

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA



DETERMINACION CUANTITATIVA DE ACETATO  
DE HIDROCORTISONA EN AEROSOL

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A

ANTONIO CASIMIRO GOMEZ MONJARAS

1 9 7 5



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CLAS. Tesis  
ADQ. 1975  
FECHA  
PROC. 167-735



QUIMICA



Jurado asignado originalmente según el tema.

PRESIDENTE. RAMON ULACIA ESTEVE  
V O C A L . ETELVINA MEDRANO DE J.  
SECRETARIO. ANDRES ZUÑIGA PADILLA  
1er. SUPLENTE JOSE LUIS IBARMEA AVILA  
2do. SUPLENTE HECTOR JARA FARJEAT

Sitio donde se desarrollo el tema: GRUPO ROUSSEL S. A.  
Nombre del sustentante: ANTONIO CASIMIRO GOMEZ MONJARAS.  
Nombre del asesor del tema: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE J.

A

MIS

PADRES

Y

HERMANOS.

Con agradecimiento a.

ENRIQUE DEL CASTILLO ARAIZA.

ANA MARIA MIRANDA MERCADO.

JOSE LUIS ALVAREZ SANCHEZ.

.Mi agradecimiento al profesor Q.F.B. ANTONIO MACIAS F.  
Agradezco tambien la ayuda prestada por el personal del  
laboratorio GRUPO ROUSSEL S. A. ya que sin su colaboración  
no hubiera sido posible la realización del presente trabajo.

A

M I S

M A E S T R O S

Y

C O M P A Ñ E R O S .

**INDICE:**

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

## I INTRODUCCION

El presente trabajo tiene como fin fundamental, determinar -- un método rapido, facil, reproducible y económico, para la - valoración de acetato de hidrocortisona en una mezcla de far macos.

Esta mezcla preparada para ser empleada en afecciones bucofa- ringeas se presenta en la forma farmacéutica de aerosol.

Este medicamento está indicado en: Amigdalitis y rinofaringi- tis agudas y crónicas; laringitis congestión periamigdalina, (disfagia, sequedad, ardor y dolor de garganta) sinuritis; - estomatitis; gingivitis, desinfección pre y postoperatoria - en cirugía dental y bucal.

El método que se propone, se basa en la solubilidad de los - componentes de la fórmula para poder separarlos.

Los farmacos presentes en el medicamento son:

Cada 100 g de aerosol contienen:

Sulfato de polimixina B - -	300 000 U
Sulfato de neomicina - - - -	1000 mg
Bacitracina zinc - - - - -	50 000 U
Acetato de hidrocortisona -	1000 mg
Benzocaína - - - - - - - -	500 mg
Vehículo y propelente c.b.p.	100 g

En esta formulación es el acetato de hidrocortisona el que - va a ser determinado.

Esta sustancia presenta una banda de absorción en el ultra-- violeta a 241 nm.

La determinación cuantitativa es corrida contra un standar- de referencia.

Paralelamente se efectuó la valoración por método colorimé-- urico utilizando p-nitroso dimetil amina.

Con los resultados obtenidos se llevo a cabo el estudio esta- dístico comparativo.



**AEROSOL :**

El concepto científico aerosol corresponde a la química de los coloides y es aplicable a las suspensiones de partículas sólidas o líquidas en el seno de un gas, en las cuales el radio de la partícula debe ser menor de 50 micras.

Algunos autores consideran que el tamaño de partícula debe estar comprendido entre 0.15 y 5.0 micras, otros lo consideran entre 1.8 y 12 micras con un diametro promedio de 5.2 .

**Propelentes:**

Los propelentes proporcionan el impulso necesario para expeler el contenido del envase en la forma deseada.

Un propelente se define como un gas licuado con una presión de vapor mayor que la presión atmosférica a una temperatura de 40°C, ésta definición no incluye el propelente "11" (tricloro mono fluoro metano) y a los gases comprimidos como son nitrógeno, dióxido de carbono óxido nitroso. Es así como el propelente 11 nunca es usado solo como propelente, es un componente común en las mezclas de propelentes.)

Los principales propelentes utilizados son los propelentes fluorados. La marca comercial "freon" está reservada exclusivamente para los compuestos no inflamables, que no forman mezclas explosivas con el aire a ninguna concentración, son inodoros y tienen un bajo índice de toxicidad.

Algunos hidrocarburos fluorados son inflamables y pueden formar mezclas explosivas con el aire, estos propelentes son designados con el termino propelentes fluorocarbonados o con las letras FC antes del número de su nomenclatura. Sin embargo los propelentes 152a y 142b son compuestos inflamables y no se les identifica como tales. Desafortunadamente la distinción ha causado una pequeña confusión en la literatura científica, a causa de los terminos tan variados con los que se identifica a algunos de ellos por ejemplo el propelente "12" se designa con los nombres comerciales de: freon 12, ucon 12 genecron 12, isotron 12, acron 12 etc.. (1)

Las propiedades de algunos compuestos fluoro carbonados se encuentran resumidas en la tabla 1.

TABLA 1

Propelente	Peso molecular	Punto de ebullición °F	Presión de vapor psig a 70°F	Densidad g/ml a 70°F
Freon 22	86.5	-41.4	121.4	1.21
Freon 115	154.5	-37.7	103.0	1.31
Freon 12	120.9	-21.6	70.2	1.33
Prop. 152a	66.1	-11.0	63.0	0.91
Prop. 142b	100.5	14.4	29.1	1.12
Freon C-318	200.0	21.1	25.4	1.51
Freon 114	170.9	38.4	12.9	1.47
Freon 21	102.9	48.1	8.4	1.32

Otros gases licuados:

La gran popularidad de los freones como propelentes en los aerosoles está dada por sus características antes señaladas. Mas en fecha reciente otros propelentes han sido utilizados en algunos productos, entre estos propelentes se encuentran el propano, el isobutano, el butano, han sido usados debido a su bajo costo. Otros propelentes usados con menor frecuencia son el dimetil eter y el cloruro de vinilo. Una gran ventaja de estos compuestos es que son muy flamables, tienen la ventaja de tener pesos moleculares bajos. Este factor hace que se abatan los costos de los aerosoles formulados con estos compuestos. Algunas de las características de estos compuestos se encuentran en la tabla 2.

TABLA 2

Propelente	Peso Molecular	Punto de ebullición °F	Presión de vapor psig a 70°F	Densidad g/ml a 70°F
Propano	44.1	-43.7	110.3	0.50
Dimetil eter	46.1	-12.7	63.0	0.66
Cloruro de vinilo	62.5	7.9	34.0	0.91
Isobutano	58.1	10.9	31.0	0.66
n-butano	58.1	31.1	16.4	0.66

Gases comprimidos:

El nitrógeno, dióxido de carbono y óxido nítrico han sido usados como propelentes en aerosoles, estos gases tienen algunas limitaciones como propelentes y el número de productos presurizados con estos gases es relativamente bajo. Algunas propiedades de estos compuestos se encuentran en la tabla 3.

TABLA 3

Propiedades	Dióxido de carbono	Óxido nítrico	Nitrógeno
Peso molecular	44.0	44.0	28.0
P. de ebullición	-109°F	-127°F	-320°F
Presión de vapor	837 psig	720 psig	477 psig
Flamabilidad	No flamable	No flamable	No flamable
Toxicidad (Underwriters)	5	---	6

---

Envases:

Todos los envases para aerosoles deben estar hechos para soportar cierta cantidad de presión. Aunque los envases pueden estar hechos de muchos materiales, los envases comúnmente utilizados son de lamina de fierro recubierta con estaño o bien pueden tener un recubrimiento orgánico en el interior, son usados también envases de aluminio, acero inoxidable, se usan en algunos productos envases de vidrio (perfumes y algunos medicamentos), envases de vidrio recubiertos con plástico, envases de plástico también han sido utilizados, aunque en la actualidad casi no se usan.

Valvula y aspersor:

Un aerosol está compuesto por diferentes partes y es imposible indicar el grado de importancia de cada una de ellas, sin embargo unas de las partes esenciales son la valvula y el aspersor que son las partes encargadas de expeler al aerosol fuera del envase, en la figura 1 se muestra un esquema de estas partes.

Formulación:

La formulación de los aerosoles destinados a ser inhalados se

basa en las consecuencias de las relaciones físicoquímicas entre las sustancias medicamentosas y los propulsores.

No todas las fórmulas o composiciones son susceptibles de ser envasadas como aerosoles y es necesario considerar el peligro que representa la inhalación de sustancias de uso tópico.

Se debe estimar la toxicidad por inhalación, así como la posibilidad de irritación o sensibilización de la piel o las mucosas.

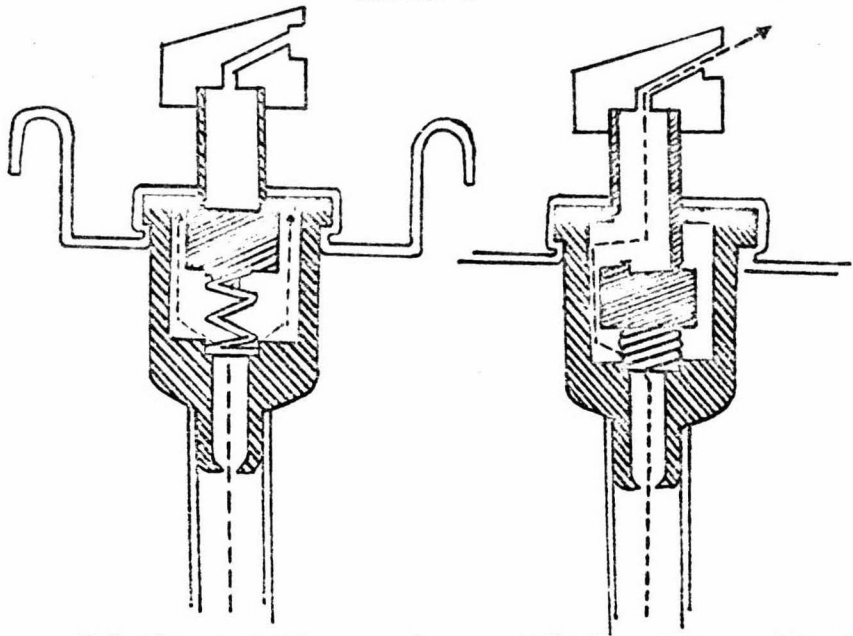
La incorporación de una sustancia activa medicamentosa depende de sus propiedades frente a los restantes componentes que intervienen en la formulación. Los ensayos de solubilidad y estabilidad deciden la posibilidad de ser incluida en disolución, suspensión, emulsión etc. De acuerdo con el tipo de descarga previsto (pulverización fina, grosera, espumosa, líquida o sólida) para su aplicación (inhalación, tópica, vaginal) las sustancias insolubles pueden formularse en solución mediante la incorporación de disolventes orgánicos, que mejoran las propiedades disolventes de los propulsores. Cuando la sustancia se formula en suspensión es necesario considerar los problemas que representan, tales como obstrucción de la válvula y aglomeración de partículas. Las sustancias hidrosolubles pueden formularse disueltas en la fase acuosa de una emulsión en la que el propelente se disuelva en la fase oleosa.

Las formulaciones acuosas pueden ser propulsadas con gases comprimidos como nitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso. Cuando es imposible por las características de los componentes de la fórmula, adicionarlos en alguna de las formas antes mencionadas se pueden utilizar los envases con codispensador. Este en vase consiste en tener dos compartimentos separados en los cuales se pueden poner sustancias incompatibles, pero que al apretar el impulsor son expulsados al mismo tiempo, evitando así las interacciones que pudieran llevarse a cabo estando formulados con conservadores, un esquema de este tipo de envases se encuentra representado en la figura.

Envasado.

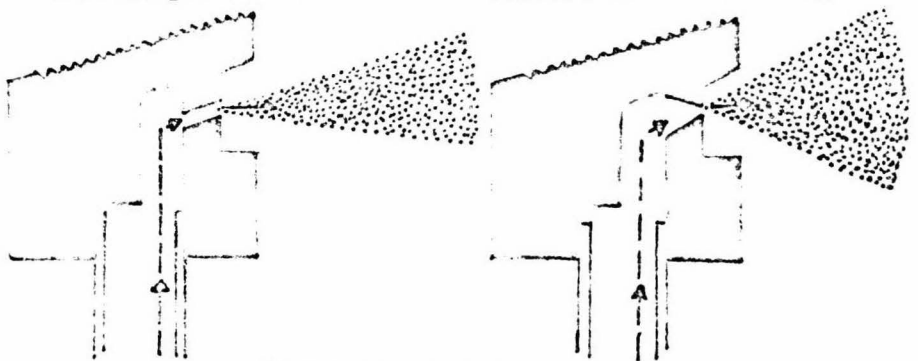
El modo de operación de una llenadora de aerosoles depende — del tipo de formulación empleada ya que es diferente para cada una de ellas y para cada tipo de propelente, un esquema general de una línea de llenado de aerosoles usando como propelentes gases licuados, se muestra en la figura 3....(2)

FIGURA 1



Valvula posición normal

Valvula sistema abierto



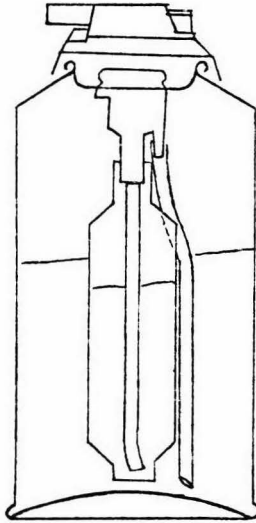
Tipos de aspersor

**Aerosoles en inhaloterapia:**

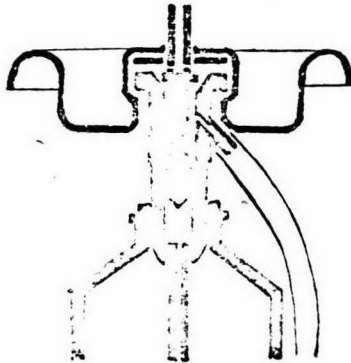
Los aerosoles de sustancias medicamentosas se han aplicado terapéuticamente a las vías respiratorias, alcanzando los bronquios y alvéolos pulmonares. El efecto local se potencia por la gran superficie de contacto de las sustancias dispersas con la superficie pulmonar y el efecto general se debe a la rápida absorción por la extensa red capilar.

**Tamaño de partícula:** Actualmente se admite que ha de ser suficientemente pequeño para que alcancen los alveolos pulmonares sin llegar a ser excesivamente finos para que sean eliminados en la exhalación, es decir el tamaño promedio debe estar alrededor de 5 micras. Una inhalación lenta y profunda aumenta la penetración de los aerosoles en los bronquios y la retención en los alveolos pulmonares y con el mismo objeto se recomienda la pausa respiratoria despues de la inhalación. Una vez absorbido el aerosol las sustancias pasan a la circulación general, siendo la acción local o general dependiendo del medicamento. ... (3).

FIGURA 2

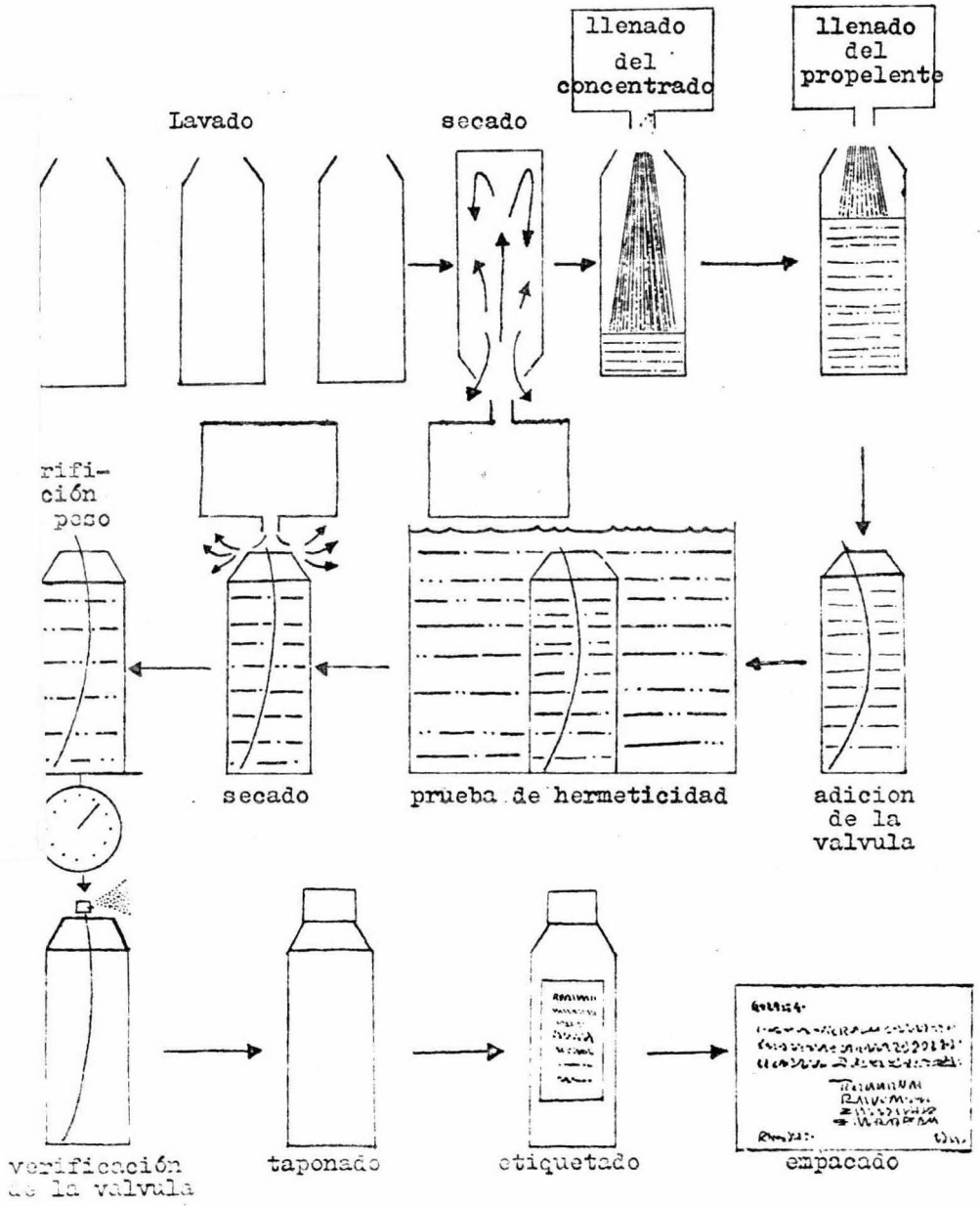


Envase codispensador



Valvula codispensador

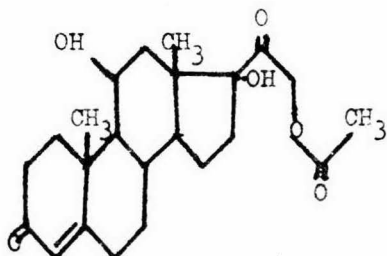
FIGURA 3  
ESQUEMA DE UNA LINEA DE LLENADO DE AEROSOL.





ACETATO DE HIDROCORTISONA:

Fórmula:  $C_{23}H_{32}O_6$ .



Descripción: polvo cristalino de color blanco, inodoro.

Solubilidad: soluble en agua 1 g en 230 ml de alcohol y en 150 ml de cloroformo.

Identificación:

A.- A una solución que contenga alrededor de 0.1 mg de acetato de hidrocortisona en 1 ml de metanol, agregar 8 ml de S.R de fenil hidracina-ácido sulfúrico recientemente preparado, caliente a 70°C por quince minutos, se produce una coloración amarilla.

B.- Ponga aproximadamente 2 mg de acetato de hidrocortisona en un tubo de ensayo agregue 2ml de ácido sulfúrico se produce una coloración amarilla o café con fluorescencia verde.

C.- Ponga alrededor de 50 mg de acetato de hidrocortisona en un tubo de ensayo adicione 2 ml de solución alcohólica de hidróxido de potasio SR y caliente en un baño de agua hirviendo por cinco minutos. Enfríe agregue 2 ml de ácido sulfúrico al 50 % y caliente aproximadamente 1 minuto; el olor de acetato de etilo es perceptible.

Punto de fusión: funde entre 216 y 222°C.

Rotación específica: la rotación específica del acetato de hidrocortisona calculado en la base seca, determinado en una solución de dioxano, conteniendo 100 mg de acetato de hidrocortisona en cada 10 ml es no menos de + 158 y no más de 165

Perdida al secado: seque el acetato de hidrocortisona a 60°C

en estufa de vacío por 4 hrs no pierde más del 1 % de su peso.

Residuo de ignición: el residuo de ignición de 100 mg de acetato de hidrocortisona es despreciable.

Ensayo de pureza:

Preparación de la placa: pese 30 g de silica gel y mezcle con 65 ml de una mezcla (agua 5 volúmenes - alcohol 2 volúmenes). Prepare las placas de 20 x 20 cm desengrasándolas perfectamente y recubralas con la silica dándole un espesor de 250 micras, déjelas secar a temperatura ambiente por minutos. Caliente las placas a 105°C por una hora y guardese en un desecador.

Preparación del solvente: mezcle 4 volúmenes de cloroformo con un volumen de acetona.

Estandar: disuelva 100 mg de acetato de hidrocortisona - U. S. P. estandar de referencia previamente secado a una temperatura de 105°C por 3 horas y perfectamente pesado, en una mezcla de partes iguales de cloroformo-alcohol afore a 50 ml para tener una concentración de 2 mg/ml.

Problema: pese exactamente 100 mg de acetato de hidrocortisona y disuelva en una mezcla de volúmenes iguales de cloroformo-alcohol afore a 50 ml y mezcle.

Procedimiento: divida el area de la placa en tres secciones iguales, la sección de la izquierda sera usada para la muestra problema, la de la derecha para el estandar y la del centro para el blanco.

Aplique 200 microlitros del estandar y del problema en sus respectivas secciones a 2.5 cm de la orilla de la orilla de la placa, deje secar y corra el cromatograma en una camara previamente saturada con el solvente, localice la banda principal ocupada por el estandar por medio de la luz ultra violeta, marque esta banda y las correspondientes al problema y al blanco.

Remueva la silica de cada banda separandola por medio de raspado, recibala en papel glassine y transfierala a un tubo de centrifuga con tapon de vidrio de 50 ml a cada tubo adicione 25 ml de alconol agite durante 2 minutos, proceda a centrifugar los tubos durante 5 minutos, pipetee 20 ml del líquido sobrenadante dentro de un matraz conico con tapon de vidrio de 50 ml adicione 2 ml de una solución preparada disolviendo 50 mg de azul tetrazolium en 10 ml de metanol y mezcle. A cada uno de los matraces adicione 2 ml de una mezcla (de 1 volumen de hidroxido de tetrametilamonio S.R. y 9 volúmenes de metanol) mezcle deje reposar en la obscuridad durante 90 min Determine la absorbancia del problema y del estandar a 525 nm usando el blanco para calibrar el espectrofotometro. Calcule la cantidad en mg de  $C_{23}H_{32}O_6$  con la fórmula que sigue:

$$0.05 \times C \times \frac{AU}{AS}$$

C = concentración en mg/ml del estandar de referencia.

AU = densidad optica del problema.

AS = densidad optica del estandar... (4)

#### Efectos farmacológicos:

Un caracter esencial de los corticosteroides es su potente efecto antiinflamatorio, estos agentes alivian el ardor, inflamación, dolor y el malestar general del enfermo de afecciones caracterizados por daño en los tejidos, sea el agente causante del daño un microorganismo, una toxina bacteriana - un agente químico, la luz ultra violeta.

Este efecto es aparentemente mediatizado por estabilización de la membrana lipososomal previniendo asi la secreción de catepsinas y otras enzimas del saco lisosomal.

El mecanismo de acción por el cual los corticosteroides suprimen las reacciones alérgicas o autoinmunes es desconocido. Ha sido demostrado que los corticosteroides no inhiben la elaboración de anticuerpos y no interfieren con la reacción -

antígeno anticuerpo, con la liberación de histamina de las células sensibilizadas o con la característica respuesta de la piel y el músculo liso a la histamina.

Finalmente los corticosteroides abaten marcadamente la permeabilidad capilar, incrementan el ritmo cardíaco y potencian la respuesta vasomotora normal.

Los efectos capilares pueden ser mediatizados a través de el mecanismo lisosomal no obstante estar pobremente entendido. Corticosteroides en dosis masivas antagonizan o bloquean el efecto de la depresión miocárdial factor que ha sido identificado en ciertos casos de shock séptico. El efecto de los corticosteroides en el mantenimiento del tono muscular está aun en estudio... (5)

Dosis: varía según las necesidades del paciente y la vía de administración; el equivalente de 2.5 a 100 mg de acetato de hidrocortisona puede ser administrado en una dosis.

III PARTE EXPERIMENTAL

METODO: LECTURA DIRECTA .

FUNDAMENTO .

Debido a su carácter como líquido natural, el agua ha sido considerada como el disolvente primordial, en cuyo seno pueden tener lugar reacciones químicas muy variadas.

La elevada constante dieléctrica del agua y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno, la hacen un buen disolvente para las sales, también la hacen un disolvente malo para -- sustancias no polares.

En el agua pura las moléculas están orientadas en tal forma que los centros positivos y negativos quedan contiguos. Intentar disolver una sustancia no polar, en agua, es intentar la separación de cargas opuestas en un medio de constante dieléctrica baja. En general, debe esperarse que un disolvente polar sólo disuelva fácilmente solutos polares y -- un disolvente no polar sólo disuelva fácilmente solutos no polares, esto es: "semejante disuelve a semejante".

Ya que la mayoría de las moléculas orgánicas tienen una parte polar y otra no polar, debería esperarse que la solubilidad dependiera del balance entre ambas partes. A medida que aumenta la parte de hidrocarburo de la molécula, las propiedades de los compuestos se aproximan a las de los hidrocarburos de los cuales pueden considerarse que derivan estos -- compuestos. Esto significa que disminuye la solubilidad en agua y aumenta la solubilidad en solventes orgánicos. Un -- cambio parecido en la solubilidad ocurre a medida que aumentan en la molécula el número de restos hidrocarbonados aromáticos...( 6 )

Todo líquido es susceptible de ser utilizado como disolvente, entre su temperatura de solidificación y a menos que no sufra una descomposición previa, su temperatura de ebullición, cuyo valor, por otra parte, puede incrementarse por -- aumento de la presión, de manera que se dispone de un conjunto muy vasto de posibles disolventes, que pueden ser utilizados en un intervalo de temperatura muy extenso.

En la práctica no obstante se ha constatado que existen disolventes buenos y malos lo cual restringe un poco la generalización anterior. Sin embargo las posibilidades no están limitadas por el uso de sustancias puras unicamente; se puede todavía pensar en las mezclas de disolventes, que no solo permiten extender el intervalo de temperatura de aplicación (gracias a los eutécticos, por parte de la solidificación, o de los azeotropos por parte de la ebullición) sino también hacer variar las propiedades fisicoquímicas de manera continua y disponer así un conjunto casi infinito de medios de disolución...( 7 )

#### PARTE EXPERIMENTAL:

Atendiendo al grado de solubilidad de los diferentes compuestos presentes en el medicamento, los cuales son:

Bacitracina: Solubilidad; muy soluble en agua, soluble en etanol, metanol y ácido acético glacial, insoluble en acetona cloroformo y eter.

Benzocaína: Solubilidad; soluble 1 en 2500 de agua, 1 en 8 de etanol, 1 en 4 de eter, 1 en 2 de cloroformo y en ácidos diluidos.

Hidrocortisona acetato: Solubilidad; insoluble en agua, soluble 1 en 230 de etanol, soluble 1 en 80 de acetona, soluble 1 en 150 de cloroformo, insoluble en eter.

Neomicina sulfato: Solubilidad; soluble 1 en 3 de agua, ligeramente soluble en alcohol etílico, insoluble en cloroformo acetona y eter.

Polimixina B sulfato: Solubilidad; soluble en agua, ligeramente soluble en etanol.

Y tomando en cuenta que todos los compuestos presentes en el aerosol exepctuando el acetato de hidrocortisona son solubles en agua se procedio a montar una tecnica de separación de los componentes, disolviendo todos los que son solubles en agua y separandolos del acetato de hidrocortisona por medio de la filtración. La cortisona una vez separada se való

ra espectrofotometricamente.

Los primeros ensayos que se realizaron fueron tomando una cantidad de polvo, el cual había sido obtenido vertiendo el contenido de un frasco de aerosol en un matraz erlenmeyer de 100 ml dejando evaporar a temperatura ambiente el gas propelente, quedando así únicamente la mezcla de polvos; la cantidad de polvo fue variando en las primeras experiencias se disolvía en agua por medio de agitación enseguida se filtraba a través de un filtro de vidrio poroso (se experimentó con los de poro fino y mediano) lavando con agua el polvo que quedaba retenido en el filtro, enseguida se procedía a disolver el polvo que quedaba en el filtro con varias porciones de etanol caliente, ésta solución se aforaba y se leía su absorbancia a 241 nm comparandola con la de un estándar de referencia. En un principio los resultados obtenidos no fueron satisfactorios ya que no se lograba obtener la completa separación como lo muestra la gráfica 1, en donde se muestra en la gráfica (a) el espectro obtenido con el método ya afinado y en la gráfica (b) el espectro obtenido en las primeras experiencias y el cual presenta otro pico a 265 nm el cual no aparece en la gráfica (a).

La cantidad de muestra pesada para la valoración se sacaba dividiendo el peso promedio de cada frasco obtenido durante el llenado de polvos entre cuatro esto es para obtener 50 mg de acetato de hidrocortisona ya que cada frasco debe tener 200 mg.

#### TECNICA :

Verter el contenido de un frasco de aerosol, oprimiendo la valvula, en un matraz erlenmeyer de 125 ml. Dejar evaporar a temperatura ambiente. Pesar exactamente alrededor de 190 mg. Disolver en 300 ml de agua ayudándose para esto de agitación (agitar con agitador magnético durante 20 minutos). Filtrar la solución a través de un crisol con filtro de vidrio poroso (fino), una vez que se ha filtrado toda la



solución, se lavan las paredes del vaso en donde se disolvió el polvo con cuatro porciones de agua de 30 ml cada una mismas porciones que se pasan al filtro para arrastrar las partículas solubles en agua que aun queden en el, secar el acetato de hidrocortisona retenido en el filtro con el vacío, disolver con etanol caliente alrededor de 150 ml, en porciones de 30 ml para limpiar perfectamente el filtro. Pasar la solución etanólica a un matraz aforado de 200 ml lavar el matraz quitasato en el que se recibió el filtrado con 40 ml de etanol, pasarlo al matraz de 200 ml y aforar. Tomar una alícuota de 10 ml y llevarla a 100 ml con etanol. Leer la absorbancia de ésta solución a 241 nm comparandola con la de un estandar que contenga 25 mcg por ml usando etanol como blanco.

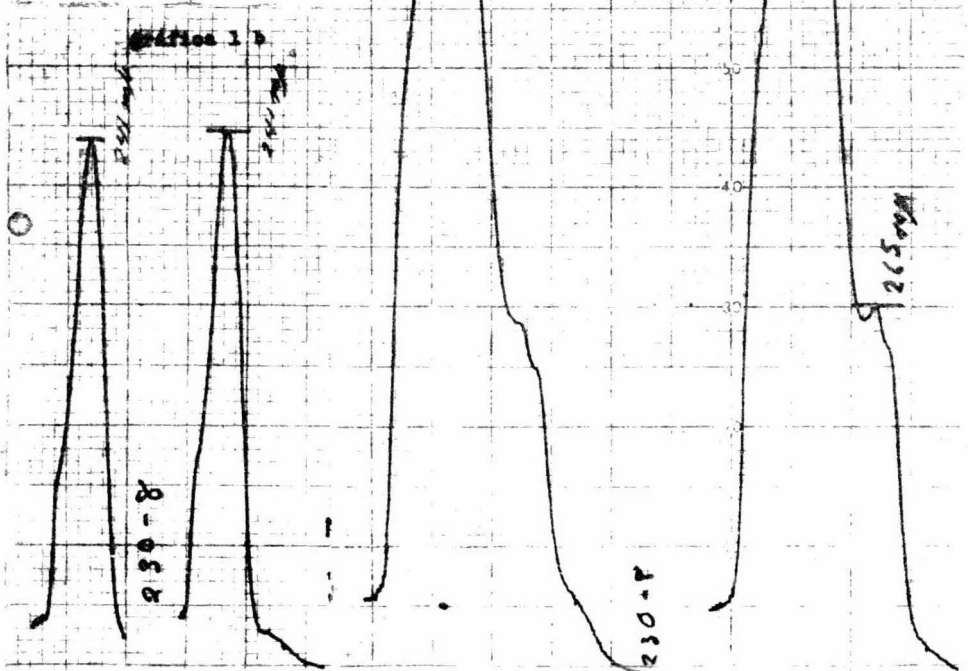
CALCULOS.

La relación siguiente da la cantidad de acetato de hidrocortisona en mg por frasco.

$$\begin{array}{l} \text{D.O.P.} \\ \text{-----} \times 0.025 \text{ mg} \times 200 \times \frac{\text{peso promedio}}{\text{p. de la muestr.}} = \text{mg de acetato-} \\ \text{D.O.E.} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{de hidrocorti-} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{sona} \times \text{frasco} \end{array}$$

GRÁFICA 1

Gráfica 1 a



## METODO COLORIMETRICO.

### FUNDAMENTO:

Las propiedades reductoras del grupo cetol han sido bastante utilizadas en el análisis de las corticostéronas.

Es así como los ácidos fosfo y arsénomolibdicos, las sales de tetrazolio, el o-dinitro benceno y el ión férrico, han sido reactivos utilizados en la valoración de corticostéronas. La p-nitroso dimetil anilina, cuyo uso se propone, proporciona una reacción más selectiva..( 8 ).

Las corticostéronas reducen a 0°C en medio alcalino a la p-nitroso dimetil anilina en N-dimetil-p-fenilendiamina, ésta se condensa con el fenol en presencia de ferricianuro, dando nos la N(dimetilamino fenil) quinona imina.

La quinona así obtenida es azul, pero la reacción practicada en presencia de un exceso de reactivo, suministra un tinte verde y el espectro de absorción presenta un máximo a 650 nm. Todas las corticostéronas ensayadas dieron una reacción positiva (tabla 4). La intensidad de la coloración obtenida muestra que el poder reductor es sensiblemente el mismo y no depende mas que del grupo cetol. Sin embargo la rapidez de la reducción en las mismas condiciones experimentales, varía con los substituyentes presentes en el esqueleto esteroideal. Es notablemente aumentada si un hidroxilo se encuentra en la posición 17. En todos los casos la ley de Beer es satisfecha si las muestras de ensayo se encuentran comprendidas entre 50 y 200 mcg.

En ausencia de la cadena cetol no se desarrolla coloración. En particular las cetonas en 3 insaturadas en 4-5 no son reactivas.

La reacción efectuada dentro de las mismas condiciones es positiva con la benzofina a 0°C el formaldehído, la glucosa la fructuosa y la maltosa no desarrollan coloración. Por el contrario a 20°C la p-nitroso dimetil anilina es reducida por la fructuosa y a 70°C, la reducción es obtenida con los tres azucares citados.

TABLA 4

Valoración de corticosteronas con p-nitroso dimetil anilina.

#	CORTICOSTERONAS	Muestra de ensayo necesaria para obtener una densidad optica de 0.3	Tiempo de reducción en horas.
I	Cortisona	120 mcg	1
II	Cortisona acetato	134 mcg	1
III	Desoxicorticosterona acetato	124 mcg	6
IV	Dexametasona acetato	144 mcg	4
V	Hidrocortisona	126 mcg	2
VI	6-metil hidrocortisona acet.	139 mcg	2
VII	Hidrocortisona acetato	134 mcg	2
VIII	16-metil prednisona acetato	138 mcg	2
IX	Prednisona	149 mcg	2
X	Prednisolona	120 mcg	2

Parte experimental:

Reactivos:

- 1.- Solución de p-nitroso dimetil anilina al 0.1 % en etanol
- 2.- Hidroxido de sodio 0.1 N.
- 3.- Solución amortiguadora (pH 9.8). A 50 ml de solución que contenga 12.5 g de ácido bórico y 15 g de cloruro de potasio por litro, agregar 40.8 ml de sosa 0.2 N y completar a 200 ml con agua.
- 4.- Solución de fenol: 0.1 g por 100 ml de etanol.
- 5.- Solución acuosa de ferricianuro de potasio al 1 %.

Técnica:

A 1 ml de solución etanólica del esteroide adicionar 0.5 ml de solución de p-nitroso dimetil anilina, dejar reposar durante 5 minutos a una temperatura de 0°C, agregar 0.5 ml de sosa 0.1 N, dejar reposar a 0°C en ausencia de la luz durante 1 a 6 horas según la estructura del compuesto tabla 4. Adicionar despues 2 ml de solución reguladora, 5 ml de solución de fenol, 0.5 ml de sol. de ferricianuro y completar a 10 ml con agua. Mantenga en un baño de agua a 20°C durante -

diez minutos. Efectuar la lectura a 650 nm.

DETERMINACION DE ACETATO DE HIDROCORTISONA EN AEROSOL.

METODO COLORIMETRICCO: Tecnica.

Por unos 20 minutos se coloca el frasco en una mezcla hielo seco acetona y luego se le quita cuidadosamente la tapa. Se deja evaporar lentamente el liquido al aire. Se recupera el residuo con 400 ml de etanol en varias operaciones; se pasa luego a un matraz aforado de 500 ml y se calienta hasta que empiece a hervir. Se deja enfriar completar con etanol hasta el aforo y filtrar. Se toman 5 ml del filtrado y de diluyen con etanol hasta 25 ml. Se toma 1 ml de esta solución. Por otra parte, se toman 0 - 0.25 - 0.50 - 0.75 - 1.00 ml-- de una solución estandar de acetato de hidrocortisona al -- 0.02 % en etanol y se completa con etanol hasta 1 ml.

A todos los tubos (problema y estandar) se añade 0.5 ml de solución etanolica al 0.1 % de p-nitroso dimetil amina se agita se enfría en hielo durante 5 minutos. Se añade luego 0.5 ml de solución de sosa 0.1 N, se agita se pone en hielo por 2 horas en la obscuridad. Se añaden 2 ml de solución -- amortiguadora pH 9.8; se agita y luego se añaden 5 ml de solución etanolica al 0.1 % de fenol. Se agita, se añade 0.5 ml de solución acuosa de ferricianuro de potasio al 1 % recién preparada, se agita, se añade 0.5 ml de agua, se agita y se deja en la obscuridad por quince minutos.

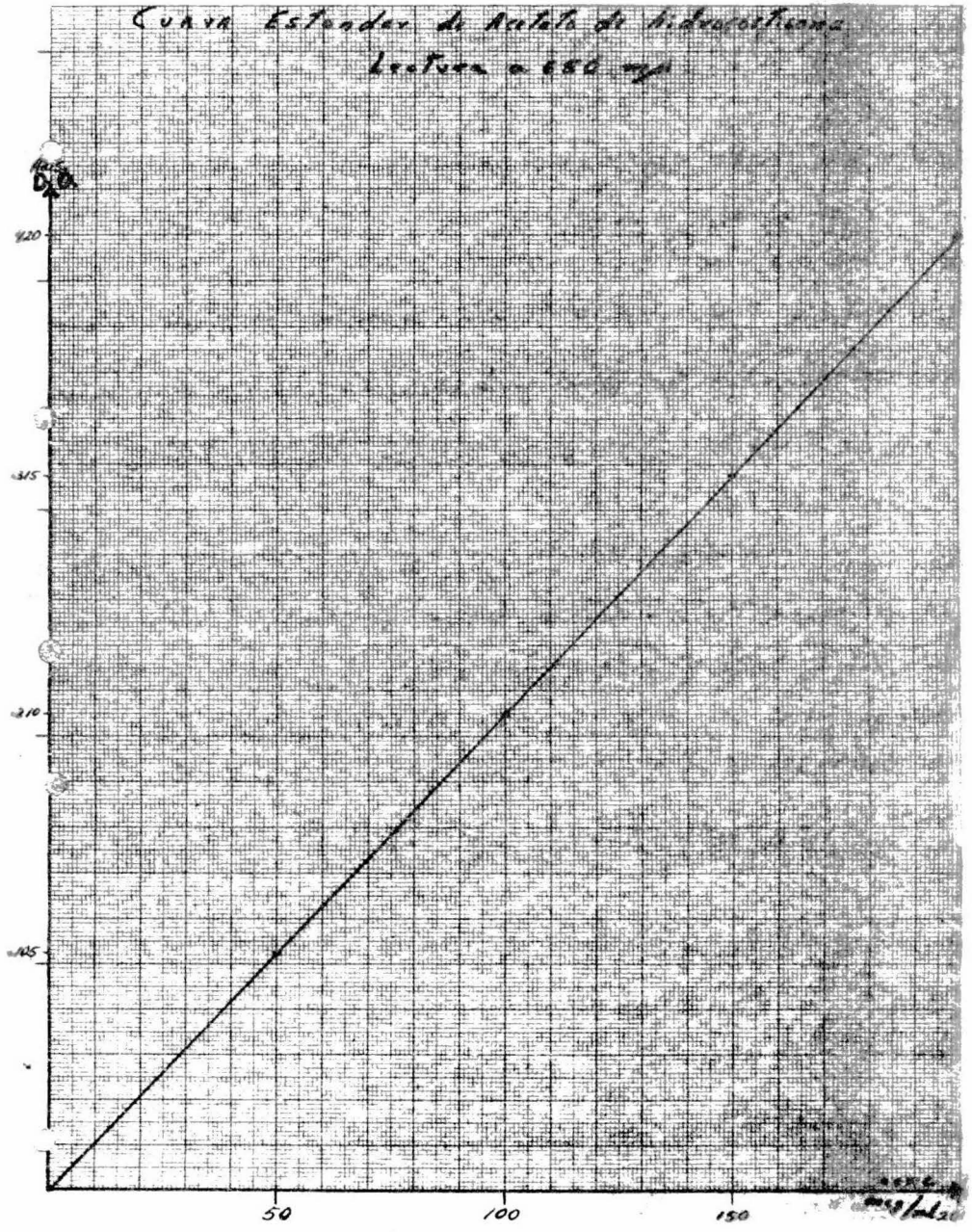
Se leen las coloraciones en el espectrofotómetro a 650 nm.

Se traza la curva de calibración y se deduce de ella la cantidad en mcg de acetato de hidrocortisona contenida en la muestra de ensayo de 1 ml sea A.

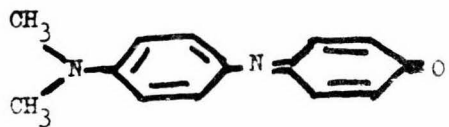
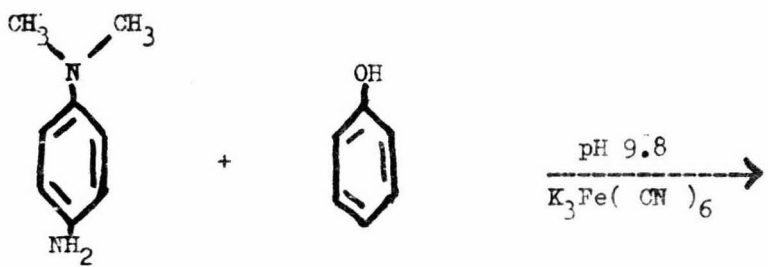
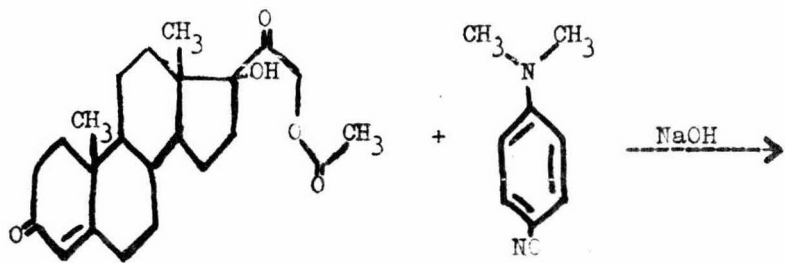
La relación siguiente indica en miligramos la cantidad de acetato de hidrocortisona contenida en un frasco.

$$\frac{A \times 500 \times 25}{5 \times 1000} = \frac{A \times 5}{2}$$

Curva Estandar de Acetato de hidrocortisona  
Lección a 600 mg



REACCION DE COLORACION:



IV RESULTADOS



RESULTADOS:

Se efectuaron cien pruebas por el método de lectura directa y cien pruebas por el método colorimétrico.

Estas pruebas corresponden a diez fabricaciones diferentes de las cuales se tomaron diez muestras para cada uno de los métodos.

Los resultados obtenidos se encuentran en las tablas I - X, marcadas con la letra A están los resultados obtenidos con el método de lectura directa, en las tablas marcadas con la letra B se encuentran los resultados obtenidos con el método colorimétrico.

Los números originales de los diferentes lotes han sido — substituidos con números progresivos asignados arbitrariamente, unicamente para identificar cada uno de los lotes — que fueron usados.

En las mismas tablas se encuentran anotados los valores estadísticos obtenidos con los diez resultados de cada una de las fabricaciones, se determino la media ( $\bar{X}$ ) y la desviación estandar  $\sigma$ . Con estos resultados se efectuó el estudio estadístico comparativo anotado en la tabla C.

TABLA I-A

FABRICACION # 1 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.980 / 0.954	719.30 / 192.90	191.50 mg
2	0.994 / 0.954	719.30 / 194.77	192.37 mg
3	0.980 / 0.954	719.30 / 192.91	191.50 mg
4	0.972 / 0.954	719.30 / 192.90	189.94 mg
5	0.953 / 0.954	719.30 / 192.97	194.59 mg
6	0.932 / 0.954	719.30 / 193.75	191.04 mg
7	0.964 / 0.954	719.30 / 190.89	190.36 mg
8	0.966 / 0.954	719.30 / 190.80	190.83 mg
9	0.996 / 0.954	719.30 / 193.56	193.98 mg
10	0.982 / 0.954	719.30 / 193.03	191.75 mg
$\bar{X} = 191.78 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 1.49$

---

TABLA I-B

FABRICACION # 1 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
2	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
3	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
4	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
5	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
6	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
7	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
8	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
9	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
10	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
$\bar{Y} = 192.87 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 2.76$

---

TABLA II-A

FABRICACION # 2 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.C.P. / D.C.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado
1	0.976 / 0.954	750.60 / 201.85	190.20 mg
2	0.958 / 0.954	750.60 / 196.57	193.71 mg
3	0.974 / 0.954	750.60 / 198.63	192.87 mg
4	0.972 / 0.954	750.60 / 200.42	190.77 mg
5	0.992 / 0.954	750.60 / 203.22	192.02 mg
6	0.982 / 0.954	750.60 / 202.04	191.19 mg
7	0.976 / 0.954	750.60 / 196.92	194.96 mg
8	0.968 / 0.954	750.60 / 200.04	190.35 mg
9	0.960 / 0.954	750.60 / 195.79	192.87 mg
10	0.994 / 0.954	750.60 / 204.50	191.19 mg
$\bar{X} = 192.01$			$\sigma = \pm 1.56$

TABLA II-B

FABRICACION # 2 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
2	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
3	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
4	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
5	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
6	0.163	78.0 x 5 / 2	195.00 mg
7	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
8	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
9	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
10	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
$\bar{X} = 192.02$ mg			$\sigma = \pm 1.91$

TABLA III-A

FABRICACION # 3 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.892 / 0.954	740.40 / 180.27	192.01 mg
2	0.886 / 0.954	740.40 / 179.41	191.61 mg
3	0.928 / 0.954	740.40 / 187.88	191.64 mg
4	0.920 / 0.954	740.40 / 186.60	191.28 mg
5	0.850 / 0.954	740.40 / 178.86	190.92 mg
6	0.864 / 0.954	740.40 / 176.10	190.37 mg
7	0.906 / 0.954	740.40 / 183.42	191.65 mg
8	0.900 / 0.954	740.40 / 182.44	191.39 mg
9	0.864 / 0.954	740.40 / 176.44	190.00 mg
10	0.888 / 0.954	740.40 / 179.13	192.36 mg
$\bar{X} = 191.32 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 0.62$

TABLA III-B

FABRICACION # 3 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Iect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
2	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
3	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
4	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
5	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
6	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
7	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
8	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
9	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
10	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
$\bar{X} = 191.50 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 2.15$

TABLA IV-A

FABRICACION # 4 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. /	P. mues.	Resultado.
1	0.900 / 0.954	762.35 /	188.26	191.44 mg
2	0.904 / 0.954	762.35 /	188.60	191.23 mg
3	0.902 / 0.954	762.35 /	187.72	192.10 mg
4	0.904 / 0.954	762.35 /	188.00	191.84 mg
5	0.906 / 0.954	762.35 /	187.54	193.00 mg
6	0.898 / 0.954	762.35 /	185.48	193.42 mg
7	0.896 / 0.954	762.35 /	186.12	192.30 mg
8	0.904 / 0.954	762.35 /	187.84	192.00 mg
9	0.900 / 0.954	762.35 /	188.18	191.05 mg
10	0.906 / 0.954	762.35 /	187.88	192.65 mg

$$\bar{X} = 192.10 \text{ mg} \quad \sigma = \pm 0.80$$

-----

TABLA IV-B

FABRICACION # 4 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
2	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
3	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
4	0.160	76.5 x 5 / 2	192.50 mg
5	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
6	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
7	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
8	0.160	76.5 x 5 / 2	192.50 mg
9	0.162	77.5 x 5 / 2	193.75 mg
10	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg

$$\bar{X} = 191.87 \text{ mg} \quad \sigma = \pm 1.56$$

-----

TABLA V-A

FABRICACION # 5 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.982 / 0.954	760.20 / 204.69	191.11 mg
2	0.976 / 0.954	760.20 / 203.27	191.29 mg
3	0.974 / 0.954	760.20 / 203.32	190.83 mg
4	0.942 / 0.954	760.20 / 196.43	191.06 mg
5	0.960 / 0.954	760.20 / 199.84	191.39 mg
6	0.968 / 0.954	760.20 / 202.43	190.51 mg
7	0.998 / 0.954	760.20 / 194.60	204.30 mg
8	0.996 / 0.954	750.20 / 194.45	204.07 mg
9	0.994 / 0.954	760.20 / 201.53	196.49 mg
10	0.996 / 0.954	760.20 / 203.12	195.36 mg
$\bar{X} = 194.64 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 5.42$

TABLA V-B

FABRICACION # 5 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.161	76.5 x 5 / 2	192.50 mg
2	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
3	0.158	76.0 x 5 / 2	190.00 mg
4	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
5	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
6	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
7	0.161	76.5 x 5 / 2	192.50 mg
8	0.171	81.5 x 5 / 2	203.75 mg
9	0.161	76.5 x 5 / 2	192.50 mg
10	0.172	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
$\bar{X} = 196.00 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 5.42$

TABLA VI-A

FABRICACION # 6 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.998 / 0.954	765.00 / 200.15	199.89 mg
2	0.996 / 0.954	765.00 / 199.86	199.80 mg
3	0.998 / 0.954	765.00 / 201.54	199.50 mg
4	0.994 / 0.954	765.00 / 200.86	198.39 mg
5	0.992 / 0.954	765.00 / 199.20	199.66 mg
6	0.996 / 0.954	765.00 / 199.12	200.54 mg
7	0.998 / 0.954	765.00 / 198.88	201.17 mg
8	0.994 / 0.954	765.00 / 198.45	200.27 mg
9	0.992 / 0.954	765.00 / 199.72	199.14 mg
10	0.996 / 0.954	765.00 / 202.34	197.35 mg
$\bar{X} = 199.57 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 1.05$

TABLA VI-B

FABRICACION # 6 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
2	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
3	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
4	0.167	80.0 x 5 / 2	200.00 mg
5	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
6	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
7	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
8	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
9	0.167	80.0 x 5 / 2	200.00 mg
10	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
$\bar{X} = 199.65 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 1.14$

TABLA VII-A

FABRICACION # 7 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.898 / 0.954	768.50 / 182.54	198.12 mg
2	0.896 / 0.954	768.50 / 180.12	200.13 mg
3	0.898 / 0.954	768.50 / 181.21	199.58 mg
4	0.894 / 0.954	768.50 / 180.58	199.49 mg
5	0.896 / 0.954	768.50 / 181.36	198.98 mg
6	0.898 / 0.954	768.50 / 182.10	198.60 mg
7	0.896 / 0.954	768.50 / 180.86	199.53 mg
8	0.890 / 0.954	768.50 / 179.96	199.17 mg
9	0.898 / 0.954	768.50 / 180.66	200.18 mg
10	0.900 / 0.954	768.50 / 183.44	197.57 mg

$\bar{X} = 199.15 \text{ mg}$   $\sigma = \pm 0.83$

-----

TABLA VII-B

FABRICACION # 7 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado
1	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
2	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
3	0.167	80.0 x 5 / 2	200.00 mg
4	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
5	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
6	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
7	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
8	0.167	80.0 x 5 / 2	200.00 mg
9	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
10	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg

$\bar{X} = 199.75 \text{ mg}$   $\sigma = \pm 1.34$

-----



TABLA VIII-A

FABRICACION # 8 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.998 / 0.954	770.00 / 206.97	194.59 mg
2	0.996 / 0.954	770.00 / 205.16	195.91 mg
3	0.994 / 0.954	770.00 / 203.20	197.20 mg
4	0.998 / 0.954	770.00 / 206.00	195.51 mg
5	0.992 / 0.954	770.00 / 204.20	196.04 mg
6	0.996 / 0.954	770.00 / 203.84	197.18 mg
7	0.994 / 0.954	770.00 / 204.55	196.08 mg
8	0.996 / 0.954	770.00 / 205.12	195.95 mg
9	0.998 / 0.954	770.00 / 202.00	199.38 mg
10	0.994 / 0.954	770.00 / 206.16	194.55 mg

$\bar{X} = 195.93 \text{ mg} \quad \sigma = \pm 1.64$

-----

TABLA VIII-B

FABRICACION # 8 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.167	80.0 x 5 / 2	200.00 mg
2	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
3	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
4	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
5	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
6	0.163	78.0 x 5 / 2	195.00 mg
7	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
8	0.163	78.0 x 5 / 2	195.00 mg
9	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
10	0.163	78.0 x 5 / 2.	195.00 mg

$\bar{X} = 196.62 \text{ mg} \quad \sigma = \pm 1.54$

-----

TABLA IX-A

FABRICACION # 9 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.900 / 0.954	752.25 / 180.00	197.08 mg
2	0.898 / 0.954	752.25 / 178.92	197.85 mg
3	0.902 / 0.954	752.25 / 181.56	195.85 mg
4	0.904 / 0.954	752.25 / 181.88	195.67 mg
5	0.896 / 0.954	752.25 / 176.12	200.57 mg
6	0.898 / 0.954	752.25 / 179.74	196.95 mg
7	0.900 / 0.954	752.25 / 180.48	196.56 mg
8	0.904 / 0.954	752.25 / 180.98	196.64 mg
9	0.900 / 0.954	752.25 / 181.02	195.97 mg
10	0.898 / 0.954	752.25 / 178.26	198.59 mg
$\bar{X} = 197.16 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 1.49$

TABLA IX-B

FABRICACION # 9 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.168	80.5 x 5 / 2	201.25 mg
2	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
3	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
4	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
5	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
6	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
7	0.163	78.0 x 5 / 2	195.00 mg
8	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
9	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
10	0.165	79.0 x 5 / 2	197.50 mg
$\bar{X} = 197.50 \text{ mg}$			$\sigma = \pm 1.66$

TABLA X-A

FABRICACION # 10 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. / P. mues.	Resultado.
1	0.998 / 0.954	774.50 / 206.62	196.04 mg
2	0.998 / 0.954	774.50 / 194.22	208.55 mg
3	0.996 / 0.954	774.50 / 194.66	207.68 mg
4	0.998 / 0.954	774.50 / 193.72	209.09 mg
5	0.994 / 0.954	774.50 / 193.44	208.55 mg
6	0.996 / 0.954	774.50 / 193.28	209.17 mg
7	0.998 / 0.954	774.50 / 194.90	207.83 mg
8	0.998 / 0.954	774.50 / 191.42	211.60 mg
9	0.996 / 0.954	774.50 / 188.57	214.39 mg
10	0.996 / 0.954	774.50 / 191.51	211.10 mg

$\bar{X} = 208.41 \text{ mg } \sigma = \pm 4.81$

-----

TABLA X-B

FABRICACION # 10 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
2	0.171	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
3	0.170	81.5 x 5 / 2	203.75 mg
4	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
5	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
6	0.180	86.0 x 5 / 2	215.00 mg
7	0.175	83.5 x 5 / 2	208.75 mg
8	0.171	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
9	0.171	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
10	0.175	83.5 x 5 / 2	208.75 mg

$\bar{X} = 203.87 \text{ mg } \sigma = \pm 7.75$

-----

TABLA X-A

FABRICACION # 10 .

METODO: LECTURA DIRECTA .

Prueba	D.O.P. / D.O.E.	P. prom. /	P. mues.	Resultado.
1	0.998 / 0.954	774.50 /	206.62	196.04 mg
2	0.998 / 0.954	774.50 /	194.22	208.55 mg
3	0.996 / 0.954	774.50 /	194.66	207.68 mg
4	0.998 / 0.954	774.50 /	193.72	209.09 mg
5	0.994 / 0.954	774.50 /	193.44	208.55 mg
6	0.996 / 0.954	774.50 /	193.28	209.17 mg
7	0.998 / 0.954	774.50 /	194.90	207.83 mg
8	0.998 / 0.954	774.50 /	191.42	211.60 mg
9	0.996 / 0.954	774.50 /	188.57	214.39 mg
10	0.996 / 0.954	774.50 /	191.51	211.10 mg

$\bar{X} = 208.41 \text{ mg } \sigma = \pm 4.81$

-----

TABLA X-B

FABRICACION # 10 .

METODO: COLORIMETRICO .

Prueba	D.O.P.	Lect. en la curva de calibración x 5 / 2.	Resultado .
1	0.161	77.0 x 5 / 2	192.50 mg
2	0.171	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
3	0.170	81.5 x 5 / 2	203.75 mg
4	0.166	79.5 x 5 / 2	198.75 mg
5	0.164	78.5 x 5 / 2	196.25 mg
6	0.180	86.0 x 5 / 2	215.00 mg
7	0.175	83.5 x 5 / 2	208.75 mg
8	0.171	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
9	0.171	82.0 x 5 / 2	205.00 mg
10	0.175	83.5 x 5 / 2	208.75 mg

$\bar{X} = 203.87 \text{ mg } \sigma = \pm 7.75$

-----

V CONCLUSIONES

- 1.- Al tomar en cuenta el tiempo que se lleva el realizar cada uno de los dos métodos; tenemos que el método de lectura directa se lleva menos tiempo, una hora con quince minutos contra tres horas con treinta minutos que nos lleva el realizar el método colorimétrico, por lo tanto el ahorro es de dos horas con quince minutos.
- 2.- Respecto a las horas químico, en el método de lectura directa, se utilizan treinta minutos químico y en el método colorimétrico treinta y cinco minutos químico; lo que nos indica que la diferencia es despreciable.
- 3.- En cuanto a los reactivos utilizados en ambos métodos, - en el método colorimétrico se gastan una mayor cantidad que en el método de lectura directa ya que en este solamente se utiliza alcohol absoluto y en el colorimétrico se utilizan: p-nitroso dimetil amina, hidroxido de sodio ácido bórico, cloruro de potasio, fenol, ferricianuro de potasio, etanol y acetona, dando por resultado un costo mayor el método colorimétrico.
- 4.- Tomando en cuenta los datos estadísticos obtenidos se observa que no hay una diferencia significativa entre ambos métodos, por lo cual no podemos decir que un método sea mejor que el otro.
- 5.- Por otra parte, en lo que respecta a la confiabilidad de los métodos, debemos tomar en cuenta que el método colorimétrico está basado en una reacción más selectiva y el método de lectura directa por ser la molecula una de las tantas que absorven a bajas longitudes de onda, es mucho menos selectivo que el método colorimétrico.
- 6.- Por lo antes mencionado se concluye:
  - a.- Que el método colorimétrico sea utilizado unicamente para la valoración del producto en proceso, con lo cual se ahorra el tiempo empleado en enfriar, destapar el frasco y evaporar el propelente, ya que aqui los activos se encuentran solamente en una mezcla de polvos.
  - b.- El método de lectura directa se utilice para la valoración

ción del producto terminado. Tomando en cuenta que ningu  
no de los farmacos presentes en el medicamento absorbe a  
la misma longitud de onda que el acetato de hidrocortiso  
na y tomando ademas como base que la separación de los -  
componentes de la fórmula se lleva a cabo perfectamente.

- 1.- Sciarra, John J. & Stoller, Leonard. The science and technology of aerosol packaging. John Wiley & Sons, New York U. S. A. 1974.
- 2.- Sanders, Paul A. Principles of aerosol technology. Van Nostrand Reinhold Co. New York, U. S. A. 1970.
- 3.- Rodriguez, Devesa Darío. Tecnología de los aerosoles. Ed. del autor. Madrid, España. 1965.
- 4.- United States Pharmacopeia XVIII. Ed. con. Pharmacopeia - U. S. A. 1970.
- 5.- Cortisone Roussel. Ed. Laboratoires Francais de Chimiotherapie. Paris, France. 1965.
- 6.- Shriner, Ralph L; Fuson, Reynold C; Curtin, David Y. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. Editorial Limusa. México. 1974.
- 7.- Trémillon, B. La chimie des solvants non aqueux. Presses-universitaires de France. Paris, France. 1971
- 8.- Pesez, M. et Robin, J. Sur une réaction de la p-nitroso di-méthylaniline. Annales pharmaceutiques francaises. Vol 17 pag. 624-626 (1959).