

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

Efecto de la Temperatura sobre la Sal Sódica del
Acido 4,4' - (2 Picoliliden) - Bis Fenil Sulfúrico
(Picosulfol)

379

T E S I S
Q U E P A R A O B T E N E R
E L T I T U L O D E
Q U I M I C O F A R M A C E U T I C O B I O L O G O
P R E S E N T A
R O S A E U G E N I A R E Y E S R E Y E S

- 1 9 7 6 -



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.

TESTI
AÑO 1976
FECHA
PROC. H4

361



QUÍMICA

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE : Prof. RAMON ULACIA ESTEVE.
VOCAL : Profa. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES.
SECRETARIO : Prof. HECTOR JARA FARJEAT.
1er. SUPLENTE : Prof. MIGUEL A. CEVALLOS LEAL.
2o. SUPLENTE : Prof. MARIO MIRANDA CASTRO.

Sitio donde se desarrolló el tema :

PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S. A. "CHINOIN".

Sustentante :

ROSA EUGENIA REYES REYES.

Asesor del Tema :

HECTOR JARA FARJEAT.

A los que me han dado comprensión y me encausaron por el camino de la -- verdad; con amor, admiración y un -- profundo respeto.

Mis Padres.

Con respeto y cariño.

A mi Tío Juan.

A los que me han enseñado a
sonreírle a la vida.

Mis Hermanos y Amigos.

Con agradecimiento a los Dirigentes de los Laboratorios:

PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S. A.,

"CHINOIN"

CONTENIDO :

PARTE I : INTRODUCCION.

PARTE II : GENERALIDADES.

PARTE III : TEORIA.

PARTE IV : EXPERIMENTAL.

PARTE V : RESULTADOS Y COMENTARIOS.

PARTE VI : BIBLIOGRAFIA.

PARTE I : INTRODUCCION.

Un factor importante en el desarrollo de un nuevo medicamento es la estabilidad del mismo, debido a que para ejercer, - su acción terapéutica debe estar siempre en condiciones óptimas.

Conociendo el hecho de que existen diversas determinantes que afectan la estabilidad de una formulación como la temperatura, la luz, la humedad, el pH, las interacciones con los demás - componentes del producto; sean excipientes, vehículos o princi--pios activos, el material de envase, etc.

Se ha seleccionado en este trabajo como factor preponderante exclusivamente la influencia de la temperatura sobre el medicamento, sometido a un análisis acelerado teniendo como base la - cinética química para determinar el grado de descomposición y - - tiempo de caducidad del producto.

El objetivo de éste trabajo es determinar por medio del análisis acelerado, la estabilidad de un derivado de 4, 4'-dihidroxidifenil (2-piridil) metano; "picosulfato de Sodio", activo laxante -

de contacto, sometido a diferentes temperaturas; presentado en la forma farmacéutica de tabletas.

PARTE II : GENERALIDADES.

Entre los múltiples problemas de orden práctico que deben ser afrontados en la práctica médica, tiene una importancia -- notable el de la constipación intestinal.

Es grande el número de laxantes empleados para combatir el estreñimiento, actuando los mismos sobre la mucosa principalmente por hidratación de las heces aumentando el volumen del bolo fecal y provocando un aumento de la motricidad. Estos agentes son llamados laxantes de contacto.

Muchos laxantes derivados del 4, 4'-dihidroxifenil (2 - - piridil) metano son usados en terapia en forma de ésteres de ácidos orgánicos, pero la hidrólisis de estos derivados libera en el -- organismo la sustancia difenólica provocando irritación en el tracto gastrointestinal. Estudios recientes muestran que la esterificación con ácidos inorgánicos producen compuestos que no se hidrolizan en el organismo siendo altamente activos; la esterificación -- con ácido sulfúrico dá como resultado el bloqueo del grupo hidróxi

lo y consecuentemente menor irritación local, debido a que éste -- compuesto mostró no producir derivados quelantes. Por lo que -- el compuesto es activo **per se** y no a través de la liberación de la -- sustancia fenólica.

El picosulfato se presenta en forma de sal sódica es el -- laxante de contacto que promueva en la mayor parte de los casos -- la exoneración fecal; los efectos son buenos en el estreñimiento ha -- bitual, constituyendo éste laxante una medicación útil para los pa-- cientes sometidos al régimen.

PARTE III : TEORIA.

MONOGRAFIA :

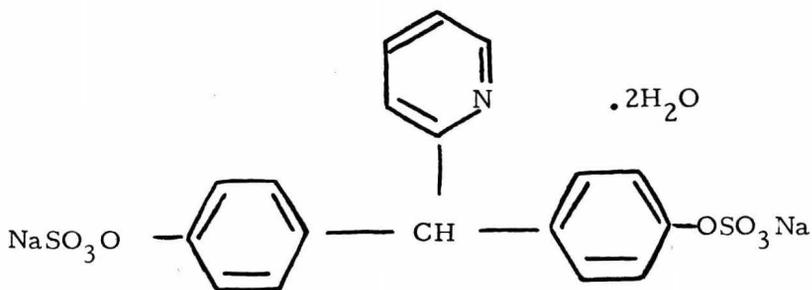
NOMBRE QUIMICO :

Sal sódica del ácido 4,4' (2-picoliliden) bis fenil sulfúrico.

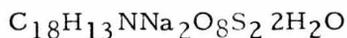
NOMBRE GENERICO :

Picosulfato de sodio (DCI), Sulfonax, Picosulfol.

FORMULA ESTRUCTURAL :



FORMULA CONDENSADA :



PESO MOLECULAR :

517.44

DESCRIPCION :

Polvo blanco cristalino o ligeramente amarillento.

SOLUBILIDAD :

Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol frío - muy soluble en alcohol caliente en el cual cristaliza por enfriamiento. Es insoluble en solventes apolares; éter, cloroformo, benceno, acetona fácilmente soluble en bases y ácidos diluïdos.

HUMEDAD :

7.2 %

pH = 7.1

PUNTO DE FUSION :

Entre 273 y 276^o C

REACCIONES DE IDENTIDAD :

A). - Con ácido sulfúrico concentrado da una coloración crema. B). - Una solución alcohólica de picosulfato de sodio con

S.R. $K_3Fe(CN)_6$ dá un precipitado amarillo cristalino.

INFRARROJO :

El análisis al IR muestra dos bandas intensas aproximadamente a 1230 y 1060 Cm^{-1} (vibraciones estreching de enlaces $S=O$ de grupos sulfónicos), otra aproximadamente a 870 Cm^{-1} (deformaciones fuera del plano de cuatro grupos $2H$ adyacentes del ciclo bencénico p-sustituído y por último una banda de mediana intensidad aproximadamente a 763 Cm^{-1} (los cuatro hidrógenos adyacentes al ciclo de piridina. (4)

ULTRAVIOLETA :

En agua tiene un máximo de absorción a 263 nm con un coeficiente de extinción entre 127 a 132 , calculado en base anhidra.

CROMATOGRAFIA :

$R_f=0.4407$; el valor del R_f es determinado sobre una placa de sílica GF_{254} , usando como eluyente una mezcla de : dioxano-agua-cloroformo ($70:20:10$) se revela con una mezcla $1:1$ (v01.) de ácido sulfúrico concentrado y dicromato de potasio al 3% (mancha violeta), o se puede observar directamente con una lámpara de luz UV de onda corta. (4)

METODO DE VALORACION :

Pesar 50 mg de sulfolax y disolverlos en 50 ml de HCl 0.1 N, reflujarlos durante 30 minutos, enfriar y neutralizar con 50 ml de NaOH 0.1 N, diluir a 1000 ml con agua, y de ahí tomar una alícuota de 10 ml y diluirla con 20 ml de isopropanol; titular con $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ N/100 usando como indicador una gota de thoring hasta el vire de amarillo al rosa. Cada ml de $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ 0.01 N equivale a 12.5 mg de picosulfato de sodio.

FARMACOLOGIA :

El mecanismo farmacológico del picosulfol como laxante puede considerarse dentro del grupo de los llamados laxantes de contacto y su acción particular se origina por estimulación directa de la mucosa parietal después de un período de latencia que varía de acuerdo a la sensibilidad de cada individuo de la que depende la función peristáltica; actuando principalmente a nivel del intestino grueso, por lo que no altera la absorción normal de sales y sustancias que habitualmente lo hacen a nivel de la luz del intestino delgado y no produce trastornos de absorción. En particular debe señalarse su constancia de acción y el no ser absorbible en la luz intestinal; no provoca efectos colaterales o sistémicos pues no pa

sa al torrente sanguíneo, y es eliminado prácticamente por las heces por lo que se considera atóxico; no presenta acción irritativa debido al bloqueo del grupo fenólico, y no altera la flora intestinal aún después de su uso prolongado por carecer en absoluto de acción antibiótica y antimicótica. (11, 12).

DOSIS :

4 a 6 mg tomados de una vez.

ESTABILIDAD TERMICA :

Generalmente en sistemas sólidos heterogéneos los ingredientes activos tienden a descomponerse a una velocidad más lenta que en sistemas líquidos homogéneos o heterogéneos. Sin embargo esto no es una forma que pueda asumir que un fármaco en forma de tabletas no pueda presentar problemas de estabilidad.

Un proceso para predecir la estabilidad térmica de un compuesto en una preparación farmacéutica está basada sobre la reproducibilidad de la degradación en función de la velocidad a temperaturas elevadas y extrapolación de la relación de Arrhenius para obtener la constante de la velocidad de degradación que el producto sufriría a temperatura ambiente.

PARTE IV: EXPERIMENTAL.

A).- Selección y verificación del método analítico :

Se hicieron estudios de comparación al UV del producto; tomando como referencia, una muestra de un patrón hecho con todos los componentes de la formulación y una muestra de materia prima para determinar la desviación estandar del método; encontrándose en el primer caso una sigma de 4.45 y en el segundo de 2.35; por lo que se tomó como base la materia prima.

B).- Método de valoración :

Pulverizar 20 tabletas y pesar el equivalente a 100 mg -- del principio activo, ponerlo en un matraz y agitarlo mecánicamente por media hora, filtrar a través de papel y aforar a 100 ml con agua destilada, de ahí tomar una alícuota de 1 ml y llevarla a un -- matraz volumétrico de 100 ml aforar con el mismo solvente y leer la absorbancia a 263 nm; obteniéndose una concentración final de 10 mcg / ml. Preparar una solución patrón de materia prima, a la misma concentración.

Cálculos :

$$\% = \frac{\text{Abs. de la muestra}}{\text{Abs. del patrón}} \times 100$$

C).- Predicción de la estabilidad :

Los procesos fisicoquímicos para predecir la estabilidad fueron aplicados al picosulfato de sodio en forma de tabletas ; sometiendo el producto a cuatro diferentes temperaturas, 37, 60, 70, 90 °C; se hizo un promedio de tres determinaciones por cada una de ellas por períodos semanales durante 90 días, observándose en ésta cambio de color, pero no se detectó ninguna variación en la gráfica del IR.

Al mismo tiempo se hicieron estudios cromatográficos en placa fina de los productos sometidos a las cuatro temperaturas, no detectándose manchas con Rf diferentes al de materia prima.

CORRELACION SOBRE EL RESULTADO DEL ANALISIS :

Los estudios cuantitativos sobre la estabilidad química de una sustancia en una dosificación sólida son difíciles de determinar, porque los resultados analíticos tienden a ser más dispersos en tabletas y cápsulas que los obtenidos en estudios de estabilidad de sustancias en solución; debido a que tabletas y cápsulas son sistemas heterogéneos y discontinuos que envuelven (aire y vapor de agua); líquidos (ejem : adsorben agua) y fases sólidas; todo lo cual puede variar durante un experimento. (1)

Los errores analíticos pueden ser disminuídos determinando la uniformidad de contenido antes de empezar el experimento.

A nuestros datos experimentales le aplicamos el sistema de correlación, que es el grado de relación entre la variable que se estudia, para determinar en que medida una ecuación lineal o de otro tipo, describe o explica de una forma adecuada la relación entre las variables.

Si la variable dependiente se incrementa (Y) cuando se incrementa la variable independiente (X) se dice que se trata de una correlación positiva y negativa en caso contrario. Para hacer una correlación nos basamos en :

- 1).- Que dicha relación sea significativa y no se deba al azar.
- 2).- Hacer un diagrama de dispersión, haciendo una curva de aproximación, para saber el tipo de ecuación que se puede emplear para hacer el ajuste.
- 3).- Aplicar la prueba de "r" que se basa en la hipótesis de que la población es cero; para que la correlación sea significativa, los valores de r hallados -

por cálculos deben ser superiores a los indicados - en tablas en la columna $P=1\%$; si están comprendidas entre $P = 5\%$ y $P = 1\%$ la correlación es dudosa. (2)

DATOS EXPERIMENTALES EN %

TIEMPO

En días	T35°C	T60°C	T70°C	T90°C
7	97.94	100.51	99.74	100.25
14	97.24	97.24	97.74	97.49
20	100.97	100.97	102.52	102.52
33	107.40	106.01	108.79	107.40
40	100.00	100.51	100.00	104.87
47	102.01	103.03	102.02	104.54
54	100.00	100.00	100.00	108.14
61	102.52	105.80	105.80	105.05
68	97.97	106.06	105.30	103.70
75	99.23	98.84	98.54	98.46
89	99.75	103.62	101.43	102.65

CALCULO ESTADISTICO PARA LA DESVIACION DEL METODO --
 TOMANDO COMO REFERENCIA LA MEZCLA DE TODOS LOS --
 COMPONENTES DEL PRODUCTO.

	x_i	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	95.23	-3.2084	10.2938
2	101.56	+3.1216	9.7444
3	103.93	+5.4916	30.1577
4	94.81	-3.6284	13.1653
5	94.65	-3.7884	14.3520
6	99.20	+0.7616	0.5800
7	104.00	+5.5616	30.9314
8	90.90	-7.5384	56.8275
9	94.57	-3.8684	14.9645
10	100.00	+1.5616	2.4386
11	100.78	+2.3416	5.4831
12	99.25	+0.8116	0.6587
13	93.12	-5.3184	28.2854
14	101.588	+3.1416	9.8697
15	102.40	+3.9616	15.6943
16	89.51	-8.9284	79.7163
17	94.51	-3.9284	15.4323
18	88.43	-0.0084	0.0001
19	102.36	+3.9216	15.3789
20	100.00	+1.5616	2.4386
21	94.65	-3.7884	14.3520
22	103.17	+4.7361	22.3880
23	108.80	+10.3616	107.3628
24	95.10	63.3384	11.1449
25	96.89	-1.5484	2.3975
26	100.00	+1.5616	2.4386
	<hr/>		<hr/>
	2559.40		516.4964

$$\bar{X} = \frac{2559.40}{26} = 98.4384 \quad \sqrt{s} = \sqrt{\frac{516.4964}{25}} = \sqrt{20.6598} = 4.5453$$

$$C_v = \frac{4.5453}{98.4384} \times 100 = 4.61$$

$$E = \frac{\sqrt{s}}{\sqrt{n}} = \frac{4.5453}{\sqrt{26}} = \frac{4.5453}{5.0990} = 0.8914$$

$$E^1 = \frac{2\sqrt{s}}{\sqrt{n}} = \frac{9.0906}{\sqrt{26}} = \frac{9.0906}{5.0990} = 1.7828$$

Cálculo de límites fiduciales para 1 y 2 \sqrt{s} Con un 5% de probabilidad

$$\bar{M} \pm E t$$

$$98.4384 \pm (0.8914) (2.060)$$

$$98.4384 \pm 1.8362$$

$$98.4384 + 1.8362 = 100.2746$$

$$98.4384 - 1.8362 = 96.6022$$

$$\bar{M} \pm E^1 t$$

$$98.4384 \pm (1.7828) (2.060)$$

$$98.4384 \pm 3.6725$$

$$98.4384 + 3.6725 = 102.1109$$

$$98.4384 - 3.6725 = 94.7659$$

CALCULO ESTADISTICO PARA LA DESVIACION DEL METODO --
TOMANDO COMO REFERENCIA LA MATERIA PRIMA.

	x_i	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	100.00	+4.6550	19.9362
2	95.65	+0.3050	0.0930
3	93.63	-1.7150	2.9412
4	94.69	-0.6550	0.4290
5	94.89	-0.4550	0.2070
6	97.08	+1.7350	3.0102
7	92.42	-2.9250	8.5556
8	98.46	+3.1150	9.7032
9	92.75	-2.5950	6.7340
10	92.42	-2.9250	8.5536
11	96.96	+1.6150	2.6082
12	93.43	-1.9150	3.6672
13	95.62	+0.2750	0.0756
14	92.42	-2.9250	8.5556
15	96.92	+1.5750	2.4806
16	94.20	-1.1450	1.3110
17	93.93	-1.4150	2.0022
18	98.48	+3.1350	9.8282
19	99.27	+3.9250	15.4056
20	96.35	+1.0050	1.0100
21	94.69	-0.6550	0.4290
22	93.333	-2.0150	4.0602
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	2097.59		111.5984

$$\bar{X} = \frac{2097.59}{22} = 95.3450 \quad \sigma = \sqrt{\frac{111.5984}{21}} = \sqrt{5.3142} = 2.305$$

$$C_v = \frac{2.305}{95.345} \times 100 = 2.44$$

$$E = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{2.30}{\sqrt{22}} = \frac{2.30}{4.6904} = 0.490$$

$$E^1 = \frac{2\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{4.60}{\sqrt{22}} = \frac{4.60}{4.6904} = 0.9807$$

Cálculo de límites fiduciales para 1 y 2σ con un 5% de probabilidad.

$$\bar{M} \pm Et$$

$$95.3450 \pm (0.490) (2.08)$$

$$95.3450 \pm 1.019$$

$$95.3450 + 1.019 = 96.364$$

$$95.3450 - 1.019 = 94.3260$$

$$\bar{M} \pm E^1 t$$

$$95.3450 \pm (0.9807) (2.08)$$

$$95.3450 \pm 2.039$$

$$95.3450 + 2.039 = 97.3884$$

$$95.3450 - 2.039 = 93.306.$$

DATOS EXPERIMENTALES EN % SOMETIDOS A
SISTEMA DE CORRELACION TEMPERATURA
37°C

x	dx	dx ²	y	dY	dY ²	dx dY
0	-42.33	1791.8289	100.00	-0.375	0.141	+15.8738
7	-35.33	1248.2089	97.94	-2.435	5.929	+86.0286
14	-28.33	802.5889	97.24	-3.135	9.828	+88.8146
20	-22.33	498.6289	100.97	+0.135	0.354	-13.2864
33	- 9.33	87.0489	107.40	+7.025	49.351	-65.5433
40	- 2.33	5.4289	100.00	-0.375	0.141	+ 0.8738
47	+ 4.67	21.8089	102.01	+1.635	2.673	+ 7.6355
54	+11.67	136.1889	100.00	-0.375	0.141	- 4.3763
61	+18.67	348.5689	102.52	+1.625	2.641	+30.3388
68	+25.67	658.9489	97.97	-2.405	5.784	-61.7364
75	+32.67	1067.3289	99.23	-1.145	1.311	-37.4072
89	+46.67	2178.0889	99.75	-0.625	0.391	-29.1688
508		8844.6668	1204.51		78.685	441.0835

$$\bar{x} = \frac{\sum C}{12} = 42.33$$

$$\bar{Y} = \frac{1204.51}{12} = 100.3758$$

$$r = \frac{\sum dx \sum dY}{\sqrt{\sum dx^2 \sum dY^2}} = \frac{441.0835}{\sqrt{8844.6668 \times 78.685}} = \frac{441.0835}{835.4953} = 0.5279$$

r_t para dos variables y 10 grados de libertad (n-2) es igual: 1%=0.7079
5%=0.5760

NOTA : No hay correlación ya que el dato experimental debe ser mayor que el de tablas.

DATOS EXPERIMENTALES EN % SOMETIDOS A SISTEMA DE
CORRELACION TEMPERATURA 60°C

x	dx	dx ²	Y	dy	dY ²	dx dy
0	-42.33	1791.8289	100.00	-1.8825	3.5438	+79.6862
7	-35.33	1248.2089	100.51	-1.3725	1.8838	+48.4904
14	-28.33	802.5889	97.24	-4.6435	21.5128	+131.5220
20	-22.33	498.6289	100.97	-0.9125	0.8327	+20.3761
33	- 9.33	87.0489	106.01	+4.1275	17.0363	-38.5096
40	- 2.33	5.4289	100.51	-1.3725	1.8838	+ 3.1979
47	+ 4.67	21.8089	103.03	+1.1475	1.3168	+ 5.3588
54	+11.67	136.1889	100.00	-1.8825	3.5438	-21.9688
61	+18.67	348.5689	105.80	+3.9175	15.3468	+73.1397
68	+25.67	658.9489	106.06	+4.1775	17.4515	+107.2364
75	+32.67	1067.3289	98.84	-3.0425	9.2568	-99.2464
89	+46.67	2178.0889	103.62	+1.7375	3.0184	+81.0891
508		8844.6668	1222.59		96.6673	709.8214

$$\bar{x} = \frac{508}{12} = 42.33 \quad \bar{Y} = \frac{1222.59}{12} = 101.8816$$

$$r = \frac{\sum dx \sum dY}{\sqrt{\sum dx^2 \sum dY^2}} = \frac{709.8214}{\sqrt{8844.6668 \times 96.6673}} = \frac{709.8214}{924.657} = 0.7676$$

r_t para dos variables y 10 grados de libertad (n-2) es igual : $1\% = 0.7979$
 $5\% = 0.5760$

NOTA : Hay correlación con probabilidad del 1%.

DATOS EXPERIMENTALES SOMETIDOS A SISTEMA DE
CORRELACION TEMPERATURA 70°C

x	dx	dx ²	Y	dY	dY ²	dx dY
0	-42.33	1791.8289	100.00	-1.6816	2.8278	+71.1821
7	-35.33	1248.2089	99.74	-1.8416	3.3915	+65.0637
14	-28.33	802.5889	97.74	-3.9416	15.5362	+111.6655
20	-22.33	498.6289	102.52	+0.8384	0.7029	-18.7215
33	- 9.33	87.0489	108.79	+7.1084	50.5294	-66.3214
40	- 2.33	5.4289	100.00	-1.6816	2.8294	+ 3.9181
47	+ 4.67	21.8089	102.02	+0.3384	0.1145	+ 1.5803
54	+11.67	136.1889	100.00	-1.6816	2.8278	-19.6243
61	+18.67	348.5689	105.80	+4.1184	16.9616	+76.8905
68	+25.67	658.9489	105.30	+3.6184	13.0928	+92.8843
75	+32.67	1067.3289	98.84	-2.8416	8.0747	-92.6930
89	+46.67	2178.0889	1101.43	-0.2516	0.0633	-11.7422
508		8844.6668	1220.18			709.8224

$$\bar{x} = \frac{508}{12} = 42.33$$

$$\bar{Y} = \frac{1220.18}{12} = 101.6816$$

$$r = \frac{\sum dx \cdot dY}{\sqrt{\sum dx^2 \cdot \sum dY^2}} = \frac{709.8224}{\sqrt{8844.6668 \times 116.9516}} = \frac{709.8224}{1215.168} = 0.5841$$

r_t para dos variables y 10 grados de libertad (n-2) es igual :
1% = 0.7079
5% = 0.5760

NOTA : Hay correlación comprendida en el intervalo del 1% y 5%.

DATOS EXPERIMENTALES EN % SOMETIDOS A SISTEMA DE
CORRELACION TEMPERATURA 90°C

x	dx	dx ²	Y	dY	dY ²	dx dY
0	-42.33	1791.8289	100.00	-2.9225	8.5410	+123.7094
7	-35.33	1248.2089	100.25	-2.6725	7.1423	+ 94.4194
14	-28.33	802.5889	97.49	-5.4325	29.5121	+153.9027
20	-22.33	498.6289	102.52	-0.1620	0.1620	+ 8.9878
33	- 9.33	87.0489	107.48	+4.4775	20.0480	- 41.7751
40	- 2.33	5.4289	104.87	+1.9475	3.7928	- 4.5377
47	+ 4.67	21.8089	104.54	+1.6175	2.6163	+ 7.5577
54	+11.67	136.1889	108.14	+5.2175	27.2223	+ 60.8882
61	+18.67	348.5689	105.05	+2.1275	4.5263	+ 39.7204
68	+25.67	658.9489	103.70	+0.7775	0.6045	+ 19.9584
75	+32.67	1067.3289	98.46	-4.4625	19.9143	+145.5668
89	+46.67	2178.0889	102.65	-0.2725	0.0743	- 12.7176
508		8844.6668	1235.07		124.1558	713.7412

$$\bar{x} = \frac{508}{12} = 42.33$$

$$\bar{Y} = \frac{1235.07}{12} = 102.9225$$

$$r = \frac{\sum dx \sum dY}{\sqrt{\sum dx^2 \sum dY^2}} = \frac{713.7412}{\sqrt{8844.6668 \times 124.1558}} = \frac{713.7412}{1048.7910} = 0.6805$$

r_t para dos variables y 10 grados de libertad (n-2) es igual : 1% = 0.7079
5% = 0.5760

NOTA : Hay correlación comprendida en el intervalo del 1% y 5%.

COMPARACION ENTRE GRUPOS :

Tratamos de determinar las diferencias obtenidas en - -
 nuestros resultados; que sean reales o debidos al azar; esto lo --
 evaluamos por medio del análisis de la varianza introducida por --
 Fisher, o sea el cuadrado medio o cuadrado de la desviación stan-
 dar.

$$V = \sigma^2 = \frac{\sum d_i^2}{n-1}$$

El análisis se fundamenta en que si se mezclan las muestr
 as de poblaciones distintas, y se consideran en conjunto como si-
 constituyeran una sola población, la varianza no aumenta considerara
 blemente; es decir que no hay diferencia significativa entre ellas.

(2).

$$V_{37^{\circ}\text{C}} = \sqrt[2]{V_i} = \frac{78.685}{11} = 7.1553$$

$$V_{70^{\circ}\text{C}} = \sqrt[2]{V_i} = \frac{116.9519}{11} = 10.6319$$

$$V_{60^{\circ}\text{C}} = \sqrt[2]{V_i} = \frac{96.6673}{11} = 8.7879$$

$$V_{90^{\circ}\text{C}} = \sqrt[2]{V_i} = \frac{124.1558}{11} = 11.2868$$

Análisis entre 37°C y 70°C

$$V_t = \frac{78.685 + 116.9519}{22} = \frac{195.6369}{22} = 8.8925$$

$$\frac{V_t}{V_i} = \frac{8.8925}{7.1553} = 1.2427$$

Análisis entre 37°C y 60°C

$$V_t = \frac{78.685 + 96.6673}{22} = \frac{175.3523}{22} = 7.9705$$

$$\frac{V_t}{V_i} = \frac{7.9705}{7.1553} = 1.1139$$

Análisis entre 37°C y 90°C

$$V_t = \frac{78.685 + 124.1558}{22} = \frac{202.8408}{22} = 9.2200$$

$$\frac{V_t}{V_i} = \frac{9.2200}{7.1553} = 1.2885$$

$V_{\text{TABLAS}} = 2.61$. . . pertenecen a una misma población --
con una probabilidad de equivocarnos del 5%.

PARTE V : CONCLUSION.

En los resultados obtenidos después de haber aplicado -- el sistema de correlación podemos observar que hay diversidad en ellos, ya que el valor del coeficiente obtenido para temperatura de 37°C determina que no hay correlación en éstos resultados; para temperatura de 60°C el valor obtenido es mayor que el de tablas -- determinando que hay correlación en los resultados con probabili-- dad de equivocarnos del 1%; y para temperatura de 70°C y 90°C -- existe una correlación dudosa debido a que el resultado del coefi-- ciente de correlación se encuentra en el intervalo del 1% y 5% de -- probabilidad de equivocarnos; esto lo podemos argumentar a que -- el método de valoración no fué el adecuado debido a la dispersión -- de los resultados, y a que el factor humedad no fué evaluado a lo -- largo del experimento cosa que debe hacerse en una formulación de tabletas granulada por vía húmeda y teniendo como principio acti-- vo una estructura que engloba dos moléculas de agua, que al ser so metida a estabilidad térmica estas pudieron haber alcanzado su -- energía de liberación y el equilibrio del agua (agua-fase vapor) pu

do ser perturbado por la abertura del material de empaque dando errores en nuestros resultados por lo que procedimos a hacer un análisis de varianza para determinar una comparación entre grupos; comprobando que eran parte de una misma población teniendo la probabilidad de equivocarnos del 5% que se debiese al azar, esto demostró que nuestro producto no se descompuso durante tres meses de exposición a dichas temperaturas y nos llevó a concluir que es termoestable, implicando que necesita una gran cantidad de kilocalorías para alcanzar la energía de activación que originaría la descomposición de dicha estructura.

PARTE VI : BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Tingstad, J., et al : Estudios de preformulaciones. II : Estabilidad de fármacos en forma sólida. J. Pharm. Sciences, 62 (11): 1856-1860, Nov. 1973.
- 2.- Del Pozo A., De Iriarte E.G. : Métodos analíticos de identificación y valoración. Enciclopedia Farmacéutica, Tomo -- III : 773-785, 1963.
- 3.- Murray R. Spiegel : Teoría y problemas ESTADISTICA. - - McGraw Hill, págs. 217-268, 1969.
- 4.- Pala G., Crescenzi C. et Bietti G. : Sur Une Nouvelle Synthese et les caracteriques chimicophysique du picolylidene-2-bis-(p-phenylsulfate de sodium). Helvetica Chimica Acta, - 51 : Fase. 5.
- 5.- Bruzzese T., Pellegrini R. : Studies on new Laxative Products. Il Farmaco Ed. Sc., 28 Fasc. 12 : 987-991, 1973.
- 6.- Bruzzese T., Goi A., Riva M. : Laxative properties of esters of 4,4'-Dihydroxydiphenyl-(2-pyridyl) Methane. Il Farmaco Ed. Sc., 28 Fasc. 2 : 121-126, 1973.
- 7.- Pala G., Crescenzi C. and Bietti G. : A new synthesis of -- 4,4'-dihydroxyphenyl (2-pyridyl)-methane. Tetr., 24-619-1969.

8. - Max H., Hubacher and Sidney Doernberg: Relationship between structure and potency. *J. Pharm. Sciences*, 53:1067-1072, September 1964.
9. - Leon Lachman. : Physical and Chemical stability testing of tablet dosage forms. *J. Pharm. Sciences*, 54 (10) : 1519-1526, Oct. 1965.
10. - Sodio Picosulfato. *Medicamentos de Actualidad*, VIII (8) : -301-303, 1972.
11. - Pala G. et al : A new method of synthesis and the physicochemical characteristics of 2-picolylidene bis (p-pheny) sodium sulfato) Sodium Picosulfato). *Helv. Chim. Acta*, 51 (5) : -1164-8, 1968.
12. - Pala G. et al : Laxative properties of sulfuric esters of phenols, with particular reference to 4,4'-(2-picolylidene) bis-(phenyl sulfuric acid) disodium salt (picosulfol). *Arch Int. - Pharmacodyn. Ther.*, 164 (2) : 356-69, 1966.