UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Ciencias Químicas

METODOS COMPARATIVOS PARA DETERMINACION DE FENILBUTAZONAS EN DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS

TESIS:

Que para obtener el Título de
Q. F. B.

Presenta

Virginia Maceda Guzmán
M-167702

MEXICO, D. F.

1973

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE - SEGUN EL TEMA.	PRESIDENTE:	Prof. Ramón Ulacia Esteve.
	VOCAL:	Prof. Etelvina Medrano de Jaimes.
	SECRETARIO:	Prof. Mario Miranda Castro.
	1er. SUPLENTE:	Prof. Alfredo Garzón Serna
	2o. SUPLENTE:	Prof. Jerome A. Reinsten Klein.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: LABORATORIOS WALTZ Y ABBAT.

SUSTENTANTE: VIRGINIA MACEDA GUZMAN.

ASESOR TECNICO: Q.F.B. CARMEN GARCIA SANTAELLA.

CON CARIÑO A MIS PADRES:

CAPITAN SALVADOR A. MACEDA PEREZ.

VICTORIA E. GUZMAN DE MACEDA.

QUIENES CON AMOROSOS ESFUERZOS LOGRARON

LA CULMINACION DE MI CARRERA PROFESIONAL.

A MIS QUERIDOS HERMANOS:

SALVADOR, LAURA Y MARIA DE

LOURDES.

A RUBEN:

QUIEN DURANTE TODA MI CARRERA

ME BRINDO EL MAS CARIÑOSO APOYO.

A MIS MAESTROS.

A MIS AMIGOS.

HAGO PATENTE MI AGRADECIMIENTO
A LOS LABORATORIOS WALTZ & ABBAT,
POR LAS FACILIDADES QUE ME BRINDO
PARA EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

A MI ESCUELA.

AL HONORABLE JURADO.

I N D I C E

I.- INTRODUCCION

II.- GENERALIDADES

III.- METODOS

IV.- ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS

V.- COMENTARIOS

VI.- CONCLUSIONES

VII.- BIBLIOGRAFIA

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

El objeto de este estudio es comparar diferentes métodos de valoración para la Fenilbutazona y su Sal Sódica, las que son empleadas en la elaboración de tabletas, grageas, supositorios, soluciones inyectables y pomadas.

Los métodos aplicados en este trabajo son:

A.- ACIDIMETRIA.

B.- GRAVIMETRIA.

C.- KJELDAHL.

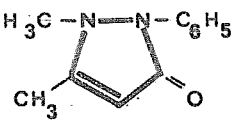
D.- ESPECTROFOTOMETRIA (U.V.)

G E N E R A L I D A D E S.

FENILBUTAZONA.- Es un derivado de la pirazolidina, al igual que sus productos similares Oxifenbutazona y Sulfinpirazona.

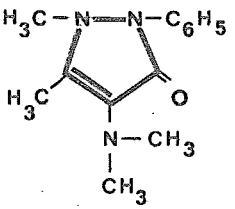
El descubrimiento de la eficacia terapeútica de la Fenilbutazona constituye una historia interesante. Su modo de acción difiere con el de la cortisona. No disminuye la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, no reduce el número de eosinófilos circulantes y tiene gran acción sobre el edema articular. Su eficacia se encuentra entre la de los salicilatos y la de los esteroides antiinflamatorios. Sus propiedades químicas, bioquímicas y farmacológicas han recibido investigación experimental.

En 1884 se usó por primera vez un derivado del pirazol obtenido por L. Knorr, se trataba de la antipirina ó pirazolina.



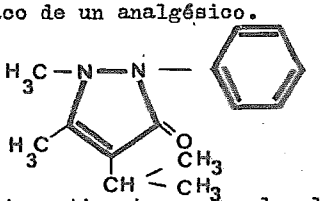
(1,5-dimetil-2-fenil-3-pirazolona).

En 1896 a partir de la antipirina, Friederich Stolz obtuvo dentro del grupo de las pirazolonas la más importante de ellas; el piramidón, aminopirina ó dimetil amino antipirina, de éxito extraordinario por sus efectos analgésicos, pero no se prestó atención a su acción antipirética.



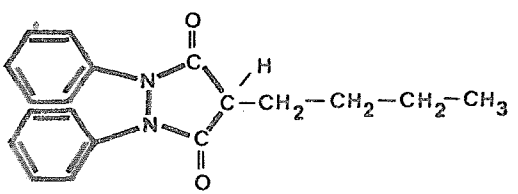
Unos años después, Schottmutter aconsejó el uso del piramidón en el reumatismo poliarticular agudo y pregonizó su empleo a grandes dosis. Ocupa desde entonces un lugar importante en el tratamiento de los reumatismos inflamatorios en general debido a sus propiedades antiflogísticas, antitérmicas y analgésicas. La aparición de ciertos accidentes por hipotensión y colapso, unido a la observación de casos en los cuales se producen alteraciones hemáticas, motivaron que se utilizara con ciertas precauciones.

Los preparados que siguieron a la antipirina eran tan solo variantes de ella. En 1931, Stenzl descubrió la 4 isopropil antipirina, sustancia que superaba a la antipirina y que fué posteriormente usada como fármaco de un analgésico.

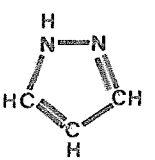


Siguiendo las investigaciones, en los laboratorios J.R. Geigy, S.A., Basilea (Suiza), el propio Stenzl en 1946 sintetizó por primera vez la FENILBUTAZONA (I) en el curso de investigaciones en derivados de pirazolidina y pirazolona.

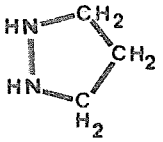
Esta clase de compuestos se basa en el esquema del pirazol (II), un compuesto heterocíclico, que al reducir una ó ambas de las dobles ligaduras produce pirazolidina (III) y pirazolina (IV).



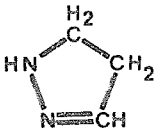
I



II

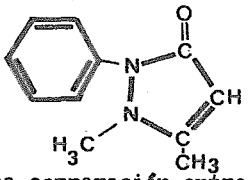


III

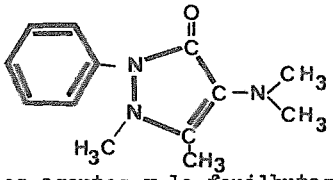


IV

Los dos agentes farmaceúticos mejor conocidos del grupo pirazol, son fenazona (V) y amidopirina (VI), que se usan desde fines del siglo XIX, cuando la ciencia farmaceútica estaba aún en su infancia.



V



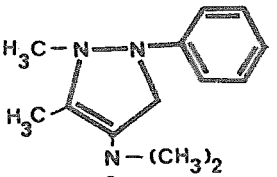
VI

Una comparación entre estos dos agentes y la fenilbutazona (I), de acuerdo con la fórmula, nos muestra que la última difiere de las dos primeras (V y VI), en que tiene un anillo heterocíclico completamente saturado, que lleva un grupo "ceto" extra en la posición 3 y substituyentes diferentes en las posiciones 2 y 4. Estas modificaciones y en particular el aumento de otro grupo "ceto", tienen un efecto fundamental en las propiedades fisicoquímicas del compuesto, pues mientras fenazona y amidopirina tienen propiedades básicas, la fenilbutazona exhibe propiedades acídicas y es capáz de formar sales con bases orgánicas e inorgánicas.

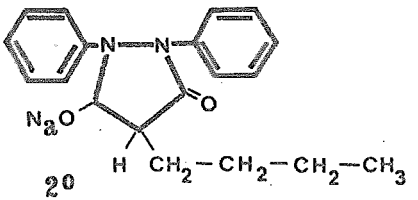
En 1947 R. Deuretsbecher utiliza el piramidón por vía oral en grandes dosis en poliomielitis epidémica y sostiene que el piramidón posee una evidente actividad antiviral.

Tratando de evitar lo más posible los síntomas de intolerancia digestiva que a veces produce el piramidón, se intentó administrarlo por vía parenteral. Pero fué hasta 1948 en que Wilhelmi y Stettbach hallaron el disolvente adecuado que fué obtenido en los laboratorios de la casa Geigy, saliendo al mercado el preparado G -

15, 903, conocido como Irgapirina ó Butapirina, que es la solución de una mezcla de partes iguales (15%) de piramidón y sodio fenil butazona, entre los que hay estrecha relación química. El primero es el 4 dimetil amino-1,5-dimetil-2-fenil-3- pirazolona; el segundo es la sal sódica de 1,2.difenil-3,5-dioxo-4n-butil pirazolidina.



1º



2º

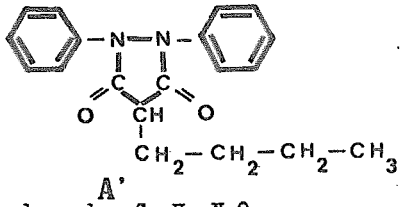
Soluciones acuosas concentradas de sodio fenil butazona actúan como agentes solubilizantes para otros varios compuestos.

Se hicieron también estudios administrando solo el disolvente, resultando que la acción analgésica era más intensa y prolongada que la del piramidón ó aminopirina, haciendo su eliminación más lenta. Este hecho indujo a ponerlo en circulación bajo el nombre de Butazolidina.

También se pusieron en circulación comprimidos, grageas y supositorios a base de Fenilbutazona, en los cuales se encuentra en forma de dicetona neutra, mientras que en la solución inyectable contiene la sal de sodio en solución acuosa a un pH de 10.5 a 11, que es el punto ideal para que la fenilbutazona sódica sea estable.

FENILBUTAZONAS Y DERIVADOS.

FENILBUTAZONA.- 1,2-difenil-3,5-dioxo-4n butil pirazolidina, posee la siguiente fórmula estructural:

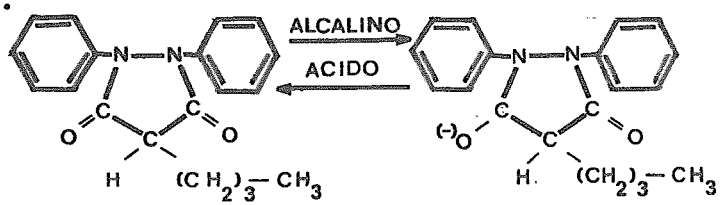


y una fórmula condensada: $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

Forma cristales incoloros, su peso molecular es 308.4 y el punto de fusión entre 104.5° - 106.5°C. Se disuelve facilmente en los disolventes orgánicos como acetona, alcohol y éster acético siendo poco soluble en agua.

Con compuestos alcalinos forma sales solubles en agua en las que la fenilbutazona se encuentra como ión enolato.

En su forma tautómera presenta las propiedades de un ácido débil.



Su solubilidad en agua permite la disolución de la dificilmente soluble dimetil amino antipirina.

Las sales de los metales alcalinos se disuelven bien en agua, mientras que la solubilidad de las de los alcalino térreos es menor

y disminuye a medida que aumenta el peso atómico del metal.

Para la preparación de las sales solubles se trata convenientemente agitando la pirazolidina con cantidades equimoleculares de la base que tiene el catión deseado, por ejemplo: con hidróxido de sodio en solución acuosa, etiléndiamina ó solución de carbonato de sodio, hidróxido de potasio ó hidróxido de sodio en solución alcohólica.

Cuando se emplea una base en solución acuosa, se puede emplear un exceso de pirazolidina y este exceso se puede separar por filtración cuando la solución se ha neutralizado a la fenolftaleína

La sal sólida se obtiene evaporando la solución filtrada ó bien agregando una substancia en la cual la sal sea insoluble.

Las sales alcalinas se obtienen generalmente en forma de polvos incoloros altamente estables al aire, facilmente solubles en agua y en alcohol, las cuales no colorean la fenolftaleína.

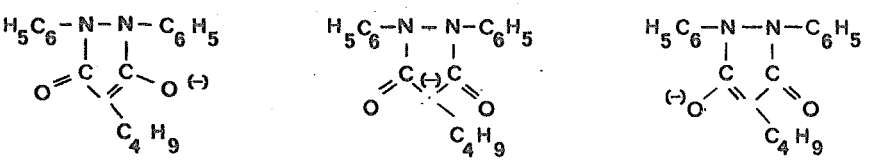
Las sales que son menos solubles pueden obtenerse mediante una doble reacción de la sal alcalina de la pirazolidina con una sal soluble alcalinatérrea ó un metal pesado ($CaCl_3$ ó $AgNO_3$), las sales que se forman de esta manera se obtienen como precipitado cuando se trabaja en una solución suficientemente concentrada, mediante enfriamiento de la solución saturada.

La fenilbutazona (A) forma en solución acuosa y soluciones parcialmente acuosas, el ácido monobutil malónico (N,N',difenilhidrazi

da (B)) en una reacción reversible. La velocidad de reacción y la posición de equilibrio dependen principalmente del solvente, pero no practicamente del pH. La dependencia de la temperatura ha sido estudiada por diferentes medios. Algunos substituyentes logran afectar la velocidad de la reacción, siempre y cuando estén en la posición 4, no así en la posición 4' ó 4".

El comportamiento químico de la fenilbutazona (A), está regulado por el grupo hidrazida del ácido monoalquil malónico. La parte malónica con su protón facilmente móvil ocasiona la acidéz de la substancia, así como una reactividad muy alta en esta posición. El derivado 4 bromo ó 4 hidroxi se forma muy facilmente. A su vez el grupo diaril hidrazida en sí, tiene la posibilidad de hidrolizarse.

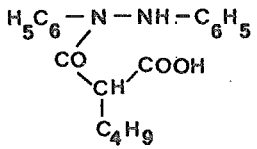
La fórmula constitucional de la fenilbutazona está correctamente representada por la fórmula dicarbonílica A. El enol A' no se ha podido aislar hasta la fecha. La fenilbutazona A, es poco soluble en agua teniendo una magnitud del orden de 0.001%. En contraste, las sales alcalinas de A, son facilmente solubles en agua, (la sal sódica por ejemplo es soluble en menos del 10%). El anión de A se tiene que considerar como un híbrido de resonancia con las formas mesoméricas A" A"' y A""



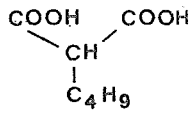
A" A"' A""

En solución fuertemente ácida, se verifica una disociación hidrolítica en dos sentidos, es decir, las fórmulas C y D respec-

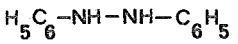
tivamente (basado en esto se efectúa la determinación colorimétrica de la fenilbutazona). En contraposición, la hidrólisis en solución alcalina se verifica parcialmente bajo la formación de una sal cuya fórmula corresponde a B.



B



C



D

Se ha demostrado que en soluciones alcalinas la hidrólisis no se verifica en un solo sentido, ya que a su vez se fórma el ácido carboxílico de fórmula B, este a su vez se cicliza para formar el anillo de la fenilbutazona, esto comprueba que hay un equilibrio entre las fórmulas A y B.

A temperaturas altas, se forma el compuesto B en una reacción irreversible al hidrácido E neutro, esta reacción es una descarboxilación en la que la substancia se precipita en medio acuoso.

METODOS ANALITICOS.

La fenilbutazona y el ácido carboxílico B fueron determinados simultáneamente por el siguiente método.

a).- CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA.- En el sistema empleado, se diferencían las substancias B de la substancia A porque tiene un valor Rf más bajo y también porque tiene otro comportamiento de coloración frente al reactivo atomizado.

b).- REACCION DE COLORACION.- Con algunos oxidantes determinados como por ejemplo, el dicromato, la substancia B forma manchas

que van del rojo al violeta que no se forman con la substancia A.

c.- ABSORCION AL U.V.- En vista de que los compuestos A y B tienen absorciones máximas en diferentes longitudes de onda en solución alcalina, permite determinar en una misma solución ambos compuestos sin mayor dificultad.

d.- TITULACION.- Al titular una mezcla de compuestos A y B en solución acuosa, acuosa-alcohólica, ó bien acuosa-acetónica y debido a que ambas tienen un comportamiento ácido parecido, solamente se pudieron determinar las sumas de ambos ácidos. Una diferenciación de estas substancias solamente es posible en sistemas no acuosos; resultó muy útil en estos casos una titulación potenciográfica con dimetil-sulfóxido en hidróxido de tetrabutil amonio.

CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA.- El ascenso de las substancias se hizo según Sthal sobre Gel de Sílice G y como eluente una mezcla de benceno-ácido acético 100 + 10; con una saturación de dos horas con inclusión de papel filtro. Posteriormente se trata el cromatograma con bióxido de carbono, antes de usarse. La aplicación del producto es de 5 ul de una solución metanólica recientemente preparada de sales de sodio al 20% ó bien de los compuestos libres sobre el cromatograma que previamente ha sido tratado con bióxido de carbono.

IDENTIFICACION.- a.- Atomizado con una solución al 0.5% de dicromato de potasio en ácido sulfúrico al 20% EVALUACION a la luz natural.

b.- Después de la prueba (10 min.) calentar a 120°C. EVALUACION también a la luz natural.

VALORES DE Rf OBTENIDOS.

La fenilbutazona dá un valor de cerca de 0.37 la mancha es apenas visible con el método a). Con el tratamiento b), se obtiene una mancha parda. El compuesto B dá un valor de cerca de 0.20. La mancha es perfectamente visible con el método a) y con el método b) dá una mancha de color rojo violeta.

REACCION DE COLORACION.- (Determinación cualitativa del compuesto B). La solución de algunos mg. de substancias se disuelven en unas gotas de solución de dicromato de potasio al 25% en ácido sulfúrico al 20%. El compuesto B nos dá una coloración rojo violeta obscuro. El compuesto A no dá coloración con este reactivo.

DETERMINACION FOTOMETRICA AL U.V.- La solución de las sales de sodio de los compuestos A y B se diluyen con hidróxido de sodio 0.01N solución acuosa a una concentración aproximada de 0.001%, de esta solución se miden los valores de extinción a 234 y 264 mu en una celda de 10mm. de espesor. La concentración de los compuestos A y B se calculan según las siguientes fórmulas:

$$C_{I} = (E^{I}_{264} \; \epsilon^{II}_{234} - E^{I}_{234} \; \epsilon^{II}_{264}) \frac{V}{D};$$

$$C_{II} = (E^{II}_{234} \; \epsilon^{I}_{264} - E^{II}_{264} \; \epsilon^{I}_{234}) \frac{V}{D};$$

En este caso ϵ^{I}_{234}, ϵ^{I}_{264}, ϵ^{II}_{234}, ϵ^{II}_{264}, nos dan los coeficientes molares de extinción de las substancias A y B a 234

y 264 mu, los valores fueron obtenidos usando fotómetros (la determinación de los patrones se establecieron en cada caso usando soluciones recientes con reactivos analíticos ó sea la substancia patrón).

V = Dilución de la solución original por V - veces del volumen.

$$D = \epsilon^{II}_{234} \cdot \epsilon^{I}_{264} - \epsilon^{I}_{234} \epsilon^{II}_{264}$$

En las mediciones cinéticas sobre la solución a 0.6M se trabajó en capas de grosor de 0.1 cm. a diluciones menores.

TITULACIONES POTENCIOMETRICAS.- Estas se efectúan bajo una atmósfera de nitrógeno en una solución de cerca de 700 mg. de una mezcla de las substancias A y B en dimetil sulfóxido con hidróxido de tetrabutil amonio 0.1N en Benceno-metanol 9:1 con un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia calibrado con solución de cloruro de potasio en metanol. El primer escalón corresponde a la fenilbutazona y el segundo escalón de la gráfica al ácido carboxílico B.

PARTE EXPERIMENTAL.

TECNICAS DE VALORACION PARA SUBSTANCIA ACTIVA.

I.- ACIDIMETRIA.- Pesar con la mayor exactitud 600 mg. de polvo, disolver en 30 ml. de acetona previamente neutralizada en presencia de fenolftaleína como indicador, titular con solución 0.1N de hidróxido de sodio hasta que persista la coloración rosa. Cada ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio equivale a 0.03084 g. de fenilbutazona. El contenido es no menor de 98.5%, ni mayor de 101.5%.

CALCULOS:

$$\frac{\text{Vol.N.0.03084 x}}{\text{mg. muestra}} \; 100 = \text{\% de fenilbutazona expresada en el marbete.}$$

II.- ESPECTROFOTOMETRIA. (U.V.).- Pesar con la mayor exactitud 50 mg. de substancia para análisis. En un matráz volumétrico de 200 ml. disolverlos en 50 ml. de metanol, 100 ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio y llevar a volumen con agua. Mezclar, medir y diluir 5 ml. de esta solución, con agua en un matráz volumétrico de 250 ml. Determinar en espectrofotometro el coeficiente de extinción a 264 mu. Usar un patrón de fenilbutazona estandar de referencia en la misma concentración y como blanco para ajustar el aparato, una solución que contenga en 100 ml. de agua, 5 ml. de metanol y 1 ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio.

CALCULOS:

$$\frac{\text{Ab M}}{\text{Ab St}} \times 100 = \text{\% de fenilbutazona expresada en el marbete.}$$

Límites: 98.5% - 101.5%

FENILBUTAZONA EN GRAGEAS Y COMPRIMIDOS CON CAPA ANTIACIDA.

I.- ACIDIMETRIA.- Determinar el peso promedio de las grageas ó comprimidos sobre 20 muestras. Pulverizar perfectamente. Tomar el peso equivalente a 600 mg. de fenilbutazona. Hervir a reflujo durante diez minutos con veinte ml. de acetona. Enfriar, filtrar, lavar el filtro 2 veces con veinte ml. de acetona cada vez y titular la solución filtrada con solución 0.1N de hidróxido de sodio, en presencia de azul de bromotimol como indicador, hasta el vire a color azul. Hacer una titulación en blanco con acetona en la misma cantidad.

CALCULOS:

$$(a-b)N \times 30.84 \times \frac{\text{peso promedio}}{\text{peso muestra}} = \text{mg. de fenilbutazona por comprimido ó gragea.}$$

a = ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio gastados para el problema.

b = ml. de solución de hidróxido de sodio gastado para el blanco.

N = Normalidad exacta del hidróxido de sodio.

II.- KJELDAHL.- Pesar la cantidad de polvo equivalente a 400 mg. de fenilbutazona (A) en un embudo de separación, hacer tres extracciones con éter anhidro en medio ácido, eliminar la capa acuosa. Las fases etéreas se lavan perfectamente hasta que no den reacción ácida, secar con sulfato de sodio anhidro y filtrar sobre un matráz de Kjeldahl. Separar el éter por destilación y secar el residuo completamente con ayuda de corriente de vacío. Agregar 500 mg. de sulfato de cobre, 18 gr. de sulfato de potasio y 18 ml. de ácido sulfúrico concentrado.

Someter a calentamiento hasta destrucción de materia orgánica y - mantener la solución durante media hora a ebullición. Enfriar, - agregar 100 ml. de agua destilada. Volver a enfriar y proceder a la destilación agregando aproximadamente 100 ml. de solución al - cuarenta por ciento de hidróxido de sodio y dos gramos de granalla de zinc. El destilado se recoge en 10 ml. de ácido bórico al cuatro por ciento hasta obtener alrededor de doscientos ml. de destilado. Titular con solución 0.1N de ácido clorhídrico usando 0.5ml de solución de reactivo de Tashiro como indicador. Trabajar un - blanco en las mismas condiciones exceptuando la materia activa.

CALCULOS:

$$(a-b)N \times 15.42 \times \frac{P.M}{A} = \text{mg. de fenilbutazona por comprimido ó gragea.}$$

P.M. = Peso promedio.

A = Peso muestra.

15.42 = Factor de la fenilbutazona (P.M/2, por tener dos moléculas de nitrógeno.

III.- ESPECTROFOTOMETRIA.- (U.V.).- Pesar una cantidad equivalente a cincuenta mg. de substancia activa (A). En un embudo de separación, hacer tres extracciones usando metanol, en medio alcalino (solución 0.1N de hidróxido de sodio). Aforar a doscientos cincuenta ml. y mezclar. Diluir con metanol, una parte alícuota - de esta solución, a tener una concentración de diez ug. por ml.

Solución estandar.- A cinco mg. de substancia activa agregar cinco ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio, aforar a quinientos ml. con metanol (se tiene una concentración final de 10 ug. por ml.)

CALCULOS:

$$E^{1\%}_{1cm} = \frac{Es}{s} \times 50\ 000$$

$$\frac{E_A\ 50\ 000\ P.M.}{E^{1\%}_{1cm} \times A} = \text{mg. de substancia activa por comprimido ó gragea.}$$

E_A = Extinción del problema.

Es = Extinción del estandar.

50 000 = Dilución

P.M. = Peso promedio de los comprimidos.

A = Peso. de la muestra.

FENILBUTAZONA EN SUPOSITORIOS.

PREPARACION DE LA MUESTRA.

Determinar el peso promedio de diez supositorios. Colocarlos en una cápsula de porcelana, calentando cuidadosamente en baño María hasta fundirlos. Con una mano de mortero agitar constantemente la masa fundida y solidificarla enfriando sobre hielo. Con la misma mano, pulverizar la masa lo más finamente posible. Dejar que la mezcla pulverizada tome la temperatura ambiente. Esta nos servirá para hacer las determinaciones posteriores.

I.- ACIDIMETRIA.- Tomar la cantidad del polvo correspondiente al peso de dos supositorios y colocarla en un matráz Erlenmayer de doscientos cincuenta ml. disolver con ligero calentamiento en una mezcla de éter anhidro y alcohol (1:1) neutralizada frente a fenolftaleína, después de enfriar la solución, titular con solución 0.1N de hidróxido de sodio hasta coloración rosa que persista por lo menos durante treinta segundos.

Hacer un blanco con la mezcla de solventes y hacer las correcciones necesarias.

CALCULOS:

$(a-b)N \times 30.84 \frac{PM}{A}$ = mg. de substancia activa por supositorio.

PM = Peso promedio de los supositorios.

A = Peso de los supositorios analizados.

II.- GRAVIMETRIA.- En un embudo de separación, disolver con éter anhidro la cantidad de polvo correspondiente al peso de un

supositorio, agregar una pequeña cantidad de agua, acidular con - ácido clorhídrico. Extraer cuatro veces con cuatro porciones de cincuenta ml. de éter anhidro cada vez, con el fin de eliminar los excipientes. Lavar los extractos etéreos, reuniendo la solución - acuosa y las aguas de lavado en un embudo de separación. Los extractos etéreos se deshechan. Añadir a la solución acuosa, solución de hidróxido de sodio hasta reacción alcalina. Extraer con cien ml. de cloroformo. Repetir la extracción con tres porciones de cincuenta ml. de cloroformo cada vez. Lavar los extractos clorofórmicos con agua destilada tres veces. Secar con sulfato sódico anhidro. Pasar la solución clorofórmica a una vaso de precipitados previamente tarado y seco. Evaporar casi a sequedad en baño María y secar el residuo a cien grados Centígrados, aplicando vacio durante treinta minutos. Enfriar y pesar. El peso del residuo, nos dá directamente los miligramos de fenilbutazona por supositorio.

III.- KJELDAHL.- Poner la cantidad de polvo correspondiente al peso de un supositorio en un matráz de Kjeldahl de quinientos ml., agregar quinientos ml. de sulfato de cobre, dieciocho grs. de sulfato de potasio y veinte ml. de ácido sulfúrico concentrado. Calentar cuidadosamente hasta destrucción de materia orgánica. Dejar a ebullición durante media hora, enfriar, diluir con agua, volver a enfriar y proceder a la destilación agregando cien ml. de solución al cuarenta por ciento de hidróxido de sodio, recibir en - diez ml. de solución al cuatro por ciento de ácido bórico, hasta - obtener doscientos ml. de destilado. Titular con solución 0.1N de ácido clorhídrico, usando reactivo de Tashiro como indicador.

Hacer un blanco y las correcciones necesarias.

CALCULOS:

$(a-b)N \times 15.42 \times \frac{PM}{A} =$ mg. de substancia activa por supositorio.

PREPARACION DEL INDICADOR MIXTO DE TASHIRO.

Reactivo 1.- Solución al tres por ciento de rojo de metilo en etanol absoluto.

Reactivo 2.- Solución al uno por ciento de azul de metileno en etanol absoluto.

Agregar 10 ml. de reactivo uno y un ml. del reactivo 2 a dos litros de una solución al cuarenta por ciento de ácido bórico y mezclar, agitando bien.

IV.- ESPECTROFOTOMETRIA (U.V.).- Preparar todas las soluciones con metanol y solución 0.1N de hidróxido de sodio tomados de los mismos recipientes.

Solución estandar.- Pesar una cantidad de substancia activa, agregar cincuenta ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio y diluir con metanol a tener una concentración final de ocho mcg. por mililitro.

Solución de análisis.- Tomar la cantidad de polvo correspondiente al peso promedio de un supositorio y disolverlo en metanol con calentamiento, enfriar, agregar cincuenta ml. de hidróxido de sodio, diluir a quinientos ml. con metanol para tener una concentración final de ocho mcg. por mililitro.

CALCULOS:

$$E^{1\%}_{1cm} = \frac{Es}{s} \times 100\ 000$$

$$\frac{E_a . DG}{E^{1\%}_{1cm} \times A} 100\ 000 = \text{mg. de substancia activa por supositorio.}$$

Es = Extinción de la solución estandar

Ea = Extinción de la solución de análisis.

S = Pesada del preparado estandar

DG = Promedio de peso de los supositorios en g.

A = Peso del supositorio analizado en g.

FENILBUTAZONA EN SOLUCION INYECTABLE.

I.- ACIDIMETRIA.- Tomar una cantidad medida de solución - inyectable correspondiente a seiscientos ml. de substancia activa y extraer completamente con éter anhidro en medio ácido, tres veces, en seguida lavar sucesivamente las fases etéreas hasta que las aguas del lavado no den reacción ácida. Secar los extractos etéreos sobre un poco de sulfato de sodio anhidro. Evaporar el éter por destilación, disolver el residuo en una pequeña cantidad de acetona neutralizada frente a azul de bromotimol, titular con solución 0.1N de hidróxido de sodio hasta coloración azul permanente. Hacer un blanco y las correcciones necesarias.

CALCULOS:

$\frac{(a-b)N \times 30.84}{V}$ = mg. de fenilbutazona por ampolleta.

a = ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio gastados en el problema.

b = ml. de solución 0.1N de hidróxido de sodio gastados por el blanco.

N = Normalidad exacta del hidróxido de sodio.

V = Volumen de solución inyectable tomada para analizar.

NOTA.-

Si se usa la sal sódica de la fenilbutazona el factor empleado será 33.02 ($C_{19}H_{19}N_2Na$ PM 330.2).

II.- ESPECTROFOTOMETRIA (U.V.).- Se toma una cantidad de polvo equivalente a cuatrocientos ml. de substancia activa, se hace una

extracción como en el método I, una vez lavadas las fases etéreas se extraen con solución 0.1N de hidróxido de sodio, se recogen los extractos alcalinos en una matráz Erlenmayer de quinientos ml. y se liberan del éter cuidadosamente en un condensador de rotación a temperatura ambiente, una vez libre de éter, se aforan y se hacen diluciones a tener una concentración final de diez mcg. por ml. - las diluciones se hacen con solución 0.1N de hidróxido de sodio.

Solución estandar.- Cinco mg. de sustancia patrón se disuelven en un ml. de metanol, se aforan a quinientos ml. con solución 0.1N de hidróxido de sodio, teniendo una solución con una concentración final de diez mcg. por ml. (Es).

Blanco solución 0.1N de hidróxido de sodio.

Se hacen las lecturas en espectrofotómetro a 234 y 264 mu.

CALCULOS:

$$E^{1\%}_{1cm} = \frac{Es\ 234}{S}\ 50\ 000$$

$$E^{1\%}_{264} = \frac{Es\ 264}{S}\ 50\ 000$$

$$\frac{Es\ 234}{E^{\%}_{234}} + \frac{Ea\ 264}{E^{\%}_{264}} \times 10{,}713 = \text{mg. de fenilbutazona por ampolleta.}$$

S = mg. de sustancia activa (st) de fenilbutazona.

Ea 234 = Extinción de la solución problema a 234 mu.

Ea 264 = Extinción de la solución problema a 264 mu.

Es 234 = Extinción de la solución st a 234 mu.

Es 264 = Extinción de la solución st a 264 mu.

10,713 = Factor obtenido usando sustancias patrones.

ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS.

FORMULAS EMPLEADAS.

Media Aritmética

$$M = \frac{\sum Xi}{n}$$

Desviación estandar

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (di)^2}{n-1}}$$

Coeficiente de variación.

$$C.V = \frac{\sigma}{M} \times 100$$

Error estandar

$$e = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Varianza

$$V = (\sigma)^2$$

Prueba de t

$$t = \frac{M1 - M2}{\sqrt{e_1^2 + e_2^2}}$$

Prueba de F

$$V_t = \frac{\sum (di)_1^2 + \sum (di)_2^2}{n_1 + n2 - 2} \qquad F = \frac{V_t}{v \text{ menor}}$$

FENILBUTAZONA EN MATERIA PRIMA.

ACIDIMETRIA.

Anal.	Xi	di	$(di)^2$
1	99.01	0.59	0.3481
2	100.20	0.60	0.3600
3	99.69	0.09	0.0081
4	100.20	0.60	0.3600
5	99.69	0.09	0.0081
6	99.96	0.36	0.1296
7	99.00	0.60	0.3600
8	99.32	0.28	0.0784
9	99.96	0.36	0.1296
10	99.00	0.60	0.3600

$M = 99.60 \qquad \sum (di)^2 = 2.1419$

$$\sigma = \sqrt{\frac{2.1419}{9}} = 0.4878$$

$$CV = \frac{0.4878}{99.60} \times 100 = 0.48975$$

$$e = \frac{0.4878}{\sqrt{10}} = 0.1542$$

$$e^2 = 0.02378$$

$$V = (0.4878)^2 = 0.2379$$

ESPECTROFOTOMETRIA.

Xi	di	$(di)^2$
99.12	0.50	0.2500
99.01	0.51	0.2601
99.68	0.06	0.0036
99.62	0.00	0.0000
99.01	0.51	0.2601
100.15	0.53	0.2809
100.09	0.47	0.2209
100.15	0.53	0.2809
99.56	0.06	0.0036
99.85	0.23	0.0529

$M = 99.62 \qquad \sum (di)^2 = 1.6130$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1.6130}{9}} = 0.4233$$

$$CV = \frac{0.4233}{99.62} \times 100 = 0.4249$$

$$e = \frac{0.4233}{\sqrt{10}} = 0.1338$$

$$e^2 = 0.0179$$

$$V = (0.4233)^2 = 0.1792$$

PRUEBA DE t ACIDIMETRIA - ESPECTROFOTOMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{99.62 - 99.60}{\sqrt{0.02378 + 0.0179}} = \frac{.02}{.0645} = 0.31 \qquad t_{teór.} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{2.1419 + 1.6130}{18} = 0.2086$$

$$F_{exp.} = \frac{0.2086}{.1796} = 1.164 \qquad F_{teór} = 5.35$$

FENILBUTAZONA EN COMPRIMIDOS.

ACIDIMETRIA.

Anal.	Xi	di	$(di)^2$
1	101.55	1.52	2.3104
2	102.08	2.05	4.2025
3	100.49	0.46	0.2116
4	101.55	1.52	2.3104
5	100.49	0.46	0.2116
6	98.37	1.66	2.7556
7	98.60	1.43	2.0449
8	97.32	2.71	7.3441
9	98.90	1.13	1.2769
10	101.00	0.97	0.9409

$M = 100.03 \qquad \Sigma(di)^2 = 23.61$

$$G = \sqrt{\frac{23.61}{9}} = 1.6196$$

$$CV = \frac{1.6196}{100.03} \times 100 = 1.6191$$

$$e = \frac{1.6196}{\sqrt{10}} = 0.512$$

$$e^2 = 0.262$$

$$V = (1.6196)^2 = 2.623$$

ESPECTROFOTOMETRIA.

Xi	di	$(di)^2$
100.98	1.81	3.2761
100.71	1.54	2.3716
100.55	1.38	1.9044
100.14	0.97	0.9409
98.58	0.59	0.3481
99.49	0.32	0.1024
100.40	1.23	1.5129
97.21	1.96	3.8416
95.54	3.63	13.1769
98.13	1.04	1.0816

$M = 99.17 \qquad \Sigma(di)^2 = 28.5565$

$$G = \sqrt{\frac{28.5565}{9}} = 1.7812$$

$$CV = \frac{1.7812}{99.17} \times 100 = 1.796$$

$$e = \frac{1.7812}{\sqrt{10}} = 0.563$$

$$e^2 = 0.3169$$

$$V = (1.7812)^2 = 3.172$$

PRUEBA DE t ACIDIMETRIA - ESPECTROFOTOMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{100.03 - 99.17}{\sqrt{0.262 + 0.3169}} = \frac{0.86}{0.760} = 1.131 \qquad t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F ACIDIMETRIA - ESPECTROFOTOMETRIA.

$$V_t = \frac{23.61 + 28.5565}{18} = 2.897$$

$$F_{exp} = \frac{2.897}{2.623} = 1.1044 \qquad F_{teor} = 5.35$$

PRUEBA DE t ESPECTROFOTOMETRIA - KJELDAHL.

$$t_{exp} = \frac{99.17 - 97.54}{\sqrt{0.3169 + 1.0941}} = 1.372 \qquad t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{28.5565 + 98.7025}{18} = 7.0699$$

$$F_{exp} = \frac{7.0699}{3.172} = 2.228 \qquad F_{teor} = 5.35$$

FENILBUTAZONA EN COMPRIMIDOS.

KJELDAHL.

Anal.	Xi	di	$(di)^2$
1	93.67	3.87	14.9769
2	95.80	1.74	3.0376
3	96.15	1.39	1.9321
4	97.93	0.39	0.1521
5	102.18	4.64	21.5296
6	96.51	1.03	1.0609
7	104.31	6.77	45.8329
8	97.22	0.32	0.1024
9	97.22	0.32	0.1024
10	94.38	3.16	9.9856

$M = 97.54 \quad \sum (di)^2 = 98.7025$

$$\sigma = \sqrt{\frac{98.7025}{9}} = 3.3116$$

$$CV = \frac{3.3116}{97.54} \times 100 = 3.3951$$

$$e = \frac{3.3116}{\sqrt{10}} = 1.046$$

$$e^2 = 1.0941$$

$$V = (3.3116)^2 = 10.966$$

PRUEBA de t ACIDIMETRIA-KJELDAHL

$$t_{exp} = \frac{100.03 - 97.54}{\sqrt{0.262 + 1.0941}} = \frac{2.44}{1.164} = 2.097$$

$$t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{23.61 + 98.7025}{18} = 6.795$$

$$F_{exp} = \frac{6.795}{2.623} = 2.59$$

$$F_{teór} = 5.35$$

FENILBUTAZONA EN SUPOSITORIOS.

ACIDIMETRIA.

Anal.	Xi	di	$(di)^2$
1	98.50	1.216	1.47865
2	98.85	0.866	0.74995
3	101.03	1.314	1.72659
4	100.52	0.804	0.64641
5	99.64	0.076	0.00577
6	99.10	0.616	0.37945
7	99.99	0.274	0.07507
8	101.12	1.404	1.97121
9	100.08	0.364	0.13249
10	98.33	1.386	1.92099

$M = 99.716 \quad \sum (di)^2 = 9.086$

$$\sigma = \sqrt{\frac{9.086}{9}} = 1.0047$$

$$CV = \frac{1.0047}{99.716} \times 100 = 1.007$$

$$e = \frac{1.0047}{\sqrt{10}} = 0.3176$$

$$e^2 = 0.10086$$

$$V = (1.0047)^2 = 1.0094$$

ESPECTROFOTOMETRIA.

Xi	di	$(di)^2$
100.06	0.825	0.6806
101.53	0.645	0.4160
101.59	0.505	0.2550
98.56	2.325	5.4050
99.39	1.495	2.2350
99.93	0.955	0.9120
102.58	1.695	2.8730
102.06	1.175	1.3800
103.51	2.625	6.8900
99.84	1.045	1.0920

$M = 100.885 \quad \sum (di)^2 = 22.14$

$$\sigma = \sqrt{\frac{22.14}{9}} = 1.5684$$

$$CV = \frac{1.5684}{100.885} \times 100 = 1.554$$

$$e = \frac{1.5684}{\sqrt{10}} = 0.4958$$

$$e^2 = 0.2458$$

$$V = (1.5684)^2 = 2.4598$$

FENILBUTAZONA EN SUPOSITORIOS.

GRAVIMETRIA.

Anal.	Xi	di	$(di)^2$
1	101.67	0.770	0.592
2	103.59	2.690	7.236
3	101.39	0.480	0.240
4	98.66	2.245	5.017
5	99.53	1.37	1.876
6	102.29	1.39	1.932
7	102.07	1.16	1.345
8	99.41	1.49	2.220
9	100.33	0.57	0.324
10	100.06	0.845	0.705

$M = 100.9 \quad \sum (di)^2 = 21.4919$

$$\sigma = \sqrt{\frac{21.4919}{9}} = 1.5453$$

$$CV = \frac{1.5453}{100.9} \times 100 = 1.531$$

$$e = \frac{1.5453}{\sqrt{10}} = 0.4885$$

$$e^2 = 0.2386$$

$$V = (1.5453)^2 = 2.3879$$

KJELDAHL

Xi	di	$(di)^2$
99.58	1.033	1.067
101.73	1.117	1.247
101.59	0.977	0.954
98.31	2.303	5.303
100.98	0.367	0.134
102.34	1.727	2.982
103.59	2.977	8.862
101.01	0.397	0.157
97.66	2.953	8.720
99.34	1.273	1.620

$M = 100.613 \quad \sum (di)^2 = 31.0512$

$$\sigma = \sqrt{\frac{31.0512}{9}} = 1.8575$$

$$CV = \frac{1.8575}{100.613} \times 100 = 1.846$$

$$e = \frac{1.8575}{\sqrt{10}} = 0.5872$$

$$e^2 = 0.3448$$

$$V = (1.8575)^2 = 3.45$$

PRUEBA DE t ACIDIMETRIA - ESPECTROFOTOMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{100.885 - 99.716}{\sqrt{0.10086 + 0.2458}} = \frac{1.16}{0.588} = 1.99$$

$$t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{9.086 + 22.14}{18} = 1.73$$

$$F_{exp.} = \frac{1.73}{1.0094} = 1.71$$

$$F_{teor} = 5.35$$

PRUEBA DE t ACIDIMETRIA - GRAVIMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{100.900 - 99.716}{\sqrt{0.10086 + 0.2386}} = \frac{1.184}{0.582} = 2.03$$

$$t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{9.086 + 21.4919}{18} = 1.69$$

$$F_{exp} = \frac{1.69}{1.0094} = 1.67 \qquad F_{Teor} = 5.35$$

PRUEBA DE t GRAVIMETRIA - KJELDAHL

$$t_{exp} = \frac{100.9 - 100.613}{\sqrt{0.2386 + 0.3448}} = \frac{0.287}{0.763} = 0.377 \qquad t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{21.4919 + 31.0512}{18} = 2.92$$

$$F_{exp} = \frac{2.92}{2.3879} = 1.22 \qquad F_{teor} = 5.35$$

PRUEBA DE t KJELDAHL - ESPECTROFOTOMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{100.885 - 100.613}{\sqrt{0.3448 + 0.2458}} = \frac{0.272}{0.768} = 0.354 \qquad t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{31.0512 + 22.14}{18} = 2.955 \qquad F_{exp} = \frac{2.955}{2.4598} = 1.201 \qquad F_{teor} = 5.35$$

PRUEBA DE t GRAVIMETRIA - ESPECTROFOTOMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{100.9 - 100.885}{\sqrt{0.2386 + 0.2458}} = \frac{0.015}{0.695} = 0.0215 \qquad t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{21.4919 + 22.14}{18} = 2.42 \qquad F_{exp} = \frac{2.42}{2.3879} = 1.01 \qquad F_{teor} = 5.35$$

PRUEBA DE t ACIDIMETRIA- KJELDAHL

$$t_{exp} = \frac{100.613 - 99.716}{\sqrt{0.34480 + 0.10086}} = 1.343 \qquad t_{exp} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{31.0512 + 9.086}{18} = 2.2354 \qquad F_{exp} = \frac{2.2354}{1.0094} = 2.21 \qquad F_{teor} = 5.35$$

FENILBUTAZONA EN SOLUCION INYECTABLE.

ACIDIMETRIA

Anal.	Xi	di	$(di)^2$
1	103.30	0.89	0.7921
2	100.80	1.61	2.5821
3	103.06	0.65	0.4225
4	103.06	0.65	0.4225
5	102.78	0.37	0.1369
6	101.65	0.76	0.5776
7	101.36	1.05	1.1025
8	101.93	0.48	0.2304
9	102.50	0.09	0.0081
10	103.63	1.22	1.4884

$M = 102.41 \quad \sum (di)^2 = 7.7731$

$$\sigma = \sqrt{\frac{7.7731}{9}} = 0.9293$$

$$CV = \frac{0.9293}{102.41} \times 100 = 0.907$$

$$e = \frac{0.9293}{\sqrt{10}} = 0.293$$

$$e^2 = 0.08585$$

$$V = (0.9293)^2 = 0.8636$$

ESPECTROFOTOMETRIA.

Xi	di	$(di)^2$
104.01	0.573	0.3283
104.43	0.993	0.9860
104.42	0.983	0.9662
102.06	1.377	1.8823
105.46	2.023	4.0925
100.52	2.917	8.5088
104.84	1.403	1.9684
101.86	1.577	2.4869
103.74	0.303	0.0918
103.03	0.407	0.1654

$M = 103.437 \quad \sum (di)^2 = 21.477$

$$\sigma = \sqrt{\frac{21.477}{9}} = 1.5447$$

$$CV = \frac{1.5447}{103.437} \times 100 = 1.49$$

$$e = \frac{0.9293}{\sqrt{10}} = 0.488$$

$$e^2 = 0.2381$$

$$V = (1.5447)^2 = 2.386$$

PRUEBA DE t ACIDIMETRIA- ESPECTROFOTOMETRIA.

$$t_{exp} = \frac{103.437 - 102.41}{\sqrt{0.08585 + 0.2381}} = \frac{1.02}{0.569} = 1.79$$

$$t_{Teor} = 3.25$$

PRUEBA DE F

$$V_t = \frac{7.7731 + 21.4772}{18} = 1.625$$

$$F_{exp} = \frac{1.625}{0.8636} = 1.88$$

$$F_{teor} = 5.35$$

COMENTARIOS:

1.- Se observa que los cuatro Métodos son reproducibles:

2.- El Método por Acidimetría es rápido, muy exacto, requiere poco material, pocas manipulaciones y reactivos.

3.- El Método Espectrofotométrico es el de mayor exactitud. Tiene la desventaja de que hay que eliminar por medio de una serie de extracciones todas las substancias que puedan causar interferencias.

4.- El Método Gravimétrico es menos exacto y con mayor número de manipulaciones.

5.- El Método Kjeldahl, tiene mayor número de interferencias, por lo tanto es el de menor exactitud, aunque tiene pocas manipulaciones requiere de mayor tiempo que las técnicas anteriores.

CONCLUSIONES:

Analizando los comentarios anteriores la conclusión a la que finalmente se llegó fué que el Método Acidimétrico es el mejor para la determinación de las Fenilbutazonas debido a las ventajas antes expuestas.

BIBLIOGRAFIA.

(1).- A.A. Frost & R.G. Pearson "Kinetik und Mechanismen homogener chemischer reaktionen", S.173, Verlag Chemie, Weinheim 1964.

(2).- Bach, F. Butazolidine. Lancet, 263,92 (1952).

(3).- Büchi, J.,et al. New 3,5-dioxopirazolidines. Helv Chim. Acta 36,75-86 (1953).

(4).- Crowther, D.L., Elgood, F.R.M., Butazolidine. Lancet.263, 829-830 (1952).

(5).- E.Stahl,Z. analyt.Chem. 234,1 (1968).

(6).- Gagnon, P.E., et al Pyrazolones Can. J.Chem 31,673-684 (1953)

(7).- Gilman, H.Blatt, A.H.,Organic Synthesis, 2a ed. John Wiley & Sons, inc., New York. Vol I.25-29 (1946).

(8).- H.K.V. Rechenberg Phenylbutazone.2a ed. Edward Arnol - (Publishers) LTD London 1-7 (1962).

(9).- J.R. Geigy AG, Schweizer Patent Nr.267,222 (1950):H Stenzl A, Staub, C.Simon & W. Baumann, Helv 33,1183 (1950).

(10).- J.R. Geigy AG, Niederländ, Patentanmeldung 6406412 (1964) (Chem. Abstr. 63,14774 (1965).

(11).- J.R. Geigy AG, v.R.W. Schmid Helvetica Chim. Acta vol.53-2239-2251 (1970).

(12).- J.R. Geigy AG, Franz, Patent 1477465 (1967) Chem. Abstr. 67108429 (1967).

(13).- Lacey.H.T. Brevillard, R.E. Symetrycal Diaryl Hidrazines Chem. Abstracts 40, 947 (1946).

(14).- M.L. Bender & R.D. Ginger, J. Amer. Chem. Soc.77,348 (1955).

(15).- ML. Bender & R.J. Thomas, J. Amer. Chem. Soc.83,4183 - (1961).

(16).- New and Nonofficial Remedies. American Medical Asocc.

Chicago Illinois 110-111 (1955).

(17).- Quintanilla J.M. 3,5-Pirazolidindionas Span. 211,285-Oct. 13,(1953).

(18).- Stenzl, H. Derivates of 3,5-Dioxopirazolidina. U.S. 2, 562,830, July 31, 1951, C.A. 1191 (1953).

(19).- T.M. Lowry & W.T. John, J. Chem. Soc. 97,2634 (1910).

(20).- E.G.C. Clarke. Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. London 492-493. (1969).