



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

DETERMINACION DE CITRATO DE PIPERAZINA EN
SUSTANCIA MEDICAMENTOSA, TABLETAS GRANULA-
DOS Y JARABES.

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIO NAVA VELASQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS 1978

LAS 310

ABR 11.6.306

FECHA

PROC

305

REDA



JURADO ASIGNADO*

PRESIDENTE: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

VOCAL: ANDRES ZUÑIGA PADILLA

SECRETARIO: HECTOR JARA FARJEAT

1o. SUPLENTE: RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

2o. SUPLENTE: MIGUEL A. CEVALLOS LEAL

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS KENER, S.A.

SUSTENTANTE:

MARIO NAVA VELASQUEZ

ASESOR DEL TEMA:

ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

A MIS PADRES:

Alfonso Nava Villasana
Isabel Velásquez de Nava

A MI ABUELITA:

Ma. de Jesús de la Vega

A MIS HERMANOS:

Trinidad, Armando,
Jaime y Elisa.

A LAS PERSONAS -
QUE ME UNEN LAZOS DE
AMISTAD Y COMPAÑERIS
MO.

A MIS MAESTROS

Con agradecimiento a los - - -
LABORATORIOS KENER, S.A., por la ayuda y las fa-
cilidades prestadas durante el desarrollo de es-
te trabajo. Así mismo con especial gratitud y -
estimación a la Profa. Etelvina Medrano de Jai--
mes por su atinada dirección que hizo posible -
la culminación de este trabajo, así como también
a aquellas personas que de alguna forma contribu-
yeron al mismo.

I N D I C E

	Pag.
I.- INTRODUCCION	1
II.- GENERALIDADES	3
A.- Origen	4
B.- Preparación.	5
C.- Propiedades Fisico-químicas	6
D.- Efectos farmacológicos.	10
E.- Preparaciones, vías de administración, Dosificación.	11
F.- Toxicidad.	11
G.- Precauciones y Contraindicaciones.	12
H.- Usos e Indicaciones.	12
I.- Absorción Espectrofotométrica U.V. y visible.	12
J.- Métodos de Análisis para determina- ción de aminas y compuestos de amo- nio	17
K.- Métodos Colorimétricos.	17
L.- Análisis Estadístico	19
III.- PARTE EXPERIMENTAL	25
A.- Método Colorimétrico	26
B.- Curva estándar.	27
C.- Método Gravimétrico	33
IV.- RESULTADOS	35
Tablas No. (1-4) Materia Prima	36
Tablas No. (5-10) Fórmulas de producto elabo- rado.	41-A

Tabla No. 11 Datos estadísticos obtenidos en el estudio comparativo de los métodos <u>empleados</u> para det. piperazina en sus diversas <u>formas</u>	Pag. 47
Tabla No. 12 Comparación estadística entre grupos.	48
A.- Estudio económico de los métodos <u>empleados</u> .	49
V.- CONCLUSIONES	53
VI.- BIBLIOGRAFIA	56

PRIMERA PARTE

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

El control químico como sabemos forma parte de las -- pruebas, efectuadas por control de calidad en el proceso de elaboración de todo medicamento, estas pruebas incluyen análisis de materia prima, producto en proceso y terminado. La aceptación o rechazo de un lote se hace con base en los resultados obtenidos del análisis, asegurando así que los productos farmacéuticos que llegan al consumidor sean de calidad óptima.

La investigación de nuevos métodos de análisis químicos más precisos, exactos, rápidos y simples han sido una -- necesidad en la industria farmacéutica desde el punto de vista económico por disminuir los costos de producción y almacenamiento. La piperazina y sus sales son ampliamente utilizados en la actualidad en varias formas farmacéuticas, por su poder antihelmíntico en casos de Oxiuriasis y Ascariasis.

La valoración de piperazina y sus sales, se lleva a cabo por el método gravimétrico descrito en la Farmacopea de -- los Estados Unidos de Norteamérica, La Farmacopea Británica, y la F. N. de los Estados Unidos Mexicanos.

El objeto de este trabajo es comparar la exactitud y -- el costo de el método oficial en las farmacopeas mencionadas con un nuevo método colorimétrico basado en el artículo que se menciona más adelante (4).

SEGUNDA PARTE
GENERALIDADES

GENERALIDADES

A. Origen.

La piperazina fué usada a principios de este siglo en el tratamiento de la gota. Fué introducida para este fín, - porque en solución es un excelente solvente para ácido urico. Aunque la piperaina demostró ser inefectiva como agente uricosúrico, una gran cantidad de evidencias clínicas indican que el fármaco no es tóxico. El descubrimiento de sus propiedades antihelmínticas es acreditado a Fayard (1949), - pero dichas propiedades fueron observadas por primera vez - por un farmacéutico de nombre Boismare, cuya formulación es citada en la tesis de Fayard. Estudios clínicos han indicado que el fármaco es altamente efectivo tanto para *Ascaris lumbricoides* como para *Enterovius (Oxyuris) vermicularis*. - Un gran número de derivados sustituidos de piperazina presentan actividad antihelmíntica, pero aparte de la dietilcarbamazina ninguno tiene aplicación terapéutica humana. (Standen 1963).

El citrato de Dietilcarbamazina es eficaz contra varias especies de filarias incluyendo *Wuchereria bancrofti*, - Lao Lao y *Onchocerca volvulus*.

PIPERAZINA

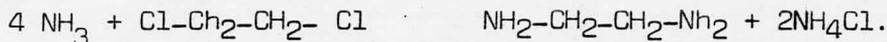
Sinónimo: Dietilendiamina, Hexahidropirazina; Piperazina; Lumbrical; Wurmirazin. $C_4H_{10}N_2$; $PM = 86.14$ C = 55.37%, - H=11.70% N= 32.52%

NH

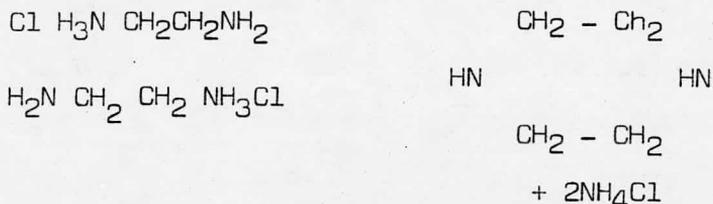
NH

B. PREPARACION.-

La piperazina puede ser obtenida a partir de la etilen diamina esta se produce calentando cloruro de etileno a presión con un exceso de amoniaco.



El clorhidrato de etilendiamina es calentado, formandose el compuesto ciclico (piperazina).



Síntesis hecha por Cloez Hahresber 1853, 468.

También puede prepararse por otros métodos como son :- por reducción de pirazina con sodio en alcohol: Wolff, Ber - 26, 724 (1893); por deaminación catalítica de dietileno- - triamina y de etilenodiamina: Kyrides, U.S. pat. 2,267,686- (1941); Martin Martell, J. Am. Chem. Soc. 70, 1817 (1948) - Mackenzie, Turbin U.S. pat. 2,901,482 (1959, Dow); Mos, Godfrey, U.S. pat. 3,037,023 (1962 Jefferson Chem).

C PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE SALES DE PIPERAZINA (13)

	Adipato	Base anhidra	Citrato	N ¹ , N ⁴ - Dibenzoilpiperazina
Descripción	Prismas color blanco con ligero sabor ácido. Estables al calor y al aire.	Pequeñas escamas, con sabor salino absorbe del aire CO ₂ y H ₂ O.	Polvo cristalino color blanco.	Polvo cristalino color blanco
Punto de fusión	256° - 257°	106°	182° - 187°	191°
Solubilidad	En 100 ml. de agua a 20° se disuelven 5.53 g. EN metanol a 25 es practicamente insoluble.	Facilmente sol. en agua, glicerol y glicoles; un gramo se disuelve en 2 ml. de alcohol al 95°. Insoluble en éter.	Facilmente soluble en agua. Practicamente insoluble en alcohol y éter y cloroformo	Muy ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol.
pH de una sol. acuosa al 10%.	Aproximadamente 5.45	Está entre 10.8- y 11.8	Está entre .5.0 y 6.9	

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE SALES DE PIPERAZINA (13)

	Edetato Cálcico	Fosfato	Hexahidrato	Tartrato
Descripción	Cristales con ligero sabor salino	Polvo cristalino color blanco	Cristales incoloros deliquescentes.	Cristales deliquescentes.
Punto de fusión	_____	_____	44°C	258° - 263°.
Solubilidad	Facilmente soluble en agua, muy ligeramente soluble en alcohol y cloroformo. Practicamente insoluble en éter.	Muy ligeramente soluble en agua. Insoluble en etanol.	Facilmente soluble en agua; soluble en alcohol (1:2) - Practicamente insoluble en éter.	Un gramo es soluble en 100 ml. de agua a 25°; alcohol 0.01; cloroformo. 0.01.
pH de una sol. acuosa al 10%.	Está entre 4.3 y 5.4	Aprox. 6.5 de una sol. acuosa saturada.	Está entre 10.8 y 11.8	4.8 de una solución acuosa al 1%.

La piperazina es una base fuerte: K_a a $25^\circ = 6.4 \times 10^{-5}$

Cromatografía en papel: (6) Sistema ácido cítrico - agua-butanol (4.8:130: 870). R. f. = 0.00 (localización con spray iodoplatinato). Cromatografía en placa fina (6) Sistema T_1 NH_4 OH- CH_3 OH (1:5:100) R. f. = 0.03 (localización con spray de iodoplatinato acidificado).

Pruebas de Identidad.

a).- Anadir una gota de una solución acuosa de piperazina a una gota de solución acuosa diluida de nitroprusiato de sodio, seguida por una gota de acetaldehído se desarrolla un color azul intenso.

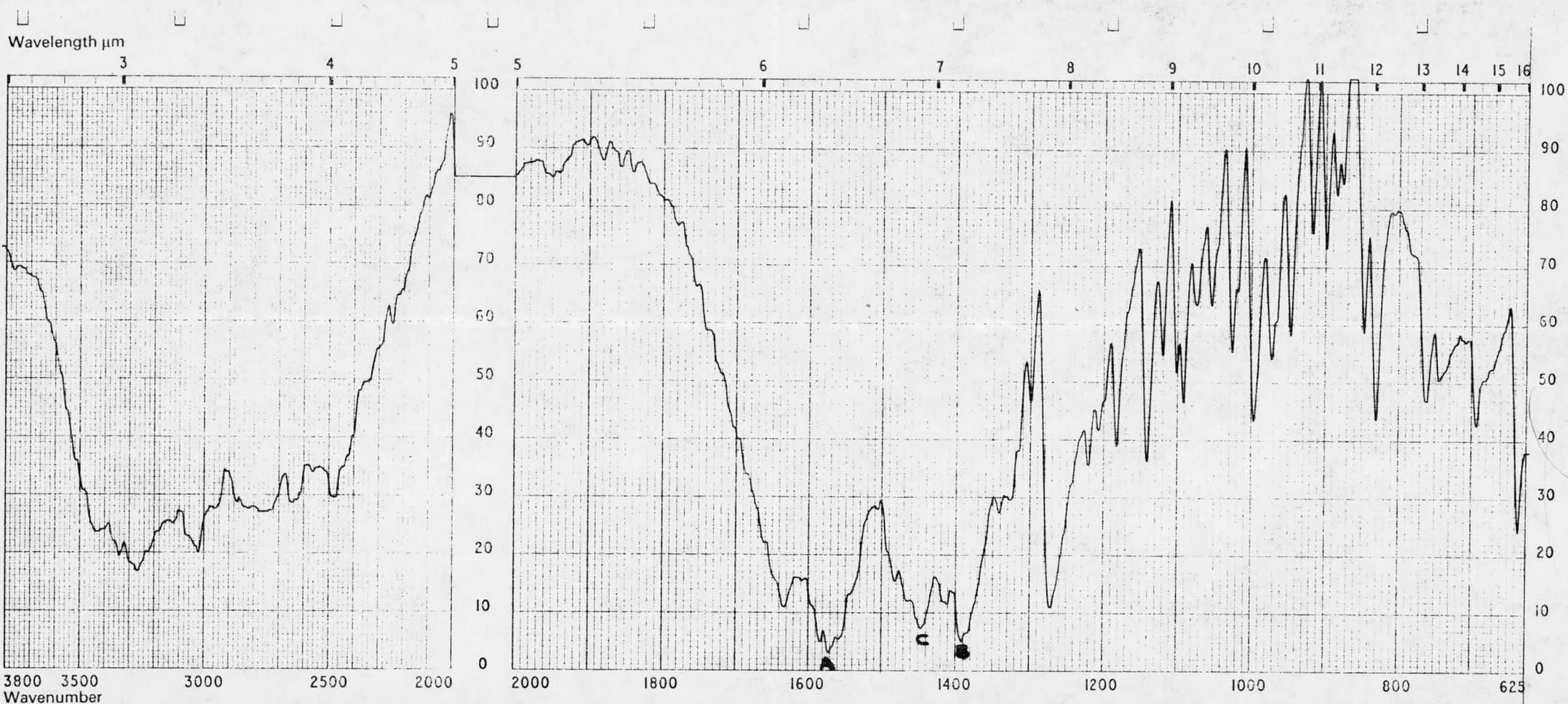
b).- Con ácido picrolónico se forman pequeñas hojas curvas (Sensibilidad: 1 en 1000) con solución de cloruro de platino se forman pequeñas escamas rectangulares (sensibilidad: 1 en 1000).

c).- Absorción al espectro Infrarojo. - El citrato de piperazina en un disco con bromuro de potasio presenta absorción al espectro infrarojo con 3 picos principales A - 1592, B 1393 y C 1442. (Ver hoja anexa). (6)

Determinación Cuantitativa.-

La valoración de piperazina y sus sales puede llevarse a cabo por diferentes métodos: gravimétrico, titulación para sustancias básicas no acuosas y por titulación ácido-base.

El método gravimétrico se describe con todo detalle en la sección correspondiente. (1)



Sample	OUTRATO DE PIPERAZINA
Formula	$(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_2$
Phase	KBr
Thickness	2/400
Reference	AIR
Operator	
Date	25-11-78

Catalogue Number 614211

PYE UNICAM LTD. CAMBRIDGE ENGLAND

D.- Efectos Farmacológicos.- La acción de la piperazina sobre *Ascaris* se investigó ampliamente, observándose en los gusanos una parálisis muscular total o un estado de narcosis. Estudios recientes nos indican que la piperazina bloquea la respuesta de el músculo de los *Ascaris* a la acetilcolina.

Se ha indicado también por otros autores que la piperazina actúa sobre el músculo del *Ascaris* modificando la permeabilidad de la membrana celular a los iones responsables de el potencial de actividad. El fármaco produce hiperpolarización disminuyendo el potencial de actividad acompañada de parálisis (ver Saz y Buending, 1966).

Los efectos farmacológicos observados en el hombre por la administración oral de piperazina son mínimos. La administración Intravenosa produce una caída pasajera de la presión sanguínea. En dosis excesivas se produce vómitos, dolor de cabeza, convulsiones y depresión respiratoria, visión borrosa y vértigos. Los efectos desaparecen rápidamente cuando el tratamiento ha sido suspendido.

Absorción, Distribución, Destino y Excreción.

La Piperazina es rápidamente absorbida a través del tracto gastrointestinal por lo que es sorprendente que el fármaco sea efectivo contra los parásitos refugiados en el intestino grueso. Una porción de el fármaco absorbido es degradada en el organismo. El resto es excretado a través de la orina. Rogers (1958), no encontró diferencia significativa entre las cantidades excretadas en orina de citratos, fosfatos, y adipatos. Sin embargo, encontró cantidades muy variables excretadas de piperazina en diferentes pacientes.

E.- Preparaciones, vías de administración y Dosificación.

Las sales de piperazina se encuentran generalmente en tabletas, conteniendo 500 mg. y como formas farmacéuticas líquidas, jarabes y suspensiones conteniendo 100 mg/ml. Calculadas como hexahidrato de piperazina.

La administración de las preparaciones de piperazina es por vía oral.

Ascariasis.- La terapia aceptada es una dosis diaria de 3.5 g por 2 días consecutivos. En niños debe administrarse 75 mg/kg. Con la dosificación anterior se han obtenido una cura del casi 100 por ciento de los casos. Al administrarse una dosis de 4 g se ha obtenido buenos resultados en el 50 por ciento de los pacientes y se reduce notablemente la infestación en el resto (Goodwin y Standen, 1958).

Oxyuriasis.- La administración de una dosis diaria de 65 mg/kg de peso corporal con un máximo de 2.5 g. durante 8 días, a dado resultados favorables del 95 al 100 por ciento de los casos. Un estudio en pacientes hospitalizados indicó que una sola dosis de 4 g. de piperazina curó más del 90 por ciento de los casos. (White and Scopes 1960). Para evitar la posibilidad de una autoinfección después del tratamiento se recomienda repetirlo en pacientes no hospitalizados después de 3 semanas.

F.- Toxicidad y Efectos tóxicos.- Los estudios efectuados en pacientes que reciben el tratamiento durante varios días demuestran que no hay anormalidades. Se presenta ocasionalmente trastornos gastrointestinales, nerviosos pasajeros y urticaria. La piperazina ha sido administrada durante el embarazo sin producir ningún efecto tóxico.

G.- Precauciones y Contraindicaciones.- No existen -
contraindicaciones para el uso de piperazina. Se han presen-
tado efectos neurotóxicos en pacientes con disfunción renal;
puesto que la excreción urinaria es la vía principal de eli-
minación, debe vigilarse su funcionamiento durante el trata-
miento.

H.- Usos terapéuticos.- La piperazina es el agente de
elección en ascariasis, y es recomendado como una alternati-
va para el tratamiento de oxiuriasis. Durante el tratamien-
to deben tomarse precauciones adecuadas para evitar las rein-
festaciones.

La baja toxicidad, el buen sabor de las variadas prepa-
raciones de piperazina, facilitan la administración en ni- -
ños.

I.- ABSORCION ESPECTROFOTOMETRICA ULTRAVIOLETA Y VISI- BLE

La radiación electromagnética al incidir sobre una mo-
lécula produce un aumento en la transición electrónica, esto
se presenta entre $100-8000 \text{ \AA}$ ($10-800 \text{ nm}$). La energía total
de una molécula diatómica de acuerdo a la aproximación de -
Born Oppenheimer, es la suma de la energía electrónica (E_e),
la energía vibracional (E_v) y la energía rotacional (E_r). -
Si la radiación en la región de $10 \text{ a } 800 \text{ nm}$ incide sobre una
molécula hay un cambio en la energía de la molécula de un ni-
vel a otro de mayor energía, esto se conoce como de transi-
ción y es originado por el desplazamiento de un electrón de-
valencia. Además de la excitación electrónica hay un cambio
de la energía vibracional y rotacional de la molécula. La -
energía requerida para estos últimos cambios es de menor mag-
nitud que para la excitación electrónica. Esto concuerda -
con la teoría cuantica y la energía es absorbida o emitida -
de una manera discreta por lo que podemos expresar como si--

que $E_2 - E_1 = hv$.

Usos cuantitativos de la absorción del espectro.

Ley de Beer.- El análisis espectrofotométrico cuantitativo se basa en la relación entre la intensidad de la luz incidente y la cantidad de luz transmitida por una sustancia determinada. Esta relación puede demostrarse teóricamente.- Una solución diluida de una sustancia es capaz de absorber luz a una longitud de onda determinada: esto se observa al atravesar la luz monocromática una solución de espesor db . - disminuyendo la intensidad luminosa dI . Esto es directamente proporcional a la intensidad I de la radiación, a la concentración C de la solución absorbente y al espesor de la celda db .

$$- dI = KI \text{ cdb}$$

Esta ecuación se integra, trata y convierte en logaritmos base 10 teniendo lo siguiente:

$$I = I_0 10^{-abc} \quad 8.4$$

Donde $a = K/2.303$ obteniendo la siguiente ecuación:

$$\log \frac{I_0}{I} = abc \quad 8.5$$

$$A = abc \quad 8.6$$

Las ecuaciones 8.4, 8.5 y 8.6 representan la ley de Lamber y Beer. La transmitancia T se define $T = \frac{I}{I_0}$

y la absorbancia A como $A = \log (1/T)$: donde la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de el soluto absorbente.

La absorptividad a es una constante de proporcionalidad independiente de la concentración, longitud de la trayectoria e intensidad de la radiación incidente. La absorptividad depende de la temperatura, el solvente, la estructura molecular y la long. de onda de la radiación. Las unidades de a son determinadas por b y c donde b es dada en cm. y c en gramos por litro, la absorptividad es dada en litros/gm/cm.

La absorptividad molar e cuando c es una concentración molar sus unidades son: litros/mol/cm. Cuando c es expresada en peso/por ciento de volumen (gm/100 m.) puede escribirse la absorptividad como $A_{1\%}^1$ cm.

Análisis de un componente.- Si en una serie de diluciones de una sustancia se determina la absorbancia, manteniendo la misma longitud de onda, temperatura, y solvente; - al graficar los valores obtenidos de la absorbancia contra concentración de cada dilución, se observa una línea recta en concordancia con la ecuación, $A = abc$. La gráfica representa la ley de Lambert y Beer. La pendiente de la recta esta dada por ab y b se conoce (longitud interna de la celda) por lo que puede calcularse la absorptividad a . Al tratar los datos obtenidos para el calculo de la absorptividad, tenemos que $a = A/bc$ si a es constante obedece la ley de Beer.

Factores que afectan la absorción electrónica espectral.

Solvente.- La interacción soluto-solvente afecta el espectro electrónico de una molécula por producir una perturbación desigual en la estructura y una excitación electrónica. La estructura del soluto es retenida en los solventes no polares como son los hidrocarburos saturados mejor que en los solventes polares. Los efectos de los solventes pueden diferenciarse cuando la transición electrónica es $n \rightarrow \pi^*$ o bien $\pi \rightarrow \pi^*$. Los electrones n interactúan fuertemente con los solventes polares produciendo una desviación a :-

una longitud de onda más corta. Usualmente esto no sucede - si se presenta la transición la desviación será - hacia una longitud de onda más larga.

Puentes de Hidrógeno.- La presencia de enlaces de hidrógeno entre soluto-soluto o solvente-soluto afectan la absorción al espectro, un ejemplo clásico es el ácido benzoico. Se encontró que la $\epsilon_{\text{máx}}$ a 230 nm aumenta al aumentar la - conc. de ácido benzoico en ciclohexano o con ciclohexano - al que se le ha añadido una pequeña porción de éter. Al aumentar la concentración de éter, la dependencia entre la concentración y la intensidad de absorción disminuye, hasta que la mezcla contiene el 100 por ciento de éter, entonces la $\epsilon_{\text{máx}}$. Será independiente de la concentración. Esto puede interpretarse como la predominación de la forma monomérica del ácido benzoico, en presencia de los enlaces de hidrógeno entre el solvente y soluto.

pH.- El efecto del pH sobre el espectro se observa - cuando un auxocromo presente en la molécula (como COOH , NH_2 - etc) es capaz de perder o ganar un protón al ser atacado - por el cromóforo. Al ganar o perder el protón se produce - un cambio en la estructura electrónica de la molécula, y un cambio cromofórico. Consecuentemente la posición y la intensidad de la banda de absorción será alterada.

Temperatura. Un pequeño cambio en la temperatura de - una solución usualmente no causa cambio en la apariencia de un espectro de absorción. En general la disminución de la - temperatura produce una gran resolución y una apariencia - clara de la estructura. La absorptividad es afectada por la temperatura puesto que al aumentar la temperatura disminuye la absorptividad.

Aparatos. -

Un espectrofotómetro está básicamente compuesto de:

- a) Una fuente de energía radiante, que puede ser una lámpara de hidrógeno (o deuterio) o de tungsteno.
- b) Un dispositivo monocromador, para seleccionar la banda de la longitud de onda (filtros, prismas, rejilla óptica).
- c) Celdillas de depósito de las soluciones por analizar.
- d). Un detector de la energía radiante con amplificadores asociados (fotocelda o fotomultiplicador).
- e) Un sistema de lectura (medidor).

En el comercio hay muchos tipos de espectrofotómetros. Fundamentalmente todos ellos suministran energía radiante (luz), dirigida hacia el monocromador, donde se separa en diversas bandas de longitudes de onda del espectro electromagnético y luego es enviada hacia la muestra. Según las características de ésta, una parte de la energía es absorbida y la otra transmitida hacia el detector: La señal eléctrica que resulta de la recepción de la energía por dicho detector (fotocelda o fotomultiplicador), se amplifica electrónicamente y se puede leer en el sistema de lectura (medidor). La absorbancia o la transmitancia, se determina al hacer una comparación de las lecturas, con y sin muestra en la haz luminoso. La ley de Beer relaciona la absorción con la concentración y es la base del análisis cuantitativo. La identificación (análisis cualitativo) se hace anotando las longitudes de onda a las cuales una sustancia Patrón de Referencia-

exhibe las absorbancias máximas y comparándolas con las exhibidas por la muestra.

Métodos de Análisis para determinación de aminas y compuestos de amonio.

Un gran número de sustancias medicamentosas usadas en farmacia contiene grupos amino, dentro de este grupo podemos citar los alcaloides que reciben este nombre por su carácter básico (alcaloide = "como alcalí"), que es una característica del grupo amino, también tenemos otras sustancias como los antihistamínicos, sulfonamidas y muchos otros compuestos. El análisis de estas sustancias se basa principalmente en las reacciones químicas que presenta el grupo amino.

Existen varios métodos analíticos para determinación de compuestos nitrogenados, los cuales se pueden clasificar en gravimétricos, volumétricos, colorimétricos, polarográficos, cromatográficos y determinación de nitrógeno total.

Métodos Colorimétricos.-

La diazoación de aminas aromáticas primarias, seguida de la copulación de la sal de diazonio por un agente aromático es un método confiable y sensible. Otro método colorimétrico está basado en la formación de iminas por reacción de las aminas primarias con compuestos que contienen grupos carbonilo como el salicilaldehído. Dicho método es aplicable a aminas alifáticas primarias.

Un gran número de aminas y compuestos cuaternarios de amonio pueden determinarse colorimétricamente por el "método del complejo colorante" o Colorante Ácido, dicho método se basa en la propiedad que tienen algunos colorantes ácidos co

mo Púrpura de bromocresol, azul de bromotimol, verde de bromocresol azul de bromofenol, naranja de metilo y azul de timol, de combinarse con las bases mencionadas formando compuestos complejos solubles en cloroformo.

El complejo formado se extrae con cloroformo y se determina colorimétricamente.

Las sales cuaternarias de amonio son capaces de formar compuestos complejos con azul de bromofenol como se indica en la siguiente reacción: (11)

Azul de Bromofenol + sal cuaternaria de amonio base colorante. complejo

Como se indica en la reacción anterior el compuesto de Adición (complejo base-colorante) se forma por la unión de dos moléculas de la sal cuaternaria de amonio (base) y una molécula de azul de bromofenol (colorante). La unión se lleva a cabo al reaccionar el compuesto básico con el grupo sulfonato, así como uno de los hidróxidos en posición 4 del azul de Bromofenol. En la reacción también se observa en el compuesto de Adición que la parte que corresponde a la estructura del colorante uno de los anillos benzenicos adquiere una estructura quinoide que posiblemente es responsable de la absorción al espectro.

L.- ANALISIS ESTADISTICO

Conceptos Generales.

$$Y = Ke^{-h^2x^2}$$

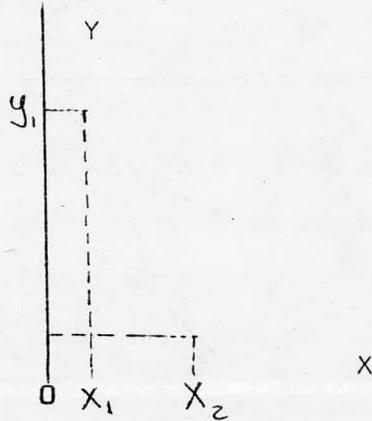


Fig. I Curva normal de Gauss

Al efectuar una medida cualquiera estamos, expuestos a obtener un resultado falso, bien por interposición de causas sistemáticas de error, bien como consecuencia de los llamados errores fortuitos. En el primer grupo, o de los errores sistemáticos, están incluidos, por ejemplo, el empleo de aparatos defectuosos o de reactivos inexactos, la utilización de técnicas inadecuadas y la inexperiencia del operador. Como fácilmente se comprende, la única forma de eliminar los errores sistemáticos consiste en eliminar su causa. Pero, independientemente de estas causas de error, es un hecho comprobado que si se efectúa varias veces la medida de una misma magnitud, se obtiene una serie de valores diferentes, cada uno de los cuales se repite con mayor o menor frecuencia. Es claro que la aparición de distintos resultados esta condicionada al grado de precisión con que se quiere co

nocer la magnitud, en relación con las características de la técnica empleada.

La causa de la diversidad que se observa en el resultado de una serie de determinaciones es la siguiente: un cierto número de factores, casi siempre incontrolables y muy numerosos, ejerce su influencia en cada caso particular; algunos de ellos si actuaran solos, desplazarían el verdadero valor de la magnitud en un sentido, mientras que otros lo desplazarían en el sentido contrario. De esta manera, cada resultado particular depende de la combinación de factores positivos y negativos que impere en el momento de efectuar la determinación. Admitiendo que estas causas elementales de error son numerosas y actúan independientemente y con igual frecuencia en ambos sentidos, se obtiene, matemáticamente, que la probabilidad "y" con que aparecerá un desplazamiento o error "x" del verdadero valor de la magnitud, viene dada por la función.

$$Y = Ke^{-h^2x^2}$$

cuya representación gráfica es una curva que tiene forma de campana y que es conocida con el nombre de curva normal de Gauss (Fig. 1)

Del exámen de la curva se desprenden los siguientes hechos:

1o.- El valor más probable es el verdadero valor. En efecto, la función considerada tiene un máximo para $x=0$, lo que significa que la probabilidad "y" es máxima cuando el error "x" es cero. Esto quiere decir que lo más probable es que los errores en más y en menos se compensen mutuamente.

2o.- Son más frecuentes los errores pequeños que los grandes. En la figura se ve que, por ejemplo, un pequeño

error x_1 se da con una frecuencia y_1 casi.

O sea que el verdadero valor más probable es el cociente de dividir la suma de todos los valores hallados por el número de ellos, es decir, la media aritmética.

El valor de la media así hallado no nos informa acerca de la precisión de las medidas efectuadas, ni sobre la probabilidad de que el valor medio obtenido coincida con el verdadero valor de la magnitud que se trata de determinar.

Un mismo valor medio puede corresponder a curvas de distribución muy diferentes, según se ha visto al tratar de los parámetros de la ecuación de Gauss, y conviene expresarse de alguna manera el grado de dispersión de los datos experimentales obtenidos.

3o.- Los errores por exceso y los errores por defecto se presentan con la misma probabilidad, como corresponde al hecho de ser simétrica la figura.

De la fórmula (1) se deduce que una particular curva de distribución viene determinada por los valores que presentan sus parámetros k y h (e es invariable y corresponde a la base de los logaritmos neperianos). El valor k representa la ordenada máxima, es decir, la probabilidad con que aparece el verdadero valor de la magnitud. Por tanto la curva de distribución será tanto más aguda cuanto mayor sea k (fig. 2). La constante h es el módulo de precisión y determina el grado de dispersión de los resultados alrededor del valor real. Cuando el valor de h en la función de Gauss es grande la dispersión de los datos es pequeña y la precisión del resultado aumenta. (fig. 3).

Fig. 2

Fig. 3

Indices del grado de dispersión de los datos experimentales.

Desviación media simple.- Es la media aritmética de las diferencias entre el valor medio y los valores individuales, consideradas en valor absoluto. Su expresión algebraica es la siguiente:

$$D_M = \frac{\sum |d_i|}{n}$$

siendo $d_i = M - x_i$

Desviación estándar.

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

La desviación estándar representa, en la curva de distribución normal, las abscisas correspondientes a los puntos de inflexión.

Coefficiente de variación.- No es más que la desviación estándar expresada como porcentaje del valor medio, lo que da una idea del grado de dispersión de la media.

$$C_V = \frac{\text{Desviación estándar}}{M} \cdot 100$$

Error estándar de la media.- Es la probabilidad de que la media coincida con el valor verdadero.

Donde: e = Error estándar.

n = Número de determinaciones.

$n - 1$ = Grados de Libertad.

Valor Real.- Es la relación del valor medio obtenido y el valor real, el cual se encuentra comprendido dentro del intervalo $M \pm e$, con una cierta probabilidad t .

Donde: V_r = Valor real.

M = Media aritmética.

e = Error estándar.

$$V_r = M \pm e t$$

t = Valor numérico-expresado en tablas a un tanto por ciento de probabilidad especificado.

Comparación entre grupos.

En esta parte consideraremos los problemas del tipo siguiente: Se dispone de dos o más series de determinaciones-cuyos valores medios son diferentes, y se trata de saber si estas diferencias son reales o son simplemente debidas al azar. Cuando los resultados están muy separados entre sí y la dispersión de los datos de cada serie es muy pequeña, la probabilidad de que las diferencias sean reales es grande. Pero puede darse el caso de que todos los valores de dos series de determinaciones pertenezcan a la misma población, y el hecho de que aparezcan dos valores medios diferentes se

deba a que, por azar, los términos de una serie fueron extraídos predominantemente de un mismo lado de la curva de Gauss y los de la otra lo fueron del otro lado, o simplemente, resultaron de una combinación diferentes del azar. Como es fácil de comprender, tanto más probablemente se dará este caso cuanto menor sea el número de datos de cada serie.

Cuando el número de grupos es solamente 2, y el número de datos de cada grupo es el mismo, aplicamos la siguiente fórmula para saber qué significación tiene la diferencia entre los dos valores medios:

$$t = \frac{M - M_1}{\sqrt{E^2 + E_1^2}}$$

en donde M y M_1 son los dos valores medios: E y E_1 , los errores estándar correspondientes, y t , la función de Student ya considerada anteriormente.

En la práctica se acostumbra a considerar significativamente una diferencia si el valor t hallado es igual o superior a la cifra de la columna $p = 1$ correspondiente a los grados de libertad de que se trate. Si el valor de t hallado está comprendido entre las columnas $P = 5$ y $P = 1$, la diferencia entre las medias es probablemente significativa y se recomienda aumentar el número de observaciones para confirmar su significación. Cuando t es menor que la cifra que figura en el lugar correspondiente de la columna $P = 5$, la diferencia entre los valores medios hallados experimentalmente se considera debida al azar y es "no significativa".

TERCERA PARTE.

PARTE EXPERIMENTAL.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

El presente trabajo incluye la comparación de 2 métodos:

El gravimétrico y el espectrofotométrico para determinación de piperazina y algunas de sus sales en materia prima, tabletas, granulados y jarabes.

Para efectuar el estudio se dividirá el material por analizar en 3 grupos de acuerdo con las características de los productos.

- GRUPO 1 Materia Prima
- GRUPO 2 Formas Farmacéuticas Líquidas.- Jarabes.
- GRUPO 3 Formas Farmacéuticas Sólidas.- Granulados y tabletas.

METODO COLORIMETRICO PARA DETERMINACION DE PIPERAZINA

A.- FUNDAMENTO.

El método se basa en la propiedad que tienen un gran número de aminas y compuestos cuaternarios de amonio de combinarse con algunos colorantes ácidos usados como indicadores a un pH determinado, formando compuestos complejos solubles en cloroformo cuya concentración puede ser determinada colorimétricamente.

B.- EQUIPO.

Espectrofotómetro Coleman doble haz 124, Potenciometro --
tro Coleman Metrion Iv, Centrifuga Sol - bat.

Balanza analítica Mettler H - 31

C.- REACTIVOS.

Citrato de piperazina Estándar.

Solución buffer de fosfatos pH 5.7.- Pesar 3.8 g. de -
fosfato monobásico de sodio disolver en una porción de agua,
adicionar 0.38 g. de fosfato dibásico anhidro llevar a 100 -
ml con agua destilada y mezclar.

Solución de azul de bromotimol ⁽¹⁾.- Pesar 25 mg. de -
colorante disolver en 1.4 ml. de hidróxido de sodio 0.05 M,-
llevar a 200 ml. con agua destilada y mezclar.

(1) Marca Merck

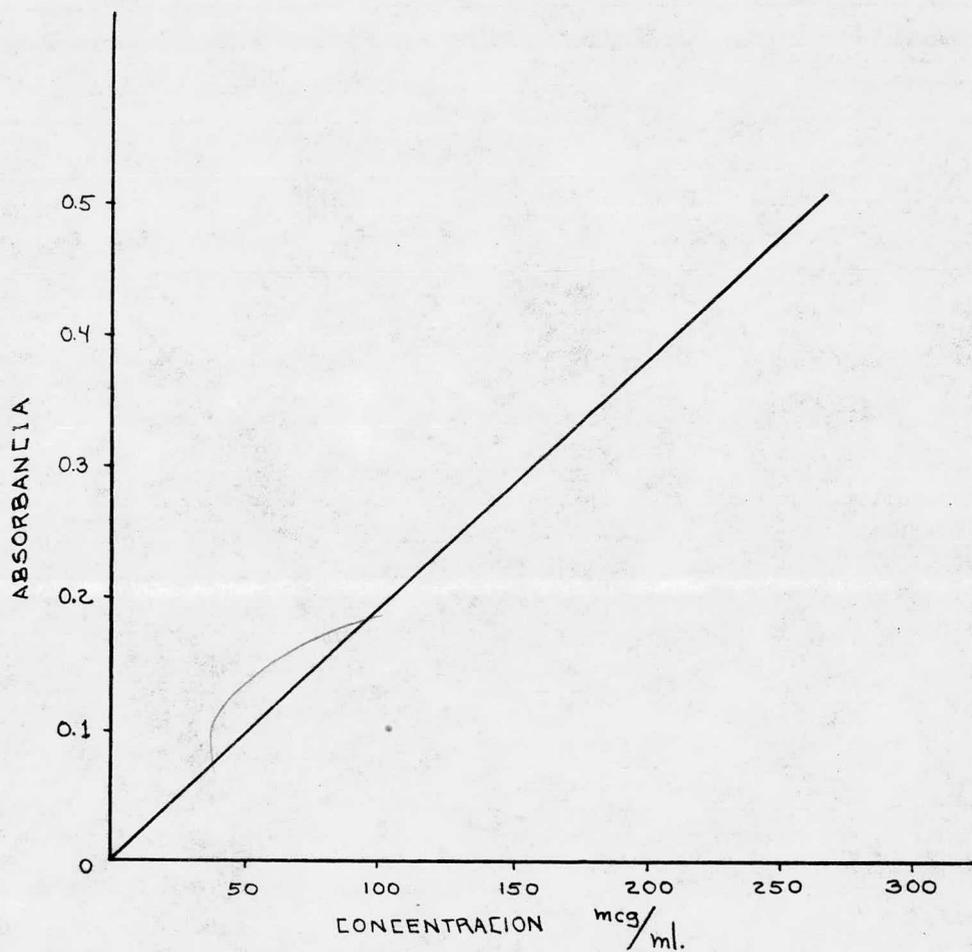
Cloroformo para análisis espectrofotométrico U.V.

D.- CURVA ESTANDAR.

Procedimiento.- Pesar una cantidad de citrato de piperazina estándar equivalente a 0.1 g. de hexahidrato de piperazina, colocar en un matraz volumétrico de 100 ml, llevar a volúmen con agua y mezclar. Tomar de la solución anterior los siguientes volúmenes: 2.0, 2.5, 3.0, 3.5. y 4.0 ml. Colocar cada volúmen en un matraz volumétrico de 10 ml., llevar a volúmen con agua y mezclar. En un embudo de separación adicionar 10 ml. de cada dilución de piperazina a continuación- 5 ml. de solución colorante, y 5 ml. de solución buffer de fosfatos pH 5.7 Agitar un minuto y extraer con 15 ml. - de cloroformo. Centrifugar las capas clorofórmicas du--

rante 6 minutos a 5000 r.p.m. y determinar las absorbancias respectivas a 420 nm en un espectrofotómetro adecuado. -
Usar como blanco 10 ml. de agua destilada y proceder de -
igual manera que las diluciones de piperazina. Las concen-
traciones finales obtenidas en cada dilución son las siguientes
tes: 133, 167, 200, 233 y 26 mcg. por ml. Estos valores -
son graficados contra la absorbancia respectiva.

CURVA ESTANDAR



CONCENTRACION	133	167	200	233	267
ABSORBANCIA	.240	.310	.370	.440	.500

MATERIA PRIMA
 ENSAYO PARA CITRATO DE PIPERAZINA

Solución estándar.- Preparar una solución acuosa de piperazina, usando un estándar de citrato de piperzina, diluir hasta obtener una concentración de 400 mcg por ml.

Solución problema.- Pesar el equivalente a .1 g. de hexahidrato de piperazina diluir con agua hasta obtener una concentración de 400 mcg. por ml.

Procedimiento.- A cada uno de dos embudos de separación adicionar 10 ml. de solución estándar, y 10 ml. de solución problema respectivamente, a continuación 5 ml. de solución colorante y 5 ml. de solución buffer pH 5.7.

Agitar un minuto y extraer con 15 ml. de cloroformo. Centrifugar la capa clorofórmica durante 6 minutos a 5000 r.p.m. y determinar las absorbancias de la solución Estándar y problema, a 420 nm, en un espectro fotometro adecuado. Usar como blanco 10 ml. de agua destilada y proceder de igual manera que la solución Estándar y problema de piperazina. La concentración final es 267 mcg/ml. en ambas soluciones. Calcular la cantidad de $(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_7 \cdot H_2O$, en la porción tomada de piperazina mediante la siguiente fórmula:

$$(Au/As) \cdot 100$$

Donde : Au es absorbancia solución problema.

" As " " " Estándar.

PRODUCTO ELABORADO

a.- Fórm^{as} Farmacéuticas Líquidas.- (jarabes y soluciones) Determinar la gravedad específica de la piperazina en - Jarabe o solución, y transferir una porción cuidadosamente - pesada de la solución equivalente a 0.1 g. de Hexahidrato de piperazina, diluir con agua hasta obtener una concentración - de 400 mcg/ml. Proceda como se indica en ensayo para piperaz zina como materia prima.

Determinar simultaneamente un Estándar de piperazina - de igual concentración. Cálculos:

$$\frac{\text{Abs. Sol. Pb}}{\text{Abs. Sol. ST}} \times 100 = \text{g. de hexahidrato de piperazina.}$$

por 100 ml.

b.- Fórm^{as} Farmacéuticas sólidas.- (Tabletas, granulados y polvos).

Pulverizar finamente una porción de 20 gramos de granulado ó 20 tabletas, pesar una cantidad de polvo equivalente - a 0.1 g. de hexahidrato de piperazina, agitar durante una hora con 10 ml. de agua filtrar y lavar el residuo con 2 por-- ciones de agua de 10 ml. Combinar el extracto y los lavados y diluir con agua hasta obtener una concentración de 400 mcg por ml. Proceda como se indica en ensayo para piperazina - como materia prima.

Determinar simultaneamente un estándar de piperazina - de igual concentración.

CALCULOS.

$$\frac{\text{Abs. Sol. Pb.}}{\text{Abs. Sol. St.}} \times \frac{\text{Peso Muestra St}}{\text{Peso Muestra Pb}} \times \text{Peso Promedio} = \text{g. de}$$

hexahidrato de piperazina por tableta .

METODO GRAVIMETRICO PARA DETERMINACION DE PIPERAZINA

A.- FUNDAMENTO.-

El método se base en la propiedad que tiene la piperazina y algunas de sus sales de combinarse con el ácido picrico formando un compuesto complejo el dipicrato que es determinado gravimétricamente.

B.- EQUIPO.-

Bomba de vacío

Matraz Kitazato de 500 ml.

Filtro de fibra de vidrio "M" de 60 ml.

Horno desecador.

C.- REACTIVOS.-

Solución de trinitrofenol.- Preparar 100 ml. de solución saturada de trinitrofenol, añadir 0.5 ml. de solución de hidróxido de sodio.

Alcohol Etílico Anhidro

Solución de ácido sulfúrico 1 N

Cloruro de bario S. R.

D.- TECNICAS.-

MATERIA PRIMA:

ENSAYO.- Disolver 0.2 g. de citrato de piperazina en 3.5 ml. de ácido sulfúrico 1N y 10 ml. de agua, añadir 100 ml. de solución de trinitrofenol, calentar a baño maría durante 15 minutos y dejar reposar por lo menos 2 horas en refrigeración.

Filtrar a través de filtro Gooch y lavar el residuo - con cantidades sucesivas cada una de 10 ml. de una mezcla de partes iguales de solución saturada de trinitrofenol y agua - hasta que los lavador esten libres de sulfatos. Lavor con - 5 porciones de 10 ml. de alcohol etílico anhidro y llevar a - sequedad a 105° a peso constante. Cada gramo de residuo es - equivalente a 0.3935 g. de $(C_4H_{10}N_2)_3 2C_6H_8O_7$.

PRODUCTO ELABORADO:

Preparación de la Muestra.-

a.- Formas farmacéuticas líquidas.- (Jarabes y soluciones). Determinar gravedad específica de la piperazina en jarabe o solución y transferir una porción cuidadosamente pesada de la solución, equivalente a 0.2 g. de piperazina en un-vaso de precipitados de 250 ml. Proceda como se indica en ensayo para piperazina. Cada gramo de residuo es equivalente-a 0.3568 de hexahidrato de piperazina. $(C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O)$, - en la porción tomada de líquido:

b.- Formas farmacéuticas sólidas.- (tabletas, Granulados y polvos). Pulverizar finamente una porción de 20 gramos de granulado ó 20 tabletas, pesar una cantidad de polvo-equivalente a 0.2 g. de piperazina, agitar durante una hora-con 10 ml. de agua, filtrar y lavar el residuo con 2 cantidades de agua de 10 ml. cada una. Combinar el extracto y lavados en un vaso de precipitados de 250 ml.

Proceda como se indica en ensayo para piperazina.

Cada gramo de residuo es equivalente a 0.3568 de hexa-hidrato de piperazina $(C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O)$, en la porción tomada de polvo.

CUARTA PARTE.

RESULTADOS.

TABLA No. 1

CITRATO DE PIPERAZINA

METODO: COLORIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA	99.70	- .50	.25	n = 20
	99.20	0.00	00	
PRIMA	96.70	2.50	6.25	Σ X = 1985
	100.00	-0.80	.64	
Lote No. 17	96.70	2.50	6.25	M = 99.2 %
	99.20	0.0	0.00	
	101.70	-2.50	6.25	
	96.50	2.70	7.29	
	97.80	1.40	1.96	
	99.00	.20	.04	
	100.50	-1.30	1.69	
	102.00	-2.80	7.84	
	99.20	0.0	0.0	
	96.00	3.20	10.24	
	100.00	-0.80	0.64	
	99.00	0.20	0.04	
	99.70	-0.50	0.25	
	102.00	-2.80	7.84	
	100.50	-1.30	1.69	
97.00	2.20	4.84		
				Σ d = 1.6
				Σ d ² = 64.0
				σ = 1.83
				Cv = 1.84
				e = 0.409
				Vr = 99.2 ± 1.17

CITRATO DE PIPERAZINA

METODO: GRAVIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA	99.81	-0.21	.044	n = 20
	99.55	0.05	.002	
PRIMA	99.67	-0.07	.00	Σ X = 1992.07
	99.81	-0.21	.044	
Lote No. 17	98.64	0.96	.921	M = 99.6 %
	99.49	0.11	.012	
	99.37	0.23	.053	
	99.67	-0.07	.004	
	99.88	-0.28	.078	
	99.84	-0.24	.057	
	99.43	0.17	.028	
	99.39	0.21	.044	
	99.47	0.13	.017	
	99.63	-0.03	.000	
	100.16	-0.56	.313	
	99.55	0.05	.002	
	99.67	-0.07	.005	
	99.57	0.06	.003	
	99.65	-0.05	.002	
99.82	-0.22	.048		
				Σ d = 0.04
				Σ d ² = 1.677
				σ = 0.297
				Cv = .298
				e = .066
				Vr = 99.6 ± .19

METODO: COLORIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA PRIMA Lote No. 454	99.70	.02	.00	n = 20 $\sum X = 1998.0$ $M = 99.9 \%$ $\sum d = 2.02$ $\sum d^2 = 63.11$ $\sigma = 1.82$ $Cv = 1.82$ $e = .407$ $Vr = 99.9 \pm 1.16$
	102.00	-2.10	4.41	
	102.50	-2.60	6.76	
	97.00	2.90	8.41	
	101.00	-1.10	1.21	
	99.10	.80	.64	
	99.70	.20	.04	
	102.00	-2.10	4.41	
	101.00	-1.10	1.21	
	97.00	2.90	8.41	
	101.00	1.10	1.21	
	99.10	.80	.64	
	99.70	.20	.04	
	102.00	-2.10	4.41	
	101.00	-1.10	1.21	
	98.00	1.90	3.61	
	98.10	1.80	3.24	
	99.10	0.80	0.64	
	102.00	-2.10	4.20	
	97.00	2.90	8.41	

METODO GRAVIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA PRIMA Lote No 454	98.92	-0.02	0.00	n = 20 $\sum X = 1978$ $M = 98.90 \%$ $\sum d = .03$ $\sum d^2 = 1.52$ $\sigma = .282$ $Cv = .285$ $e = .063$ $Vr = 98.9 \pm 0.18$
	98.47	0.43	0.18	
	98.45	0.45	0.20	
	98.80	0.10	0.01	
	99.00	-0.10	0.01	
	98.64	0.26	0.06	
	99.02	-0.12	0.01	
	98.60	0.30	0.09	
	98.63	0.27	0.07	
	98.84	0.06	0.00	
	98.84	0.06	0.00	
	98.66	0.24	0.05	
	98.82	0.08	0.00	
	99.50	-0.60	0.36	
	98.94	-0.04	0.00	
	98.25	-0.35	0.12	
	98.98	-0.08	0.00	
	99.18	-0.28	0.07	
	99.43	-0.53	0.28	
	99.00	-0.10	0.01	

TABLA No. 3 CITRATO DE PIPERAZINA

METODO COLORIMETRICO

PRODUCTO	POCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA PRIMA Lote No. 127	101.00	-1.12	1.25	n = 20 $\sum X = 1,997.6$ $M = 99.88 \%$ $\sum d = 0$ $\sum d^2 = 67.51$ $\sigma = 1.88$ $Cv = 1.88$ $e = 0.420$ $Vr = 99.88 \pm 1.2$
	101.60	-1.72	2.95	
	102.00	-2.12	4.50	
	97.50	2.38	5.66	
	97.50	2.38	5.66	
	99.20	.68	.46	
	101.20	-1.32	1.74	
	102.00	-2.12	4.50	
	98.00	1.88	3.53	
	101.00	-1.12	1.25	
	98.00	1.88	3.53	
	98.00	1.88	3.53	
	102.00	-2.12	4.50	
	101.20	-1.32	1.74	
	99.00	.88	.77	
	97.00	2.88	8.29	
	97.40	2.48	6.15	
	102.00	-2.12	4.50	
	101.50	-1.62	2.62	
	100.50	-0.62	.38	

CITRATO PIPERAZINA

METODO GRAVIMETRICO

PRODUCTO	POCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA PRIMA Lote No. 127	99.24	0.07	.00	n = 20 $\sum X = 1986.26$ $M = 99.31 \%$ $\sum d = 0.18$ $\sum d^2 = 1.53$ $\sigma = .283$ $Cv = .285$ $e = .063$ $Vr = 99.31 \pm .18$
	98.76	0.55	.30	
	98.51	0.80	.64	
	99.00	0.31	.09	
	99.55	-0.24	.05	
	99.37	-0.06	.00	
	99.10	0.21	.04	
	99.63	-0.32	.01	
	99.31	0.00	.00	
	99.33	0.02	.00	
	99.49	-0.18	.03	
	99.41	0.10	.01	
	99.19	0.12	.01	
	99.71	-0.40	.16	
	99.35	-0.04	.00	
	99.41	-0.10	.01	
	99.67	-0.36	.13	
	99.28	0.03	.00	
	99.40	-0.09	.00	
	99.55	-0.24	.05	

METODO COLORIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA	102.00	-2.15	4.62	n = 20 $\sum X = 1997.1$ $\bar{X} = 99.85 \%$ $\sum d = -0.1$ $\sum d^2 = 81.36$ $\sigma = 2.06$ $Cv = 2.06$ $e = .460$ $Vr = 99.85 \pm 1.3$
	99.80	.05	.00	
PRIMA	101.00	-1.15	1.32	
	97.50	2.35	5.52	
Lote No 1-78	97.00	2.85	8.12	
	102.00	-2.15	4.62	
	97.00	2.85	8.12	
	102.00	-2.15	4.62	
	102.00	-2.15	4.62	
	97.00	2.85	8.12	
	102.00	-2.15	4.62	
	99.80	0.05	0.00	
	101.00	-1.15	1.32	
	98.00	1.85	3.42	
	97.50	2.35	5.52	
	102.00	-2.15	4.62	
	97.50	2.35	5.52	
	102.00	-2.15	4.62	
101.00	-1.15	1.32		
99.00	.85	.72		

METODO GRANIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M - X = d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
MATERIA	98.94	0.29	0.084	n = 20 $\sum X = 1984.7$ $\bar{X} = 99.23 \%$ $\sum d = 0.1$ $\sum d^2 = 1.413$ $\sigma = .272$ $Cv = .274$ $e = .060$ $Vr = 99.23 \pm .17$
	99.10	0.13	0.017	
PRIMA	99.27	-0.04	0.001	
	99.14	0.09	0.008	
Lote No. 1-78	99.49	-0.26	0.067	
	98.86	0.37	0.137	
	99.16	0.07	0.004	
	98.96	0.27	0.073	
	99.43	-0.20	0.040	
	99.19	0.04	0.001	
	99.16	0.07	0.005	
	99.16	0.07	0.005	
	99.00	0.23	0.053	
	99.43	-0.20	0.040	
	99.51	-0.28	0.078	
	99.06	0.17	0.029	
	99.33	-0.10	0.010	
	99.16	0.07	0.004	
99.25	-0.02	0.000		
100.0	-0.87	0.757		

Fórmulas y formas farmacéuticas encontradas en el mercado de los productos analizados por ambos métodos.

FORMULA "A" Forma farmacéutica: Jarabe.

Cada 100 ml. contiene:

Citrato de Piperazina 11.50 g.

Vehículo c.b.

(Lote No. 8388).

FORMULA "B" Forma Farmacéutica: Jarabe.

Cada 100 ml. contiene:

Citrato de Piperazina 11.50 g.

Vehículo c.b.

(Lote No. 8449).

FORMULA "C" Forma Farmacéutica: Solución.

Cada 100 ml. contiene:

Hexahidrato de piperazina 15.00 g.

Papaina (1/350). 6.00 g.

Vehículo c.b.

FORMULA "D" Forma farmacéutica: Polvo

Cada sobre contiene:

Citrato de Piperazina 1.500 g.

Tyloxapol 0.015 g.

Excipiente c.b.p. 1.750 g.

FORMULA "E" Forma Farmacéutica: Granulado.

Cada 100 g. contiene:

Hidrato de piperazina 1.00 g.

Acido fenil-quinolin-carbónico 1.00 g.

Acido Citríco 9.80 g.

Acido tartárico 21.10 g.

Bicarbonato de Sodio	45.00 g.
Sacarosa c.b.	

FORMULA "F" Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Cada comprimido contiene:

Citrato de Piperazina	0.150 g.
Adipato de Piperazina	0.150 g.
(Equivalente a 0.261 g. de Hexahidrato de piperazina)	
Excipiente c.b.	

TABLA No. 5

VALORES DE PIPERAZINA

METODO COLORIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
	87.10	8.7	75.70	n = 12
	96.78	- .98	0.960	
	88.97	6.83	46.648	$\Sigma x = 1149.64$
	96.78	-0.98	0.960	M = 95.80%
FORMULA "A"	101.21	-5.41	29.268	
Jarabe	101.21	-5.41	29.268	$\Sigma d = -.04$
	96.78	-0.98	0.960	
	101.45	-5.65	31.922	$\Sigma d^2 = 226.87$
	93.55	2.25	5.062	$\sigma = 4.54$
	96.78	-0.98	0.960	Cv = 4.74
	95.48	0.32	0.102	
	93.55	2.25	5.062	e = 1.310
				Vr = 95.80 \pm 4.06

METODO GRAVIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
	94.40	.54	.291	n = 12
	95.16	- .22	.048	
	94.67	.27	.073	$\Sigma x = 1139.28$
FORMULA "A"	95.46	- .52	.270	
Jarabe	94.53	.41	.168	M = 94.94%
	95.56	- .62	.384	$\Sigma d = -.01$
	94.77	.17	.289	
	94.85	.09	.008	$\Sigma d^2 = 2.005$
	95.26	- .32	.102	
	94.95	- .01	.000	$\sigma = .427$
	94.42	.52	.270	Cv = .449
	95.26	- .32	.102	e = .123
				Vr = 94.94 \pm .38

TABLA No. 6

VALORES DE PIPERAZINA

METODO COLORIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
FORMULA "B" Jarabe	96.33	-1.29	1.664	n = 12.
	88.13	6.91	47.750	
	95.38	-0.34	0.115	$\Sigma x = 1140.47$
	100.23	-5.19	26.936	M = 95.04%
	93.62	1.42	2.016	$\Sigma d = 0.01$
	94.50	0.54	0.291	
	92.71	2.33	5.429	$\Sigma d^2 = 202.87$
	96.52	-1.48	2.190	
	93.25	1.79	3.20	$\sigma = 4.30$
	101.36	-6.32	39.942	Cv = 4.52
	88.22	6.82	46.512	e = 1.24
	100.22	-5.18	26.832	Vr = 95.04 ± 3.85

VALORES DE PIPERAZINA

METODO GRAVIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
FORMULA "B" Jarabe	94.28	-0.48	0.230	n = 12
	94.00	-0.20	0.040	
	93.80	0.00	0.000	$\Sigma x = 1125.7$
	93.82	-0.02	0.000	M = 93.8%
	93.20	0.60	0.360	$\Sigma d = -0.16$
	93.61	0.19	0.036	
	93.75	0.05	0.002	$\Sigma d^2 = 1.692$
	94.70	-0.90	0.810	$\sigma = .392$
	93.80	—	—	Cv = .418
	93.75	0.05	0.002	e = .113
	93.35	0.45	0.202	Vr = 94.0 ± .35
	93.70	0.10	0.010	

TABLA No. 7

VALORES DE PIPERAZINA

MÉTODO COLORIMÉTRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADÍSTICOS
FORMULA "C" Solución	102.5	-2.2	4.84	n = 12 $\Sigma x = 1203.6$ $M = 100.3$ $\Sigma d = 0$ $\Sigma d^2 = 185.36$ $\sigma = 4.10$ $Cv = 4.08$ $e = 1.183$ $Vr = 100.3 \pm 3.67$
	92.8	7.5	56.25	
	100.0	0.3	0.09	
	107.0	-6.7	44.89	
	96.6	3.7	13.69	
	99.3	1.0	1.00	
	107.0	-6.7	44.89	
	100.0	0.3	.09	
	96.6	3.7	13.69	
	99.3	1.0	1.00	
	100.0	0.3	.09	
	102.5	-2.2	4.84	

VALORES OBTENIDOS DE PIPERAZINA

MÉTODO GRAVIMÉTRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADÍSTICOS
FORMULA "C" Solución	95.41	0.73	.533	n = 12 $\Sigma x = 1153.78$ $M = 96.14\%$ $\Sigma d = -0.10$ $\Sigma d^2 = 4.842$ $\sigma = 0.663$ $Cv = 0.692$ $e = 0.171$ $Vr = 96.14 \pm 0.503$
	97.22	-1.08	1.166	
	97.93	-1.09	1.188	
	95.06	1.08	1.166	
	96.02	0.12	0.014	
	95.50	0.34	0.402	
	98.95	-0.41	0.168	
	96.97	0.07	0.009	
	96.07	0.07	0.007	
	96.55	-0.41	0.168	
	96.10	0.04	0.001	
	96.00	0.14	0.019	

TABLA No. 8

VALORES DE PIPERAZINA

METODO COLORIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
FORMULA "D" Polvo	105.21	-2.71	7.344	n = 12
	104.41	-1.91	3.648	
	103.90	-1.40	1.960	$\Sigma x = 1230.04$
	103.92	-1.42	2.016	
	103.40	-0.90	0.810	M = 102.5%
	103.20	-0.70	0.490	$\Sigma d = 0.04$
	99.52	2.98	8.880	
	101.85	0.65	0.422	$\Sigma d^2 = 90.37$
	96.13	6.37	40.577	
	98.87	3.63	13.177	$\sigma = 2.86$
	105.22	-2.72	7.398	Cv = 2.799
	104.41	-1.91	3.648	e = 0.825 Vr = 102.5 ± 2.56

VALORES DE PIPERAZINA

METODO GRAVIMETRICO

PRODUCTO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CALCULOS ESTADISTICOS
FORMULA "D" Polvo	103.07	.210	.044	n = 12
	103.35	-0.07	.005	
	102.90	0.38	.144	$\Sigma x = 1239.4$
	103.66	-0.38	.144	M = 103.28
	102.90	0.38	.144	$\Sigma d = .08$
	103.75	-0.47	.221	
	103.51	-0.23	.053	$\Sigma d^2 = 1.113$
	103.45	-0.17	.029	$\sigma = .318$
	103.00	0.28	.078	Cv = .308
	103.35	-0.07	.005	e = .0918
	102.90	0.38	.144	Vr = 103.28 ± .285
	103.60	-0.32	.102	

M. I. 19. 9

VALORES E HIBRIDAZIÓ

MÉTODO COLORIMÉTRICO

PROBANDO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CÁLCULOS ESTADÍSTICOS
	100.00	0.60	0.36	
	104.34	-3.74	13.98	n = 12
	95.65	4.95	24.50	
	108.00	-7.40	54.76	$\Sigma x = 1,207.27$
FORMULA "E"	102.17	-1.57	2.46	M = 100.6%
	95.65	4.95	24.50	$\Sigma d = -0.07$
Granulado	95.65	4.95	24.50	
	97.82	2.78	7.72	$\Sigma d^2 = 274.8$
	97.82	2.78	7.72	
	95.65	4.95	24.50	$\sigma = 4.90$
	108.00	-7.40	54.76	
	100.52	-5.00	35.04	Cv = 4.87
				e = 1.414
				Vr = 100.6 ± 4.39

MÉTODO GRAVIMÉTRICO

PROBANDO	PORCENTAJE X	M-x=d	d ²	CÁLCULOS ESTADÍSTICOS
	92.10	2.10	4.41	
	91.26	2.84	8.06	n = 12
	91.60	2.60	6.76	$\Sigma x = 1130.28$
FORMULA "E"	97.80	-3.60	12.96	
	98.00	-1.80	3.24	M = 94.20%
Granulado	92.11	2.09	4.36	$\Sigma d = -0.38$
	92.60	1.60	2.56	
	98.70	-4.50	20.25	$\Sigma d^2 = 85.72$
	92.60	1.60	2.56	$\sigma = 2.79$
	97.30	-3.60	12.96	
	96.00	-1.80	3.24	Cv = 2.96
	92.11	2.09	4.36	e = .805
				Vr = 94.20 ± 2.50

VALOR 10

VALORES DE PIPERAZINA

MEDIADO GRANITARIO

FORMULA	FORMULA DE X	$x - \bar{x}$	d^2	CALCULOS ESTADISTICOS
	97.10	-1.00	1.00	n = 12
	99.94	-3.84	14.74	
	99.94	-3.84	14.74	$\Sigma x = 1153.24$
	99.90	-3.80	37.21	
FORMULA "F"	91.30	-6.70	22.27	n = 96.10%
Comprimidos	97.90	-3.10	65.31	$\Sigma d = -0.04$
	97.10	-1.90	1.00	
	102.90	-6.70	44.39	$\Sigma d^2 = 269.15$
	97.10	-1.90	1.00	
	99.94	-3.84	14.74	$\sigma = 4.94$
	99.94	-3.84	14.74	Cv = 5.14
	99.90	-3.80	37.21	e = 1.426
				Vr = 96.1 ± 4.43

VALORES DE PIPERAZINA

MEDIADO GRANITARIO

FORMULA	FORMULA DE X	$x - \bar{x}$	d^2	CALCULOS ESTADISTICOS
	97.70	0.00	0.000	n = 12
	99.07	-0.38	0.078	
	97.90	+0.79	0.624	$\Sigma x = 1173.47$
	99.00	-1.21	1.464	
FORMULA "F"	96.55	1.24	1.537	n = 97.70%
Comprimidos	96.92	0.97	0.941	$\Sigma d = 0.01$
	97.94	-1.05	1.102	
	97.90	-0.97	0.005	$\Sigma d^2 = 3.940$
	96.50	1.20	1.464	$\sigma = 0.90$
	96.40	-0.34	0.409	Cv = 0.92
	97.90	-0.97	0.005	e = 0.259
	99.94	-1.05	1.102	Vr = 97.8 ± .80

TABLA No. 11

El estudio comparativo de los métodos empleados para de terminación de piperazina y sus sales en sus diversas formas dió los siguientes resultados:

MUESTRA	MÉTODOS COLORIMÉTRICO				MÉTODOS GRAVIMÉTRICO			
	σ	Cv	e	Vr	σ	Cv	e	Vr
GRUPO 1								
LOTE No. 17	1.83	1.84	0.402	99.2 \pm 1.17	0.297	0.298	.066	99.6 \pm .19
LOTE No. 454	1.82	1.82	0.407	99.9 \pm 1.10	0.282	0.285	.063	99.9 \pm .18
LOTE No. 127	1.88	1.88	0.420	99.4 \pm 1.20	0.283	0.285	.063	99.3 \pm .18
LOTE No. 1-70	2.06	2.06	0.460	99.8 \pm 1.31	0.272	0.274	.060	99.2 \pm .17
MUESTRA	MÉTODOS COLORIMÉTRICO				MÉTODOS GRAVIMÉTRICO			
GRUPO 2	σ	Cv	e	Vr	σ	Cv	e	Vr
Fórmula "A" Jarabe (8388)	4.54	4.74	1.31	95.8 \pm 4.0	.427	.449	.123	95.0 \pm .38
Fórmula "B" Jarabe (8449)	4.30	4.52	1.24	95.0 \pm 3.8	.392	.418	.113	94.0 \pm .35
Fórmula "C" Solución	4.10	4.08	1.18	100.3 \pm 3.6	.663	.689	.191	96.14 \pm .59
GRUPO 3	σ	Cv	e	Vr	σ	Cv	e	Vr
Fórmula "D" Polvo	2.86	2.79	.885	102.5 \pm 2.5	.318	.308	.091	103.3 \pm .68
Fórmula "E" Granulado	4.90	4.87	1.424	100.2 \pm 4.4	2.79	2.86	.805	94.2 \pm 2.5
Fórmula "F" Tabletas	4.14	5.16	1.196	96.1 \pm 4.4	0.29	0.22	.050	97.9 \pm .20

σ = desviación estándar

Cv = coeficiente de variación.

e = error estándar de la media

Vr = Valor real.

TABLA No. 12 COMPARACION ESTADISTICA ENTRE GRUPOS

FUNCION DE STUDENT "T"					
MUESTRA	G.L.	T exp.	P 1%	P 5%	Conclusión
Lote No 17	38	0.97	2.704	2.021	No significativa
Lote No 454	36	2.00	"	"	No significativa
Lote No 127	38	1.18	"	"	No significativa
Lote No 1-78	38	0.80	"	"	No significativa
Fórmula "A"	22	0.68	2.819	2.074	No significativa
Fórmula "B"	22	0.80	"	"	No significativa
Fórmula "C" ⁺	22	3.48	"	"	Significativa
Fórmula "D"	22	0.96	"	"	No significativa
Fórmula "E" ⁺	22	3.93	"	"	significativa
Fórmula "F"	22	1.17	"	"	No significativa

G.L.- Grados de Libertad.

T exp.- Valor experimental de la función de Student.

P.- Es la probabilidad expresada en tanto por ciento de que el resultado sea debido al azar.

ESTUDIO ECONOMICO DE LOS METODOS EMPLEADOS.

La importancia de este estudio es comparar los costos de análisis de los métodos empleados para valorar piperazina en sus diversas formas y determinar cual es de más bajo costo. Para llevar a cabo dicho estudio debemos de tomar en cuenta los costos de los reactivos empleados, la mano de obra, y los costos de depreciación de equipo, el total nos dará un costo aproximado de análisis.

Calculos para determinación de costos.

I Reactivos

Costo del reactivo
Cantidad empleada por análisis

Costo del reactivo X Cantidad empleada por análisis -
= Costo del reactivo empleado por análisis.

II Mano de Obra

Sueldo por mes
Costo por hora.
Tiempo empleado por análisis.

Costo por hora X tiempo empleado por análisis = Costo de la mano de obra por análisis.

III Costo de depreciación de equipo

Costo del equipo	\$ x
Tiempo estimado de uso	\$ x años
Depreciación del equipo	x por ciento por año.

El primer paso es calcular el importe de la depreciación del equipo por año, por medio de la siguiente fórmula:

Costo del equipo X porcentaje de depreciación = Importe de la depreciación por año.

El siguiente paso es determinar el número de análisis que pueden efectuarse durante el año, el cual lo obtendremos por medio de la siguiente forma:

$$\begin{array}{r} \text{Un análisis } \underline{\hspace{2cm}} \times \text{ tiempo (horas)} \\ \times \quad \underline{\hspace{2cm}} \text{ por día (8 horas)} \\ \times = \text{Número de análisis por día.} \end{array}$$

Número de análisis por día x 260 días (un año)^{*} = número de análisis por año.

Depreciación del equipo por año = Costo de depreciación de -
Número de análisis por año
equipo por análisis.

(*) El año se consideró de 52 semanas con 5 días hábiles.

Análisis del Costo del método colorimétrico

I Reactivos

Colorante	0.30
Buffer	0.20
Cloroformo	<u>9.25</u>
	9.75

II Mano de Obra

Calificada	17.50
Lavado y preparación de Mat de vidrio	<u>7.50</u>
	25.00

III Gastos de depreciación de equipo

Espectrofotómetro	1.20
Centrifuga	0.05
Balanza analítica	0.05
Material de Vidrio	<u>0.72</u>
	2.02

Costo por análisis \$ 36.77

Análisis del costo del método gravimétrico.

I Reactivos

Trinitrofenol	2.46
Alcohol Etílico	7.80
Acido Sulfúrico 1N	0.20
	<hr/>
	\$ 10.46

II Mano de Obra

Calificada	\$ 26.55
Lavado y preparación de material de vidrio	7.50
	<hr/>
	34.05

III Gastos de Depreciación de Equipo

Horno desecador	1.30
Bomba de vacio	0.05
Balanza Mettler	0.05
Material de Vidrio	0.36
	<hr/>
	1.76

Costo por análisis	<hr/>
	\$ 46.27

QUINTA PARTE.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES

Del estudio realizado con los datos experimentales obtenidos se puede concluir lo siguiente:

1.- Al determinar la Piperazina en sustancia medicamentosa y las diversas formas farmacéuticas por el método colorimétrico se observó que el grado de dispersión de los datos experimentales es mayor, obteniéndose resultados más precisos al aplicar el método gravimétrico. Sin embargo las diferencias obtenidas por ambos métodos con respecto al valor real no son mayores de $\pm 5\%$.

2.- El estudio comparativo entre grupos por medio de la función de Student nos indica que las diferencias obtenidas entre los valores medios fueron no significativas en la mayor parte de los casos, lo que nos indica que las diferencias obtenidas pueden deberse a factores tales como: influencia del azar, personales, aparatos etc.

3.- El estudio económico entre ambos métodos nos indica que el método colorimétrico es más rápido y sencillo lo que disminuye los costos de producción por concepto de análisis; sin embargo cabe señalar que la diferencia no es muy notable en costo, pero si lo es en cuanto a rapidez. (20 minutos del método colorimétrico contra 4 horas del método gravimétrico).

4.- La aplicación de ambos métodos para determinar piperazina en las diversas formas farmacéuticas de las formulaciones empleadas puede hacerse con buen éxito excepto en casos de formulaciones conteniendo hexahidrato de piperazina ya que las diferencias obtenidas entre los valores medios fueron significativas. Lo que nos indica en estos casos que el método colorimétrico es poco exacto, por lo que se recomienda en estos casos usar el método gravimétrico.

5.- El método colorimétrico basado en el artículo que se menciona fue modificado ligeramente, obteniéndose mejores resultados. Además se observó que el pH y la agitación influyen notablemente en los resultados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- British Pharmacopeia, Pharmaceutical Press, (1973).
- 2.- British Pharmaceutical Codex, Pharmaceutical Press -
(1973).
- 3.- Castillo Ordoñez Ma. O. Julieta, Análisis Estadístico de Valoración Fluorométrica de vitamina B₁ y B₂. Tesis profesional Fac. de Química UNAM (1971).
- 4.- Das Gupta, V. Determinación espectrofotométrica de citrato de piperazina en Jarabes Am. J. Hospital Pharmacy. Vol. 33, No. 3 pags. 283 - 284, Marzo 1976.
- 5.- Del Poso A., De Iriarte E. G. Métodos Análíticos de Identificación y Valoración. Enciclopedia Farmacéutica - Tomo III, Pág. 773 (1973).
- 6.- E.G.C. Clarke Isolation and Identification of Drugs the-
Pharmaceutical Press. London (1971).
- 7.- Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Edition. Mac Millan Publishing Co. Inc.-
(1975).
- 8.- Kenneth A. Connors. A Textbook of Pharmaceutical Analysis John Wiley and Sons, Inc New York (1967).
- 9.- Lucas A. Organic Chemistry. Second Edition. American -
Book Company New York. (1953).
- 10.- National Formulary XIV Ed.
American Pharmaceutical Association, Washington D. C. -
(1975).

- 11.- A. Osol., John E. Hoover. Reminton's Pharmaceutical - Sciences, Fifteenth Ed. Mack publishing Co. (1975).
- 12.- Takeru Higuchi and E. Brochmann-Hanssen Pharmaceutical-Analysis. John Wiley Sons, New York (1961).
- 13.- The Merck Index, ninth edition, Merck Co. Inc. Rahway,- N.J., U.S.A. (1976).
- 14.- The United States Pharmacopeia Revision XIX (1975).
- 15.- Farmacopea Nacional de los E.U.M. Cuarta Edición, Méxi- co (1974).



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79