



46  
221  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS  
ANALGESICOS NO OPIACEOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U I M I C O  
P R E S E N T A N :

ANTONIO DE JESUS DE LA ROSA GALLEGOS

IVONNE ROCIO HUERTA RAMIREZ



MEXICO, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.

## INDICE

CAPITULO		Pág.
	I. INTRODUCCION.	
	I.1.-Introducción.	1
CAPITULO	II.GENERALIDADES.	
	II.1.-Generalidades.	3
	II.2.-Clasificación de los analgésicos.	3
	II.3.-Historia.	5
	II.4.-Clasificación de analgésicos no opiáceos y su acción en el cuerpo humano.	8
	II.5.-Lista de presentaciones de analgésicos.	13
	II.6.-Técnicas recopiladas en la literatura.	19
CAPITULO	III.DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
	III.1.-Determinación de aspirina en preparacio- nes farmacéuticas por espectrofometría después de oxidación con dicromato de potasio.	25
	III.2.-Determinación de aspirina por titulación ácido-base.	27
	III.3.-Determinación espectrofotométrica de paracetamol en preparaciones farmacéu- ticas con sulfato de cerio (IV).	28
	III.4.-Determinación de paracetamol por Digestión de Kjeldahl.	31
	III.5.-Determinación de dipirona por titula- ción con hexacianoferrato (III) de potasio en medio ácido.	34
	III.6.-Determinación espectrofotométrica de dipirona en ácido clorhídrico.	36
	III.7.-Determinación yodométrica de dipirona en medio acuoso.	37

	III.8.-Determinación yodométrica de dipirona en medio metanólico.	38
	III.9.-Determinación de fenilbutazona con N-Bromosuccinimida en fármacos orgánicos.	39
CAPITULO	IV.RESULTADOS EXPERIMENTALES.	
	IV.1.-Resultados de las determinaciones de Acido Acetilsalicílico.	42
	IV.2.-Resultados de las determinaciones de Paracetamol.	45
	IV.3.-Resultados de las determinaciones de Dipirona.	48
	IV.4.-Resultados de la determinación de Fenilbutazona.	54
CAPITULO	V.DISCUSION.	
	V.1.-Discusión de la determinación de Acido Acetilsalicílico.	55
	V.2.-Discusión de la determinación de Paracetamol.	57
	V.3.-Discusión de la determinación de Dipirona.	58
	V.4.-Discusión de la determinación de Fenilbutazona.	60
CAPITULO	VI.CONCLUSIONES.	
	VI.1.-Conclusiones finales.	61
CAPITULO	VII.APENDICE.	
	VII.1.-Propiedades físicas de los principales analgésicos no opiáceos.	63
CAPITULO	VIII.BIBLIOGRAFIA.	67

**CAPITULO**

**I. INTRODUCCION.**

## I. INTRODUCCION.

Desde la introducción de la aspirina en México, en las primeras décadas del siglo XX, ésta tuvo una aceptación inmediata.<sup>1</sup> Este compuesto ha tenido una amplia aceptación para ser empleado como analgésico y como antipirético.

Los analgésicos son medicamentos que se administran para mitigar el dolor sin ocasionar pérdida del conocimiento.

Los antipiréticos son medicamentos que tienen la propiedad de reducir la fiebre.

En la década de los sesentas, a raíz de haberse comprobado algunos efectos secundarios de carácter tóxico en la aspirina, así como su intervención en desórdenes gástricos, comenzó el empleo de otros compuestos analgésicos y antipiréticos, como es el caso del p-acetilaminofenol (acetaminofén), la fenilbutazona y la dipirona, que presentaban características diferentes a las de la aspirina, mayor poder analgésico y menores efectos secundarios no deseados.

El panorama de la producción de analgésicos en México (incluyendo antiinfecciosos), es de un constante aumento, como se observa en la siguiente tabla.<sup>2</sup>

Año	1981 <sup>**</sup>	1983
Producción	2330	2450
Importación	74	79.5
Exportación	20	13
Consumo aparente	2384	2516.7
Crecimiento %	0.7	17.7

<sup>\*\*</sup> Los datos se reportan en toneladas.

El aumento en el consumo de analgésicos implica la importancia que la población confiere a estos compuestos y por ello, el consumidor requiere que tales fármacos cumplan con las cantidades especificadas en el marbete, debido entre otros factores a los riesgos de sobredosis que, como todo fármaco presentan.

En contraposición, una cantidad menor a la especificada implicaría ciertas acciones inadecuadas por parte de la compañía que las produce, o una degradación del compuesto activo a otro sin propiedades terapéuticas.

A lo anterior se suma el hecho de que los analgésicos, con excepción de los opiáceos, se expenden sin necesidad de receta médica, lo cual explica la necesidad de un control de calidad de los analgésicos que se encuentran a la venta.

## **CAPITULO**

## **II. GENERALIDADES.**



## II. GENERALIDADES.

El dolor es quizá la experiencia más universal del hombre. Para aliviarlo ha recurrido desde siempre a diversas maneras de alivio. Una de las terapias más empleadas es la utilización de compuestos llamados analgésicos.

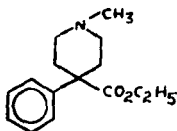
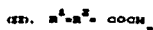
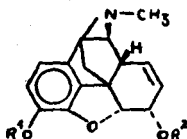
Los analgésicos son depresores del sistema nervioso central que se utiliza para suprimir el dolor sin alterar la conciencia.

Actúan elevando el umbral del dolor. El término analgesia proviene de una palabra griega que significa "sin dolor". Los dolores que pueden ser aliviados con la mayoría de los analgésicos son: cefalalgias (dolor de cabeza), mialgias (dolor muscular), artralgias (dolor en articulaciones) y otros dolores originados en otras estructuras. Los antipiréticos son medicamentos que tienen la propiedad de reducir la fiebre. Por regla general, es rápida y efectiva la antipiresis en sujetos febriles, pero rara vez hay efecto perceptible cuando es normal la temperatura del cuerpo.

### CLASIFICACION DE LOS ANALGESICOS.

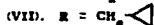
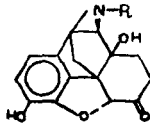
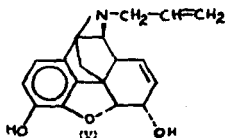
Con base en su potencia analgésica y a sus diferencias en la factibilidad de dependencia por parte del consumidor, los analgésicos se clasifican en Agonistas Narcóticos u Opiáceos, Antagonistas Narcóticos, y No Narcóticos o No Opiáceos.

Los compuestos que efectuando su acción sobre el sistema nervioso central pueden llevar a adicción al paciente, se les denomina agonistas narcóticos u opiáceos del tipo de la morfina, y tienen un uso muy controlado por parte de las autoridades de salud. De éstos, los más comunes son el opio, que contiene principalmente morfina (i), la heroína (ii), la codeína (iii) y la meperidina (iv)



(IV)

Otra familia de compuestos son los clasificados como antagonistas narcóticos, que tienen la propiedad de actuar como depresores de los efectos de los compuestos opiáceos; los más comunes son : la nalorfina (v) ,naloxona (vi) y naltrezona (vii).



El tercer grupo de analgésicos, los no narcóticos o no opiáceos, son los más utilizados por la población, pues se emplean comúnmente en dolor de cabeza, fiebre, dolores musculares, etc.

Por no causar adicción, no requieren de ninguna restricción en su venta. De entre ellos, los más comunes son los salicilatos, los derivados del p-aminofenol y las pirazolonas.

## HISTORIA.

Hace siglos se usaba ya el opio para aliviar el dolor. Los Sumerios (4000 A.C), conocían las propiedades analgésicas de la adormidera. El uso se extendió a otros pueblos antiguos como los Asirios, y eventualmente los Arabes, que lo introdujeron en el Oriente y China.

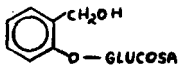
A Paracelso (1493-1541), corresponde el mérito de aplicar el láudano, que todavía se usa hoy, aunque raras veces.

Después del aislamiento de la morfina por el farmacéutico alemán Serturmer en 1803, y especialmente después de haber sido propuesta su estructura por Robinson en 1925<sup>5</sup>, se han llevado a cabo extensas modificaciones moleculares para obtener mejores analgésicos.

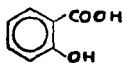
La sustitución del grupo metilo unido al átomo de nitrógeno, de la morfina, por mayor número de carbonos ha conducido a los narcóticos antagonistas, tales como la naloxona y nalorfina.

Durante milenios, se emplearon las infusiones de corteza de sauce (*salix alba*), para reducir el dolor, la fiebre y la inflamación. De esta planta aisló Leroux en 1827<sup>6</sup>, la salicina (viii), que por hidrólisis da glucosa y alcohol salicílico.

En 1838 Piria<sup>7</sup>, preparó el ácido salicílico (ix), que en 1844 se aisló del aceite de Wintergreen por Cahours y que en 1860 se sintetizó por Kolbe a partir de fenol.

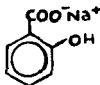


(viii).

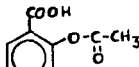


(ix).

A estos descubrimientos siguió pronto la introducción de derivados del ácido salicílico: salicilato sódico (Buss 1875) (x) ácido acetilsalicílico (preparado primero por Gerhardt en 1853, ensayado farmacológicamente por Arthur Eichengrün en 1899, y producido industrialmente por Félix Hoffmann en 1897)<sup>4</sup> (xi).

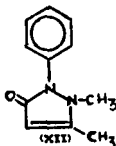


(x)



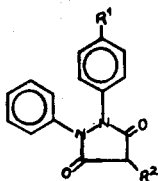
(xi)

Del siglo pasado son también algunos derivados de la pirazolona. La fenazona (llamada también antipirina) sintetizada por Knorr en 1883, pero se introdujo al año siguiente (xii).



(xii)

En cuanto a la fenilbutazona, (xiv) se sintetizó en 1846 por Stenzl y se valoró farmacológicamente por Wilhelmi en 1949. En 1955 Burns y colaboradores hallaron que su metabolito, la oxifenbutazona (xv) tenía propiedades antiinflamatorias, la síntesis de este metabolito se llevó a cabo en 1957, el mismo año en que se introdujo la sulfinpirazona (xvi).



- (XIII).  $R^1=R^2=H$   
 (XIV).  $R^1=C_6H_5, R^2=H$   
 (XV).  $R^1=C_6H_5, R^2=OH$   
 (XVI).  $R^1=CH_2-CH_2-S=O$   
            $R^2=H$            $|$   
                            $C_6H_5$

Todas estas estructuras, son derivados de la 3,5-Pirazolidindiona (XIII).

## CLASIFICACION DE ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS Y SU ACCION EN EL CUERPO HUMANO.

Para el estudio de los analgésicos no opiáceos, estos se clasifican por estructuras químicas: salicilatos,<sup>5</sup> derivados del p-aminofenol, y derivados de la pirazolona.

### A) SALICILATOS.<sup>6,7</sup>

Los salicilatos se encuentran entre los fármacos más antiguos de este tipo y son todavía los utilizados con mayor frecuencia, actúan sobre los centros termorreguladores del hipotálamo, ejerciendo un efecto antipirético en pacientes febriles, pero no sobre la temperatura normal del organismo.

El ácido salicílico posee actividad antipirética, pero es demasiado tóxico para ser utilizado como tal.<sup>8</sup> Se han preparado derivados menos irritantes por cualquiera de los 4 caminos siguientes:

- 1) Alteración del grupo carboxilo por formación de sales, ésteres o amidas.

El salicilato de metilo es un ejemplo (xvii).



(XVII)

- 2) Substitución sobre el grupo hidroxilo.

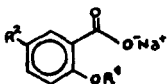
Está representado por el ácido acetilsalicílico o aspirina (xix).

3) Modificación de ambos grupos funcionales.

Estos se hidrolizan in vivo a aspirina, que es el compuesto activo, son ejemplos las sales de aspirina como el acetilsalicilato de sodio (XVIIIa).

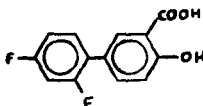
4) Introducción de otro grupo hidroxilo o de diversos grupos sobre el anillo aromático.

Son ejemplos el gentisato sódico (XVIIIb) y el diflunisal (XIX).



(XVIIIa).  $R^1=COCH_3$ ,  $R^2=H$

(XVIIIb).  $R^1=H$ ,  $R^2=OH$



(XIX)

Los salicilatos no están desprovistos de efectos desfavorables, producen alteraciones gastrointestinales tales como : dispepsia, náuseas, vómitos y hemorragias internas.<sup>8</sup>

Dosis elevadas pueden causar "salicilismo"<sup>9</sup> y un importante desequilibrio ácido-base en el aparato digestivo. El envenenamiento por salicilatos es extremadamente peligroso en los niños, por las profundas alteraciones fisiológicas que ocasiona, pudiendo incluso producir la muerte, esto es conocido como mal de Reyé.<sup>1</sup> Este síndrome no afecta más que a niños (en especial antes de un año), y adolescentes; sobreviene tras un episodio infeccioso debido a un virus (varicela o gripe) y se manifiesta por medio de trastornos neurológicos y hepáticos extremadamente graves, siendo fatal su evolución en el 40 % de los casos.

### ACIDO ACETILSALICILICO. <sup>9</sup> (XX)

El ácido acetilsalicílico, es el medicamento que se produce en mayor cantidad, y es el prototipo de los analgésicos antipiréticos.

Es el analgésico suave indicado para el tratamiento del dolor de cabeza, la neuralgia, la migraña y otros dolores. Se absorbe prácticamente inalterado, pero in vivo sufre en gran parte hidrólisis.

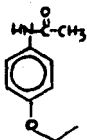
El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos, además de los efectos adversos que produce ya mencionados anteriormente, también producen anemia ferropénica (con el uso prolongado). Además, las dosis usuales afectan a la coagulación, ya que inhiben la agregación de las plaquetas, lo que hace que estos fármacos estén contraindicados para las personas que sufren de trastornos hemorrágicos. Los casos de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico son raros, pero el uso prolongado en dosis elevadas puede provocar síntomas de salicilismo, tales como zumbido de oído, cefalea, confusión mental y atontamiento, que desaparecen por reducción de la dosis. Se sospecha de su actividad como preventivo contra infartos del miocardio.<sup>10</sup>

### B) DERIVADOS DEL P-AMINOFENOL.

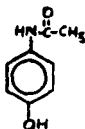
Entre ellos se encuentran la fenacetina (XX) y el acetaminofén (XX), los cuales fueron introducidos durante el siglo pasado como consecuencia de la investigación de sustitutos de la acetanilida (XXII).

Aunque poseen propiedades analgésicas y antipiréticas, la acetanilida y la fenacetina pueden producir metahemoglobina, por lo que no se recomienda su empleo. Estos dos compuestos se metabolizan a acetaminofén que es el compuesto activo<sup>5</sup>.

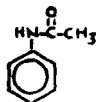




(XX)



(XXI)



(XXII)

### P-ACETILAMINOFENOL.<sup>11</sup> (XXI)

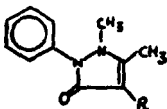
También se conoce como paracetamol o acetaminofén, que corresponde a la 4-hidroxiacetanilida; no posee actividad antiinflamatoria, pero es probablemente el antipirético de segunda elección, normalmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o que sufren de úlcera péptica.

### C) DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA.<sup>12</sup>

Este grupo comprende los derivados de la 5-Pirazolona, así como los de la 3,5-Pirazolidindiona.

#### DERIVADOS DE LA 5-PIRAZOLONA. (XXIII)

Los fármacos más utilizados de este grupo son la Dipirona (XXIV), la Antipirina (XII) y la Aminopirina (XXV). Los derivados de la 5-Pirazolona (XXIII) tienen tendencia a causar agranulocitosis mortal y otras discrasias sanguíneas. Puesto que se dispone de otros analgésicos antipiréticos, menos tóxicos y con la misma actividad, el empleo de derivados de la 5-Pirazolona sólo se justifica como último recurso para reducir la fiebre cuando han fracasado otras medidas más seguras.



(XXIII), R = H  
 (XXIV), R =  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{SO}_3^- \text{Na}^+ \end{matrix}$   
 (XXV), R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

### NORAMIDOPIRINIOMETANOSULFONATO SODICO.<sup>13</sup> (XXIV)

Llamado también Dipirona o Noramidopirina, puede causar graves efectos colaterales principalmente agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas (anemia aplásica). Su único empleo justificado está en el tratamiento de condiciones graves en las que sea necesaria la administración de un antipirético parenteral y completar otras medidas, y cuando hayan fracasado otros fármacos como es el caso de las dolencias malignas (molesia de Hodgkin ); se recomienda que deben realizarse frecuentes exámenes de sangre (contajes de leucocitos y diferenciales).

### DERIVADOS DE 3,5-PIRAZOLIDINDIONA.<sup>14</sup> (XXV)

Los derivados de la 3,5-Pirazolidindiona como la fenilbutazona (XIV), ejerce un efecto antiinflamatorio, antipirético y analgésico, pero a menudo son más efectivos contra la gota que contra la artritis reumatoide aguda y otras artropatías. Desafortunadamente estos fármacos son tóxicos. El efecto secundario más importante es la depresión de la médula osea. Por ello se hayan contraindicados para algunos pacientes: ancianos, niños, individuos con lesiones gastrointestinales o con enfermedades hepáticas, renales o cardiovasculares y finalmente los alérgicos a fármacos y que padecen discrasias sanguíneas.

LISTA DE PRESENTACIONES DE ANALGESICOS<sup>16</sup>.

La lista de analgésicos que a continuación se presenta se basa en el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas en su 33a Edición (1987).

Todos los analgésicos enlistados son del tipo antipiréticos y antiinflamatorios, y se expenden en México.

ACIDO ACETILSALICILICO.

MARCA.	PRESENTACION.	CONTENIDO.
Ac.Acetilsalicílico		
clave 101	tabletas	500mg
Ac.Acetilsalicílico		
clave 3401	grageas	500mg
Adiro	comprimidos	500mg
Asa 500	cápsulas	500mg
Ascriptina A/D <sup>o</sup>	tabletas	325mg
Aspirina	tabletas	350mg
Cafiaspirina	tabletas	500mg
Cofarxal <sup>b</sup>	tabletas	350mg
Desenfríolito	tabletas	300mg
Dibagesic <sup>c</sup>	tabletas	500mg
Disprina <sup>d</sup>	tabletas	300mg
Disprina jr <sup>e</sup>	tabletas	081mg
Disprina 500 <sup>f</sup>	tabletas	500mg
Dolarxal <sup>g</sup>	tabletas	325mg
Ecotrin 650	grageas	650mg
Estrialgin <sup>h</sup>	tabletas	325mg
Margen <sup>i</sup>	tabletas	325mg
Mejoral 500	tabletas	500mg
Robaxisal <sup>j</sup>	tabletas	325mg
Robaxisal PH <sup>k</sup>	tabletas	200mg

Contiene además:

- a- Hidróxido de aluminio 150 mg.  
Hidróxido de magnesio 150 mg.
  
- b- Metocarbamol 400 mg.
  
- c- Cl. de propoxifeno 65 mg.
  
- d- Carbonato de calcio 90 mg.  
Acido cítrico 30 mg.
  
- e- Carbonato de calcio 24 mg.  
Acido cítrico 80 mg.
  
- f- Carbonato de calcio 150 mg.  
Acido cítrico 50 mg.
  
- g- Metocarbamol 400 mg.
  
- h- Metaxalona 400 mg.
  
- i- Prednisona 0.75 mg.  
Acido ascórbico 20 mg.  
Gel de Hidróxido de aluminio 75 mg.
  
- j- Metocarbamol 400 mg.
  
- k- Metocarbamol 400 mg.  
Acetofenetidina 150 mg.

**ACETAMINOFEN.****MARCA.**

Acetaminofén Briter

Acetamonofén Briter

Acetamol

Alpirex

Analpir<sup>a</sup>Andopan<sup>b</sup>

Datril

Dolviran NF

Febronyl

Nendol

Neo-Percodan<sup>c</sup>Norflex Plus<sup>d</sup>

Notem

Notem

Notem 500

Qual<sup>e</sup>Robaxifen<sup>f</sup>Saridón<sup>g</sup>

Sinodal

Temperal

Tempra

Tempra

Tempra

Tempra

Tempra

Temprin

Temprin

Terol

**PRESENTACION**

tabletas

supositorios

supositorios

solución

solución

gotas

tabletas

tabletas

solución

tabletas

tabletas

tabletas

solución

supositorios

comprimidos

tabletas

tabletas

comprimidos

tabletas

gotas

gotas

supositorios

jarabe

tabletas

tab.masticable

gotas

supositorios

gotas

**CONTENIDO.**

300mg

300mg

300mg

1ml=100mg

1ml=100mg

60 mg

500mg

500mg

1ml=100mg

500mg

500mg

450mg

1ml=100mg

300mg

500 mg

200mg

350mg

500mg

300mg

100mg

60mg/0.6ml

300mg

120mg/5ml

500mg

80mg

100mg/1ml

300mg

1ml/100mg

Contiene además:

a- Alcohol etílico 0.1ml

b-Floroglucinol 35 mg

c- Clorhidrato de dextropropoxifeno 65 mg

d-Citrato de orfenadrina 35 mg

e-Clorhidrato de dextropropoxifeno 50 mg  
Diazepam 2 mg

f-Metocarbamol 350 mg

g-Cafeína 50 mg

DIPIRONA.	PRESENTACION.	CONTENIDO.
MARCA.		
Bipasmin comp. <sup>a</sup>	grageas	Dipirona magnésica 30mg
Brinadol	tabletas	500mg
Brinadol	supositorios	400mg
Buscapina comp. <sup>b</sup>	grageas	250mg
Busconet <sup>c</sup>	tabletas	250mg
Calmetron <sup>d</sup>	tabletas	500mg
Cintaverin comp. <sup>e</sup>	grageas	250mg
Coleprén <sup>f</sup>	grageas	250mg
Conmel	tabletas	300mg
Conmel	jarabe	5ml=150mg
Dalmasin	tabletas	500mg
Dalmasin	ampolletas	1000mg
Escapín <sup>g</sup>	grageas	250mg
Espasmo-Qual <sup>h</sup>	tabletas	Dipirona magnésica 500mg
Fardolina comp. <sup>i</sup>	tabletas	Dipirona magnésica 40mg
Farlin 500	tabletas	500mg
Magnol Atlantis	ampolletas	Dipirona magnésica 2000mg
Magnol Atlantis	comprimidos	Dipirona magnésica 500mg
Magnopyrol S.	ampolletas	Dipirona magnésica 2000mg
Magnopyrol S.	comprimidos	Dipirona magnésica 500mg
Neo-Melubrina	comprimidos.	500mg
Prodolina	tabletas	Dipirona magnésica 500mg
Selpirán <sup>j</sup>	grageas	250mg

**Contienen además :**

- a- Clorhidrato de pargoverina 5 mg
- b- Bromuro de N-butilhioscina 20 mg
- c-Bromuro de N-butilhioscina 10 mg
- d- Clorhidrato de papaverina 100 mg
- e-Pramiverin 2 mg
- f-Bromuro de N-butilhioscina 10 mg
- g- Bromuro de N-butilhioscina 10 mg
- h-Clorhidrato de dextropropoxifeno 65 mg  
Clorhidrato de dicitlomina 10 mg
- i-Clorhidrato de dextropropoxifeno 50 mg
- j-Bromuro de N-butilhioscina 10 mg

**FENILBUTAZONA.**

<b>MARCA.</b>	<b>PRESENTACION.</b>	<b>CONTENIDO.</b>
Fenilbutazona	grageas	100 mg
Clave 3402		



## TECNICAS RECOPIADAS EN LA LITERATURA.

### ACIDO ACETILSALICILICO.

1.) Determinación de aspirina en preparaciones farmacéuticas por espectrofotometría después de oxidación con dicromato de potasio. <sup>17</sup>

#### SUMARIO.

El método se basa en la oxidación de la aspirina por dicromato de potasio en ácido sulfúrico 5M a 80 grados centígrados con un tiempo de reacción de 30 min. El cromo III formado es medido en U.V a 590 nm.

2.) Determinación de aspirina por titulación ácido-base. <sup>18,19,20</sup>

#### SUMARIO.

La técnica se basa en la hidrólisis a las sales de los ácidos salicílico y acético de la aspirina, y la titulación por retroceso del exceso de álcali con una solución ácida de referencia.

3.) Determinación de aspirina por absorción ultravioleta. <sup>21</sup>

#### SUMARIO.

Esta determinación se basa en el hecho de que la aspirina puede ser hidrolizada a la sal del ácido salicílico por una base en soluciones acuosas. El ácido acetilsalicílico de la muestra es hidrolizado en una solución de sosa 0.1N, diluido con agua destilada a un aforo de 500 ml, y posteriormente la absorbancia de la solución es medida en U.V. a 297 nm.

La cantidad de la sal del ácido salicílico presente en la solución, se obtiene por medio de una curva de calibración preparada con soluciones de ácido salicílico puro.

#### 4.) Determinación de aspirina por titulación conductimétrica.<sup>22</sup>

##### SUMARIO.

Esta determinación es una titulación conductimétrica directa de ácido acetilsalicílico, para lo cual se diluyen 500 mg de aspirina (cantidad típica presente en una tableta), en 500 ml de agua. Más que un método analítico, es un método diseñado para laboratorios escolares.

#### 5.) Determinación de aspirina por titulación potenciométrica en etanol.<sup>23</sup>

##### SUMARIO.

Consiste en una titulación potenciométrica no acuosa de aspirina en KOH etanólico, utilizando un electrodo de vidrio.

#### PARACETAMOL.

#### 1.) Determinación espectrofotométrica de acetaminofén por nitración y reacciones subsecuentes de acomplejación.<sup>24</sup>

##### SUMARIO.

Esta determinación se basa en que los compuestos polinitro aromáticos son conocidos por formar diversos complejos coloridos con nucleófilos y otros complejos, y aductos con especies ricas en electrones. Una de las interacciones anteriores, es la que se emplea en esta metodología, y ocurre entre los compuestos aromáticos dinitro o trinitro con bases, incluyendo aniones generados a partir de una base y un compuesto cetónico, formando complejos aniónicos sigma. Estos compuestos son altamente coloridos, y son los que se determinan espectrofotométricamente.

2.) Determinación espectrofotométrica de paracetamol en preparaciones farmacéuticas con sulfato de cerio (IV).<sup>25</sup>

SUMARIO.

El método se basa en el empleo de sulfato de cerio (IV) para oxidar el paracetamol en ácido sulfúrico 5M a p-benzoquinona, la cual es luego determinada en U.V. a 410 nm.

3.) Determinación espectrofotométrica de paracetamol en metanol.<sup>19</sup>

SUMARIO.

Esta técnica consiste en la disolución de la muestra conteniendo paracetamol en metanol, diluyendo en matraz de aforo a 500 ml con agua destilada. Posteriormente se efectúa la lectura de la absorbancia de esta solución, comparándola con una de referencia que contenga paracetamol puro, utilizando agua como blanco, en un espectrofotómetro a 244 nm.

4.) Determinación de paracetamol por digestión de Kjeldahl.<sup>26</sup>

SUMARIO.

El método se basa en la valoración del amoníaco obtenido de la reacción química conocida como digestión de Kjeldahl, usando un ácido de concentración conocida, considerando al paracetamol como una base orgánica nitrogenada, del tipo de las amidas.

5.) Determinación fluorométrica de paracetamol.<sup>27</sup>

SUMARIO.

Esta técnica emplea derivados del cloruro de dansilo (cloruro de 5-dimetil aminonaftalen-1-sulfonilo, DANS-Cl), empleado en determinaciones fluorométricas, para lo cual se efectúa

primeramente la dansilación del acetaminofén y posteriormente la medida fluorométrica directa del derivado en cromatografía de capa fina. Para la lectura fluorométrica, se ajusta el aparato a 530 nm utilizando la línea de mercurio a 365 nm para excitación.

#### 6.) Determinación espectrofotométrica de paracetamol en agua.<sup>19</sup>

##### SUMARIO.

Esta técnica consiste en la disolución de la muestra conteniendo paracetamol en agua, a la cual se le añade una solución normal de ácido sulfúrico, calentando a reflujo por una hora. A esta solución se le añaden 40 ml de agua, 40 g de hielo, 15 ml de solución 2N de ácido clorhídrico, 0.1 ml de sulfato de ferroína y se le titula con sulfato de cerio-amonio 0.1 M. Se corre un blanco y se calcula el contenido de paracetamol.

#### DIPIRONA.

#### 1.) Determinación de dipirona por cromatografía líquida de alta presión.<sup>28</sup>

##### SUMARIO.

Esta técnica consiste en la ejecución de una cromatografía líquida de alta presión en fase inversa para separar y cuantificar a la dipirona de sus posibles productos de degradación. Las soluciones de dipirona se preparan en metanol, y la fase móvil será de metanol-agua-trietilamina.

#### 2.) Determinación por titulación de dipirona con hexacianoferrato III de potasio en medio ácido.<sup>29</sup>

##### SUMARIO.

La técnica se basa en la reacción de alícuotas conteniendo entre 1 a 15 mg de muestra con un exceso conocido de hexacianoferrato (III) de potasio en 10 ml de ácido sulfúrico 8M y

5 ml de sulfato de zinc al 3 % a 35 grados centígrados en un baño de agua controlado por 25 min. El exceso de hexacianoferrato (III) de potasio es determinado yodométricamente.

3.) Determinación espectrofotométrica de dipirona en ácido clorhídrico. <sup>19,21</sup>

SUMARIO.

Esta técnica se basa en la formación del ácido correspondiente de la dipirona, el cual presenta una absorbancia en U.V a una longitud de onda de 258 nm.

4.) Determinación yodométrica de dipirona en medio acuoso. <sup>19,30,31</sup>

SUMARIO.

La técnica se basa en la determinación yodométrica directa de la parte sulfónica de la dipirona, utilizando un medio ligeramente ácido.

5.) Determinación yodométrica de dipirona en medio metanólico. <sup>19,32</sup>

SUMARIO.

De modo similar a la técnica anterior, en esta determinación se lleva a cabo una titulación yodométrica directa de la parte sulfónica de la dipirona, sólo que en esta metodología se varía de medio de disolución, de un medio acuoso ligeramente ácido, a metanólico.

6.) Determinación yodométrica de dipirona magnésica.<sup>31</sup>

SUMARIO.

Esta técnica se basa en la determinación yodométrica directa de la parte sulfónica de la dipirona, utilizando un medio ácido, con la diferencia respecto a las técnicas yodométricas anteriores de que se emplea dipirona magnésica, con lo que solamente se hacen ajustes para el cálculo del contenido de la muestra, dadas las diferencias en peso molecular de la dipirona magnésica respecto de la sódica.

FENILBUTAZONA.

1.) Determinación de fenilbutazona con N-Bromosuccinimida de fármacos orgánicos.<sup>33</sup>

SUMARIO.

La fenilbutazona es determinada por titulación directa con N-Bromosuccinimida en medio de ácido acético para ello, los derivados de la pirazolidindiona (como la fenilbutazona) son convertidos a 4-bromoderivados.

2.) Determinación espectrofotométrica con ultrasonido de la fenilbutazona.<sup>19</sup>

SUMARIO.

La técnica consiste en la disolución de la muestra conteniendo fenilbutazona en sosa 0.1N, sometiéndola a la acción del ultrasonido durante 15 min, y leyendo la absorbancia de la solución con muestra y una solución de referencia a 204 nm en un espectrofotómetro U.V.

**CAPITULO**

**III. DESARROLLO EXPERIMENTAL.**

### III. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

Se seleccionaron de la literatura las técnicas más reproducibles para cada fármaco de acuerdo a las condiciones del laboratorio.

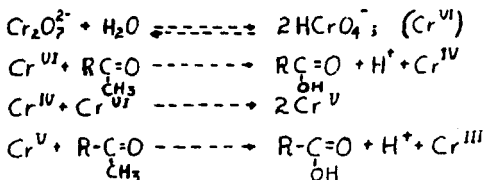
Técnicas empleadas en la determinación de Acido Acetilsalicílico.

A) Determinación de Aspirina en preparaciones farmacéuticas por espectrofotometría después de oxidación con dicromato de potasio.

FUNDAMENTO QUÍMICO.

La determinación de aspirina por este método se basa en la reacción de oxidación de las aspirina con dicromato de potasio, y la medida de las especies de cromo (III) de color verde formadas a 582 nm. Estas especies son estables por 3 horas, lo que hace necesario su rápida determinación espectrofotométrica.

La reacción que se lleva a cabo es la siguiente (sin mencionar los posibles subproductos) :



Esto es debido a que la parte acetilica de la aspirina puede actuar de modo similar a una metilcetona.



#### APARATOS.

- Espectrofotómetro U.V. Visible
- Celdas de 10 cm.

#### REACTIVOS.

- Agua destilada.
- Solución de Acido Sulfúrico 10M.

-Solución de Dicromato de potasio 40mg/ml, preparado en ácido sulfúrico 5M.

-Solución estándar de Aspirina (referencia), con una pureza de 99%

La solución estándar (1mg/ml) fué preparada por disolución de 0.7g en 300 ml de agua caliente y agitando por 5 min y diluido al aforo en un matraz volumétrico de 500 ml.

-Tabletas de Aspirina 1mg/ml. Diez tabletas son cuidadosamente pesadas y pulverizadas. Una cantidad de polvo equivalente a 0.5g de aspirina es disuelta en 300 ml de agua caliente y agitado por 5 min. La materia insoluble es filtrada por medio de papel Whatman No.41 y luego lavada con agua caliente. Finalmente tras de enfriar el combinado de filtrado y lavados son diluidos a 500ml en un matraz volumétrico

#### PROCEDIMIENTO.

En un matraz de 50 ml se colocan 10 ml de solución de dicromato de potasio. Se añaden 20 ml de la solución de ácido sulfúrico 10 M y 15 ml de la solución de aspirina. Agitar y dejar reposar por 30 min en un baño de agua a 80 grados centígrados. Enfriar, diluir al aforo y registrar la absorbancia a 580 nm contra un blanco.

#### RAZON DE USO DE LA TECNICA.

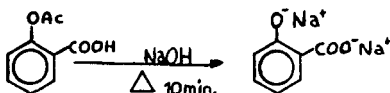
Este método es simple, exacto y factible de aplicarse, en la determinación de aspirina en productos farmacéuticos, y tanto reactivos como equipo son accesibles en el laboratorio.

B) Determinación de aspirina por titulación ácido base <sup>18.10.20</sup>

#### FUNDAMENTO QUIMICO.

Esta determinación se basa en el hecho de que la aspirina es un ácido carboxílico, y por ello, es determinada por titulación con una base. Se corre un blanco de referencia para poder determinar por diferencia la cantidad de la base requerida en la valoración de la aspirina.

La reacción es la siguiente:



#### REACTIVOS.

- Solución de hidróxido de sodio 0.5N
- Solución de ácido clorhídrico 0.5N
- Solución indicadora de rojo de fenol
- Tabletas de aspirina.

#### PROCEDIMIENTO.

Se muelen y pesan 20 tabletas. Se pesa una cantidad de polvo equivalente a alrededor de 0.5 g de aspirina y se añaden 30 ml de sosa 0.5N. Se hierven suavemente por 10 min y se titula el exceso de álcali con ácido clorhídrico 0.5N, usando solución de rojo de fenol como indicador. Se repite este mismo procedimiento con un blanco sin contenerla muestra.

La diferencia entre las titulaciones representa la cantidad de sosa 0.5N, requerido para la aspirina.

Cada ml de NaOH 0.5N, es equivalente a 0.04504g de C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>.

#### RAZON DEL USO DE LA TECNICA.

Es el método oficial de la BP, del USP, y de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, además es una técnica sencilla, rápida y que no requiere equipo sofisticado. Es fácilmente reproducible en la verificación de los datos.

#### LIMITES DEL CONTROL.

De la misma manera que lo expresado en la determinación anterior, del límite del contenido de aspirina en una muestra es de entre el 95.5 al 105.0% de  $C_9H_8O_4$ .

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, al multiplicar por el factor 0.04504 se tiene el contenido de ácido acetilsalicílico presente en cada muestra, obteniendo al confrontar este resultado con la cantidad expresada en el marbete, el porcentaje de contenido de aspirina.

#### TECNICAS EMPLEADAS EN LA DETERMINACION DE PARACETAMOL.

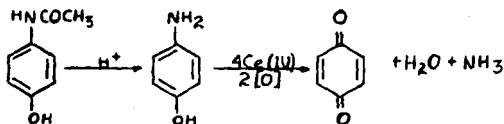
A) Determinación espectrofotométrica de paracetamol en preparaciones farmacéuticas con sulfato de cerio (IV)<sup>29</sup>.

#### FUNDAMENTO QUIMICO.

Este método está basado en la oxidación del paracetamol con cerio (IV) en un medio de ácido sulfúrico. La especie café-rojiza determinada a 410 nm se trata de para-benzoquinona, el producto final de la oxidación de Paracetamol. De acuerdo a la bibliografía (Sultan, S.M. et al.<sup>30</sup>), la velocidad de la reacción es acelerada cuando la concentración del ácido aumenta. A altas concentraciones de ácido sulfúrico el potencial redox del sulfato de cerio es

adecuado para que ocurra la reacción. Esto indica que tras la desacetilación del paracetamol a p-aminofenol, es luego oxidado con cerio (IV) a p-benzoquinona.

La reacción es la siguiente:



Esta reacción es acelerada a temperaturas elevadas, siendo recomendada la temperatura de 80 grados centígrados. El producto de la reacción permanece estable a temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. No hay problema con la determinación espectrofotométrica, puesto que la Ley de Beer es válida para concentraciones entre 30 y 160 microgramos/ml.

#### APARATOS.

- Espectrofotómetro Fye Unicam.
- Celdas de 10mm.

#### REACTIVOS.

- Agua destilada.
- Paracetamol R.A.
- La solución patrón fue preparada (1mg/ml) por disolución de 1g en agua caliente, agitando por 10 min y diluyendo a un litro en un matraz volumétrico después de enfriar.
- Paracetamol (tabletas). Diez tabletas son molidas y pesadas a polvo fino. Una masa de polvo equivalente a 500 mg de paracetamol es pesada y mezclada con 150 ml de agua, calentando y agitando por

10 min. Después se filtra con papel Whatman No.41, lavado con agua y posteriormente el filtrado junto con los lavados son diluidos a 500 ml con agua en un matraz volumétrico después de enfriar.

-Solución de Cerio (IV). Una solución patrón de sulfato de cerio (20mg/ml) es preparada en ácido sulfúrico 10M.

-Acido Sulfúrico 10M.

#### PROCEDIMIENTO.

Un volumen de 4 ml de sulfato de cerio (IV) en solución es colocada en un matraz volumétrico de 50 ml al cual se añaden 21 ml de solución de referencia de ácido sulfúrico y la cantidad deseada de solución de paracetamol. El matraz con su contenido es agitado, colocado en un baño de agua manteniendo la temperatura a 80 grados centígrados por 90 min, enfriando con corriente de agua fría y luego diluido al aforo con agua. El producto colorido es determinado a una longitud de onda de 410 nm contra un blanco.

#### RAZON DE USO DE LA TECNICA.

Se utilizó por ser una modificación más actualizada de la técnica oficial de la edición de 1980 de la British Pharmacopeia<sup>10</sup>.

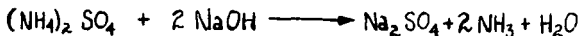
#### LIMITES DEL CONTROL.

De acuerdo a la British Pharmacopea (1968), el contenido de paracetamol no debe ser menor al 98% ni mayor al 101% con respecto a la cantidad especificada en el marbete.

En base a este rango, y utilizando una solución patrón con paracetamol puro, se puede determinar el porcentaje del analgésico en cada muestra.

B) Determinación de paracetamol por Digestión de Kjeldahl<sup>20</sup>.  
FUNDAMENTO QUIMICO.

El método para la valoración del amoníaco en sus sales está basado en la reacción que tiene lugar entre la sal de amonio y una base fuerte<sup>25</sup>:



El amoníaco así desprendido se destila cuantitativamente y reacciona en un volúmen conocido de solución ácida valorada, por titulación del ácido valorado no neutralizado se calcula la cantidad de amoníaco desprendido. Se distinguen entonces tres etapas:

a) DIGESTION.

Se calienta el compuesto nitrogenado (paracetamol) con ácido sulfúrico concentrado, al que se añade sulfato de sodio para elevar su temperatura de ebullición y conseguir una descomposición más rápida de la muestra. En esta reacción, se emplea un catalizador, que consiste en óxido mercúrico. El abundante desprendimiento de dióxido y trióxido de azufre exige efectuar el proceso en campana. Se continúa la digestión hasta que la masa reaccionante sea incolora. Aunque no se conoce con detalle el mecanismo de la digestión, se espera que los compuestos orgánicos se carbonicen por la acción del ácido sulfúrico concentrado. A la temperatura elevada que se opera, el carbono se va oxidando lentamente a dióxido de carbono. Este es un reductor fuerte, capaz de hacer pasar al nitrógeno hasta (-3), que en el medio ácido se transforma en  $NH_4^+$ .

En las bases orgánicas nitrogenadas, como las aminas, el nitrógeno se encuentra ya en su estado inferior de oxidación, por lo que en estos compuestos el nitrógeno pasa a  $NH_4^+$  con facilidad en el proceso de digestión.

#### b) DESTILACION.

Después de dejar enfriar la masa sometida a la digestión, se añade un exceso de hidróxido de sodio y se conecta el matraz a un equipo de destilación, sumergido bajo la superficie de un volumen medido de ácido patrón en exceso.

Se destila la mezcla del matraz hasta que haya pasado al menos una tercera parte de su volumen, lo cual asegura la volatilización observando el pH del destilado.

#### c) VALORACION.

El exceso de ácido se valora con disolución de exceso de hidróxido de sodio. Aunque en esta valoración reaccionan un ácido y una base fuertes, la disolución no es neutra en el punto estequiométrico, debido a la presencia de ión amonio, que se hidroliza dando una disolución ligeramente ácida. Se utiliza como indicador el rojo de metilo.

#### APARATOS.

- Equipo de destilación simple Quickfit.
- Matraz tipo Kjeldahl de 250 ml
- Parrilla de calentamiento para baño de agua

#### REACTIVOS.

- Agua destilada
- Paracetamol en polvo
- Sulfato de sodio anhidro en polvo
- Oxido mercurico en polvo
- Acido sulfúrico concentrado (al 98%)
- Zinc en polvo
- Hidróxido de sodio en granalla
- Tiosulfato de sodio en polvo

- Solución de ácido sulfúrico 0.1N
- Solución de hidróxido de sodio 0.1N
- Solución indicadora de rojo de metilo

#### PROCEDIMIENTO.

Se colocan 0.3g de la muestra en el matraz para la digestión y se añade 3g de sulfato de sodio anhidro, 0.3g de óxido mercurico y 8 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta la mezcla bajo una llama suave y se hierve por aproximadamente 2 horas. Se enfría, se diluye hasta 80 ml con agua destilada y se añade un poco de zinc granulado, y una solución de 15 g de hidróxido de sodio y 2g de tiosulfato de sodio, en 25 ml de agua destilada.

Inmediatamente se conecta a un equipo de destilación simple, destilando el amoníaco liberado en 50ml de ácido sulfúrico 0.1 N, y se titula el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0.1N, utilizando solución de rojo de metilo como indicador.

Se repite la técnica sin la sustancia a ser muestreada; la diferencia entre las titulaciones representa el amoníaco liberado por la sustancia muestreada.

Cada ml de ácido sulfúrico 0.1N es equivalente a 0.01512 g de Ca He N Oz.

#### RAZON DE USO DE LA TECNICA.

Esta fué la técnica oficial usada durante casi 20 años en el Reino Unido, y permite determinar paracetamol sin el empleo de técnicas espectrofotométricas .



## TECNICAS EMPLEADAS EN LA DETERMINACION DE DIPIRONA.

A) Determinación de dipirona por titulación con hexacianoferrato (III) de potasio en medio ácido<sup>29</sup>.

### FUNDAMENTO QUIMICO.

Los efectos de los diferentes reactivos se analizan como sigue:

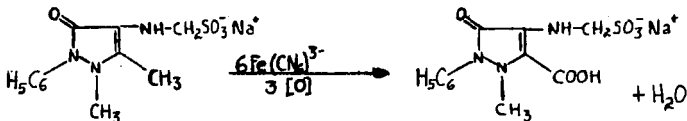
Se ha observado, según la bibliografía<sup>29</sup> que la concentración 8 M de ácido sulfúrico proporciona los mejores resultados porque a esta concentración el potencial redox del  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  en solución es factible de oxidar a la dipirona.

La adición del sulfato de zinc acorta el tiempo de reacción a través de la formación de un complejo de hexacianoferrato (III) de zinc y potasio  $\text{K}_2 \text{Zn}_3 [\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$ , el cual actúa como catalizador. Respecto al efecto del tiempo de reacción, se ha observado que la dipirona requiere de aproximadamente 25 min para ser oxidada. La razón probable de este largo tiempo de reacción es debida a la oxidación del grupo metilo al grupo carboxilo.

También se ha visto que la temperatura óptima de reacción es a 35°C, pues si la temperatura aumenta (70 - 100°C), los resultados serán absurdos ya que ocurrirá la descomposición del oxidante.

Estudiando la estequiometría se observa que una mol de dipirona reacciona con 6 moles de hexacianoferrato (III) de potasio y que el producto final da una prueba positiva a la presencia del grupo carboxilo.

La reacción es la siguiente:



Finalmente, el hexacianoferrato (III) no consumido se determina por titulación con tiosulfato de sodio.

#### REACTIVOS.

-Agua destilada

-Hexacianoferrato (III) de potasio 0.1N

-Solución de tiosulfato de sodio 0.1N

-Solución de sulfato de zinc al 3%

-Solución de almidón al 2%

-Solución de ácido sulfúrico 8M

-Solución de dipirona de referencia.- Se disuelve 1g de dipirona en un litro de agua destilada.

-Dipirona .-Las tabletas a ser analizadas son pulverizadas y una cantidad de polvo equivalente a 20-30 mg de muestra es disuelta; la solución es filtrada y el filtrado es ajustado al aforo de un matraz volumétrico de 50 ml.

#### PROCEDIMIENTO.

Se toman alícuotas que contengan 15 mg de la muestra, son transferidas a un matraz erlenmeyer de 100 ml, seguido por la adición de 8 ml de hexacianoferrato (III) de potasio 0.1N, 10ml de ácido sulfúrico 8M y 5 ml de sulfato de zinc al 3%.

La mezcla de reacción es agitada vigorosamente y llevada a reaccionar en un baño de agua a 35°C por 25 min. Tras el tiempo transcurrido, la mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y el  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  no consumido es determinado por titulación con solución de tiosulfato de sodio 0.1N utilizando solución de almidón como indicador.

Un blanco es corrido bajo idénticas condiciones, con los mismos reactivos pero omitiendo la muestra.

#### RAZON DE USO DE LA TECNICA.

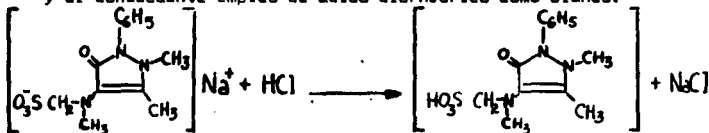
El hexacianoferrato (III) de potasio ha sido utilizado en la determinación oxidimétrica de muchas sustancias orgánicas e inorgánicas en medios ácido, neutro o alcalino. Este reactivo es superior a otros, por ser catalogado como reactivo patrón primario; tiene una alta masa equivalente y es extremadamente estable.

#### B) Determinación espectrofotométrica de dipirona en ácido clorhídrico<sup>19,20</sup>.

##### FUNDAMENTO QUIMICO.

Esta determinación se basa en la formación en un medio fuertemente ácido del ácido [ N - ( 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenilpirazolin-4-il ) - N -metilamino ] metansulfónico, al pasar de su sal sódica al ácido anteriormente mencionado.

Dicho compuesto presenta una absorbancia a una longitud de onda de 258 nm, de ahí la utilización de un método espectrofotométrico y el consecuente empleo de ácido clorhídrico como blanco.



##### APARATOS.

- Espectrofotómetro UV-Visible
- Celdas de 1 cm

## REACTIVOS.

- Acido clorhídrico 0.1N
- Solución patrón de dipirona pura
- Dipirona en diferentes presentaciones.

## PROCEDIMIENTO.

A un matraz volumétrico de 200 ml se transfieren aproximadamente 150 mg de la muestra, se disuelven y se diluyen hasta el aforo con solución 0.1N de HCl y se mezcla. Se filtra a través de papel Whatman No.40, descartando los primeros 20 ml del filtrado.

A otro matraz volumétrico de 100 ml se vierten 2 ml del filtrado reunido, se diluye hasta el aforo con solución 0.1N de HCl y se mezcla.

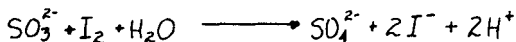
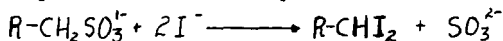
En un espectrofotómetro se determinan las absorbancias a 258 nm de esta solución y de otra preparada de la misma manera con la solución de referencia de dipirona, utilizando HCl 0.1N como blanco.

C) Determinación yodométrica de dipirona en medio acuoso<sup>19, 20, 21</sup>.  
FUNDAMENTO QUÍMICO<sup>22</sup>.

Esta determinación es la mayormente empleada en la cuantificación de dipirona, pues no solo es mencionada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>19</sup>, sino que también la menciona el texto Fármacos 1973<sup>21</sup>, la Hungarian Pharmacopoeia<sup>20</sup>, y la Farmacopoeia Helvética<sup>22</sup>, y se fundamenta químicamente en una determinación yodométrica directa, o yodimétrica, del grupo  $\cdot\text{SO}_3^{2-}$  de la dipirona. Un método yodométrico directo, o yodimétrico, utiliza una disolución patrón de yodo para valorar compuestos reductores, normalmente en disolución neutra o débilmente ácida (usando, por ejemplo, ácido acético) para evitar la oxidación que el aire pueda producir sobre los iones yoduro, manteniendo la formación de  $\text{I}_2$  en la disolución patrón, de acuerdo a la ecuación:



Con esto, la reacción que se presenta en la titulación yodimétrica en medio ligeramente ácido es la siguiente:



En el caso de la presente determinación, el grupo  $RSO_3^-$  proviene de la dipirona.

#### REACTIVOS.

- Agua destilada
- Solución de ácido acético al 6 %
- Solución de yodo 0.1N
- Solución indicadora de almidón
- Dipirona en diferentes presentaciones

#### PROCEDIMIENTO.

A un matraz erlenmeyer de 250 ml se transfieren 200 mg de la muestra, se disuelven en 50 ml de agua y se agregan 3 ml de solución al 6 % de ácido acético. Se valora lentamente con solución 0.1 N de yodo, utilizando un agitador magnético y agregando casi al punto final la solución indicadora de almidón.

D) Determinación yodométrica de dipirona en medio metanólico<sup>19,22</sup>.

#### FUNDAMENTO QUIMICO<sup>26</sup>.

Esta técnica es sólo una modificación de la determinación yodometrica de dipirona en medio acuoso, solo que en este caso el medio ligeramente ácido lo proporciona el HCl al 10 %, y sevaría el disolvente, utilizando metanol en lugar de agua. La reacción sigue siendo una titulación yodométrica directa del grupo  $RSO_3^-$  de la dipirona.

#### REACTIVOS.

- Metanol
- Solución de HCl al 10 %
- Solución de yodo 0.1N
- Dipirona en diferentes presentaciones

#### PROCEDIMIENTO.

En un matraz erlenmeyer se disuelven 20 mg de la muestra en 25 ml de metanol, se agregan 5 ml de HCl al 10 % y se valora inmediatamente con solución 0.1N de yodo.

Hacia el final de la valoración, se agrega gota a gota la solución de yodo hasta producir una coloración amarilla que permanezca durante un minuto.

#### RAZON DE USO DE LAS TRES ULTIMAS TECNICAS.

Estas tres técnicas son las determinaciones oficiales que propone la 5a. Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>19</sup>, y emplean reactivos de fácil obtención o preparación.

#### TECNICA EMPLEADA EN LA DETERMINACION DE FENILBUTAZONA.

Determinación de fenilbutazona con N-bromosuccinimida en fármacos orgánicos<sup>20</sup>.

#### FUNDAMENTO QUIMICO.

Esta determinación se basa en la determinación cuantitativa de los derivados bromados de la pirazolidindiona, por una solución de N-bromosuccinimida.

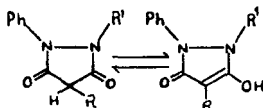
Este reactivo es de amplio uso en el análisis de compuestos farmacéuticos conteniendo grupos de pirazolidindiona.

Debido a las bajas solubilidades de casi todos estos derivados en agua, se necesita un disolvente donde éstos sean factibles de

disolución, para ajustar con ello las condiciones de la titulación, que requieren en principio que el compuesto a titular esté bien disuelto en su medio.

Amer et al<sup>11</sup> encontraron que el medio ideal es con ácido acético, pero debido a que en presencia de este ácido diluido el indicador no mantiene mucho tiempo su coloración, es necesario que dicho ácido se encuentre a una concentración elevada, hallando que la concentración 10N es la indicada.

Con respecto a la reacción de la fenilbutazona con la N-bromosuccinimida, ésta se fundamenta en que la posición 4 del anillo de la pirazolidindiona tiene un carácter electrofílico debido a un tautomerismo ceto-enol:



Por consiguiente, los sustituyentes en la posición 4 pueden ser fácilmente reemplazados por un reactivo fuertemente electrofílico. De esta manera, el ión  $H^+$  puede ser reemplazado por el ión bromonio ( $Br^+$ ), el cual es un electrófilo más fuerte que el  $H^+$ .

#### REACTIVOS.

- Tabletas de fenilbutazona
- Solución de ácido acético 12 N
- Solución de ácido acético glacial
- Solución patrón de N-bromosuccinimida 0.01 M
- Solución indicadora de anaranjado de metilo

#### PROCEDIMIENTO.

En un matraz erlenmeyer de 100 ml se disuelven 50 mg de la muestra en 10 ml de ácido acético 12 N. Inmediatamente se añade un volumen igual de ácido acético glacial seguido de 2-3 gotas de

anaranjado de metilo y se titula con una solución patrón 0.01 M de N-bromosuccinimida hasta que el color de la solución cambie a amarillo pálido. Simultáneamente se corre un blanco de titulación.

#### RAZON DE USO DE LA TECNICA.

La N-bromosuccinimida es un reactivo que se ha usado extensamente en muchas determinaciones orgánicas e inorgánicas. Esta técnica presenta un método simple y directo por titulación para la determinación de derivados de la pirazolidindiona.



**CAPITULO**

**IV. RESULTADOS.**

#### IV. RESULTADOS EXPERIMENTALES.

Resultados de las determinaciones de ACIDO ACETILSALICILICO.  
A) Determinación de Aspirina en preparaciones farmacéuticas por espectrofotometría después de oxidación con dicromato de potasio.

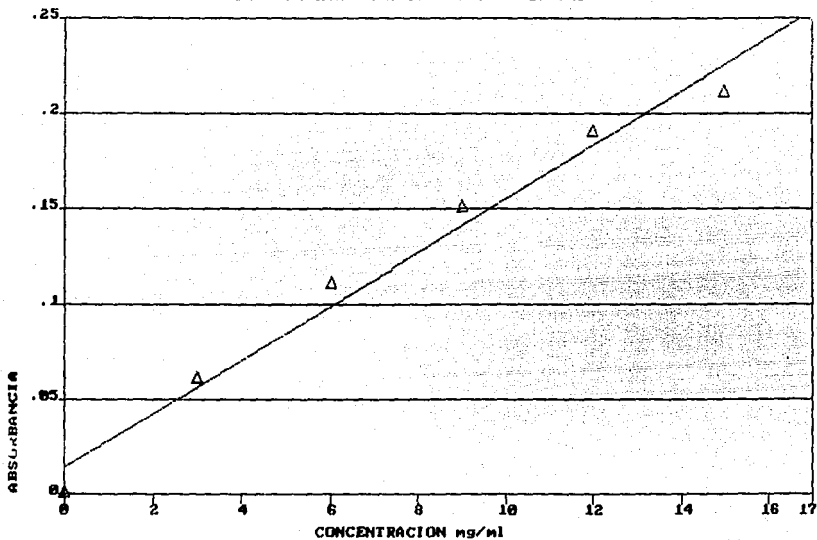
##### Curva patrón de ACIDO ACETILSALICILICO.

Concentración (mg/ml)	Absorbancia.
0	0.00
3	0.06
6	0.11
9	0.15
12	0.19
15	0.21

##### Muestras conteniendo ACIDO ACETILSALICILICO.

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION(mg)	%
Blanco	0	-----	0.00
Patrón	0.210	500.00	100.00
Aspirina	0.175	356.31	71.26
Ac.Acetilsalicílico			
clave 103.	0.160	323.01	64.60
Ac.Acetilsalicílico			
clave 3401	0.160	323.01	64.60
Adiro	0.150	299.97	59.99
Asa 500	0.140	273.30	54.66
Asawin Inf.	0.195	413.29	82.65
Asawin 500	0.180	369.96	73.99
Ascriptina A/D	0.080	136.65	27.33
Desenfriolito	0.120	223.31	44.66
Disprina Jr.	0.150	299.97	59.99
Disprina 300	0.170	343.29	68.65

CURVA PATRON DE ACIDO ACETILSALICILICO



THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

$$( 1.429E-02) + ( 1.410E-02)*X$$

THE VARIANCE - 1.181E-04

Disprina 500	0.160	323.30	64.66
Robaxisal	0.210	499.95	99.99
Robaxisal PH	0.200	436.62	87.32

#### INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

En todas las muestras se tomaron 15 ml de una solución de ácido acetilsalicílico, y dado que este volumen fue tomado de matraces volumétricos de 500 ml conteniendo 0.5 g de aspirina, entonces 15 ml representan 0.015 g de ácido acetilsalicílico.

Para el cálculo de la concentración del fármaco contenido en la muestra, se debe considerar la dilución efectuada, multiplicando los valores obtenidos al emplear la curva patrón por 33.33, que es la proporción guardada entre los 500 ml de la solución original y los 15 ml tomados como alícuota.

#### LÍMITES DEL CONTROL.

De acuerdo a la sugerencia expresada en la bibliografía<sup>10,19,20</sup>, el límite del contenido del ácido acetilsalicílico en una muestra es de entre 95.5 y 105.0% de Ce Ha Os.

#### B) Determinación de aspirina por titulación ácido-base .

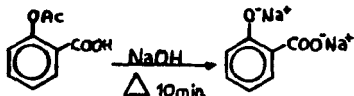
MUESTRA	VOLUMEN DE HCl 0.5 N (ml)	CONCENTRACION (g)	%
Aspirina	11.15	0.499	99.80
Acido acetil- salicilico 101	11.20	0.504	100.80
Acido acetil- salicilico 103	11.00	0.495	99.00
Acido acetil- salicilico 3401	11.00	0.495	99.00
Adiro	10.90	0.491	98.20
Asa 500	10.90	0.491	98.20

Asawin 100	2.20	0.099	99.00
Asawin 300	6.50	0.293	97.66
Asawin 500	10.95	0.493	98.60
Ascriptina AND	7.15	0.322	99.08
Banyl 103	11.20	0.504	100.89
Cafiaspirina	7.20	0.324	99.78
Cofarxal	7.75	0.349	99.71
Desenfriolito	1.70	0.076	95.79
Disprina 81	1.80	0.081	100.00
Disprina 300	6.50	0.293	97.66
Disprina 500	11.00	0.495	99.00
Dolarxal	7.15	0.322	99.08
Ecotrin	14.50	0.653	100.46
Estrialgin	7.15	0.322	99.08
Margen	7.20	0.324	99.69
Mejoral 500	11.10	0.499	99.80
Robaxisal	7.20	0.324	99.69
Robaxisal PH	4.45	0.200	100.00

#### INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

El volumen reportado de HCl para cada fármaco es en realidad la diferencia de titulaciones entre soluciones conteniendo, o no, la muestra. A esta diferencia de titulaciones se les multiplica por el factor 0.04504 y se obtienen los gramos de ácido acetilsalicílico.

El origen del factor 0.04504 se encuentra en el hecho de que cada ml de NaOH 0.5 N contiene 0.002 g de sosa, de tal suerte que si se toma en cuenta la reacción :



Se observa que para saponificar la molécula del ácido acetilsalicílico son necesarias 2 moles de NaOH, de donde resulta que si se necesitan 80 g (2 moles) de NaOH para saponificar 180 g (1 mol) de ácido acetilsalicílico, entonces 0.002 g de sosa reaccionarán con 0.04504 g de ácido acetilsalicílico.

**LIMITES DEL CONTROL.**

De la misma manera que lo expresado en la determinación anterior, el límite de contenido del ácido acetilsalicílico en una muestra es de entre 95.5 y 105.0 % de C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>.

Resultados de las determinaciones de PARACETAMOL.

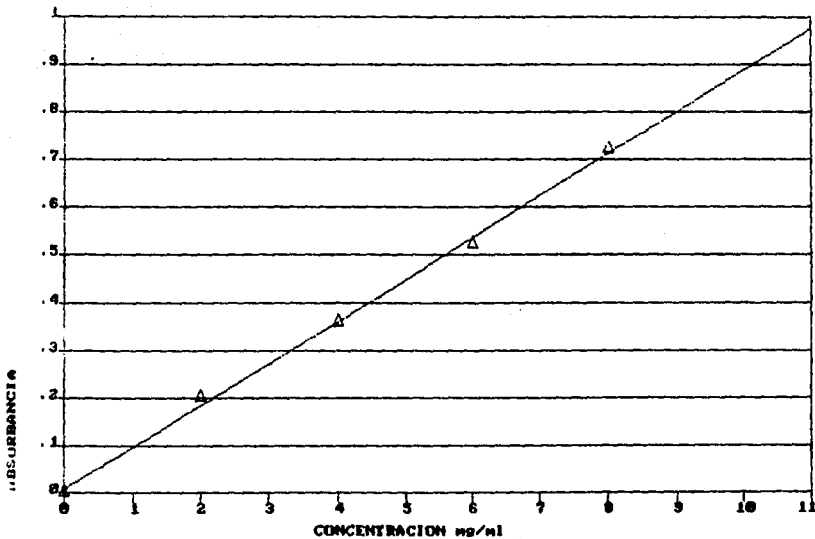
A) Determinación espectrofotométrica de paracetamol en preparaciones farmacéuticas con sulfato de cerio (IV).

Curva patrón de PARACETAMOL.

Concentración (mg/ml)	Absorbancia
0	0.00
2	0.20
4	0.36
6	0.52
8	0.72
10	0.90

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION (mg)	%
Blanco	0.00	-----	---
Sol. Patrón	0.90	500.0	100.0
Acetaminofén 104	0.75	415.0	83.0
Andopán (gotas)	0.88	499.8	98.0
Dolvirán	0.62	345.0	69.0
Nendol	0.89	495.0	99.0
Neo-Parcodán	0.88	490.0	98.0

CURVA PATRON DE PARACETAMOL



THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

$$( 8.000E-03) + ( 9.680E-01)*X + (-9.740E-07)*X^2$$

THE VARIANCE - 1.280E-04

Norflex	0.89	495.0	99.0
Notem	0.89	495.0	99.0
Notem (sup)	0.73	405.0	81.0
Panadol	0.78	430.0	86.0
Panadol (gotas)	0.47	260.0	52.0
Qual	0.88	490.0	98.0
Robaxifén	0.89	495.0	99.0
Saridón	0.88	490.0	98.0
Sinedol	0.89	495.0	99.0
Tempra	0.89	495.0	99.0
Tempra (gotas)	0.39	215.0	43.0

#### INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

En todas las muestras se tomaron alícuotas de 10 ml de la solución de paracetamol, considerando que el volumen tomado equivale a 10 mg del fármaco, puesto que fué tomado de matraces volumétricos de 500 ml conteniendo 500 mg de muestra.

En base a lo anterior, se les debe multiplicar a los resultados obtenidos a partir de la curva patrón por 50, para obtener la concentración real del paracetamol en la muestra, dado que la proporción entre la solución original y la alícuota tomada es de 1:50.

#### LIMITES DEL CONTROL.

De acuerdo a la bibliografía<sup>26</sup>, el contenido de paracetamol no debe ser menor al 98%, ni mayor al equivalente al 101% con respecto a la cantidad especificada en el marbete.



B) Determinación de paracetamol por digestión de Kjeldahl.

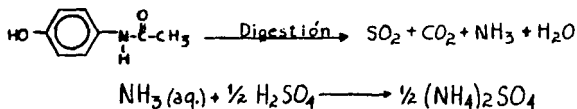
MUESTRA	VOLUMEN DE NaOH 0.1 N (ml)	CONCENTRACION (g)	%
Andopan	39.00	0.059	98.33
Dolviran	33.00	0.499	99.80
Mydocalm A	19.95	0.302	100.80
Nendol	33.00	0.499	99.80
Neo-Percodán	12.50	0.189	37.80
Norflex	29.35	0.444	98.66
Notem	33.00	0.499	99.80
Notem (sup)	19.95	0.302	100.80
Panadol	33.15	0.501	100.15
Qual	13.00	0.196	99.30
Robaxifén	23.10	0.349	99.80
Saridón	33.00	0.499	99.80
Sinedol	19.95	0.302	100.80
Tempra	32.50	0.491	98.28
Tempra (sup)	19.95	0.302	100.80

INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

En esta determinación para cada muestra el volumen de NaOH 0.1 N reportado, representa la diferencia de titulaciones entre soluciones conteniendo la muestra, y otras que no la contienen.

A la diferencia entre estos resultados se les multiplica por diez, debido a que todas las soluciones valoradas fueron alícuotas de 10ml de volúmenes totales de 100 ml. Finalmente, al resultado obtenido se les multiplica por el factor 0.01512 para tener los gramos de paracetamol presente.

El origen del factor 0.01512 proviene de la reacción:



Al emplearse 0.5 mol de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  por cada mol de paracetamol, se infiere entonces que 151.2 g (1 mol) de paracetamol reaccionarán con 49 g (0.5 mol) de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , de tal modo que 0.0049 g de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , que es la cantidad presente en 1 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1 N, reaccionarán con 0.01512 g de paracetamol.

#### LIMITES DEL CONTROL.

Considerando que la determinación por digestión de Kjeldahl es la recomendada por la bibliografía<sup>26</sup>, se siguieron los límites indicados en la misma, que son de un mínimo del 98 % y un máximo del 101 % respecto al contenido expresado en el marbete.

#### Resultados de las determinaciones de DIPIRONA.

A) Determinación de dipirona por titulación con hexacianoferrato (III) de potasio en medio ácido.

MUESTRA	VOLUMEN DE		%
	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 0.1N	CONCENTRACION (g)	
	(ml)		
Beserol	7.80	0.818	163.61
Bipasmin	7.95	0.862	287.29
Brinadol	2.85	0.493	98.58
Byladoce (iny)	8.00	0.622	124.46
Cintaverin	7.35	0.745	298.00
Conmel	3.95	0.304	101.50

Dalmasin	2.90	0.609	121.70
Dalmasin (iny)	8.10	0.613	122.71
Espresso-Qual	8.30	0.964	192.53
Farlin 500	3.30	0.497	99.33
Magnol (comp)	2.45	0.509	101.80
Magnol (iny)	3.25	0.507	101.48
Magnopyrol	3.30	0.497	99.33
Magnopyrol (iny)	3.25	0.493	98.58
Mecotén	3.65	0.504	101.03
Neo-Melubrina	3.25	0.507	101.48
Prodolina	3.50	0.498	99.65
Prodolina (iny)	8.05	0.633	126.54

#### INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

En esta determinación se emplea la ecuación sugerida por Srivastava, M.K.<sup>29</sup>, en donde se emplean diferentes factores tales como :

$$\text{Masa de la muestra (mg)} = \frac{M N (B-S)}{n}$$

Donde B = volumen de tiosulfato de sodio 0.1 N para un blanco experimental.

S = volumen de tiosulfato de sodio 0.1 N para la muestra experimental.

M = peso molecular de la muestra, es decir, de la dipirona.

N = normalidad de la solución de tiosulfato de sodio.

n = número de moles de hexacianoferrato por mol de muestra.

#### LIMITES DEL CONTROL.

La bibliografía <sup>19</sup> menciona un límite de contenido de dipirona de no menos del 98 % y no más del 102 %, con respecto al contenido expresado del marbete.

B) Determinación espectrofotométrica de dipirona en Ácido clorhídrico.

Curva patrón de DIPIRONA.

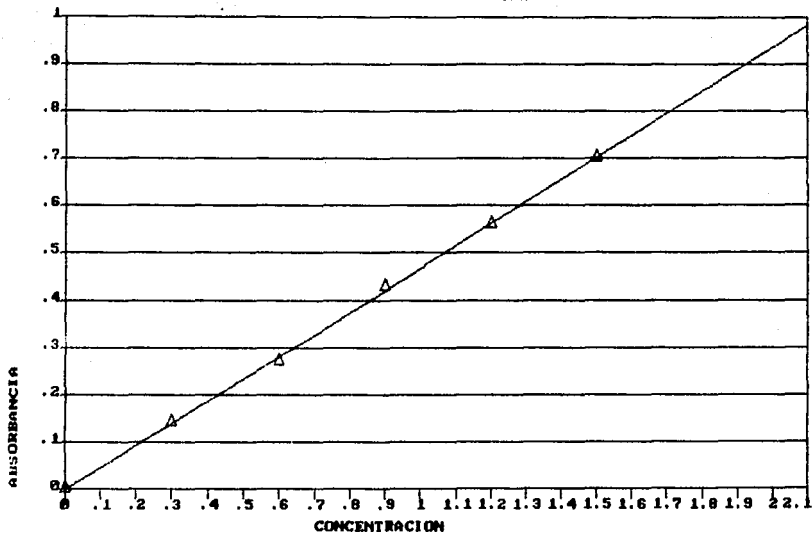
Concentración (mg/ml)	Absorbancia
0.0	-----
0.3	0.14
0.6	0.27
0.9	0.43
1.2	0.56
1.5	0.70

MUESTRA	ABSORBANCIA	CONCENTRACION (mg)	%
Blanco	0.00	-----	-----
Sol.pura dipirona	0.70	150.0	100.00
Conmel	0.69	148.0	98.60
Dalmasin	0.69	148.0	98.60
Dipirona Sector			
Salud	0.55	118.0	78.60
Magnol	0.70	150.0	100.00
Magnopyrol	0.69	148.0	98.60
Neo-Melubrina	0.69	148.0	98.60
Neo-Melubrina (g)	0.67	144.0	96.00
Prodolina	0.69	148.0	98.60
Prodolina (sup)	0.68	146.0	97.30

INTERPRETRACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

En todas las muestras se toman alícuotas de 2 ml a partir de las soluciones conteniendo 150 mg de la muestra en 200 ml, implicando con ello que, para el cálculo de la concentración de cada muestra,

CURVA PATRON DE DAPIROMA.



THE REGRESSION POLYNOMIAL OF LINE 1 -

$$(-1.429E-03) + (4.686E-01)*X$$

THE VARIANCE - 3.238E-05

a los valores obtenidos a partir de la curva patrón se les debe multiplicar por 100, por ser la proporción guardada entre la solución original y la alícuota tomada .

#### LIMITES DEL CONTROL.

La referencia(19) menciona un límite de no menos del 98 % y no más del 102 % de dipirona, calculado con respecto a lo expresado en el membrete.

#### C) Determinación yodométrica de dipirona en medio acuoso.

MUESTRA	VOLUMEN DE Iz 0.1N (ml)	CONCENTRACION (mg)	%
Sol.dipirona	11.40	200.30	100.00
Conmel	11.30	198.54	99.27
Dalmasin	11.95	209.97	104.98
Dipirona Sector			
Salud	8.25	144.95	72.47
Magnol (com)	7.65	123.24	61.62
Magnol (iny)	12.10	194.93	97.46
Magnopyrol	7.35	118.41	59.20
Magnopyrol (iny)	11.90	191.71	95.85
Neo-Melubrina (c)	11.80	207.33	103.66
Neo-Melubrina (g)	12.05	211.72	105.85
Neo-Melubrina (j)	12.10	212.60	106.26
Neo-Melubrina	6.15	108.05	54.02
Prodolina	11.00	177.21	88.60

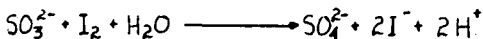
#### INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.

En esta determinación se lleva a cabo una titulación yodométrica directa, o yodimétrica, para valorar compuestos reductores.

La lectura obtenida para cada muestra es multiplicada por el

factor 17.57, de tal manera que se obtienen los miligramos de dipirona contenidos en la muestra.

El origen de dicho factor se halla en la reacción que se presenta en la titulación yodimétrica :



En el caso de la dipirona, ésta actúa de manera similar al ácido sulfúrico, por ser un derivado de un ácido sulfónico ; de tal manera que el peso equivalente de la dipirona será la mitad de su peso molecular.

De esta manera, si se requieren 175.7 g (0.5 mol) de dipirona para reaccionar con 254 g (1 mol) de yodo, entonces 0.0254 g (cantidad presente en 1 ml 0.1 N) de yodo reaccionarán con 0.01757 g de dipirona.

Sin embargo, se debe hacer la aclaración de que estos cálculos son para determinación de dipirona sódica, puesto que para la dipirona magnésica tendrá que variar el factor.

En este último compuesto, al observar su fórmula desarrollada se encuentra que el átomo de magnesio está unido a dos moléculas sulfónicas (xxvi), de tal suerte que, si el peso molecular de la dipirona magnésica es de 647.83 g, su peso equivalente será de la cuarta parte, por hallarse dos grupos sulfónicos en toda la molécula.

De esta manera, si 161.1 g (0.25 mol) de dipirona magnésica reaccionan con 254 g (1 mol) de yodo, entonces para 0.0254 g de yodo (cantidad contenida en 1 ml 0.1 N) reaccionarán 0.01611 g de dipirona magnésica, es decir, 16.11 mg será en este caso el factor a utilizar.

#### LIMITES DEL CONTROL.

Como se mencionó en la técnica anterior, el límite indicado en la bibliografía (10) es de no menos del 98 % y no más del 102 % del contenido expresado en el marbete.

D) Determinación yodométrica de dipirona en medio metanólico.

MUESTRA	VOLUMEN DE Iz 0.1N (ml)	CONCENTRACION (mg)	%
Sol. dipirona	11.40	220.30	100.00
Conmel	11.25	197.66	98.83
Dalmasin	11.55	202.93	101.46
Dipirona Sector			
Salud	5.45	95.76	47.87
Magnol	7.40	119.21	59.60
Magnopyrol	4.35	70.08	35.05
Neo-Melubrina	7.50	131.77	65.88
Prodolina (sup)	3.35	53.97	26.98
Prodolina	10.40	167.54	83.77

INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS

Dado que en esta determinación sólo se varía el medio de disolución, pero la reacción sigue siendo la misma, se emplea la misma metodología de cálculo, y los mismos factores de conversión, que la técnica anterior.

LIMITES DEL CONTROL.

Del mismo modo que las técnicas anteriores, el límite expresado en la bibliografía (19), indica no menos del 98 % y no más del 102 % del contenido expresado en el membrete.



**Resultados de la determinación de FENILBUTAZONA.**

Determinación de fenilbutazona con N-bromosuccinimida en fármacos orgánicos.

MUESTRA	VOLUMEN DE N-BROMOSUCCINIMIDA 0.01 M (ml)	CONCENTRACION (mg)	%
Fenilbutazona (Butazolidina) Sector Salud Clave 3402	16.43	50.67	101.34

**INTERPRETACION DE RESULTADOS Y CALCULOS.**

En esta determinación, para la muestra se tienen dos resultados, el volumen empleado de N-bromosuccinimida 0.01 M para una solución conteniendo muestra, y el volumen para una solución control, carente de ella.

A la diferencia de titulaciones se le multiplica por el factor 3.084, para tener los miligramos de fenilbutazona presente.

El origen del factor anterior, se encuentra en el hecho de que sólo se lleva a cabo una bromación de la fenilbutazona, de tal suerte que si el peso molecular de la fenilbutazona es de 308.4, es decir, una mol, entonces 1 ml 0.01 M contendrá 3.084 mg del compuesto, y por lo tanto por cada ml de N-bromosuccinimida utilizado, se están bromando 3.084 mg de fenilbutazona.

**LIMITES DEL CONTROL**

De acuerdo a la bibliografía (19), la muestra debe contener entre el 93 % y 107 % de  $C_{10}H_{12}N_2O_2$  del contenido expresado en el membrete.

**CAPITULO**

**V. DISCUSION.**

## V. DISCUSION

Para la discusión de cada una de las técnicas, se hizo un análisis estadístico<sup>17</sup>, a fin de establecer los límites superior e inferior de calidad de cada determinación ; y así tener un criterio de confiabilidad para cada metodología.

Considerando que cada muestra se cuantificó por triplicado, se pueden determinar los límites de calidad de la siguiente forma :

$$LSC = X + Az R$$

$$LIC = X - Az R$$

Donde : LSC = Límite superior de calidad.

LIC = Límite inferior de calidad.

X = Valor promedio de todas las muestras.

R = Rango (diferencia entre la mayor lectura y la menor, para cada muestra).

Az = 1.023 (factor estadístico para muestras realizadas por triplicado, en distribución normal).

### A) DETERMINACION DE ACIDO ACETILSALICILICO.

Al confrontar los resultados obtenidos en las dos diferentes técnicas para la determinación de ácido acetilsalicílico, se observa los siguientes:

En la determinación espectrofotométrica la técnica indica el empleo de ácido sulfúrico 5M como disolvente del dicromato de potasio; esto con la finalidad de oxidar al ácido acetilsalicílico (ver fundamento químico en el capítulo III), y poder medir la absorbancia de las especies de Cr (III) producidas a 580 nm.

El autor<sup>17</sup> reporta que a bajas concentraciones de ácido sulfúrico la reacción producida toma mayor tiempo para

desarrollar la absorbancia máxima, y que a concentraciones mayores a 5M el tiempo de desarrollo de dicha absorbancia no varía.

Al observar los resultados obtenidos, se encuentra que sólo una muestra (Robaxisal) cumpliría con los límites establecidos.

Esto se explica porque las lecturas bien podrían no ser aún de absorbancia máxima, implicando que se requiere un mayor tiempo de reacción o una concentración mayor de ácido sulfúrico. Además, si dicha concentración no es la requerida, se podría llevar a cabo una deficiente oxidación del ácido acetilsalicílico, con la consiguiente ausencia de las especies de Cromo (III) necesarias para una buena determinación espectrofotométrica, lo que explicaría las lecturas obtenidas, así como algunos resultados del autor, donde presenta para dos muestras un contenido de 340.35 y 232.75% respecto del contenido especificado en el marbete.

Con el análisis estadístico se observa que los límites de confiabilidad de esta técnica se encuentran entre (330.873, 328.827 mg), y dado que ninguna muestra entra en estos límites no es confiable esta técnica.

Con respecto a la determinación por titulación ácido-base, se observa que todas las muestras cumplen con el límite establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, lo que implica que las cantidades expresadas en la etiqueta son correctas, y que la técnica de determinación es confiable. Esto se demuestra porque efectuando el análisis estadístico, los límites de confiabilidad se encuentran entre (11.592, 10.487 ml), y todas las muestras se encuentran dentro de dichos límites.

En base a lo anteriormente descrito, se puede inferir la confiabilidad de la metodología por ácido-base sobre la técnica espectrofotométrica, lo cual no implica que ésta última sea errónea, sino que es necesaria la modificación de ella con

respecto a las concentraciones de reactivos y del tiempo de reacción reportados, para una aplicación segura de la técnica.

#### B) DETERMINACION DE PARACETAMOL.

De manera similar a las técnicas de determinación de ácido acetilsalicílico, se presentan dos metodologías para la cuantificación de paracetamol, siendo una de ellas por espectrofotometría y la otra por valoración vía digestión de Kjeldahl.

Al analizar los resultados obtenidos por la técnica espectrofotométrica, se observa que de la totalidad de las muestras (16), seis de ellas no cumplen con los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, representando el 37.5% .

Aplicando el análisis estadístico, se observa que los límites de confiabilidad se encuentran entre (439.135, 437.089 mg) ; y dado que ninguna muestra cumple con dichos límites no resulta ser confiable.

Con respecto a los resultados obtenidos por la digestión de Kjeldahl, los límites de confiabilidad se hallan entre (33.452 , 31.406 ml) y se encuentra que sólo una muestra no cumple con los límites de control de calidad , por lo cual la determinación resulta confiable.

Al analizar la técnica espectrofotométrica, se observa que el empleo del ácido sulfúrico 10M es con la finalidad de hidrolizar el paracetamol a p-aminofenol y poder llevar a cabo la subsecuente oxidación a p-benzoquinona (vide supra).

Si la concentración de ácido no es la adecuada, entonces no habrá una completa formación de p-aminofenol, y si no hay un buen agente oxidante, tampoco ocurrirá la obtención de p-benzoquinona, lo que llevaría a resultados erróneos.

Por lo anteriormente descrito, se recomienda el empleo de la digestión de Kjeldahl para la determinación de paracetamol, y la revisión de la técnica espectrofotométrica en cuanto a concentración de reactivos, pues estos dan resultados contradictorios, explicando con ello que el autor<sup>25</sup> reporte 4 productos con contenidos de paracetamol muy diferentes de lo expresado en sus respectivos membretes (Trimedil, 185.51% ; Efferalgan, 133.5% ; Prontopyrin, 110.58% , y Veganin, 123.89%, de contenido del fármaco).

#### C) DETERMINACION DE DAPIRONA.

En la cuantificación de la dipirona se cuenta con 4 diferentes metodologías, siendo una de ellas espectrofotométrica, y las otras tres yodométricas con algunas variantes.

La técnica espectrofotométrica solo emplea como reactivo al HCl 0.1N, y al observar los resultados, de 10 muestras analizadas , 7 cumplieron con los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, lo que indica que el 30% de los productos no contienen la cantidad especificada en el marbete.

Aplicando el análisis estadístico se tienen los límites superior e inferior de confiabilidad de (148.523 , 146.477 mg), y dado que solo una muestra no cumple con dicho margen, se puede implicar que la metodología es confiable.

Se confrontaron los resultados obtenidos por esta técnica, con los resultados encontrados por las determinaciones yodométricas.

La primera técnica, la titulación con hexacianoferrato (III) de potasio, es una valoración yodométrica indirecta (o simplemente yodométrica), donde el exceso del ion hexacianoferrato es determinado con tiosulfato de sodio 0.1N, y dado que estos dos reactivos son de amplio uso en determinaciones volumétricas, debido a su gran estabilidad, se podrían esperar resultados confiables con la aplicación de esta técnica.

Aplicando el análisis estadístico se tiene un margen de confiabilidad de (5.309, 4.844 ml), en el cual ninguna muestra entró en dicho límite, implicando su no confiabilidad.

Las dos últimas técnicas se basan en titulaciones yodométricas directas (o yodimétricas), donde la parte sulfónica de la dipirona reacciona con la solución valorada de yodo (ver fundamento químico, capítulo III), modificando solamente el medio de disolución, siendo en un caso agua, y en el otro metanol.

En ambos casos, las determinaciones no son confiables, pues para el caso de la titulación en agua, los límites de confiabilidad son (10.590, 10.010 ml); y para la titulación en metanol son (7.924, 7.388 ml), y ninguna muestra cumple con tales límites.

La dificultad que presentan estas dos últimas determinaciones para una correcta cuantificación de dipirona, estriba en el hecho de que las titulaciones yodimétricas presentan por lo general errores debidos a la oxidación de los iones yoduro del agente titulante, por el oxígeno atmosférico aún en presencia de un medio ácido que ayude a disminuir el efecto oxidante.

Al no contar con suficiente cantidad de iones yoduro, no ocurre la completa oxidación del grupo  $\text{RSO}_3^-$  de la dipirona, y esto lleva a una errónea cuantificación del fármaco.

En base a lo anterior, se puede inferir que en la determinación de dipirona es recomendable el uso de la técnica espectrofotométrica, debido a su confiabilidad.

Se propone una revisión de los parámetros de concentración, temperatura y tiempo de reacción en la determinación con hexacianoferrato (III) de potasio, para su confiable aplicación, pues es factible que debido a uno de estos factores no se lleve a cabo la completa oxidación de la dipirona, necesaria para la

oxidación del grupo 1-metilo al grupo carboxilo, y con ello, la titulación de hexacianoferrato excedente con el tiosulfato de sodio, resulte errónea.

Finalmente con respecto a las determinaciones yodimétricas, dados los resultados poco confiables obtenidos, no se aconseja su empleo.

#### D) DETERMINACION DE FENILBUTAZONA.

La técnica, basada en la bromación de los derivados de la pirazolidindiona (XIII) y la posterior cuantificación del 4-bromoderivado con N-Bromosucinimida, parece ofrecer buenos resultados, pues el contenido del fármaco, según la metodología, ofrece buenos resultados.

Sin embargo, dado que solamente se analizó una muestra, al requerir para su venta receta médica, no se puede inferir si la técnica es recomendable o no, siendo necesario para ello su aplicación en otras presentaciones de fenilbutazona, quedando únicamente demostrado que la fenilbutazona del Sector Salud cumple con el contenido expresado en el marbete.



## **CAPITULO**

## **VI. CONCLUSIONES.**

## VI. CONCLUSIONES.

1.- Se llevaron a cabo las determinaciones de los fármacos no opiáceos que se expenden en México:

Acido Acetilsalicílico, Paracetamol o Acetaminofén, Dipirona y Fenilbutazona. Para ello, se emplearon 5 técnicas oficiales de Farmacopeas, y 4 técnicas sugeridas en artículos de revistas científicas.

2.- Para la determinación de ácido acetilsalicílico se utilizaron dos metodologías : titulación ácido-base y espectrofotométrica, obteniéndose mejores resultados con la primera, pues de 10 productos, la totalidad cumple las especificaciones.

3.- Para la determinación de paracetamol, se hizo el estudio comparativo por el método espectrofotométrico con sulfato de cerio (IV) y con digestión de Kjeldahl. Los mejores resultados se obtuvieron con el segundo método, en el cual de 15 fármacos sólo uno no cumple con los límites.

4.-Respecto a la determinación de dipirona por titulación con Hexacianoferrato (III) de potasio en medio ácido, es de considerarse un estudio más detallado de las condiciones necesarias para una óptima oxidación del grupo  $\text{RSO}_2$  en la titulación, pues también es factible que se pueda presentar cierta oxidación por el aire sobre los iones yoduro, a pesar del medio ácido presente. Sin embargo, la técnica más recomendable a emplearse en la determinación de dipirona, es la espectrofotométrica, dados los satisfactorios resultados que se

obtuvieron en donde 10 de los fármacos cumplieron con los límites expresados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos<sup>10</sup> y demostrando a la vez la efectividad de esta metodología, que únicamente requiere como reactivo HCl 0.1N.

5.- El resultado obtenido en la determinación de fenilbutazona es muy satisfactorio, haciendo incapié en que será necesario continuar con la evaluación de esta técnica en otras presentaciones de dicho fármaco.

6.- Es de una enorme relevancia la determinación del contenido del fármaco en los productos que se venden al público, son importantes ya que, variaciones a lo especificado en el marbete puede implicar en un caso la dosificación no adecuada para las necesidades o . un posible riesgo de toxicidad.

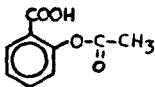
**CAPITULO**

**VII. APENDICE.**

## VII. APENDICE

### PROPIEDADES FISICAS DE LOS PRINCIPALES ANALGESICOS NO OPIACEOS.

#### ACIDO ACETILSALICILICO.<sup>10</sup>



$C_9H_8O_4$

Peso Molecular; 180.2

El ácido acetilsalicílico, o acetato del ácido salicílico o ácido 2-(acetiloxi)-benzoico, es conocido comercialmente con el nombre de aspirina, si bien ésta es marca registrada por Bayer.

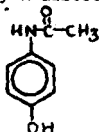
La aspirina es un polvo blanco cristalino, es inodoro si bien presenta un ligero olor a ácido acético. El punto de fusión de la aspirina no ha sido muy bien definido pero se encuentra entre 118-144 °C. Las preparaciones comerciales funden a alrededor de 135 °C. La Farmacopea Europea da un dato de 141-144 °C. Se presenta en forma de cristales monoclinicos.

#### Solubilidad.

	g/ml
Agua a 25 grados	0.0033
Agua a 100 grados	0.03
Etanol	0.2 a 0.4
Cloroformo	0.025 a 0.06
Eter	0.1 a 0.2
Benceno	0.0033

#### 4-HIDROXIACETANILIDA. <sup>11</sup>

Paracetamol, Acetaminofén, p-hidroxiacetanilida, p-acetamidofenol, p-acetilaminofenol, y N-acetil-p-aminofenol.



$C_8H_{10}NO_2$ .

Peso Molecular: 151.16

Es un polvo cristalino blanco, inodoro con un ligero brillo. El punto de fusión de algunas determinaciones dan un rango de 165-168 °C para material relativamente impuro, y un rango de fusión de 168-169 °C para el material purificado.

Con procedimientos más recientes de purificación, el material funde en un rango de 169-171 °C.

La densidad específica del acetaminofén a 21 °C es 1.193 g/cm<sup>3</sup>. Sus cristales forman prismas monoclinicos.

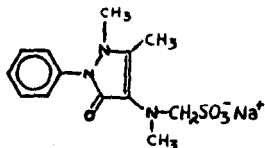
#### Solubilidad.

Soluble en :  
1 en 70 partes de agua  
1 en 20 partes de agua caliente  
1 en 7 partes de etanol  
1 en 50 partes de cloroformo.

Insoluble en : Eter.

SAL SODICA DEL ACIDO  
 [2,3,DIHIDRO-1,5-DIMETIL-3-OXO-2-FENIL-1H-PIRAZOL-4-IL)  
 METILAMINO] METANSULFONICO. <sup>12</sup>

Dipirona, Analgina, Metanpirona, Metansulfonato de Noramidopirina.  
 Monohidrato del  
 [N-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenilpirazolin-4-il)-N-Metilamina]metansul  
 fonato de sodio]



C<sub>13</sub> H<sub>16</sub> N<sub>3</sub> Na O<sub>4</sub> S · H<sub>2</sub>O

Peso Molecular: 351.4

Es un polvo cristalino blanco, su punto de fusión es de 172 °C.

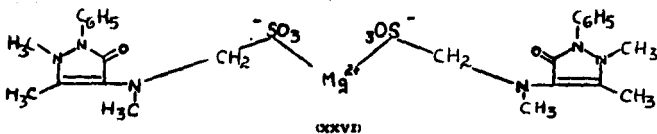
Solubilidad.

Soluble en: 1 en 1.5 partes de agua  
 1 en 30 partes de etanol

Insoluble en: Eter y Cloroformo.

Cuando se sustituye al ión sodio por el ión magnesio, se le conoce como dipirona magnésica (xxvi).

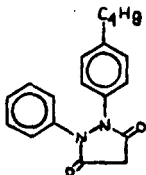
Fórmula mínima: C<sub>26</sub> H<sub>32</sub> Mg N<sub>6</sub> O<sub>8</sub> S<sub>2</sub>



4-BUTIL-1,2-DIFENIL-3,5-PIRAZOLIDINDIONA. 14.15

Fenilbutazona, Butadion, 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona.

4-butol-3,5-dioxo-1,2-difenilpirazolidina.



C<sub>19</sub> H<sub>20</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>

Peso Molecular: 308.4

Es un polvo cristalino ligeramente blanco, inodoro con ligero brillo. La fenilbutazona funde entre 104 a 107 °C.

Solubilidad.

Soluble en:

- 1 en 28 partes de etanol.
- 1 en 15 partes de etanol
- 1 en 1.3 partes de cloroformo
- 1 en 3.5 partes de benceno



**CAPITULO**

**VIII. BIBLIOGRAFIA.**

## VIII. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Robert, O y Vargaftig, B.B. La Aspirina. Mundo Científico 65, 84-93. (1985).
- 2.- Asociación Nacional de la Industria Química (Ed) Anuario de la Industria Química. México, D.F. pp.417, (1984).
- 3.- Cárdenas de la Peña, E. Terminología Médica. 2a.Ed. Ed. Interamericana. México, D.F. (1983).
- 4.- Kirk, R.E. y Dthmer, D.F. Enciclopedia de Tecnología Química. Vol.II Analgésicos. Ed. UTEHA . México, D.F. pp. 302-323. (1961).
- 5.- Karolkovas, A. y Burckhalter, J.H. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. Ed. Reverté, S.A. Barcelona , España (1979).
- 6.- Rodríguez, C.R. Vadémecum Académico de Medicamentos (2 Vols.) Dirección General de Publicaciones, UNAM. México, D.F. (1984).
- 7.- Billups, N.F. (Ed) American Drug Index. 30th.Ed. J.B. Lippincott Co. Phyladelphia, USA. (1986).

- 8.- Consejo de Salubridad General (Ed)  
Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.  
México, D.F. pp.13-17 , 443-446. (1984).
- 9.- Windholz, M. (Ed)  
The Merck Index . 10th.Ed.  
Merck and Co.Inc. Rahway, N.S.,USA. (1983).
- 10.- Florey, K.  
Analytical Profiles of Drug Substances.  
Vol.VIII. Aspirin.  
Academic Press Ed. New York, USA.  
pp. 1-46, (1979).
- 11.- Fairbrother, J.E.  
Analytical Profiles of Drug Substances.  
Vol.III. Acetaminophen.  
Academic Press Ed. New York, USA.  
pp. 1-110 (1974).
- 12.- Clarke, E.G.C. (Ed)  
Isolation and Identification of Drugs.  
The Pharmaceutical Press. London, G.B. (1974).
- 13.- Subdirección General de Abastecimiento. Jefatura de Control  
de Calidad, IMSS. Norma No.12. Dipirona.Febrero de 1985.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 14.- Ali, S.L.  
Analytical Profiles of Drug Substances.  
Vol.XI. Phenylbutazone.  
Academic Press, Ed. New York, USA.  
pp. 483-521, (1982).
- 15.- Subdirección General de Abastecimiento.Jefatura de Control  
de Calidad, IMSS. Norma No.9. Fenilbutazona.Febrero de 1984.
- 16.- Rosenstein, E.  
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 33a.Ed.  
Ediciones PLM, S.A. de C.V.  
México, D.F. (1987).
- 17.- Sultan, S.M. Determination of Aspirin in Pharmaceutical  
Preparations by Spectrophotometry after oxidation with  
Potassium Dichromate. The Analyst. 112, 1331-1333. (1987).
- 18.- Her Majesty's Stationery Office (Ed)  
British Pharmacopoeia. Vol.II.  
London, G.B. pp.901-902. (1980).
- 19.- Secretaría de Salud (Ed)  
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a.Ed.  
México, D.F. (1988).
- 20.- U.S. Pharmacopoeial Convention Inc. (Ed)  
The United States Pharmacopoeia. XX th. Ed.  
Rockville, Md. USA.  
pp. 56-57. (1980).

- 21.- Fernández, L.T. and Klappmeier, F.H. An Experiment for Instrumental Analysis. Determination of Aspirin by U.V. Absorption. Journal of Chemical Education. 55, 266. (1978).
- 22.- Proctor, J.S. and Roberts, J.E. Analysis of Aspirin : A Conductometric Titration. Journal of Chemical Education. 38, 471, (1961).
- 23.- Shen, S.Y. and Gilman, A.J. Potentiometric Titration of Aspirin in Ethanol. Journal of Chemical Education. 42, 540, (1965).
- 24.- Kheir, A.A. et.al. Spectrophotometric Determination of Acetaminophen, Oxyphenbutazone and Salicylamide by Nitration and Subsequent Complexation Reactions. The Analyst. 111, 319-321, (1986).
- 25.- Sultan, S.M. et.al. Use of Cerium (IV) Sulphate in the Spectrophotometric Determination of Paracetamol in Pharmaceutical Preparations. The Analyst. 111, 919-921, (1986).
- 26.- General Medical Council (Ed)  
British Pharmacopoeia.  
London, G.B. pp.707-708, 1283. (1968).

- 27.- Oztunc, A. Fluorometric Determination of Acetaminophen as its Dansyl Derivative. *The Analyst*. 107, 585-587, (1982).
- 28.- Eddine, N.H. et.al. Stability Indicating Assay for Dipyrone. *The Analyst*. 107, 67-70, (1982).
- 29.- Srivastava, M.K. et.al. Titrimetric Determination of Dipyrone and Paracetamol with Potassium Hexacyanoferrate (III) in an Acidic Medium. *The Analyst*. 110, 735-737, (1985).
- 30.- Lang, B. (Ed)  
Hungarian Pharmacopoeia. Vol.II.  
VI th. Ed. Budapest, Hungary.  
pp. 504-506, (1970).
- 31.- Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico-Farmacéuticos. (Ed)  
Fármacos 1973.  
México, D.F. pp.237-242.
- 32.- Office Central Fédéral des Imprimés et du Matériel (Ed)  
Pharmacopoea Helvética. Vol.II.  
Editio Sexta. Berne, Suisse.  
pp. 953-955, (1971).

- 33.- Amer, M.M. et. al. Determination of Organic Pharmaceuticals with N-Bromosuccinimide. The Analyst. 107, 908-915, (1982).
- 34.- House, H.O.  
Reacciones Modernas de Sintesis Orgánica.  
Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España.  
pp. 79-105, (1978).
- 35.- Ayres, G.H.  
Análisis Químico Cuantitativo. 2a.Ed.  
Harper y Row Latinoamericana. México, D.F.  
pp. 342-343, (1970).
- 36.- Orozco, F.  
Análisis Químico Cuantitativo.  
Editorial Porrúa S.A. México, D.F.  
pp. 337-342, 352-353, (1985).
- 37.- Ostle, B.  
Estadística Aplicada.  
Ed. Limusa. México, D.F.  
pp.519-527, 593, (1965).