

78  
Lopez



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION DE UN METODO  
ESPECTROFOTOMETRICO PARA LA  
CUANTIFICACION DE CODEINA Y EFEDRINA  
PRESENTES EN TABLETAS

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
EVELYN LOPEZ RESILLAS



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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

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

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

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

## **INTRODUCCION:**

Los avances logrados en la investigación respecto a la elaboración y administración de medicamentos así como los aspectos farmacéuticos de los mismos, han hecho posible la producción de medicamentos de alta seguridad, El control de calidad ha hecho posible el desarrollo de métodos analíticos y técnicas instrumentales adecuadas y confiables.

Dada la complejidad de las diferentes formas farmacéuticas, se hace necesario determinar el grado de confiabilidad, de los métodos analíticos empleados en el control de calidad de los medicamentos, para que los resultados obtenidos sean indicativos, reales de las características de los mismos. Es por ello que se hace necesario el incluir un proceso de validación de métodos analíticos dentro del esquema total del aseguramiento de la calidad de un producto farmacéutico.

Así pues observando tanto la estructura como propiedades químicas de los fármacos, para el control de la calidad, son dos las principales razones por las cuales se realizan, validaciones de métodos analíticos en la industria farmacéutica, para productos de nuevo uso y que además llevan un estricto control médico.

La primera de ellas, es que la validación de un método analítico es una parte integral para el control de la calidad.

La segunda actualmente regida por las regulaciones para las buenas prácticas de

manufactura (BPM, GMP ó PAM), que son las requeridas para la validación de métodos analíticos.

En un polifármaco la validación de sus métodos de análisis es aún más compleja que en un monofármaco. Con esta aseguramos que los resultados obtenidos al valorar los fármacos de la formulación corresponden a las que realmente se tiene en una fórmula de cada uno de sus activos.

El medicamento que se estudio en el desarrollo del presente trabajo es un analgésico y un simpaticomimético, es decir, clorhidrato de codeína y clorhidrato de efedrina respectivamente, parte de la fórmula en la forma farmacéutica tabletas.

Aparecen reportados en la literatura, varios métodos de análisis para cuantificar, los fármacos antes mencionados, entre los cuales se encuentran métodos cromatográficos, métodos volumétricos y espectrofotométricos.

Se eligió usar un método espectrofotométrico porque se adaptaba al equipo con que cuenta la empresa y además porque ofrece una especificidad óptima.

Una vez establecido el método de análisis se procedió a validarlo estadísticamente lo que implicó determinar los siguientes parámetros: especificidad, linealidad del sistema, exactitud del método, linealidad del método, precisión y reproducibilidad.

**VALIDACION DE UN METODO ESPECTROFOTOMETRICO  
PARA LA CUANTIFICACION DE CODEINA Y EFEDRINA  
PRESENTES EN TABLETAS.**

**VALIDACION DE UN METODO ESPECTROFOTOMETRICO  
PARA LA CUANTIFICACION DE CODEINA Y EFEDRINA  
PRESENTES EN TABLETAS**

**INDICE.**

**CAPITULO I**

**GENERALIDADES.**

**PAGINA**

<b>1.1 GENERALIDADES DE ANALGESICOS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 GENERALIDADES DE SIMPATICOMIMETICOS.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3 MONOGRAFIA DE CODEINA.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 MONOGRAFIA DE EFEDRINA.....</b>	<b>22</b>
<b>1.5 OBJETIVO.....</b>	<b>33</b>
<b>1.6 HIPOTESIS.....</b>	<b>33</b>
<b>1.7 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.....</b>	<b>34</b>
<b>1.8 ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION.....</b>	<b>39</b>

**CAPITULO II**

**MATERIAL Y METODO.**

<b>2.1 MATERIAL.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2 REACTIVOS Y SOLUCIONES.....</b>	<b>43</b>
<b>2.3 EQUIPO.....</b>	<b>45</b>

<b>2.4 FORMULACION.....</b>	<b>46</b>
<b>2.5 METODO ANALITICO PARA CODEINA.....</b>	<b>50</b>
<b>2.6 METODO ANALITICO PARA EFEDRINA.....</b>	<b>52</b>

### **CAPITULO III**

#### **RESULTADOS.**

<b>3.1 FORMULAS ESTADISTICAS.....</b>	<b>54</b>
<b>3.2 ESPECIFICIDAD.....</b>	<b>57</b>
<b>3.3 LINEARIDAD DEL SISTEMA.....</b>	<b>61</b>
<b>3.4 PRECISION DEL SISTEMA.....</b>	<b>66</b>
<b>3.5 LINEARIDAD DEL METODO.....</b>	<b>67</b>
<b>3.6 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL METODO AL 100%.....</b>	<b>73</b>
<b>3.7 REPRODUCIBILIDAD.....</b>	<b>75</b>

### **CAPITULO IV**

<b>4.1 ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
<b>4.2 CONCLUSIONES.....</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>82</b>

## **CAPITULO I**

### **GENERALIDADES**

- 1.1 GENERALIDADES DE ANALGESICOS.**
- 1.2 GENERALIDADES DE SIMPATICOMIMETICOS.**
- 1.3 MONOGRAFIA DE CODEINA.**
- 1.4 MONOGRAFIA DE EFEDRINA.**
- 1.5 OBJETIVO.**
- 1.6 HIPOTESIS.**
- 1.7 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.**
- 1.8 ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION.**

## 1.1 GENERALIDADES DE ANALGESICOS.

La adormidera del opio es originaria de Asia Menor y el conocimiento, del efecto euforigeno de alguna parte de la planta de la amapola está implícito en los registros sumerios de 4000 años A.C. Existen evidencias claras de su uso en las culturas egipcias, griegas y romana.

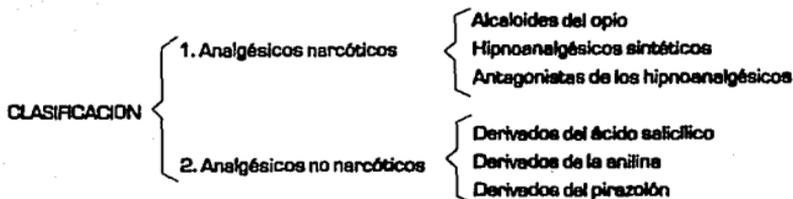
Friedrich Serturmer (1783-1841) aisló la morfina del opio y demostró por primera vez que una sola sustancia química purificada podía explicar los efectos farmacológicos de un producto natural.

Las propiedades adictivas del opio también han sido importantes en su historia. En China, el opio era usado solo para el tratamiento de la disentería hasta mediados de los 1700.

El riesgo de la adicción fue probablemente subestimado en occidente, por algún tiempo después el opio y la morfina eran ampliamente recetados y eran fácilmente accesibles en muchas especialidades farmacéuticas.

Los medicamentos pueden aliviar el dolor en distintas formas así, los fármacos espasmolíticos, al provocar la relajación del músculo liso pueden suprimir ciertos dolores.

Pero también existen sustancias que tienen la propiedad de suprimir el dolor al actuar directamente sobre el sistema nervioso central, deprimiendo los centros correspondientes (depresores selectivos).



El primer grupo produce analgesia y además tiene la propiedad de provocar sueño, se denomina también hipnoanalgésico y además produce farmacodependencia.

En el segundo grupo existen medicamentos que producen alivio del dolor, y además provocan descenso de la temperatura en los sujetos frágiles, se les denomina antipiréticos y no originan dependencia.

## ALCALOIDES DEL OPIO.

### a) ORIGEN Y QUIMICA.

El opio es el jugo lechoso o latex desecado obtenido por incisiones de los frutos inmaduros del papaver somniferum, adormidera o amapola de la familia de las papaveraceas.

### b) COMPOSICION.

Los constituyentes activos del opio son alcaloides y suman alrededor de un veinticinco por ciento en peso, el resto está constituido por gomas, azúcares, resinas etc.

## CLASIFICACION QUIMICA

1. Grupo de alcaloides fenantrénicos

Morfina  
Codeína  
Tebaina

2. Grupo de alcaloides bencilisoquinolínicos

Papaverina  
Narcotina  
Narceína

## ALCALOIDES FENANTRENICOS.

La morfina es el principal alcaloide del opio, esta deriva del fenantreno, pero el nitrógeno terciario, elemento fundamental de los alcaloides está contenido no en aquel sistema anular, sino formando un anillo piperidínico heterocíclico.

Así la codeína es la metilmorfina habiéndose reemplazado el hidrógeno del hidroxilo fenólico en el carbono 3 por el grupo metilo.

En las fórmulas de estos alcaloides existen carbonos asimétricos que dan origen a la actividad óptica, siendo los alcaloides naturales levógiros, la forma dextrógiro es farmacológicamente inactiva. Todos estos alcaloides son bases debido al nitrógeno terciario y se emplean generalmente en forma de sales solubles, los alcaloides fenantrénicos poseen una potente acción sobre el sistema nervioso central, combinación de acciones depresoras y estimulantes, siendo predominantemente hipnoanalgésicos adictivos, y además estimulantes del músculo liso.

Los alcaloides bencilisoquinolínicos poseen poca actividad central, no son hipnoanalgésicos, ni adictivos y en cambio son depresores del músculo liso.

**a) ACCION FARMACOLOGICA:**

Los efectos de este tipo de drogas se deben a una mezcla de depresión de algunas funciones específicas del S.N.C. y estimulación de otras.

**b) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION:**

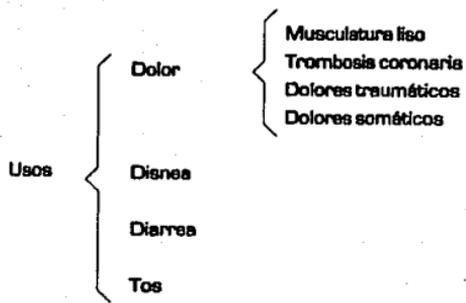
**ABSORCION:** los alcaloides fanantrénicos se absorben en el tracto digestivo, pero lentamente, cuando se administran por vía bucal y rectal, esto se debe a que dichos alcaloides constituyen bases muy fuertes en medio intestinal, las sales de los mismos liberan las bases, y por lo tanto ionizados, de tal manera que la porción no ionizada es capaz de atravesar las membranas digestivas.

**DESTINO Y EXCRECION:** Una vez absorbidos pasan a la sangre y a todos los órganos, especialmente hígado, riñón y pulmón, a nivel del hígado se encuentra sobre todo en los microsomas donde tiene lugar esencialmente la biotransformación de estos alcaloides.

La mayoría se excreta por el riñón en forma conjugada y en forma libre, una pequeña porción.

**c) INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION.**

Estos medicamentos, especialmente la morfina, deben considerarse indispensables en el ejercicio de la medicina, especialmente para calmar dolores intensos.



## **1.2 GENERALIDADES DE SIMPATICOMIMETICOS**

Los medicamentos que parcial o completamente reproducen los efectos de la estimulación de los nervios simpáticos, forman un grupo muy complejo.

La introducción de la efedrina, partiendo de la medicina popular China en 1924, aportó un agente activo por vía oral y surgió la síntesis de compuestos en los cuales varios efectos podían ser selectivamente intensificados o moderados. En contraste con algunos grupos de medicamentos estas diferencias en los efectos son reales y clínicamente importantes, permitiendo que los agentes simpaticomiméticos sean seleccionados con fines clínicos particulares.

## **FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.**

### **NOCIONES GENERALES.**

**DROGAS AUTONOMICAS:** La farmacología del sistema nervioso central autónomo comprende una serie de sustancias denominadas fármacos autonómicos, que imitan o se oponen a los efectos producidos por los impulsos nerviosos de este sistema, es decir, estimulan o deprimen las estructuras inervadas por el sistema simpático y parasimpático.

## **CLASIFICACION DE LOS FARMACOS AUTONOMICOS.**

- 1. Adrenérgicas ó simpaticomiméticas.**
- 2. Bloqueantes adrenérgicos ó simpaticolíticos.**
- 3. Colinérgicos ó parasimpaticomiméticos.**
- 4. Bloqueantes colinérgicos ó parasimpaticolíticos.**
- 5. Bloqueantes ganglionares.**
- 6. Antihistamínicos.**
- 7. Antagonistas de la serotonina.**

## **FARMACOS ADRENERGICOS O AMINAS SIMPATICOMIMETICAS.**

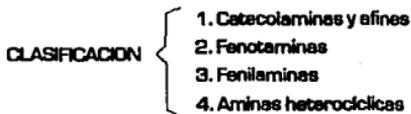
### **a) DEFINICION:**

Con la designación de fármacos adrenérgicos ó aminas simpaticomiméticas se comprenden aquellas sustancias que actuando sobre las células efectoras en forma directa ó indirecta, producen efectos similares a los que provoca la estimulación de las fibras simpáticas posganglionares ó adrenérgicas.

### **b) ESTRUCTURA.**

La estructura fundamental responsable de la acción simpaticomimética es una cadena o radical alifático, pero sobre todo aromático, unido a una cadena lateral amínica, generalmente alifática, con el grupo amino en el segundo carbono alfa. En las aminas

simpaticomiméticas más potentes y más importantes, el radical o núcleo citado es un anillo aromático, que puede ser benceno, fenol, en la cadena lateral se realizan diversas sustituciones de los hidrógenos por grupos hidroxilo, alquilo, dando origen a la mayor parte de los medicamentos adrenérgicos conocidos.



## FENILAMINAS.

### a) ORIGEN Y QUIMICA.

**FENILAMINA ADRENERGICAS:** La efedrina es un alcaloide que se extrae de distintas plantas del género Ephedra especialmente la Ephedra equisetina y la Ephedra sinica que crecen sobre todo en la India, China y Japón.

El alcaloide también se obtiene por síntesis, así como también las otras fenilaminas.

Desde el punto de vista químico, la efedrina, alcaloide que se emplea al estado de clorhidrato o sulfato, es un derivado fenilico que no posee hidróxilos sobre el anillo bencénico por lo que es estable, no se oxida espontáneamente como las catecolaminas, y es activo por vía oral.

De los isómeros ópticos, el farmacológicamente más potente es la l- efedrina que es un alcaloide natural, y su actividad es triple con respecto a la d- efedrina de manera que la

dl - efedrina ó racefedrina obtenida por síntesis, tiene alrededor de dos tercios de la potencia de la l - efedrina, siendo esta el preparado de elección.

**b) ACCION FARMACOLOGICA.**

Las fenilaminas poseen acciones adrenérgicas con efectos alfa y beta y además son estimulantes del sistema nervioso central.

**c) ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.**

**ABSORCION:** Las feniláminas se absorben bien en el tracto gastrointestinal, por lo que son activas por vía oral y rectal. Se absorben fácilmente por las vías subcutáneas e intramuscular, y la absorción en este caso es más rápida que la de la adrenalina debido a que su acción vasoconstrictora no es tan potente.

**d) DESTINO Y EXCRECION:** Los fenilisopropilaminas no son afectados por la catecol O-metil transferasa, ni por la monoaminoxidasa, por lo que su acción sistemática es prolongada. La efedrina en el organismo sufre una N- demetilación parcial, transformándose en norepinefrina, que posee una acción simpaticomimetica semejante a la de la primera y que se oxida, a su vez dando p - hidroxinorefrina.

**e) INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION.**

Se utilizan las fenilaminas por sus acciones periféricas adrenérgicas locales y generales y por sus efectos centrales.

USOS

Empleo local

Hipotensión arterial

Problemas bronquiales

Afecciones nerviosas

Congestión nasal  
Miosis

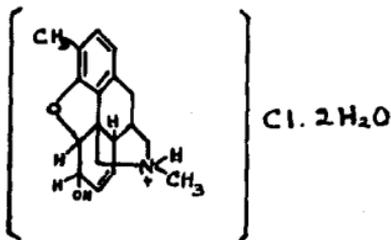
Asma bronquial  
Bronquitis aguda y crónica

Narcolepsia  
Miastenia grave

### 1.3 MONOGRAFIA DE CODEINA.

#### 1.3.1 FORMULA.

##### CLORHIDRATO DE CODEINA.



P.M = 37.85

#### 1.3.2. PROPIEDADES FISICAS:

Polvo microcristalino, blanco, ligero, inodoro, de sabor amargo, soluble en veinticinco partes de agua, noventa partes de alcohol, en 1100 partes de cloroformo, prácticamente insoluble en eter.

**ROTACION ESPECIFICA:** Es de  $106^\circ$  a  $109^\circ$ , en una solución de un gramo en cincuenta mililitros de agua destilada.

**PUNTO DE FUSION:**  $156^\circ\text{C}$ .

### **1.3.3. IDENTIFICACION.**

a) **CODEINA:** Disolver 10 mg en 5 ml de ácido sulfúrico concentrado, adicionar una gota de S.R. de cloruro férrico, y calentar la solución adquiere un color violeta azul, que cambia al adicionar unas gotas de ácido nítrico concentrado.

b) **CODEINA:** Disolver 100 mg en 5 ml de agua destilada, adicionar 5 gotas de S.R. de hidróxido de sodio, la solución no debe enturbiarse. Agitar la solución con 2 ml de cloroformo y filtrar la fase orgánica a través de una capa de algodón y una capa de sulfato de sodio anhidro. Evaporar el solvente a sequedad y llevar el residuo a 105°C (codeína base), el rango de fusión es de 154-158°C.

### **1.3.4. PRUEBAS CUALITATIVAS.**

a) **SUSTANCIAS INSOLUBLES Y COLORIDAS:** La solución empleada para la determinación de la rotación específica debe ser incolora y sin ningún residuo.

b) **ACIDEZ:** El pH de la solución anterior no debe ser inferior a 4.7.

c) **SULFATOS:** Medir 10 ml. de la solución antes preparada para la determinación de la rotación específica, acidular con ácido clorhídrico diluido, adicionar unas gotas de S.R. de cloruro de bario. No debe formarse ningún precipitado.

**d) CLORUROS:** Disolver 10 mg en 5 ml de agua acidulado con unas gotas de ácido nítrico concentrado, adicionar unas gotas de S.R. de nitrato de plata, se produce un precipitado blanco soluble con un exceso de S.R. de hidróxido de amonio.

**e) SUBSTANCIAS FACILMENTE CARBONIZABLES:** Una solución de 200 mg en 5 ml de ácido sulfúrico concentrado debe ser ligeramente rosa ó amarillenta.

#### **PRUEBAS CUANTITATIVAS:**

**a) PERDIDA AL SECADO:** Secar 200 mg a 105°C a peso constante, la pérdida del peso no debe ser mayor al 10% del peso tomado.

**b) CENIZAS SULFATADAS:** Incinerar 500 mg, el residuo después del tratamiento con ácido sulfúrico concentrado, incinerando la muestra y llevarla a la mufla a 800°C, no debe ser mayor a 0.2% del peso inicial.

**c) VALORACION:** Disolver alrededor de 180 mg de clorhidrato de codeína pesados con exactitud, en 5 ml de ácido acético glacial, adicionar 10 ml de solución de acetato de mercurio en ácido acético glacial. Valorar la solución con ácido perclórico 0.1N en ácido acético glacial, usando como indicador una gota de violeta de genciana, el punto de equivalencia es el viré de violeta azuloso ó verde azuloso.

Un mililitro de ácido perclórico 0.1N equivale a 33.5 mg de clorhidrato de Codeína.

### 1.3.5. REACIONES DE IDENTIFICACION.

La mayoría de los reactivos que precipitan a los alcaloides, también precipitan a las sales dentro de las cuales se encuentran los siguientes:

**REACTIVO DE WAGNER:** Con este reactivo las sales de codeína dan un precipitado café rojizo. Pero si la solución tiene una concentración más alta se forman lentamente placas largas ramificadas de color amarillo.

**REACTIVO DE MARME:** Precipita las soluciones de codeína aunque estén muy diluidas se forma rápidamente un precipitado amorfo que cristaliza en forma de rosetas.

**YODURO DE POTASIO:** Con este reactivo las sales de codeína forman cristales en forma de agujas alargadas, sin dar un precipitado amorfo.

**TIOCIANATO DE AMONIO:** Este reactivo en presencia de las sales de codeína forma varillas agrupadas en forma de rosetas puntiagudas en los extremos.

También se mencionan reacciones de desarrollo de color como las que se efectúan con los siguientes reactivos:

**REACTIVO DE MARQUIS:** Este es un reactivo general para los alcaloides del opio, produce un color violeta rojizo que cambia a morado en presencia de la codeína y sus sales.

**REACTIVO DE FROEDHE:** En presencia de este reactivo la codeína y sus sales dan un color verde que cambia lentamente a azul verdoso.

**ACIDO NITRICO CONCENTRADO:** Adicionado al material sólido (tabletas pulverizadas), se produce un color naranja que cambia a amarillo cuando el sólido se disuelve.

### **1.3.6. OBTENCION.**

La codeína se extrae del opio en cantidades muy pequeñas (0.7-2.5%), para satisfacer la demanda de este fármaco. De ahí que hay que obtenerla de la morfina, metilandola, el agente metilante que se usa generalmente es el hidróxido de feniltrimetilamonio, la metilación se lleva a cabo de la manera siguiente:

Se disuelve la morfina previamente seca en solución alcohólica de hidróxido de potasio, se añade la cantidad requerida del agente metilante y se calienta la solución a 130°C aproximadamente para que se efectúe la reacción, luego se enfría y se agrega agua, se acidifica con ácido sulfúrico separandose la dimetilalanilina, se extrae el alcohol por destilación. Se adiciona solución de hidróxido de sodio precipitando la codeína.

Una vez obtenida la codeína se pueden preparar sus sales como son los siguientes:

**Clorhidrato de Codeína.**

**Fosfato de Codeína.**

**Sulfato de Codeína.**

Tanto el clorhidrato como el fosfato de codeína se preparan por cristalización de la codeína en ácido clorhídrico (en el caso del clorhidrato de codeína), en el ácido fosfórico (en el caso de fosfato de codeína).



FIG. No 1 *Papaver Somniferum*

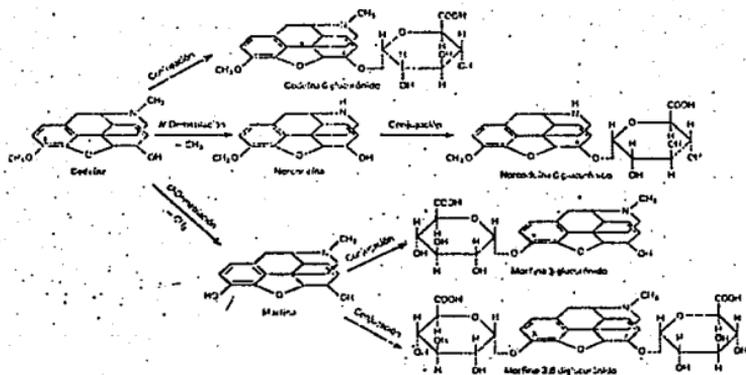
### **1.3.7 FARMACOLOGIA.**

La codeína se absorbe en el tracto digestivo, pero muy lentamente, esto se debe a que la codeína contiene una base bastante fuerte, y en medio intestinal, las sales de la codeína liberan las bases bien ionizadas, y la porción liposoluble es lo que atraviesa las membranas digestivas.

La codeína con un pH 8.2 se ioniza menos en el intestino y se absorbe mejor, por esto mismo vemos que la potencia de la codeína o sus sales es inferior por vía digestiva. Pero por las vías parenteral, subcutánea e intramuscular la absorción es más rápida y completa.

### **1.3.8 METABOLISMO.**

Una vez que es absorbida la codeína una pequeña cantidad de esta se distribuye en los tejidos y es metabolizada principalmente en el hígado donde es demetilado en O-CH<sub>3</sub> y en N-CH<sub>3</sub>, transformándose en morfina y en narcocodeína, estos metabolitos se van a conjugar con el ácido glucurónico en el hígado. La excreción es rápida, cerca de las dos terceras partes de la dosis total administrada es excretada, y la excreción completa se realiza a las veinticuatro horas de haber sido administrada. Aunque quedan huellas de alcaloides conjugados que se pueden detectar después de varios días.



**FIG. No 2 Biotransformación de la codeína.**

### **1.3.9 TOXICIDAD.**

La codeína o sus sales a dosis elevadas provocan en general, un estado de excitación con convulsiones sobre todo en los niños, pero no lleva a la muerte, ya que no se produce una intensa depresión respiratoria. Tiene menor efecto sobre las vías gastrointestinales, y urinarias, provoca menos náuseas, estreñimiento que la morfina, y tiene menos adicción que ésta.

#### **1.3.9.1 USOS Y CONTRAINDICACIONES.**

La codeína o sus sales son analgésicos y antitusivos muy importantes, en dosis terapéuticas normales tienen acción sedante, y analgésica, a grandes dosis producen tolerancia y dependencia. Se utilizan ampliamente para aliviar dolores moderadamente intensos, también en la llamada "Tos improductiva", es decir una tos sin expectoración de origen faringolaríngeo y en la bronquitis aguda.

La codeína está contraindicada en los casos de enfermedades pulmonares, hepáticas y en los estados de hipertiroidismo.

#### **1.3.9.2 Dosis.**

La dosis usual de la codeína es de 30 mg al día.

La dosis de clorhidrato de codeína va desde 20 a 60 mg.

**La dosis de Bitartrato de Dihidrocodeína es de 30 mg, lo mismo que para el fosfato de codeína. La dosis usual de Bitartrato de Dihidrocodeína es de 5 mg por vía oral.**

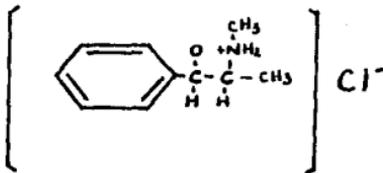
PREPARADO	COMPOSICION	CARACTERES	FORMA FARMACÉUTICA COMERCIAL	DOSIS			
				UNIDAD	LAVANTES	MARMAS	
						FORNEZ	FORDA
Clorhidrato de morfina, F.N.A.  Sulfato de morfina U.S.P.	Clorhidrato de morfina de 85 por ciento de la droga y 75 por ciento p/p de morfina anhidra	Cristales incoloros, masas sólidas o pedruzcos cristalinos blancos, frías, de sabor amargo. Solubles en agua, poco solubles en alcohol	_____  _____	10 mg, hecía 3 veces por día	5 a 30 mg 3 veces por día	80 mg	80 mg
Jarabe de clorhidrato de morfina, F.N.A.	Clorhidrato de morfina.....0,70 g Agua destilada .....10 ml Jarabe s.b.p. ....100 ml Cada 15 ml contiene 10 mg de clorhidrato de morfina	_____	_____	15 ml, hecía 3 veces por día	5 a 30 ml 3 veces por día	30 ml	80 ml
Codeína F.N.A.	Codeína 85 por ciento de codeína anhidra	Cristales incoloros o poco cristalinos blancos, fríos y de sabor amargo. Poco solu- bles en agua, Solubles solubles en alcohol	_____	30 mg 3 veces por día	5 a 100 mg 3 veces por día	100 mg	300 mg
Sulfato de codeína F.N.A.	Codeína no masas del 85 por ciento de la droga y 70 por ciento de sulfato de base	Pólv. cristalino blanco, frías de sabor amargo. Pó- camente soluble en agua, poco soluble en alcohol	_____	30 mg 3 veces por día	10 a 180 mg 3 veces por día	180 mg	450 mg
Jarabe de codeína F.N.A.	Codeína .....0,70 g Alcohol .....15 ml Jarabe s.b.p. ....100 ml Cada 15 ml contiene 40 mg de codeína	_____	_____	7,5 ml 3 veces por día	5 a 30 ml 3 veces por día	30 ml	80 ml
Clorhidrato de etilmorfina F.N.A.  Clorhidrato de codeína F.N.A.	Codeína 81 por ciento de etilmorfina base	Pólv. blancas incoloras, frías no frías de sabor amargo, Solubles en agua y en alcohol	Tabletas de 30 mg	30 mg 3 veces por día	10 a 80 mg 3 veces por día	80 mg	180 mg

FIG. No 3 Algunos preparados del Opio

## 1.4 MONOGRAFIA DE EFEDRINA.

### 1.4.1 FORMULA.

#### CLORHIDRATO DE EFEDRINA



$C_{10}H_{15}ON.HCl.$

PM = 201.69

### 1.4.2 PROPIEDADES FISICAS:

Polvo cristalino blanco ó cristales en forma de agujas, de sabor amargo, se oscurecen por exposición a la luz, es soluble en dos partes de agua, en cuarenta partes de alcohol, prácticamente insolubles en éter y en cloroformo. Disuelta en agua fría es neutra o ligeramente ácida.

**ROTACION ESPECIFICA:** Es de  $-33.5$  a  $-35.5^{\circ}$  en una solución al 5% peso / volumen.

**PUNTO DE FUSION:**  $217- 220^{\circ}C.$

### 1.4.3 IDENTIFICACION.

a) **EFEDRINA:** Disolver 50 mg en un mililitro de agua destilada, adicionar tres gotas de S.R de sulfato de cobre, seguida de un mililitro de S.R de hidróxido de sodio, se produce un color violeta. Se adicionan 3 ml de butanol y se agita, la capa de butanol se vuelve color violeta rojizo.

b) **EFEDRINA:** Disolver 50 mg en un mililitro de agua destilada, adicionar unas gotas de S.R de hidróxido de potasio, seguida de dos mililitros de S.R de hexacranoferrato de potasio y calentar, se desprende un olor a benzaldehído.

### 1.4.4 PRUEBAS CUALITATIVAS.

a) **SUSTANCIAS INSOLUBLES Y COLORIDAS:** Una solución de un gramo en cinco mililitros de agua debe ser clara, incolora y sin ningún residuo. Esta solución se diluye a 50 ml con agua destilada, y se utiliza para las siguientes determinaciones:

b) **METALES PESADOS:** Una muestra de 10 ml se alcaliniza con S.R de hidróxido de sodio, se adicionan 2 gotas de S.R de sulfato de sodio, mezclar, no debe presentarse ningún cambio en la solución.

c) **ALCALOIDES EXTRAÑOS:** A 5 ml de la solución en (a), adicionar 5 gotas de S.R de

hidróxido de sodio, la solución no debe enturbiarse en un lapso de 5 min.

d) **SUBSTANCIAS FACILMENTE CARBONIZABLES:** Disolver 100 mg de sustancia en 2 ml de ácido sulfúrico concentrado, la solución permanece clara y casi incolora por no menos de 5 min.

e) **CLORUROS:** Adicionar una gota de ácido nítrico concentrado y un ml de S.R de nitrato de plata, se forma un precipitado blanco, soluble en un exceso de solución de hidróxido de amonio.

#### **1.4.5 PRUEBAS CUANTITATIVAS.**

a) **PERDIDA AL SECADO:** Secar 1.0 g de sustancia a 105°C, a peso constante. La pérdida del peso no debe excederse a 0.5%.

b) **CENIZAS SULFATADAS:** Incinerar 0.5 g, después de tratar el residuo con unas gotas de ácido sulfúrico concentrado y unas gotas de ácido nítrico concentrado, hasta eliminación de los humos, llevar a la mufla a 800°C, el residuo no debe exceder al 0.2%.

c) **VALORACION:** Disolver aproximadamente 100 mg de clorhidrato de efedrina, exactamente pesado, en 5 ml de ácido acético anhidro y una gota de violeta de genciana como solución indicadora.

**Valorar con solución volumétrica de ácido perclórico 0.1N al virre verde azulado del indicador.**

**Un mililitro de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 0.02017 g. de clorhidrato de efedrina.**

#### **1.4.6 REACCIONES DE IDENTIFICACION.**

**a) A 10 mg de clorhidrato de efedrina adicionarle 0.1 ml de agua, 0.2 ml de solución de sulfato de cobre. (12.5%), y 1 ml de solución concentrada de hidróxido de sodio produce un color violeta, cuando ésta solución se trata con 2 ml de éter, la fase eterea se torna de color rojo y la fase acuosa de color azul.**

**b) A 50 mg de clorhidrato de efedrina disolverla en 1 ml de agua, mezclar con 4 ml de hidróxido de sodio 0.1N, agregar 3 ml de tetracloruro de carbono y dejar reposar un par de minutos, la fase orgánica se separa y se trata con cobre metálico, inmediatamente se forma un precipitado abundante.**

**c) El clorhidrato de efedrina en solución alcalina en presencia de ninhidrina produce un color violeta.**

#### 1.4.7 OBTENCION.

La efedrina fue sintetizada por primera vez por Spóth, partiendo de la planta, y la adición de metilamina, si se eleva la temperatura favorece la síntesis de aminación de  $\alpha$ -Bromopropiofenol con metilamino. El  $\alpha$ -Bromopropiofenol se sintetiza por bromación de propiofenol sintetizado por la reacción de Friedel y Craft, el producto resultante es metilaminocetona ó bencilaminocetona, se utiliza como catalizador paladio, obteniendo una mezcla racémica de efedrina que para convertirla en un isómero de la efedrina debe hacerse reaccionar con dibencil tartrato de sodio obteniendo así dibencil tartrato de efedrina que posteriormente se trata con ácido clorhídrico para obtener Clorhidrato de efedrina. Se obtiene también por medio de procesos de fermentación con una solución de melasa, este compuesto se hace reaccionar con metilamina, a la vez que se hace una reducción simultánea, hasta efedrina, que posteriormente se transforma en Clorhidrato de efedrina.



**FIG No. 4 *Ephedra equisetina* (E), *Ephedra sinica* (S).**

#### **1.4.8 FARMACOLOGIA.**

La efedrina difiere de la epinefrina principalmente por su eficacia en administración oral, su acción mucho más prolongada, sus acciones centrales más pronunciadas y su potencia mucho menor. La efedrina eleva la presión sistólica y generalmente, la sistólica en el hombre. Las respuestas presoras, se deben en parte a la vasoconstricción, pero sobre todo a la estimulación cardíaca. La fuerza de contracción miocárdica y el gasto cardíaco aumentan, siempre y cuando el retorno venoso sea adecuado. La circulación renal y esplácnica disminuyen y la circulación corionica, cerebral y muscular aumentan.

La efedrina estimula los centros corticales, bulbares y mesencefálicos, incluyendo el centro respiratorio y el centro vasomotor; en esta forma antagoniza la acción de los medicamentos depresores centrales y es efectivo en el caso de la narcolepsia. En el hombre frecuentemente produce insomnio, excitación, temblores e hiperactividad motora, especialmente si se emplean, dosis altas, además posee acciones inhibitorias de la musculatura del tracto intestinal y produce relajación del músculo detrusor.

#### **1.4.9 METABOLISMO,**

Una vez que se absorbió la efedrina, ésta no actúa por sí misma sobre el músculo liso u otros efectores. Su efecto es indirecto a través de la acción de la epinefrina y norepinefrina endógenas presentes en el organismo.

**Existen dos mecanismos separados:**

**El primer mecanismo es la liberación de norepinefrina de los sitios de almacenaje.**

**El segundo mecanismo y más importante, depende de la actividad de los nervios simpáticos, es decir que depende de una intensificación y prolongación del efecto de las aminas que ya están actuando. La efedrina estimula a los receptores alfa y beta y tiene usos clínicos relacionados con ambos tipos de acción.**

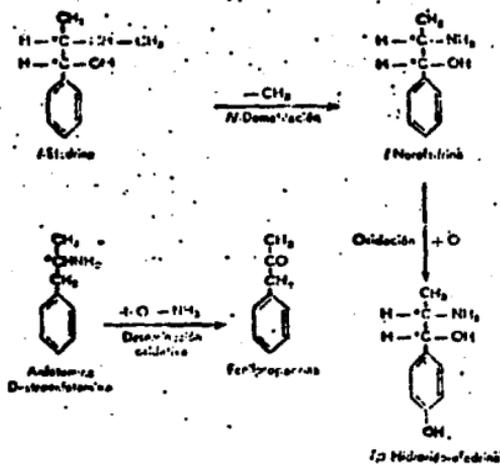


FIG No. 5 Biotransformación de la 1-Efedrina.

#### **1.4.9.1 TOXICIDAD**

Las dosis altas y las terapéuticas en sujetos susceptibles, son capaces de provocar trastornos nerviosos, cardíacos y digestivos.

Las manifestaciones nerviosas consisten en insomnios, excitación psíquica, temblores, vértigos y cefalea.

Los trastornos cardíacos son la taquicardia, palpitaciones, extrasistolia y las manifestaciones digestivas consisten en inapetencia y náuseas. Las reacciones adversas, se evitan y tratan con la administración de sedantes nerviosos, como los barbitúricos, que deben emplearse sistemáticamente cuando se emplea la efedrina como medicación continua.

#### **1.4.9.2 USOS Y CONTRAINDICACIONES.**

La aplicación local de efedrina en las fosas nasales se utiliza como descongestionante, en los casos de rinitis aguda y crónica, sinusitis aguda, la efedrina se emplea en los casos de hipotensión arterial, problemas bronquiales, como el asma bronquial, bronquitis aguda y crónica, se ha empleado también como agente presor durante la anestesia espinal, y por su acción estimulante en la narcolepsia.

La efedrina no ha de utilizarse en los casos de hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, angina de pecho e hipertiroidismo grave; no debe emplearse si existe obstrucción urinaria por hipertrofia prostática.

### 1.4.9.3 DOSIS.

La dosis más usual como clorhidrato de efedrina es de 15 a 60 mg al día, la dosis como sulfato de efedrina es de 25 a 75 mg al día.

PREPARADO	COMPOSICION	CARACTERES	FORMA FARMACÉUTICA COMERCIAL	COSTO			
				LIBRAL	LIMITE	MAYOR	
						FORMA	FORMA
Efedrina F.N.A.	Contiene no menos de 88.5 por ciento de efedrina anhidra.	Crystals incoloros, cristales, de sabor amargo. Se disuelve en agua, alcohol, acetona y venetrol líquido.	---		No se emplea como tal		
Clorhidrato de efedrina F.N.A.	Contiene no menos del 98 por ciento de la droga y 92 por ciento de efedrina base.	Crystals incoloros o pedruzcos blancos.	Tabletas de 25 mg. Solución al (0.5 por ciento) (gotas rosadas).				
Sulfato de efedrina U.S.P.	Contiene no menos del 98 por ciento de la droga y 77 por ciento de efedrina base.	Áreas, cristales, incoloros de sabor amargo. Fácilmente soluble en agua.	---	50 mg 3 veces por día	10 a 60 mg 3 veces por día	80 mg	180 mg
Clorhidrato de efedrina (clorhidrato de d-1 efedrina)	Contiene no menos del 98.2 por ciento de la droga y 82 por ciento de efedrina hidrato.	solubles en alcohol.	Jarabe 10 ml = 20 mg (con efedrina 4 mg) Pomada nasal al 2 por ciento				

FIG. No. 6 Algunos preparados de fenilaminas adrenérgicas.

## **1.5 OBJETIVO.**

**a) Implementar un método analítico con las condiciones de trabajo adecuados, realizando las modificaciones necesarias para lograr un buen rendimiento en el recobro.**

**b) Validar el método analítico empleado para la determinación de los principios activos presentes en tabletas comerciales.**

## **1.6 HIPOTESIS.**

**a) El método espectrofotométrico empleado para la determinación de codeína y efedrina cumple satisfactoriamente con los puntos comprendidos en la validación y por lo tanto puede ser empleado para el análisis cuantitativo del producto terminado.**

**b) Se puede cuantificar espectrofotométricamente codeína y efedrina, presentes en tabletas sin interferencia de los excipientes.**

## 1.7 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS.

El termino "VALIDACION" se puede definir como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

La capacidad se expresa en este caso en términos de parámetros analíticos.

En general podemos decir que el criterio para validar métodos analíticos se ha hecho oficial en nuestro país. El seleccionar cuales serán los puntos para validar un método depende generalmente, de las necesidades de cada laboratorio, de las especificaciones que tenga el método, de los requerimientos oficiales y algunas veces del criterio de la persona que la realiza.

Es importante resaltar que desde el punto de vista de la validación se manejan de manera independiente las características del sistema y del método. El sistema involucra, todas las variables que pueden afectar los resultados provenientes del equipo, reactivos y manipulaciones del principio activo. El método involucra la manipulación química y física de la muestra y por lo tanto las variables que se presentan en los resultados dependerá del tratamiento de la misma y de las interacciones que presente el compuesto que se valora con otras sustancias presentes en la muestra.

Los parámetros comúnmente utilizados en la validación de métodos analíticos se mencionan a continuación.

### **1.7.1 ESPECIFICIDAD.**

Se define como la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra. Las posibles interferencias pueden ser:

- Compuestos que están siempre presentes (excipientes, otros activos ó sustancias semejantes al activo).
- Compuestos que se encuentran con frecuencia (productos de degradación).
- Compuestos que no se encuentran con frecuencia (productos de degradación obtenidas en condiciones extremas).

Para determinar este parámetro deberán realizarse las siguientes pruebas:

- a) Analizar el placebo utilizando el método propuesto.
- b) Identificar la respuesta del principio o principios activos, excipientes y otras sustancias presentes en la muestra.
- c) Si existen productos de degradación, deberán incluirse en el análisis para comprobar su separación de los compuestos a evaluar.

Es necesario confirmar que el método desarrollado sea capaz de separar y cuantificar la sustancia de interés independientemente de cualquier interferencia presente de no ser así, se tendrá que optimizar el método ó desarrollar otro.

**CRITERIO:** El método debe estar exento de interferencias debido a sustancias ajenas a el o los principios activos de interés.

### **1.7.2 LINEARIDAD.**

La linealidad de un sistema o un método analítico, se define como la habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales, pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definido, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

#### **a) LINEARIDAD DEL SISTEMA.**

El análisis de la linealidad de la curva estándar (respuesta del sistema), se realiza por duplicado con soluciones estándar, cuando menos a cinco concentraciones diferentes, normalmente entre el 90% y el 120% del valor normal ensayado y a partir de la misma solución.

Se realiza la representación gráfica de la curva (respuesta contra concentración), se evalúa la correlación lineal entre los datos y la evaluación de la linealidad, se realiza mediante un análisis establecido.

**CRITERIO:** El método analítico se designará lineal cuando la curva encontrada en el sistema, demuestren ser una línea recta a través de los siguientes parámetros:

$$r > 0.99$$

$$r^2 > 0.98$$

$$C.V \leq 1.5 \%$$

## **b) LINEARIDAD DEL METODO.**

Se define como la relación que se establece mediante una recta, entre una propiedad medible (cantidad de principio activo recuperado) y el valor real de la propiedad (cantidad de principio activo adicionado).

Se realiza por triplicado con placebos adicionados del principio activo, cuando menos con tres concentraciones diferentes, generalmente entre el 90% y el 120% del valor normal ensayado.

Los datos obtenidos en el ensayo se reportan en el eje de las abscisas, la cantidad adicionada al placebo y la cantidad recuperada en las ordenadas.

**CRITERIO:** El método analítico se designará lineal cuando la curva encontrada en el sistema y el método demuestre ser una línea recta a través de los siguientes parámetros:

$$r > 0.99$$

$$r^2 > 0.99$$

$$C.V < 3\%$$

### **1.7.3 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%**

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analistas, tiempo, aparato, laboratorio etc.) y el valor de referencia.

Se determina cuando menos con 6 placebos cargados de manera independiente, con la cantidad necesaria de la sustancia de interés, utilizando el método propuesto, el análisis se hace por triplicado, y se expresa como el % de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

**CRITERIO:** El sistema es exacto y repetible si cumple con  $C.V < 2\%$  .

#### **1.7.4 PRECISION DEL SISTEMA (REPRODUCIBILIDAD).**

Precisión es el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestras de una muestra homogénea del producto, bajo condiciones diferentes esto es diferentes analistas en diferentes días, en el mismo y / o diferentes laboratorios, utilizando el mismo y / o diferentes equipos.

Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

Este parámetro se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.

**CRITERIO:** El sistema es preciso si cumple con  $C.V < 3\%$  .

## **1.8 ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION.**

La espectroscopía de absorción es indudablemente una de las técnicas analíticas que ofrece varias ventajas en la solución de muchos problemas, estas ventajas incluyen rapidez, sencillez, especificidad y sensibilidad.

En la mayor parte de los análisis espectrofotométricos cuantitativos se emplean medidas realizadas en las regiones ultravioleta y visible del espectro.

El requerimiento básico que el compuesto a determinar, o su derivado debe tener, es una absorción de suficiente intensidad para tener utilidad en el análisis. Es necesario que la muestra no esté contaminada con sustancias capaces de interferir debido a su propia absorción.

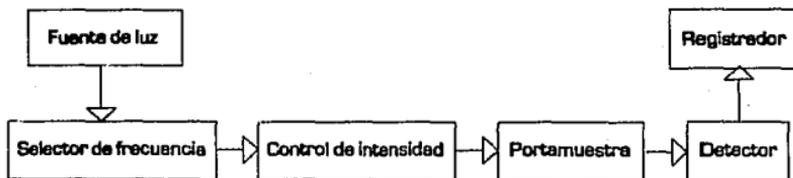
Una forma de superar la interferencia espectral, consiste en provocar un desplazamiento del espectro de absorción del compuesto que se ensaya hacia una zona de longitud de onda libre de bandas interferentes. Algunas veces esto se logra con una elevación o descenso del pH del medio. Otra forma es por conversión en un derivado, el cambio estructural originará generalmente, una espectral, por lo que se aplican a la solución coloreada, los principios usuales del análisis espectrofotométrico y por lo tanto se denominará análisis colorimétrico.

### **1.8.1 ESPECTROFOTOMETROS.**

Se denomina espectrofotómetro a todo instrumento utilizado en la medida de un espectro. Si la luz que ha atravesado la muestra, se detecta con una película o placa

fotográfica, se trata de un espectrógrafo, si la intensidad de luz se mide con una celda fotoeléctrica, el instrumento es un espectrofotómetro. La mayoría de los instrumentos actualmente en uso son espectrofotométricos.

Todos los espectros se componen de los elementos representados en la siguiente figura:



**FUENTE DE LUZ:** Una lámpara de tungsteno es una buena fuente de radiación para la región visible. En la región U.V, la fuente de energía usual es una lámpara de descarga de hidrógeno, que emite radiación de intensidad casi constante, en todo el intervalo del u.v.

**SELECTOR DE FRECUENCIA:** La determinación de un espectro de absorción requiere la medida de la absorción o de la transmitancia, como función de la longitud de onda. Por lo general, el elemento dispersante, en un espectro es un prisma. Para la luz visible, el vidrio es un buen material para el prisma, pero este material no resulta apropiado, para la luz ultravioleta, ya que lo absorba y por ello se dispersa con un prisma de silice.

**CONTROL DE INTENSIDAD:** No basta con solo hacer pasar la luz de longitud, de onda seleccionada, a través de la muestra, a través de la cual debe pasar la suficiente luz para obtener una respuesta medible del detector.

La cantidad de luz requerida dependerá de su longitud de onda y de la naturaleza de la muestra, puesto que estas son variables, en la mayoría de los espectros hay una o más mecanismos de rendijas, cuya anchura se varía, controlando así la intensidad de luz que alcanza la muestra.

**PORTAMUESTRA:** Todos los estudios espectrales en la región U.V y visible se efectúan en soluciones diluidas, las celdas que contienen la muestra han de ser transparentes a la luz, por lo que se emplean celdas de vidrio en la región visible y celdas de sílice en el ultravioleta.

**DETECTORES:** En los espectrofotómetros de visible y ultravioleta se emplean dispositivos electrónicos sensibilizadores que se conocen como fototubos y tubos fotomultiplicadores, para detectar la intensidad de luz transmitida por la muestra. Los fototubos contienen una superficie tratada que emite electrones al chocar contra ella los fotones, estos electrones se recogen sobre una placa que es proporcional a la intensidad de la radiación incidente, y si después se hacen incidir sobre una segunda superficie fotoactiva se producirá una emisión múltiple de electrones.

**REGISTRADOR:** La señal del detector se alimenta con un circuito potenciométrico que se gradúa para obtener un dato ó lectura de transmitancia ó absorbancia.

Los espectrofotómetros registradoras trazan un registro de la absorbancia o transmitancia sobre papel cuadrículado, con este instrumento se registra automáticamente el espectro de absorción completo.

## **CAPITULO II**

### **MATERIAL Y METODO**

**2.1 MATERIAL.**

**2.2 REACTIVOS Y SOLUCIONES.**

**2.3 EQUIPO.**

**2.4 FORMULACION.**

**2.5 METODO ANALITICO PARA CODEINA.**

**2.6 METODO ANALITICO PARA EFEDRINA.**

## **2.1 MATERIAL.**

- 1. Celdas de cuarzo.**
- 2. Embudos.**
- 3. Embudos de separación de 100 y 250 ml**
- 4. Espátula cromo - níquel.**
- 5. Matraces aforados de 25,50 y 100 ml**
- 6. Matraces erlenmeyer de 250 ml**
- 7. Mortero con pistilo.**
- 8. Papel wattma N° 41.**
- 9. Pipetas volumétricas de 1,2,3,4,5,10 ml**
- 10. Pinzas de 3 dedos.**
- 11. Probeta de 50 y 100 ml**
- 12. Propipeta.**
- 13. Soporte Universal.**
- 14. Vasos de precipitados de 250 ml**

## 2.2 REACTIVOS Y SOLUCIONES.

### Para Clorhidrato de Codeína:

- Acido sulfúrico O.IN. (R.A).

### Para Clorhidrato de Efedrina:

- Acido acético al 10% (R.A).

- Benceno (R.A).

- Isopropanol (R.A).

### - REACTIVO I:

Disulfuro de Carbono (R.A).....70 ml.

Piridina (R.A).....50 ml.

Isopropanol (R.A).....130 ml.

### - REACTIVO II:

Cloruro cúprico (O.P).....20 mg.

Piridina (R.A).....50 ml.

Agua destilada .....50 ml.

**SUSTANCIAS DE REFERENCIA:**

**- CLORHIDRATO DE CODEINA.**

**I - 20592.**

**VALORACION: 89.24%B.H.**

**HUMEDAD:10%**

**- CLORHIDRATO DE EFEDRINA.**

**I - 20606.**

**VALORACION: 100.10% B.H.**

**HUMEDAD: 0.098%**

## **2.3 EQUIPO.**

### **1. Agitador Magnético.**

**Nuova II.**

**Stir plate.**

### **2. Balanza Analítica.**

**Sartorius.**

**N° BA001.**

### **3. Campana de extracción.**

### **4. Espectrofotómetro.**

**Beckman Modelo 25.**

### **5. Horno.**

### **6. Registrador.**

**Beckman Modelo 25.**

## 2.4 FORMULACION.

En este estudio se analizaran tabletas comerciales, que contienen clorhidrato de codeína y clorhidrato de efedrina, de acuerdo a la siguiente formulación:

### FORMULACION:

MATERIA PRIMA	POR TABLETA (mg)
Clorhidrato de codeína	10.0
Clorhidrato de efedrina	20.0
Lactosa	90.0
Almidón de maíz	60.0
Celulosa microcristalina	6.0
Polivinilpirrolidona	7.5
Dióxido de Sodio	2.02
Estearato de magnesio	2.99

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
<b>ASPECTO:</b>		
Tableta blanca, circular y sin ranura	tableta blanca, circular y sin ranura	Satisfactorio.
<b>DUREZA:</b>		
3.5 Kg/cm <sup>2</sup> min	3.6-3.8 Kg/cm <sup>2</sup>	Satisfactorio.
<b>FRIABILIDAD:</b>		
0.92%	1% max.	Satisfactorio.
<b>DESINTEGRACION:</b>		
22min.	30 min max.	Satisfactorio.
<b>HUMEDAD:</b>		
3.5%	5% max.	Satisfactorio.
<b>VARIACION DE PESO.</b>		
205 mg	183.5-213.5 mg.	Satisfactorio.

**PESO PROMEDIO:**

$$\bar{P} = 0.1984 \text{ g}$$

**Pesar individualmente.**

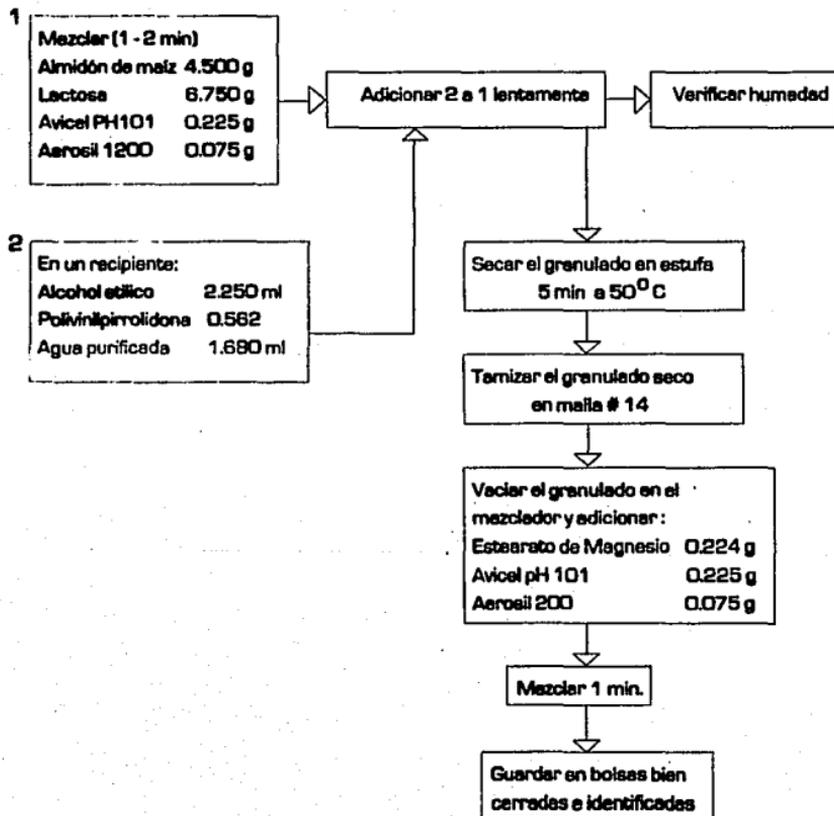
**20 tabletas y calcular**

**el peso promedio.**

$$P = 0.1980 - 1985 \text{ g}$$

**Satisfactorio.**

## DIAGRAMA DE PREPARACION DEL PLACEBO



## **2.5 METODO ANALITICO PARA CODEINA.**

**Pesar 20 tabletas individualmente y determinar el peso promedio, moler hasta obtener un polvo fino.**

### **SOLUCION DE REFERENCIA.**

**Pesar 25 mg de sustancia de referencia, transferir cuantitativamente a un matraz de 100 ml, adicionar 50 ml de agua destilada, agitar 20 minutos y aforar a la marca con el mismo solvente, transferir a un matraz aforado de 25 ml una alícuota de 5 ml y aforar a la marca con agua destilada, quedando una solución con una concentración de 50 mcg/ml.**

### **SOLUCION PROBLEMA.**

**Pesar el equivalente a 25 mg de clorhidrato de codeína, transferir a un matraz de 100 ml, adicionar 50 ml de agua destilada, agitar durante 20 minutos, aforar con el mismo solvente, filtrar a través de papel wattman n° 41 desechando los primeros mililitros del filtrado. (Esta solución se utiliza también para la valoración de efedrina).**

## PROCEDIMIENTO.

Transferir 5 ml de la solución problema a un matraz de 25 ml y llenar a volumen con ácido sulfúrico 0.1 N (la concentración de esta es de 50 mgc/ml), leer tanto la solución de referencia como la solución problema a una longitud de onda de 284 nm.

Para obtener los miligramos por tableta, utilizar la siguiente fórmula:

$$\frac{Abs\ m}{Abs\ ref} \cdot Pref \times \frac{Wref}{Wm} \cdot \frac{Fdm}{Fdref} \times W\bar{p} = mg\ tab$$

En donde:

Abs m = Absorbancia de la muestra

Abs ref = Absorbancia de la solución de referencia

P = Pureza de la solución de referencia expresado en decimales.

Wref = Peso de la solución de referencia (mg).

Wm = Peso de la muestra (mg).

$W\bar{p}$  = Peso promedio (mg).

Fdref = Factor de dilución de la solución de referencia.

Fdm = Factor de dilución de la muestra.

## **2.6 METODO ANALITICO PARA EFEDRINA.**

### **REACTIVOS DE COLOR.**

**Reactivo I: 70 ml de disulfuro de carbono.**

**60 ml de piridina.**

**130 ml de isopropanol**

**y mezclar.**

**Reactivo II: 20 mg de cloruro cúprico.**

**50 ml de agua destilada.**

**50 ml de piridina**

**y mezclar.**

**Guardar los reactivos en refrigeración y protegidos de la luz.**

### **SOLUCION DE REFERENCIA.**

**Pesar 25 mg de sustancia de referencia, transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y llenar a volumen con agua destilada.**

**PROCEDIMIENTO.**

Transferir por separado 4 ml de la solución de referencia y 4 ml de la solución problema a un embudo de separación y agregar a cada uno los siguientes reactivos:

4 ml de reactivo I, agitar.

3 ml de reactivo II, agitar, dejar reposar 15 min y adicionar.

3 ml de ácido acético al 10 %, agitar.

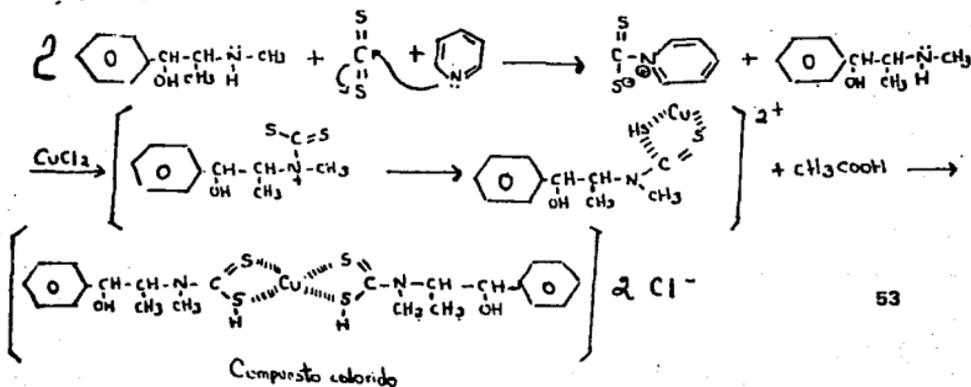
3 ml de benceno, agitar.

Dejar separar las fases, la fase acuosa se desecha y a la fase orgánica se le adicionan 10 ml de isopropanol.

De esta última fase se toma todo el volumen y se afora a 100 ml con isopropanol, leer las absorbancias tanto de la solución de referencia como de la muestra a 434 nm, utilizando como blanco isopropanol. La concentración de esta solución es de 10 mcg/ml.

Para obtener los miligramos por tableta, utilizar la misma fórmula que para clorhidrato de codeína.

**REACCION:**



## **CAPITULO III**

### **RESULTADOS**

**3.1 FORMULAS ESTADISTICAS.**

**3.2 ESPECIFICIDAD.**

**3.3 LINEARIDAD DEL SISTEMA.**

**3.4 PRECISION DEL SISTEMA.**

**3.5 LINEARIDAD DEL METODO.**

**3.6 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100 %.**

**3.7 REPRODUCIBILIDAD.**

### 3.1 FORMULAS ESTADISTICAS.

#### 1. MEDIA (x)

$$x = \frac{\Sigma X}{n}$$

#### 2. PENDIENTE DE LA CURVA (m)

$$m = \frac{n \Sigma \Sigma y - \Sigma x (\Sigma y)}{n (\Sigma x^2) - (\Sigma x)^2}$$

#### 3. INTERCEPTO (b)

$$b = \frac{y - m (\Sigma x)}{n}$$

#### 4. COEFICIENTE DE CORRELACION (r)

$$r = \frac{[n \Sigma xy - \Sigma x \Sigma y]^2}{[n \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2] [n \Sigma y^2 - (\Sigma y)^2]}$$

## 5. COEFICIENTE DE DETERMINACION ( $r^2$ )

$$r^2 = \frac{(n \sum xy - \sum x \sum y)^2}{[n \sum x^2 - (\sum x)^2] [n \sum y^2 - (\sum y)^2]}$$

## 6. DESVIACION ESTANDAR ( $D_{STD}$ )

$$D_{STD} = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

## 7. COEFICIENTE DE VARIACION (C.V)

$$CV = \frac{DE}{\bar{x}} \cdot 100$$

## 8. CAPACIDAD ANALITICA (C.A)

$$C.A. = \frac{4 DST}{\bar{y}} \cdot 100$$

## ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F. CALC.
REGRESION	$G_{LR} = 1$	$SC_R = m(Sxy) + (b) (Sy) - \frac{(Sy)^2}{n}$	$M_{CR} = SC_R$	$M_{CR} / M_{LER}$
ERROR DE REGRESION	$G_{LR} = n - 2$	$SC_{ER} = Sy^2 - m(Sxy) - (b) Sy$	$M_{CE} = SC_{ER} / G_{LER}$	
TOTAL	$G_{LT} = n - 1$	$SCT = Sy^2 - \frac{(Sy)^2}{n}$	$M_{CT} = SCT / G_{LT}$	

### 3.2 ESPECIFICIDAD.

La siguiente tabla contiene los resultados de las lecturas espectrofotométricas en la prueba de especificidad.

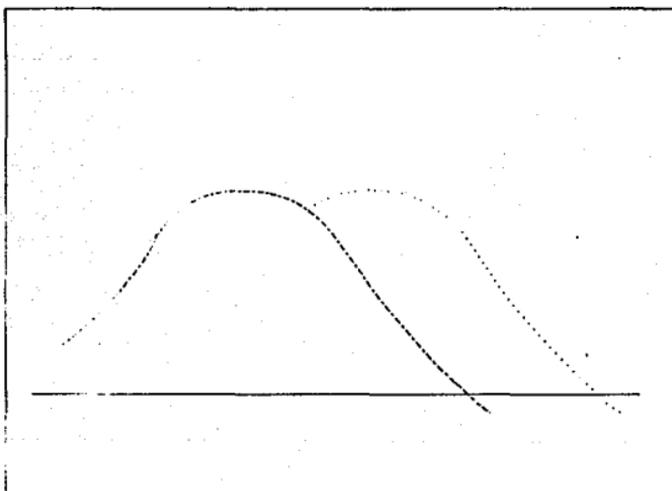
No. muestra	Cantidad de placebo (g)	ABSORBANCIA	
		Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
1	0.4961	0.005	0.004
2	0.4962	0.008	0.003
3	0.4959	0.005	0.004
4	0.4959	0.007	0.002
5	0.4962	0.008	0.003
6	0.4962	0.005	0.002
7	0.4961	0.005	0.002
8	0.4960	0.007	0.003
9	0.4961	0.008	0.004
10	0.4961	0.005	0.004
11	0.4962	0.008	0.003
12	0.4961	0.007	0.004
13	0.4960	0.007	0.003
14	0.4959	0.008	0.002
15	0.4961	0.008	0.004
16	0.4962	0.007	0.004
17	0.4960	0.005	0.003
18	0.4961	0.005	0.003
19	0.4960	0.008	0.002
20	0.4959	0.006	0.003
21	0.4961	0.005	0.002
22	0.4962	0.007	0.003
23	0.4959	0.005	0.002
24	0.4962	0.006	0.004
25	0.4960	0.006	0.003
26	0.4960	0.008	0.003
27	0.4961	0.007	0.004
28	0.4962	0.008	0.004
29	0.4959	0.008	0.002
30	0.4960	0.007	0.003

## ESPECTRO DE ABSORCION DE CLORHIDRATO DE CODEINA

REFERENCIA -----

PROBLEMA .....  
.....

PLACEBO \_\_\_\_\_



### CONDICIONES:

$\lambda$  = 434 nm

RANGO: 405 - 460 nm

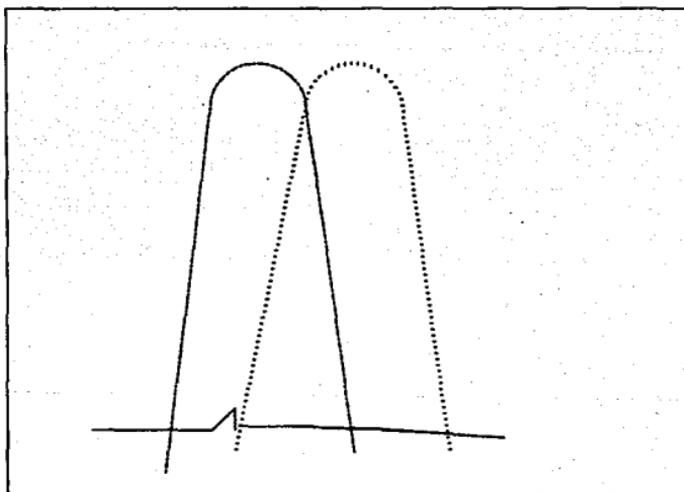
SPAN: 0.1A

VEL. CARTA: 2 in/min

VEL. LONG: 100 nm/min

## ESPECTRO DE ABSORCION DE CLORHIDRATO DE EFEDRINA

REFERENCIA -----  
PROBLEMA .....  
PLACEBO \_\_\_\_\_



### CONDICIONES:

$\lambda = 434 \text{ nm}$

RANGO: 405 - 460 nm

SPAN: 0.1A

VEL. CARTA: 2 in/min

VEL. LONG: 100 nm/min

**CRITERIO:** La respuesta medida solo deberá corresponder al principio activo y no a algún otro componente.

**CONCLUSION:** El método es específico para clorhidrato de codeína y para clorhidrato de efedrina.

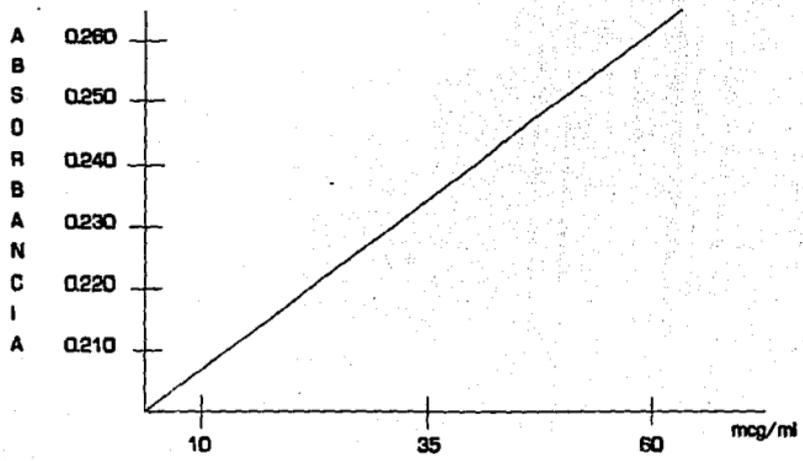
### 3.3 LINEARIDAD DEL SISTEMA.

3.3.1 La presente tabla contiene los resultados de las lecturas espectrofotométricas en la prueba de linealidad.

Concentración mcg/ml		Absorbancia	
Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina	Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
50.201	18.388	0.211	0.439
50.201	18.388	0.212	0.440
53.787	19.180	0.223	0.461
53.787	19.180	0.222	0.460
58.028	19.980	0.233	0.479
58.028	19.980	0.235	0.481
58.269	20.770	0.242	0.499
58.269	20.770	0.243	0.498
62.752	23.370	0.262	0.537
62.752	23.370	0.262	0.537

## LINEARIDAD DEL SISTEMA

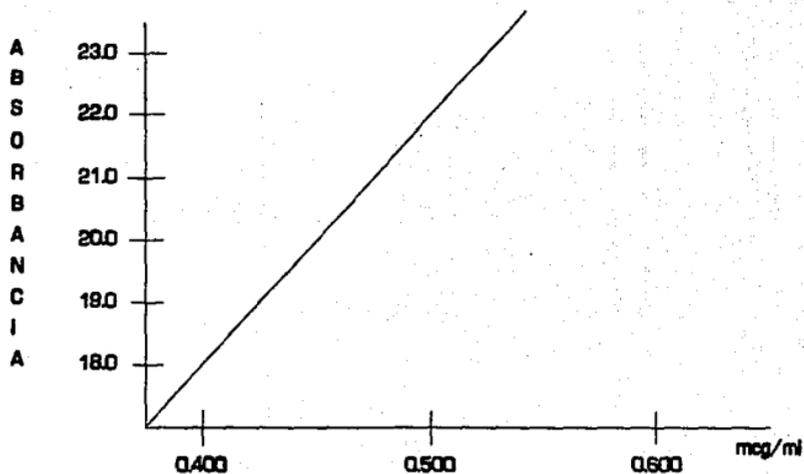
## CLORHIDRATO DE CODEINA



GRAFICA No. 1 ABSORBANCIA CONTRA CONCENTRACION

## LINEARIDAD DEL SISTEMA

## CLORHIDRATO DE EFEDRINA



GRAFICA No. 2 ABSORBANCIA CONTRA CONCENTRACION

### 3.3.2 EVALUACION DE LINEARIDAD DEL SISTEMA.

	Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
Sx	58.2074	20.1380
Sx <sup>2</sup>	317.7081	40.7341
Sy	2.3450	4.8312
Sy <sup>2</sup>	0.5528	2.3449
Sxy <sup>2</sup>	13.2538	9.7733
r	0.9988	0.9979
r <sup>2</sup>	0.9984	0.9989
m	0.0408	0.2400
b	4.9031x10 <sup>-3</sup>	-3.3016x10 <sup>-4</sup>
DER	1.5337x10 <sup>-3</sup>	4.5087x10 <sup>-3</sup>
C.V.(%)	0.6540	0.9373
n	10	10

### 3.3.3 TABLA DE ANADVA PARA CLORHIDRATO DE CODEINA.

F.V	GL	SC	M.C	F. Calc	F. Critica
r	1	2.9716x10 <sup>-3</sup>	2.9716x10 <sup>-3</sup>	46.8767	11.6
er	8	1.8820x10 <sup>-6</sup>	2.3525x10 <sup>-6</sup>		

### 3.3.4 TABLA DE ANADEVA PARA CLORHIDRATO DE EFEDRINA.

FV	GL	SC	MC	F. Calc	F. Critica
r	1	$1.0967 \times 10^{-2}$	$1.0967 \times 10^{-2}$	538.2520	11.8
er	8	$1.6301 \times 10^{-4}$	$2.0376 \times 10^{-5}$		

**CRITERIO:** Ya que  $r$  es  $>$  a 0.94,  $r^2 >$  0.98 y  $C.V \leq 1.5 \%$ , y se cumple  $F$  calculada es  $>$  a  $F$  crítica, se cumple con los criterios para linealidad del sistema para ambos activos.

**CONCLUSION:** El sistema lineal es correcto.

### 3.4 PRECISION DEL SISTEMA.

3.4.1 La presente tabla contiene los resultados de las lecturas espectrofotométricas en la prueba de precisión del sistema.

Concentración mcg/ml		Absorbancia	
Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina	Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
56.028	19.980	0.237	0.479
56.028	19.980	0.237	0.479
56.028	19.980	0.238	0.480
56.028	19.980	0.236	0.478
56.028	19.980	0.237	0.480
56.028	19.980	0.238	0.477

### 3.4.2 EVALUACION DE PRECISION DEL SISTEMA.

	Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
S <sub>y</sub>	1.4210	2.8370
S <sub>y</sub> <sup>2</sup>	0.3365	1.3757
DER	7.5277x10 <sup>-4</sup>	3.5590x10 <sup>-3</sup>
C.V.(%)	0.3178	0.7432

**CRITERIO:** Ya que el C.V.  $\leq$  1.5%, se cumple con el criterio para precisión.

**CONCLUSION:** El sistema es preciso para ambos principios activos.

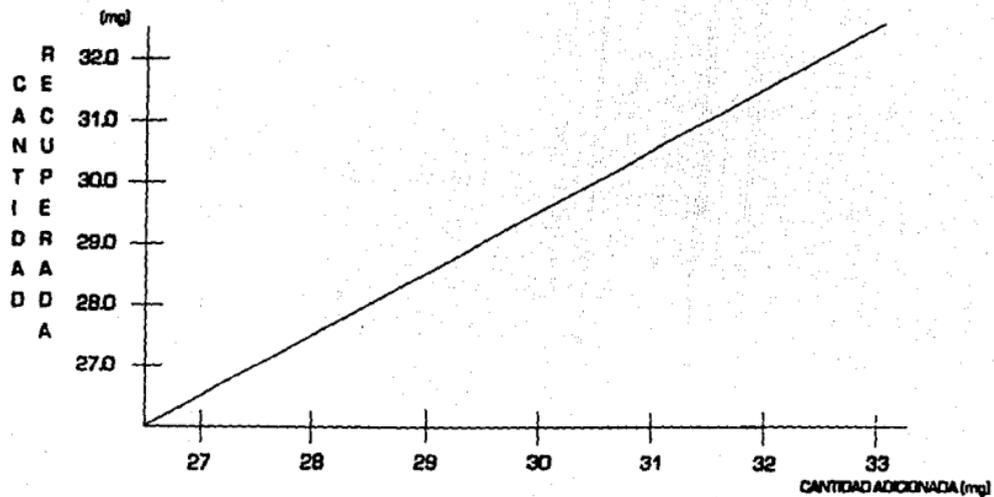
### 3.5 LINEARIDAD DEL METODO.

3.5.1 La siguiente tabla presenta la cantidad recuperada de clorhidrato de codeína.

Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro
30.946	31.013	100.218
30.946	31.013	100.218
30.946	31.013	100.218
33.156	33.236	100.243
33.156	33.088	99.795
33.156	33.088	99.785
27.830	27.858	100.101
27.830	27.858	100.101
27.830	27.858	100.101
28.735	28.726	99.969
28.735	28.728	99.969
28.735	28.858	100.382
30.946	30.844	100.114
30.946	30.844	100.114
30.946	30.862	99.731

## LINEARIDAD DEL METODO

## CLORHIDRATO DE CODEINA



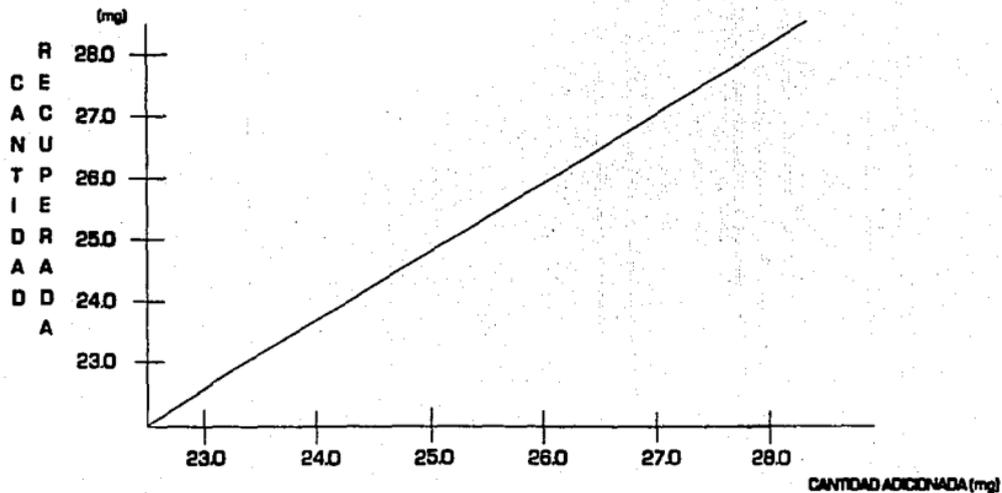
GRAFICA NO. 3 CANTIDAD RECUPERADA CONTRA CANTIDAD ADICIONADA

**3.5.2 La siguiente tabla presenta la cantidad recuperada de clorhidrato de efedrina.**

<b>Cantidad Adicionada (mg)</b>	<b>Cantidad Recuperada (mg)</b>	<b>% Recobro</b>
23.234	23.253	100.083
23.234	23.200	99.855
23.234	23.200	99.855
24.244	24.254	100.045
24.244	24.307	100.262
24.244	24.254	100.045
25.255	25.255	100.000
25.255	25.307	100.208
25.255	25.307	100.208
26.265	26.254	99.959
26.265	26.308	100.159
26.265	26.308	100.159
28.285	28.317	100.114
28.285	28.284	99.928
28.285	28.317	100.114

## LINEARIDAD DEL METODO

## CLORHIDRATO DE EFEDRINA



GRAFICA No. 4 CANTIDAD RECUPERADA CONTRA CANTIDAD ADICIONADA

### 3.5.3 EVALUACION PARA LINEARIDAD DEL METODO.

	Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
Sx	454.243	381.855
Sx <sup>2</sup>	13811.491	9768.223
Sy	454.080	382.101
Sy <sup>2</sup>	13801.715	9779.071
Sxy	13806.579	9772.638
r	0.99959	0.99985
r <sup>2</sup>	0.99979	0.99992
m	0.99500	1.00369
b	0.14120	-0.0778
DER	0.21403	0.01749
C.V.(%)	0.70879	0.06874
n	15	15

### 3.5.4 TABLA DE ANADEVA PARA CLORHIDRATO DE CODEINA.

F.V	GL	SC	MC	F. Calc	F. Critica
r	1	55.143	55.143	15982.884	9.07
er	13	0.0448	3.450X10 <sup>-3</sup>		

### 3.5.5 TABLA DE ANADEVA PARA CLORHIDRATO DE EFEDRINA.

F.V	GL	SC	M.C	F. Calc	F. Critica
r	1	45.846	45.846	44876.64	9.07
er	13	0.01322	$1.01715 \times 10^{-8}$		

**CRITERIO:** Ya que  $r > 0.99$   $r^2 > 0.98$  y  $C.V \leq 3.0\%$ , para ambos principios activos si se cumple con los criterios para la linealidad del método.

**CONCLUSION:** El método lineal es correcto.

### 3.6 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL METODO AL 100 %.

#### 3.6.1 CLORHIDRATO DE CODEINA.

Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro
27.630	27.776	100.530
27.630	27.658	100.100
27.630	27.658	100.102
27.630	27.539	99.671
27.630	27.539	99.671
27.630	27.658	100.100

#### 3.6.2 CLORHIDRATO DE EFEDRINA.

Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro
25.255	25.307	100.208
25.255	25.202	99.781
25.255	25.202	99.781
25.255	25.255	100.000
25.255	25.307	100.208
25.255	25.307	100.208

### 3.6.3 EVALUACION PARA EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL METODO AL 100 %.

	Clorhidrato de codeína	Clorhidrato de efedrina
Sy	165.829	151.5825
Sy <sup>2</sup>	4583.249	3828.5586
DER	0.08904	0.051839
C.V(%)	0.32219	0.20519
C.A(%)	1.2887	0.92077
n	6	6

**CRITERIO:** Ya que el porciento recuperado y el C.V están de acuerdo con las especificaciones, se cumple con el criterio.

**CONCLUSION:** El método es exacto y repetible.

### 3.7 REPRODUCIBILIDAD.

#### 3.7.1 CLORHIDRATO DE CODEINA.

		ANALISTA	
		% DE RECOBRO	
		1	2
D	1	100.100	100.530
		100.100	101.389
I	2	99.671	100.100
		99.671	100.100
A		100.100	100.530
		99.671	100.960

#### 3.7.2 EVALUACION.

CLORHIDRATO DE CODEINA	
Sy	332.372
Sy <sup>2</sup>	9206.174
$\bar{y}$	27.697
DER	0.1480
C.V.(%)	0.52274

**CRITERIO:** Ya que C.V < 3% si se cumple con el criterio para reproducibilidad para métodos espectrofotométricos.

**CONCLUSION:** El método analítico es reproducible.

## **CAPITULO IV**

### **4.1 ANALISIS DE RESULTADOS**

### **4.2 CONCLUSIONES**

### **BIBLIOGRAFIA**

### 3.7.3 CLORHIDRATO DE EFEDRINA.

		ANALISTA	
		% DE RECOBRO	
		1	2
D	1	100.00	100.000
		99.791	100.626
I	2	100.00	99.791
		99.582	100.208
A		100.200	100.835

### 3.7.4 EVALUACION.

CLORHIDRATO DE EFEDRINA	
Sy	303.375
Sy <sup>2</sup>	7869.784
$\bar{y}$	25.281
DER	0.08555
C.V.(%)	0.33840

**CRITERIO:** Ya que  $C.V. < 3\%$  si se cumple con el criterio para métodos espectrofotométricos.

**CONCLUSION:** El método analítico es reproducible.

#### 4.1 ANALISIS DE RESULTADOS.

Debido a que anteriormente trataron los fundamentos sobre la validación de métodos analíticos y sus definiciones básicas, así como de los componentes de la espectroscopía de absorción, me avoco al análisis de resultados y conclusiones al tema involucrado.

En el desarrollo de esta trabajo se verificó la confiabilidad del método para la forma farmacéutica de tabletas que en su fórmula llevan clorhidrato de codeína y clorhidrato de efedrina como método de control de calidad.

El primer parámetro que se estudio fue el grado de interferencia que presenta un principio activo con respecto al otro, o los mismos para con otros excipientes que puedan interferir en la respuesta por parte de los activos.

Para hacer esta determinación se efectuaron barridos en las regiones ultravioleta y visible del espectro, los resultados obtenidos muestran que no existe interferencia del placebo en la cuantificación del clorhidrato de codeína a una longitud de onda de 284 nm y tampoco para clorhidrato de efedrina a una longitud de onda de 434 nm, por consiguiente el método es específico.

La cuantificación del clorhidrato de efedrina se llevó a cabo en la región visible, desarrollando un compuesto colorido producido por la adición de los reactivos correspondientes, dando así la formación del complejo.

Como se puede observar en las tablas anteriores los resultados son aceptables, analizando las gráficas 1 y 2 se observa la tendencia lineal del sistema tanto en la

cuantificación de clorhidrato de codeína como de clorhidrato de efedrina. En ambos casos se observan resultados dentro de especificaciones.

Los métodos propuestos son precisos ya el C.V para el sistema fué de 0.0178% para clorhidrato de codeína y de 0.7432% para clorhidrato de efedrina.

Como tercer parámetro, se realizó la linealidad del método, en la cual se evaluó si el método utilizado detecta efectivamente la concentración real.

Para ambos activos se presenta una regresión cercano a uno y un C.V < 3.0% prácticamente similares a los valores teóricos por lo tanto, este método se puede considerar como una técnica adecuada para la separación y cuantificación de los activos.

Se considera que el método de medición para exactitud cumple con los criterios marcados para su aceptación y un intervalo de confianza que involucre el 100% del activo, de igual manera el método es repetible ya que cumple con los parámetros descritos anteriormente.

Así mismo el método es reproducible ya que el C.V para codeína fué de 0.52274 y para efedrina de 0.33840.

Durante el estudio, no hubo dificultad para la determinación de cada uno de los activos y no fue necesario verificar incidencia de errores sistemáticos o aleatorias ya que se obtuvo en forma constante los valores esperados.

Lo que desarrolló un sistema de control efectivo para determinar posibles fuentes de error.

#### **4.2 CONCLUSIONES:**

De los resultados obtenidos durante la validación del método se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1.- Para la linealidad y precisión del sistema, se puede apreciar por las gráficas y resultados obtenidos, que la respuesta es prácticamente lineal en este intervalo de concentraciones, cumpliendo con la ecuación de una línea recta, el factor de correlación es próximo a la unidad y la ordenada al origen se encuentra muy cercana a cero, el sistema es preciso ya que se obtuvo un C.V menor al 1.5%

2.- El método demostró ser exacto, preciso, reproducible y lineal, ya que cumplió con los criterios establecidos de antemano.

3.- El método demostró ser específico, ya que se tiene una buena separación entre el excipiente y el principio activo.

4.- El método es confiable para el análisis rutinario del producto terminado.

Al tener un método validado, junto con la calibración de los aparatos se asegura los sistemas de control de cualquier producto, para que tanto el consumidor como el profesional de la química tengan un alto nivel de confianza en los productos que se elaboran.

## DISTRIBUCION t DE STUDENT

df	t	t	t	t	t
	.90	.95	.975	.99	.995
1	3.078	6.3138	12.706	31.821	63.657
2	1.886	2.9200	4.3027	6.965	9.9248
3	1.638	2.3534	3.1825	4.541	5.8409
4	1.533	2.1318	2.7764	3.747	4.6041
5	1.476	2.0150	2.5706	3.365	4.0321
6	1.440	1.9432	2.4469	3.143	3.7074
7	1.415	1.8946	2.3646	2.998	3.4995
8	1.397	1.8595	2.3060	2.896	3.3554
9	1.383	1.8331	2.2622	2.821	3.2498
10	1.372	1.8125	2.2261	2.764	3.1693
11	1.363	1.7959	2.2010	2.718	3.1058
12	1.356	1.7823	2.1788	2.681	3.0545
13	1.350	1.7709	2.1604	2.650	3.0123
14	1.345	1.7613	2.1448	2.624	2.9768
15	1.341	1.7530	2.1315	2.602	2.9467
16	1.337	1.7459	2.1199	2.583	2.9208
17	1.333	1.7396	2.1098	2.567	2.8982
18	1.330	1.7341	2.1009	2.552	2.8784
19	1.328	1.7291	2.0930	2.539	2.8609
20	1.325	1.7247	2.0860	2.528	2.8453
21	1.323	1.7207	2.0796	2.518	2.8314
22	1.321	1.7171	2.0739	2.508	2.8188
23	1.319	1.7139	2.0687	2.500	2.8073
24	1.318	1.7109	2.0639	2.492	2.7969
25	1.316	1.7081	2.0595	2.485	2.7874
26	1.315	1.7056	2.0555	2.479	2.7787
27	1.314	1.7033	2.0518	2.473	2.7707
28	1.313	1.7011	2.0484	2.467	2.7633
29	1.311	1.6991	2.0452	2.462	2.7564
30	1.310	1.6973	2.0423	2.457	2.7500
35	1.3062	1.6896	2.0301	2.438	2.7239
40	1.3021	1.6839	2.0211	2.423	2.7045
45	1.3007	1.6794	2.0141	2.412	2.6896

F<sub>1</sub>

g.l. del numerador

DISTRIBUCION DE FISHER	g.l. del denominador	g.l. del numerador								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	.100	3.46	3.11	2.92	2.81	2.73	2.67	2.62	2.59	2.56
	.050	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
	.025	7.57	6.06	5.42	5.05	4.82	4.65	4.53	4.43	4.36
	.010	11.26	8.65	7.59	7.01	6.63	6.37	6.18	6.03	5.91
	.005	14.49	11.04	9.60	8.81	8.30	7.95	7.69	7.50	7.34
10	.100	3.36	3.01	2.81	2.69	2.61	2.55	2.51	2.47	2.44
	.050	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
	.025	7.21	5.71	5.08	4.72	4.48	4.32	4.20	4.10	4.03
	.010	10.56	8.02	6.99	6.42	6.06	5.80	5.61	5.47	5.35
	.005	12.61	10.11	8.72	7.96	7.47	7.13	6.88	6.69	6.54
11	.100	3.29	2.92	2.73	2.61	2.52	2.46	2.41	2.38	2.35
	.050	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
	.025	6.91	5.46	4.83	4.47	4.24	4.07	3.95	3.85	3.78
	.010	10.03	7.56	6.55	5.99	5.64	5.39	5.20	5.06	4.94
	.005	12.53	9.43	8.03	7.34	6.87	6.54	6.30	6.12	5.97
12	.100	3.23	2.86	2.66	2.54	2.45	2.39	2.34	2.30	2.27
	.050	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
	.025	6.72	5.26	4.63	4.28	4.04	3.88	3.76	3.66	3.59
	.010	9.65	7.21	6.22	5.67	5.32	5.07	4.89	4.74	4.63
	.005	12.23	8.91	7.60	6.88	6.42	6.10	5.86	5.69	5.54
13	.100	3.18	2.81	2.61	2.48	2.39	2.33	2.28	2.24	2.21
	.050	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
	.025	6.55	5.10	4.47	4.12	3.89	3.73	3.61	3.51	3.44
	.010	9.33	6.93	5.95	5.41	5.06	4.82	4.64	4.50	4.39
	.005	11.75	8.51	7.23	6.52	6.07	5.76	5.52	5.35	5.20
14	.100	3.14	2.76	2.56	2.43	2.35	2.28	2.23	2.19	2.16
	.050	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
	.025	6.41	4.97	4.35	4.00	3.77	3.60	3.48	3.39	3.31
	.010	9.02	6.70	5.74	5.21	4.86	4.62	4.44	4.30	4.19
	.005	11.37	8.19	6.93	6.23	5.79	5.48	5.25	5.08	4.94
15	.100	3.10	2.73	2.52	2.39	2.31	2.24	2.19	2.15	2.12
	.050	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
	.025	6.33	4.86	4.24	3.89	3.66	3.50	3.38	3.29	3.21
	.010	8.94	6.51	5.56	5.02	4.67	4.46	4.28	4.14	4.03
	.005	11.16	7.95	6.68	6.01	5.56	5.24	5.03	4.86	4.72

## **BIBLIOGRAFIA.**

**1. Beckett A. H. Stenlake J. B.**

**Practical Pharmaceutical Chemistry.**

**Part two 2nd edition.**

**The Atone Press, London (1970).**

**2. British Pharmacopoeia.**

**Vol. 1 London Majestys Statronery Office (1980).**

**3. Cipam, Guia de Procedimientos Adecuados de Laboratorio.**

**Análítica Monografía Técnica N° 2 México (1989).**

**4. Cipam, Guia de Prácticas de Manufactura Farmacéutica.**

**Ed. N° 3 (1989).**

**5. Connors. K. A. Curso de Análisis Farmacéutico.**

**2° Edición. Reverte, S.A España (1981).**

**6. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.**

**4° Edición.**

- 7. Florey K, et al Analytical profiles of drugs substances.**  
**Vol. 15. Academic Press. Inc U.S.A (1986).**
  
- 8. Crodman y Gilman.**  
**Las Bases Farmacológicas de la terapéutica.**  
**6ª Edición, Médica panamericana (1988).**
  
- 9. Hidalgo N.M del C.**  
**Farmacía Química, Editorial Alhambra (1969).**
  
- 10. Jenkins G.L; Knevel A.m.**  
**Quantitative Pharmaceutical Chemistry.**  
**6ª Edition Mc Graw Hill Book (1967).**
  
- 11. Manual de Farmacología Clínica.**  
**Dr. Frederik H. Meyer.**  
**3ª Edición; Editorial El Manual Moderno (1977).**
  
- 12. Martindale. The extrapharmacopoeia.**  
**27th Edition. The Pharmaceutical Press London (1977).**

**13. Requisitos Minimos Para la validación de Métodos Analíticos.**

**Colegio Nacional de Química Farmacéuticos Biólogos.**

**México. Graciela Aguilar y Colaboradores.**

**14. The Merck Index.**

**ninth Edition, Merck and Co (1976).**

**15. The National Formulary.**

**Thirteenth Edition.**

**American Pharmaceutical Association.**

**16. The Pharmaceutical Codex Incorporating the British.**

**Pharmaceutical Codex. Eleventh Edition.**

**the Pharmaceuticas Press London (1979).**

**17. U.S.P XX.**

**The United States.**

**Pharmacopeia; Fifteenth Edition (1980).**

**18. Younkeen W. Heber.**

**Tratado de Farmacognosia.**

**Editorial Atlante (1986).**