

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**



**VALORACION DE ACETATO DE HIDROCORTISONA  
EN UNA POMADA.**

**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

**MARIA ANTONIETA SOBRADO GONZALEZ**

**1978**



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 1978

U.T. ~~402~~ 402

FECHA \_\_\_\_\_

REC \_\_\_\_\_

• \_\_\_\_\_



|                 |              |                                    |
|-----------------|--------------|------------------------------------|
|                 | PRESIDENTE   | DR. ENRIQUE BATRES ONTIVEROS       |
|                 | VOCAL        | PROF. HELIO FLORES RAMIREZ         |
| Jurado Asignado | SECRETARIO   | Q.F.B. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES |
| Originalmente   | 1er.SUPLENTE | Q. CARLOS ROMO                     |
| Según el Tema:  | 2o.SUPLENTE  | Q.F.B. ARTURO PEREZ ALONSO         |

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS GRUPO ROUSSEL, S.A.

SUSTENTANTE: MARIA ANTONIETA SOBRADO GONZALEZ

ASESOR DEL TEMA: DR. ENRIQUE BATRES ONTIVEROS

A MIS PADRES

DN. ANTONIO SOBRADO NAVARRO

DÑA. MA. DE LOURDEZ G. DE SOBRADO

Por su gran cariño, comprensión y sacrificio.

A MIS HERMANOS :

GUILLERMO, ALICIA, NORA PATRICIA y JUAN ANTONIO

A MIS ABUELITOS :

WVILLADO, LUCESITA y AMALIA

A MIS PRINOS

CLAUDIA, JORGE, TERESITA, VICENTE, CARMELITA y ANGELICA

A MIS SOBRINOS :

MA. DEL CARMEN, GUILLERMO y LILIANA

Con agradecimiento a los Laboratorios Grupo Roussel S.A., por la colaboración prestada a la elaboración del presente trabajo. Muy especialmente al I.B.Q. MA. ISABEL MARTINEZ LUGO.

A MI MAESTRO

I.Q. HECTOR MANUEL LOPEZ HERRERA.

## I N D I C E

|  | <b>PAG.</b> |
|--|-------------|
| I.- INTRODUCCION .....                     | 1           |
| II.- GENERALIDADES .....                   | 4           |
| III.- REVISION BIBLIOGRAFICA .....         | 24          |
| IV.- PARTE EXPERIMENTAL .....              | 35          |
| V.- RESULTADOS Y ESTUDIO ESTADISTICO ..... | 41          |
| VI.- CONCLUSIONES .....                    | 59          |
| VII.- BIBLIOGRAFIA .....                   | 61          |

I.- INTRODUCCION.

El objeto de este trabajo es la determinación de un método rápido, reproducible y económico para la Valoración de Acetato de Hidrocortisona en una pomada. La base de esta pomada es soluble en agua. Los fármacos que intervienen en su formulación son los siguientes:

Presentación y Fórmula :

ACETATO DE HIDROCORTISONA POMADA.

Cada 100gr contienen :

|                           |       |    |
|---------------------------|-------|----|
| Acetato de hidrocortisona | 1.0   | gr |
| Cloruro de benzalconio    | 0.005 | gr |
| p-Aminobenzoato de etilo  | 1.0   | gr |
| p-Aminobenzoato de butilo | 1.0   | gr |
| Esculósido                | 1.0   | gr |
| Excipiente c.b.p.         | 100.0 | gr |

Características : La hormona fraccionada en micropartículas de 5 a 10 micras, y las propiedades fisicoquímicas de los excipientes exentos de grasa, favorecen la adhesión a las superficies húmedas (mucosas) o a las superficies secas (piel) y la penetración transtegumentarias de los principios activos cuyas acciones terapéuticas son :

- antiinflamatoria, antipruriginosa y antiexudativa (micropartículas de acetato de hidrocortisona).
- bactericida potente y antimicótica (cloruro de benzalconio).
- anestésicos locales (etoformo y butoformo).
- protectora capilar con aumento de su resistencia y disminución de su permeabilidad o ruptura (esculósido).

Indicaciones : Hemorroides - Eritema Solar - Quemaduras - Eczemas - Dermatitis - Ulceraciones Bucales.

Posología : Para uso externo (cutáneo).- de 2 a 4 aplicaciones diarias hasta mejoría considerable o desaparición de los procesos inflamatorios, exudativos, pruriginosos, infecciosos y dolorosos.

Contraindicaciones : Tuberculosis cutánea.

Reacciones Secundarias : Retardo de la cicatrización.

Categoría : Esteroide adrenocortical (antiinflamatorio local).

La determinación cuantitativa del acetato de hidrocortisona se llevo a cabo, comparativamente, por dos métodos: Colorimétrico y de Lectura Directa. En el método colorimétrico la lectura se hace a 420 nm y en el de lectura directa a 242 nm.

Todas las determinaciones se llevaron a cabo frente a un estandar de referencia.

II.- GENERALIDADES.

## SEMISOLIDOS. (2)

Las preparaciones semisólidas son, generalmente, ungüentos, pomadas, cremas, pastas, y otras formas terapéuticas de similar consistencia viscosa destinadas a la aplicación cutánea. Los semisólidos sirven como un excipiente para aplicaciones locales de sustancias medicinales como emolientes o protectores de la piel. Dependiendo del sitio de aplicación y de las propiedades fisicoquímicas de la base y de los medicamentos incorporados, una pomada puede actuar, simultáneamente, como protector, emoliente y portador de medicamentos.

Existen varios medicamentos prescritos para el tratamiento de distintas enfermedades cutáneas, por ejemplo, antibióticos, antisepticos, antibacteriales, antiseborréicos, antipruríticos, antipsoriáticos, anti-parásitos, antimicóticos, Keratolíticos, protectores contra el sol, detergentes, anestésicos, antiinflamatorios, etc.

/ Hay varios factores que influyen en la absorción de sustancias a través de la piel. La vía por la cual son absorbidas las sustancias medicinales y el papel del excipiente, pueden entenderse mejor cuando se está familiarizado con la Estructura y Función de la Piel. /

## ESTRUCTURA DE LA PIEL.

La superficie externa de la piel, la epidermis, es el sitio de aplicación de medicamentos. La epidermis varía, en espesor, alrededor de 1mm en las palmas y plantas y alrededor de 0.1mm en la cara y demás partes del cuerpo. La superficie está cubierta con una película de lípidos emulsificados, esta película de lípidos, generalmente, tiene un pH ácido que varía de 4.5 a 6.5 dependiendo de la región de prueba. En ocasiones nos

referimos a la epidermis como la "Capa Acida" de la piel.

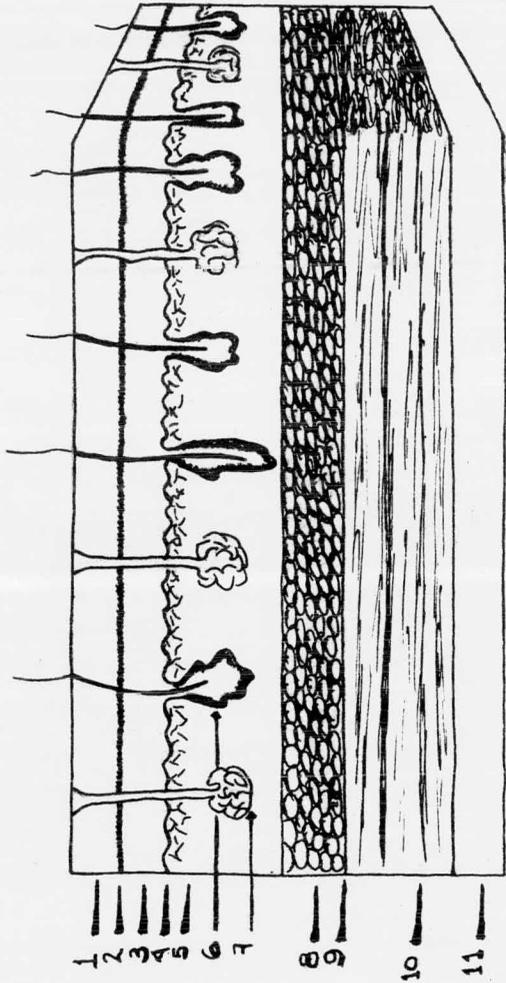
La epidermis se divide en :

- 1.- Estrato córneo (capa córnea)
- 2.- Estrato brillante (zona barrera)
- 3.- Estrato granuloso (capa granular)
- 4.- Estrato Malpighi (capa de células espinosas)
- 5.- Estrato germinativo (capa de células fundamentales)

La capa córnea está formada de varias capas horizontales de células queratinizadas, las cuales estan siendo constantemente reemplazadas por las células en movimiento de las capas inferiores. La función de la barrera de la piel reside, casi totalmente, en el estrato córneo, la difusión es lenta y difícil, probablemente porque se tiene un alto contenido de queratina y un bajo contenido de humedad.

La capa barrera varía, en espesor, de 10 a 15 micras en las distintas partes del cuerpo hasta un máximo de 600 a 800 micras sobre las palmas y plantas. Su composición aproximada es: 85 % de protefnas, 7-9 % de lípidos (ácidos libres y ésteres saturados e insaturados, triglicéridos y colesterol), y 6-8 % de mucopolisacáridos, lipoaminoácidos, carbohidratos, mucinas, etc.

La piel ofrece una mayor resistencia a la penetración de substancias y medicamentos que las membranas mucosas, en las regiones rectales y vaginales, donde se absorben del 26 al 29 % de hidrocortisona, por ejemplo, comparado con solamente un 2 % de penetración a través de la piel.



CORTE HISTOLOGICO DE LA PIEL.

CORTE HISTOLOGICO DE LA PIEL.

- EPIDERMIS {
- 1.- CAPA CORNEA
  - 2.- CAPA GRANULOSA
  - 3.- CUERPO MUCOSO DE MALPIGHI
  - 4.- CAPA PAPILAR
- 5.- DERMIS
  - 6.- GLANDULA CEBACEA
  - 7.- GLANDULA SUDORIPARA
  - 8.- TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO
  - 9.- APONEUROSIS
  - 10.- MUSCULO
  - 11.- HUESO

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL.

1.- COEFICIENTE DE PARTICIÓN DE LA SUBSTANCIA.- Las sustancias que poseen propiedades de solubilidad en agua y lípidos son favorablemente absorbidas a través de la piel. Substancias con un coeficiente de partición éter:agua mayor que uno, muestran una óptima penetración. Sin embargo, la determinación del estrato córneo/coeficiente de partición del excipiente, da una mejor indicación de la Velocidad de Penetración. El coeficiente de partición de una sustancia puede ser alterado al modificar el grupo funcional de la molécula. Tal manipulación química puede llevarse a cabo sin afectar la actividad farmacológica de la sustancia, pudiendo acelerar o retardar su penetración a través de la piel.

2.- HUMEDAD Y TEMPERATURA.- El balance de humedad en el estrato córneo, ha sido atribuido a la presencia de una combinación de compuestos conocidos como "FACTOR NATURAL DE HUMECTACIÓN" (FNH). Este factor es producido en la piel, pero el mecanismo de su formación, no ha sido establecido definitivamente. Su presencia fue determinada por extracciones con éter y alcohol de piel intacta. Su composición química por cromatografía en papel y en columna. Basado en un análisis de aminoácidos, un "FNH" sintético ha sido formulado. Se dice que una de las funciones fisiológicas del sebo sobre la piel humana, es la de proveer de una película protectora, para prevenir que este "FNH" no sea removido de la piel durante el excesivo contacto con el agua, como ocurre en el baño.

La piel es constantemente liberada del agua superficial, la cual se evapora tan rápidamente que el individuo no se da cuenta de su presencia. Esta humedad se conoce como "Transpiración Insensible". Cuando el medio ambiente tiene un alto contenido de humedad, la transpiración es disminuida y el individuo siente una sensación de humedad sobre su piel.

Ha sido demostrado que la humedad y/o la temperatura, tienen una influencia definitiva en la absorción de sustancias a través de la piel.

3.- LESIONES TRAUMATICAS O PATOLOGICAS.- Lesiones de la piel, las cuales dañan la continuidad del estrato córneo, ya sea ocasionadas por accidentes o enfermedades, incrementan la permeabilidad de la piel. La penetración en la piel se incrementa, experimentalmente, por abrasión o rayado de la piel en su capa barrera. La lija se usa frecuentemente para dañar la barrera de la piel, y se emplean sustancias radioactivas para demostrar que la penetración ocurre más rápidamente y en un alto grado en una piel dañada, que en una epidermis intacta.

Este incremento puede ser debido, en parte, a la vasodilatación que se produce al eliminar la capa barrera. Durante la vasodilatación se incrementa el flujo sanguíneo el cual ayuda a disminuir el gradiente de concentración de la sustancia absorbida, permitiendo con esto que una mayor cantidad de sustancia penetre a través de la piel. Los eritemas, debidos a las radiaciones UV, también aumentan la absorción, así como también ligeras quemaduras térmicas, pero quemaduras suficientemente severas como para desnaturalizar las proteínas de la piel y provocar destrucción celular, disminuyen la absorción debido a la formación de la barrera anatómica. Las lesiones químicas en la barrera de la piel causadas por ácidos y álcalis fuertes y por el "Gas Mostaza", producen un aumento en la permeabilidad. Cuando la piel es desgrasada por líquidos orgánicos, la función de la barrera se rompe y la penetración es más rápida. La sensación no grata que resulta cuando la piel se humedece con acetona, cloroformo y otros disolventes de grasas, es debida al efecto de desgrasado y deshidratado a que se somete la piel.

### ANTIOXIDANTES.

El sistema antioxidante es determinado por los componentes de la formulación y la selección depende de factores tales como: toxicidad, irritabilidad, potencia, compatibilidad, olor, decoloración, solubilidad y estabilidad. Frecuentemente se usan dos antioxidantes, ya que la combinación es sinérgica. Ácidos tales como el cítrico, maleico, fosfórico, y tartárico, pueden ser adicionados a la combinación, para quelatar trazas de metal.

### PRESERVATIVOS.

Los preservativos químicos para semisólidos son evaluados cuidadosamente para su estabilidad con respecto a los otros componentes de la formulación, así como también con el recipiente, ya que los recipientes de plástico pueden absorber el preservativo, con lo cual disminuye la cantidad aprovechable de preservativo para inhibir los microorganismos o destruir los desperdicios causados por ellos. Algunos preservativos pueden irritar o herir la mucosa nasal o la de los ojos. Así por ejemplo, el ácido bórico se utiliza en preparaciones oftálmicas pero no en nasales, debido a los efectos tóxicos que se producen al absorberse grandes cantidades del ácido.

Los preservativos se adicionan a los semisólidos para prevenir contaminaciones y deterioros, ya que muchos componentes de estas preparaciones sirven como sustrato para los microorganismos.

## EXCIPIENTE.

La penetración en la piel de sustancias y medicamentos, puede ser incrementada por el uso de excipientes apropiados. Estos, generalmente, no aumentan la velocidad de penetración, pero sirven como portadores y transmisores de los medicamentos.

El pH del excipiente influye en la velocidad de liberación de las sustancias, puesto que la actividad termodinámica de sustancias ácidas o básicas son afectadas por dicho pH. Por lo tanto, para sustancias ácidas la actividad cambia rápidamente cuando el pH es mayor que el pKa de la sustancia, similarmente, para sustancias básicas, la actividad es influida cuando el pH del excipiente es menor del  $pK_w - pK_b$  de la sustancia.

Una base ideal para pomadas debe ser: no irritante, no grasosa, no deshidratante, compatible con los medicamentos, estable, absorbente, fácilmente removible con agua, y capaz de liberar con facilidad los medicamentos incorporados.

La solubilidad y estabilidad del medicamento en la base, así como también la naturaleza de la lesión en la piel, determinan la elección del tipo de excipiente.

② BASES DE HIDROCARBUROS.- El petrolato en el Ungüento Blanco, en el cual el petrolato tiene un 5 % de cera de abeja, son típicos de esta clase de excipientes lipofílicos. La materia prima más común es el petrolato, debido a su consistencia, sus características de ser una sustancia blanda y neutra, y su habilidad para extenderse fácilmente sobre la piel.

Estas bases dificultan el lavado de la piel y pueden ser usadas como cubierta oclusiva para inhibir la evaporación normal de la humedad de la piel.

①

BASES DE ABSORCIÓN.— Están formadas por la adición de sustancias miscibles con hidrocarburos y que tienen grupos polares, tales como los sulfatos, sulfonatos, y carboxilos. La lanolina, extractos de lanolina, colesterol, lanosterol y otros, pueden ser adicionados para hacer las bases de hidrocarburos hidrofílicos. Aunque estas bases no absorben agua por contacto, pueden absorber soluciones acuosas por medio de una buena agitación y pueden ser consideradas como emulsiones agua en aceite.

Se adiciona aceite mineral para reducir la unión de la base. Estos excipientes tienen propiedades "emolientes" y solamente depositan una pequeña película sobre la piel.

② BASES HIDRATANTES.— Son emulsiones aceite en agua y se refieren a las "cremas". Estas cremas se quitan fácilmente de la piel y del vestido por su contenido de emulsificantes aceite en agua. Estas bases forman una película semipermeable sobre el sitio de aplicación.

③ BASES SOLUBLES EN AGUA.— Son también conocidas como bases lubricantes. La compatibilidad de estas bases con las sustancias medicinales y la cantidad que se libera, puede ser cuantificada para cada medicamento.

Los excipientes solubles en agua son preparados de mezclas de compuestos de polietilenglicol. Estructuralmente tienen la fórmula general:  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ . Son solubles en agua, no volátiles, untuosos, y lo más notable: que sus combinaciones son inertes, y son hábiles para formar una base emoliente, no se hidrolizan ni deterioran, no permiten el desarrollo de mohos y son de fácil lavado.

El polietilenglicol 1500 es un sólido plástico ceroso, de similar consistencia a la del petrolato, con un límite de congelación de  $40^\circ$  a  $45^\circ$  C. El polietilenglicol 1540 es un sólido con la consistencia de la cera de abeja, es intermedio entre las propiedades físicas de los gli-

coles 1500 y 4000. El polietilenglicol 4000 con un límite de congelación de  $53^{\circ}$  a  $56^{\circ}\text{C}$ , es el más usado como componente para darle consistencia a las bases, además de las propiedades que tiene como emulsificante y agente dispersante. El polietilenglicol 6000 es un sólido duro, transparente, ceroso, tiene como límite de congelación entre  $58^{\circ}$  y  $62^{\circ}\text{C}$ .

El polietilenglicol 1500 puede ser usado como excipiente para la aplicación de sustancias medicinales. Sin embargo, es conveniente combinar los compuestos, uno de alto peso molecular y otro de bajo peso molecular (entre 200 y 700); los compuestos de polietilenglicol tienen un peso molecular de 1000.

El polietilenglicol puede incorporarse como un componente de bases emulsificantes. La adición de un éster de polietilenglicol a cualquier pomada de polietilenglicol produce una base para pomada emulsificante, la cual no requiere de otros agentes pulverizantes para la incorporación de los diferentes tipos de medicamentos. Los surfactantes y el agua se pueden adicionar sin perjudicar la removilidad de agua de la base.

La base de la pomada en estudio pertenece a este tipo de excipiente.

## HORMONAS    ADRENOCORTICALES.

Las hormonas adrenocorticales ejercen influencia reguladora sobre muchas actividades importantes del organismo:

- a).- el metabolismo de las sales y el agua
- b).- el metabolismo de los carbohidratos
- c).- la función renal
- d).- la destoxicación y el colesterol de la sangre
- e).- la alergia y la anafilaxis
- f).- el metabolismo de la vitamina C
- g).- el metabolismo basal y
- h).- la resistencia muscular.

La actividad de estas hormonas puede dividirse en dos grupos:

I) GLUCOCORTICOIDES, cuya principal influencia es sobre el metabolismo de los carbohidratos.

II) MINERALOCORTICOIDES, los que afectan al equilibrio de los electrólitos y el agua.

El primer grupo de actividad fisiológica comprende las hormonas adrenales oxigenadas en el carbono 11, entre ellas la cortisona, y el segundo grupo está representado por la aldosterona principalmente.

Los glucocorticoides tienen gran eficacia para mejorar la artritis reumatoide, la alergia y la leucemia linfática y para estimular la cicatrización de las quemaduras.

Acciones Colaterales de los Glucocorticoides.- La inhibición de las reacciones mesenquimales mediante glucocorticoides empeora el curso de algunas enfermedades. La granulación, así como la formación de cicatrices, pueden hallarse considerablemente retrasadas. Suelen provocar la reactivación de úlceras del ducto gastrointestinal o incluso pueden

determinar su aparición; la producción de ácido por el estómago generalmente se encuentra aumentada.

En caso de administración sistémica prolongada, pueden aparecer los siguientes síntomas, semejantes a los del Síndrome de Cushing: aumento de peso, distribución anormal de la grasa, facies de luna llena, cuello de toro, retención de sodio y agua, acompañada en ocasiones de edemas o hipertensión, hipertrichosis con disminución del cabello, acné, pigmentación cutánea, estrías abdominales, hemorragias cutáneas, tromboflebitis y con ello un balance nitrogenado negativo, pérdida de calcio por el intestino con osteoporesis secundaria, que pueden dar lugar a fracturas espontáneas.

Además puede causar adelgazamiento de la piel, pérdida de su elasticidad, estrías cutáneas, acné o lesiones acneiformes, especialmente en la cara y en menor grado en la porción alta del pecho y la espalda. También puede haber desarrollo del vello, cuya presencia es mayor con la cortisona y la hidrocortisona (cortisol).

A continuación se presentan algunas generalidades de las sustancias que componen el medicamento.

#### ACETATO DE HIDROCORTISONA.

Acetato de Cortisol; 21-Acetato de 17-hidroxicorticosterona.

Fórmula :  $C_{23}H_{32}O_6$

P.M. = 404.5

El Acetato de hidrocortisona es el éster acético de la función alcohol primario en la posición 21 de la hidrocortisona.

Es un polvo microcristalino, blanco inodoro, muy amargo, algo higroscópico. Muy poco soluble en agua. Soluble en cloroformo, metanol, acetona, dioxano, 0.15 mg/ml de éster, 0.6 mg/gr de Cellosolve, etanol,

en ácido sulfúrico concentrado con fluorescencia verde amarillenta.

Punto de fusión (bloque) = 222° a 224°C

(capilar) = 216° a 222°C

$D_4^{20} = 1.289$

$[\alpha]_D^{25} = +166^\circ$  (C=0.4 % en dioxano)

$[\alpha]_D^{25} = +150.7^\circ$  (C=0.5 % en acetona)

Absorción Máxima 242 nm

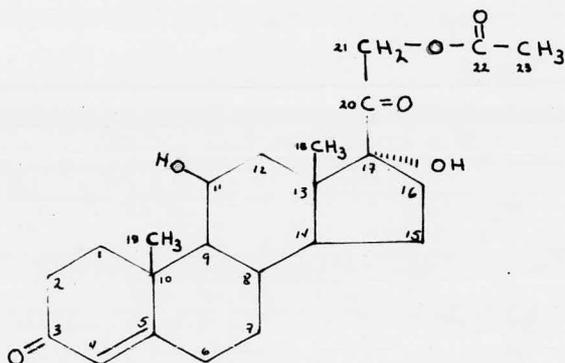
$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 390$  (0.001 % en metanol)

En suspensión acuosa pH = 5.5 - 7.5

Efectos Farmacológicos.- Por su potente efecto antiinflamatorio, alivia el ardor, la inflamación, el dolor y el malestar general del enfermo de desórdenes caracterizados por daño en los tejidos, sea el agente causante del daño un microorganismo, una toxina bacteriana, un agente químico, la luz ultravioleta, etc.

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. Abaten la permeabilidad capilar, incrementan el ritmo cardíaco y potencian la respuesta vasomotora normal.

Usos.- Esteroides Adrenocorticales, agente antiinflamatorio local, Aplicación local.



NOMBRES COMERCIALES DEL ACETATO DE HIDROCORTISONA.

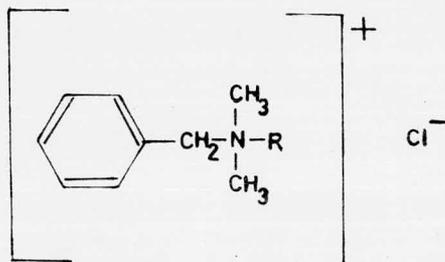
- CORTEF : The Upjohn Co., Kalamazzo, Michigan.
- CORTOSTERONE F : Lepetit S.A., Milan, Italia.
- CORTRIL : Pfizer Labs., Nueva York, N.Y.
- HIDROCET : Instituto Luso-Farmaco, Lisboa, Portugal.
- HIDRO-CORTISONA-VITORIA : Lab. Vitória, Lisboa, Portugal.
- HIDROCORTISONA "ROUSSEL" : Les Labs. Roussel, Paris, Francia.
- HIDROCORTONE-IBA (t-butylacetato) : Sharp & Dohme, División of Merck & Co., Inc., Filadelfia, Pensilvania.
- INCORTIN H : E. Merck, Darmstadt, Alemania.
- SCHEROSON F : Shering A.G., Berlin Occidental, Alemania.
- SOLA-CORTEF (Hemisuccinato Sódico) : Upjohn Co., Kalamazzo, Michigan.

CLORURO DE BENZALCONIO.

Cloruro de Zefiran; Zefirol.

Es un agente activante de superficie catiónica y germicida (detergente catiónico), antiséptico superficial.

Es una mezcla de cloruros de alquildimetilbencilamonio, con una fórmula general, en la cual, R representa una mezcla de alquilos de  $C_8H_{17}$  a  $C_{18}H_{37}$ .



Son cristales blancos o blanco amarillentos, polvo amorfo o trozos gelatinosos. Olor aromático, con sabor amargo, muy soluble en agua, soluble en alcohol, acetona, poco soluble en benceno, casi insoluble en éter.

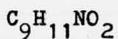
En soluciones acuosas es ligeramente alcalino al papel tornasol y forma espuma cuando se agita. Incompatible con detergentes aniónicos, tales como los jabones, y con nitratos.

Se forma un precipitado blanco en soluciones acuosas de 1:3000 de cloruro de benzalconio cuando hay presentes nitratos en concentraciones mayores que el equivalente al 0.5 % de nitrato de amonio.

Uso.- Antiséptico local, Detergente.

p-AMINOBENZOATO DE ETILO.

Benzocaina; Ester etílico del Acido p-aminobenzoico; Etoformo.

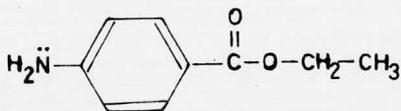


P.M. = 162.2

Punto de Fusión = 88° a 90.5°C.

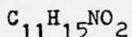
Es un polvo blanco, microcristalino, inodoro, sabor algo amargo, con sensación anestésica, estable en el aire, muy poco soluble en agua, soluble en éter, en aceite de oliva o de almendras y en cloroformo.

Uso.- Anestésico local.



p-AMINOBENZOATO DE BUTILO.

Butilcaína; Butamben; Butoformo.

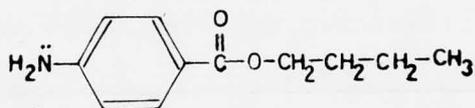


P.M. = 193.24

Punto de Fusión = 57° a 59°C

Polvo cristalino, blanco, inodoro, insípido con sensación de adormecimiento en las mucosas bucales. Muy poco soluble en agua, soluble en ácidos diluidos, en cloroformo, en éter y alcohol.

Uso.- Anestésico local.



**ESCULOSIDO.**

Esculina; Vitamina P; 6,7-Dihidroxicumarina-6-glucósido.

$C_{15}H_{16}O_9 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$

P.M. = 367.2

Punto de Fusión = 204° a 206°C.

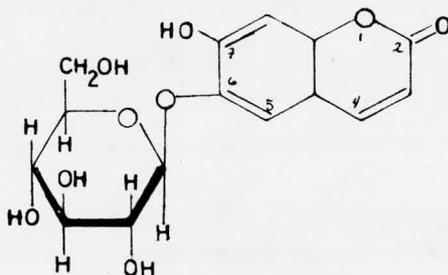
$[\alpha]_D^{25} = -78.4^\circ$  (C= 2.5 % en 50% de dioxano)

En solución acuosa da fluorescencia azul y un pH = 5.8

Es un glucósido natural que se encuentra en las cortezas y las raíces de numerosas especies vegetales y, principalmente, en la corteza del Castaño de Indias, de donde se extrae por agotamiento con agua hirviente.

Es muy poco soluble en agua, soluble en metanol, piridina, acetato de etilo y ácido acético.

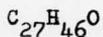
Uso.- Protector de la piel.



La base de la pomada se compone de :

COLESTEROL.

Colesterina;  $\Delta^{5,6}$ -Colesteno- $3\beta$ -ol.



P.M. = 386.64 (con una mol de agua 404.64)

Punto de Fusión = 148.5°C.

$$d_{19}^{19} = 1.052$$

$$[\alpha]_D^{20} = -31.5^{\circ} \quad (C= 2 \% \text{ en éter})$$

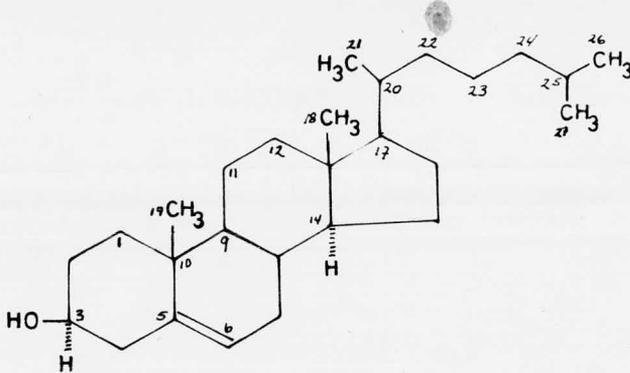
$$[\alpha]_D^{20} = -39.5^{\circ} \quad (C= 2 \% \text{ en cloroformo})$$

Ha sido sublimado como agujas ortorrómbicas nacaradas, inodoras, insípidas, prácticamente insolubles en agua, muy solubles en cloroformo, piridina, solubles en benceno, éter de petróleo, aceites y grasas, muy ligeramente soluble en alcohol. Queda anhidro a 70° - 80°C.

Principal esteroide de animales superiores. Se encuentra en todos los tejidos del cuerpo, especialmente en el cerebro, espina dorsal, en aceite y grasa animal. Es el principal constituyente de los cálculos biliares.

Preparado comercialmente de la espina dorsal del ganado por extracción con éter de petróleo de la materia no saponificable.

Uso.- Como agente emulsificante (emoliente).



**TWEEN 80.**

Polisorbato 80; Monooleato de polioxietilen-20-sorbitan.

Es una mezcla compleja de ésteres de polioxietileno de una mezcla parcial de ésteres oleicos de anhídrido de sorbitol.

Es un líquido viscoso de color ambarino, olor débil característico, sabor ardiente algo amargo.

Densidad = 1.06 a 1.10

Viscosidad = 270 a 430 centistokes

Índice de Saponificación = 45 a 60

Muy soluble en agua. Soluble en alcohol, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, acetato de etilo, metanol, tolueno; insoluble en aceite mineral. En soluciones al 5 % tiene un pH entre 5 y 7.

Uso.- En grado USP se usa como agente emulsificante y dispersante en productos medicinales.

PROPILENGLICOL.

1,2-Propanodiol; 1,2-dihidroxiopropano.

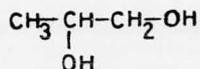


P.M. = 76.09

$d_4^{25} = 1.036$

Punto de Ebullición<sub>60</sub> = 119.9°C

Punto de Ebullición<sub>400</sub> = 168.1°C



Miscible con agua, acetona, cloroformo, soluble en éter.

Uso.- Se usa como solvente de varios medicamentos, aunque es algo irritante; anticongelante no tóxico para cervezas y análogos; inhibidor de fermentaciones y gérmenes. En concentraciones de una ppm es activo sobre estafilococos pero no sobre esporas.

POLIETILENGLICOL 300, 4000 y 1540.

Miscible con agua, alcohol, acetona; soluble en benceno, tolueno; insoluble en éter de petróleo. En solución acuosa al 5 % tiene un pH entre 7 y 9.

Uso.- Detergente no iónico, emulsificante, humectante, agente dispersante y para la estabilización de pomadas y emulsiones.

### VASELINA LIQUIDA.

Petrolato Líquido; Parafina Líquida; Aceite Mineral; Nujol.

Es una mezcla de hidrocarburos líquidos del petróleo; es un líquido aceitoso, incoloro, prácticamente inodoro e insípido. La densidad de los aceites "ligeros" es de 0.83 - 0.86 y de los pesados de 0.875 - 0.905 con una tensión superficial a 25°C abajo de 35 dinas/cm.

Insoluble en agua y alcohol; soluble en benceno, cloroformo, éter y éter de petróleo.

Uso.- Como vehículo para la aplicación de medicamentos; como laxante.

### VASELINA SOLIDA.

Petrolato; Parafina Gelatinosa; Vaselina; Cosmolina.

Mezcla purificada de hidrocarburos semisólidos, sobre todo de la serie del metano de fórmula general  $C_nH_{2n+2}$

Semisólido amarillento o ligeramente ambarino o blanco; masa untuosa prácticamente inodora e insípida. El petrolato blanco es transparente en capas delgadas a 0°C.

Punto de Fusión = 38° a 54°C.

$$d_{20}^{60} = 0.820 - 0.865$$

$$n_D^{60} = 1.460 - 1.474$$

Uso.- Base para pomadas; lubricante.

### TALCO.

Es el Silicato de Magnesio finamente pulverizado. Se adhiere fácilmente a la piel. Insoluble en agua, ácidos y álcalis calientes.

Uso.- Agente lubricante.

III.- REVISION BIBLIOGRAFICA.

Existen informados en la literatura, varios métodos y técnicas capaces de separar selectivamente al Acetato de Hidrocortisona, ya sea de mezclas con otros esteroides o de productos farmacéuticos, y también, dentro de las mismas se informan en algunos casos la determinación cuantitativa de este compuesto.

Para una mayor facilidad de explicación, se han separado según la técnica empleada, Así tenemos una sección que corresponde a técnicas por Cromatografía en Capa Fina, Cromatografía en Columna, Cromatografía de Gases, Métodos Espectrofotométricos como son los Colorimétricos, Ultravioleta, Infrarrojo, Espectrometría de Masa, Resonancia Magnética Nuclear, Resonancia Electrónica Paramagnética, y una sección final que corresponde a Revisiones Bibliográficas de aspecto general.

Después de haber revisado todas estas técnicas, consideramos adecuado indicar la técnica seguida en la compañía Laboratorio Grupo Roussel, y la nueva técnica propuesta para ser usada, ya que esta última se justifica en rapidez, economía y con un grado de exactitud superior a la primera, como se puede observar en los resultados obtenidos en el estudio estadístico.

La revisión bibliográfica que se presenta tiene como principal objetivo, auxiliar a otras industrias con productos farmacéuticos similares a la ponada en estudio y que estuviesen en el caso de no poder aplicar el método propuesto en el presente trabajo.

REVISION BIBLIOGRAFICA.

( 1960 a 1977 )

A).- CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

1.- Reactivos coloridos para esteroides en cromatografía en capa fina.

Matthews, J.S., Biochim. Biophys. Acta, 69, 163-5, (1963).

Identificación de esteroides en placas de Silica G utilizando Vainillina al 0.5 % en Ac.Sulfúrico - Etanol (4:1) como revelador.

2.- Derivados esteroidales. XXII.- Cromatografía en capa fina de esteroides polares sobre alúmina. Schwarz, V. y Syhora, K., Collection Czech. Chem. Commun., 28, 101-6, (1963).

Separación e identificación de esteroides con diferentes sistemas de solventes.

3.- Separación de esteroides por cromatografía en capa fina. Cohn, G.L. y Pancake, E., Nature, 201 (4914), 75-6, (1964).

Separación e identificación de esteroides con diferentes sistemas de solventes.

4.- Determinación del mayor componente de algunos esteroides adrenocorticales U.S.P. Kunge, P.B. y Davis, S.S., J. Pharm. Sci., 53 (10), 1170-3, (1964).

Separación y determinación cuantitativa de esteroides U.S.P. utilizando diferentes sistemas de solventes.

5.- Cromatografía en capa fina en una prueba límite relacionando esteroides extraños. Clifford, C.J., Wilkinson, J.V. y Wragg, J.S., J. Pharm. Pharmacol - Suppl., 16, 11-16, (1964).

Separación y determinación cuantitativa de esteroides extraños con diferentes sistemas de solventes.

6.- Cromatografía en capa fina sobre alúmina en análisis farmacéuticos. Sharshunova, M., Shvarts, V. y Pereni, F., Med. Prom. SSSR., 18 (12), 5-12, (1964).

Separación y determinación cuantitativa de esteroides con varios sistemas de solventes.

7.- Rápida separación de alfa-ceto-esteroides por cromatografía en capa fina. Vassak, W. y Willems, G., J.Pharm.Belg., 19 (3-4). 195-9, (1964). Separación de esteroides por diferentes sistemas de solventes.

8.- Detección de glucocorticoides farmacológicamente importantes por partición de cromatografía en capa fina. Somanini, D., Hofstetler, R.H., Anker, L. y Muehlenmann, H., Pharma. Acta Helv., 40 (5), 302-7, (1965). Separación y determinación de esteroides con diferentes sistemas de solventes.

9.- Aplicación de cromatografía en capa fina para la separación de ciertos cetoesteroides. Slainer, R., J.Pharm.Belg., 20(3-4), 89-110, (1965). Separación de esteroides utilizando diferentes sistemas de solventes.

10.- Cromatografía en capa fina simplificada para pruebas de identificación en farmacia. V.- Control de identidad de hidrocortisona contenida en pomadas. Reimers, F. y Thomsen, B., Arch.Pharm.Chemi., 74(23), 974-7,

(1967). Identificación de Hidrocortisona contenida en pomadas por medio de diferentes sistemas de solventes.

11.- Cromatografía en capa fina de algunas hidroxycorticosteronas. Dobrecky, J., Garber, C. y Lombardi, N.M., Asoc. Bioquim. Argent., 33 (174-175), 24-31, (1968).

Separación y determinación de esteroides por diferentes sistemas de solventes.

12.- Cromatografía y Fotodensitometría de algunos corticoides antiinflamatorios. Aplicación al control de pomadas. Massa, V., Labo-Pharma-Probl. tech., 18 (186), (1970).

Separación y determinación de esteroides por diferentes sistemas de solventes.

13.- Evaluación de algunos procedimientos de cromatografía en capa fina para la identificación y detección de impurezas de esteroides hormonales. Cavina, G., Chemello, N., Loberto, D., Rocchi, I., Romaniello, E., Zanni, G., y Schweiger, L., Ann. Ist. Super. Sanita., 9, parte 4, 261-309, (1973).

Separación y determinación cuantitativa de esteroides y de impurezas de los mismos por medio de diferentes sistemas de solventes.

14.- Acido Ascórbico como un antioxidante en cromatografía en capa fina de corticosteroides. Ergacic, S. y Kniewald, Z., J. Chromatogr., 94 (1), 291-3, (1974).

El Acido Ascórbico se aplica antes de la activación de las placas y después de la aplicación de las muestras para evitar la oxidación de las mismas.

15.- Solventes para la adsorción cromatográfica de esteroides adrenocorticales. Smith, P. y Hall, C.J., J.Chromatogr., 101 (1), 202-5, (1974). Se utilizó Silica G y varios sistemas de solventes.

16.- Estabilidad de corticosteroides hormonales. Stanciu, T., Farmacia (Bucharest), 22 (7), 391-7, (1974).

Para pruebas de estabilidad utilizando diferentes sistemas de solventes.

17.- Cromatografía en capa fina de corticosteroides: un sustituto para cromatografía en columna con LH-20. Scandrett, M.S. y Ross, E.J., Clin. Chim. Acta, 72 (1), 165-9, (1976).

Se usa un sistema de solventes de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH (98:2).

#### **B).- CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.**

18.- Métodos de separación de sustancias naturales. IX.- Cromatografía de compuestos esteroidales sobre una columna de silicato de magnesio sin blindar. Schwarz, V., Pharmazie., 18, 122-4, (1963).

Cromatografía en columna de silicato de magnesio y con diferentes sistemas de solventes.

19.- Separación de corticosteroides de pomadas y cremas por Sephadex. Nieminen, E. y Castren, E., Zentralbl.Pharm.Pharmakotherapie Laboratoriums diagnostik, 110(12), 1255-60, (1971).

Cromatografía líquido-líquido usando Sephadex G 10. Como Fase estacionaria una mezcla de alcohol-agua contrazas de hexano y como fase móvil una mezcla de hexano-alcohol con trazas de agua.

20.- Análisis de corticosteroides en mezclas para gradiente de elución en cromatografía líquida. Cavina, G., Moretti, G. y Cantafora, A., J. Chromatogr., 80 (1), 89-100, (1973).

Se usa un tamaño pequeño de columna y tiempos reducidos de elución.

21.- Hidrocarburos con nitrilo terminal como fase estacionaria para cromatografía líquida de alta capacidad de hormonas esteroidales. Fitzpatrick, F.A., Clin. Chem., 19 (11), 1293-5, (1973).

22.- Análisis de esteroides adrenocorticales en preparaciones farmacéuticas por cromatografía líquida de alta presión. Olson, M.C., Pharm. Sci., 62 (12), 2001-7, (1973).

Columna de ciano-etil-silicon y determinación cuantitativa en U.V.

23.- Determinación cuantitativa de corticosteroides en plasma por cromatografía líquida de alta presión. Wortmann, W., Schnabel, C. y Touchstone, J.C., J. Chromatogr., 84 (2), 396-401, (1973).

Cromatografía sobre columna de Sil-X-RP utilizando MeOH al 40 % en agua.

24.- Análisis de corticosteroides por cromatografía líquida. Aplicación al análisis de extractos corticales para uso farmacéutico. Cantafora, A., Cavina, G., Moretti, G. y Gallinella, B., Farmaco Ed. Prat., 29 (7), 351-65, (1974).

Cromatografía en columna con una mezcla de MeOH en CHCl<sub>3</sub> como sistema de solvente.

25.- Cromatografía líquido-líquido de alta capacidad sobre sílica porosa. Parris, N.A., J. Chromatogr. Sci., 12 (12), 753-7, (1974).

Columna empacada con Zorbax SIL y sílica porosa, con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH y agua como sistema de solventes.

26.- Cromatografía líquido-sólido de alta presión. Separación y determinación de corticosteroides. Gaetam, E. y Laureri, C.F., Farmaco Ed. Prat., 29 (2), 110-18, (1974).

Cromatografía sobre sílica gel con Etanol- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:95) como sistema de solventes con una presión de 1000 psi y con detector de U.V.

27.- Cromatografía líquida preparativa para el uso de compresión paralela de la fase estacionaria. Zinecker, K., Git Fachz Lab., 20 (7), 821-824, (1976).

Se usaron diferentes sistemas de solventes.

28.- Separación cromatográfica sobre fosfocelulosa de forma activada y no activada con receptor de esteroides múltiple. Atger, M., y Milgrom, E., Biochemistry, 15 (19), 4298-304, (1976).

Se usaron diferentes sistemas de solventes.

### C).- CROMATOGRAFIA DE GASES.

29.- Cromatografía de gases con captura de electrón en la detección de algunos derivados corticosteroides. Rapp, J.P. y Eiknes, K.B., J. Gas Chromatogr., 3 (7), 235-7, (1965).

Separación y determinación de esteroides por cromatografía de gases.

30.- Análisis de esteroides por cromatografía gas-líquido de alta resolución. II.- Aplicación a muestras urinarias. Luyten, J.A. y Rutten, G., J. Chromatogr., 91, 393-406, (1974).

Se utiliza cromatografía de gas y espectrofotometría de masa.

D).- MÉTODOS COLORIMÉTRICOS (ESPECTRO VISIBLE).

31.- Algunas reacciones de coloración y fluorescencia para la detección de esteroides. Siblicova, O., Cerna, M. y Hais, I.M., Cesk. Farm., 11, 187-9, (1962).

Identificación de esteroides con diferentes reacciones de coloración.

32.- Determinación colorimétrica de corticosteroides usando aldehído sulfúrico y reacción de coloración. Ibrahim, E.A., Wahbi, A.M. y Abdel salam, M.A., Pharmazie., 28 (4), 232-4, (1973).

33.- Determinación colorimétrica de corticosteroides usando molibdato de amonio. Ibrahim, E.A., Wahbi, A.M., y Abdel Salam, M.A., Pharmazie., 28 (3), (1973).

Se usa el  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  el cual da coloración azul a los corticosteroides con un grupo hidroxilo en el C - 17.

34.- Reacción de Dische. VII.- Reacción específica de glucocorticoides con el reactivo de Dische. Aplicaciones analíticas a medicamentos anti-inflamatorios. Rioux-Lacoste, C. y Viel, C., Ann. Pharm. FR., 33 (3-4), 163-70, (1975).

Se usa el reactivo de Dische el cual puede ser difenilamina o bien, N-metil difenilamina, en ácido acético y ácido sulfúrico.

E).- METODOS ESPECTROFOTOMETRICOS (ESPECTRO ULTRAVIOLETA).

35.- Determinación de Acetato de Hidrocortisona. Solova, A.F. y Kovalenco, L.I., Farmalisy (Moscow), 18 (5), 48-52, (1969).

Determinación espectrofotométrica y fotocolorimétrica en una formulación medicinal con Hidrazina 2 N y Sosa 2.5 N, haciendo curva estandar.

36.- Determinación de Acetato de Hidrocortisona y Oxitetraciclina en pomadas anhidras por medio de métodos espectrofotométricos. Golucki, Z., Farm. Pol., 26 (6), 469-77, (1970).

Análisis comparativo de una reacción colorimétrica con 2,4 dinitrofenilhidrazina y una determinación al Ultravioleta.

F).- ESPECTRO INFRARROJO.

37.- Estudio Infrarrojo cualitativo y cuantitativo de mezclas binarias de esteroides adrenocorticales puros. Parsons, W.H. Gennaro, A.R., y Osol, A., Am. J. Pharm., 133, 411-21, (1961).

Estudio Infrarrojo para sustancias puras.

G).- RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.

38.- Aplicación de tricloroacetil isocianato para análisis de Resonancia Magnética Nuclear de esteroides de interés farmacéutico. I.- Corticosteroides y compuestos relacionados químicamente. Lanouette, J., Legault, D. y Lodge, B.A., J. Pharm. Sci., 65 (8), 1214-17, (1976).

H).- ESPECTROSCOPIA DE MASA.

39.- Comparación de desorción de campos, ionización química y espectro de masa con impacto de electrones de algunos esteroides. Haskins, N.J., Games, D.F. y Taylor, K.F., Biomed. Mass Spectrom., 1 (6), 423-4, (1974).

I).- RESONANCIA ELECTRONICA PARAMAGNETICA.

40.- Resonancia Electrónica Paramagnética de semidiones formados de corticosteroides. Laurent, B. y Lion, Y., Bull. Soc. Roy. Sci. Liege, 42 (9), 456-64, (1973).

J).- REVISIONES BIBLIOGRAFICAS.

41.- Cromatografía gas-líquido de esteroides. Selección y extracción de derivados adrenocorticales hidroxisteroidales. Litvinov, L.D., Protsessy Khromatogr. Kolonkakh., 17, 76-9, (1972).

42.- Gradiente de elución y cromatografía en capa fina en el análisis de corticosteroides y 17-cetoesteroides. Johnson, D.F., Mod. Methods Steroid. Anal., 55-70, (1973).

43.- Corticosteroides. Grochulski, A. y Deptula, S., Chromatogr. Cienkowska Anal. Farm. 287-93, (1973).

44.- Determinación de corticosteroides en pomadas. Kijima, K., Bunseki Kagaku, 23 (12), 1610-19, (1974).

45.- Reacción de Porter-Silver. Nishina, Y., Kensa to Gijutsu, 4 (10), 727-30, (1976).

**IV.- PARTE EXPERIMENTAL.**

METODO      COLORIMETRICO.

TECNICA :

A).- PREPARACION DE LA MUESTRA :

Pesar alrededor de un gramo de muestra, pasarla a un embudo de separación, agitar con 10 ml de agua y 10 ml de cloroformo; separar la fase clorofórmica en un matraz erlenmeyer de 50 ml, lavar la fase acuosa con tres porciones de 5 ml cada una de cloroformo.

Secar con sulfato de sodio anhidro los extractos clorofórmicos durante 15 minutos. Filtrar con papel, recibiendo el filtrado en un matraz erlenmeyer de 50 ml, lavando el papel filtro con cloroformo; evaporar el filtrado a sequedad en baño maría y el residuo disolverlo con cuatro porciones de 10 ml cada una con metanol caliente, filtrando cada porción y recibéndola en un matraz aforado de 50 ml, aforar a temperatura ambiente.

Tomar un ml de esta solución y pasarlo a un tubo de ensayo para hacer luego la reacción de coloración.

B).- SOLUCION TIPO :

Pesar exactamente 10 mg de acetato de hidrocortisona, diluir y aforar a 50 ml con metanol; de esta solución tomar un ml, pasarlo a un tubo de ensayo y llevar a cabo la reacción de coloración.

C).- BLANCO :

Emplear Metanol.

D).- PROCEDIMIENTO :

A los tubos que contienen 1 ml de solución problema, 1 ml de solución tipo y 1 ml de metanol, agregar 10 ml del reactivo (\*), agitar y poner a baño maría hirviendo durante 10 minutos, enfriar en un baño de hielo durante 5 minutos y dejar otros 5 minutos a temperatura ambiente; filtrar con un schott fino (vidrio poroso) y leer a 420 nm en

espectrofotómetro con celdas de un cm. (\*\*).

(\*) REACTIVO : Pesar 0.065 g de clorhidrato de fenilhidrazina y disolver en 100 ml de  $H_2SO_4$  1 : 1.

(\*\*) El aparato usado fue : ESPECTROFOTOMETRICO RECF AN Modelo DE-CT

CALCULOS :

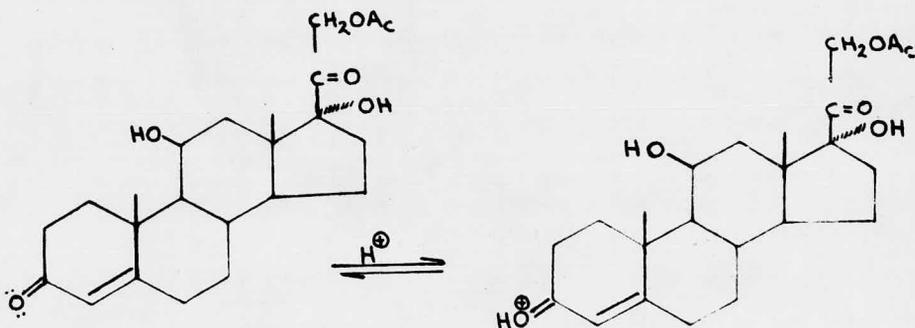
$$\frac{A}{B \times M} = g/100g$$

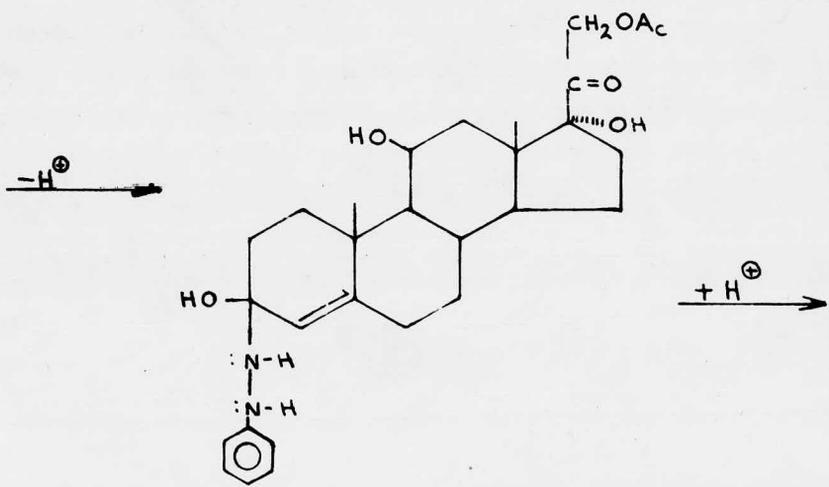
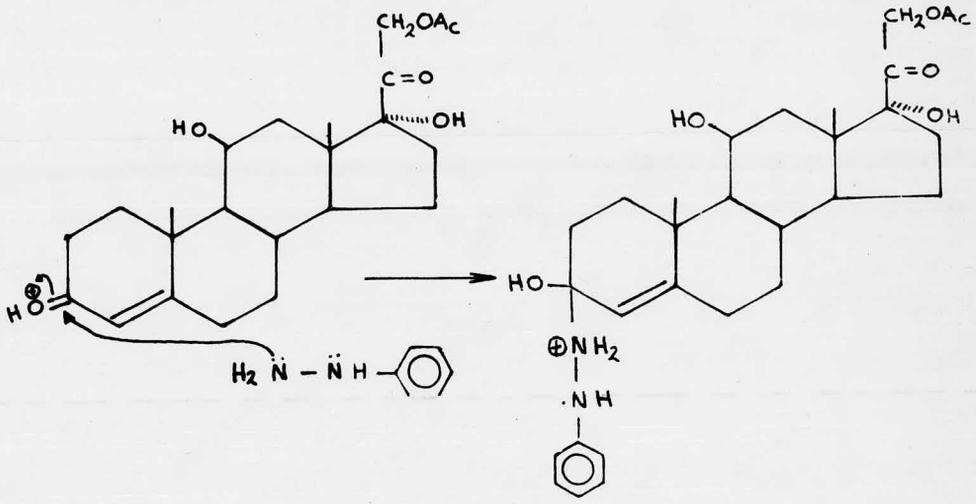
A = Absorbancia del Problema

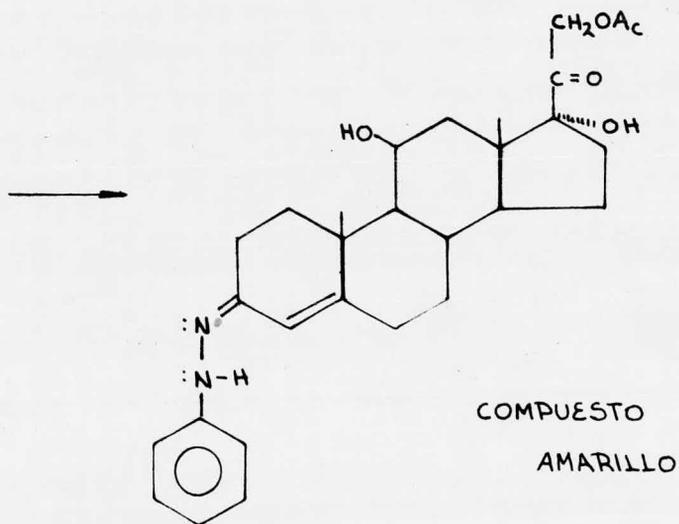
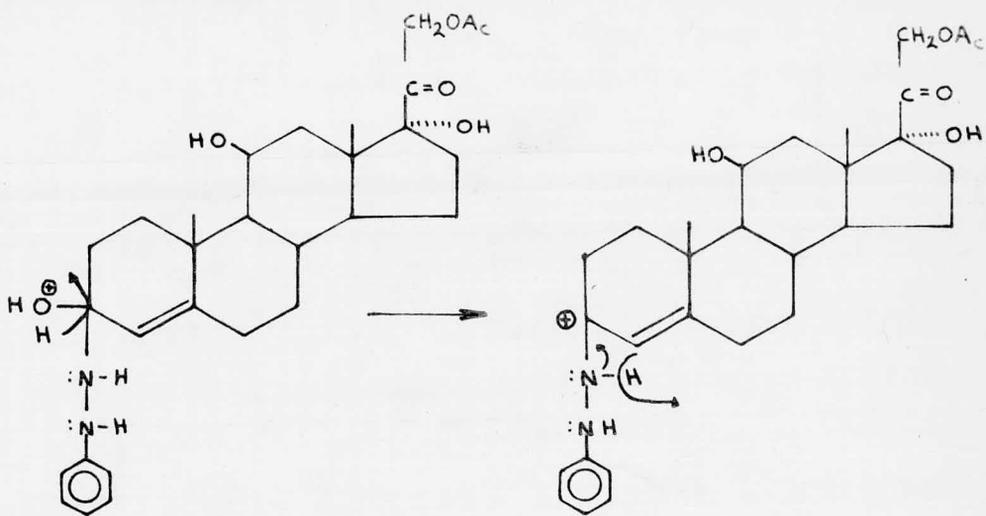
B = Absorbancia del Tipo

M = Peso de la Muestra expresado en gramos.

Este método colorimétrico se basa en la reacción de coloración que se lleva a cabo de la siguiente manera:







METODO     DIRECTO.

TECNICA :

A).- PREPARACION DE LA MUESTRA :

Pesar aproximadamente un gramo de muestra en un vaso de precipitados de 100 ml y lavar con hexano caliente hasta remover completamente la grasa. Adicionar unos 20 ml de agua y filtrar en schott fino, lavar el vaso con agua y filtrar los lavados, secar bien con vacio; una vez que la muestra esta bien lavada y seca se cambia el kitazato por uno limpio de 250 ml y se adicionan 100 ml de alcohol etilico caliente para disolver el acetato de hidrocortisona. pasar esta solución a un matraz de 500 ml y aforar. (solución A ).

De la solución A tomar una alicuota de 50 ml y aforar con etanol a 100 ml (solución BO. Teniendo una concentración final de 1 mg/100 ml. de acetato de hidrocortisona.

B).- SOLUCION TIPO:

Pesar exactamente 25 mg de acetato de hidrocortisona y aforar a 25 ml con alcohol etilico (solución a). De la solución a tomar una alicuota de 10 ml y aforar a 100 ml con etanol (solución b); de la solución b tomar una alicuota de 10 ml y aforar a 100 ml con etanol. Teniendo una concentración final de 1 mg/100 ml de acetato de hidrocortisona.

C).- BLANCO :

Usar Alcohol Etilico.

Leer en Espectrofotómetro a 242 nm en celdas de 1 cm.

El aparato usado fue: ESPECTROFOTOMETRO BECKMAN Modelo DB-5T.

V.- RESULTADOS Y ESTUDIO ESTADISTICO

Se efectuaron sesenta pruebas por el Método Directo y sesenta pruebas por el Método Colorimétrico.

Estas pruebas corresponden a una misma fabricación y lote de la pomada en estudio.

A continuación se enlistan los resultados obtenidos en cada una de las pruebas, así como también, el tiempo empleado en realizar cada una de las mismas.

Además, se realizó el estudio estadístico de cada método y el análisis estadístico comparativo entre los dos métodos para poder seleccionar el más conveniente.

Se muestran , así mismo, las gráficas correspondientes a los últimos diez resultados obtenidos, así como también, cinco gráficas de soluciones tipo.

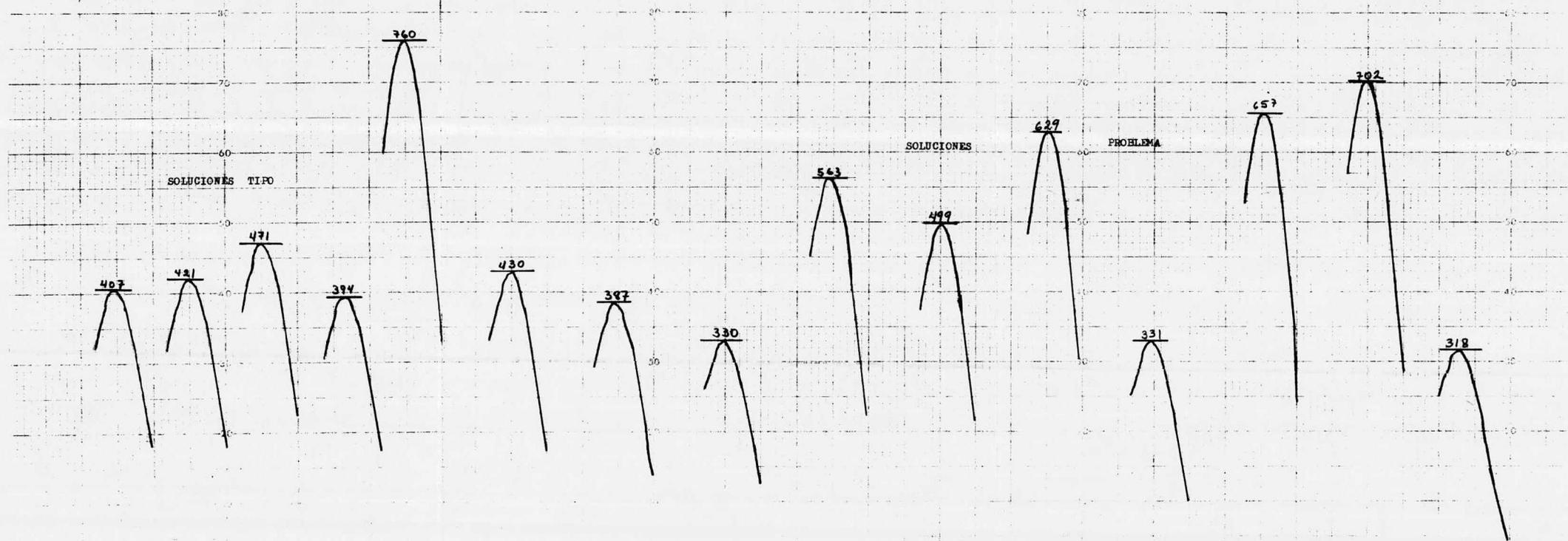
METODO      COLORIMETRICO.

| <u>D.O. PROBLEMA</u> | <u>D.O. TIPO</u> | <u>PESO MUESTRA</u><br><u>gr</u> | <u>VALORACION</u><br><u>gr/100 gr</u> | <u>TIEMPO</u><br><u>Horas</u> |
|----------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| 1.- 0.437            | 0.430            | 1.0000                           | 1.0160                                | 5:00                          |
| 2.- 0.620            | 0.430            | 1.0000                           | 1.4410                                | 5:00                          |
| 3.- 0.432            | 0.391            | 1.0000                           | 1.1048                                | 5:00                          |
| 4.- 0.434            | 0.391            | 1.0000                           | 1.1099                                | 5:00                          |
| 5.- 0.390            | 0.322            | 1.0980                           | 1.1030                                | 4:00                          |
| 6.- 0.371            | 0.322            | 1.0920                           | 1.0551                                | 4:00                          |
| 7.- 0.372            | 0.420            | 0.9560                           | 0.9264                                | 4:30                          |
| 8.- 0.373            | 0.420            | 0.9580                           | 0.9270                                | 4:30                          |
| 9.- 0.365            | 0.380            | 0.9900                           | 0.9700                                | 5:00                          |
| 10.- 0.355           | 0.380            | 0.9900                           | 0.9436                                | 5:00                          |
| 11.- 0.755           | 0.360            | 1.3690                           | 1.5319                                | 4:30                          |
| 12.- 0.882           | 0.360            | 1.3710                           | 1.7870                                | 4:30                          |
| 13.- 0.515           | 0.389            | 1.2190                           | 1.0860                                | 4:30                          |
| 14.- 0.538           | 0.389            | 1.2202                           | 1.1334                                | 4:30                          |
| 15.- 0.429           | 0.330            | 1.0930                           | 1.1893                                | 4:00                          |
| 16.- 0.370           | 0.330            | 1.0850                           | 1.0333                                | 4:00                          |
| 17.- 0.358           | 0.338            | 1.0311                           | 1.0272                                | 4:30                          |
| 18.- 0.361           | 0.338            | 1.0309                           | 1.0360                                | 4:30                          |
| 19.- 0.342           | 0.340            | 0.9790                           | 1.0274                                | 4:00                          |
| 20.- 0.300           | 0.340            | 0.9852                           | 0.8956                                | 4:00                          |

| D.O. PROBLEMA | D.O. TIPO | PESO MUESTRA<br>gr | VALORACION<br>gr/100 gr | TIEMPO<br>Horas |
|---------------|-----------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 21.- 0.364    | 0.608     | 0.9857             | 0.6073                  | 4:00            |
| 22.- 0.388    | 0.608     | 0.9865             | 0.6468                  | 4:00            |
| 23.- 0.400    | 0.398     | 1.0051             | 0.9999                  | 4:30            |
| 24.- 0.390    | 0.398     | 1.0049             | 0.9751                  | 4:30            |
| 25.- 0.380    | 0.350     | 1.0055             | 1.0797                  | 4:30            |
| 26.- 0.388    | 0.350     | 1.0063             | 1.1016                  | 4:30            |
| 27.- 0.485    | 0.430     | 1.0759             | 1.0484                  | 5:00            |
| 28.- 0.492    | 0.430     | 1.0785             | 1.0609                  | 5:00            |
| 29.- 0.362    | 0.390     | 0.9682             | 0.9587                  | 4:30            |
| 30.- 0.388    | 0.390     | 0.9685             | 1.0272                  | 4:30            |
| 31.- 0.400    | 0.450     | 0.9866             | 0.9009                  | 4:30            |
| 32.- 0.430    | 0.380     | 0.9755             | 0.9059                  | 4:00            |
| 33.- 0.335    | 0.440     | 0.9758             | 0.7802                  | 4:00            |
| 34.- 0.440    | 0.470     | 0.9454             | 0.9902                  | 4:00            |
| 35.- 0.330    | 0.480     | 0.9013             | 0.7628                  | 4:00            |
| 36.- 0.430    | 0.445     | 0.9663             | 0.9999                  | 4:00            |
| 37.- 0.400    | 0.413     | 0.9986             | 0.9699                  | 4:00            |
| 38.- 0.405    | 0.418     | 1.0006             | 0.9683                  | 4:30            |
| 39.- 0.510    | 0.480     | 1.0885             | 0.9761                  | 4:00            |
| 40.- 0.358    | 0.330     | 1.0754             | 1.0088                  | 4:30            |

| D.O. PROBLEMA | D.O. TIPO | PESO MUESTRA<br>gr | VALORACION<br>gr/100 gr | TIEMPO<br>Horas |
|---------------|-----------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 41.- 0.450    | 0.420     | 1.0895             | 0.9834                  | 4:30            |
| 42.- 0.610    | 0.430     | 1.3366             | 1.0613                  | 4:30            |
| 43.- 0.415    | 0.370     | 1.2255             | 0.9152                  | 4:30            |
| 44.- 0.345    | 0.438     | 0.9122             | 0.8635                  | 4:30            |
| 45.- 0.483    | 0.475     | 1.0000             | 1.0168                  | 4:00            |
| 46.- 0.610    | 0.430     | 1.4000             | 1.0133                  | 4:30            |
| 47.- 0.550    | 0.430     | 1.2599             | 1.0152                  | 4:30            |
| 48.- 0.529    | 0.430     | 1.2269             | 1.0027                  | 4:00            |
| 49.- 0.355    | 0.720     | 0.9011             | 0.5471                  | 4:00            |
| 50.- 0.400    | 0.720     | 1.0000             | 0.5555                  | 4:30            |
| 51.- 0.430    | 0.407     | 1.0077             | 1.0484                  | 4:00            |
| 52.- 0.387    | 0.407     | 1.0077             | 0.9436                  | 4:00            |
| 53.- 0.330    | 0.421     | 1.0000             | 0.7838                  | 4:30            |
| 54.- 0.563    | 0.421     | 1.0000             | 1.3373                  | 4:00            |
| 55.- 0.499    | 0.471     | 1.0661             | 0.9938                  | 4:30            |
| 56.- 0.629    | 0.471     | 1.0661             | 1.2526                  | 4:30            |
| 57.- 0.331    | 0.394     | 1.5021             | 0.5593                  | 4:30            |
| 58.- 0.657    | 0.394     | 1.5586             | 1.0699                  | 4:30            |
| 59.- 0.702    | 0.760     | 1.0066             | 0.9176                  | 4:30            |
| 60.- 0.318    | 0.760     | 0.9055             | 0.5003                  | 4:00            |

METODO COLORIMETRICO



ESTUDIO ESTADISTICO.

| $X_1$  | F | $FX_1$ | $X_1 - \bar{X}$ | $(X_1 - \bar{X})^2$ | $F(X_1 - \bar{X})^2$ |
|--------|---|--------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 0.5003 | 1 | 0.5003 | -0.491317       | 0.241392            | 0.241392             |
| 0.5471 | 1 | 0.5471 | -0.444517       | 0.197595            | 0.197595             |
| 0.5555 | 1 | 0.5555 | -0.436117       | 0.190198            | 0.190198             |
| 0.5593 | 1 | 0.5593 | -0.432317       | 0.176898            | 0.176898             |
| 0.6073 | 1 | 0.6073 | -0.384317       | 0.147699            | 0.147699             |
| 0.6468 | 1 | 0.6468 | -0.344817       | 0.118899            | 0.118899             |
| 0.7628 | 1 | 0.7628 | -0.228817       | 0.052357            | 0.052357             |
| 0.7802 | 1 | 0.7802 | -0.211417       | 0.044697            | 0.044697             |
| 0.7878 | 1 | 0.7878 | -0.203817       | 0.041541            | 0.041541             |
| 0.8635 | 1 | 0.8635 | -0.128117       | 0.016414            | 0.016414             |
| 0.8956 | 1 | 0.8956 | -0.096017       | 0.009219            | 0.009219             |
| 0.9009 | 1 | 0.9009 | -0.090717       | 0.008229            | 0.008229             |
| 0.9059 | 1 | 0.9059 | -0.085717       | 0.007347            | 0.007347             |
| 0.9152 | 1 | 0.9152 | -0.076417       | 0.005839            | 0.005839             |
| 0.9176 | 1 | 0.9176 | -0.074017       | 0.005479            | 0.005479             |
| 0.9264 | 1 | 0.9264 | -0.065217       | 0.004253            | 0.004253             |
| 0.9270 | 1 | 0.9270 | -0.064617       | 0.004175            | 0.004175             |
| 0.9436 | 2 | 1.8872 | -0.048017       | 0.002306            | 0.004612             |
| 0.9587 | 1 | 0.9587 | -0.032917       | 0.001084            | 0.001084             |
| 0.9683 | 1 | 0.9683 | -0.023317       | 0.000544            | 0.000544             |

| $X_1$  | F | $FX_1$ | $X_1 - \bar{X}$ | $(X_1 - \bar{X})^2$ | $F(X_1 - \bar{X})^2$ |
|--------|---|--------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 0.9699 | 1 | 0.9699 | -0.021717       | 0.000472            | 0.000472             |
| 0.9700 | 1 | 0.9700 | -0.021617       | 0.000467            | 0.000467             |
| 0.9751 | 1 | 0.9751 | -0.016517       | 0.000273            | 0.000273             |
| 0.9761 | 1 | 0.9761 | -0.015517       | 0.000241            | 0.000241             |
| 0.9834 | 1 | 0.9834 | -0.008217       | 0.000068            | 0.000068             |
| 0.9902 | 1 | 0.9902 | -0.001417       | 0.000020            | 0.000020             |
| 0.9938 | 1 | 0.9938 | 0.002183        | 0.000005            | 0.000005             |
| 0.9999 | 2 | 1.9998 | 0.008283        | 0.000069            | 0.000128             |
| 1.0027 | 1 | 1.0027 | 0.011083        | 0.000123            | 0.000123             |
| 1.0088 | 1 | 1.0088 | 0.017183        | 0.000295            | 0.000295             |
| 1.0133 | 1 | 1.0133 | 0.021683        | 0.000470            | 0.000470             |
| 1.0152 | 1 | 1.0152 | 0.023583        | 0.000556            | 0.000556             |
| 1.0160 | 1 | 1.0160 | 0.024383        | 0.000595            | 0.000595             |
| 1.0168 | 1 | 1.0168 | 0.025183        | 0.000634            | 0.000634             |
| 1.0272 | 2 | 2.0544 | 0.035583        | 0.001266            | 0.002532             |
| 1.0274 | 1 | 1.0274 | 0.035783        | 0.001281            | 0.001281             |
| 1.0333 | 1 | 1.0333 | 0.041683        | 0.001738            | 0.001738             |
| 1.0360 | 1 | 1.0360 | 0.044383        | 0.001970            | 0.001970             |
| 1.0484 | 2 | 2.0968 | 0.056683        | 0.003213            | 0.006426             |
| 1.0551 | 1 | 1.0551 | 0.063483        | 0.004030            | 0.004030             |

| $X_1$  | F | $FX_1$         | $X_1 - \bar{X}$ | $(X_1 - \bar{X})^2$ | $F(X_1 - \bar{X})^2$ |
|--------|---|----------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 1.0609 | 1 | 1.0609         | 0.069283        | 0.004800            | 0.004800             |
| 1.0613 | 1 | 1.0613         | 0.069683        | 0.004856            | 0.004856             |
| 1.0699 | 1 | 1.0699         | 0.078283        | 0.006128            | 0.006128             |
| 1.0797 | 1 | 1.0797         | 0.088083        | 0.007759            | 0.007759             |
| 1.0860 | 1 | 1.0860         | 0.094383        | 0.008908            | 0.008908             |
| 1.1016 | 1 | 1.1016         | 0.109983        | 0.011210            | 0.011210             |
| 1.1030 | 1 | 1.1030         | 0.111383        | 0.012406            | 0.012406             |
| 1.1048 | 1 | 1.1048         | 0.113183        | 0.012810            | 0.012810             |
| 1.1099 | 1 | 1.1099         | 0.118283        | 0.013991            | 0.013991             |
| 1.1334 | 1 | 1.1334         | 0.141783        | 0.020102            | 0.020102             |
| 1.1893 | 1 | 1.1893         | 0.197683        | 0.039079            | 0.039079             |
| 1.2526 | 1 | 1.2526         | 0.260983        | 0.068112            | 0.068112             |
| 1.3373 | 1 | 1.3373         | 0.345683        | 0.119497            | 0.119497             |
| 1.4410 | 1 | 1.4410         | 0.419383        | 0.201945            | 0.201945             |
| 1.5319 | 1 | 1.5319         | 0.540283        | 0.291906            | 0.291906             |
| 1.7870 | 1 | 1.7870         | 0.795383        | 0.632634            | 0.632634             |
|        |   | <u>59.4970</u> |                 |                     | <u>2.766938</u>      |

a).- MEDIA  $\bar{X}$

$$\bar{X} = \frac{FX_1}{N} = \frac{59.4970}{60} = 0.991617$$

$$\bar{X} = 0.991617$$

b).- DESVIACION ESTANDAR S

$$S = \frac{F(X_1 - \bar{X})^2}{n - 1} = \frac{2.766938}{59} = 0.046898 = 0.216560$$

$$S = 0.216560$$

c).- VARIANZA  $S^2$

$$S^2 = 0.046898$$

d).- ERROR E

$$E = \frac{S}{N} = \frac{F(X_1 - \bar{X})^2}{n(n - 1)} = \frac{2.766938}{60 \times 59} = \frac{2.766938}{3540}$$

$$= 0.000782 = 0.027957$$

$$E = 0.027957$$

e).- VALOR REAL  $V_r$

$$V_r = \bar{X} \pm Et$$

donde  $t = 2.660$

$$V_r = 0.991617 \pm (0.027957) (2.660)$$

$$= 0.991617 \pm 0.074366$$

$$V_r = 1.065983 \text{ — } 0.917251$$

METODO      DIRECTO.

| D.O. PROBLEMA | D.O. TIPO | PESO MUESTRA<br>gr | VALORACION<br>gr/100 gr | TIEMPO<br>Horas |
|---------------|-----------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 1.- 0.400     | 0.398     | 1.0000             | 1.0050                  | 3:00            |
| 2.- 0.380     | 0.398     | 1.0000             | 0.9548                  | 3:00            |
| 3.- 0.415     | 0.398     | 1.0000             | 1.0427                  | 3:00            |
| 4.- 0.370     | 0.398     | 0.9015             | 1.0312                  | 3:00            |
| 5.- 0.350     | 0.398     | 0.9068             | 0.9698                  | 3:00            |
| 6.- 0.430     | 0.410     | 1.0000             | 1.0488                  | 2:40            |
| 7.- 0.472     | 0.410     | 1.0965             | 1.0499                  | 2:40            |
| 8.- 0.460     | 0.410     | 1.0742             | 1.0415                  | 2:40            |
| 9.- 0.420     | 0.410     | 1.0005             | 1.0238                  | 2:40            |
| 10.- 0.344    | 0.410     | 0.9011             | 0.9311                  | 2:40            |
| 11.- 0.445    | 0.410     | 1.0648             | 1.0193                  | 2:40            |
| 12.- 0.480    | 0.410     | 1.1202             | 1.0451                  | 2:40            |
| 13.- 0.480    | 0.405     | 1.1525             | 1.0158                  | 3:00            |
| 14.- 0.405    | 0.405     | 1.0000             | 1.0000                  | 3:00            |
| 15.- 0.402    | 0.405     | 1.0000             | 0.9926                  | 3:00            |
| 16.- 0.470    | 0.405     | 1.1056             | 1.0496                  | 3:00            |
| 17.- 0.365    | 0.405     | 0.9145             | 0.9855                  | 3:00            |
| 18.- 0.400    | 0.410     | 1.0004             | 0.9752                  | 3:00            |
| 19.- 0.440    | 0.410     | 1.0852             | 0.9889                  | 3:00            |
| 20.- 0.504    | 0.410     | 1.2007             | 1.0238                  | 3:00            |

| D.O. PROBLEMA | D.O. TIPO | PESO MUESTRA<br>gr | VALORACION<br>gr/100 gr | TIEMPO<br>Horas |
|---------------|-----------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 21.- 0.410    | 0.410     | 1.0003             | 0.9997                  | 3:30            |
| 22.- 0.420    | 0.410     | 1.0248             | 0.9996                  | 3:30            |
| 23.- 0.438    | 0.410     | 1.0722             | 0.9964                  | 3:30            |
| 24.- 0.482    | 0.410     | 1.1553             | 1.0176                  | 3:30            |
| 25.- 0.460    | 0.410     | 1.1223             | 0.9997                  | 2:40            |
| 26.- 0.465    | 0.410     | 1.1355             | 0.9988                  | 2:40            |
| 27.- 0.472    | 0.410     | 1.1055             | 1.0414                  | 2:40            |
| 28.- 0.450    | 0.410     | 1.0771             | 1.0189                  | 2:40            |
| 29.- 0.435    | 0.400     | 1.0445             | 1.0412                  | 3:00            |
| 30.- 0.440    | 0.400     | 1.1124             | 0.9888                  | 3:00            |
| 31.- 0.448    | 0.400     | 1.1201             | 0.9999                  | 3:00            |
| 32.- 0.460    | 0.400     | 1.1498             | 1.0002                  | 3:00            |
| 33.- 0.385    | 0.400     | 0.9688             | 0.9935                  | 3:00            |
| 34.- 0.419    | 0.400     | 1.0077             | 1.0395                  | 2:40            |
| 35.- 0.439    | 0.400     | 1.0976             | 0.9999                  | 2:40            |
| 36.- 0.397    | 0.398     | 1.0000             | 0.9975                  | 2:40            |
| 37.- 0.420    | 0.398     | 1.0587             | 0.9968                  | 2:30            |
| 38.- 0.475    | 0.398     | 1.2331             | 0.9679                  | 2:30            |
| 39.- 0.435    | 0.398     | 1.1002             | 0.9934                  | 2:30            |
| 40.- 0.410    | 0.398     | 1.0000             | 1.0302                  | 2:30            |

| D.O. PROBLEMA | D.O. TIPO | PESO MUESTRA<br>gr | VALORACION<br>gr/100 gr | TIEMPO<br>Horas |
|---------------|-----------|--------------------|-------------------------|-----------------|
| 41.- 0.440    | 0.398     | 1.0995             | 1.0055                  | 2:30            |
| 42.- 0.419    | 0.398     | 1.0479             | 1.0046                  | 2:30            |
| 43.- 0.363    | 0.400     | 0.9076             | 0.9999                  | 2:30            |
| 44.- 0.351    | 0.400     | 0.9001             | 0.9749                  | 2:30            |
| 45.- 0.400    | 0.400     | 1.0004             | 0.9996                  | 2:40            |
| 46.- 0.345    | 0.400     | 0.9122             | 0.9455                  | 3:30            |
| 47.- 0.350    | 0.400     | 0.9232             | 0.9478                  | 3:30            |
| 48.- 0.390    | 0.400     | 0.9675             | 1.0077                  | 2:30            |
| 49.- 0.381    | 0.400     | 0.9836             | 0.9684                  | 3:30            |
| 50.- 0.377    | 0.400     | 0.9285             | 1.0151                  | 2:40            |
| 51.- 0.374    | 0.395     | 0.9597             | 0.9887                  | 2:40            |
| 52.- 0.400    | 0.395     | 1.0099             | 1.0027                  | 2:40            |
| 53.- 0.388    | 0.397     | 0.9875             | 0.9897                  | 2:30            |
| 54.- 0.389    | 0.397     | 0.9910             | 0.9887                  | 2:30            |
| 55.- 0.430    | 0.395     | 1.0826             | 1.0055                  | 2:30            |
| 56.- 0.389    | 0.395     | 0.9848             | 1.0000                  | 2:40            |
| 57.- 0.387    | 0.410     | 0.9440             | 0.9999                  | 2:30            |
| 58.- 0.410    | 0.410     | 1.0000             | 1.0000                  | 2:30            |
| 59.- 0.430    | 0.400     | 1.0668             | 1.0077                  | 2:30            |
| 60.- 0.464    | 0.400     | 1.1121             | 1.0430                  | 2:30            |

METODO DIRECTO

SOLUCIONES TIPO

385

397

395

400

400

374

400

388

389

430

389

387

410

430

469

SOLUCIONES

PROBLEMA

80

70

60

50

40

30

20

10

0

80

70

60

50

40

30

20

10

0

80

70

60

50

40

30

20

10

0

80

70

60

50

40

30

20

10

0

ESTUDIO      ESTADISTICO.

| $x_i$  | F | $FX_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $F(x_i - \bar{x})^2$ |
|--------|---|--------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 0.9311 | 1 | 0.9311 | -0.0726         | 0.005271            | 0.005271             |
| 0.9455 | 1 | 0.9455 | -0.0582         | 0.003387            | 0.003387             |
| 0.9478 | 1 | 0.9478 | -0.0559         | 0.003125            | 0.003125             |
| 0.9548 | 1 | 0.9548 | -0.0489         | 0.002391            | 0.002391             |
| 0.9679 | 1 | 0.9679 | -0.0358         | 0.001282            | 0.001282             |
| 0.9684 | 1 | 0.9684 | -0.0353         | 0.001246            | 0.001246             |
| 0.9698 | 1 | 0.9698 | -0.0339         | 0.001149            | 0.001149             |
| 0.9749 | 1 | 0.9749 | -0.0288         | 0.000829            | 0.000829             |
| 0.9752 | 1 | 0.9752 | -0.0285         | 0.000812            | 0.000812             |
| 0.9855 | 1 | 0.9855 | -0.0182         | 0.000331            | 0.000331             |
| 0.9887 | 2 | 1.9774 | -0.0150         | 0.000225            | 0.000450             |
| 0.9889 | 1 | 0.9889 | -0.0148         | 0.000219            | 0.000219             |
| 0.9897 | 1 | 0.9897 | -0.0140         | 0.000196            | 0.000196             |
| 0.9926 | 1 | 0.9926 | -0.0111         | 0.000123            | 0.000123             |
| 0.9934 | 1 | 0.9934 | -0.0103         | 0.000106            | 0.000106             |
| 0.9935 | 1 | 0.9935 | -0.0102         | 0.000104            | 0.000104             |
| 0.9964 | 1 | 0.9964 | -0.0073         | 0.000053            | 0.000053             |
| 0.9968 | 1 | 0.9968 | -0.0069         | 0.000047            | 0.000047             |
| 0.9975 | 1 | 0.9975 | -0.0062         | 0.000038            | 0.000038             |
| 0.9988 | 2 | 1.9976 | -0.0049         | 0.000024            | 0.000048             |

| $X_1$  | F | $FX_1$ | $X_1 - \bar{X}$ | $(X_1 - \bar{X})^2$ | $F(X_1 - \bar{X})^2$ |
|--------|---|--------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 0.9996 | 2 | 1.9992 | -0.0041         | 0.000017            | 0.000017             |
| 0.9997 | 2 | 1.9994 | -0.0040         | 0.000016            | 0.000016             |
| 0.9999 | 4 | 3.9996 | -0.0038         | 0.000014            | 0.000014             |
| 1.0000 | 3 | 3.0000 | -0.0037         | 0.000014            | 0.000042             |
| 1.0002 | 1 | 1.0002 | -0.0035         | 0.000012            | 0.000012             |
| 1.0027 | 1 | 1.0027 | -0.0010         | 0.000001            | 0.000001             |
| 1.0046 | 1 | 1.0046 | 0.0009          | 0.0000008           | 0.0000008            |
| 1.0050 | 1 | 1.0050 | 0.0013          | 0.000002            | 0.000002             |
| 1.0055 | 2 | 2.0110 | 0.0018          | 0.000003            | 0.000006             |
| 1.0077 | 2 | 2.0154 | 0.0040          | 0.000016            | 0.000016             |
| 1.0151 | 1 | 1.0151 | 0.0114          | 0.000130            | 0.000130             |
| 1.0158 | 1 | 1.0158 | 0.0121          | 0.000146            | 0.000146             |
| 1.0176 | 1 | 1.0176 | 0.0139          | 0.000193            | 0.000193             |
| 1.0189 | 1 | 1.0189 | 0.0152          | 0.000231            | 0.000231             |
| 1.0193 | 1 | 1.0193 | 0.0156          | 0.000243            | 0.000243             |
| 1.0238 | 2 | 2.0476 | 0.0201          | 0.000404            | 0.000808             |
| 1.0302 | 1 | 1.0302 | 0.0265          | 0.000702            | 0.000702             |
| 1.0312 | 1 | 1.0312 | 0.0275          | 0.000756            | 0.000756             |
| 1.0395 | 1 | 1.0395 | 0.0358          | 0.001282            | 0.001282             |
| 1.0412 | 1 | 1.0412 | 0.0375          | 0.001406            | 0.001406             |

| $X_i$  | F | $FX_i$         | $X_i - \bar{X}$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|---|----------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 1.0414 | 1 | 1.0414         | 0.0377          | 0.001421            | 0.001421             |
| 1.0415 | 1 | 1.0415         | 0.0378          | 0.001429            | 0.001429             |
| 1.0427 | 1 | 1.0427         | 0.0390          | 0.001521            | 0.001521             |
| 1.0430 | 1 | 1.0430         | 0.0393          | 0.001544            | 0.001544             |
| 1.0451 | 1 | 1.0451         | 0.0414          | 0.001714            | 0.001714             |
| 1.0488 | 1 | 1.0488         | 0.0451          | 0.002034            | 0.002034             |
| 1.0496 | 1 | 1.0496         | 0.0459          | 0.002107            | 0.002107             |
| 1.0499 | 1 | 1.0499         | 0.0462          | 0.002134            | 0.002134             |
|        |   | <u>60.2202</u> |                 |                     | <u>0.041226</u>      |

a).- MEDIA  $\bar{X}$

$$\bar{X} = \frac{FX_i}{N} = \frac{60.2202}{60} = 1.0037$$

$$\bar{X} = 1.0037$$

b).- DESVIACION ESTANDAR S

$$S = \frac{F(X_i - \bar{X})^2}{n - 1} = \frac{0.041226}{59} = 0.000698746 = 0.026434$$

$$S = 0.026434$$

c).- VARIANZA  $s^2$

$$s^2 = 0.000699$$

d).- ERROR E

$$E = \frac{F(x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)} = \frac{0.026434}{60 \times 59} = \frac{0.026434}{3540}$$

$$E = 0.00000747 = 0.002733$$

$$E = 0.002733$$

e).- VALOR REAL  $V_r$

$$V_r = \bar{x} \pm Et$$

$$\text{donde } t = 2.660$$

$$V_r = 1.0037 \pm (0.002733)(2.660)$$

$$V_r = 1.0037 \pm 0.00727$$

$$V_r = 1.01097 \text{ — } 0.99643$$

COMPARACION DE LOS METODOS.

$$\bar{X}_1 = 0.991617$$

$$\bar{X}_2 = 1.0037$$

$$E_1 = 0.27957$$

$$E_2 = 0.002733$$

$$t = \frac{\bar{X}_2 - \bar{X}_1}{\frac{E_1^2 + E_2^2}{2}}$$

$$t = \frac{1.0037 - 0.991617}{\frac{(0.27957)^2 + (0.002733)^2}{2}}$$

$$t = \frac{0.012083}{0.07816747} = \frac{0.012083}{0.279584} = 0.04322$$

$$\text{GRADOS DE LIBERTAD} = n_1 + n_2 - 2$$

$$60 + 60 - 2 = 118$$

$$t_{\text{teórica}} = 2.617$$

$$t_{\text{práctica}} = 0.04322$$

$$t_t > t_p$$

Por lo tanto la diferencia es no significativa

ANALISIS DE VARIANZAS.

$$s_1 = 0.000699$$

$$s_2 = 0.046898$$

$$F = \frac{s_2}{s_1} = \frac{0.046898}{0.000699} = 67.09299$$

$$\text{GRADOS DE LIBERTAD} = n - 1$$

$$60 - 1 = 59$$

$$F_{\text{teórica}} = 1.53$$

$$F_{\text{teórica}} < F_{\text{práctica}}$$

Por lo tanto la diferencia es significativa.

Esto nos indica que no hay diferencia significativa en los valores promedio de los dos métodos, sin embargo, hay diferencia significativa en la medida de dispersión de los métodos.

VI.- CONCLUSIONES.

### CONCLUSIONES:

Como se puede apreciar en los resultados obtenidos en el estudio estadístico existe diferencia significativa en la medida de dispersión de cada método.

Se considera como mejor método el Directo ya que es el que tiene una medida de dispersión de 0.000699 con respecto al otro método que fue de 0.046898, indicando con esto que es más reproducible y también es más económico que el método colorimétrico.

Con respecto al tiempo en que se realiza cada prueba también existe diferencia en las Horas Hombre empleadas para cada determinación.

En el método directo se emplea un promedio de 2 horas 30 min., en tanto que, en el colorimétrico se tiene un promedio de 4 horas 23 min., con lo que se tiene una diferencia de aproximadamente 2 horas.

Tomando en cuenta el gasto de reactivos, las horas hombre y sobre todo la reproducibilidad de los resultados, se concluye que el mejor método de valoración para la pomada en estudio es el Método de Lectura Directa.

VII.- BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Rosenstein, E.  
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas  
22<sup>a</sup> Edición  
Ediciones P.L.M., S.A.  
México, (1975).
  
- 2.- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kenig, J.L.  
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy  
Lea & Febiger  
Philadelphia, (1961).
  
- 3.- Kuschinsky, G., Lüllmann, H.  
Manual de Farmacología  
2<sup>a</sup> Edición  
Ed. Marín, S.A.  
Barcelona, (1973).
  
- 4.- The Merck Index  
8<sup>a</sup> Edición  
Merck & Co., Inc.  
New York, (1968).
  
- 5.- Kirt - Othmer  
Enciclopedia de Tecnología Química  
Ed. U.T.E.H.A.  
México, (1966).

6.- DOCUMENTO ROUSSEL UCLAF

Francia.

7.- Spiegel, M.R.

Teoría y Problemas de Estadística

Serie de compendios Schaum

McGraw-Hill de México, S.A.

México, (1970).