



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

"COMPARACION DE METODOS PARA
VALORACION DE SALICILAMIDA EN
TABLETAS Y CAPSULAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A :

OLDA GOMEZ REYES

MEXICO, D. F. ?

1980

M-21674



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado originalmente según el tema.

Presidente	Prof.	<u>Etelvina Medrano de Jaimes</u>
Vocal	"	<u>Mario Miranda Castro</u>
Secretario	"	<u>Alfredo Garzon Serra</u>
1er. Suplente	"	<u>Andres Zufiga Padilla</u>
2do. Suplente	"	<u>Hector J. Jara Farjeat</u>

Lugar donde se desarrolló el tema. Dirección
General de Laboratorios en Salud Pública.

Sustentante. Olda Gómez Reyes .

Asesor del tema. Etelvina Medrano de Jaimes .

Supervisor técnico. Elsa Cruz Sánchez .

A quien es Principio y

Fin de Todo "DIOS".

Hoy la tierra y cielos me sonrien

Hoy llega al fondo de mi alma el sol,

Hoy culmina una etapa en mi vida

Hoy creo en DIOS.

Con todo cariño, admiración
y respeto a los Profesores
que integran el H. Jurado.

Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes.

Q.F.B. Mario Miranda Castro.

Q.F.B. Alfredo Garzon Serra.

Q.F.B. Andres Añiga Padilla.

Q.F.B. Hector J. Jara Parjeat.

De una manera especial
a la maestra Etelvina
Medrano de Jaimes.

Con agradecimiento al C. Q.B.P.
Gonzalo Alonso Colmenares.
Director General de Dirección
Gral. de Lab. de Salud Pública.
Por haber permitido llevar a
cabo la parte práctica de este
trabajo.

Agradezco la supervisión
y colaboración de la Srit.
Q.F.B. Elsa Cruz Sanchez.
Jefe de la sección de espe-
cialidades farmacéuticas. Y
al personal que con ella labora.

A la memoria y recuerdo
de mis padres D.D.P.D.
Pascual Gómez Santes
Crispina Reyes Alvarado
Sus enseñanzas y ejemplos,
son guía y luz en mi camino

Si tienes padres todavía,
da gracias al señor que
te ama tanto, no todos
tienen dicha tan grande
ni placer tan santo.

A mis hermanos: Oscar, Orlando,
Pascual y Eugenio. Por la ayuda
moral y material que siempre me
han brindado. Por la confianza
y cariño que me tienen.

Que su unión en el trabajo y
su rectitud sean perdurables y
ejemplo para sus hijos.

La vida es una lucha,
cuando has llegado y/o
vencido, adviertes un gran
vacío, entonces debes emprender
y crearte nuevas metas.

Con afecto a toda mi familia.

A mis sobrinos : Orlando,
Saraid, Oscar y Saul. Por su
cariño y amor que me brindan
y que son correspondidos.

No pidas mas de lo que te puedan dar.
Enseña a los demas con el ejemplo de
lo que hagas, aunque no lo digas. Pero
no digas lo que nunca hagas.

Cuando estes equivocado admitelo, asi
crecera mi opinion que yo tengo de ti.

No cambies de opinion, sobre lo que
debes hacer, decidete y manten esa desision.

No pierdas la fe en lo que dices,
has las cosas rapido y con gusto, se
cordial y amable con todos.

Cumple tus promesas, estudia, lucha
y veras el triunfo.

A ti, que has sabido inspirar
el sentimiento mas noble que
tiene el hombre.

El que no ha sabido inspirar
Amor a nadie, no tiene nada
que hacer en esta vida.

El Amor nunca deja de ser.

A mi Facultad de Química,
a los maestros y compañeros.

La cabeza de un fósforo encendido
arroja cientos de partículas, y cada
una se aleja de sus semejantes. Cada
una era un mundo separado, el total
era el universo. Y el universo murió
cuando la llama se extinguió.

Somos sólo un fósforo usado ?

Estamos aquí viviendo nuestras
alegrías y penas, pensando que este
es un mundo sin fin.

A mis maestras, compañeras
y alumnas de los costureros
comunales. Que no olvido y
siempre recuerdo.

La finalidad de la Enseñanza Superior
es la de capacitar a la mente para pensar.
Por tal razón resulta inapreciable.

Con cariño a mi maestra
Aurora Ibarra de González.

I N D I C E

Capítulo	1	INTRODUCCION
"	2	OBJETIVO
"	3	GENERACIONES
"	4	PARTE EXPERIMENTAL
"	5	RESULTADOS
"	6	COMENTARIOS Y CONCLUSIONES
"	7	BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I:

INTRODUCCION

Introducción .

Los polifármacos, son por las farmacéuticas, que contienen mas de un principio activo en su formulación.

Las dificultades que se encuentran para el análisis de cada una de las sustancias, provienen de la complejidad y variabilidad de la composición del polifarmaco.

Es frecuente que no se encuentre en la bibliografía un camino claro y recto a seguir, de este modo, se modifican procedimientos existentes para tener en cuenta su composición, o bien, debe seguirse un nuevo método.

La espectrofotometría ha contribuido a simplificar muchos problemas en el análisis de fármacos. Generalmente, el análisis es mas rápido, una vez que se ha establecido el método, a no ser que se requiera de un tratamiento previo para eliminar interferencias.

Para emprender un análisis espectrofotométrico, es necesario escoger un conjunto de condiciones de trabajo y deben conocerse los efectos de las variables.

La salicilamida se utiliza como analgésico, antipirético y antirreumático (17), (18), en combinación con otros principios activos.

Las formas farmacéuticas mas comunes en que se encuentra esta sustancia son: Tabletas, cápsulas, grageas y suspensión oral.

La salicilamida se valora por titulación no acuosa con solución 0.1 N de metóxido de sodio (1). También se puede valorar con bromo. (2)

Estas determinaciones son adecuadas para la salicilamida en forma pura, pero en presencia de otros constituyentes, se requiere de su separación para que las demás sustancias no interfirieran en su valoración.

La salicilamida se puede valorar también por métodos espectrofotométricos. (3)

En la bibliografía (4), (5), (6), (7) y (8), se describen métodos espectrofotométricos para la valoración de algunos polifarmacos en los cuales se encuentra la salicilamida. En estas técnicas no se requiere la separación de los componentes.

C A P I T U L O 2 :

O B J E T I V O

Objetivo.

El objetivo de este trabajo, es valorar la salicilamida en tabletas (que contienen: prednisona, fenilbutazona, ácido ascórbico, carisoprofol, oxifenilbutazona, indometacina y salicilamida), y en cápsulas (conteniendo además de salicilamida: cafeína, fenacetina, ácido ascórbico, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilpropanolamina y clorhidrato de amantadina), por un método espectrofotométrico, sin necesidad de separarla de las demás sustancias con las cuales se encuentra mezclada.

El método propuesto, se compara con un método colorimétrico y por titulación no acuosa. Se hace un análisis estadístico para determinar la confiabilidad y reproducibilidad del método.

C A P I T U L O 3 :

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

3.- Monografía de la salicilamida.

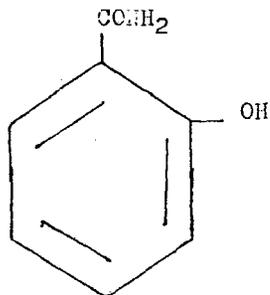
- a) Nombre químico y sinónimos
- b) Fórmula desarrollada
- c) Fórmula condensada
- d) Composición en porcentaje
- e) Peso molecular
- f) Descripción
- g) Solubilidad
- h) Temperatura de fusión
- i) Ensayos de identidad
- j) Ensayos de pureza
- k) Valoración
- l) Extracción
- m) Absorción
- n) Cromatografía
- ñ) Usos
- o) Dosis usual

- p) Farmacodinamia
- q) Metabolismo
- r) Absorción y destino
- s) Conjugación
- t) Toxicología
- u) Acción
- v) Estudios
- w) Afinidad con los salicilatos
- x) Métodos de obtención
- y) Formas dosificadas

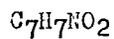
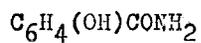
Generalidades.3.- Monografía de la salicilamida.a) .- Hombres químicos y sinónimos. (14), (17), (18)

Salicilamida	Salamide
O-hidroxibenzamida	Salicim
2-hidroxibenzamida	Salide
Amid-sal	Salamid
Algiamida	Samid
Algomon	Salirin
Benesal	Salrin
Cisal	Salymid
Dolamide	Salizen
Liquiprin	Salizell
Novocyl	Urtosal
Gramid	
Ponithal	
Kuralgon	

b) Fórmula desarrollada. (1), (3), (17)



c) Fórmula condensada. (17), (19)



d) Composición en porcentaje. (19)

C 61.31 %

H 5.15 %

O 23.33 %

N 10.21 %

e) Peso molecular. (17), (19)

137.13

f) Descripción. (1), (17), (19)

La salicilamida es un polvo cristalino, de color blanco o ligeramente rosado, casi inodoro, de sabor ligeramente amargo, deja una sensación de calor sobre la lengua.

Debe contener no menos de 98 % ni más de 102 % de $C_7H_7NO_2$ calculada sobre base seca.

g) Solubilidad. (1), (13), (18)

Solubilidad en agua a -----	30°C -----	0.2 %	
	a -----	47°C -----	0.8 %
Solubilidad en glicerol a -----	5°C -----	2.0 %	
	a -----	39°C -----	5.0 %
	a -----	60°C -----	10.0 %
Solubilidad en propilenglicol a --	5°C -----	10.0 %	

Un gramo de salicilamida se disuelve en :

500 ml de agua

15 ml de alcohol

100 ml de cloroformo

35 ml de éter

20 ml de propilenglicol

Es muy soluble en soluciones alcalinas.

h) Temperatura de fusión. (1)

139°C - 142°C

i) Ensayos de identidad. (1), (17)

i.1) Disolver aproximadamente 100 mg de salicilamida en 5 ml de alcohol y añadir algunas gotas de S.R. de cloruro férrico, debe desarrollar un color violeta.

i.2) Disolver aproximadamente 200 mg de salicilamida en 5 ml de alcohol y diluir a 20 ml con agua y añadir lentamente y con agitación S.R. de bromo, hasta que persista un color amarillo. Se deja la mezcla en reposo a temperatura ambiente, se filtra el precipitado, se lava con agua y se recristaliza con alcohol diluido uno a uno. Se filtra y se secan los cristales

Obtenidos en un desecador al vacío sobre pentóxido de fósforo.
Deben fundir a 183°C - 185°C .

J) Ensayos de pureza . (17)

j.1) Humedad. No mas de 0.5 % , determinada por Karl
Fischer.

j.2) Residuo a la ignición. No mas de 0.05 % .

j.3) Acido libre. Disolver 1 g en 19 ml de agua hirviendo
y se filtra, añadir a 10 ml del filtrado 2 gotas de S.I.V. de
azul de bromotimol, y 0.15 ml de solución 0.1 N de NaOH. Debe
aparecer una coloración azul.

j.4) Compuestos de hierro, fenol y compuestos coloridos.
Se disuelven aproximadamente 0.5 g de salicilamida en 5 ml de
una solución concentrada de NaOH y 5 ml de agua. La solución
debe ser clara, incolora o casi incolora e inodora.

K) Valoración . (1), (2), (3)

k.1) se pesan aproximadamente y con exactitud, 500 mg de

Salicilamida y se colocan en un matraz de 100 ml, se añaden 30 ml de dimetilformamida recién neutralizada y unas gotas de S. I.V. de azul de timol. El matraz se coloca sobre un agitador magnético, se tapa con un tapón adecuado que contenga una sola perforación para introducir la punza de la bureta. Se titula con una solución 0.1 N de metóxido de sodio recién valorado, hasta obtener en el punto final una coloración azul, de la misma intensidad que la obtenida en la valoración del metóxido de sodio. (1)

Cada ml de solución 0.1 N de metóxido de sodio es equivalente a 131.71 mg de salicilamida.

k.2) Se pesan aproximadamente 350 mg de salicilamida, se colocan en un matraz volumétrico de 100 ml, se disuelven con 10 ml de S.R. de NaOH, se lleva a volumen con agua y se mezcla. De esta solución se miden 20 ml, se depositan en un matraz de 250 ml, se añaden 30 ml de solución 0.1N de bromato de potasio, 1 g de bromuro de potasio y 15 ml de S.R. de ácido sulfúrico. Se tapa el matraz y se deja reposar en la obscuridad 20 min., se añaden 5 ml de cloroformo, 10 ml de solución al 10 % de yoduro de potasio y se valora con solución 0.1 N de tiosulfato de sodio, utilizando almidón como indicador. (2)

k.3) La salicilamida se puede valorar como el ácido acetilsalicílico, por métodos espectrofotométricos. (3)

l) Extracción. (3)

La salicilamida, se extrae con éter de la orina acidificada, pero no puede ser extraída del éter en solución acuosa de bicarbonato de sodio, sin embargo, es extraída con una solución al 3 % de NaOH, de la cual puede ser extraída con éter hasta que la fase acuosa se acidifique.

m) Absorción. (3)

La salicilamida absorbe al ultravioleta en :

m.1) Etanol. Presenta 2 máximos de absorción:

$$235 \text{ nm} \quad \left(E_{1 \text{ cm}}^{1 \%} = 546 \right)$$

$$302 \text{ nm} \quad \left(E_{1 \text{ cm}}^{1 \%} = 295 \right)$$

m.2) En solución 0.1 N de NaOH. La salicilamida presenta 2 máximos:

$$242 \text{ nm} \quad \left(E_{1 \text{ cm}}^{1 \%} = 536 \right)$$

328 nm ($E_1^{1\%} = 432$)

n) Cromatografía. (3)

n.1) Cromatografía en papel.

Papel : Whatman # 1

Muestra : Se disuelve el extracto en una pequeña cantidad de acetona.

Solvente : Solución de amoníaco concentrado, n-butanol, agua (33:100:66).

Equilibrio : Ninguno.

Desarrollo : Descendente, hasta que el disolvente avance 15 cm.

Localización : Se examina con luz ultravioleta, a 254 nm, se localiza una fluorescencia azul brillante.

Rf : 0.45

Cromatografía en papel. Otro sistema.

Papel : Whatman # 1 ó # 2, La hoja de 17 cm por 19 cm, se impregna por inmersión con una solución al 10 % de tributirín en acetona y se seca al aire.

Muestra : 5 ml de una solución al 1% en etanol o en cloroformo.

Solvente : Buffer de fosfatos pH 7.4

Equilibrio : El vaso de precipitado que contiene el solvente, se mantiene en una estufa controlada con termostato, a una temperatura de -- 36°C por 15 minutos.

Desarrollo : Igual al sistema anterior.

Localización : Igual al sistema anterior.

Rf : 0.87

n.2) Cromatografía de gas.

Columna : 10 % Apiezon L de maya 80 - 100. Chromosorb
AWHMOS.

Temperatura de la columna : 210°C

Gas acarreador : Argón o nitrógeno.

Flujo del gas : 50 ml por minuto.

Detector : Detector de ionización de flama de hidrógeno,
50 ml por min. Flujo de aire 300 ml por min.

Tiempo de retención : 1.04

ii) Usos. (17), (18)

- . Analgésico
- . Antipirético
- . Antirreumático

En combinación con otros principios activos.

Recientemente, se utiliza como sustituto de la aspirina (15) y de los salicilatos, sobre todo cuando hay hipersensibilidad a estos.

o) Dosis usual. (11), (17), (18).

Como analgésico o antipirético. La dosis oral es de 200 mg a 1 g tres veces al día.

Como antirreumático. La dosis es de 1 a 2 g, cada 4 horas, durante 3 a 6 días.

De preferencia debe tomarse después de las comidas y con líquidos para evitar irritaciones gástricas. Por lo tanto, la dosis es limitada por la intolerancia gástrica.

La dosis diaria oral para niños es de 65 mg/Kg de peso subdividida en 6 porciones.

p) Farmacodinamia. (6)

La salicilamida tiene un efecto ligeramente más rápido

Y profundo que la aspirina.

Tiene la misma efectividad antirreumática que el salicilato de sodio y un efecto analgésico bueno, teniendo la ventaja de que las reacciones secundarias son mínimas.

q) Metabolismo . (10), (18)

Su metabolismo difiere de otros derivados del ácido salicílico y no es hidrolizado a ácido salicílico.

Su excreción es mas rápida y es posible que a esto deba su baja toxicidad, pero es difícil alcanzar altos niveles hemáticos.

La salicilamida es metabolizada en el hombre principalmente por la formación de glucuronido y sulfato conjugado.

Se han encontrado metabolitos libres en la orina, un glucuronido conjugado de salicilamida, un sulfato conjugado de salicilamida y un glucuronido conjugado de gentisamida.

Los niveles mas altos se alcanzan entre 1/2 y 1 hora, despues de la administración oral.

r) Absorción y destino . (18)

La salicilamida se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y se distribuye en todos los tejidos del cuerpo, pero no se une en forma apreciable a las proteínas del plasma. Se elimina en grandes cantidades por la orina, principalmente como sus conjugados glucuronido y sulfato.

Es posible, que su baja toxicidad se deba a que se absorbe y distribuye fácilmente. Se conjuga y excreta rápidamente.

Por lo tanto, es difícil alcanzar altos niveles hemáticos y su acción es rápida y de corta duración. (13)

s) Conjugación .

La salicilamida se conjuga en la mucosa intestinal después de la administración oral en su forma activa.

Se dan dosis suficientemente grandes (1.3 a 1.5 g), para saturar el mecanismo de conjugación, se eleva el nivel sanguíneo y el peligro potencial de toxicidad se incrementa significativamente. Si bien, la salicilamida tiene efectos despreciables centrales en algunos animales, no hay evidencias de que actúe en forma similar en humanos.

t) Toxicología . (13), (14), (17)

La dosis letal media (DL_{50}) , en ratas es de 5.9 mg/20 g.

La dosis letal única en ratas es aproximadamente la misma que con aspirina (2 g/kg), pero la toxicidad crónica de la salicilamida es menor.

En conejos, la aplicación intramuscular de una solución al 20 % de salicilamida no presenta cambios macroscópicos ni histológicos de los tejidos. No aparecen irritaciones locales en ningún caso.

Los síntomas tóxicos principales que se observaron después de la aplicación de dosis grandes de salicilamida son : vértigo, somnolencia, náuseas, acedia y dolores epigástricos.

Efectos de mareos, somnolencia e irritaciones gastrointestinales, se presentan aproximadamente en el 10 % de pacientes (13). La incidencia de efectos adversos, parece ser más bajo con salicilamida que con aspirina. (11)

Los pacientes alérgicos a la aspirina, aparentemente no son sensibles a la salicilamida. (13)

La toxicidad general de la salicilamida en el hombre, es relativamente baja y en algunos casos, se han tolerado hasta 20 g al día.

u) Acción . (1), (10)

La acción antipirética es rápida y eficaz en pacientes febriles. Se aumenta la disipación de calor del cuerpo através de una movilización de agua y, por lo consiguiente, una dilución de la sangre, esto excita la sudoración provocando una dilatación cutánea. Esto no ocurre cuando la temperatura del paciente es normal.

La regulación normal de la temperatura del organismo necesita un equilibrio delicado entre la producción y la pérdida de calor. Se considera que tanto la acción analgésica como la antipirética se localizan en la región hipotalámica del cerebro. Esta región desempeña un papel importante e indispensable en la regulación de los mecanismos periféricos de la producción y la pérdida del calor corporal.

v) Estudios . (11), (13), (14) (16)

Muchas sustancias afines y no afines a salicilatos y sus metabolitos, se han sintetizado y probado, pero pocas se han ensayado en clinica. La salicilamida ha mostrado suficiente utilidad para recibir la aceptación oficial. (14)

La eficacia de la salicilamida esta en discusión, sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antirreumáticas, no han sido bien esclarecidas. (11), (13)

Experiencias con el fármaco a igualdad de dosis, indican que es menos efectiva que la aspirina y el acetaminofen, como analgésico y antipirético. (16)

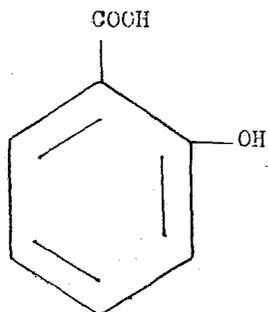
v) Afinidad con los salicilatos. (11), (13), (14)

La salicilamida es la amida del ácido salicílico. (1)

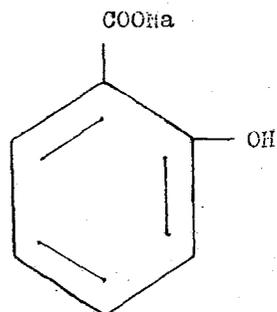
En un sentido estricto, la salicilamida no es un salicilato, pero se incluye como sustancia afin. (11), (13)

Los salicilatos producen sus efectos típicos por su contenido de ácido salicílico, las sustituciones que se hagan en el grupo carboxilo ó en el hidroxilo, sirven para modificar su potencia y toxicidad, la posición "orto" del OH es una característica importante para la acción del salicilato. (14)

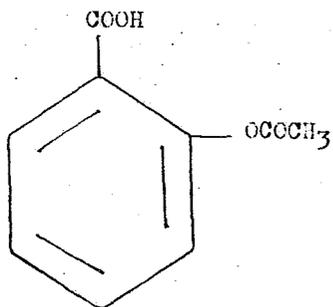
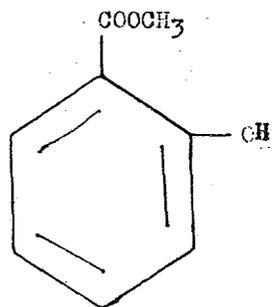
A continuación, se ilustran las fórmulas estructurales de los salicilatos y de la salicilamida.



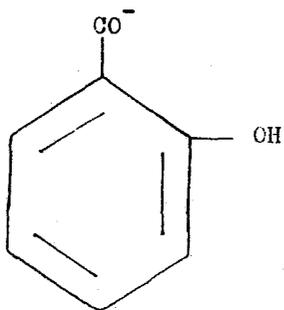
Ac. salicílico



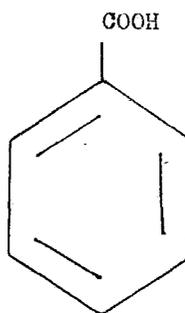
Salicilato de sodio

Ac. acetilsalicílico
o aspirina

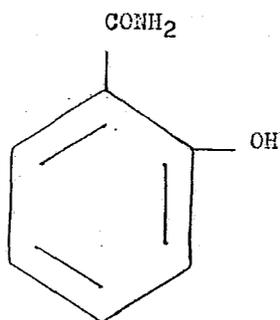
Salicilato de metilo



Radical salicilo



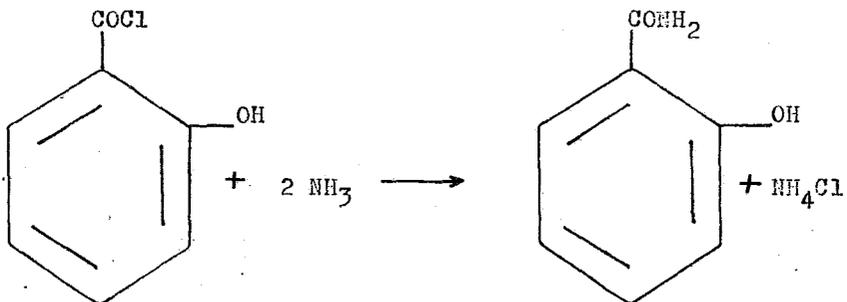
Ac. benzoico



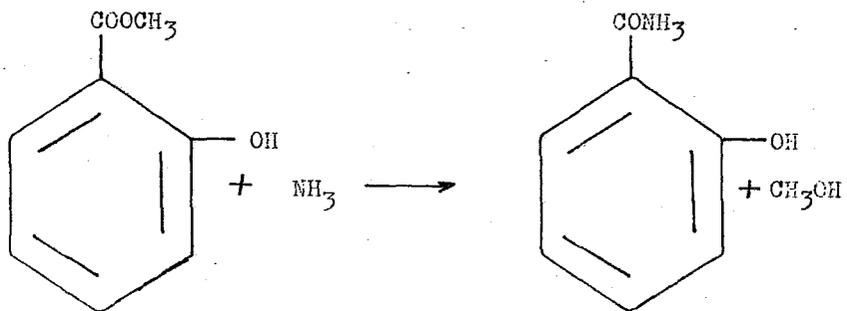
Salicilamida

x) Obtención de la salicilamida . (10), (13)

x.1) Por reacción entre el cloruro de salicililo y el amonaco. (10)



x.2) Por amoniólisis del salicilato de metilo, a presión y en presencia de sulfato de amonio. (10), (13)



y) Formas dosificadas . (11), (13), (18)

Las formas farmacéuticas mas comunes en que se encuentra esta sustancia son :

- . Tabletas
- . Cápsulas
- . Grageas

La dosis usual, en estas formas farmacéuticas es de 200 y 300 mg.

. Suspensión oral . Fórmula no específica. pH entre 5 y 7 . Dosis usual 65 mg en 1 ml.

CAPITULO 4 :

PARTE EXPERIMENTAL

- a) Resumen.
- b) Formulaciones que se analizan.
- c) Técnica del método espectrorotométrico.
- d) Técnica del método comparativo.
- e) Determinación espectrorotométrica de salicilamida en forma pura.
- i) Parte experimental del grupo I.
- g) Parte experimental del grupo II.
- h) Parte experimental del grupo III.

Parte experimental.

a) Resumen.

Se analizaron 7 formulaciones, tabletas (A, B, C, D) y cápsulas (E, F, G), reunidas en 3 grupos: I, II, III . (Pag. 26, 27).

La salicilamida se valoró por un método espectrofotométrico. En el grupo I y II, se utilizó como disolvente cloroformo, la absorbancia se determinó a 310 nm y a una concentración de 16 mcg/ml. En el grupo III, se utilizó como disolvente solución 0.1 N de NaOH, la absorbancia se determinó a 330 nm y a una concentración de 8 mcg/ml.

En los 3 grupos, la salicilamida se valoró por un método colorimétrico, utilizando el reactivo de Trinder (pag. 30), y por un método volumétrico, utilizando solución 0.1N de metóxido de sodio. (Pag. 32)

Con los resultados obtenidos, se hace una evaluación estadística para determinar el método más adecuado.

Experimentalmente, se determinó la concentración en la cual la salicilamida en forma pura presenta un valor de absorbancia entre 0.3 y 0.7 , a la longitud de onda propuesta (pag. 10 ; bibl. (4)), utilizando 3 disolventes: etanol, solución 0.1 N de NaOH y cloroformo. El espectro de absorción se corrió en el intervalo del ultravioleta, de 210 a 360 nm. (Gráf. # 1, 2 y 3)

Las tabletas del grupo I y II contienen: Prednisolona, tenilbutazona, ácido ascórbico, carisoprodol, oxitienilbutazona, indometacina y salicilamida.

Para anticiparse a las posibles interferencias procedentes de las interacciones entre componentes, se hizo una determinación espectrofotométrica de cada una de las sustancias que se encuentran en la formulación. El espectro de absorción se corrió de 260 a 360 nm, se utilizó como disolvente cloroformo. Se encontró que : algunas sustancias son insolubles en el disolvente utilizado y al filtrarse se eliminan; otras, no absorben a la longitud de onda donde la salicilamida presenta el máximo de absorbancia. En otro caso, la tenilbutazona e indometacina, presentan una absorbancia mínima, y esta interferencia puede ser reducida o anulada, con la utilización de un estándar reconstituido, o con un factor de corrección.

El grupo III, además de salicilamida contiene: cafeína, fenacetina, ácido ascórbico, maleato de clorteniramina, clorhidrato de fenilpropanolamina y clorhidrato de amantadina.

En este grupo, se hizo también una determinación espectrofotométrica de cada una de las sustancias que se encuentran en la formulación, en este caso, se utilizó solución 0.1 N de NaOH. Se corrió el espectro de absorción de 220 a 360 nm.

Se determinó que, estos componentes no interfieren en la valoración de la salicilamida. Además, la absorbancia de la salicilamida es lo suficientemente alta, y estas sustancias, no absorben a esa longitud de onda.

b) Formulaciones. (20)

Se analizaron 7 formulaciones. Tabletas (A, B, C, D) y cápsulas (E, F, G), reunidas en 3 grupos.

Grupo I

	Tabl. A	Tabl. B
Salicilamida	300.00 mg	300.00 mg
Prednisolona	0.75 "	0.75 "
Fenilbutazona	50.00 "	50.00 "
Ac. ascórbico	200.00 "	200.00 "
Carisoprodol	_____	150.00 "
Excip. c.b.p.	1 tabl.	1 tabl.

Grupo II

	Tabl. C	Tabl. D
Salicilamida	250.00 mg	300.00 mg
Carisoprodol	200.00 "	150.00 "
Ac. ascórbico	200.00 "	200.00 "
Oxifenilbutazona ...	100.00 "	_____
Indometacina	_____	20.00 "
Excip. c.b.p.	1 tabl.	1 tabl.

Grupo III

	Cap. E	Cap. F	Cap. G
Salicilamida	190.00 mg	230.00 mg	180.00 mg
Cafeina	30.00 "	30.00 "	_____
Fenacetina	130.00 "	160.00 "	120.00 "
Ac. ascórbico	50.00 "	50.00 "	_____
Maleato de			
Clorfeniramina ...	4.00 "	2.00 "	3.00 "
Clorhidrato de			
Fenilpropanolamina _____		25.00 "	15.00 "
Clorhidrato de			
Amantadina	_____	_____	50.00 "
Excip. c.b.p.	1 cap.	1 cap.	1 cap.

c) Técnica del método espectrofotométrico.

c.1) Determinación espectrofotométrica de salicilamida utilizando como disolvente cloroformo.

Se pesan 20 tabletas, se obtiene el peso promedio por tableta, se trituran las 20 tabletas y se mezclan bien.

Se pesa una cantidad equivalente a ± 40 mg de salicilamida el polvo de las tabletas, se coloca en un matraz aforado de 100 ml, se agrega aproximadamente 75 ml de cloroformo grado reactivo y se agita durante 30 min. Enseguida se afora con el mismo solvente. Se filtra a través de papel filtro, para eliminar excipientes y sustancias insolubles en cloroformo, se desecan los primeros 10 ml. Se mide una alícuota de 2 ml, se coloca en un matraz aforado de 50 ml, se afora con cloroformo grado espectro y se mezcla.

Se prepara un estándar de salicilamida, cuya concentración final sea aproximadamente la misma que la del problema.

Se determina la absorbancia de las dos soluciones (st. y problema), a una longitud de onda de 310 nm. Se utiliza como blanco cloroformo grado espectro. Se calcula el % de salicilamida con la siguiente fórmula.

$$\frac{A_1}{A_2} \times \frac{P_1}{P_2} \times F.D. \times P = \text{mg de salicilamida} \quad (1)$$

A_1 = Absorbancia del problema

A_2 = " " estandar

P_1 = Peso (en mg) del estandar

P_2 = " " problema

F.D. = Factor de dilución

P = Potencia del estandar

3.2) Determinación espectrofotométrica de salicilamida utilizando solución 0.1 N de NaOH.

Se pesan 20 cápsulas, se obtiene el peso promedio por cápsula, se vacía el contenido de estas cápsulas en un mortero, se trituran y se mezclan bien.

Se pesa una cantidad equivalente a \pm 40 mg de salicilamida, se coloca en un matraz aforado de 100 ml, se agrega aproximadamente 85 ml de solución 0.1 N de NaOH, se agita durante 30 min. Inseguida se afora con el mismo solvente. Se filtra a través de papel filtro, para eliminar sustancias insolubles, se desechan los primeros 10 ml. Se mide una alícuota de 2 ml, se coloca en un matraz aforado de 100 ml, se

Ahora con solución 0.1 N de NaOH.

Se prepara un estándar de salicilamida, cuya concentración final sea aproximadamente la misma que la del problema.

Se determina la absorbancia de las dos soluciones (st. y problema), a una longitud de onda de 330 nm, utilizando como blanco solución 0.1 N de NaOH.

El % de salicilamida se determina con (1)

d) Técnica del método comparativo.

d.1) Método colorimétrico, con el reactivo de Trinder.

Preparación del reactivo de Trinder. Se pesan 4 g de cloruro mercuríco, se agregan aproximadamente 35 ml de agua caliente, hasta disolución, se deja enfriar, enseguida se adicionan 12 ml de ácido clorhídrico 1 N, mas 4 g de nitrato férrico. Una vez que esta todo disuelto, se diluye con agua a 100 ml.

Se pesan 20 tabletas, se obtiene el peso promedio, se trituran las 20 tabletas y se mezclan bien.

Se pesa una cantidad equivalente a 150 mg de salicilamida, se coloca en un matraz aforado de 100 ml, se agrega etanol grado reactivo, aproximadamente 70 ml y se agita durante 1 hora. Enseguida se afora con el mismo solvente.

Se filtra y se desechan los primeros 10 ml, se coloca en un matraz aforado de 50 ml, se afora con agua y se agita para homogenizar la mezcla. (Muestra)

Se pesan exactamente \pm 75 mg de st. de salicilamida, se colocan en un matraz aforado de 50 ml, se agrega etanol grado reactivo y se agita durante 1 hora, se afora con el mismo solvente. Se mide una alícuota de 10 ml, se coloca en un matraz de 50 ml y se afora con agua. (Estandar) 0.03

Con pipeta volumétrica, se miden exactamente 2 ml de etanol grado reactivo y se afora a 10 ml con agua. (Blanco)

De la muestra, estandar y blanco, se miden exactamente 5 ml de cada una de las soluciones, se depositan en matraces aforados de 50 ml, se agrega 5 ml de reactivo de Prinder (pag. 30), se afora con agua, se agita y se lee la absorbancia a 530 nm. Se calcula el % de salicilamida con (1).

d.2) Método no acuoso, con solución 0.1 N de Metóxido de sodio.

Se pesan 20 tabletas (ó cápsulas), se obtiene el peso promedio, se trituran las 20 tabletas (ó el contenido de las cápsulas), se mezclan muy bien.

Se pesa una cantidad equivalente a \pm 300 mg de salicilamida. Se extrae la salicilamida utilizando disolventes.

La muestra se coloca en un matraz erlenmeyer de 125 ml, equipado con un agitador magnético y con un tapón adecuado con una perforación para introducir la punta de la bureta. Se agregan 30 ml de dimetiltiormamida recién neutralizada, conteniendo unas gotas de solución indicadora de azul de timol. Se titula con solución 0.1 N de metóxido de sodio, recién estandarizado, hasta obtener en el punto final la misma coloración azul obtenida en la estandarización de la solución de metóxido de sodio.

Cada ml de solución 0.1 N de metóxido de sodio es equivalente a 13.171 mg. de salicilamida.

Se determina el % de salicilamida, con la siguiente fórmula.

$$\frac{V \times N \times 13.171 \times 100}{PM} = \% \text{ de salicilamida} \quad (2)$$

V = volumen (ml) gastado de la solución de metóxido de sodio.

N = normalidad de la solución de metóxido de sodio

M = peso (en mg) de la muestra

Técnica de extracción .

La salicilamida se extrae con solución de NaOH, de la cual puede ser extraída con eter, cuando la fase acuosa se acidifica.

Se pesa el equivalente a 300 mg de salicilamida, se coloca en un embudo de separación de 150 ml, se agrega 30 ml de agua, se extrae cuatro veces con 25 ml de eter.

Se obtienen 2 fases: una acuosa, en donde se tienen las sustancias solubles: ácido ascórbico, fenilbutazona, clorfeniramina y los clorhidratos.

En la fase eterea se tiene: salicilamida, carisoprodol, fenacetina y cafeína.

De la fase eterea, se extrae la salicilamida con solución 0.1 N de NaOH, cuatro veces con 25 ml cada vez. La fase acuosa que se obtiene, se acidifica con unas gotas de ácido clorhídrico al 10 %. Y de esta fase, se extrae la salicilamida con eter, utilizando 25 ml para cada extracción. Por último, se evapora el eter y se obtiene la salicilamida.

e) Determinación espectrofotométrica de salicilamida en forma pura.

El espectro de absorción de la salicilamida en forma pura, se obtuvo en el intervalo del ultravioleta, de 210 a 360 nm, se utilizaron tres disolventes: etanol, solución 0.1 N de NaOH y cloroformo, se probaron tres concentraciones diferentes para cada disolvente, con el objeto de determinar la concentración a la cual, la salicilamida presenta un valor de absorbancia entre 0.3 y 0.7, a la longitud de onda donde la salicilamida presenta la máxima absorción.

De la literatura, se obtienen los siguientes datos.

Al ultravioleta, la salicilamida en etanol presenta dos máximos de absorción:

$$235 \text{ nm} \quad \left(E_{1\%}^{1\text{cm}} = 543 \right)$$

$$302 \text{ nm} \quad \left(E_{1\%}^{1\text{cm}} = 295 \right)$$

Con solución 0.1 N de NaOH, presenta dos máximos:

$$242 \text{ nm} \quad \left(E_{1\%}^{1\text{cm}} = 536 \right)$$

$$328 \text{ nm} \quad \left(E_{1\%}^{1\text{cm}} = 432 \right)$$

Instrumentos.

- . Espectrorotómetro. Perkin- Elmer
- . Balanza analítica

Material.

- . Celdas de cuarzo de 1 cm
- . Espátula
- . Matraces y pipetas volumétricas
- . Embudos de vidrio
- . Papel filtro

Reactivos.

- . Etanol grado reactivo
- . Etanol grado espectro
- . Cloroformo grado reactivo
- . Cloroformo grado espectro
- . Solución 0.1 N de NaOH

Estandar de.

- . Salicilamida

e.1) Técnica. Utilizando como disolvente etanol.

Se pesaron exactamente 25 mg de salicilamida, se colocó en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó etanol grado reactivo, se agitó hasta que se disolvió y se aforó. (Sol. A)

De la sol. A, se midieron exactamente 2 ml, se colocó en un matraz aforado de 100 ml, se disolvió con etanol grado espectro y se aforó. (Sol. B)

De la sol. A, se midieron exactamente 2 ml y se llevó a 50 ml con etanol grado espectro. (Sol. C)

Por último, de la sol. A, se midieron 3 ml, se mezcló y se aforó con etanol grado espectro, a un volumen de 50 ml. (Sol. D)

Se obtuvieron concentraciones de 5, 10 y 15 mcg/ml. Se lee en el espectrofotómetro, utilizando como blanco cloroformo grado espectro.

En la fig. # 1 se observa la curva de absorción

e.2) Técnica. Utilizando como disolvente solución 0.1 N de NaOH.

Se pesaron exactamente 20 mg de salicilamida, se colocó en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se agitó hasta que se disolvió y se aforó. (Sol. A)

Se obtuvieron concentraciones de 6, 10 y 12 mcg/ml.

De la sol. A, se midieron exactamente 3 ml y se aforó a 100 ml con solución 0.1 N de NaOH. (sol. B)

Se midieron 5 ml de la sol. A, se colocó en un matraz volumétrico de 100 ml, y con solución 0.1 N de NaOH se disolvió y se aforó. (sol C)

Por último, se midieron 3 ml de la sol. A, se aforó a 50 ml con solución 0.1 N de NaOH. (sol. D)

Se lee en el espectrofotómetro, utilizando como blanco solución 0.1 N de NaOH.

En la fig. # 2 se observa la gráfica de la curva de absorción.

e.3) Técnica. Utilizando como disolvente cloroformo.

Se pesaron exactamente 30 mg de salicilamida, se colocó en un matraz aforado de 100 ml, se agregó cloroformo grado reactivo, se mezcló hasta que se disolvió y se aforó. (sol A)

Con la sol. A, se obtuvieron concentraciones de 12, 18, 24 y 30 mcg/ml.

De la sol. A, se midieron exactamente 2, 3, 4 y 5 ml, depositándolos en matraces aforados de 50 ml. En cada uno, se agregó cloroformo grado espectro hasta el aforo.

Se lee en el espectrofotómetro, utilizando como blanco cloroformo grado espectro.

En la fig. # 3 se observa la gráfica de la curva de absorción.

En el cuadro siguiente, se resumen los resultados que se obtuvieron.

Disolvente	Concentración mcg/ml	Longitud de onda nm	Absorbancia
Etanol	5	245	0.248
		315	0.135
	10	245	0.510
		312	0.275
	15	245	0.893
		312	0.52
Solución 0.1 N de NaOH	6	243	0.3
		330	0.26
	10	243	0.5
		330	0.42
	12	243	0.605
		330	0.51
Cloro- formo	12	310	0.39
	18	310	0.57
	24	310	0.735
	30	310	0.93

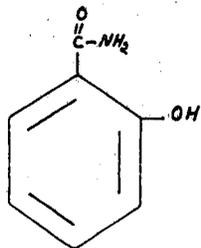
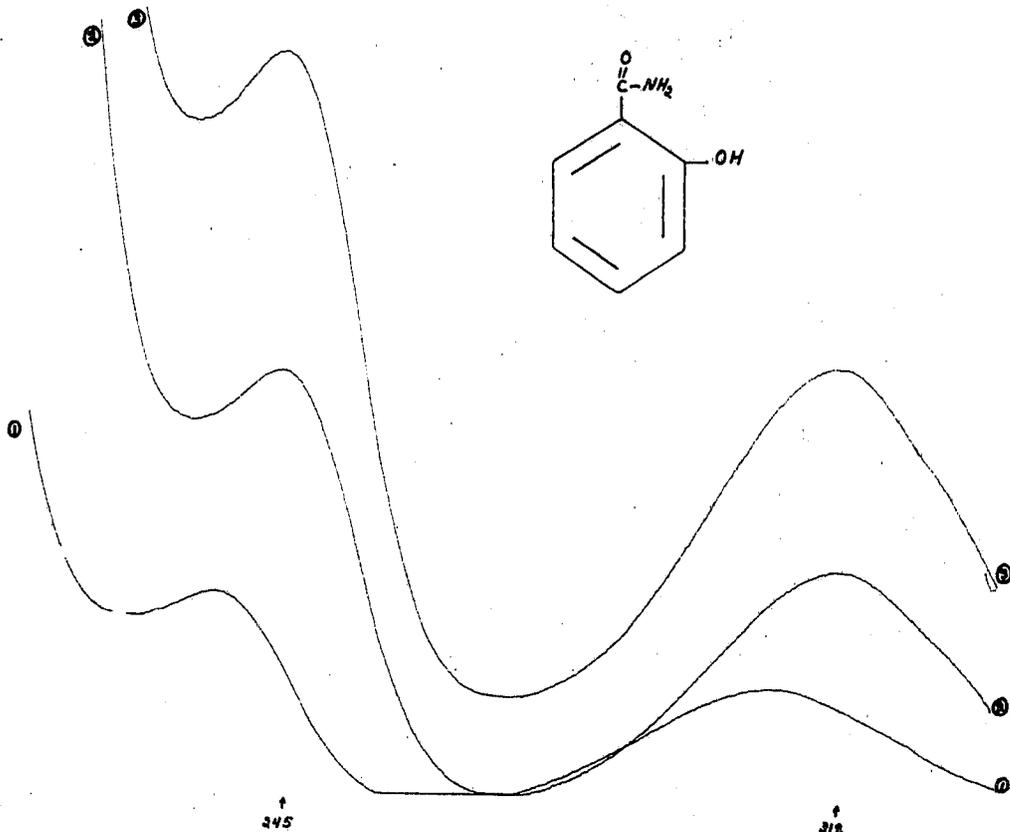


Fig. #1

- ① Salicilamida on Etanol a 5%ol
- ② " " " " 10 "
- ③ " " " " 15 "



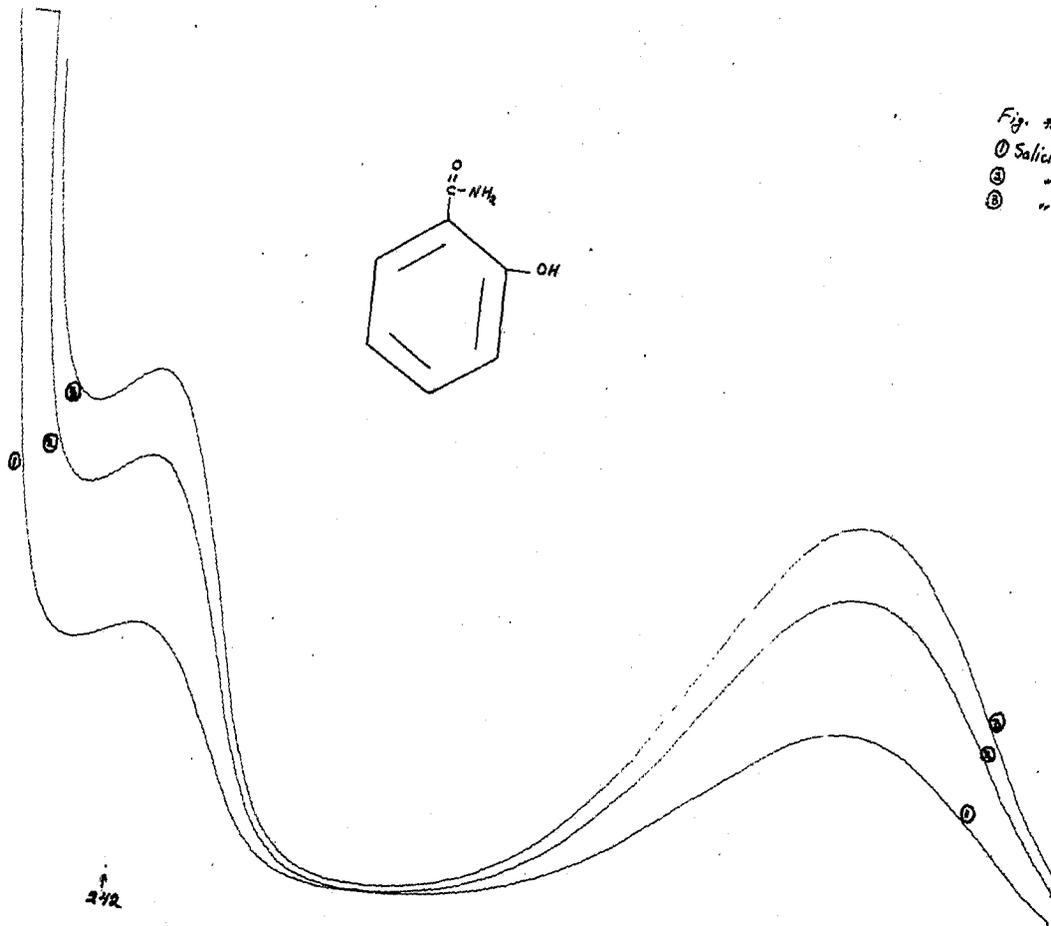


Fig. # 2

①	Salicylamida	en NaOH	0.1 N	6 %
②	"	"	"	10 %
③	"	"	"	12 %

242

328

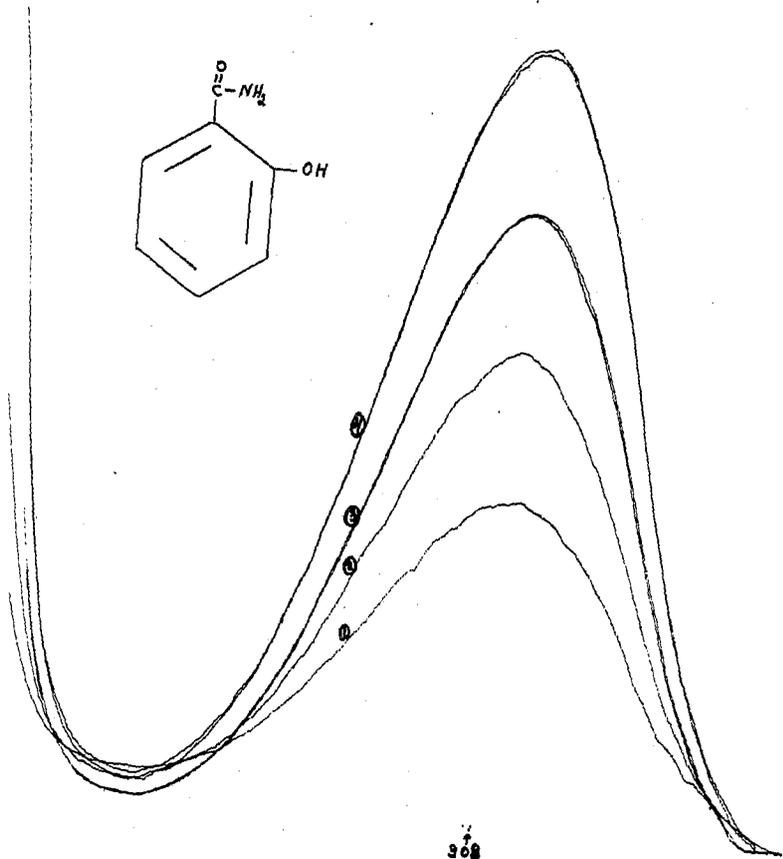


Fig. # 3
 ① Salicylamida. en cloroforme a 12 v/v
 ② " " " " 18 " "
 ③ " " " " 24 " "
 ④ " " " " 30 " "

f) Parte experimental del grupo 1.

En este grupo, se utilizaron tabletas (A y B), que contienen: Salicilamida, carisoprodol, ácido ascórbico, prednisona y fenilbutazona. (Fórmula pag. 26)

f.1) Determinación espectrofotométrica de cada uno de los constituyentes de la formulación.

Para determinar que las sustancias encontradas en la formulación de referencia, no interfieren en la valoración de la salicilamida, se hizo una determinación espectrofotométrica de cada uno de los componentes.

Se consideró la longitud de onda en que la salicilamida presenta el máximo de absorción y su concentración de trabajo.

La concentración de las sustancias probadas, están en relación a la cantidad en que se encuentran en la tableta.

El espectro de absorción de las sustancias mencionadas, se obtiene de 260 a 360 nm.

Técnica.

Salicilamida (16 mcg/ml)

Se pesó exactamente 20 mg de salicilamida, se colocó el polvo en un matraz aforado de 100 ml, se agregó cloroformo

Grado reactivo y se aforó, enseguida, se midió con pipeta volumétrica 2 ml y se llevó a un volumen de 50 ml con cloroformo grado espectro.

Carisoprodol. (6 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 20 mg de carisoprodol, en un matraz aforado de 100 ml, se disolvió con cloroformo grado reactivo y se aforó. Se midió cuidadosamente 1 ml de esta solución y se colocó en un matraz de 25 ml y se aforó con cloroformo grado espectro.

fenilbutazona. (3 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 15 mg de fenilbutazona, en un matraz aforado de 100 ml, se mezcló con cloroformo grado reactivo y se aforó. De esta solución, se midió con pipeta volumétrica 1 ml y se aforó con 25 ml de cloroformo grado espectro.

Prednisolona. (0.05 mcg/ 1)

Se pesaron exactamente 12.5 mg de prednisolona, se depositaron en un matraz aforado de 100 ml, se agregó, disolvió y se aforó con cloroformo grado reactivo. De esta solución, se

Midió 1 ml, se mezcló y se aforó a 50 ml con el mismo solvente. De esta última solución, se midió 1 ml y se aforó a 50 ml con cloroformo grado espectro.

En el cuadro siguiente, se resumen las concentraciones que se utilizan y las lecturas que se obtienen a la longitud de onda en que la salicilamida presenta el máximo de absorción utilizando como disolvente cloroformo.

	Concentración mcg/ml	Absorbancia 312 nm
Salicilamida	16	0.54
Carisoprodol	8	NC
Fenilbutazona	3	0.01
Prednisolona	0.05	NC

Estas determinaciones, dan una idea de las interferencias que puede ocasionar algún constituyente que se encuentra en las tabletas.

Los principios activos que se encuentran en la fórmula de referencia, así como los excipientes comunes para tabletas (talco, almidón, estearato de magnesio, etc.), no interfieren en la valoración espectrorotométrica de la salicilamida.

Algunas sustancias, son insolubles en cloroformo, como es el caso de los excipientes y el ácido ascórbico, estos se eliminan al filtrarse de la solución.

Otras sustancias, no absorben en el ultravioleta, como el carisoprodol.

Se encuentran sustancias que no absorben a la longitud de onda en que la salicilamida alcanza su máxima absorción, o bien la absorbancia a esa longitud de onda es mínima, como es el caso de la fenilbutazona y la prednisolona.

Se puede resumir diciendo que, la absorbancia de la salicilamida, a la longitud de onda de máxima absorción, es lo suficientemente alta, y la absorbancia de los otros compuestos es mínima y por lo tanto, no hay interferencia en la valoración.

f.2) Determinación espectrofotométrica y colorimétrica de salicilamida en tabletas A y B . (Fórmulas pag. 26)

Reactivos.

- . Cloroformo grado reactivo
- . Cloroformo grado espectro
- . Etanol grado reactivo
- . Reactivo de Trinder

Estandar de.

- . Salicilamida

Tabletas.

- . 300 tabletas de A
- . 300 tabletas de B

Con el método espectrofotométrico propuesto (pag. 28), utilizando cloroformo como disolvente, se realizaron 30 determinaciones del grupo 1.

Con el método colorimétrico descrito (pag. 30), utilizando reactivo de Trinder, se realizaron 30 determinaciones.

En la tabla siguiente, se presentan los resultados del porcentaje de salicilamida que se obtuvieron en las valoraciones del grupo 1.

Met. espectrofotométrico		Met. colorimétrico	
<u>Tabl. A</u>	<u>Tabl. B</u>	<u>Tabl. A</u>	<u>Tabl. B</u>
%salicilamida	%salicilamida	%salicilamida	%salicilamida
99.60	101.00	97.60	97.60
100.90	100.00	98.50	99.70
99.03	101.00	97.60	98.00
100.00	98.07	100.00	100.00
102.00	102.00	99.10	99.12
100.60	98.07	98.50	101.20
101.00	100.00	99.10	99.12
100.70	100.00	101.50	100.00
100.00	100.00	97.60	98.70
101.00	99.60	100.30	97.80
100.00	99.60	99.10	100.60
98.70	102.00	100.00	100.60
100.00	100.00	98.50	99.40
101.80	100.00	98.50	100.60
100.60	100.00	100.00	100.60

g) Parte experimental del grupo II.

En este grupo, se utilizaron tabletas (C y D), que contienen : salicilamida, carisoprodol, ácido ascórbico, oxifenilbutazona e indometacina. (Fórmulas pag. 26)

g.1) Determinación espectrofotométrica de cada uno de los constituyentes de la formulación.

El objetivo de este punto, ya se mencionó anteriormente (pag. 39)

técnica.

Oxifenilbutazona. (7 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 10 mg de oxifenilbutazona, se colocó en un matraz aforado de 100 ml, se agregó cloroformo grado reactivo, se agitó y se aforó. De esta solución, se midieron exactamente 7 ml con una pipeta volumétrica y se depositó en un matraz aforado de 100 ml y se llevó a 100 ml con cloroformo grado espectro.

Indometacina. (1.06 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 10.6 mg de indometacina, se colocó en un matraz aforado de 100 ml, se disolvió con cloroformo

Grado reactivo y se aforó. De esta solución, se midió 1 ml y se llevó a un volumen de 100 ml con cloroformo grado espectro.

Carisoprodol. (13 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 20 mg de carisoprodol, se depositaron en un matraz aforado de 100 ml, se disolvió con cloroformo grado reactivo y se aforó. De esta solución, se midieron exactamente 7 ml y se colocó en un matraz de 100 ml, se aforó con cloroformo grado espectro.

Salicilamida. (16 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 20 mg de salicilamida, se depositaron en un matraz de 100 ml, se agregó cloroformo grado reactivo, hasta el aforo. De esta solución, se midieron 2 ml y se llevó a un volumen de 50 ml con cloroformo grado espectro.

El espectro de absorción de estas sustancias, se corrió en el ultravioleta, de 260 a 360 nm.

En el cuadro siguiente, se resumen las concentraciones que se utilizaron y las lecturas que se obtuvieron, a la longitud de onda en que la salicilamida presenta el máximo de absorción, utilizando cloroformo como disolvente.

	Concentración mcg/ml	Absorbancia a 312 nm
Salicilamida	16	0.54
Carisoprodol	13	NO
Indometacina	1.06	0.013
Oxirenilbutazona	7	0.01

g.2) Determinación espectrorotométrica y colorimétrica de salicilamida en tabletas C y D. (Formulación pag. 26)

Con el método espectrorotométrico propuesto (pag. 28), utilizando cloroformo como disolvente, se hicieron 30 valoraciones para el grupo II.

La absorbancia de la indometacina y de la oxirenilbutazona, a la longitud de onda en donde la salicilamida presenta el máximo de absorción, es mínima (0.013 y 0.01 respectivamente). Estas sustancias interfiere en la valoración de la salicilamida, en el sentido de que aumentan la absorción, esta interferencia, se reduce al mínimo, con la utilización de un estándar reconstituido, ó con un factor de corrección.

Con el método colorimétrico (pag. 30), se realizaron 30 valoraciones de salicilamida en tabletas C y D.

Reactivos.

- . Cloroformo grado reactivo
- . Cloroformo grado espectro
- . Etanol grado reactivo
- . Reactivo de Trinder

Materias primas.

- . Oxifenilbutazona
- . Indometacina
- . St. de salicilamida

Tabletas.

- . 300 tabletas de C
- . 300 tabletas de D

A continuación, se presentan los resultados del porcentaje de salicilamida que se obtuvieron en las valoraciones del grupo II.

Met. espectrofotométrico		Met. colorimétrico	
<u>Tabl. C</u>	<u>Tabl. D</u>	<u>Tabl. C</u>	<u>Tabl. D</u>
%salicilamida	%salicilamida	%salicilamida	%salicilamida
100.00	100.00	102.50	102.50
100.90	99.10	100.00	99.00
99.00	101.90	100.00	98.50
99.00	98.00	99.10	100.60
100.00	100.90	100.60	98.80
100.30	99.10	99.10	99.10
99.60	98.50	102.90	102.50
99.80	98.30	99.10	100.00
100.00	101.40	100.60	101.80
100.00	98.30	100.00	100.00
100.70	99.60	100.90	101.20
100.00	98.20	101.20	98.20
101.50	100.00	101.20	100.00
100.00	101.70	101.80	100.90
101.50	100.00	100.90	98.80

h) Parte experimental del grupo III.

Se analizaron cápsulas que contienen : salicilamida, cafeína, fenacetina, ácido ascórbico, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de fenilpropanolamina y clorhidrato de amantadina. (Fórmula pag. 27)

En este grupo, la valoración espectrofotométrica de salicilamida utilizando cloroformo como disolvente, no se llevó a efecto, por la interferencia de algunos principios activos (cafeína, fenacetina, maleato de clorfeniramina), que se encuentran en las cápsulas.

Utilizando cloroformo como disolvente, se hicieron algunas determinaciones de salicilamida en cápsulas E, F, G, se observó un aumento en la absorbancia y el máximo se obtuvo a una longitud de onda menor. Esto es, por la interferencia de las sustancias mencionadas.

h.1) Determinación espectrofotométrica de cada uno de los componentes de la formulación.

Estas determinaciones, se llevaron a cabo con solución 0.1 N de NaOH, a una longitud de onda de 330 nm, donde la salicilamida presenta el máximo de absorción.

La concentración de las sustancias probadas están en relación a la cantidad que se encuentran en las cápsulas. El espectro de absorción de dichas sustancias, se obtuvo de 280 a 360 nm.

Técnica . Salicilamida (16 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 20 mg de salicilamida, se depositaron en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se aforó con el mismo solvente y se agitó. De esta solución, se midieron 2 ml y se llevó a un volumen de 50 ml con solución 0.1 N de NaOH.

Cafeina . (2.5 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 12.5 mg de cafeina, el polvo se depositó en un matraz aforado de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se agitó y se aforó a 100 ml con el mismo solvente. De esta solución, se midió 1 ml, se colocó en un matraz volumetrico de 50 ml, y se aforó con solución 0.1 N de NaOH.

Fenacetina . (11 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 11mg de fenacetina, se colocó en un

Matraz volumétrico de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se agitó y se aforó. De esta solución se midieron 5 ml, se colocó en un matraz aforado de 50 ml y se agregó solución 0.1 N de NaOH, hasta el aforo.

Maleato de clorfeniramina. (2.5 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 12.5 mg de maleato de clorfeniramina, se depositó en un matraz aforado de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se agitó y se aforó. De esta solución se midió exactamente 1 ml y se llevó a un volumen de 50 ml con el mismo solvente.

Clorhidrato de fenilpropanolamina. (1.7 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 17 mg de fenilpropanolamina clorhidrato, se colocó en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se agitó y se aforó con el mismo solvente. De esta solución, se midió 1 ml y se llevó a un volumen de 100 ml con solución 0.1 N de NaOH.

Clorhidrato de amantadina. (4 mcg/ml)

Se pesaron exactamente 20 mg de amantadina clorhidrato,

El polvo se depositó en un matraz aforado de 100 ml, se agregó solución 0.1 N de NaOH, se agitó y se aforó. De esta solución se midió 1 ml y se llevó a un volumen de 50 ml con el mismo solvente.

En el cuadro siguiente, se resumen las concentraciones que se utilizaron y las lecturas que se obtuvieron a 330 nm, utilizando solución 0.1 N de NaOH.

	Concentración mcg/ml	Absorbancia a 330 nm
Salicilamida	16.0	0.68
Careina	2.5	NO
Fenacetina	11.0	NO
Maleato de Clorfeniramina	2.5	NO
Clorhidrato de Fenilpropanolamina	1.7	NO
Clorhidrato de Amantadina	4.0	NO

Los principios activos encontrados en la formulación de referencia, no absorben a la longitud de onda en que la salicilamida presenta el máximo de absorción.

Por lo tanto, se puede valorar la salicilamida con el método propuesto (pag. 29), ya que la absorbancia de la salicilamida a 330 nm, utilizando solución 0.1 N de NaOH, es lo suficientemente alta y los componentes, no absorben a esa longitud de onda, por lo que no hay interferencia en su valoración.

h.2) Determinación espectrofotométrica y colorimétrica de salicilamida en cápsulas E, F, G. (Fórmulas pag. 27)

Con el método espectrofotométrico propuesto (pag.29), utilizando como disolvente solución 0.1 N de NaOH, se hicieron 45 determinaciones en cápsulas E, F, G.

Con el método colorimétrico (pag. 27), se realizaron 45 determinaciones, en las cápsulas mencionadas.

Reactivos.

- . Etanol grado reactivo
- . Reactivo de Trinder
- . Solución 0.1 N de NaOH

Estandar de.

- Salicilamida

Cápsulas.

- 300 cápsulas de E
- 300 cápsulas de F
- 300 cápsulas de G

A continuación, se presentan los resultados del porciento de salicilamida que se obtuvieron en las valoraciones del grupo III.

Met. espectrofotométrico			Met. colorimétrico		
Cap. E	Cap. F	Cap. G	Cap. E	Cap. F	Cap. G
% de salicilamida			% de salicilamida		
101.40	100.50	100.20	101.50	104.00	103.00
100.20	100.20	100.10	106.20	98.50	103.10
100.00	100.50	101.90	106.00	102.00	104.00
100.00	100.00	100.00	105.00	96.60	108.30
100.20	98.00	100.50	102.77	100.30	100.00
98.60	100.00	101.40	103.80	100.30	106.25
100.80	100.00	100.20	105.40	100.00	107.30
101.40	100.00	101.70	102.80	100.30	103.00
100.20	100.00	100.00	104.60	98.50	106.20
100.30	99.70	100.00	100.30	103.40	106.00
99.12	100.00	99.40	99.40	102.10	105.00
100.30	97.60	99.40	98.50	101.54	106.10
99.12	100.50	100.00	98.50	104.90	106.80
100.30	100.00	101.70	100.00	103.40	100.00
100.30	100.00	100.00	100.00	106.15	105.20

Valoración de salicilamida por un método no acuoso, utilizando solución 0.1 N de metóxido de sodio, con previa extracción de la sustancia.

Con el método descrito (pag. 32), se realizaron valoraciones en los tres grupos mencionados.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

El rendimiento en las valoraciones fue bajo, ya que las pérdidas del componente buscado durante la separación fue mayor que el error permitido en el análisis.

El método de valoración en este caso, no es el adecuado, se consume mucho tiempo, es de mayor manipulación y de mas costo.

CAPITULO 5:

RESULTADOS .

Resultados.

Es importante establecer estadísticamente cual ó cuales métodos de valoración que tenemos a nuestro alcance son los mas apropiados para su uso.

Para tal objeto, se hace un análisis de variancia, por medio de este análisis, comprobamos la significación estadística de las diferencias entre las medias de varias muestras.

El método proporciona una indicación en cuanto a si las diferencias observadas entre las medias de las muestras puede o no asignarse a las fluctuaciones del muestreo.

La comparación de las estimaciones de 2 variancias, se verifica mediante la prueba F. Siendo F la razón entre la variancia mayor y la menor.

El exámen de una tabla de valores de F proporciona el valor de F máximo que puede producirse por las fluctuaciones del muestreo, en un nivel de significación ó probabilidad dada.

Si la razón F observada es mayor que el valor tabulado, para el nivel de significación seleccionado y grados de libertad, se puede decir que las medias de los grupos difieren significativamente.

Se eligió este método para saber si los resultados obtenidos en los métodos de valoración, son significativos, o son debidos al azar.

Se utilizan los siguientes parámetros estadísticos:

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_i}{n}$$

$$\bar{X} = \bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \bar{X}_i$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

$$E = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Variación intermuestra.

$$\sum (X_g - X_{fg})^2$$

Variación entre muestras.

$$\sum j(X - X_g)^2$$

Varianza.

$$S_x = \frac{V}{DF}$$

Prueba F.

$$F = \frac{S_{x_1}}{S_{x_2}}$$

1.1) Grupo 1 . Método espectrofotométrico .

x_i	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$
99.60	-0.6423	0.4125
100.90	0.6577	0.4325
99.03	1.2123	1.4696
100.00	0.2423	0.0587
102.00	1.7577	3.0895
100.60	0.3577	0.1279
101.00	0.7577	0.5741
100.70	0.4577	0.2094
101.00	0.7577	0.5741
100.00	0.2423	0.0587
100.00	0.2423	0.0587
98.70	-1.5423	2.3786
100.00	0.2423	0.0587
101.80	1.5577	2.4264
100.60	0.3577	0.1279
101.00	0.7577	0.5741
100.00	0.2423	0.0587
101.00	0.7577	0.5741
98.07	-2.1723	4.7188
102.00	1.7577	3.0895
98.07	-2.1723	4.7188
100.00	0.2423	0.0587
100.00	0.2423	0.0587
100.00	0.2423	0.0587
99.60	0.6423	0.4125
99.60	0.6423	0.4125
102.00	1.7577	3.0895
100.00	0.2423	0.0587
100.00	0.2423	0.0587
100.00	0.2423	0.0587

$$\sum x_i = 3007.27$$

$$\sum (x_i - \bar{x})^2 = 30.058$$

1.2) Grupo 1. Método colorimétrico .

X_i	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
97.60	-1.698	2.8832
98.50	0.798	0.6368
97.60	-1.698	2.8832
100.00	0.702	0.4928
99.10	-0.198	0.0392
98.50	-0.798	0.6368
99.10	-0.198	0.0392
101.50	2.202	4.8488
97.60	-1.698	2.8832
100.30	1.002	1.0040
99.10	-0.198	0.0392
100.00	0.702	0.4928
98.50	-0.798	0.6368
98.50	-0.798	0.6368
100.00	0.702	0.4928
97.60	1.698	2.8832
99.70	0.402	0.1616
98.00	-1.298	1.6848
100.00	0.702	0.4928
99.12	-0.178	0.0316
101.20	1.902	3.6176
99.12	-0.178	0.0316
100.00	0.702	0.4928
98.70	-0.598	0.3576
97.80	-1.498	2.2440
100.60	1.302	1.6952
100.60	1.302	1.6952
99.40	0.102	0.0104
100.60	1.302	1.6952
100.60	1.302	1.6952

$$\sum X_i = 2978.84$$

$$\sum (X_i - \bar{X})^2 = 37.4344$$

Grupo 1 .

1.1) Método espectrofotométrico

1.2) Método colorimétrico

$$\bar{X}_1 = \frac{3007.27}{30} = 100.2423$$

$$\bar{X}_2 = \frac{2978.84}{30} = 99.298$$

$$s_1 = \sqrt{\frac{30.058}{30}} = 1.00096$$

$$s_2 = \sqrt{\frac{37.4344}{30}} = 1.11705$$

$$E_1 = \frac{1.00096}{\sqrt{30}} = 0.1827$$

$$E_2 = \frac{1.11705}{\sqrt{30}} = 0.2039$$

Límites de confianza para 95 %

Valor de t de student, para 29 grados de libertad. $t = 2.045$

1.1)

$$100.2423 \pm 2.045 (0.1827) = 100.2423 \pm 0.3736$$

1.2)

$$99.298 \pm 2.045 (0.2039) = 99.298 \pm 0.4169$$

Límites de confianza para 99 %

Valor de t de student, para 29 grados de libertad. $t = 2.756$

1.1)

$$100.2423 \pm 2.756 (0.1827) = 100.2423 \pm 0.5035$$

1.2)

$$99.298 \pm 2.756 (0.2039) = 99.298 \pm 0.5619$$

Análisis de Varianza .

$$\bar{x} = \frac{3007.27 + 2978.84}{30 + 30} = 99.7685$$

a) Entre grupos

b) Inter grupos

$$30(99.7685 - 100.2423)^2 = 6.73459$$

30.058

$$30(99.7685 - 99.298)^2 = 6.64110$$

37.4344

 13.37569

 67.4924

	v	DF	Varianza $S_x = \frac{v}{DF}$
Variación entre grupos	13.37569	1	13.37569
Variación inter grupos	67.4924	58	1.1636

$$F = \frac{13.37569}{1.1636} = 11.4921$$

4.0 = Valor de F para 95% de confianza y 58 , 1 grados de libertad.

7.08 = " " " " 90% " " " " " " " "

2.1) Grupo 11. Método espectrofotométrico .

x_i	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$
100.00	0.06	0.0036
100.90	-0.96	0.9216
99.00	-0.94	0.8836
99.00	-0.94	0.8836
100.00	0.06	0.0036
100.30	0.36	0.1296
99.60	-0.34	0.1156
99.80	-0.14	0.0196
100.00	0.06	0.0036
100.00	0.06	0.0036
100.70	0.76	0.5776
100.00	0.06	0.0036
101.50	1.56	2.4336
100.00	0.06	0.0036
101.50	1.56	2.4336
100.00	0.06	0.0036
99.10	-0.84	0.7056
101.90	1.96	3.8416
98.00	-1.94	3.7636
100.90	0.96	0.9216
99.10	-0.84	0.7056
98.50	-1.44	2.0736
98.30	-1.64	2.6896
101.40	1.46	2.1316
98.30	-1.64	2.6896
99.60	0.34	0.1156
98.20	-1.74	3.0276
100.00	0.06	0.0036
101.70	1.76	3.0976
100.90	0.96	0.9216

$$\sum x_i = 2998.20$$

$$\sum (x_i - \bar{x})^2 = 35.112$$

2.2) Grupo 11. Método colorimétrico .

X_i	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
102.50	2.1067	4.4381
100.00	-0.3933	0.1546
100.00	-0.3933	0.1546
99.10	-1.2933	1.6726
100.60	0.2067	0.0427
99.10	-1.2933	1.6726
102.90	2.5067	6.2835
99.10	-1.2067	1.6726
100.60	0.2067	0.0427
100.00	-0.3933	0.1546
100.90	0.5067	0.2567
101.20	0.8067	0.6507
101.20	0.8067	0.6507
101.80	1.4067	1.9788
100.90	0.5067	0.2567
102.50	2.1067	4.4381
99.00	-1.3933	1.9412
98.50	-1.8733	3.5845
100.60	0.2067	0.0427
98.80	-1.5933	2.5386
99.10	-1.2933	1.6726
102.50	2.1067	4.4381
100.00	-0.3933	0.1546
101.80	1.4067	1.9788
100.00	-0.3933	0.1546
101.20	0.8067	0.6507
98.20	2.1933	4.8105
100.00	-0.3933	0.1546
100.90	0.5067	0.2567
98.80	-1.5933	2.5386

$$\sum X_i = 3011.80$$

$$\sum (X_i - \bar{X})^2 = 49.4371$$

Grupo 11 .

2.1) Método espectrofotométrico

2.2) Método colorimétrico

$$\bar{X}_1 = \frac{2990.20}{30} = 99.94$$

$$\bar{X}_2 = \frac{3011.8}{30} = 100.3933$$

$$s_1 = \sqrt{\frac{35.112}{30}} = 1.0818$$

$$s_2 = \sqrt{\frac{49.4371}{30}} = 1.2837$$

$$E_1 = \frac{1.0818}{\sqrt{30}} = 0.1975$$

$$E_2 = \frac{1.2837}{\sqrt{30}} = 0.2324$$

Límites de confianza para 95 %

Valor de t de student, para 29 grados de libertad. t = 2.045

$$2.1) \quad 99.94 \pm 2.045 (0.1975) = 99.94 \pm 0.4038$$

$$2.2) \quad 100.3933 \pm 2.045 (0.2324) = 100.3933 \pm 0.4752$$

Límites de confianza para 99 %

Valor de t de student, para 29 grados de libertad. t = 2.756

$$2.1) \quad 99.94 \pm 2.756 (0.1975) = 99.94 \pm 0.5443$$

$$2.2) \quad 100.3933 \pm 2.756 (0.2324) = 100.3933 \pm 0.6405$$

Análisis de Varianza.

$$\bar{X} = \frac{2998.20 + 3011.80}{30 + 30} = 100.1666$$

a) Entre grupos

$$30 (100.1666 - 99.94)^2 = 1.54042$$

$$30 (100.1666 - 100.3933)^2 = 1.54178$$

 3.08220

b) Inter grupos

35.112

49.4371

 84.5491

	v	DF	Varianza $S_x = \frac{v}{DF}$
Variación entre grupos	3.0822	1	3.0822
Variación inter grupos	84.5491	58	1.4577

$$F = \frac{3.0822}{1.4577} = 2.1144$$

4.0 = Valor de F para 95% de confianza y 58, 1 grados de libertad

7.08 = " " " " 99% " " " " " " " "

3.1) Grupo 111. Método espectrofotométrico .

X_i	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
101.40	1.2725	1.6192
100.20	0.0725	0.0052
100.00	-0.1275	0.0162
100.00	-0.1275	0.0162
100.20	0.0725	0.0052
98.60	-1.5275	2.3332
100.80	0.6725	0.4522
101.40	1.2725	1.6192
100.20	0.0725	0.0052
100.30	0.1725	0.0297
99.12	-1.0075	1.0150
100.30	0.1725	0.0277
99.12	-1.0075	1.0150
100.30	0.1725	0.0277
100.30	0.1725	0.0277
100.50	0.3725	0.1387
100.20	0.0725	0.0052
100.50	0.3725	0.1387
100.00	-0.1275	0.0162
98.00	-2.1275	4.5262
100.00	-0.1275	0.0162
100.00	-0.1275	0.0162
100.00	-0.1275	0.0162
100.00	-0.1275	0.0162
99.70	-0.4274	0.1827
100.00	-0.1275	0.0162
100.50	0.3725	0.1387
97.60	-2.5275	6.3882
100.00	-0.1275	0.0162
100.00	-0.1275	0.0162
100.20	0.0725	0.0052
100.10	0.0275	0.0007
101.90	1.7725	3.1417
100.00	-0.1275	0.0168
100.50	0.3725	0.1387

101.40	1.2725	1.6192
100.20	0.0725	0.0052
101.70	1.5725	2.4727
100.00	-0.1275	0.0162
100.00	-0.1275	0.0162
99.40	-0.7275	0.5292
99.40	-0.7275	0.5292
100.00	-0.1275	0.0162
101.70	1.5725	2.4727
100.00	-0.1275	0.0162

$$\sum X_i = 4505.74$$

$$\sum (X_i - \bar{X})^2 = 30.8641$$

3.2) Grupo 11. Método colorimétrico.

x_i	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$
101.50	-1.3224	1.7487
106.20	3.3776	11.4081
106.00	3.1776	10.0971
105.00	2.1776	4.7419
102.77	0.0524	0.0027
103.80	0.9776	0.9557
105.40	2.5776	6.6440
102.80	-0.0244	0.0005
104.60	1.7776	3.1598
100.30	-2.5224	6.3625
99.40	-3.4224	11.7128
98.50	-4.3224	18.6831
98.50	-4.3224	18.6831
100.00	2.8224	7.9659
100.00	2.8224	7.9659
104.00	1.1776	1.3867
98.50	-4.3224	18.6831
102.00	0.8224	0.6763
96.60	6.2224	38.7182
100.30	-2.5224	6.3625
100.30	-2.5224	6.3625
100.00	2.8224	7.9659
100.30	-2.5224	6.3625
98.50	-4.3224	18.6831
103.40	0.5776	0.3336
102.10	-0.7224	0.5218
101.54	-1.2824	1.6445
104.90	2.0776	4.3164
103.40	0.5776	0.3336
106.15	3.3276	11.0729
103.00	0.1776	0.0315
103.10	0.2776	0.0770
104.00	1.1776	1.3867
108.30	5.4776	30.0041
100.00	-2.8224	7.9659

106.25	3.4276	11.7486
107.30	4.4776	20.0489
103.00	0.1776	0.0315
106.20	3.3776	11.4081
106.00	3.1776	10.0971
105.00	2.1776	4.7419
106.10	3.2776	10.7426
106.80	3.9776	15.8213
100.00	-2.8224	7.9659
105.20	2.3776	5.6529

$$\sum X_i = 4627.01$$

$$\sum (X_i - \bar{X})^2 = 371.2792$$

Grupo III

3.1) Método espectrofotométrico

3.2) Método colorimétrico

$$X_1 = \frac{4505.74}{45} = 100.1275$$

$$X_2 = \frac{4627.01}{45} = 102.8224$$

$$S_1 = \sqrt{\frac{30.8641}{45}} = 0.8281$$

$$S_2 = \sqrt{\frac{371.2792}{45}} = 2.8724$$

$$E_1 = \frac{0.8281}{\sqrt{45}} = 0.1234$$

$$E_2 = \frac{2.8724}{\sqrt{45}} = 0.4282$$

Límites de confianza para 95 %

Valor de t de student, para 44 grados de libertad. $t = 2.016$

3.1)

$$100.1275 \pm 2.016 (0.1234) = 100.1275 \pm 0.2487$$

3.2)

$$102.8224 \pm 2.016 (0.4282) = 102.8224 \pm 0.8632$$

Límites de confianza para 99 %

Valor de t de student, para 44 grados de libertad. $t = 2.695$

3.1)

$$100.1275 \pm 2.695 (0.1234) = 100.1275 \pm 0.3325$$

3.2)

$$102.8224 \pm 2.695 (0.4282) = 102.8224 \pm 1.1539$$

Análisis de Varianza.

$$\bar{x} = \frac{4505.74 + 4627.01}{45 + 45} = 101.475$$

a) entre grupos

$$45 (101.475 - 100.1275)^2 = 81.7090$$

$$45 (101.475 - 102.8224)^2 = 81.6969$$

 163.4059

b) Inter grupos

30.8641

371.2792

 402.1433

	v	DF	Varianza $s_x^2 = \frac{v}{DF}$
Variación entre grupos	163.4059	1	163.4059
Variación inter grupos	402.1433	88	4.5698

$$F = \frac{163.4059}{4.5698} = 35.7576$$

3.92=Valor de F para 95% de confianza y 88, 1 grados de libertad.

6.85 = " " " " 99% " " " " " " " " " "

Resumen de los resultados obtenidos .

Grupo	Método	\bar{X}	S	Límites de confianza	
				95 %	99 %
I	Espectrofotométrico	100.2423	1.00096	$\bar{X} \pm 0.3736$	$\bar{X} \pm 0.5035$
	Colorimétrico	99.298	1.11705	$\bar{X} \pm 0.4169$	$\bar{X} \pm 0.5619$
II	Espectrofotométrico	99.94	1.0818	$\bar{X} \pm 0.4038$	$\bar{X} \pm 0.5443$
	Colorimétrico	100.3933	1.2837	$\bar{X} \pm 0.4752$	$\bar{X} \pm 0.6405$
III	Espectrofotométrico	100.1275	0.8281	$\bar{X} \pm 0.2487$	$\bar{X} \pm 0.3325$
	Colorimétrico	102.8224	2.8724	$\bar{X} \pm 0.8632$	$\bar{X} \pm 1.1539$

Grupo	P r u e b a F		
	F calculada	F de tablas para 95 %	F de tablas para 99 %
I	11.49	4.00	7.08
II	2.11	4.00	7.08
III	35.75	3.92	6.85

C A P I T U L O 6 :

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Comentarios y Conclusiones .

En los grupos I y III, se obtiene un valor de F mayor que el reportado en tablas, lo que indica que hay una diferencia significativa entre las dos técnicas utilizadas para la valoración de la salicilamida, en las formulaciones propuestas.

Se observa que la desviación estandar menor corresponde al método espectrofotométrico propuesto, lo que indica que a este método corresponde una mayor reproducibilidad.

Los límites de confianza son estrechos, aun para un 99 % de probabilidad.

En el grupo II, se obtiene un valor de F menor que el reportado en tablas, por lo que las diferencias existentes en los resultados obtenidos en las dos técnicas empleadas, se debe al azar. De esto, se puede inferir que cualquiera de las dos técnicas aplicadas, darán iguales resultados.

Por lo tanto, en este caso, el método a seguir será considerando factores como : tiempo y costo del análisis, facilidad y rapidez del mismo.

En este estudio, se observó que el método que presentó menos problemas, fué el método espectrorotométrico propuesto.

En la determinación de la salicilamida, en las formulaciones estudiadas, el tiempo de análisis fué mínimo, las cantidades de muestra que se utilizaron fueron pequeñas, la facilidad y rapidez con que se efectuó fue máxima.

No se requiere la separación previa de la salicilamida, los excipientes, así como los principios activos con los que se encuentra mezclada, no interfirieron en la valoración.

No hay error apreciable y es posible aplicar el método propuesto, para la determinación de la salicilamida en tabletas y cápsulas, con la composición mencionada.

CAPITULO 7 :

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía .

- (1) The National Formulary XII (N.F. XII)
twelfth Edition
Published The American Pharmaceutical Association
Washington, D.C.
Printed in the United States of América.
1965
pags. 350 y 351
- (2) Carl Stainier
Analyse Des Medicaments
Deuxieme Partie
Medicaments Organique
Tercera Edition
Les Presses Universitaires de Liege
1964
pags. 295 y 296
- (3) E.C.L. Clarke
Isolation and Identification of Drugs
Edit. The Pharmaceutical Press London
1973
pags. 39, 42, 83 y 538
- (4) J.A. Soliman and Ali Salaaheldin
Journal of Pharmaceutical Science
Vol. 65 No. 11 Nov. 1976
pags. 1627 ... 1630
- (5) E. Shane and E. Kowblasny
Journal of Pharmaceutical Sciences
Vol. 57 No. 7 Julio 1968
pags. 1218 ... 1223

- (6) A.J. Clayton and R.E. Thiers
Journal of Pharmaceutical Sciences
Vol. 55 No. 4 Abril 1966
pags. 404 ... 407
- (7) S.A. Veresh, F.S. Bom and J.J. Wiskel
Journal of Pharmaceutical Science
Vol. 60 No. 7 Julio 1971
pags. 1092 ... 1094
- (8) Vecchio Anibal
Proanalysis
Vol. 1 No. 1 Enero 1968
pags. 15 ... 17
- (9) T.D. Boyle and Joseph Levine
Analytical Chemistry
Vol. 39 No. 11 Septiembre 1967
pags. 1282 ... 1287
- (10) Ma. del Consuelo Hidalgo y Mondragon
Farmacia Química
Edit. Alhambra S.A.
1969
pag. 221
- (11) AMA (American Medicinal Association) Drug Evolutions
First Edition
American Medicinal Association Chicago
1971
pags. 18 y 177
- (12) Remington's
Pharmaceutical Sciences
Fifteenth edition
Mack Publishing Company
pag. 1054
- (13) The United States Dispensatory
27 th Edition
Edit. by J.B. Lippincott Company Philadelphia
Toronto. 1973
pags. 97 y 1033



-
- (14) Louis B. Goodman Alfred Gilman
Bases Farmacologicas de la Terapeutica
Cuarta Edicion
Edit. Interamericana
1970
pags. 256 ... 258
- (15) Drugs of Choice
Edition 1974 - 1975
Editor Walter Modell, M.D.
Copyright the C.V. Mosby Company
Printed in the United States of America
pags. 183 y 184
- (16) A.M. Eden, M.D. and A Kaurman
American Journal of Diseases of Children
Vol. 114, 1967
pags. 284 ... 287
- (17) Farmacos 1973
Editado por el comite de Farmacos. Comisión
Técnico-Consultivo. Cámara Nacional de la
Industria Farmaceutica.
México D.F. México
pags. 300 ... 302
- (18) Martindale
The Extra Pharmacopea
Twenty-seventh Edition
Edited by Aninley Wade
Published by the pharmaceutical Press
1977
pags. 211 y 212
- (19) The Index Merck
An Encyclopedia of chemical and Drugs
Ninth Edition
Published by Merck and C.C. Inc.
Printed in U.S.A.
1976 Third Printing. Mayo 1978
pags. 1078 y 1080

- (20) Diccionario de Especialidades Farmaceuticas
P.L.M.
2da. Edición Mexicana
Editada por Ediciones P.L.M. S.A.
- (21) Gilbert H. Tyros
Análisis Químico Cuantitativo
Segunda Edición
Edit. del Castillo
1970
pags. 459 ... 493
- (22) Hobart Willard, Lynne L. Merritt, Jr. John Dean
Métodos Instrumentales de Análisis
Cuarta edición
Edit. Compañía Continental S.A.
1974
pags. 107 ... 115
- (23) Robert L. Pecsok y L. Donald shields
Métodos Modernos de Análisis Químico
Primera Edición
Edit. Limusa Wiley
1973
pags. 155 ... 163
- (24) Douglas A. Skoog Donald M. West
Principles of Instrumental Análisis
Edit. Interamericana
1971
Cap. 3, pags. 28 ... 34
- (25) Douglas A. Skoog Donald M. West
Introducción a la Química Analítica
Edit. Reverte S.A.
1970
Cap. 21, pags 540 ... 550