

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

1178



"DESARROLLO DEL METODO ANALITICO PARA LA L-TRIYODOTIRONINA SODICA TABLETAS"

T E S I S

Que para obtener el Título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

VIRGINIA ZUÑIGA DIAZ

México, D. F.

M-23559

1 9 8 0



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A MIS PADRES:

Rosalío y María, con el mas profundo
respeto y gratitud a sus esfuerzos y
sacrificios.

A MIS HERMANOS CON CARÍÑO:

Alvára.

Joséfina.

Abel.

Mario.

Elvia.

Rosa.

José Luis.

Luz María.

A MIS SOBRINOS.

AL MAESTRO:

ANDREZ ZUÑIGA PADILLA.

POR LA COLABORACION QUE ME BRINDO

PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

AL SEÑOR PEDRO PIATOV.

POR LA VALIOSA AYUDA QUE ME BRINDO.

A LOS SEÑORES SINODALES.

A MI ESPOSO Y MI HIJA:
JORGE Y DIANA MIREYA CON AMOR PERENNE.

A LA SEÑORA:
MICAELA GRTIZ VDA. DE ZULETA.
CON ADMIRACION Y RESPETO.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE QUIMICA.

"DESARROLLO DEL METODO ANALITICO PARA LA L-TRIODOTIRO-
NINA SODICA TABLETAS.

VIRGINIA ZUÑIGA DIAZ.

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO.

1980.

Pag. I

J U R A D O A S I G N A D O :

PRESIDENTE: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

VOCAL: MARIO MIRANDA CASTRO.

SECRETARIO: ANDRES ZUÑIGA PADILLA.

1o. SUPLENTE: HECTOR J. JARA FARJEAT.

2o. SUPLENTE: RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR.

PROTEIN LATINAMERICANOS, S.A.

"LABORATORIO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y BIOLOGICOS".

S U S T E N T A N T E :

VIRGINIA ZUÑIGA DIAZ. _____.

A S E S O R :

ANDRES ZUÑIGA PADILLA. _____.

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

Para la elaboración de medicamentos es necesario emplear materias primas que tengan las características adecuadas, para que al ser usados en el organismo humano, ejerzan la actividad terapéutica deseada.

Es obligación de los laboratorios farmacéuticos, ofrecer al consumidor, productos de calidad.

El avance de la metodología analítica, hace necesaria una continua modificación de los métodos analíticos contenidos en las farmacopeas, ya que hay métodos analíticos que ofrecen mayor seguridad en las determinaciones de identidad, pureza e impurezas indeseables.

Este trabajo fué realizado con el objeto de encontrar un método de valoración para la L-Triyodotironina sódica tabletas que sea reproducible, confiable y económico para ser im-

plantado como método de control rutinario en la industria farmacéutica, tanto para la materia prima como para el producto en proceso y producto terminado.

Existen diferentes procedimientos para la valoración de este fármaco, algunos de ellos (los más sencillos) se utilizaron para hacer el estudio comparativo y así obtener el método ideal.

GENERALIDADES

La Triyodotironina que quimicamente es: L-3-I 4-hidroxi-3-yodo fenoxi)-3,5-diyodofenil I alanina. Fué descubierta por Gross y Pitt-Rivers, quienes determinaron la identidad del compuesto despues del aislamiento de la tiroides en 1951 por Gross y Leblond.

PREPARACION .-

La L- Liotironina es un constituyente normal de la glándula tiroides. Para el uso en medicamentos es sintetizada por la yodinación de la L-3,5 diyodotironina, un compuesto obtenido de la síntesis de la levo isómero de tiroxina(L-tiroxina); es sintetizada por la unión de la molécula de diyodotirosina y una de monoyodotirosina; tambien es producida por deiodonización de la tiroxina, la cual es tetrayodotironina.

El isómero levo, es la forma activa fisiológicamente, es

una hormona de la tiroides. la liotironina es demostrada a ser de 3 a 5 veces más activa que la L-tiroxina en cantidad equimolar y su acción es mucho más rápida.

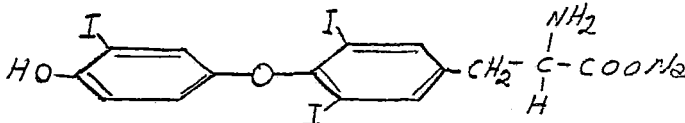
NOMBRES QUIMICOS .-

L-triyodotironina sódica; Liotironina sódica; Sal monosódica de la L- tirosina, O-(4-hidroxi-3-yodofenil)-3,5 diyodo; L-3 I 4-(4-hidroxi-3-yodo fenoxi)-3,5-diyodofenil I alanina sódica.

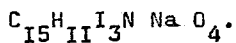
SINONIMOS .-

Cytomel; Triotirona; Cylobin; Tertroxin.

FORMULA DESARROLLADA .-



FORMULA EMPIRICA .-



PESO MOLECULAR .-

672.76.

DESCRIPCION .-

Polvo cristalino blanco, ligeramente amarillo.

S O L U B I L I D A D .-

Muy poco soluble en agua; poco soluble en alcohol(1:500) soluble en alcalis; practicamente insoluble en propilenglicol, cloroformo, eter, en solventes orgánicos.

I D E N T I F I C A C I O N .-

a) Calentar 50 mg. de muestra con 5 gotas de ácido sulfúrico en un crisol de porcelana; Se despenden vapores de color violeta (yodo).

b) La triyodotironina sódica, imparte una intensa coloración a la flama, cuando se quema (sodio).

c) Incinerar en un crisol de porcelana 100mg de muestra, añadir al residuo 10 ml. de acetato de cobalto y uranilo T.S. Un precipitado amarillo oro se forma.

d) la extinción de una solución 0.01% P/V en 0.1N de NaOH presenta un máximo a 319.nm.

e) El espectro de absorción U.V. de una solución 1en10,000

en HCL (1:50) en 80% de alcohol exhibe un máximo a la longitud de onda de 297 nm., que la solución de liotironina sódica referencia estandar.

PUNTO DE FUSION .-

236-237°C. con descomposición.

ROTACION ESPECIFICA .-

$[\alpha]_D^{295}$ (C=4.75 en una mezcla de 1 parte de HCL γ N y 2 partes de etanol). Es entre 18° y 22° calculada en base seca.

PERDIDA AL SECA DO .-

Secar a 105°C. por 2 horas; La pérdida es no menor y no mayor de 4% de su peso.

A B S O R C I O N .-

La L-triyodotironina tiene su completa actividad cuando se administra por via bucal. La triyodotironina es absorbida rápidamente por el tracto gastro-intestinal.

D I S T R I B U C I O N .-

Una vez absorbida la triyodotironina, pasa a la sangre donde se combina con las proteínas plasmáticas en forma reversible. La triyodotironina se combina en una forma menos firme a la globulina fijadora de tiroxina ó T.B.G. y no lo esta con la prealbúmina ó T.B.P.A. en absoluto, algo con la suero-albúmina, por lo tanto, abandona la circulación más facilmente que la tiroxina, por lo que su acción es más rápida y más potente.

Las hormonas tiroideas combinadas con las proteínas se encuentran en equilibrio reversible con pequeñas cantidades de hormonas libres -0.04% del total para el caso de la tiroxina y 0.4% para la triyodotironina; estas últimas son las que pasan a los

tejidos para ejercer sus acciones, lo que permite una nueva liberación de la combinación protéica en el plasma. En esta forma, dichas hormonas se distribuyen por todos los tejidos, especialmente el músculo esquelético, el corazón y el hígado. La vida media de la triyodotironina es de 2.5 días.

D E S T I N O Y E X C R E C I O N .-

Las hormonas tiroideas son metabolizadas en el organismo en distintas formas: A nivel de todos los tejidos, especialmente en el hígado y en el músculo, las hormonas tiroideas así como sus metabolitos pierden el yodo (desyodinación) y el yoduro formado se excreta por el riñón parcialmente y el resto es captado por la glándula tiroidea.

Como se ha expresado anteriormente, las hormonas tiroideas actúan en forma lenta y prolongada, sobre todo la tiroxina y en menor grado la triyodotironina (lo que se debe esencialmente a su fijación a las proteínas plasmáticas). Por lo tanto, la ad-

ministración diaria de las mismas lleva a la acumulación; por esa razón con una dosis administrada diariamente, debe esperar varios días o semanas antes de estar seguros de que es adecuada dicha dosis.

U S O S .-

La liotironina sódica es empleada en el tratamiento de:

Hipertiroidismo.- Incluyendo Mixedema (edema producido por infiltración de sustancias glucosas en la piel, por insuficiencia de la glándula tiroides) primario y secundario. Una vez realizado el diagnóstico debe comenzarse inmediatamente el tratamiento con preparados tiroideos, cuya dosificación a de individualizarse cuidadosamente.

La liotironina sódica es usada en los casos en que se desean efectos rápidos (tiroidectomía total, radioterapia tiroidea excesiva o infecciones agudas), la dosis inicial es de 25 mcg. y la de mantenimiento de 50 mcg. diarios.

Como se ha establecido bien, el hipertiroidismo es una de las enfermedades que producen mayor satisfacción cuando se le trata con hormonas tiroideas por la facilidad con que se consiguen efectos beneficiosos completos.

Cretinismo.- Cretinismo (estado patológico caracterizado por trastornos que afectan el desarrollo normal de la inteligencia). La dosis inicial en los niños es de 5 mcg. en dosis diaria; la cantidad es aumentada en incrementos de 5 mcg. en intervalos semanales, siendo una dosis total diaria de 25 mcg. Después la cantidad es aumentada de 12.5 a 25 mcg., en intervalos de una a tres semanas hasta obtener una respuesta, la dosis mantenida es de 25 mcg. diarios.

Los resultados dependen de la edad de comienzo de tratamiento (si se inicia el tratamiento antes de los 4 meses de edad), si se ha instituido muy tarde no puede hacerse desaparecer todos los signos de deficiencia.

Hipotiroidismo.- En estos casos existen; lasitud, fátiga, constipación, apatía, menstruaciones irregulares, piel seca, y discreto aumento de peso, acompañándose de un moderado descenso del metabolismo basal, mientras que el yodo protéico y la captación tiroidea de yodo radioactivo son subnormales, estos pacientes deben tratarse con los preparados tiroideos en forma indicada.

E F E C T O S C O L A T E R A L E S .-

Una sobredosis con liotironina sódica puede causar taquicardia, excitabilidad, dolor de cabeza o hiperhidrosis, los síntomas generalmente aparecen de 24 a 48 horas y disminuyendo igualmente despues del uso constante de la droga.

C O N T R A I N D I C A C I O N E S .-

La liotironina sódica es contraindicada en pacientes con insuficiencia adrenal, hipopituitarismo, hipogonadismo o nefrosis. Las hormonas tiroideas deben utilizarse con suma precau-

ción en los pacientes con lesiones cardíacas, especialmente angina de pecho.

El método más usual y sensible de análisis tanto de sólidos como de líquidos, incluye el uso de la Técnica Cromatográfica de Capa Fina.

Una de las grandes ventajas de la técnica en capa fina es la gran rapidez con que se realizan las separaciones.

La cromatografía puede definirse como la separación de una mezcla de moléculas por distribución entre dos o más fases; una de las fases es esencialmente bidimensional (una superficie) y la fase móvil (solvente), normalmente está en contacto con ella, moviéndose a contracorriente. Uno de los aspectos más importantes de la cromatografía es el movimiento relativo de un compuesto con respecto al frente del solvente, el cual es una propiedad característica y reproducible.

Este movimiento se expresa como un valor de R_f .

$$R_f = \frac{a \text{ (distancia recorrida por la sustancia)}}{b \text{ (distancia recorrida por el solvente)}}$$

Una variante de la técnica cromatográfica es la cromatografía en capa fina, dicho método se basa en el principio de adsorción que se establece entre el adsorbente y el problema. En este proceso las sustancias se mueven a velocidades diferentes según su naturaleza polar.

Los métodos espectrofotométricos de análisis, reagrupan el conjunto de técnicas analíticas basadas en las interacciones de las moléculas con la energía radiante, en las regiones visible y ultravioleta. La absorción consiste en desplazar un electrón exterior de la molécula.

Las investigaciones espectrales en el ultravioleta e infrarojo proporcionan útil información cualitativa, referente a la presencia o ausencia de ciertos grupos funcionales en compuestos orgánicos. Otra aplicación importante consiste en la detección de impurezas altamente absorbentes, si un pico de absorción del contaminante tiene absorptividad, suficientemente alta, puede establecerse fácilmente en presencia de pequeñas cantidades.

La espectroscopia ultravioleta es de gran utilidad en la identificación de compuestos orgánicos puesto que de los espectros de absorción, los cuales tienen longitudes de onda

donde la absorción máxima y específica para cada compuesto.

Los datos espectrales, se presentan en una gran variedad de formas; para la abscisa se emplean comúnmente la frecuencia, el número de onda o la longitud de onda. La ordenada se expresa esencialmente en unidades de transmitancia o porcentaje de transmitancia o porcentaje de transmitancia, absorbancia o el logaritmo de la absorbancia.

$$\text{La ecuación } \log P_0/P = bc\epsilon = A$$

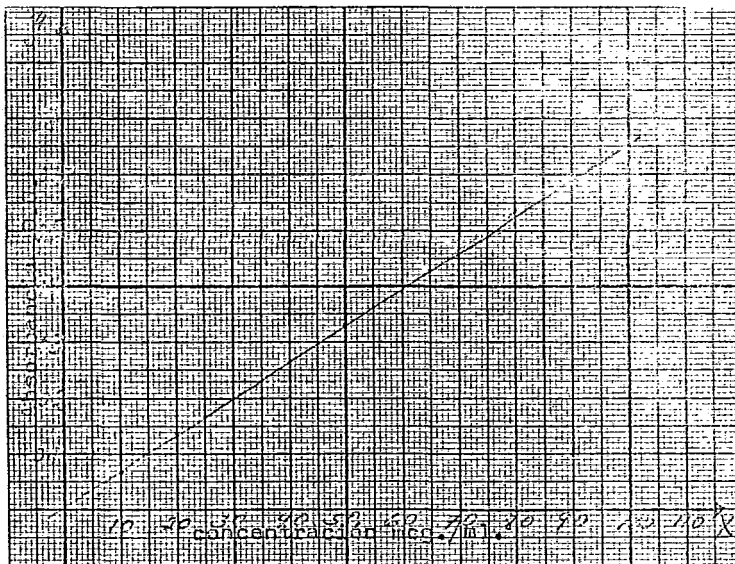
es la ley fundamental que rige la absorción de todos los tipos de radiación electromagnética y se le conoce como Ley de Beer. El término logaritmico, es conocido como absorbancia y se le asigna el símbolo A, la constante ϵ se le llama absorptividad molar, cuando la concentración c, se expresa en moles de absorbente por litro, y la longitud de la trayectoria se da en centímetros.

La ecuación anterior indica que la absorbancia de una so-

lución es directamente proporcional a la concentración de especies absorbentes cuando la longitud de la trayectoria luminosa es fija y directamente proporcional a la trayectoria luminosa cuando la concentración es fija.

La ley de Beer describe bien el comportamiento de absorción de soluciones diluidas solamente.

G R A F I C A A

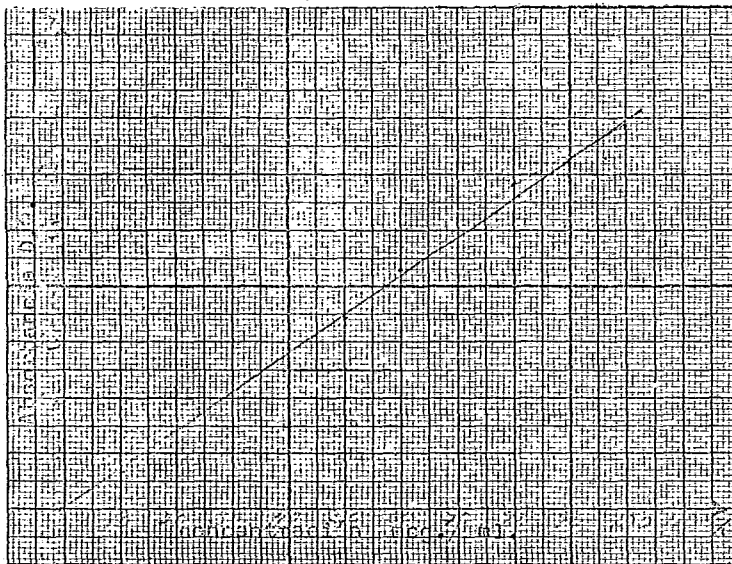


En las gráficas A, B , se demuestra la ley de Beer que describe el comportamiento de absorción de las soluciones diluidas de Triyodotironina sódica.

Datos de la Gráfica A a 475 nm.

	Concentración mcg./ml.	Absorbancia D.O.
1.-	10.0	0.063
2.-	20.0	0.139
3.-	50.0	0.330
4.-	80.0	0.535
5.-	100.0	0.650

G R A F I C A B



Datos de la Gráfica B a 297 nm.

	Concentración mcg./ml.	Absorbancia D.O.
1.-	10.0	0.065
2.-	50.0	0.345
3.-	60.0	0.430
4.-	80.0	0.585
5.-	100.0	0.689

C A P I T U L O I I I

P A R T E E X P E R I M E N T A L

TECNICAS PARA MATERIA PRIMA.

Métodos de valoración espectrofotométricos.

I.- Determinación Espectrofotométrica a 257 nm.

REACTIVOS Y SOLUCIONES.

Etanol 96%.

Acido clorhídrico.

Etanol-ácido.- ácido clorhídrico-agua (1:50), en 80% de etanol 96%.

Solución Estandar.- Disolver 20 mg. de triyodotironina só dica exactamente pesados en un matraz aforado en una solución de etanol-ácido, aforar a 100 ml.

Diluir 25 ml. de la solución anterior con etanol-ácido en un matraz aforado, aforar a 100 ml.

Concentración final = 50 mcg./ml.

Solución Problema.- Disolver 20 mg. de muestra exactamente pesados en un matraz aforado en una solución de etanol-ácido, aforar a 100 ml.

Diluir 25 ml. de la solución anterior con etanol-ácido, aforar a 100 ml.

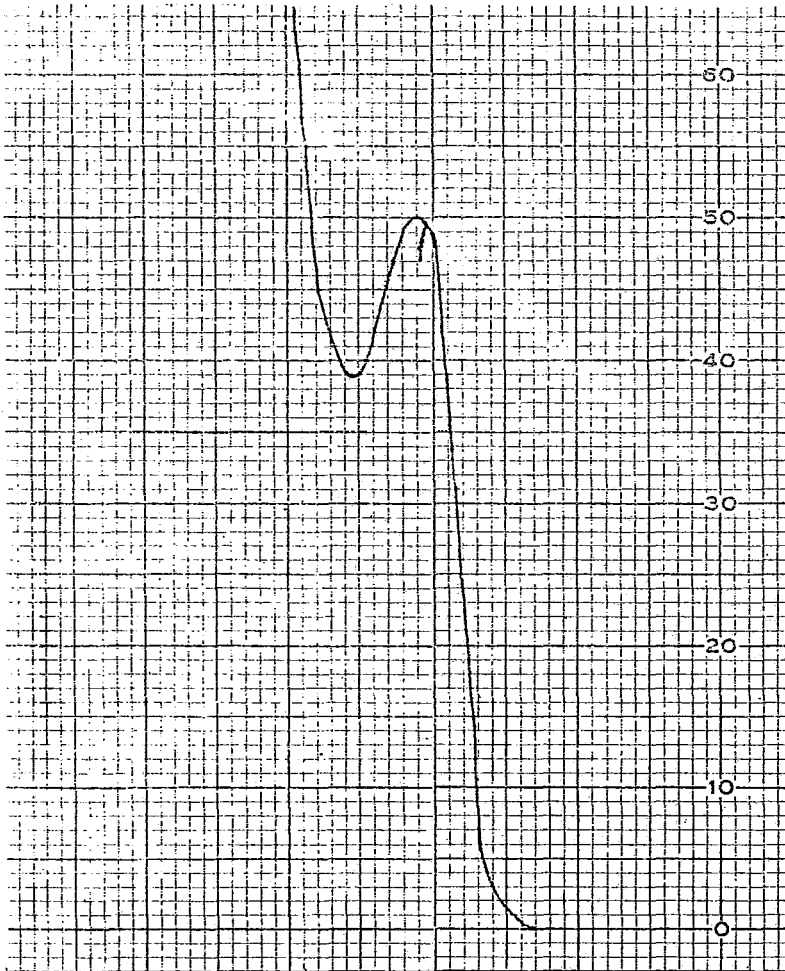
Concentración final = 50 mcg./ml.

Determinar la absorbancia de las soluciones estandar y problema, ajustando el espectrofotómetro con etanol-ácido como blanco a 297 nm.

En la gráfica No. 1 muestra el espectro de absorción de la triyodotironina sódica a 297 nm.

GRAFICA no. II

Espectro de absorción a 297 nm.



2.- Determinación Espectrofotométrica a 475 nm.

SOLUCIONES Y REACTIVOS.

Etanol 96%.

Acido clorhídrico.

Hidróxido de amonio.

Solución de ácido clorhídrico en agua (1:50).

Solución Etanol-ácido.- 50 ml. de ácido clorhídrico (1:50),
aforar con etanol 96 a 250 ml.

Reactivo Acido-cloruro de sodio .- 170 g. de cloruro de sodio en suficiente ácido clorhídrico 1 N aforar a 1000 ml.

Solución de Nitrito de sodio 1%.- 1g. de nitrito de sodio en 100 ml. de agua. Preparar ésta solución en el momento de ser usada.

Preparación de la solución estandar.- Disolver 20 mg. de triyodotironina sódica exactamente pesados en un matraz aforado, aforar con etanol-ácido a 50 ml.

Concentración final = 400 mcg./ml.

Preparación de la solución de la muestra .- Disolver 20 mg. de la muestra exactamente pesados en un matraz aforado, aforar con etanol-ácido a 50 ml.

Concentración final = 400 mcg./ml.

PROCEDIMIENTO.-

Marcar 3 matraces aforados de 25 ml. como St, P, B, colocar al matraz marcado como St 2 ml. de solución estándar; al matraz marcado como P 2 ml. de la solución problema; y al marcado como B colocar 2 ml. de la solución etanol-ácido. a cada uno de los 3 matraces colocar en el siguiente orden, 4,5 ml. de etanol 95%, 12,5 ml. de reactivo ácido-cloruro de sodio y al St y P 2,5 ml. de la solución de nitrito de sodio 1% preparada recientemente, al B colocar 2,5 ml. de agua. Las soluciones obtenidas colocarlas en un lugar oscuro a reposar durante 20 minutos. Un color amarillo es desarrollado. Afo-

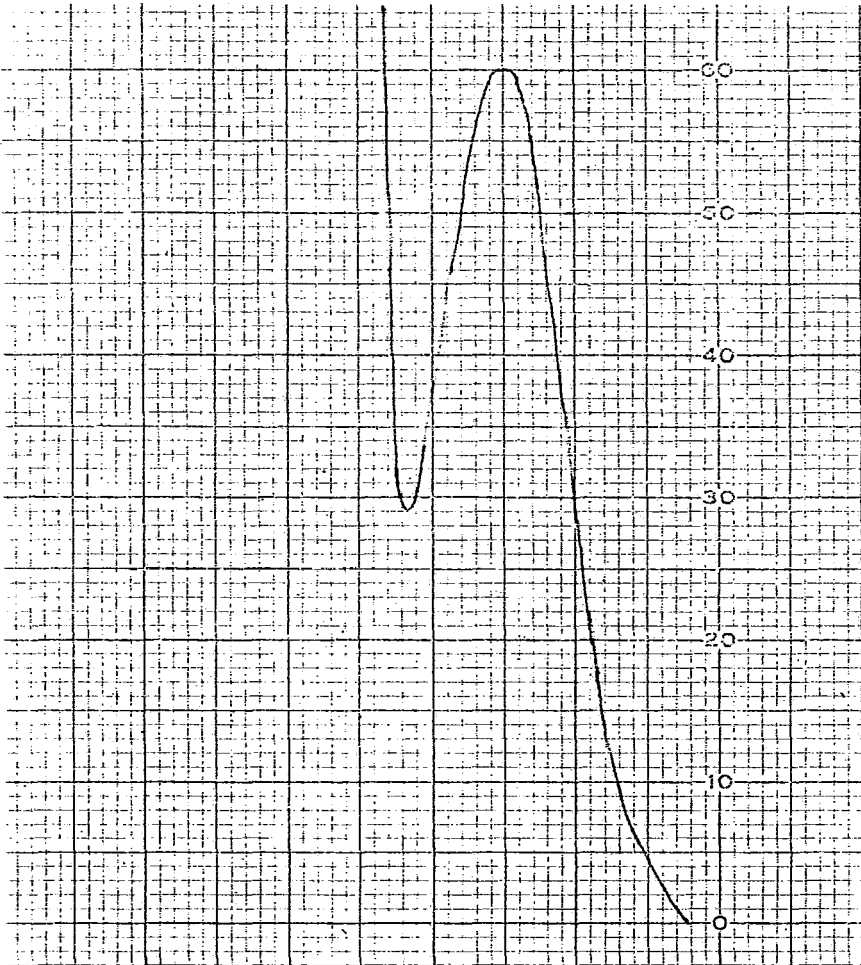
rar con hidróxido de amonio a 25 ml. Un color naranja es producido en la solución.

Determinar la absorbancia de las soluciones estandar y problema, ajustando el espectrofotómetro con el blanco a una longitud de onda de 475 nm.

La curva de absorción espectrofotométrica mostrada en la gráfica No. 2 de la solución coloreada de la triyodotiro-
nina sódica, exhibe un máximo a 475 nm.

GRAFICA No. 2

Espectro de absorción a 475 nm.



3.- Determinación espectrofotométrica a 319 nm.

Preparación de la solución estandar.- Disolver 20 mg de triyodotironina sódica exactamente pesados en un matraz aforado en una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, aforar a 100 ml.

Diluir 25 ml. de la solución anterior en un matraz aforado con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, aforar a 100 ml.

Concentración final = 50 mcg./ml.

Preparación de la solución problema.- Disolver 20 mg. de la muestra en un matraz aforado con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, aforar a 100 ml.

Diluir 25 ml. de la solución anterior en un matraz aforado con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, aforar a 100 ml.

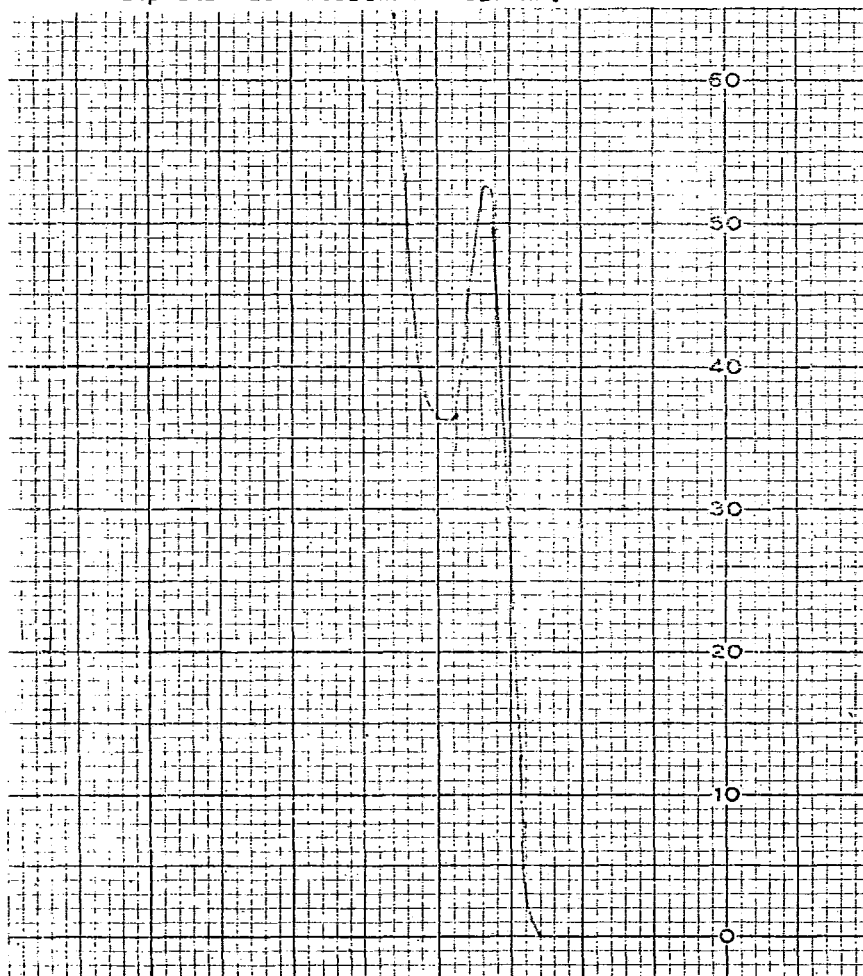
Concentración final = 50 mcg./ml.

Determinar la absorbancia de las soluciones estandar y problema, ajustando el espectrofotómetro con un blanco (solu-
ción de hidróxido de sodio 0.1 N), a 319 nm.

La curva de absorción de la solución de la triyodotiro-
nina sódica es mostrada en la grafica No. 3, la cual exhibe
un máximo a la longitud de onda de 319 nm.

Gráfica No. 3

Espectro de absorción a 319 nm.



Método de valoración de Yodo.

I.- Determinación de yodo correspondiente a la valoración de triyodotironina sódica.

SOLUCIONES Y REACTIVOS:

Bromo.

Acido Fórmico.

Hidróxido de sodio al 1%.- Disolver 1g. de NaOH en 100 ml.

de agua.

Bisulfito de sodio al 1%.- Disolver 1g. de NaHSO_3 en 100 ml.

de agua. Esta solución debe prepararse en el momento de ser usada.

Líquido absorbente.- Mezclar en el momento de usarse 10 ml. de hidróxido de sodio al 1% más 1 ml. de bisulfito de sodio al 1%.

Acetato de sodio al 10%.- Disolver 10 g. de acetato de sodio en 100 ml. de ácido acético glacial.

Solución oxidante.- Añadir 5 ml. de bromo a 100 ml. de acetato

de sodio al 10%.

Acido sulfúrico diluido.

Almidón T.S.

Yoduro de potasio T.S.

PROCEDIMIENTO :

Usando 25 mg. de muestra pesados exactamente y preciamen-
te secados a 105 C. por 2 horas, colocarlos en un papel filtro
de 3 cm. de ancho por 5 cm. de largo formando un paquete y ase-
gurando con el alambre de platino teniendo cuidado de dejar
una tira del mismo papel salida como mecha.

Llenar con oxígeno un matraz de yodo de paredes gruesas
con capacidad de 500 ml., que contenga 10 ml. de agua y 2 ml.
de solución de hidróxido de sodio 1 N, tapar con el tapon es-
merilado. Colocar la muestra en el tapon adecuado para la
combustion y proceder a quemar el producto, en atmósfera de

oxígeno, substituyendo los tapones en el matraz.

Después de carbonizar la materia orgánica completamente añadir resbalando por las paredes 5 ml. de agua, agitando fuertemente y agregar 20 ml. de agua añadida en porciones pequeñas. Añadir 1 ml. de la solución oxidante, tapar el matraz y agitar fuertemente por un minuto, destapar y agregar pequeñas porciones de agua resbalando por las paredes del matraz.

Añadir 500 mg. de yoduro de potasio mezclar para disolver, añadir 3 ml. de ácido sulfúrico diluido, mezclar y dejar reposar por 2 minutos. Titular con tiosulfato de sodio 0.02 N empleando 3 ml. de almidón T.S. Cada ml. de tiosulfato de sodio 0.02 N es equivalente a 0.7477 mg. de triyodotironina sódica ($C_{15}H_{11}I_3N Na O_4$).

TECNICAS DESARROLLADAS PARA TABLETAS.

Métodos de valoración espectrofotométricas.

I.- Determinación Espectrofotométrica a 297 nm.

REACTIVOS Y SOLUCIONES :

Etanol 96%

Acido clorhídrico.

Ciclohexano.

Solución de ácido clorhídrico en agua (1:50).

Solución Etanol-ácido.- 50 ml. de ácido clorhídrico (1:50),
aforar con etanol 95% a 250 ml.).

Solución estandar.- Disolver 10 mg. de triyodotironina
sódica exactamente pesados en un matraz aforado en una solu-
ción de etanol-ácido, aforar a 100 ml.

Diluir 25 ml. de la solución anterior con etanol-ácido
en un matraz aforado, aforar a 100 ml.

Concentración final = 25 mcg./ml.

Solución problema.- Colocar una muestra de tabletas perfectamente bien pulverizadas (equivalente a 2 mg. de triyodotironina sódica) exactamente pesada, en un embudo de separación de 250 ml. conteniendo 10 ml. de agua, extraer con porciones sucesivas de 20, 20, 20, 10 ml. de ciclohexano.

La fase de ciclohexano colocarla en un embudo de separación y extraer con porciones de 20, 15, 10 ml. de etanol-ácido. Colocar la solución de etanol-ácido en un matraz aforado, aforar a 50 ml. con etanol-ácido. Filtrar la solución.

Concentración final = 25 mcg./ml.

Determinar la absorbancia de las soluciones estandar y problema, ajustando el espectrofotómetro con etanol-ácido como blanco, a una longitud de onda de 297 nm.

2.- Determinación Espectrofotométrica a 475 nm.

SOLUCIONES Y REACTIVOS:

Etanol 95%.

Acido clorhídrico.

Hidróxido de amonio.

Solución de ácido clorhídrico en agua (1:50).

Solución Etanol-ácido(50 ml. de ácido clorhídrico (1:50), aforar con etanol 95% a 250 ml.).

Reactivo ácido de cloruro de sodio (170g. de cloruro de sodio en suficiente ácido clorhídrico IN aforar a 1000 ml.).

Solcuión de Nitrito de sodio 1% (1 g. de nitrito de sodio en 100 ml. de agua.). Preparar ésta solución en el momento de ser usada.

Preparación de la solución estandar.- Disolver 10 mg. de triyodotironina sódica exactamente pesados en un matraz aforado, aforar con etanol-ácido a 250 ml.

Concentración final = 40 mcg./ml.

Preparación de la solución de la muestra.- Colocar una muestra de tabletas perfectamente bien pulverizadas (equivalente a 2 mg. de triyodotironina sódica) exactamente pesada en un matraz aforado, aforar con etanol-ácido a 50 ml. agitar durante 15 minutos y filtrar.

Concentración final = 40 mcg./ml.

PROCEDIMIENTO :

Marcar 3 matraces aforados de 25 ml. como; St, P, B, colocar en el matraz marcado como St. 15 ml. de la solución estandar; al marcado como P colocar 15 ml. de la solución problema; y al marcado como B colocar 15 ml. de la solución etanol-ácido. A cada uno de los tres matraces colocar en el siguiente orden, 6 ml. de reactivo ácido-cloruro de sodio y 2 ml. de la solución de nitrito de sodio 1% preparada recientemente al St. y P, al B colocar 2 ml. de agua. Las soluciones obtenidas colocar-

las en un lugar obscuro a reposar durante 20 minutos. Un co
lor amarillo es desarrollado. Aforar con hidróxido de amonio
a 25 ml. Un color naranja es producido en la solución.

Determinar la absorbancia de las soluciones estandar y
problema, ajustando el espectrofotómetro con el blanco a una
longitud de onda de 475 nm.

Método por Cromatografía en Capa Fina:

Cromatografía en capa fina; Este método consiste en separar la triyodotironina sódica de tabletas y hacer lecturas en U.V.

Para la cromatografía en capa fina, se utilizaron las siguientes condiciones.

Agente revelador: luz ultravioleta.

Placas de vidrio de 20 x 20 cubiertas con una capa formada con 30 g. de sílica gel G en 60 ml. de agua, quedando una capa de 0.25 mm. de grueso y secadas a 105 C Por una hora.

Muestras: 100 μ l de una solución 1% de triyodotironina sódica tanto de estandar como del problema en solución de metanol-amoniaco al 5%.

Solvente: El solvente n-butanol, ácido acético glacial, agua (4:1:5) estirá en la cuba por una hora,

antes de iniciar el proceso

Desarrollo: Ascenso, en una cuba de 21 x 21 x 10 cm.,

la cual deberá estar cubierta con papel pa-

ra que se forme una atmósfera adecuada.

Tiempo de corrimiento: 90 minutos aproximadamente.

Eluir las bandas de triyodotironina sódica y trasferirlas

a un recipiente adecuado, así como una cantidad equivalente

de sílica gel para el blanco, disolver con solución metanol

amoniaco al 5%. Agitar por 5 minutos y centrifugar.

Medir la absorbancia, en las celdas de cuarso de 1 cm,

de las soluciones sobrenadantes a 297 nm. ajustando el es-

pectrofotómetro con el balnco.

Método de valoración de Yodo.

I.- Determinación de yodo correspondiente a la valoración de triyodotironina sódica.

SOLUCIONES Y REACTIVOS:

Bromo T.S.

Carbonato de potasio anhidro.

Solución de ácido fosfórico diluido (1:20).

Solución de ácido fosfórico diluido (1:2).

Solución de fenol al 5%.

Yoduro de potasio T.S.

P R O C E D I M I E N T O :

Colocar en un crisol de Niquel una muestra de polvo de tabletas exactamente pesada(conteniendo el equivalente de 1 mg. de triyodotironina sódica), añadir 10 g. de carbonato de potasio anhidro, mezclar y compactar la mezcla. Añadir 15 g. de carbonato de potasio anhidro y compactar nuevamen-

te, tapan el crisol e incinerar en la mufla a 615 - 700 C. por espacio de 25 minutos.

Enfriar el crisol, añadir 20 ml. de agua, calentar a ebullición y decantar la solución caliente sobre papel filtro, recibiendo el líquido filtrado en un matraz erlenmeyer de 500ml. repetir la extracción con 20 ml. más de agua, pasando la solución caliente sobre el mismo filtro. Lavar el filtro con agua caliente a tener aproximadamente 200 ml. Añadir 7 ml. de bromo T.S. recientemente preparada y cuidadosamente añadir 100 ml. de ácido fosfórico diluido (1:20), hervir la solución hasta que los vapores que se desprenden no den color azul al papel impregnado con almidón yodurado.

Mantener el volumen original durante la ebullición. Continuar 5 minutos más la ebullición, enfriar, añadir 5 ml. de la solución de fenol al 5%, lavar las paredes del matraz con agua y dejar reposar 5 minutos. Añadir 2 ml. de ácido fosfó-

rico diluido (1:2) más 5 ml. de yoduro de potasio T.S. y titular inmediatamente con tiosulfato de sodio 0.005 N empleando almidón T.S. como indicador.

Preparar un blanco de reactivos y hacer las correcciones necesarias.

Cada ml. de tiosulfato de sodio 0.005 N es equivalente a 0.1869 mg. de $C_{15}H_{11}I_3NaO_4$.

C A P I T U L O I V

R E S U L T A D O S

I.- Valoración espectrofotométrica a 297 nm. de Tabletas.

No.	X%	$(X - \bar{X})$	$(X - \bar{X})^2$
I	97.2	-2.0	4.0
2	100.8	1.6	2.56
3	103.2	4.0	16.0
4	97.1	-2.1	4.41
5	92.3	-6.9	47.61
6	99.0	-0.2	0.04
7	100.3	1.1	1.21
8	101.3	2.1	4.41
9	108.2	9.0	81.0
10	99.3	0.1	0.01
11	99.0	-0.2	0.04
12	100.0	0.8	0.64
13	95.5	-3.7	13.69
14	98.7	-0.5	0.25
15	102.1	2.9	8.41
16	100.0	0.8	0.64
17	96.3	-2.9	8.41
18	101.2	2.0	4.0
19	93.5	-5.8	33.64
20	98.2	-1.0	1.0

$$N = 20$$

$$\sum x = 1983.2$$

$$\text{Promedio } \bar{X} = \frac{\sum X}{N} = \frac{1983.2}{20} = \underline{99.2}$$

$$\sum (X - \bar{X})^2 = \underline{231.97}$$

$$\text{Desviación estandar} = S = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1} = \underline{3.49}$$

$$\text{Varianza} = S^2 = \underline{12.21}$$

$$\text{Rango} = X \text{ mayor} - X \text{ menor} = 108.2 - 92.3 = \underline{15.9}$$

$$\text{Precisión } \% = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = 3.51$$

$$\text{Error estandar} = e = \frac{S}{\sqrt{N}} = \underline{0.78}$$

$$\text{Límites de confianza} = \bar{X} \pm T_c \times e$$

$$T_c = 2.0 \text{ con una } 95\% \text{ de probabilidad}$$

$$T_c = 2.0 \text{ con un } 95\% \text{ de probabilidad.}$$

$$\text{Límites de confianza} = 97.64 - 100.76$$

2.- valoración espectrofotométrica a 475 nm.

N	X%	$(X - \bar{X})$	$(X - \bar{X})^2$
1	98.5	-0.2	0.04
2	101.5	2.8	7.84
3	97.5	-1.2	1.44
4	99.0	0.3	0.09
5	94.6	-4.1	16.81
6	102.0	3.3	10.89
7	95.5	-3.2	10.24
8	97.8	-0.9	0.81
9	96.7	-2.0	4.0
10	99.6	0.9	0.81
11	100.8	2.1	4.41
12	99.0	0.3	0.09
13	100.2	1.5	2.25
14	99.0	0.3	0.09
15	97.8	-0.9	0.81
16	96.5	-0.2	0.04
17	99.0	0.3	0.09
18	99.0	0.3	0.09
19	102.3	3.6	12.96
20	95.5	-3.2	10.24

$$N = 20$$

$$\Sigma X = 1973.8$$

$$\text{Promedio } \bar{X} = \frac{\Sigma X}{N} = \frac{1973.8}{20} = \underline{98.7}$$

$$\Sigma (X - \bar{X})^2 = \underline{84.04}$$

$$\text{Desviación estandar } S = \sqrt{\frac{\Sigma (X - \bar{X})^2}{N - 1}} = \underline{2.10}$$

$$\text{Varianza } S^2 = 4.42$$

$$\text{Rango} = X_{\text{mayor}} - X_{\text{menor}} = 102.3 - 94.6 = 7.7$$

$$\text{Precisión\%} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \underline{2.13}$$

$$\text{Error estandar} = e = \frac{S}{\sqrt{N}} = 0.47$$

$$\text{Límites de confianza } X \pm T_c \times e$$

$$T_c = 2.0 \text{ con un } 95\% \text{ de probabilidad.}$$

$$T_c = 2.0 \text{ con un } 95\% \text{ de probabilidad.}$$

$$\text{Límites de confianza} = 97.76 - 99.64$$

3.. Determinación por Cromatografía en Capa Fina.

N	X%	(X - X)	(X - X) ²
1	96.7	-2.3	5.29
2	100.6	1.6	2.56
3	98.0	-1.0	1.0
4	101.7	2.7	7.29
5	99.0	0.0	0.0
6	100.3	1.3	1.69
7	101.7	2.7	7.29
8	96.8	-2.2	4.84
9	99.0	0.0	0.0
10	101.4	2.4	5.68
11	101.3	2.3	5.29
12	95.3	-3.7	13.69
13	99.0	0.0	0.0
14	97.3	1.7	2.89
15	101.7	2.7	7.29
16	97.3	-1.7	2.89
17	96.7	-2.3	5.29
18	101.7	2.7	7.29
19	97.9	-1.1	1.21
20	96.8	-2.2	4.84

$$N = 20$$

$$\sum X = 1980.2$$

$$\sum (X - \bar{X})^2 = 91.52$$

$$\text{Promedio } X = \frac{\sum X}{N} = \frac{1980.2}{20} = 99.0$$

$$\text{Desviación estandar } S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}} = 2.19$$

$$\text{Varianza} = 4.54$$

$$\text{Rango} = X_{\text{mayor}} - X_{\text{menor}} = 101.7 - 95.3 = 6.4$$

$$\text{Precisión } \% = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = 2.15$$

$$\text{Error estandar} = e = \frac{S}{\sqrt{n}} = 0.49$$

Límites de confianza $\bar{X} \pm T_c \times e$

$T_c = 2.0$ con un 95% de probabilidad.

$T_c = 2.0$ con un 95% de probabilidad.

Límites de confianza = 98.06 - 99.94

4.- Determinación por Método de Valoración de Yodo.

N	X%	(X - \bar{X})	(X - \bar{X}) ²
1	91.1	-8.2	67.24
2	98.3	-1.0	1.0
3	112.1	12.8	163.84
4	103.2	3.9	15.21
5	95.0	-4.3	18.49
6	98.5	-0.8	0.64
7	100.2	0.9	0.81
8	99.6	0.3	0.09
9	98.5	-0.8	0.64
10	100.2	0.9	0.81
11	106.2	6.9	47.61
12	103.1	3.8	14.44
13	98.6	-0.7	0.49
14	93.1	-6.2	38.44
15	98.5	-0.8	0.64
16	99.7	0.4	0.16
17	94.6	-4.7	22.09
18	95.5	-3.8	14.44
19	98.6	-0.7	0.49
20	101.3	2.0	4.0

$$N = 20$$

$$\sum X = 1985.9$$

$$\sum (X - \bar{X})^2 = 411.57$$

$$\text{Promedio } \bar{X} = \frac{\sum X}{N} = \frac{1985.9}{20} = 99.3$$

$$\text{Desviación estandar } S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}} = 4.65$$

$$\text{Varianza } S^2 = 21.65$$

$$\text{Rango} = X_{\text{mayor}} - X_{\text{menor}} = 112.1 - 91.1 = 21.0$$

$$\text{Presición } \% = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = 4.68$$

$$\text{Error estandar} = e = \frac{S}{\sqrt{N}} = 1.04$$

$$\text{Límites de confianza} = \bar{X} \pm T_c \times e$$

$T_c = 2.0$ con un 95% de probabilidad.

$T_c = 2.0$ con un 95% de probabilidad.

Límites de confianza = 97.22 - 101.38.

C A P I T U L O V

C O N C L U S I O N E S

Es necesario tener un método de control para el producto terminado, que sea el método de análisis rutinario en la industria farmacéutica.

A continuación se analizan 4 métodos de valoración.

Métodos	1	2	3	4
	Extracción con Ciclohexano.	Nitrozación	c.c.f.	Valoración de Yodo.
Desviación estandar.	3.49	2.10	2.19	4.65
Error estandar	0.78	0.47	0.49	1.04
Presición%	3.51	2.13	2.15	4.68

Despues de hacer la evaluación estadística, el método de Nitrozación (valoración espectrofotométrica a 475 nm.), es el método más confiable, porque presenta la dispersión más pequeña, es el que presenta menor error experimental y menor coefi-

ciente de variación, y además, es sencillo y económico, por lo que es el método que se propone como técnica de análisis para las tabletas de triyodotironina sódica. Aunque no se debe descartar el método de valoración de yodo. Ya que lo que actúa en el organismo humano de la triyodotironina sódica es el Yodo.

C A P I T U L O VI

B I B L I O G R A F I A .

1.- ANALISIS INSTRUMENTAL.

Douglas A. Sroog, Donald M. West.
Ed. Interamericana.

2.- CHEMICAL ABTRACTS.

3.- FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL Y CLINICA

Manuel Litter
Quinta Edición.
Editorial "El Ateneo".

4.- JOURNAL OF THE AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION.

Vol XLVII
Junio 1958.

5.- MODERN DRUG ENCYCLOPEDIA and THERAPEUTIC INDEX.

12 Th Edition.
Arthur J. Lewis, M.D.
Published by The York e Medical Group.

6.- METODOS MODERNOS DE ANALISIS QUIMICOS.

Robert. L. Pecsok l. Donald Shields.
Ed. Interamericana.

- 7.- QUANTITATIVE ORGANIC ANALYSIS.
S. Sigala. Ph. P.
E. John Willey & Sons. Inc. N.Y.
- 8.- PHARMACEUTICAL ANALYSIS.
T. Huguehi J.L. Bodin.
Interscience Publisher, London 1961.
- 9.- THE MERCK INDEX.
Ninth Edition.
Merck & Co. Inc.
- 10.- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA.
Nineteenth Revision 1975.
Mack Printing Comp.
- 11.- THE UNITED STATES DISPENSATORY.
26 th Edition.
Osol-Pratt-Altschule.
Philadelphia & Toronto.

I N D I C E .

CAPITULO I	Pag.
Introducción	3
CAPITULO II	
Generalidades.....	5
CAPITULO III	
Parte Experimental.....	23
CAPITULO IV	
Resultados.....	46
CAPITULO V	
Conclusiones.....	54
CAPITULO VI	
Bibliografía.....	56