
- Tamaño de la muestra
- Solventes empleados en la fase móvil

A continuación se explica brevemente cada uno de ellos:

Grosor de la capa adsorbente.- Kirchner demostró que para tener una buena reproducibilidad el Rf no debe variar más de  $\pm 0.05$ . La variación en los valores de Rf se debe muchas veces a la variación del grosor de una placa a otra, o a variaciones del grosor dentro de la misma placa. El desplazamiento ocurre más rápidamente en una placa delgada que en una capa gruesa.

Grado de humedad en el adsorbente.- La cantidad de humedad de un adsorbente afecta su actividad y ésta se encuentra estrechamente relacionada con la resolución y el Rf.

Hermanek y colaboradores demostraron que la actividad está inversamente relacionada con los valores de Rf, así, cuando la actividad disminuye el Rf aumenta.

Saturación de la cámara.- Una cámara que no está bien saturada con la fase móvil, puede dar lugar a que el solvente se evapore de la superficie de la capa de sílica, lo cual disminuye la velocidad de ascenso de dicho solvente y con esto los valores de Rf aumentan. Hay ocasiones en que este hecho favorece la separación.

Temperatura.- La temperatura está relacionada directamente con los valores de Rf. La temperatura causa un incremento en el Rf debido a la evaporación de los solventes de la superficie de la capa de sílica y se presenta incremento del flujo de la fase móvil sobre la misma, además las temperaturas altas cambian los factores de solubilidad del soluto en la fase móvil al igual que las interacciones entre el adsorbente y la fase móvil.

Efectos de la distancia entre el nivel de la fase móvil y el punto de aplicación. La distancia entre el nivel del solvente al punto de aplicación de la muestra afecta los valores de  $R_f$  dependiendo del adsorbente utilizado, los componentes a separar y los solventes utilizados. Se ha demostrado que cuando se utiliza una fase móvil que consta de dos solventes en la separación de mezclas que contienen componentes de valores de  $R_f$  variables (pequeños y grandes) hay una separación de los componentes de la fase móvil en el adsorbente, lo cual da lugar a que la sustancia de  $R_f$  mayor suba con el disolvente menos polar, mientras que el disolvente de mayor polaridad se adsorbe selectivamente en el adsorbente por lo tanto cuanto mayor sea la distancia que recorre el frente del solvente antes de llegar al punto de aplicación de la muestra, mayor será la separación de los componentes por la fase móvil. Esto resulta muy importante cuando la fase móvil tiene componentes de diferente polaridad, por tal razón la distancia entre el nivel de la fase móvil y el punto de aplicación debe ser estandarizado.

Naturaleza del adsorbente.- Uno de los factores más importantes en la reproducibilidad es la diferencia en el tamaño de partícula que existe entre los adsorbentes fabricados por las diferentes casas comerciales. Esto generalmente afecta el tiempo de desarrollo del cromatograma, pero no afecta grandemente los valores de  $R$ , la resolución en algunas placas será mejor que en otras dependiendo de la naturaleza de los componentes por separar.

pH del adsorbente.- Usualmente los adsorbentes usados en cromatografía de capa delgada tienen una alta actividad y están propensos a adsorber contaminantes de la atmósfera. Es posible encontrar diferencias entre los pH de las sílicas elaboradas por diferentes fabricantes. Dependiendo de la naturaleza de los solutos que se quieran separar, esta contaminación puede tener un efecto decisivo sobre los valores de  $R_f$  y sobre la resolución.

Tamaño de la muestra.- La concentración de la solución y la complejidad del soluto aplicado en la capa puede afectar el  $R_f$  y la resolución, lo cual también afecta la reproducibilidad. La aplicación de gran cantidad de muestra sobre la placa, tiende a saturar la capacidad de la fase móvil o la capacidad lineal del adsorbente. Esto da como resultado zonas o manchas con colas que son difíciles de localizar -- exactamente para la medición del valor de  $R_f$  y de evaluar por cuantificación del tamaño de la mancha.

Los valores de  $R_f$  pueden ser afectados también por el enlace iónico entre los diferentes componentes de la muestra. La atracción o repulsión de los componentes que se encuentran en alta concentración -- puede dar como resultado cambios en los valores de  $R_f$  de otros compuestos.

El solvente empleado en la fase móvil.- De acuerdo a las características de la fase móvil ésta puede emplearse una o varias veces y -- esto depende básicamente de la volatilidad de los solventes utilizados en la mezcla. Por estas razones se recomienda no utilizar la mis -

ma mezcla de solventes para el desarrollo de más de dos cromatopla-  
cas. El ángulo de inclinación entre la placa y el sistema es muy -  
importante ya que determina la velocidad de ascenso del sistema de  
solventes sobre el adsorbente. Las impurezas de los solventes por  
pequeñas que sean pueden alterar los valores de  $R_f$  ya que pueden -  
ocasionar cambios en la polaridad del sistema, para lograr reprodu-  
cibilidad se deben emplear solventes con alto grado de pureza.

## VALIDACION DE METODOS ANALITICOS (13)

La forma de validación de un método analítico dependerá de su futura aplicación, es decir, si éste va a ser utilizado en control de calidad, en pruebas de estabilidad, en análisis de fluidos biológicos - etc.; sin embargo, en todos ellos es recomendable contar con parámetros estadísticos que nos indiquen la exactitud, precisión, especificidad, - linealidad, sesgo, susceptibilidad, límite de detección (sensibilidad) del método que se está evaluando.

A continuación se presentan las definiciones correspondientes a los parámetros antes mencionados.

**Exactitud.**- Concordancia entre un valor determinado experimentalmente y un valor de referencia.

**Precisión.**- Grado de concordancia de mediciones repetidas de una misma propiedad; derivado de la desviación estándar estimada de una serie de mediciones y expresada en términos de repetición y/o reproducibilidad.

**Repetición.**- Precisión de un método expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes desarrolladas por un mismo analista usando el mismo aparato y la misma técnica.

**Reproducibilidad.**- Precisión de un método expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones desarrolladas en diferentes laboratorios usando distintos analistas y equipo.

Linearidad.- Medición del grado en el que la curva de calibración se aproxima a una línea recta o del grado en que la susceptibilidad es constante.

Susceptibilidad.- Relación entre la pendiente de una curva de calibración y la variabilidad de los puntos experimentales.

Especificidad.- Grado en que la medición se debe únicamente a la sustancia por determinar y no a otras sustancias que puedan estar presente en el material por analizar.

Especificidad en estabilidad.- Es el tipo de especificidad en el cual las "otras sustancias" son aquellas que pueden producirse durante el período de almacenamiento del material en condiciones normales o específicas de temperatura, luz, etc.

Sesgo.- Error constante o sistemático en oposición al error debido al azar (exactitud).

Sensibilidad.- (Límite de detección) Menor cantidad detectable del compuesto por analizar.

Las investigaciones biofarmacéuticas y de estabilidad casi invariablemente empiezan con la medición de la concentración del fármaco. Una precondición para delinear conclusiones válidas de tales estudios, es que el procedimiento analítico mida realmente en términos cuantitativos y específicos la sustancia que se desea determinar.

La validez de un procedimiento cuantitativo es juzgada generalmente en base a la exactitud y precisión.



La exactitud, como ya se mencionó, denota el grado al cual determinado valor experimental concuerda con el valor absoluto o verdadero. Actualmente en la determinación de la exactitud se utilizan curvas de calibración y estándares internos.

La exactitud se expresa en términos de error:

$$\% \text{ error} = \frac{\text{Valor verdadero} - \text{Valor experimental}}{\text{Valor verdadero}} \times 100$$

En los análisis biofarmacéuticos o de estudios de estabilidad, un factor que contribuye muy significativamente a errores en las mediciones es la falta de especificidad del método. Este problema se presenta en estudios de biodisponibilidad cuando los metabolitos del fármaco tienen respuestas similares a las del principio activo en el ensayo, y en los estudios de estabilidad cuando los productos de degradación responden en forma similar al principio activo en el ensayo.

Especificidad.- La especificidad se define como el grado en el cual la respuesta analítica se debe a la sustancia que se desea determinar y no a otras sustancias que puedan estar presentes en el material que se analiza.

Nos referimos a especificidad en estabilidad cuando los principios activos se determinan en presencia de sustancias formadas durante el almacenamiento del material, ya sea bajo condiciones normales o bajo condiciones extremas de temperatura, presión, luz, etc.

El efecto de las interacciones del principio activo con los excipientes no puede ser ignorado en la metodología analítica ya que frecuentemente estas interacciones originan valores falsos en las determinaciones cuantitativas.

Problemas de especificidad que presentan algunas técnicas analíticas.

La espectrofotometría directa es ampliamente utilizada en análisis farmacéuticos, aunque generalmente es una técnica que carece de especificidad, ésta puede mejorarse efectuando una separación previa, o bien una reacción con un grupo funcional apropiado, por ejemplo, las reacciones que producen compuestos coloridos que son cuantificados en la región visible del espectro, otras reacciones incrementan las dobles ligaduras conjugadas y pueden ser cuantificadas en la región ultravioleta.

Debido a su sensibilidad limitada, el análisis infrarrojo se utiliza para la identificación de materia prima y ha encontrado muy pocas aplicaciones en la evaluación de la estabilidad.

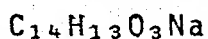
Métodos Cromatográficos: un gran número de métodos utilizados para indicar la estabilidad de productos farmacéuticos incluyen alguna forma de cromatografía, principalmente de gases y de líquidos de alta resolución, las cuales no solamente ofrecen separación, sino que también proveen métodos precisos de cuantificación que pueden ser altamente específicos.

Métodos Microbiológicos: La especificidad de un método microbiológico depende de la actividad de los principios activos y otras sustancias presentes en la formulación sobre el microorganismo de prueba. El método microbiológico se considera específico para estabilidad -- cuando se demuestra que los excipientes y productos de degradación no afectan la respuesta biológica.

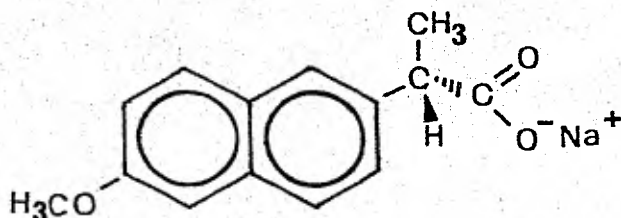
MONOGRAFIA DE LA SAL SODICA DEL  
ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO

Nombres químicos y sinónimos: Sal sódica del ácido (+)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalen acético; Sal sódica del ácido (d)-2-(6-metoxi-2'-naftil) propiónico; Sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -Metil-2-naftil acético; Naproxen sódico.

Fórmula Condensada:



Fórmula Desarrollada:



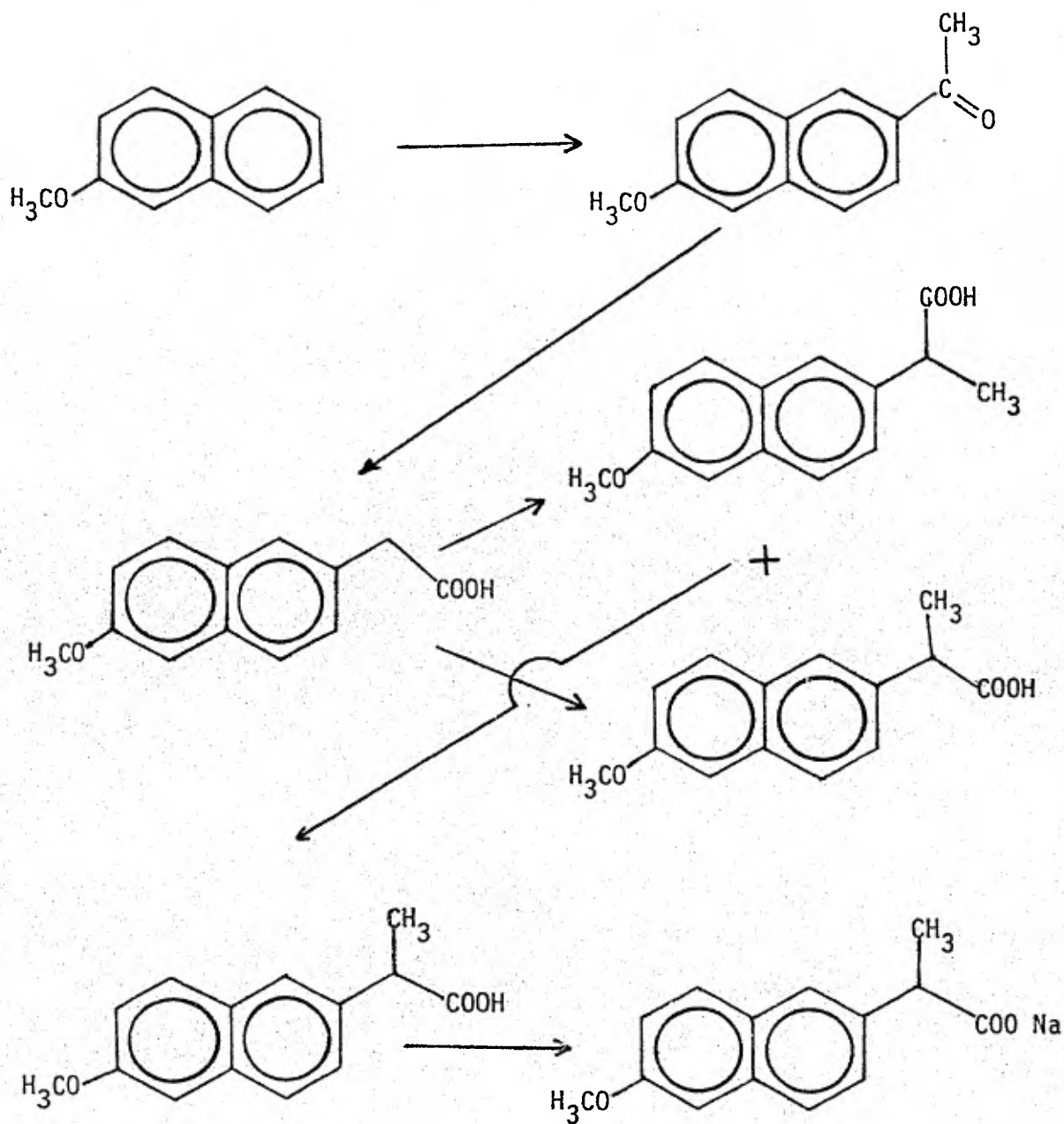
Peso Molecular:

252.25

Descripción.- Polvo cristalino, blanco o ligeramente crema, sabor amargo y picante, sin olor o casi inodoro.

Moderadamente hidrocópico, absorbe un promedio de 1% a 35% de humedad relativa.

SINTESIS



## Solubilidad

Muy soluble en agua y metanol, soluble en etanol, ligeramente soluble en acetona y cloroformo y muy ligeramente soluble en tolueno y benceno.

## Ensayos de Identidad

Temperatura de fusión: Funde a 251-253°C con descomposición.

## Rotación Específica

Una solución al 1% del ácido, presenta una rotación específica de - + 63.0° a + 68.5°. Su rotación como sal sódica en agua a 25°C es aproximadamente - 14°.

## Espectrofotometría de Infrarrojo.

El espectro de absorción al infrarrojo en bromuro de potasio (1:400) presenta los siguientes máximos:

Asignación	Longitud de onda
Eter metílico aromático	1260
Dobles ligaduras aromáticas	1600-1625
Grupos carbonilos (Carboxilatos)	1725

## Espectrofotometría de Ultravioleta

Una solución al 0.002% en solución 1.0N de hidróxido de sodio en metanol, exhibe máximos a: 262, 273, 316 y 330 nm

## Resonancia Magnética nuclear

El espectro de una solución concentrada de la sal sódica usando como pico de referencia el tetrametil silano, presenta los valores siguientes:

Asignación	Frecuencia $\delta$ ppm
- CH - CH <sub>3</sub> (dobletes)	1.50
- O - CH <sub>3</sub>	3.83
- CH - COO (cuarteto)	3.66
Protones aromáticos	7.13 - 7.83

## Ensayos de pureza

Metales pesados: No más de 30 ppm

Sustancias extrañas relacionadas: No más de 2%, no más de 1% del ácido libre.

Pérdidas al secado: Secado a 105°C durante 3 horas en vacío pierde no más de 1% de su peso

Claridad de solución: Una solución al 1% en metanol debe ser clara y libre de materia extraña

pH en solución: El pH de una solución 1:20 en agua debe ser entre 7.5 y 9.0

## Estudios de Estabilidad

1. Estabilidad Acelerada: En condiciones de calor (60°C) y humedad

(79% H.R.) durante 6 semanas, no se presenta descomposición o cambio de apariencia que afecte la estabilidad.

2. Estabilidad a largo plazo: No presenta ningún cambio a temperaturas de 25°, 37° y 45°C por un período de 31 meses.

Farmacodinamia: Tiene propiedades anti-inflamatorias, anti-exudativas, analgésicas y antipiréticas. Se absorbe rápidamente por las vías digestivas y alcanza su nivel plasmático máximo en un lapso de 60 minutos después de ser administrado, su vida media es de 8 a 14 horas aproximadamente. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas con estructura molecular del tipo de las albúminas. (5)

La distribución se hace uniforme a todos los tejidos y no parece depositarse en ningún tejido en particular.

Se excreta principalmente por la orina; 10% de la dosis administrada se elimina en forma intacta, 60% conjugada a proteínas y un 27% en forma de metabolitos biológicamente inactivos. Aproximadamente 1% de la dosis administrada se excreta por las heces. En mujeres lactantes sólo 1% de la dosis se excreta en leche.

Tolerancia.- Es normalmente bien tolerado, aún por pacientes que presentan dispepsia ocasionada por otros fármacos similares. No obstante se han presentado casos de sangrado intestinal durante su administración; debido a esto, cuando se prescriba a pacientes con historia de enfermedades gastrointestinales, el médico debe supervisar cuidadosamente al pa-



ciente. Otros efectos secundarios que se han encontrado durante el tratamiento son: malestar abdominal y epigástrico, cefalea, trombocitopenia - agranulocitosis e ictericia, aunque no han sido relacionadas directamente a la administración del fármaco.

**Contraindicaciones.-** Existe la posibilidad de una reacción cruzada de hipersensibilidad con el ácido acetil salicílico; por esta razón, no deben administrarse a personas a las que este fármaco haya producido síndrome de asma, rinitis o urticaria, también está contraindicado en pacientes con úlcera péptica clínicamente activa. El estado actual de la investigación clínica no permite recomendar su prescripción en el embarazo, en mujeres lactantes y en niños menores de un año.

**Toxicología.-** La  $DL_{50}$  por vía oral ha sido establecida en diferentes especies de animales: en ratas 592 mg/kg; en perros 1100 mg/kg; en ratones 1325 mg/kg, en hamsters 4510 mg/kg.

**Usos:** Es utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.

**Dosis:**

**Adulto:** Dosis inicial 550 mg

Dosis de mantenimiento 275 mg cada 8 horas

**Niños:** En promedio debe ser 10 mg/kg/día

**Conservación:**

En recipientes bien cerrados

## PARTE EXPERIMENTAL

### METODO PARA DETERMINAR LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO POR CROMA- TOGRAFIA DE GASES

El método por cromatografía de gases para determinar este compuesto, consta de 6 etapas principales:

1. Transformación de la sal sódica al ácido libre por hidrólisis ácida.
2. Recuperación del ácido libre por extracción con éter etílico anhidro.
3. Formación del éster metílico del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético (Fig. 9).
4. Recuperación del éster metílico del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético con metanol uvasol.
5. Determinación cromatográfica.
6. Cuantificación.

OBTENCION DEL DERIVADO METILADO DE LA SAL  
SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO

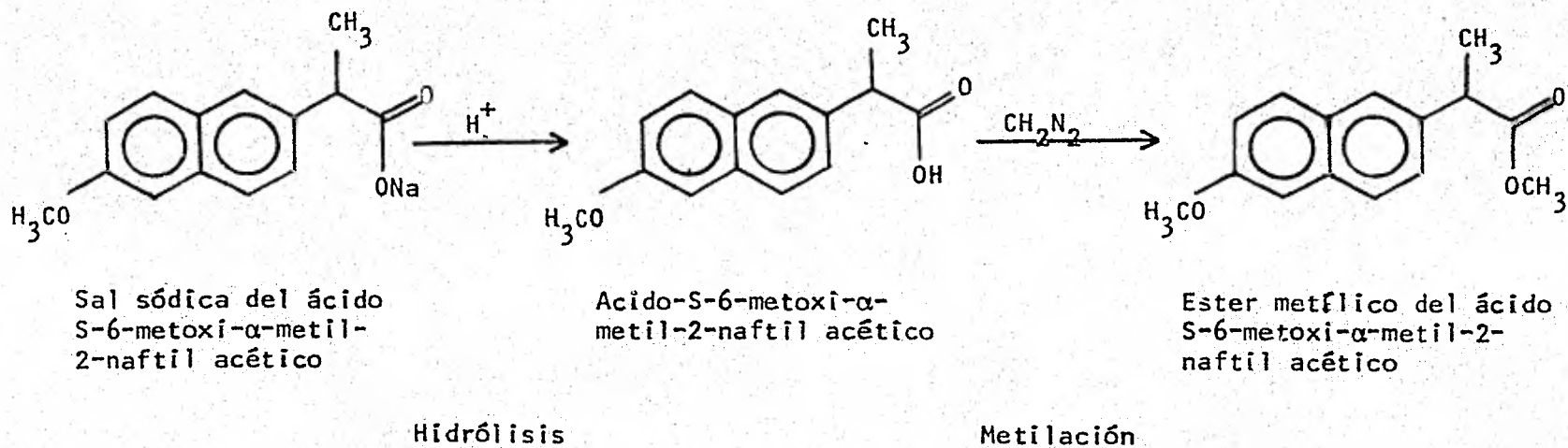


FIGURA NO. 9

## APARATOS Y MATERIALES

- Cromatógrafo de gases HEWLETT PACKARD modelo 7610A, - con procesador de datos HEWLETT PACKARD modelo 3380A, equipado con detector de ionización de flama.
- Columna de vidrio en forma de U, de 6 pies de largo y 3 mm de diámetro interno, empacada con GE-SE-30 al - 3.0% sobre gas chrom Q (80-100 mallas), y acondicionada a 260°C.
- Agitador mecánico super Mixer.
- Plancha de agitación magnética y barra magnética.
- Microjeringa de 10 mcl.
- Tubos de centrifuga de tapón esmerilado de 50 ml de ca pacidad.

## REACTIVOS

- Nitrosometil urea.
- Acido clorhídrico 2 N.
- Hidróxido de potasio R.A.
- Metanol grado analítico y uvasol\*

- Eter etílico anhidro R.A.
- Sulfato de sodio anhidro R.A.
- Solución de hidróxido de sodio al 50%.
- \* Uvasol es una marca registrada de Merck alemana.

#### PREPARACION DE SOLUCIONES Y REACTIVOS

- SOLUCION DE DIAZOMETANO (cantidad necesaria para 4 - muestras).

Pesar con exactitud 0.425 g de nitroso-metil-urea - (reactivo cancerígeno), mezclar en una cápsula de porce lana, hielo y cloruro de sodio, colocar la cápsula sobre una plancha de agitación magnética; introducir en el sistema refrigerante un matraz Erlenmeyer provisto de una barra magnética, medir 5 ml de éter y transferirlos al matraz, adicionar 1.25 ml de solución de hidróxido de sodio al 50%. Mantener el baño a  $-5^{\circ}\text{C} \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ , - adicionar el nitroso-metil-urea y agitar de 10 a 15 minutos y mantener la temperatura en este rango. Decantar la solución de diazometano a un matraz Erlenmeyer con lentejas de hidróxido de potasio.

La solución de diazometano tiene un color característico y deberá utilizarse inmediatamente después de preparada.

- SOLUCION DE REFERENCIA EXTERNA ( A ).

Preparar una solución de ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético a una concentración de 0.5 mg/ml en metanol R.A.

- SOLUCION DE REFERENCIA INTERNA ( B ).

Preparar una solución de ácido 6-metoxi- $\beta$ -naftoico a una concentración de 0.5 mg/ml en metanol R.A.

- SOLUCION PROBLEMA

Preparar soluciones conteniendo 0.5 mg/ml de la sal sódica del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético en metanol R.A. partiendo de la materia prima, solución al 5%, cápsulas de 275 mg, tabletas de 100 mg y polvo para suspensión al 10.86%.

#### PROCEDIMIENTO

- PREPARACION DEL ESTANDAR EXTERNO.

Medir 1 ml de la solución de referencia externa de la sal sódica del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético (sol. A) y 1 ml de solución de referencia interna (sol. B) en un tubo de 50 ml con tapón esmerilado, agi--

tar un minuto en mixer y evaporar en baño maría con ayuda de una corriente de nitrógeno.

- PREPARACION DE LAS MUESTRAS PROBLEMA.

Medir 1 ml de la solución de referencia interna (sol B), de la solución problema y 0.5 ml de ácido clorhídrico - 2.0 N, y adicionar a tubos de 50 ml con tapón esmerilado, agitar durante un minuto con mixer, medir el pH (debe ser menor de 3.0 unidades), añadir 15 ml de agua destilada y extraer dos veces con 15 ml de éter etílico, secar la fase etérea sobre sulfato de sodio anhidro y lavar con 5 ml de éter etílico, evaporar en baño maría con ayuda de una corriente de nitrógeno.

Al residuo de los tubos de las soluciones problema y estándar externo, adicionarles 1 ml de la solución de diazometano y agitar en mixer durante un minuto, dejar reposar 15 minutos, evaporar el exceso de diazometano con ayuda de una corriente de nitrógeno y calentar en baño maría hasta sequedad, agregar 1 ml de metanol uvasol para reconstituir.

### CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO

Inyectar 5 mcl de las soluciones problema y referencia ex-

terna en el cromatógrafo de gases, acondicionado de la siguiente manera:

	Temperaturas
Horno	165°C
Inyector	210°C
Detector	192°C
Atenuación	128
Rango	10 <sup>2</sup>
Flujo de aire	450 ml/min.
Flujo de hidrógeno	48 ml/min.
Flujo de nitrógeno	25 ml/min.

#### CUANTIFICACION

Calcular la cantidad de la sal sódica del ácido S-6-me toxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético presente en la materia prima o problema, utilizando las siguientes fórmulas:

$$\frac{ASE}{ASI} = ARSE$$

$$\frac{AP}{ASI} = ARP$$



$\frac{ARP}{ARSE} \times CSE \times \frac{PM}{PF} = \text{mg de ácido S-6-metoxi-}\alpha\text{-metil-2-naftil}$   
acético por F.F. (tabletas, cápsulas, pol  
vo para suspensión y solución al 5%).

mg de sal sódica del ácido  
S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil  
acético =

mg de ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -  
metil-2-naftil acético en la  
F.F. x factor.

donde:

ASE = área del estandar externo

ASI = área del estandar interno

AP = área del problema

ARP = área relativa del problema

ARSE = área relativa del estandar externo

CSE = concentración estandar externo en mg/ml

PF = peso promedio de la forma farmacéutica

PM = peso de la muestra

$$\text{FACTOR} = F = \frac{\text{PM sal sódica}}{\text{PM ácido libre}} = 1.1$$

- VALORACION ESTADISTICA DE LOS METODOS (14)

La precisión y exactitud de los métodos para determinar la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético por cromatografía de gases y capa delgada, fueron obtenidas estadísticamente de acuerdo a las siguientes fórmulas matemáticas:

EXACTITUD

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

$$S = \sqrt{\frac{SSx}{n}}$$

$$SSx = \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}$$

$$Sx = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$LC_{95\%} = \bar{X} \pm t_{95\%} Sx$$

$$t_{95\%, n-1}$$

PRECISION

$$\bar{x}, S, LC_{95\%} \text{ y } CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$$

LINEARIDAD

Pendiente:

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

x = conc. adicionada

y = conc. adicionada

ordenada al origen  $b = y - mx$  ;  $y = mx + b$

COEFICIENTE DE CORRELACION:

$$r = \frac{S_x}{S_y} m$$

$$S_y = \sqrt{\frac{SS_y}{n-1}}$$

$$SS_y = \sum y^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

PRECISION Y EXACTITUD

A continuación, se presentan los promedios de los resultados obtenidos al efectuar 25 recobros de la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético como materia prima, en 5 concentraciones diferentes, con el método de cromatografía de gases propuesto.

No. muestras	mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
5	0.5	0.680	136.00
5	1.5	1.475	98.33
5	2.5	2.435	97.40
5	3.5	3.410	97.42
5	4.5	4.450	98.88

cuadro # 1

PARAMETROS ESTADISTICOS: desviación estándar = 1.847  
 error estándar = 0.413  
 IC<sub>95%</sub> = 0.863  
 LSC = 100.8630  
 LIC = 99.136

NOTA: Los cálculos estadísticos, se efectuaron considerando las concentraciones de 1.5 a 4.5 mcg ; solamente por considerar que los resultados de la concentración de 0.5 mcg no son confiables.

#### LINEARIDAD DEL METODO

Con el objeto de determinar si la relación entre los mcg adicionados y los mcg recuperados es lineal, se hicieron determinaciones en muestras con diferentes concentraciones de sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético (materia prima).

Las concentraciones utilizadas son de 0.5, 1.5, 2.5, 3.5 y 4.5 mcg/ml; los resultados se muestran en la Fig. 10.

Comprobada la exactitud, precisión y linealidad del método en la materia prima, se hizo lo correspondiente con las cuatro formas farmacéuticas (solución al 5%, polvo para suspensión al 10.86%, tabletas 100 mg y cápsulas 275 mg), utilizando placebos del activo en cada formulación, a los cuales se les adicionó una cantidad conocida del principio activo.

Los resultados se muestran en los cuadros 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Las figuras 11 y 12 nos muestran la linealidad de las cuatro formas farmacéuticas.

La evaluación estadística del método por cromatografía de gases, en las cuatro formas farmacéuticas, se presenta en el cuadro # 6.

Las figuras 13 y 14 nos muestran cromatogramas de:

- Estandar interno (ácido 6-metoxi- $\beta$ -naftóico).
- Ester metílico del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético.
- Solución problema (mezcla de estandar interno y éster metílico del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético).
- Solución blanco.

LINEARIDAD DEL METODO PARA LA DETERMINACION DE LA  
 SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO  
 POR CROMATOGRAFIA DE GASES. (MATERIA PRIMA)

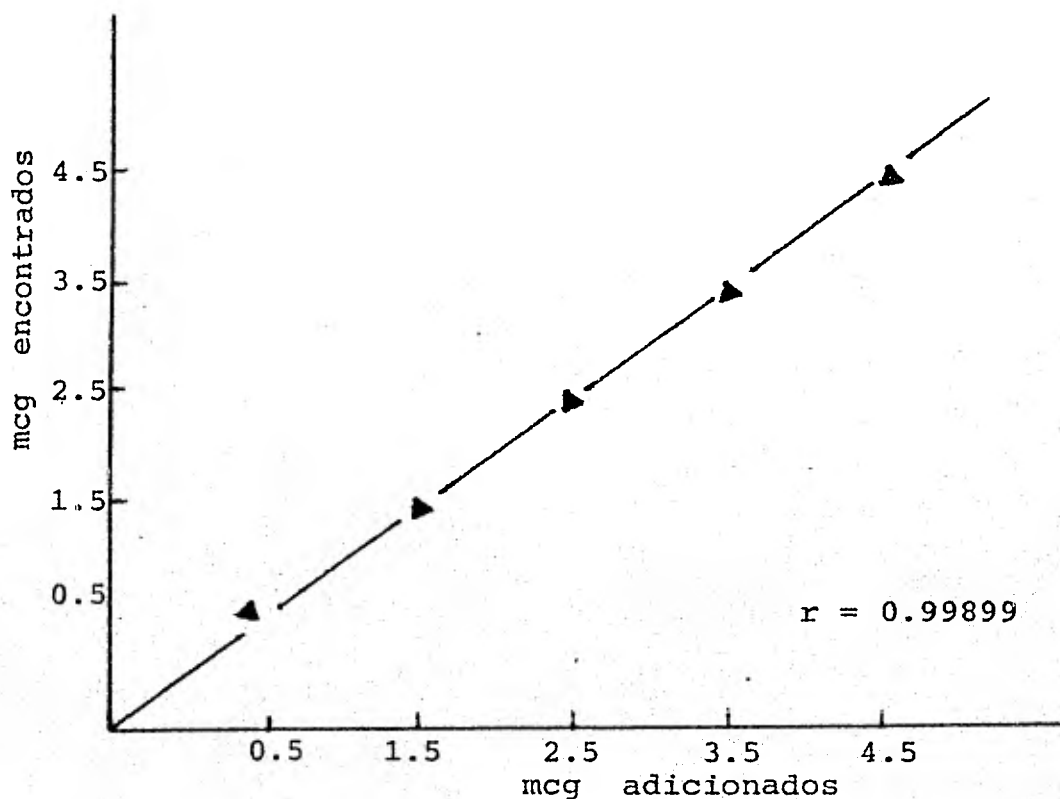


Figura 10

mcg adicionados	mcg encontrados	% recuperado	No. de muestras
0.5	0.685	137.00	3
1.5	1.560	104.00	3
2.5	2.550	102.00	3
3.5	3.460	98.86	3
4.5	4.300	95.56	3

ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE GASES EN SOLU-  
 CION AL 5%.

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
2.0	2.020	101.00
2.0	2.035	101.75
2.0	2.035	101.75
2.0	2.000	102.50
2.5	2.195	98.80
2.5	2.450	98.10
2.5	2.450	98.10
2.5	2.495	98.80
3.0	2.935	97.90
3.0	2.985	99.66
3.0	3.005	100.16
3.0	3.105	103.50
3.5	3.545	101.30
3.5	3.525	100.70
3.5	3.570	102.00
3.5	3.460	98.80

$\bar{X} = 100.426$

S = 1.67

$S\bar{X} = 0.41$

CV = 1.66

$LC_{95\%} = 100.426 \pm 0.885$

cuadro # 2



ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE GASES EN POLVO  
 PARA SUSPENSION 10.86%.

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
2.0	1.985	99.25
2.0	1.975	93.75
2.0	1.940	97.22
2.0	2.005	100.20
2.5	2.450	98.00
2.5	2.425	97.00
2.5	2.550	102.00
2.5	2.400	97.66
3.0	2.945	98.17
3.0	3.025	100.85
3.0	2.940	98.00
3.0	3.050	101.75
3.5	3.401	97.96
3.5	3.435	98.20
3.5	3.375	97.80
3.5	3.325	95.00

$\bar{X} = 98.85$

$S = 1.85$

$S\bar{x} = 0.46$

CV = 1.87

$LC_{95\%} = 98.85 \pm 0.98$

cuadro # 3

ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE GASES EN TABLE

TAS DE 100 mg

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
2.0	2.020	101.22
2.0	1.940	97.13
2.0	1.965	98.15
2.0	1.935	96.80
2.5	2.455	98.16
2.5	2.435	97.50
2.5	2.450	98.00
2.5	2.485	99.40
3.0	2.935	97.80
3.0	2.945	98.20
3.0	3.010	100.40
3.0	2.765	92.20
3.5	3.535	100.50
3.5	3.485	99.60
3.5	3.450	98.70
3.5	3.580	102.40

$$\bar{X} = 98.60$$

$$S = 1.62$$

$$S\bar{X} = 0.420$$

$$CV = 1.643$$

$$LC_{95\%} = 98.60 \pm 0.893$$

cuadro # 4

ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE GASES EN CAPSU

LAS 275 mg

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
2.0	1.950	98.130
2.0	2.050	102.60
2.0	1.970	98.55
2.0	2.020	101.03
2.5	2.475	99.00
2.5	2.450	98.00
2.5	2.490	99.60
2.5	2.465	98.60
3.0	2.955	98.60
3.0	2.980	99.30
3.0	2.980	99.30
3.0	2.955	98.60
3.5	3.545	101.40
3.5	3.455	98.80
3.5	3.570	102.10
3.5	3.465	99.00

$\bar{X} = 99.54$

$S = 1.467$

$S\bar{X} = 0.379$

CV = 1.47

$LC_{95\%} = 99.54 \pm 0.807$

cuadro # 5

Comparación de los Parámetros Estadísticos obtenidos con el método por Cromatografía de Gases para la determinación de la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil 2-naftil acético en 4 formas farmacéuticas.

Parámetro Estadístico	Solución al 5%	Cápsulas 275 mg	Tabletas 100 mg	Polvo para suspensión al 10.86%
$\bar{X}$	100.426	99.54	98.600	98.850
S	1.670	1.467	1.620	1.850
$S\bar{X}$	0.410	0.379	0.420	0.460
LC <sub>95%</sub>	100.426 $\pm$ 0.885	99.54 $\pm$ 0.807	98.60 $\pm$ 0.893	98.85 $\pm$ 0.980
C.V.	1.660	1.470	1.640	1.870

cuadro # 6

Los resultados estadísticos obtenidos al evaluar el método en las 4 formas farmacéuticas demuestran que el método es exacto y preciso.

Resultados obtenidos al efectuar la Linearidad para el método por Cromatografía de Gases en la determinación de la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético en 4 formas farmacéuticas.

Forma Farmacéutica	mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado	No. de muestras
Tableta 100 mg	2.0	1.950	97.50	4
	2.5	2.365	94.80	4
	3.0	2.900	96.67	4
Cápsula 275 mg	2.0	1.975	99.07	4
	2.5	2.400	96.00	4
	3.0	2.850	95.00	4
Polvo para suspensión 10.86%	2.0	1.975	98.75	4
	2.5	2.400	96.00	4
	3.0	2.910	97.00	4
Solución al 5%	2.0	2.035	101.75	4
	2.5	2.470	98.80	4
	3.0	2.975	99.16	4

cuadro # 7

Los resultados obtenidos demuestran que el método es Lineal en las 4 formas farmacéuticas.

Linearidad del método para la determinación de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético por Cromatografía de Gases en Polvo para Suspensión 10.85% y Solución al 5%.

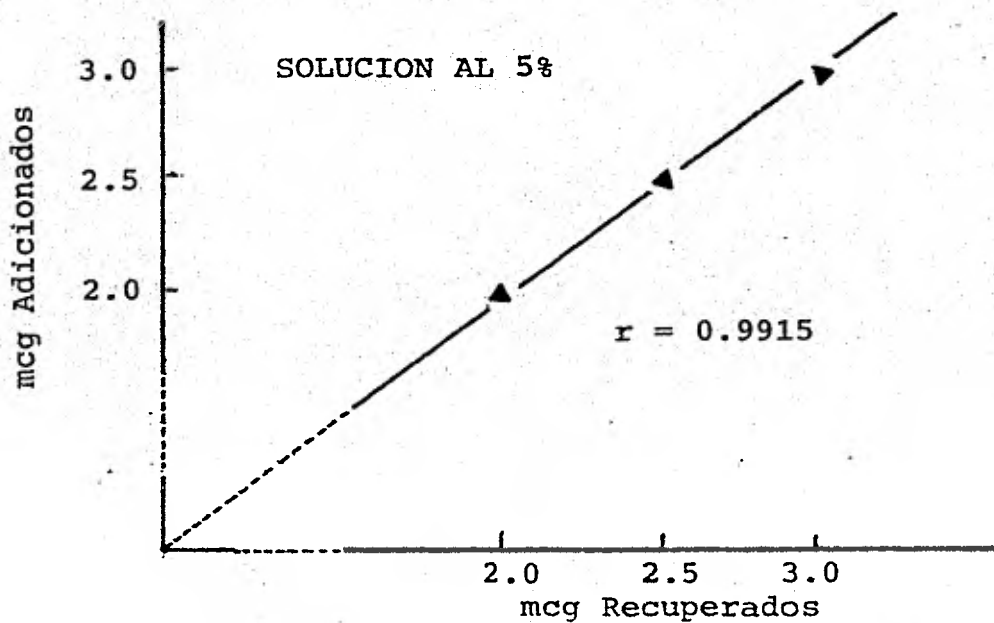
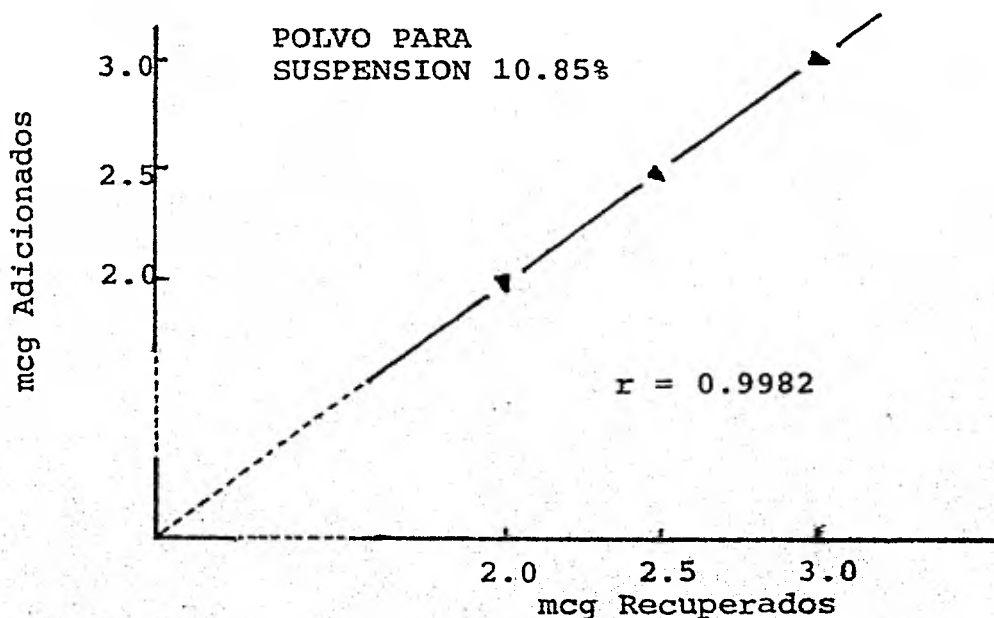


Figura 11

Linearidad del método para la determinación de la sal -  
sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético por Cro-  
matografía de Gases en Tabletetas 100 mg, y Cápsulas 275 mg.

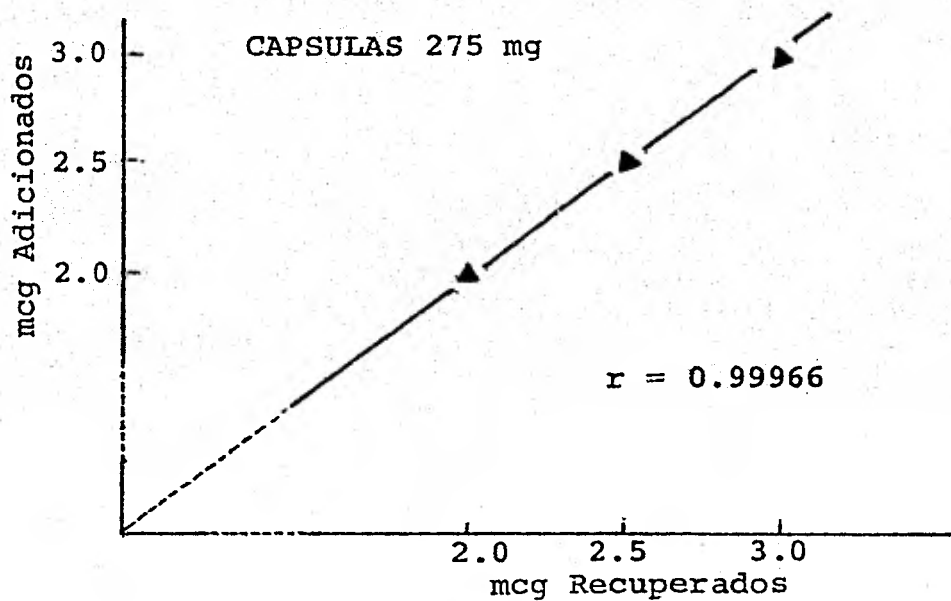
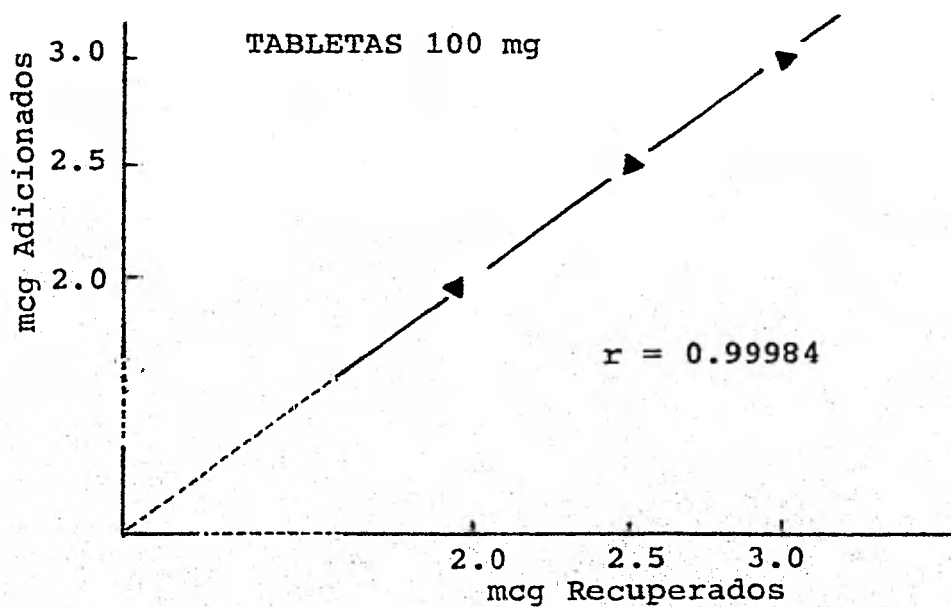
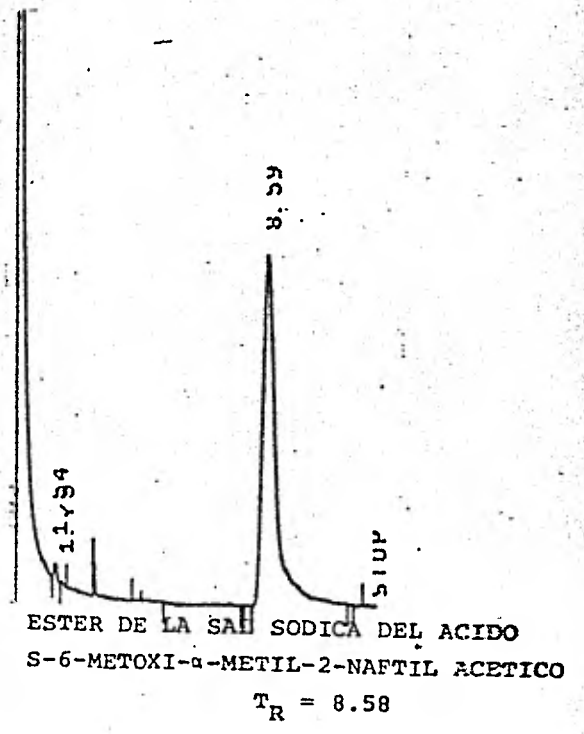
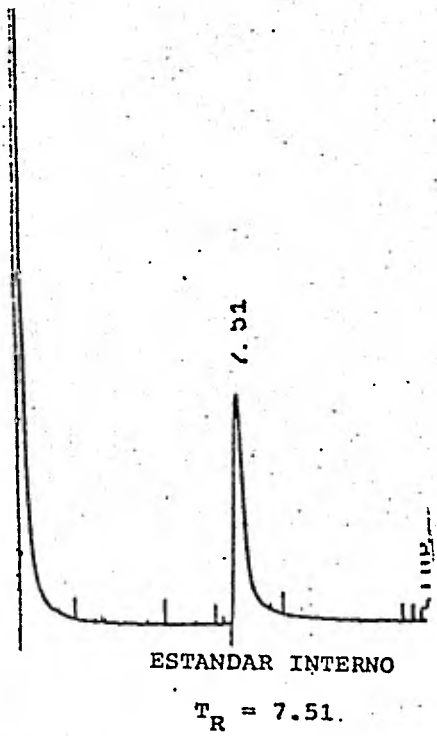
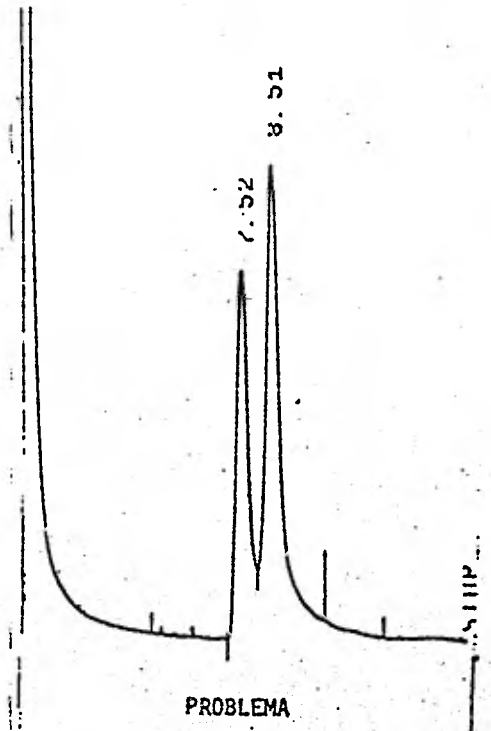
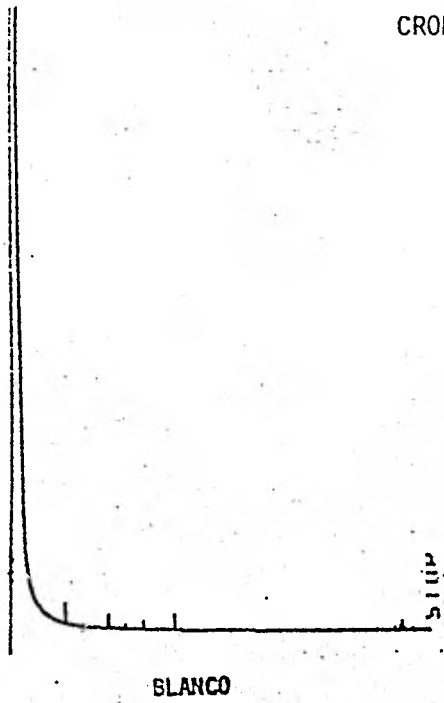


Figura 12

CROMATOGRAMAS



Figuras 13 y 14



METODO PARA DETERMINAR LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6  
METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO POR CROMATOLOGRAFIA  
DE CAPA DELGADA

El método utilizado consta de tres etapas principales:

1. Separación del principio activo por cromatografía de -  
placa.
2. Determinación espectrofotométrica del principio activo  
contenido en la muestra.
3. Estimación cuantitativa mediante la relación con un es-  
tandar de concentración conocida.

EQUIPO Y MATERIALES

- Placas de vidrio de 20 x 20 cm, recubiertas con sílica -  
gel GF<sub>254</sub> (MERCK).
- Cámara para cromatografía de capa delgada (30 x 28 x -  
9 cm).
- Gabinete oscuro equipado con lámpara de luz ultraviole-  
ta de 254 nm.
- Microjeringa de 50 mcl de capacidad (HAMILTON).
- Agitador mecánico Super Mixer (LAB LINE INST).

- Centrifuga (MSE).
- Espectrofotómetro UNICAM SP-800 equipado con celdas de -  
1 cm.

#### REACTIVOS

- Metanol R.A. y Uvasol
- Sistema de Solventes: cloroformo:hexano:tetrahidrofurano:ac. acético (60:30:10:1).
- Solución de Referencia (A).

Preparar una solución de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético, a una concentración de -  
4 mg/ml en Metanol R.A.

- Solución Problema

Preparar soluciones conteniendo 5 mg/ml de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético en Metanol R.A., partiendo de la Solución al 5%, Cápsulas de 275 mg, Tabletetas de 100 mg y Polvo para Suspensión al 10.86%.

### Preparación de Muestras:

Solución al 5%. - Homogeneizar la muestra y tomar con una pipeta volumétrica 1 ml de solución al 5% y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 10 ml y llevar al aforo con metanol R.A. concentración  $\pm$  5 mg/ml.

Cápsula de 275 mg/317 mg. - Pesar 20 cápsulas y obtener el peso promedio. Moler el granulado en un mortero hasta tener un polvo fino y uniforme, pesar 57.637 mg del polvo en un matraz aforado de 10 ml, disolver y llevar al aforo con metanol R.A. concentración  $\pm$  5 mg/ml.

Tabletas 100 mg/210 mg. - Pesar 20 tabletas y obtener el peso promedio. Moler las tabletas en un mortero hasta tener un polvo fino y uniforme. Pesar 105 mg de este polvo en un matraz aforado de 10 ml, disolver y llevar al aforo con metanol R.A. concentración  $\pm$  5 mg/ml.

Polvo para Suspensión 10.86%. - Mezclar la muestra y pesar 20 g del polvo, moler en un mortero hasta tener un polvo fino y uniforme. Pesar 460.41 mg del polvo en un matraz aforado de 10 ml, disolver y llevar al aforo con metanol R.A. concentración  $\pm$  5 mg/ml.

## PROCEDIMIENTO

En una placa de 20 x 20 cm dividida en cinco carriles de aproximadamente 3.7 cm de ancho, aplicar por duplicado 50 mcl de la solución problema y 50 mcl también por duplicado de la Solución Tipo; dejar un carril sin aplicar.

Colocar la placa en una cámara para cromatografía, forrada interiormente con papel filtro y saturada con el sistema de solventes cloroformo:texano:tetrahidrofurano:ácido acético 60:30:10:1; dejar ascender el solvente 16 cm arriba del punto de aplicación, sacar la placa de la cámara y dejar evaporar los solventes; observar la placa en el gabinete obscuro bajo una fuente de luz ultravioleta de 254 nm, y marcar las zonas que de acuerdo a la muestra correspondan a la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético, ( $R_f \pm 0.30$  de acuerdo al estandar de Referencia).  
Transferir cuantitativamente las porciones de sílica a los tubos de ensaye de 15 ml y transferir también una porción de sílica, del carril no aplicado, de  $R_f$  semejante al de las muestras; adicionar 5 ml de metanol a cada tubo; agitar en mixer 30 segundos y centrifugar a 2 500 rpm durante 10 minutos.

Determinar las absorbancias de las soluciones tipo y problema en celdas de 1 cm de paso de luz, en un espectrofo

tómetro a una longitud de onda de 278 nm.

### CALCULOS

Calcular la cantidad de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi-α-Metil-2-Naftil Acético en las cuatro formas farmacéuticas con la siguiente fórmula:

$$\frac{AP}{AS} \times \frac{PS}{10} \times 50 \times \frac{PF}{PM} \times 10 \times \frac{1}{50} = \text{mg. de sal sódica del ácido S-6-Metoxi-}\alpha\text{-Metil-2-Naftil Acético/F. F.}$$

DONDE:

AP = Absorbancia del problema a 278 nm.

AS = Absorbancia del estandar a 278 nm.

PS = Peso del estándar.

PF = Peso promedio de la F.F. (tableta, cápsula, solución al 5% y polvo para suspensión).

PM = Peso de la muestra.

Evaluación Estadística del método por cromatografía de capa delgada.

Los resultados de la Evaluación Estadística del método por Cromatografía de Capa Delgada en las cuatro formas farmacéuticas se aprecian en los cuadros 8, 9, 10 y 11.

ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA -  
 (CAPSULAS 275 mg)

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
50	51.6	103.00
50	50.0	100.00
50	51.35	102.70
50	51.25	102.50
150	144.00	98.00
150	144.90	98.30
150	145.35	96.90
150	146.25	97.50
250	244.5	97.80
250	246.5	98.60
250	247.5	99.00
250	246.0	98.40
350	346.50	99.00
350	344.95	98.57
350	349.00	99.71
350	344.95	98.57

$$\bar{X} = 99.47$$

$$S = 1.88$$

$$S\bar{x} = 0.47$$

$$CV = 1.89$$

$$LC_{95\%} = 99.47 \pm 0.99$$

cuadro # 8

ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA -  
 (TABLETAS 100 mg)

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
50	50.75	101.50
50	49.00	98.00
50	48.75	97.50
50	51.00	102.00
150	151.7	101.33
150	150.95	100.66
150	150.90	100.60
150	150.90	100.60
250	254.5	101.80
250	253.0	101.20
250	246.5	98.60
250	246.5	98.60
350	341.25	97.50
350	344.00	98.20
350	341.25	97.50
350	341.25	97.50

$\bar{X} = 99.2$

$S = 1.71$

$S\bar{X} = 0.43$

CV = 1.72

$LC_{95\%} = 99.2 \pm 0.91$

cuadro # 9



ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFU  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA -  
 (SOLUCION AL 5%)

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
50	49.0	98.00
50	50.5	101.00
50	49.15	98.30
50	49.50	99.00
150	147.45	98.30
150	148.50	99.00
150	147.45	98.30
150	148.50	99.00
250	245.75	98.30
250	245.00	98.00
250	247.75	99.10
250	247.75	99.10
350	343.0	98.00
350	344.05	98.30
350	349.0	99.72
350	344.05	98.30

$\bar{X} = 98.73$

$S = 1.59$

$S\bar{X} = 0.398$

$CV = 1.61$

$LC_{95\%} = 98.73 \pm 0.8435$

cuadro # 10

ANALISIS ESTADISTICO DEL METODO PARA DETERMINAR  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAF  
 TIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA -  
 (POLVO PARA SUSPENSION 10.86%)

mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado
50	50.50	101.00
50	49.25	98.50
50	51.00	102.00
50	51.5	103.00
150	148.5	99.00
150	150.0	100.00
150	150.0	100.00
150	153.0	102.00
250	246.5	98.60
250	245.0	98.80
250	247.0	98.80
250	245.0	98.00
350	343.0	98.00
350	343.0	98.00
350	348.95	99.70
350	344.0	98.30

$\bar{X} = 99.83$   
 CV = 1.783

S = 1.78  
 $S\bar{X} = 0.44$   
 $LC_{95\%} = 99.83 \pm 0.94$

cuadro # 11

Los resultados de la evaluación estadística del método para determinar la sal sódica del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético por cromatografía de capa delgada en las cuatro formulaciones se presenta en el cuadro #12.

Comparación de los Parámetros Estadísticos obtenidos en la determinación de - la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético en cuatro formas farmacéuticas, con el método de cromatografía de capa delgada.

Parámetro Estadístico	Solución al 5%	Cápsulas 275 mg	Tabletas 100 mg	Polvo para suspensión al 10.86%
$\bar{X}$	98.73	99.47	99.20	99.83
S	1.59	1.88	1.71	1.78
$\bar{Sx}$	0.398	0.47	0.43	0.44
LC <sub>95%</sub>	98.73 $\pm$ 0.8435	99.45 $\pm$ 0.99	99.20 $\pm$ 91	99.83 $\pm$ 0.94
C.V.	1.61	1.89	1.72	1.78

cuadro # 12

Los Parámetros Estadísticos obtenidos demuestran que el método puede ser utilizado en la determinación de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético de las cuatro formulaciones.

## LINEARIDAD DEL METODO

Con el objeto de comprobar si la relación de mcg adicionados y los mcg. recuperados es lineal, se hicieron determinaciones de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil 2-Naftil Acético adicionada a placebos de las cuatro formas farmacéuticas. Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro # 13 y Figuras 15 y 16.

Resultados del estudio de Linearidad del método por cromatografía de capa delgada en la determinación de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil - Acético en cuatro formas farmacéuticas.

Forma Farmacéutica	mcg adicionados	mcg recuperados	% recuperado	No. de muestras
Tableta 100 mg	50	49.85	99.70	4
	150	151.10	100.73	4
	250	250.10	100.05	4
	350	341.90	97.69	4
Cápsula 275 mg	50	51.50	103.00	4
	150	145.85	97.25	4
	250	246.10	98.45	4
	350	349.48	98.95	4
Polvo para suspensión al 10.86%	50	50.55	101.10	4
	150	150.35	100.08	4
	250	245.85	98.35	4
	350	344.75	98.50	4
Solución al 5%	50	49.50	99.00	4
	150	148.00	98.60	4
	250	241.50	98.60	4
	350	246.43	98.58	4

cuadro # 13

Los resultados obtenidos demuestran que el método es Lineal en las cuatro - formas farmacéuticas.

LINEARIDAD DEL METODO PARA LA DETERMINACION DE LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTILACETICO POR - CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA EN SOLUCION AL 5% Y POLVO PARA SUSPENSION 10.86%

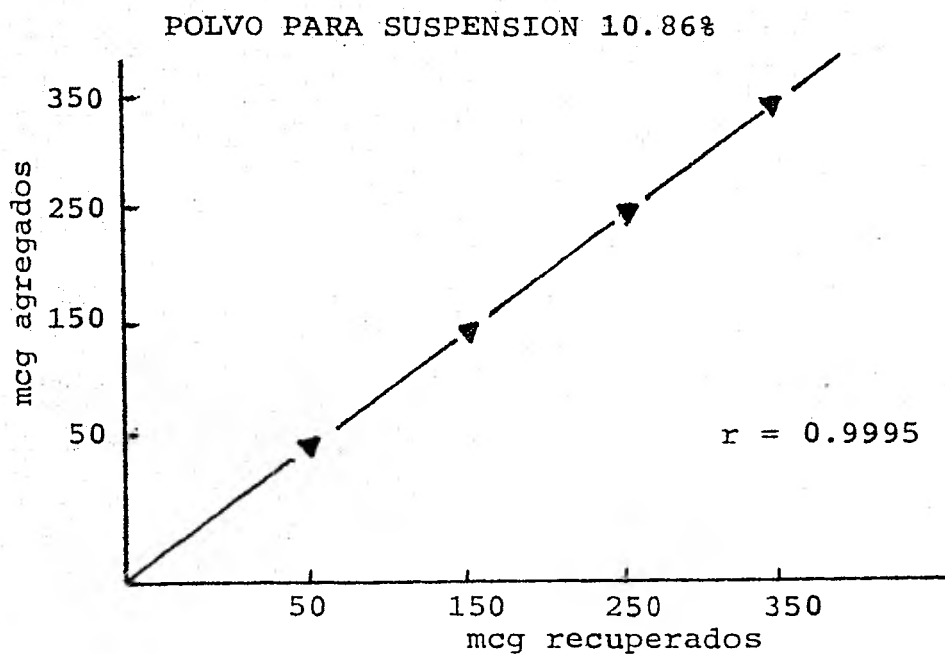
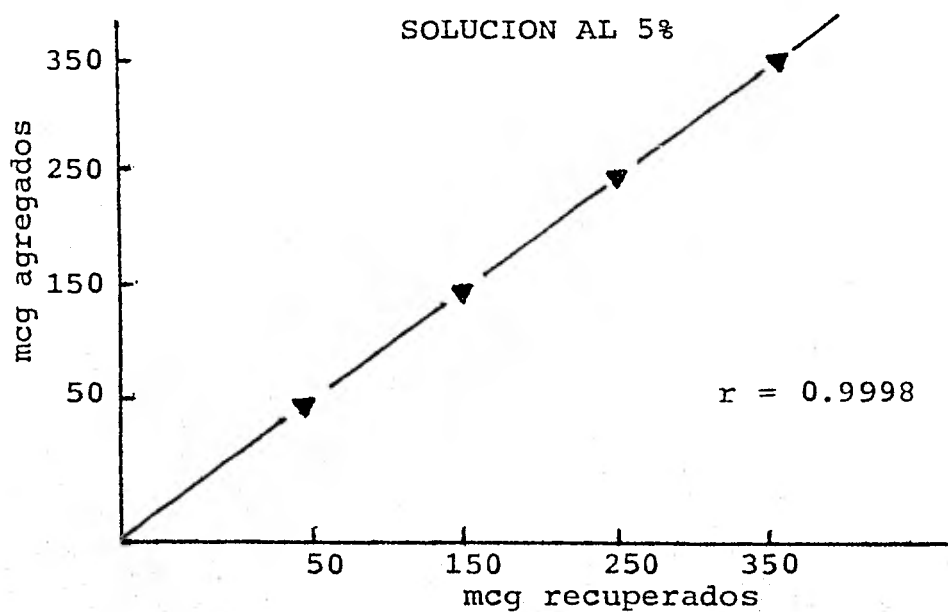


Figura 15

LINEARIDAD DEL METODO PARA LA DETERMINACION DE LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA EN CAPSULAS 275 mg Y TABLETAS 100 mg.

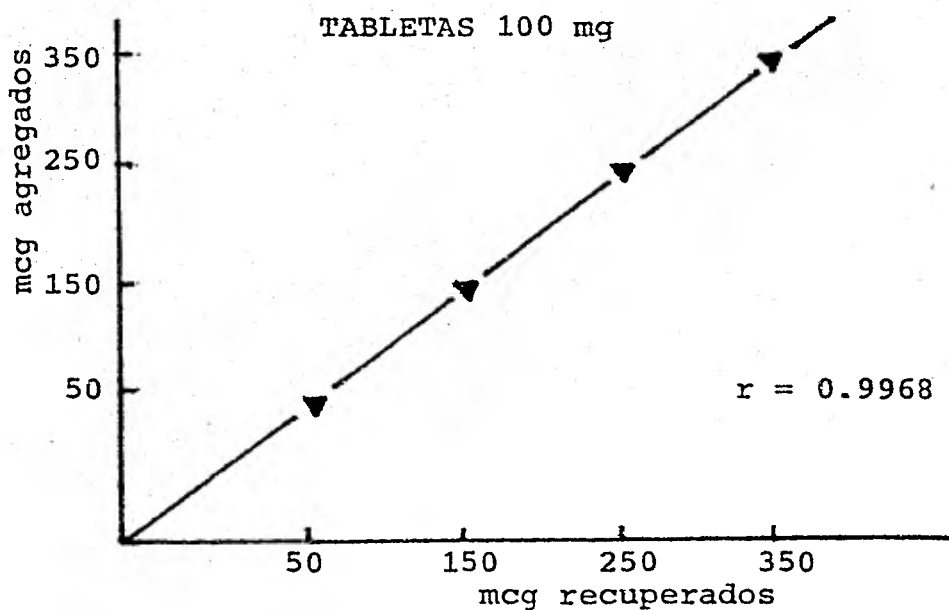
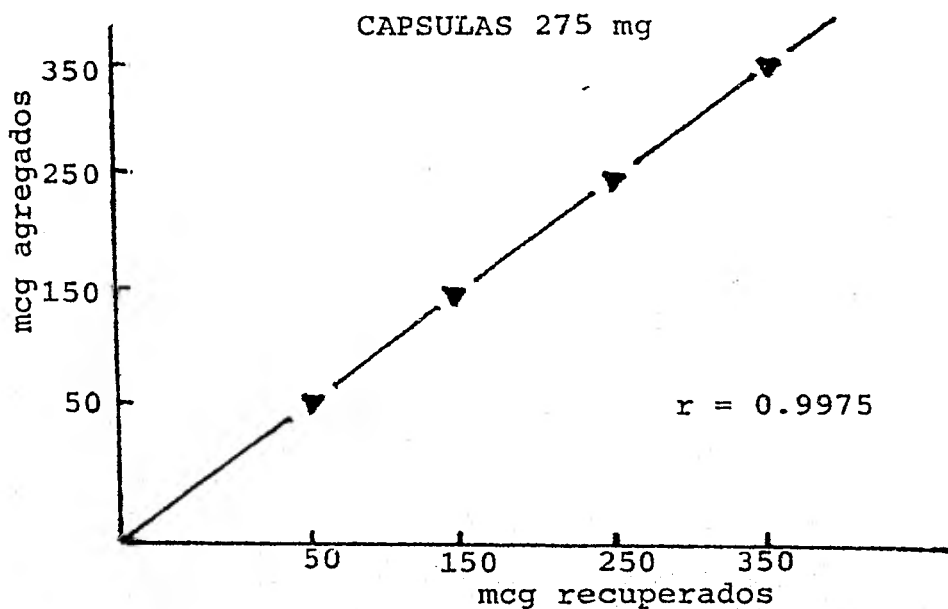


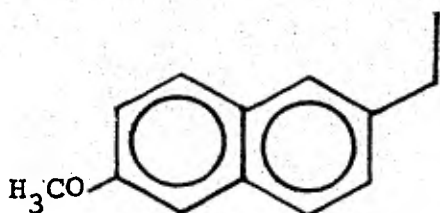
Figura 16



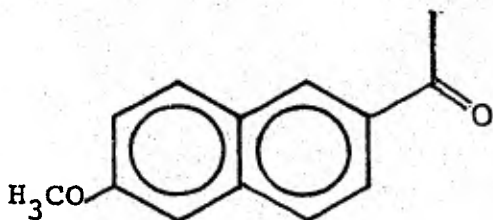
## ESPECIFICIDAD

Estudios anteriores sobre la estabilidad de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético, demostraron que este producto es estable a temperaturas que varían de 37 a 80°C, sin embargo se ha visto que es inestable física y químicamente a la luz. Esta degradación da origen a tres subproductos, los cuales han sido aislados e identificados.

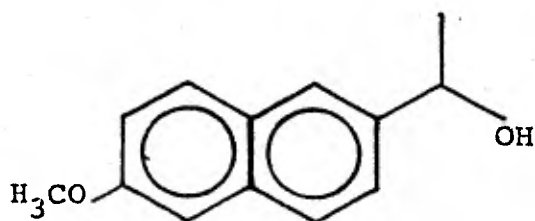
La estructura química de estos tres compuestos se presentan en la Figura 17.



2-ETIL-6-METOXINAFTALENO



2-ACETIL-6-METOXINAFTALENO



1(6'-METOXI-NAFTIL-2') ETANOL

Figura 17

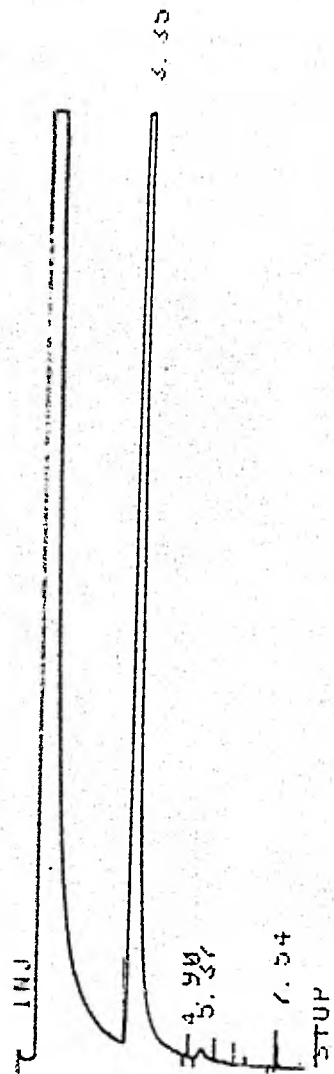
Para demostrar la especificidad del método por cromatografía de gases se prepararon soluciones de cada uno de los productos de degradación a una concentración de 0.5 - mg/ml, estas soluciones fueron tratadas siguiendo el método descrito anteriormente.

Se aplicó el método completo para igualar condiciones, aún cuando sabemos que los productos de degradación no se van a metilar, por no poseer su molécula un hidrógeno ácido que inicie la reacción de metilación con diazometano.

Se inyectaron las soluciones de los productos de degradación en el cromatografo de gases, obteniéndose señales con tiempo de retención diferentes a las del estándar interno, estándar externo y el éster del ácido s-6-metoxi  $\alpha$ -metil-2-naftil acético (Cromatogramas I, II, III y IV). El cuadro # 14 muestra los tiempos de retención de los diferentes productos.

De esta manera se demostró la especificidad del método para la determinación de la sal sódica del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético como materia prima.

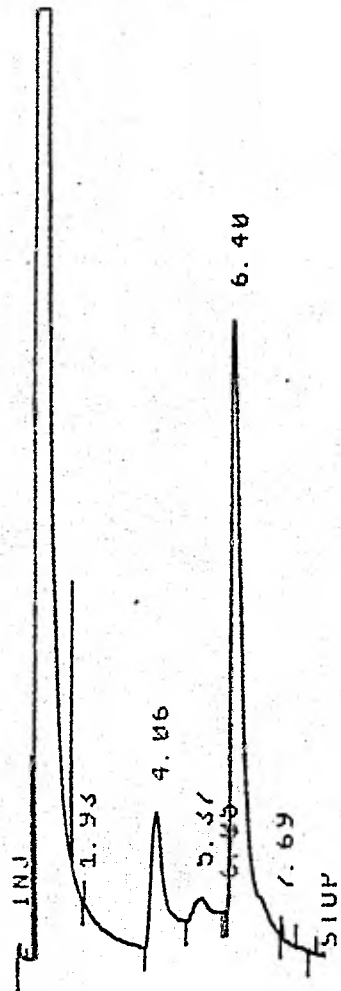
CROMATOGRAMAS



2-Etil-6-Metoxi Naftaleno

$T_R = 3.39$

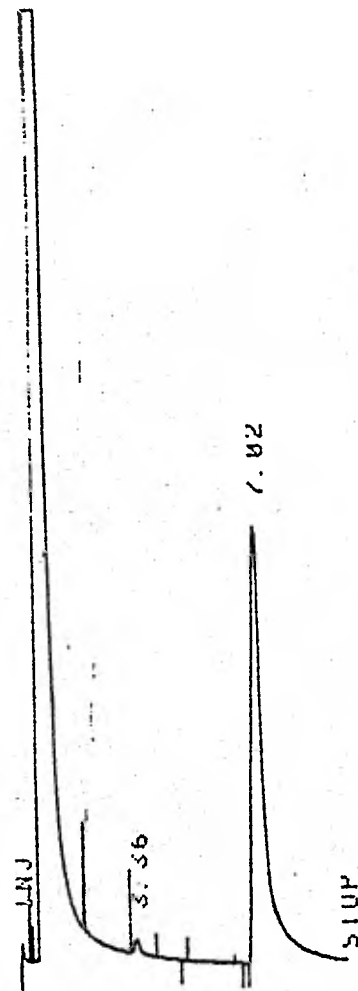
(Cromatograma I)



1-(6'-Metoxi Naftil-2')Etanol

$T_R = 6.40$

(Cromatograma II)

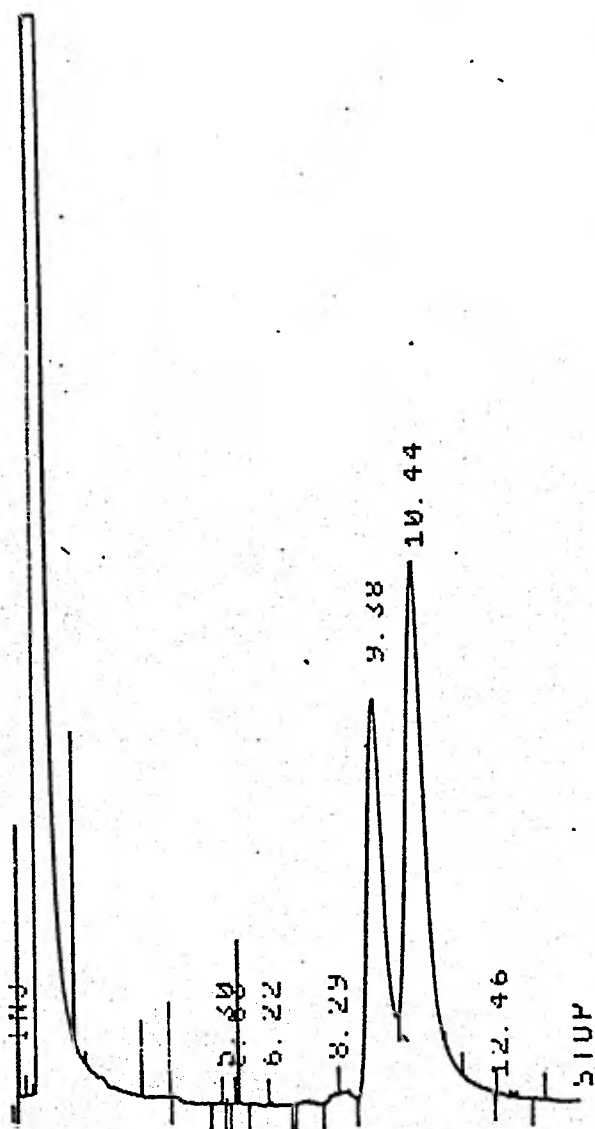


2-Acetil-6-Metoxi Naftaleno

$T_R = 7.02$

(Cromatograma III)

CROMATOGRAMA



Acido S-6-Metoxi- $\beta$ -Naftoico  $T_R = 9.38$

Ester metílico de la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético  $T_R = 10.44$

(Cromatograma IV)

TIEMPOS DE RETENCION DEL PRINCIPIO  
 ACTIVO ESTANDAR INTERNO Y PRODUC-  
 TOS DE DEGRADACION

COMPUESTO	TIEMPO DE RETENCION
	minútos
2-ETIL-6-METOXI-NAFTALENO	3.39
2-ACETIL-6-METOXI NAFTALENO	6.40
1-(6'-METOXI NAFTIL-2') ETANOL	7.02
ESTER METILICO DEL ACIDO	
6-METOXI- $\beta$ -NAFTOICO	9.38
ESTER METILICO DEL ACIDO S-6-	
METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO	10.44

cuadro # 14

Especificidad del método para determinar la sal sódica del ácido S-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético como materia prima por cromatografía de capa delgada.

Para comprobar el método por cromatografía de capa delgada se prepararon soluciones de los productos de degradación y del estandar a una concentración de 4.0 mg/ml y se siguió el método descrito.

Los resultados observados en la placa se presentan en la Figura 18.

Los resultados presentados en el cuadro #15, demuestran que el método es específico.

PLACA MOSTRANDO LOS PRODUCTOS DE DEGRADACION Y  
 LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-  
 NAFTIL ACETICO










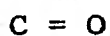
	C=O	ROH	COONa	M
				   

Figura 18



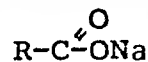
2 (ETIL 6-METOXI NAFTALENO)



2 (ACETIL 6-METOXI NAFTALENO)



1 (6'-METOXI NAFTIL-2') .ETANOL



SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO



MEZCLA DE LOS CUATRO COMPUESTOS

VALORES DE RF ENCONTRADOS PARA LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO, Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACION EN EL SISTEMA DE SOLVENTES.

CLOROFORMO : HEXANO : TETRAHIDROFURANO : AC. ACETICO  
60:30:10:1.

PRODUCTO	Rf
SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO	0.30
1(6'-METOXI-NAFTIL-2') ETANOL	0.19
2-ACETIL-6-METOXI NAFTALENO	0.39
2-ETIL-6-METOXI NAFTALENO	0.81

cuadro # 15



ESPECIFICIDAD DEL METODO POR CROMATOGRAFIA DE  
GASES Y CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA EN LAS  
CUATRO FORMAS FARMACEUTICAS

Para demostrar la especificidad de los métodos descritos, se prepararon una serie de muestras que a continuación se mencionan:

SOLUCIONES (Activo y Placebo).- Se colocaron sobres de polietileno conteniendo 20 ml de solución al 5% del principio activo, bajo la acción de la luz ultravioleta, luz natural y a temperatura ambiente durante 15 días. Un placebo del activo se sometió a condiciones semejantes y además se colocó a 60°C, en frascos viales tipo I de 30 ml de capacidad con tapón gris butilo #809, y casquillo de aluminio.

POLVO PARA SUSPENSIONES (Activo y Placebo).- Se colocaron sobres de polietileno conteniendo 10.0 g del polvo para suspensión al 10.86% del activo, bajo la acción de la luz ultravioleta, luz natural y a temperatura ambiente durante 15 días. Un placebo del activo se sometió a condiciones semejantes y además se colocó a 60°C, en frascos viales tipo I de 30 ml de capacidad con tapón gris butilo #809, y casquillo de aluminio.

CAPSULAS (Activo y Placebo).- Se vació el contenido de 500 cápsulas de 275 mg de activo y se mezcló el polvo durante el tiempo necesario para homogeneizarlo (3 min), en seguida se colocaron sobres de polietileno conteniendo 10.0 g de polvo, a la acción de luz ultravioleta, luz natural y a temperatura ambiente durante 15 días. Un placebo del activo se sometió a condiciones semejantes y además se colocó a 60°C, en un frasco vial tipo I de 30 ml de capacidad con tapón gris butilo #809 y casquillo de aluminio.

TABLETAS (Activo y Placebo).- Se pulverizaron 100 g de tabletas de 100 mg de activo en un mortero y se mezcló el polvo durante 3 minutos para homogeneizarlo, en seguida se colocaron sobres conteniendo 10 g de polvo a la acción de la luz ultravioleta, luz natural y a temperatura ambiente durante 15 días. Un placebo del activo se sometió a condiciones semejantes y además se colocó a 60°C, en un frasco vial de 30 ml de capacidad tipo I con tapón gris butilo #809 y casquillo de aluminio.

A estas muestras de aquí en adelante les llamaremos "Formulaciones sometidas a estabilidad acelerada".

a) ESPECIFICIDAD DEL METODO POR CROMATOGRAFIA DE GASES

Para demostrar la especificidad del método por cromatografía de gases se siguieron los pasos que a continuación se mencionan:

1. Se analizaron placebos de las 4 formulaciones sin degradar (Cromatogramas V, VI, VII y VIII).
2. Se analizaron placebos degradados (Cromatogramas IX, X, XI y XII).
3. Se analizaron las 4 formulaciones sometidas a estabilidad acelerada (Cromatogramas XIII, XIV, XV y XVI).

Como puede observarse en los cromatogramas del V al XVI, no se presentó ninguna interferencia de los productos de degradación conocidos ni de otras sustancias presentes en las formulaciones con el principio activo y así queda demostrada la especificidad del método por cromatografía de gases.

## b) ESPECIFICIDAD DEL METODO POR CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA

Para demostrar la especificidad del método por cromatografía de capa delgada en las 4 formulaciones estudiadas se siguieron los pasos que a continuación se mencionan:

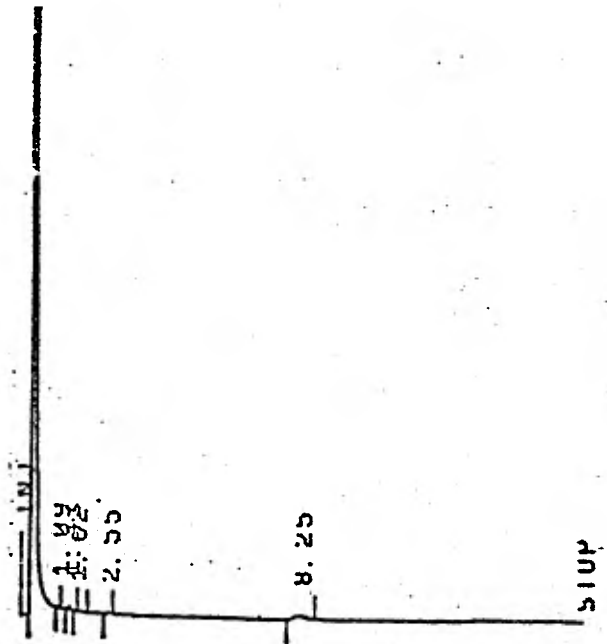
1. Se analizaron placebos de las 4 formulaciones sin degradar.
2. Se analizaron placebos de las 4 formulaciones degradadas, los resultados observados en la placa se presentan en la Figura 19.
3. Se analizaron las 4 formulaciones sometidas a estabilidad acelerada, los resultados observados en la placa se presentan en la Figura 20.

Como puede observarse en las Figuras 19 y 20, no se detecta sobre las placas de sílica ninguna interferencia de los productos de degradación conocidos ni de otras sustancias presentes en las formulaciones con el principio activo y así queda demostrada la especificidad del método por cromatografía de capa delgada.

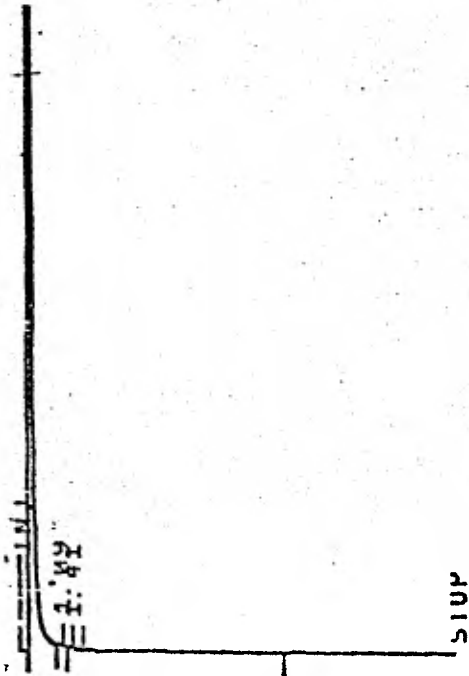
CROMATOGRAMAS



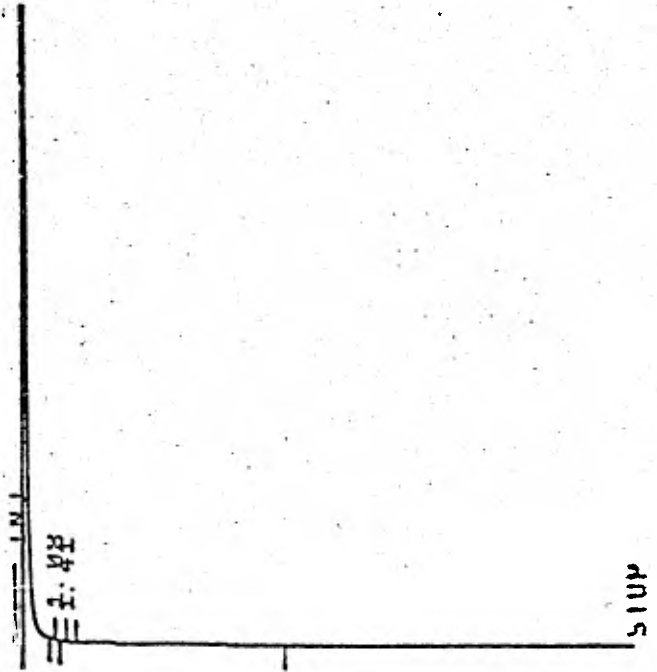
Placebo de Cápsula 275 mg  
(Cromatograma V)



Placebo de Solución al 5%  
(Cromatograma VI)

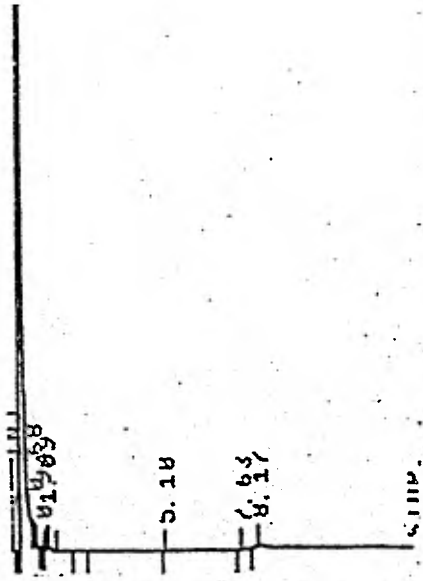


Placebo de Tabletas 100 mg  
(Cromatograma VII)

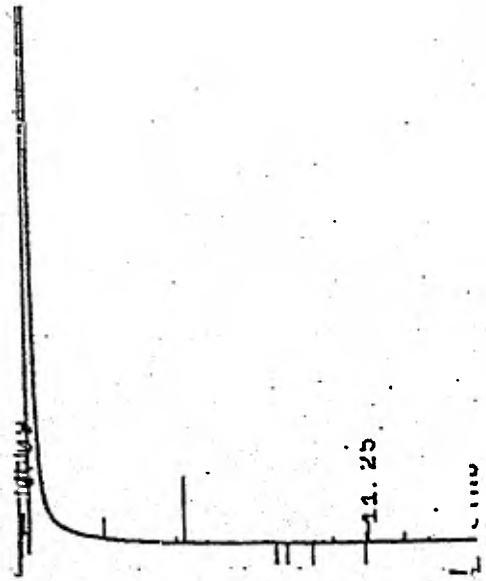


Placebo de Polvo para Suspensión  
(Cromatograma VIII)

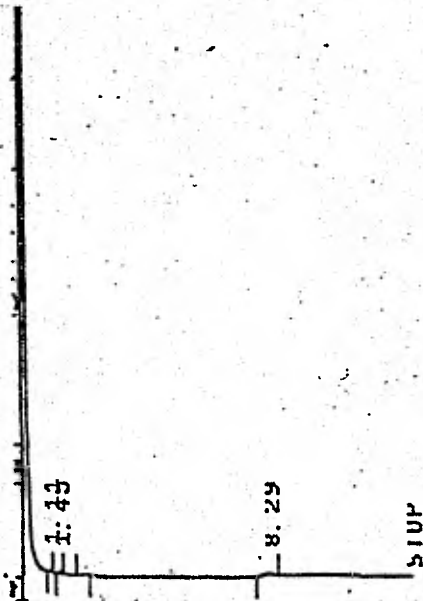
CROMATOGRAMAS  
(PLACEBOS DEGRADADOS)



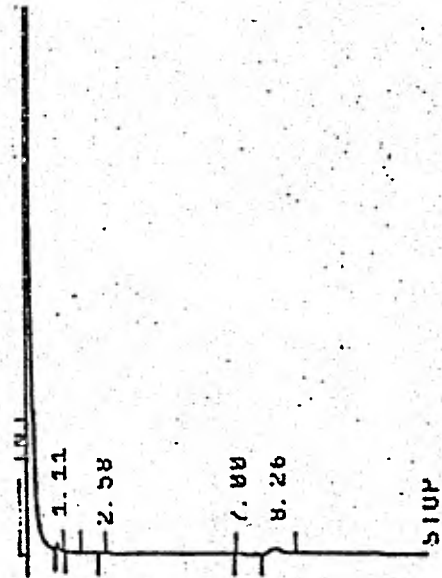
Placebo de Polvo para Suspensión  
(Cromatograma IX)



Placebo de Cápsulas 275 mg  
(Cromatograma XII)

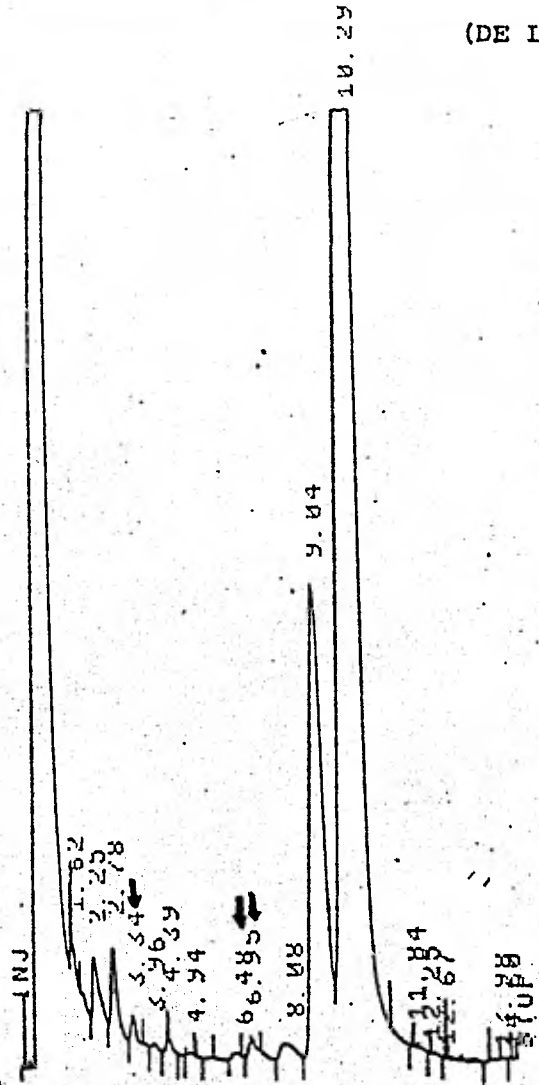


Placebo de Solución al 5%  
(Cromatograma XI)

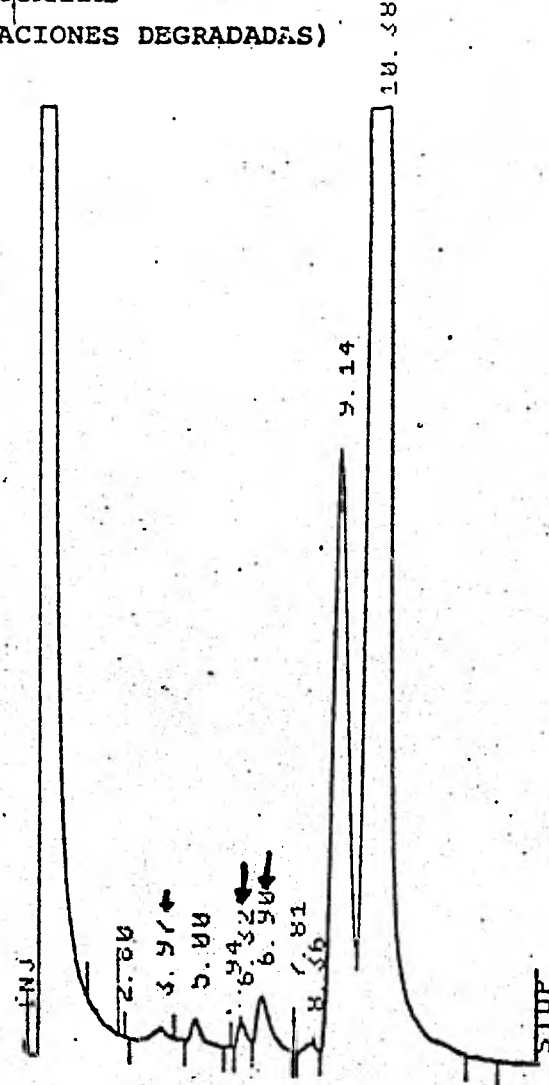


Placebo de Tableta 100 mg  
(Cromatograma X)

CROMATOGRAMAS  
(DE LAS FORMULACIONES DEGRADADAS)



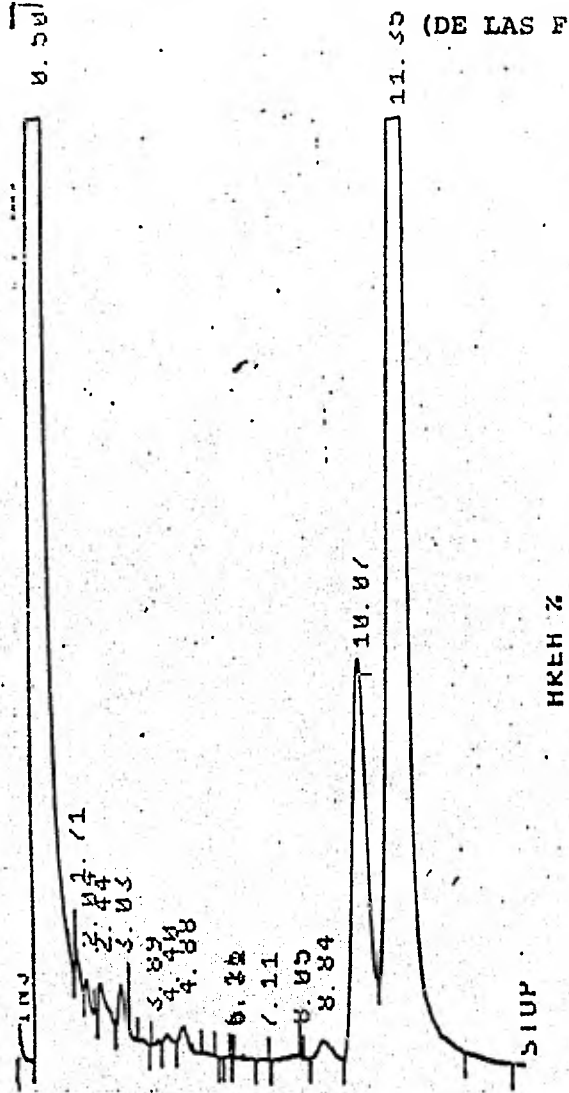
Problema Cápsula 275 mg  
(Cromatograma XIII)



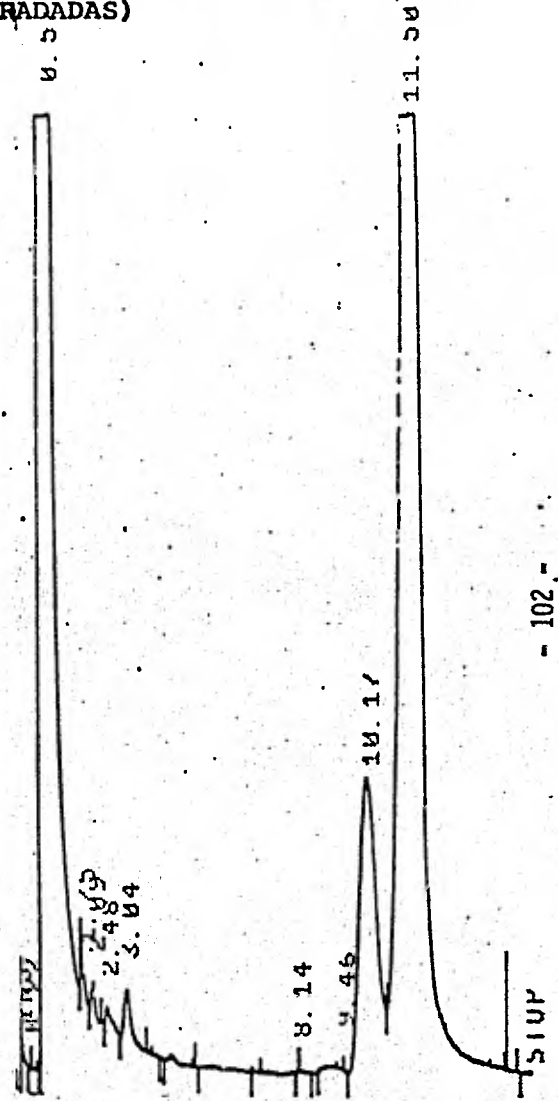
Problema Solución al 5%  
(Cromatograma XIV)

CROMATOGRAMAS

(DE LAS FORMULACIONES DEGRADADAS)



Polvo para Suspensión al 10.86%  
(Cromatograma XV)



Tabletas 100 mg  
(Cromatograma XVI)



PLACA MOSTRANDO LOS PLACEBOS DE LAS CUATRO FORMU  
 LACIONES SOMETIDAS A ESTABILIDAD ACELERADA Y LA  
 SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL  
 ACETICO










Placebo Cápsulas	Placebo Tabletas	Placebo Polvo para Suspensión	Placebo de Solución	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{ONa}$
				

Figura 19

PLACA MOSTRANDO LAS 4 FORMULACIONES SOMETIDAS

A ESTABILIDAD ACELERADA

Solución	Cápsulas	Tabletas	Polvo para Suspensión	Blanco
 2				
 1				

1 = Sal sódica del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético.

2 = 2-acetil-6-metoxi-naftaleno.

Figura 20

Demostrada la especificidad de los métodos descritos - se analizaron cuantitativamente las muestras de las 4 formulaciones sometidas a estabilidad acelerada para conocer la cantidad de principio activo y de los productos de degradación que se encontraban en cada una de las formulaciones. Se analizó la muestra conservada a temperatura ambiente y protegida de la luz; la cantidad de sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético calculada fue considerada como el 100%, y tomada como referencia para determinar la degradación de todas las muestras en cada formulación.

Los resultados obtenidos se muestran en los cuadros # 16 y 17.

Las claves para su interpretación se dan a continuación:


$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{ONa} \end{array} =$  Sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético.


$\text{—}\diagup\text{—}$  = 2-Etil-6-Metoxi-Naftaleno


$\text{R}-\text{OH} =$  1(6'-Metoxi-Naftil-2')Etanol


$\text{—}\diagup\text{=O} =$  2-Acetil-6-Metoxi Naftaleno

CUANTIFICACION DE LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO  
Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACION POR CROMATOGRAFIA DE GASES

Solución al 5%		
	Luz Natural 120 Hrs.	Luz U. V. 120 Hrs.
RCOONa	83.49	91.09
	3.44	1.60
R - OH	10.00	4.82
$\gamma = 0$	2.92	1.30
Total	99.85	98.81%

Cápsulas 275 mg		
	Luz Natural 120 Hrs.	Luz U.V. 120 Hrs.
RCOONa	90.22	94.25
	2.06	No detecta- ble
R - OH	6.10	- -
$\gamma = 0$	0.15	- -
Total	98.55%	- -

Tabletas 100 mg		
	Luz Natural 120 Hrs.	Luz U.V. 120 Hrs.
RCOONa	93.38	94.84
	- -	- -
R - OH	- -	- -
$\gamma = 0$	- -	- -
Total	- -	- -

Polvo para Suspensión		
	Luz Natural 120 Hrs.	Luz U.V. 120 Hrs.
RCOONa	92.78	93.50
	- -	- -
R - OH	- -	- -
$\gamma = 0$	- -	- -
Total	- -	- -

DETERMINACION DE LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO POR EL METODO DE CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA EN LAS 4 FORMULACIONES SOMETIDAS A ESTABILIDAD ACELERADA.

% de sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil 2-Naftil Acético recuperada.			
	Luz Ultravioleta	Luz Natural	T.A
Solución al 5%	95.40	79.20	100
Cápsulas 275 mg	92.30	88.26	100
Tabletas 100 mg	95.75	95.30	100
Polvo para Suspensión 10.86%	92.28	90.40	100

Cuadro # 17

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico - efectuado a los dos métodos desarrollados en el presente - trabajo demostraron que ambos métodos son precisos, exactos y lineales.

En el cuadro # 18, resume todos los Parámetros comparados.

Los dos métodos desarrollados demostraron ser específicos, el cuadro # 19 resume en porcentaje la cantidad de sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético encontrada en las cuatro formulaciones con los dos métodos propuestos y nos muestra el efecto de la luz solar directa y luz ultravioleta en la estabilidad de los productos.

Al comparar los dos métodos de acuerdo a la prueba de t, no se encontraron diferencias significativas.

La elección de cualquiera de los dos métodos propuestos va a depender básicamente de las características analizadas en el cuadro # 20.

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS DOS METODOS PROPUESTOS

FORMA FARMACEUTICA	PARAMETROS ESTADISTICOS	CROMATOGRAFIA DE GASES	CROMATOGRAFIA DE CAPA DELGADA
CAPSULA 275 mg	N	16.00	16.00
	$\bar{X}$	99.54	99.47
	S	1.46	1.88
	Sx	0.38	0.47
	IC <sub>95%</sub>	99.54 ± 0.81	99.47 ± 0.99
	CV	1.47	1.89
SOLUCION AL 5%	N	16.00	16.00
	$\bar{X}$	100.42	98.73
	S	1.67	1.59
	Sx	0.41	0.40
	IC <sub>95%</sub>	100.42 ± 0.88	98.73 ± 0.84
	CV	1.64	1.72
TABLETA 100 mg	N	16.00	1.66
	$\bar{X}$	98.60	99.20
	S	1.62	1.71
	Sx	0.42	0.43
	IC <sub>95%</sub>	98.60 ± 0.98	99.20 ± 0.91
	CV	1.87	1.78
POLVO PARA SUSPENSION	N	16.00	16.00
	$\bar{X}$	98.85	99.83
	S	1.85	1.78
	Sx	0.46	0.44
	IC <sub>95%</sub>	98.85 ± 0.98	99.83 ± 0.94
	CV	1.87	1.78

cuadro # 18

No encontramos diferencias significativas de acuerdo a la prueba de t con  $\alpha$  0.5.

PORCENTAJE DE LA SAL SODICA DEL ACIDO S-6-METOXI- $\alpha$ -METIL-2-NAFTIL ACETICO ENCONTRADO EN LAS CUATRO FORMULACIONES SOMETIDAS A ESTABILIDAD ACELERADA CON LOS DOS METODOS PROPUESTOS.

	CCD LUZ NATURAL	CGL LUZ NATURAL	CCD UV 254 nm	CGL UV 254 nm
CAPSULA* 275 mg/317 mg	88.26	90.22	92.30	94.25
SOLUCION 50.0 mg/ml	79.20	83.49	90.40	91.09
TABLETAS 100 mg/210 mg	95.30	93.38	93.75	94.84
POLVO PARA SUSPENSION 108.6 mg/g	90.40	92.78	92.28	93.50

cuadro # 19

\* POLVO PARA CAPSULA



CARACTERISTICAS PRINCIPALES DE LOS METODOS  
COMPARADOS

CARACTERISTICAS	METODOS	
	CCD	CGL
Sensibilidad	10 mcg	0.5 mcg
Especificidad	Si	Si
Costo de Equipo	\$ 20,000.00	\$ 400,000.00
Tiempo de Análisis	2.5 Hrs	3.0 Hrs
Tiempo de 10 Análisis	16.0 Hrs	6.0 Hrs
Costo por Análisis	\$ 300.00	\$ 500.00
Costo por 10 Análisis	\$ 900.00	\$ 700.00

Cuadro # 20

## CONCLUSIONES

1. Se demostró que los métodos son precisos, exactos y lineales con coeficiente de correlación aceptables.
2. Se demostró que los dos métodos propuestos son específicos para la determinación de la sal sódica del ácido S-6 Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético y sus productos de degradación.
3. De los resultados obtenidos en el presente trabajo con-cluimos que no hay diferencias significativas entre los dos métodos propuestos, por lo que la elección de cual-quiera de ellos va a depender del equipo disponible y de degrado de sensibilidad deseado.
4. Las formulaciones estudiadas resultaron ser más inesta-bles a la luz del sol que a la luz ultravioleta.
5. La estabilidad de las formulaciones estudiadas es como -sigue:

SOLUCION < CAPSULA < POLVO PARA SUSPENSION < TABLETA

6. La sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -Metil-2-Naftil Acético materia prima y sus formas farmacéuticas deben ser protegidas de la luz.

7. Se considera que el método por cromatografía de gases no es válido a una concentración menor de 0.5 mcg con las condiciones de trabajo para éste método.
8. El diazometano necesita de un hidrógeno ácido en el medio para llevar a cabo la reacción de metilación.
9. La sal sódica del ácido s-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético, no se metila con el diazometano.

## RESUMEN

Los dos métodos desarrollados en este trabajo tienen su fundamento en las técnicas de cromatografía de capa delgada y cromatografía de Gas-Líquido.

A continuación se mencionan de manera general los pasos seguidos en el desarrollo de los dos métodos analíticos.

- Preparar lotes de las cuatro formulaciones y someterlas a la acción de la luz ultravioleta (254 nm), y luz solar directa, con el objeto de degradar el principio activo.
- Desarrollar dos métodos analíticos para valorar la sal sódica del ácido S-6-Metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftil acético.
- Mostrar la validez y especificidad del método desarrollado para la valoración del principio activo como materia prima.
- Demostrar la validez y especificidad de los métodos para las cuatro formas farmacéuticas estudiadas (cápsulas, tabletas, polvo para suspensión y solución).
- Realizar un estudio estadístico para demostrar la exactitud, reproducibilidad y especificidad de los métodos en las 4 formas farmacéuticas.
- Comparar estadísticamente los dos métodos desarrollados para demostrar su equivalencia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mc Nair, H.M. & Bonelli E.J.  
Basic Gas Chromatography  
5a. Edición  
Varian Aerograph  
USA (1971).
  
2. Grob, R.L.  
Modern Practice of Gas Chromatography  
1a. Edición  
Wiley Interscience Publication  
New York (1977)  
Pág. 39 - 151
  
3. Pecsok L.R. Schield L.P.  
Modern Methods of Chemical Analysis  
Jhon Wiley & Sons. Inc.  
New York (1968)  
Pág. 67 - 97
  
4. Physical - Chemical Date  
File Number 21  
Naproxen Sodium  
Analitical Research, Syntex Research  
Palo Alto, Calif.

5. Flanax  
Regs. Nos. 86776 y 87042  
Literatura exclusiva para médicos  
Syntex, S.A. Div. Farmacéutica, México, D.F.
  
6. Touchstone J.C. & Dobbins  
Practice of Thin Layer Chromatography  
1a. Edición  
Jhon Wiley & Sons. Inc.  
New York (1979)  
Págs. 1 - 4, 101 - 132 y 301 - 307
  
7. Kenneth A. Connors, Gordon L.  
Chemical Stability of Pharmaceuticals  
1a. Edición  
Jhon Wiley & Sons  
New York (1979)
  
8. Blanchard J. Tucson, Sawchuk and Hershey  
Principles and Perspectives in drug Bioavailability  
1a. Edición  
S. Karger Basel. München. Paris. London. New York. Sidney

9. Stahl E.

Thin - Layer Chromatography

2a. Edición

Springer - Verlag New York Heidelberg

Berlin (1969)

Págs. 52 - 65 y 125 - 127

10. Hamilton & Sewell

Introduction to high performance Liquid Chromatography

1a. Edición

Chapman and Hall

London (1977)

Págs. 1 - 36

11. Kirkland J.J.

Modern Practice of Liquid Chromatography

Wiley - Interscience

New York (1971)

Págs. 363 - 371

12. Morozowich T.

GLC and HPLC determination of therapeutic Agents

Vol. 1

Marcel Denker, Inc.

New York (1978)

Capítulo 4

13. Curso teórico - práctico de Espectroscopia y Validación  
de Técnicas Analíticas

Impartido por la AFM

México, D.F. 31 de agosto al 11 de septiembre de 1981.

14. SPIEGEL M.R.

Estadística

Mc Graw - Hill

Colombia (1969)