



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“MICROVALORACIÓN POTENCIOMÉTRICA
DE DIAZEPAM EN MEDIO NO ACUOSO, CON
UN ELECTRODO INDICADOR ALTERNATIVO
POSAI-POSAI”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

TREJO ALBARRÁN MIRIAM

ASESORES: M. EN C. JOSÉ DE JESÚS PÉREZ SAAVEDRA
Q. SONIA RINCÓN ARCE

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2006



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.

La realización de los propios objetivos requiere del esfuerzo y fe en lo que uno hace cuando llegan tiempos difíciles, pero también precisa de la ayuda y el apoyo de otros. . . .

.....

AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de Estudios; Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de pertenecer a uno de sus planteles de formación profesional, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Un reconocimiento muy especial con gran cariño y admiración a mis asesores Sonia Rincón Arce y José de Jesús Pérez Saavedra que me aceptaron en este proyecto sin limitaciones ni condiciones, esto es producto de su dedicación y paciencia. Gracias, sin ustedes no hubiera sido posible.

A los profesores que contribuyeron al desarrollo personal y profesional durante mi estancia en la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en particular a María Eugenia Posadas, Gabriel Arturo Arroyo, Jorge López, José Antonio Garduño que por mucho son de los mejores.

A los profesores Elia Granados, Enrique Ramos, Guadalupe Rebollar, Cecilia Hernández y José de Jesús Pérez por las recomendaciones que hicieron, se enriqueciera este trabajo.

A Blanca Esther Álvarez, por todo el apoyo técnico proporcionado (en especial la compu) y tu amistad desinteresada.

Al Laboratorio Central de Aduanas por la donación del estándar de Diazepam.

Al proyecto PAPIME 6ª Convocatoria Primera renovación con clave EN210403 con el proyecto de "Instrumentación de Potenciometría y Absorción UV- Visible a través de una red de computo" cuyos responsables académicos son José de Jesús Pérez Saavedra y Sonia Rincón Arce, por todo el apoyo brindado para la elaboración de la presente tesis.

DEDICATORIAS

A mi madre Estela Albarrán Mendoza que a pesar de las circunstancias siempre me brindaste tu apoyo incondicional y porque para mi eres la mujer más sabia y fuerte que ha estado cerca de su niña a pesar de la distancia.

A mi padre Gerardo Trejo Vargas que sin querer sembró en mi un espíritu de superación y lucha constante y a quien no hemos podido convencer, que ser mujer no es malo si no al contrario es una bendición.

A mis hermanos Eva, que con tus enojos y regaños has sido ejemplo de perseverancia, demostrando que los sueños más lejanos se pueden alcanzar. A Geras, que por tu sacrificio y nobleza me comprometiste a terminar este proyecto y a ti Dani, que aun sin ser el más expresivo sé estás muy orgulloso de lo que hasta ahora hemos logrado.

A la “aleisa” que con sus ideas locas hizo más llevadera esta travesía por la Facultad. Te quiero mucho.

A Daniel Barrera Rodríguez, el más gruñón de mis amigos sabes que eres especial, gracias por creer siempre en mi.

A Ernesto Cruz que me ha escuchado y apoyado siempre compartiendo momentos alegres y tristes. Eres un excelente amigo, nunca me olvides aunque trabaje en Coyoacán.

A Teresa Jurado Dorantes y Familia por soportarme y consolarme siempre que lo he necesitado, recuerda que eres otra hermana para mi.

A Carla Paulin y el “Couche” que han depositado en mi su confianza como persona, como amiga y como profesionalista a través del tiempo.

A Victor y Mary que son ángeles que la vida y Dios pone en el camino para que aprendamos juntos, aunque de momento no lo parezca.

A mis sobrinos; Daniela, Gabi, David y la nueva bebe que han llenado de alegría y orgullo mi existencia.

A Juan Alberto G.G. porque a través de ti me di cuenta que soy capaz de amar.

A Javier Fuentes Rosas, siempre estas cerca de mi corazón.

A todos lo que me ofrecieron su amistad en esta etapa de crecimiento enseñándome a escuchar, perdonar, llorar y sonreír para continuar adelante con optimismo; Gabis, Nora, Norma, Tania, Merit, Roberto, Omar E, Juli, Jabo, Lalo, el Compadre, Refugio, Samuel García. Gracias de verdad, este trabajo también es de ustedes.

INDICE

Resumen

1. Introducción	1
2. Objetivos	2
3. Generalidades	3
3.1. Potenciometría	3
3.1.1 Métodos Potenciométricos	3
3.1.2. Potenciometrias Directas.	5
3.1.3 Valoración Potenciométrica	7
3.1.4. Titulaciones ácido base en medio no acuoso.	8
3.2. Electrodo Alternativo	9
4. Características Fisicoquímicas de Diazepam	10
5. Material.	12
6. Metodología.	13
7. Preparación de Soluciones.	14
7.1. Disolución de ácido perclórico en ácido acético.	14
7.2. Solución de Diazepam estándar.	15
7.3. Solución de Diazepam tabletas.	15
8. Elaboración del electrodo.	16
9. Valoración Experimental de Diazepam.	17

INDICE

10. Resultados y Discusión.....	20
10.1. Valoración simultánea de 5 mL de disolución estándar de diazepam con los electrodos combinado de vidrio y combinado POSA-POSAI.....	22
10.2. Valoración de 1 mL de disolución de Diazepam estándar con Electrodo combinado POSAI-POSAI.....	25
10.3. Valoración de 1 mL de disolución de Diazepam a partir de tabletas, Alboral 5 mg con Electrodo combinado POSAI-POSAI.....	27
11. Conclusiones.....	29
Referencias.....	30
Anexo 1: Tablas y Gráficas.....	31
Anexo 2: Cálculos experimentales.....	62

RESUMEN

La tecnología es la piedra angular para el desarrollo de cualquier país y el consecuente bienestar de sus habitantes. Las instituciones de educación superior, por tener a los hombres y mujeres mejor preparados, junto con las grandes empresas deben ser los espacios donde los desarrollos tecnológicos tengan lugar. El compromiso de todo investigador o estudiante formado con recursos del pueblo debe ser regresarle a su nación las ganancias de tal inversión, con productos que potencialicen las capacidades productivas de la nación sin perder de vista que estos desarrollos deben propiciar métodos y sistemas sustentables.

Con esta dinámica de pensamiento en el presente trabajo se muestra una innovación tecnológica, desarrollada en la FES-C, consistente en un sistema electroquímico sensible a la variación de pH, formado por un electrodo de Películas de Óxidos Sobre Acero Inoxidable (POSAI) como electrodo indicador y otro electrodo POSAI sumergido en una solución amortiguadora de pH = 4, como electrodo de referencia.

Este sistema electroquímico es utilizado en la valoración de diazepam con ácido perclórico en medio no acuoso (ácido acético), los resultados muestran valores equivalentes a los obtenidos cuando se utiliza como sensor un electrodo de vidrio combinado comercial, por lo que en la sección de Química Analítica se le diseñó de tal manera que aumente su versatilidad, se logró (sin que haya ninguna pérdida de información) valorar volúmenes de 1 mL con 0.37 mL de reactivo valorante, si se hace por triplicado la valoración se obtendrá un volumen de residuo final de 4.5 mL, aplicando esto a labores docentes (en cada laboratorio se tiene un promedio de cinco equipos de trabajo) tendremos un volumen total utilizado de 22.5 mL, volumen al menos 10 veces menor que el comúnmente desechado encontrando en esto cuatro ventajas:

1. Minimización de contaminantes.
2. Minimización de riesgos para los estudiantes.
3. Eliminación de gastos por compra de electrodos.
4. El tiempo de exposición con soluciones agresivas es menor.

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de los procesos electroquímicos, que se encuentran en muchas áreas, nos centraremos en los que nos lleven a determinar la magnitud o a la concentración de las especies químicas.

La potenciometría es una técnica Electroanalítica con la que se puede determinar la concentración de una especie electroactiva en una disolución empleando un electrodo de referencia (un electrodo con un potencial constante con el tiempo y conocido) y un electrodo de trabajo o indicador (un electrodo sensible a la especie electroactiva).

Tradicionalmente la química analítica se asocia con la medición de las concentraciones de especies y elementos; en años recientes la tendencia apunta a implementar nuevas y más sofisticadas técnicas que combinen la identificación con la cuantificación, de tal forma que las técnicas de laboratorio sean aplicables en materia industrial, biológica y médica.

La medición potenciométrica ofrece un gran número de beneficios en ciertas situaciones: (2)

- a) Selectividad y especificidad.
- b) Selectividad, al elegir un electrodo de material adecuado para el estudio.
- c) Mayor sensibilidad y menores límites de detección al utilizar programas de computación aplicados al potencial.
- d) Posibilidad de disminuir los tiempos reales de análisis, particularmente cuando el flujo de los sistemas es monitoreado en línea.
- e) La posibilidad de utilizar sensores pequeños en situaciones donde los convencionales no son utilizables.

Actualmente la potenciometría a microescala es complementaria a otras técnicas de análisis tales como espectrofotometría de absorción atómica, espectrofotometría UV-Visible, cromatografía etc, ya que en la mayoría de los casos al realizar la cuantificación de sustancias a través de un microanálisis se obtienen los mismos resultados que con una técnica a macroescala pero minimizando costos y generando menos desechos.(2)

2. OBJETIVOS

Elaborar un electrodo combinado POSAI-POSAI, alternativo a los electrodos convencionales, a base de películas de óxido sobre acero inoxidable 316, para su uso en valoraciones ÁCIDO-BASE en medio no acuoso.

Llevar a cabo la valoración potenciométrica de diazepam en medio no acuoso, utilizando el electrodo combinado POSAI-POSAI para comparar su comportamiento frente al electrodo combinado convencional de vidrio en diferentes volúmenes (1 y 5 mL).

Sustituir el electrodo de vidrio por un electrodo POSAI-POSAI en la micropotenciometría de diazepam en tabletas a nivel microescala (1mL)

3. GENERALIDADES

3.1. Potenciometría

3.1.1. Métodos potenciométricos

En los métodos potenciométricos o potenciometrías el objetivo de una medición potenciométrica es obtener información acerca de la composición de una disolución mediante el potencial que aparece entre dos electrodos. La medición del potencial se determina bajo condiciones reversibles, en forma termodinámica, y esto implica que se debe dejar pasar el tiempo suficiente para llegar al equilibrio, extrayendo la mínima cantidad de intensidad, para no influir sobre el equilibrio que se establece entre la membrana y la disolución muestra. Para obtener mediciones analíticas válidas en potenciometría, requerimos un equipo sencillo:

- ✓ Un electrodo indicador.
- ✓ Un electrodo de referencia.
- ✓ Un potenciómetro.

Uno de los electrodos deberá ser de potencial constante y que no sufra cambios entre uno y otro experimento. El electrodo que cumple esta condición se conoce como electrodo de referencia. Debido a la estabilidad del electrodo de referencia, cualquier cambio en el potencial del sistema se deberá a la contribución del otro electrodo, llamado electrodo indicador o de trabajo.

El potencial registrado es en realidad la suma de todos los potenciales individuales, con su signo correspondiente, producidos por los electrodos indicador y referencia.

Electrodo indicador; es sensible a la especie electroactiva, los más utilizados son el de platino, el de vidrio y los selectivos de iones. El electrodo de vidrio responde a la actividad del ion hidronio; consiste en un bulbo de vidrio especial, sensible a la concentración de iones hidronio, en cuyo interior se encuentra una disolución de ácido clorhídrico, normalmente de concentración 0.1M, en la que está sumergido un hilo de plata, recubierto de cloruro de plata que se alarga hasta la parte exterior para formar parte del contacto eléctrico. Frecuentemente el electrodo de vidrio incorpora el electrodo de referencia en el mismo dispositivo y entonces se convierte en un electrodo combinado. (5,6,9)

Electrodos de referencia; Son aquellos que miden el mismo potencial cualquiera que sea la naturaleza de la disolución en que se introduzcan y por tanto dan una referencia a la medida del electrodo indicador. Están constituidos por un conductor metálico en contacto con una sal poco soluble de su metal, y una disolución de composición constante y alta concentración llamado electrolito de referencia, los más utilizados son el de plata-cloruro de plata y el de calomelanos, el electrodo de plata-cloruro de plata, consiste en un hilo de plata sobre el que se deposita cloruro de plata y que está sumergido en una disolución acuosa de cloruro de potasio saturada con cloruro de plata, de tal forma que el electrodo tiene un electrodo de referencia interna ($\text{Ag}^\circ / \text{AgCl}$) sumergido en un tampón con sales de Cl^- ($\text{pH} = 7$), con una membrana de vidrio.

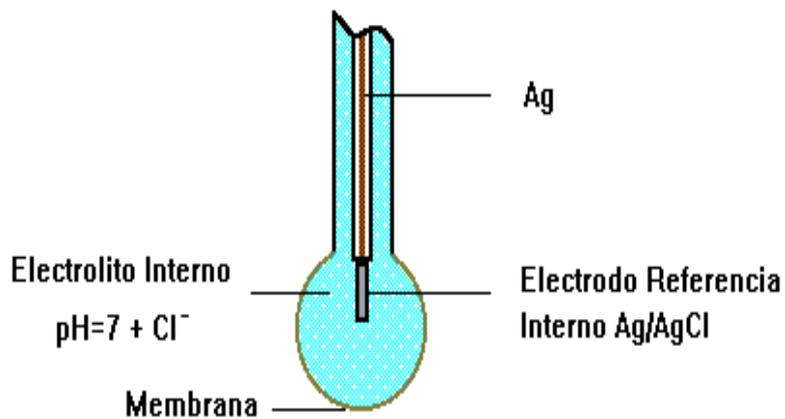
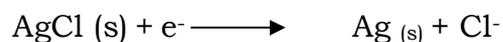


Fig.1. Electrodo de referencia.

La semireacción de reducción del par AgCl/Ag es. (5,9)



La expresión del potencial correspondiente es:

$$E = E^\circ - 0.059 \log [\text{Cl}^-]$$

El potencial depende de la concentración de iones cloruro pero esta permanece constante.

El electrodo de calomel consiste en una pasta de mercurio metálico y cloruro de mercurio, contenida en un tubo interno que está en contacto con disolución saturada de cloruro de potasio de un tubo externo mediante una pequeña abertura y un hilo de platino sumergido en la pasta de mercurio/cloruro de mercurio.

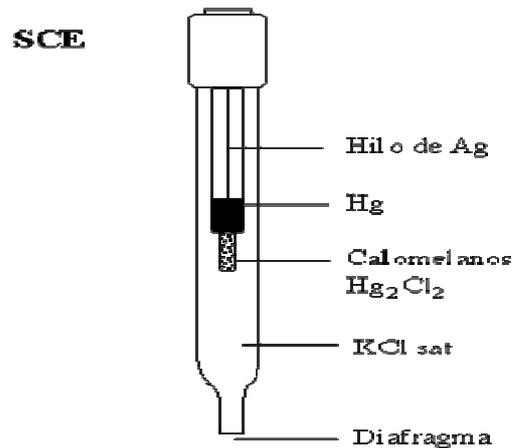
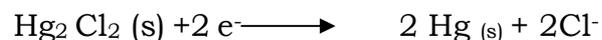


Fig.2. Electrodo de Calomel.

La semireacción del par Hg₂Cl₂/Hg es:



Y el potencial puede expresarse mediante la ecuación:

$$E = E^\circ - \frac{0.055}{2} \log [\text{Cl}^-]^2$$

Potenciómetro: es un instrumento que se utiliza para medir el voltaje de la celda galvánica que forman los electrodos indicador y de referencia. En realidad es un voltímetro muy sensible que amplifica la débil señal eléctrica que producen los electrodos y permiten lecturas de hasta 0.1 mV con gran exactitud. Cuando el potenciómetro proporciona la medida en escala de pH se denomina pH-metro.

La potenciometría como técnica cuantitativa puede ser usada en dos formas:

3.1.2. Potenciometrías directas

La determinación de la actividad de una especie de forma directa se lleva a cabo a través de la medida de un potencial eléctrico, es decir una vez calibrado el sistema se procede a la determinación del potencial de las muestras, para ello basta con introducir el sistema electrodo, ya sea para medir potencial o pH, en la disolución correspondiente y registrar la lectura del potenciómetro.

La situación utilizando como ejemplo el electrodo de pH es la siguiente:

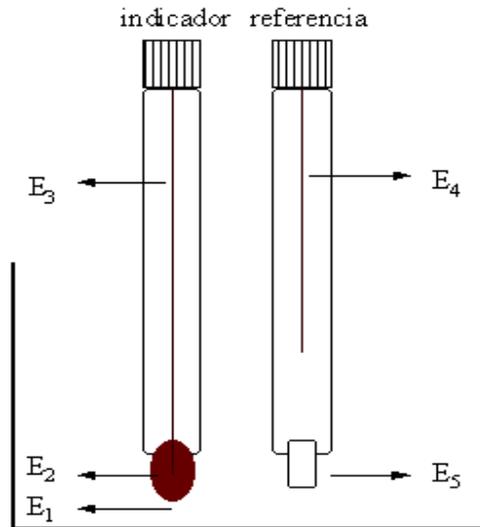


Fig.3. Electrodo indicador y de referencia sumergidos en disolución

Al introducir el electrodo en una disolución a analizar, hay un intercambio de iones H^+ y Na^+ . Dentro y fuera de la membrana tenemos diferentes concentraciones de H^+ y por tanto distinto intercambio, y esto origina la diferencia de potencial referida al electrodo de referencia interno, que a su vez se refiere al electrodo de referencia externo.

Se mide el potencial a $i = 0$ con un pH-metro (Cuando se mide potencial, Potenciometro)

$$E = (E_{ind} - E_{ref}) + E_{unión}$$

Como se cumple la ecuación de Nernst, para el sistema:

Ag / AgCl, pH Inter. / Membrana / pH exter / KCl, Ag/AgCl

El potencial de la célula se ajusta a la ecuación:

$$E = E_{ref(int)} - E_{ref(ext)} + E_{asimetría} - S \log (H^+ \text{ int} / H^+ \text{ ext})$$

$$pH = - \log (H^+)$$

3.1.3. Valoraciones potenciométricas

Se registra el potencial en el transcurso de una valoración y se aprovecha el cambio brusco de esta medida que se produce alrededor del punto de equivalencia para detectar el punto final de la valoración. Para lo cual se toma un volumen exactamente conocido de la disolución a valorar y se coloca en un vaso de precipitado de volumen adecuado, se sumergen los electrodos en la disolución a valorar hasta que las zonas sensibles queden cubiertas. Se añade un volumen de valorante, a la solución que está en constante agitación, posteriormente se mide el potencial (en mV), o el pH según sea el caso, el proceso se repite hasta obtener la curva de valoración completa, es decir hasta un exceso de valorante. En las proximidades del punto de equivalencia es conveniente adicionar volúmenes de valorante muy pequeños, a fin de disponer de suficientes datos y conseguir que el error sea mínimo. Concluida la valoración, se dibuja la curva correspondiente mediante las representaciones de los volúmenes del valorante (en abscisas) y de los potenciales o pH en (ordenadas) y se procede a determinar el punto final de la misma, para ello hay tres procedimientos:

1.- Estimación visual: se determina el punto medio del tramo de máxima pendiente del salto o de los saltos de la curva de valoración y se acepta que dicho punto coincide con el punto de equivalencia; de hecho esta hipótesis solo es correcta para reacciones con estequiometría 1:1; pero aun en casos donde no es válida, el error cometido es mínimo si el cambio de potencial alrededor del punto de equivalencia es grande. La estimación visual puede reforzarse mediante el procedimiento de las paralelas. (4,9)

2.- Primera derivada. Se calcula la variación de potencial por unidad de volumen entre dos lecturas consecutivas y se representa frente al volumen promedio es decir:

$$\Delta E / \Delta V = \frac{E_n - E_{n-1}}{V_n - V_{n-1}} \text{ frente a } \frac{V_n + V_{n-1}}{2}$$

se obtiene una curva cuyo máximo (o máximos) corresponde al punto (o puntos) de equivalencia. Al igual que en el caso de la estimación visual, lo que de hecho se determina es el punto de inflexión de la curva de valoración.

3.- Segunda derivada: Se calcula la variación de la primera derivada del potencial por unidad de volumen, es decir:

$$\Delta^2 E / \Delta V^2$$

la representación de los datos en función del volumen promedio da una curva, cuya ordenada es igual a cero en el punto de equivalencia.

3.1.4. Titulaciones ácido-base en medio no acuoso

Las titulaciones ácido-base no acuosas son alternativas para aquellos compuestos que no pueden ser valorados en sistemas acuosos por las siguientes razones:

1.- Muchos compuestos orgánicos presentan una baja solubilidad en agua.

2.- Los ácidos o bases de K_a o K_b menores de 10^{-8} y 10^{-6} respectivamente, no pueden valorarse cuantitativamente en agua.

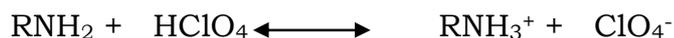
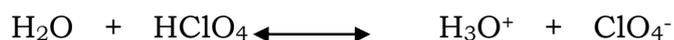
3.- El ácido y la base más fuerte que puede existir en agua son el ión H^+ y el ión OH^- respectivamente. Las bases que son demasiado débiles para poder ser determinadas en medio acuoso, generalmente son valoradas con disoluciones de ácido perclórico en ácido acético concentrado o en medios orgánicos, como se muestra en la siguiente tabla. Considerando un aspecto importante el control de humedad como ya se mencionó con anterioridad.⁽³⁾

Compuesto	Disolvente	Titulante	Ejemplo
Bases débiles y sus sales, aminas, sales de amonio	CH_3COOH glacial	$HClO_4$	Sulfato de atropina
	$(CH_3CO)_2O$	RSO_3H	Citrato de clomifeno
	HCOOH	TsOH	Clorhidrato de clordiazepoxido
	SO_2Cl_2	2,4-dinitrobencensulfónico	Maleato de clorfeniramina Fosfato de cloroquina
	SO_2Cl_2	Ac. fluorosulfónico	Citrato de dietilcarbamecina
Bases débiles	CH_3CN	$HClO_4$	Clorpromazina
Aminas	ROH		Diazepam
Heterociclos	$CHCl_3$		Levodopa
Sales alcalinas de ácidos orgánicos	C_6H_6		Metronidazol
Sales alcalinas de ácidos inorgánicos	CH_3CO_2Et		Naproxen
Aminoácidos	Dioxano		Piremetamina Nicotinamida
Ácidos débiles	Etilendiamina		Hidróxidos de tetralquilonio
Fenoles	Dimetilformamida	Alcóxidos	Alopurinol
Enoles	N-butilamina	CH_3ONa	Difenilhidantoina
Imidas	Piridina	CH_3OLi	6-Mercaptopurina
Tioureas	Morfolina	Tetrametilguanidina	Azatriopina
Sulfonamidas		Difenilguanidina	Clorotiazida
Ácidos inorgánicos			Clortalidona
Haluros de ácido			Hidroclorotiazida
Anhídridos			Ac. nalidixico
Ácidos carboxílicos			Sulfametoxazol
Aminoácidos			Sulfoisoxazol
Pirroles			Cloroquino

Tabla.1. Medios de disolución y valorantes recomendados para titulaciones ácidas en disolventes no acuosos.

La metodología seguida en las valoraciones no acuosas es similar a la utilizada en sistemas acuosos, con las siguientes variantes:

a) control de la humedad, ya que el agua es una base débil y podría competir con las bases nitrogenadas débiles por el titulante, perdiéndose la exactitud en la determinación del punto final.



b) evitar la presencia de CO_2 cuando se titulan ácidos débiles con bases fuertes, debido a que este puede reaccionar con las bases formando carbonatos.

c) control de la temperatura, pues los coeficientes de expansión de los disolventes orgánicos son altos.

El éxito de la valoración sobre todo para ácidos y bases débiles, dependerá del disolvente utilizado; es decir, es importante que los disolventes tengan propiedades ácido básicas ya que el uso inadecuado de un disolvente puede impedir la disociación del soluto, presentándose sólo una disociación parcial. (5,9)

3.2. Electrodo Alternativos

En la FES-Cuautitlán UNAM; Laboratorio de Investigación de Química Analítica se han elaborado electrodos de películas de óxido sobre acero inoxidable (POSAI), con el propósito de utilizarlos como alternativa a los electrodos comerciales. En determinaciones potenciométricas (7,8,10,14)

El electrodo POSAI está constituido por un alambre de acero inoxidable 316 al cual se le forma una película de óxido por medio de un tratamiento químico. Como la mayor parte del acero inoxidable 316 se compone de hierro, el óxido que se forma es un óxido de hierro es decir;



La ecuación de Nernst que le corresponde al equilibrio electroquímico antes citado es:

$$E = E^\circ_{\text{Fe}/\text{Fe}_2\text{O}_3} + \frac{0.06}{6} \log \frac{[\text{Fe}_2\text{O}_3][\text{H}^+]^6}{[\text{Fe}^\circ]^2[\text{H}_2\text{O}]^3}$$

Aplicando las leyes de logaritmos y considerando que las actividades del agua, el Fe° , y el Fe_2O_3 , son iguales a la unidad obtenemos la ecuación:

$$E = E^\circ_{\text{Fe}/\text{Fe}_2\text{O}_3} - 0.06\text{pH}$$

De esta ecuación se puede observar que:

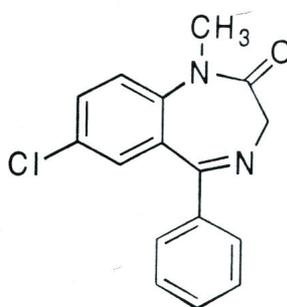
- a).- El electrodo POSAI funciona como electrodo inerte en las valoraciones redox debido a que la película de óxido que se forma en la superficie del alambre no permite que reaccione con las soluciones en las que se sumerge.
- b).- El potencial (E) del electrodo POSAI depende del pH de manera lineal por lo que puede ser utilizado como electrodo indicador de pH.
- c).- En pH amortiguado, el electrodo POSAI puede ser utilizado como electrodo de referencia.

4. CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DE DIAZEPAM

Muchos de los productos farmacéuticos presentan problemas a lo largo de los procesos de calidad y métodos de cuantificación, por su baja solubilidad y débil reactividad en agua, utilizando disolventes no acuosos estas desventajas desaparecen, tanto que con una adecuada selección de soluciones, (disolvente y titulante) las valoraciones se vuelven selectivas.

Los compuestos puros de las preparaciones farmacéuticas se pueden titular directamente, aunque a menudo es necesario aislar el ingrediente activo de los aditivos que pueden interferir o dificultar su manipulación sobre todo en volúmenes pequeños. (3, 10)

El diazepam contiene 2 Nitrógenos básicos, siendo el de mayor basicidad el Nitrógeno de la imida, ya que el Nitrógeno de la amida es menos básico por estar el par de electrones deslocalizado a través del grupo carbonilo y el núcleo aromático.



PM= 284.7

Fig. 4. Estructura Química de Diazepam

De acuerdo a las siguientes características:

$pK_a = 3.3$ el pK_b es 10.7 y $K_b = 1.99 \times 10^{-11}$; es decir menor a 10^{-6} lo que impide su titulación en medio acuoso. (3) Las reacciones en medio ácido se efectuarán sobre el Nitrógeno de la imina, es decir:

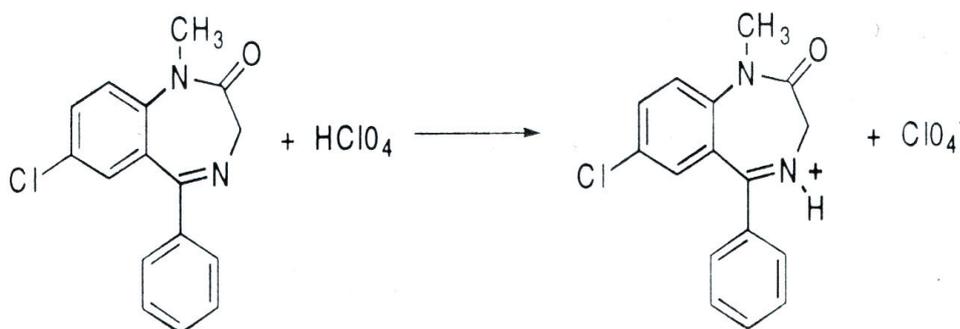


Fig.5. Reacción de valoración; diazepam en medio no acuoso.(3)

5. MATERIAL

- Vasos tequileros (por su forma se adapta mejor en la valoración al colocar una solución)
- Matraces volumétricos de 10,50 y 100 mL Kimax USA
- Pipetas volumétricas de 1,2,4,5,10,20 mL Pyrex
- Bureta de 5 ml con precisión de 0.01 mL Kimax y llave de teflón.
- Vasos de precipitado de 50 y 100 mL
- Barras magnéticas
- Soporte universal
- Pinza para bureta

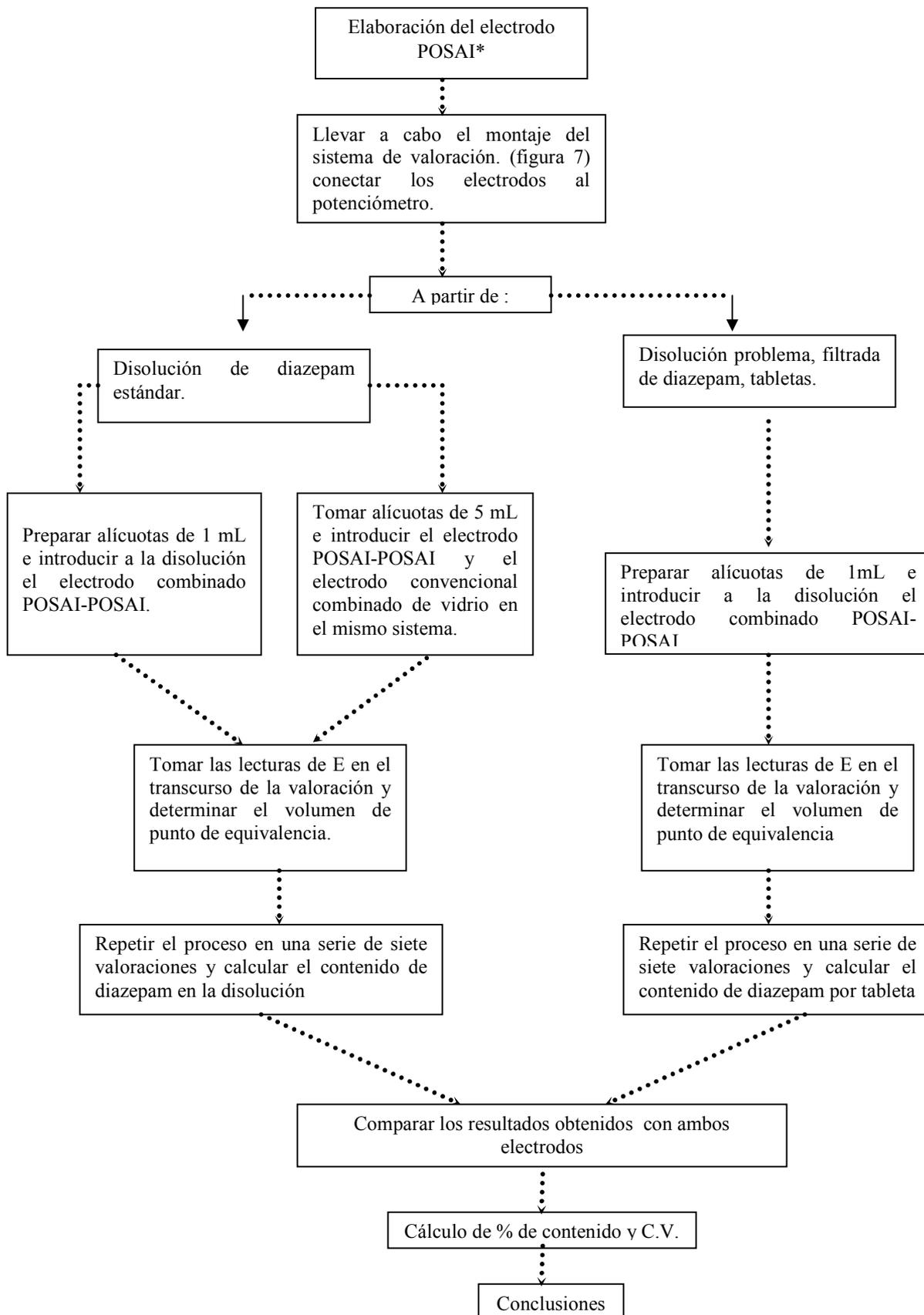
EQUIPO

- Potenciómetro Oakton mod. WD-35620-17
- Potenciómetro Orion mod.520 A con interfase
- Agitador magnético
- Electrodo combinado de vidrio Hanna Instruments
- Electrodo alternativo (POSAI-POSAI)
- Balanza analítica Mettler Toledo AB204

REACTIVOS

- Ácido perclórico 69.4 % Fermont
- Ácido acético glacial 99.9% JT Baker
- Anhídrido acético 99.4 % JT Baker
- Bifalato de potasio 100 % JT Baker
- Diazepam estándar y tabletas (Alboral. Diazepam tabletas 5mg)
- Indicador cristal violeta 99.0 % Sigma

6. METODOLOGÍA (esquema)



7. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

6.1. Disolución patrón de ácido perclórico en ácido acético concentrado

Reactivos

Ácido perclórico R.A., HClO_4 , peso molecular 100.5 g mol^{-1} , 70% (p/p) y densidad 1.67 g mL^{-1} .

Anhídrido acético R.A., $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$, densidad 1.08 g mL^{-1} .

Ácido acético concentrado R.A., CH_3COOH , peso molecular 60 g mol^{-1} , 100% (p/p), densidad 1.05 g mL^{-1}

Biftalato de Potasio, R.A., $\text{C}_4\text{H}_6(\text{COOH})(\text{COOK})$, peso molecular $204.228 \text{ g/mol}^{-1}$.

Violeta cristal: pesar 0.5 g del indicador sólido y disolver en 100 mL de ácido acético concentrado.

La preparación de una disolución de ácido perclórico de concentración conocida requiere de tres etapas:

- disolución de la cantidad adecuada del producto comercial en el volumen necesario de ácido acético concentrado.
- Eliminación del agua que contiene esta disolución, mediante la adición de anhídrido acético.
- Determinación de la concentración por valoración con un patrón primario, generalmente el biftalato de potasio (hidrogenoftalato de potasio)

Para preparar 500 mL de disolución 0.02 mol l^{-1} , tomar con una pipeta volumétrica 1 mL ácido perclórico, vertir con agitación constante sobre unos 490 mL de ácido acético concentrado y añadir 5 mL de anhídrido acético, aforar. Dejar reposar durante 24 horas, si pasado este período ha adquirido un color oscuro, hay que desechar; si es incolora o de un color amarillo tenue puede ser utilizada sin problemas.

Para la estandarización se pesan, con precisión de 0.1 mg alrededor de 40 mg de biftalato de potasio, previamente desecado a 102°C durante un mínimo de una hora, introducir en un matraz Erlenmeyer de 100 mL perfectamente seco o enjuagado con ácido acético), se disuelven en 50 mL de ácido acético concentrado, añadiendo 3-4 gotas de la disolución del indicador violeta cristal y se valoran con ácido perclórico hasta aparición de una coloración azul verdosa.

Consideraciones

El material a utilizar debe estar completamente seco o debe ser perfectamente enjuagado con anhídrido acético concentrado. Hay que evitar la presencia de agua.

El biftalato de potasio es relativamente poco soluble en ácido acético concentrado y el proceso de disolución es lento. En caso necesario hay que calentar un poco para acelerar el proceso.

El violeta cristal pasa por diversos colores a medida que se añade el valorante. Violeta, azul, azul verdoso, verde, verde amarillento e incluso amarillo. Normalmente se acepta el color azul verdoso como el correspondiente al punto final. En este caso no es imprescindible hacer un blanco del indicador, ya que en ausencia de una base bastan una o dos gotas de ácido perclórico 0.1 mol^{-1} para observar la aparición de este color.

Seguridad

El ácido acético, el ácido perclórico y el anhídrido acético son corrosivos y pueden provocar lesiones de importancia, que en caso del ácido y del anhídrido acético son de efecto retardado.

6.2. Solución problema de diazepam estándar

Disolver 20 mg de diazepam en 10 mL de anhídrido acético, titular con solución valorada (0.02300 M) de ácido perclórico, calcular el contenido de diazepam de cada alícuota.*

6.3. Solución problema de diazepam tabletas

Pesar 20 tabletas y determinar el peso promedio, transferir las tabletas a un mortero y reducirlas a polvo fino, pesar el equivalente a 100 mg de diazepam, disolver en 50 mL de anhídrido acético, filtrar hasta obtener una solución clara o eliminar la mayor parte de excipientes, titular con solución valorada (0.02315 M) de ácido perclórico. Calcular el contenido de diazepam por tableta.

* Los cálculos correspondientes se encuentran en el anexo 2.

8. ELABORACIÓN DEL ELECTRODO POSAI-POSAI (POSAI COMO REFERENCIA Y POSAI COMO INDICADOR DE POTENCIAL)

Se cortan piezas de acero inoxidable 316 de una longitud aproximada de 10 cm, los cuales se lijan y lavan para eliminar grasa y suciedad que pueda existir en la superficie. Posteriormente se sumergen cerca de 6 cm del alambre en una solución de CrO_3 2.5 M en ácido sulfúrico 5 M; a una temperatura de 70°C durante 17 minutos, con agitación constante. Se toman dos porciones y se colocan dentro de dos tubos de vidrio que se unen de la siguiente manera: (7,8,10,14)

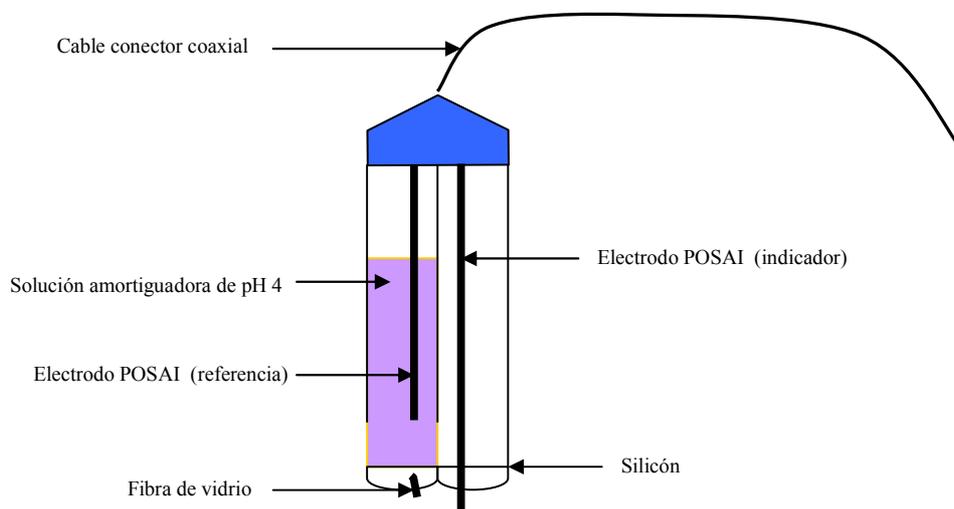


Fig. 6. Electrodo combinado POSAI-POSAI

En el tubo de la izquierda se coloca lo que es el electrodo POSAI, en una solución amortiguadora de pH 4, silicón para sellar el fondo del tubo y fibra de vidrio para permitir el contacto eléctrico entre la solución y el electrodo POSAI. En el tubo de la derecha se introduce el otro electrodo, el cual sale un poco del sello de silicón para tener contacto con la solución. Ambos electrodos se conectan al potenciómetro mediante un cable conector coaxial, teniendo así un electrodo combinado POSAI-POSAI.

9. VALORACIÓN EXPERIMENTAL DE DIAZEPAM

En un vaso tequilero se colocan con exactitud 5 mL de solución de principio activo, se introduce una barra magnética pequeña que se mantiene en agitación constante, posteriormente se colocan en el electrodo de vidrio y el electrodo combinado POSAI-POSAI, cada uno conectado a un potenciómetro (Oakton mod.WD-35620-17, Orion mod.520 A respectivamente); se llena una bureta de 5mL con precisión de 0.01mL de ácido perclórico, previamente estandarizado y se tapa con un poco de algodón en la parte superior para evitar que este en contacto con la humedad, después de colocarla en el soporte se inicia el registro de las lecturas de ambos potenciómetros a cada adición de un volumen de ácido perclórico, para trazar las curvas y determinar los puntos de equivalencia correspondientes a cada sistema, este proceso se repite siete veces.

***Esquema de la valoración de diazepam con el electrodo de vidrio convencional y el electrodo combinado POSAI-POSAI, para un volumen de 5 mL.**

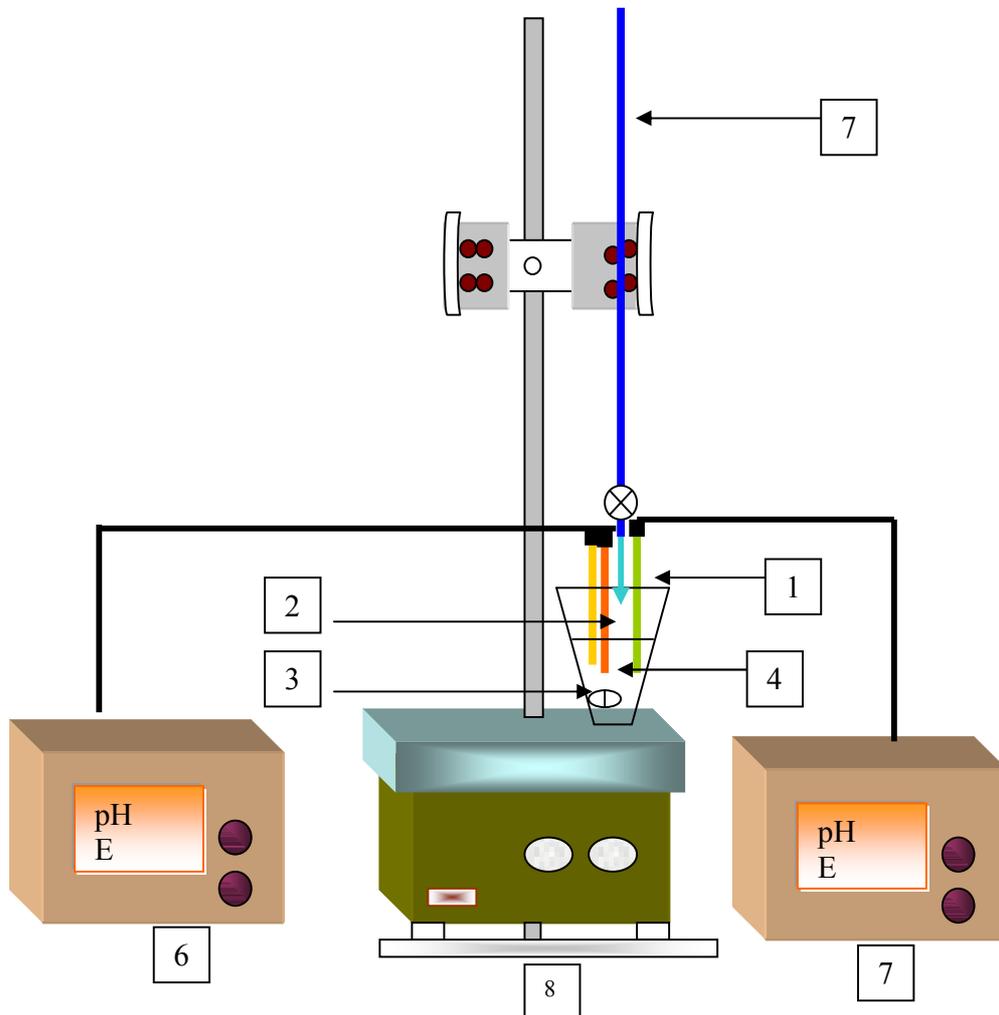


Fig.7. Montaje experimental para la determinación de Diazepam con electrodo de vidrio convencional y electrodo combinado POSAI-POSAI

1. Electrodo convencional de Vidrio
2. Electrodo combinado POSAI-POSAI
3. Barra magnética
4. Solución problema de diazepam
5. Bureta con HClO_4 estandarizado
6. Potenciómetro Oakton mod. WD-35620-17
7. Potenciómetro Orion mod.520 A con interfase
8. Agitador Magnético

* 5 ml de Diazepam se valoran con ácido perclórico estandarizado, utilizando un montaje doble como se muestra en la fig. 7.

Observaciones

Para realizar la curva de valoración en volúmenes de 1 mL, se lleva a cabo, con el mismo montaje mostrado en la figura 7, retirando el electrodo combinado de vidrio y utilizando únicamente el electrodo combinado POSAI-POSAI.

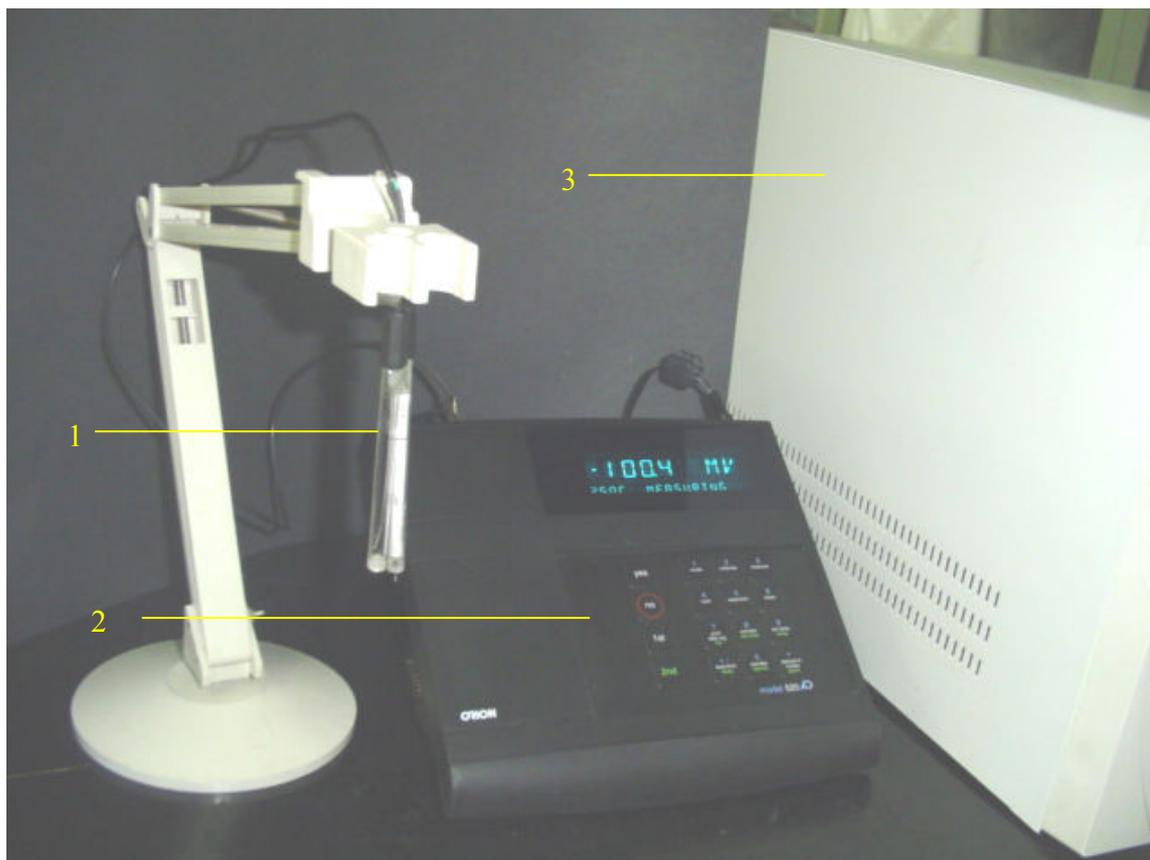


Fig.8. *Fotomontaje de la valoración de diazepam con electrodo POSAI-POSAI.

- 1.- electrodo POSAI-POSAI
- 2.- Potenciómetro Orion mod.520 A
- 3.- Interfase

* Los datos obtenidos fueron procesados en una hoja de cálculo para obtener las graficas de potencial contra volumen de ácido perclórico estandarizado, por medio de este programa, el método de la primera derivada y las gráficas se determinó el punto de equivalencia en cada valoración.

10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos al valorar 5 mL de principio activo de diazepam utilizando el montaje mostrado en la figura 7, haciendo 7 repeticiones.

RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DE 5 ML DE DIAZEPAM CON ELECTRODO DE VIDRIO COMBINADO Y POSAI-POSAI.													
SOLUCIÓN ESTÁNDAR	Val 1	Val 2	Val 3	Val 4	Val 5	Val 6	Val 7	Vol. prom. (mL)	Cant agreg	Cant rec	% de recuperación	S	C:V
Vol. P.E (mL) Electrodo de Vidrio	1.92	1.87	1.92	1.82	1.87	1.82	1.82	1.86	101.2mg	101.68mg	100.48%	0.0450	2.42 %
Vol. P.E (mL) Electrodo POSAI-POSAI	1.92	1.87	1.92	1.82	1.87	1.82	1.82	1.86	101.2mg	101.68mg	100.48%	0.0450	2.42 %

Cant. agreg. = cantidad agregada

Cant rec. = cantidad recuperada

Val = valoración

S = Desviación estándar

Vol. P.E = volumen de punto de equivalencia

Vol. prom. = volumen promedio

C.V. = Coeficiente de variación

Tabla.2.Resultados de las siete valoraciones de 5 mL de Diazepam con electrodo de vidrio y POSAI-POSAI combinado.

De acuerdo a los puntos de equivalencia reportados en la tabla anterior, obtenidos a partir de los resultados de la primera derivada se observa que el electrodo elaborado responde de manera equivalente al electrodo comercial combinado de vidrio, puesto que los volúmenes son los mismos y por tanto el por ciento de recuperación también, siendo este de 100.48 % , esto para un volumen de 5 mL de disolución de diazepam estándar en la valoración simultánea, es decir utilizando los dos electrodos en la misma solución.

En la tabla 3 se muestran los resultados al valorar 1 mL de principio activo de diazepam utilizando solo el electrodo combinado POSAI-POSAI, haciendo 7 repeticiones.

RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DE 1 ML DIAZEPAM CON ELECTRODO COMBINADO POSAI-POSAI.													
PRINCIPIO ACTIVO	Val 1	Val 2	Val 3	Val 4	Val 5	Val 6	Val 7	Vol. Prom (mL)	Cant agreg	Cant rec	% de recuperación	S	C.V
Vol P.E (mL)	0.42	0.37	0.42	0.37	0.42	0.37	0.42	0.39	20.20 mg	20.22 mg	100.14 %	0.0282	7.25 %
TABLETA (ALBORA L 5mg)	Val 1	Val 2	Val 3	Val 4	Val 5	Val 6	Val 7	Vol prom	Cant agreg	Cant rec	% de recuperación	S	C.V
Vol P.E (mL)	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.27	0.32	0.31	98.15 mg	101.51 mg	103.42 %	0.0191	6.19 %

Cant. agreg. = cantidad agregada
 Cant rec. = cantidad recuperada
 Val = valoración
 S = Desviación estándar

Vol. P.E = volumen de punto de equivalencia
 Vol. prom. = volumen promedio
 C.V: = Coeficiente de variación

Tabla.3.Resultados de las siete valoraciones de 1 mL de Diazepam estándar y tableta, respectivamente, con electrodo POSAI-POSAI combinado.

En los resultados de la tabla anterior donde se utiliza solo el electrodo elaborado POSAI-POSAI al llevar a cabo la valoración para 1mL de disolución tanto de estándar como a partir de tabletas se observa que los volúmenes de punto de equivalencia obtenidos para el estándar nos permiten obtener un porcentaje de recuperación de 100.14 % y aunque los valores al punto de equivalencia son en cierta forma homogéneos cualquier variación por mínima que sea, es bastante significativa, esto debido a que los volúmenes de adición son del orden de 0.05 mL.

Para la cuantificación de diazepam en tableta, sucede algo similar sin embargo el resultado obtenido de 103.42 %, se considera aceptable pues se encuentra dentro del intervalo de aceptación que maneja la USP₍₁₃₎ es decir no menos del 95 y no más del 105 por ciento de la cantidad de diazepam indicada en el marbete.

10.1. Valoración simultánea de 5 mL de disolución estándar de diazepam con los electrodos combinado de vidrio y combinado POSA-POSAI.

En la tabla 4 se muestra los resultados experimentales de potencial obtenidos respectivamente al valorar 5 mL de principio activo de diazepam para los electrodos vidrio y combinado POSA-POSAI, de una de las 7 valoraciones realizadas (las 6 valoraciones restantes se encuentran en el anexo 1). En la figura 4 se muestra la gráfica correspondiente.

Vol (mL)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	236.5	183.6
0.5	382.7	338.3
1	411	367.3
1.5	442.3	397
1.6	450.6	405.3
1.7	458.2	412.8
1.8	477.4	430.7
1.85	496.8	449.7
1.9	523.4	477.4
1.95	741.2	680
2	760.5	706.8
2.1	782.5	733.5
2.2	792.8	746.6
2.7	807	763.3
3.2	816.5	772.8
3.7	817.3	774.5

Tabla.4. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea (con electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI) de 5mL de Diazepam estándar.

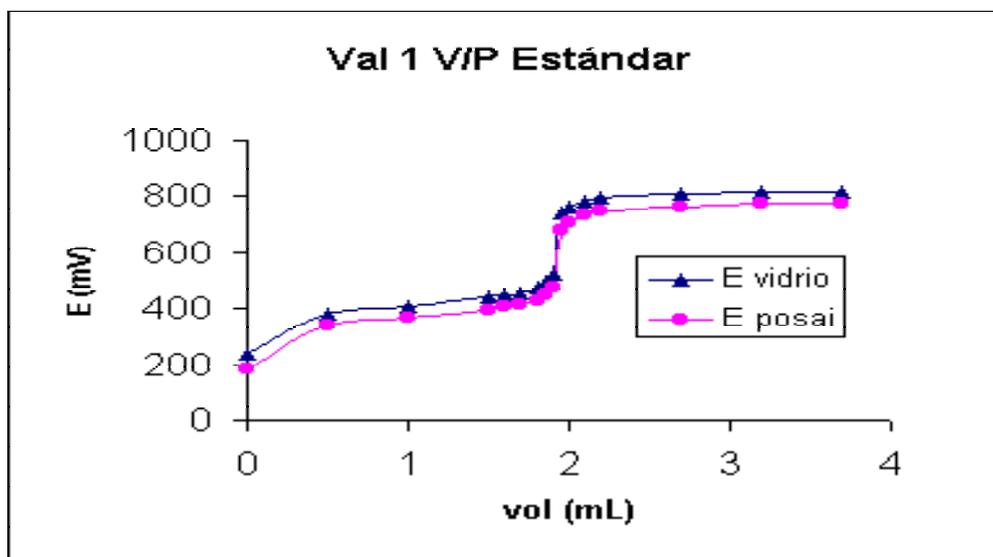


Fig. 9. Curva de valoración de Diazepam para 5 mL de disolución estándar con ácido perclórico Solución estandarizada (potencial en función del volumen).

En las tablas 5 y 6 Se muestran los cálculos de la primera derivada para obtener los puntos de equivalencia respectivos. En las figuras 10 y 11 las gráficas correspondientes.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	236.5	146.2	0.5	292.4
0.5	0.75	382.7	28.3	0.5	56.6
1	1.25	411	31.3	0.5	62.6
1.5	1.55	442.3	8.3	0.1	83
1.6	1.65	450.6	7.6	0.1	76
1.7	1.75	458.2	19.2	0.1	192
1.8	1.825	477.4	19.4	0.05	388
1.85	1.875	496.8	26.6	0.05	532
1.9	1.925	523.4	217.8	0.05	4356
1.95	1.975	741.2	19.3	0.05	386
2	2.05	760.5	22	0.1	220
2.1	2.15	782.5	10.3	0.1	103
2.2	2.45	792.8	14.2	0.5	28.4
2.7	2.95	807	9.5	0.5	19
3.2	3.45	816.5	0.8	0.5	1.6

Tabla.5. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo de vidrio, en la valoración de 5 mL de Diazepam estándar.

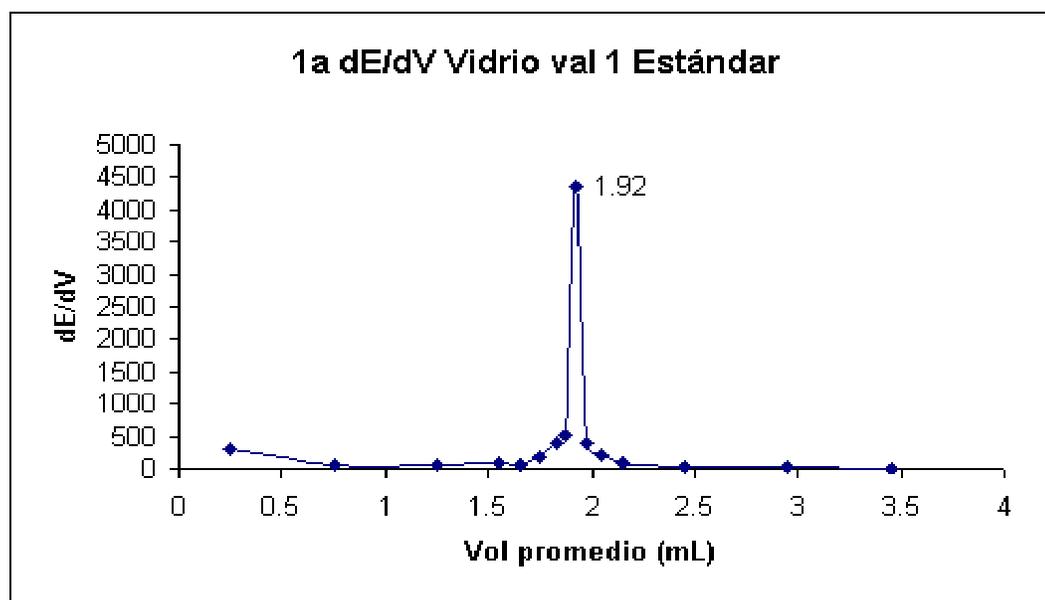


Fig. 10. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración de 5mL de disolución de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) POSAI	dE	dV	dE/dV
0	0.25	183.6	154.7	0.5	309.4
0.5	0.75	338.3	29	0.5	58
1	1.25	367.3	29.7	0.5	59.4
1.5	1.55	397	8.3	0.1	83
1.6	1.65	405.3	7.5	0.1	75
1.7	1.75	412.8	17.9	0.1	179
1.8	1.825	430.7	19	0.05	380
1.85	1.875	449.7	27.7	0.05	554
1.9	1.925	477.4	202.6	0.05	4052
1.95	1.975	680	26.8	0.05	536
2	2.05	706.8	26.7	0.1	267
2.1	2.15	733.5	13.1	0.1	131
2.2	2.45	746.6	16.7	0.5	33.4
2.7	2.95	763.3	9.5	0.5	19
3.2	3.45	772.8	1.7	0.5	3.4

Tabla. 6. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 5 mL de Diazepam estándar.

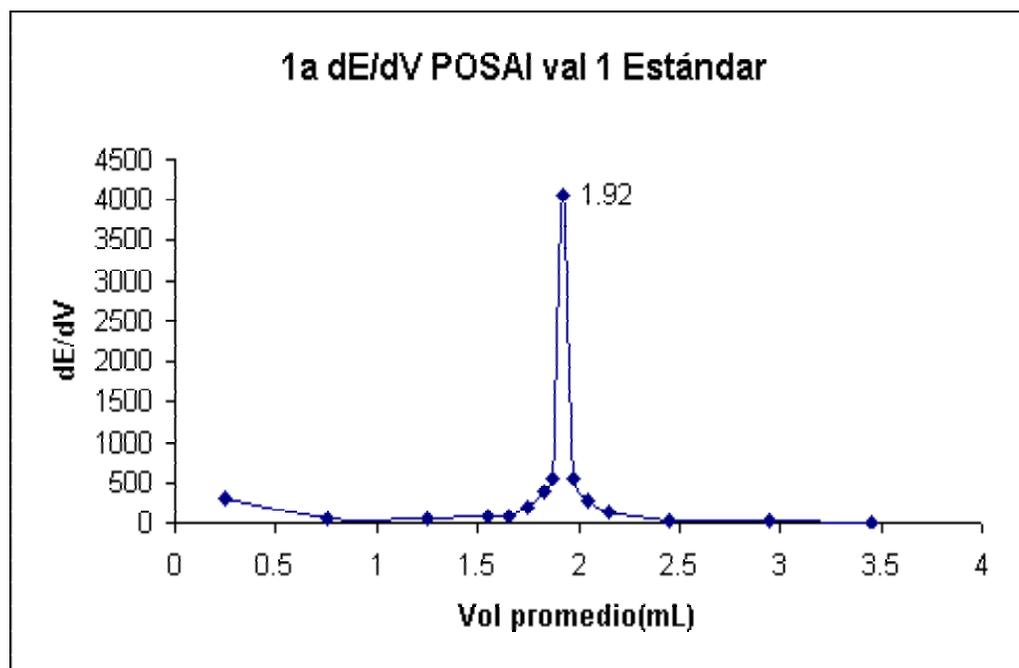


Fig.11. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración de 5mL de disolución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

10.2. Valoración de 1 mL de disolución de Diazepam estándar con electrodo combinado POSAI-POSAI.

En la tabla 7 se muestra los resultados experimentales de potencial obtenido al valorar 1 mL de principio activo de diazepam para el electrodo combinado POSA-POSAI, de una de las 7 valoraciones realizadas (las 6 valoraciones restantes se encuentran en el anexo1). En la figura 12 se muestra la gráfica correspondiente.

Vol (mL)	E (mV)
0	130.8
0.05	284.3
0.1	299.7
0.15	315.1
0.2	324.1
0.25	333.7
0.3	347.7
0.35	369.2
0.4	418.2
0.45	696.3
0.5	715.1
0.55	720.1
0.6	723.7
0.65	725.1
0.7	725.7

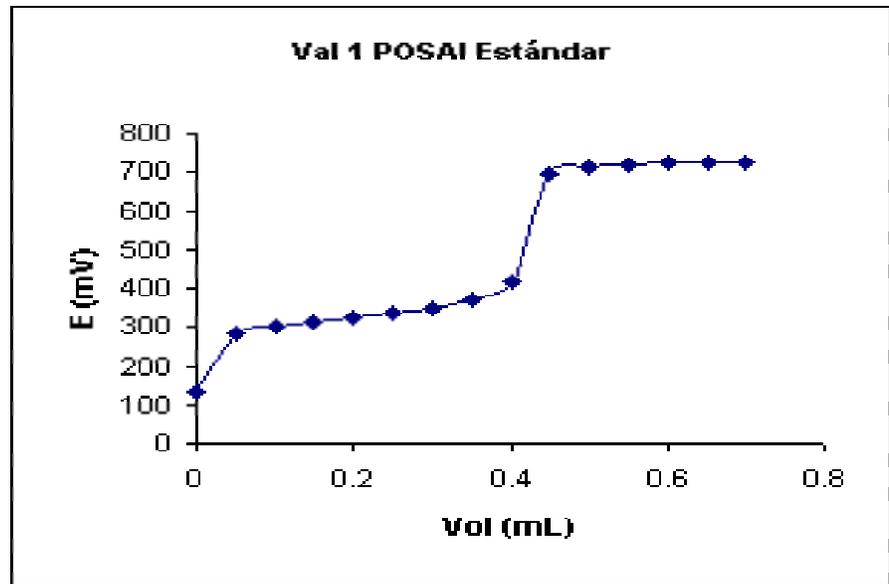


Tabla.7 ; Fig. 12. Curva de valoración para 1 mL disolución de Diazepam estándar con ácido perclórico Solución estandarizada (potencial en función del volumen).

En la tabla 8 , se muestran los cálculos de la primera derivada para obtener el punto de equivalencia. En la figura 13 la gráfica correspondiente.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	130.8	153.5	0.05	3070
0.05	0.075	284.3	15.4	0.05	308
0.1	0.125	299.7	15.4	0.05	308
0.15	0.175	315.1	9	0.05	180
0.2	0.225	324.1	9.6	0.05	192
0.25	0.275	333.7	14	0.05	280
0.3	0.325	347.7	21.5	0.05	430
0.35	0.375	369.2	49	0.05	980
0.4	0.425	418.2	278.1	0.05	5562
0.45	0.475	696.3	18.8	0.05	376
0.5	0.525	715.1	5	0.05	100
0.55	0.575	720.1	3.6	0.05	72
0.6	0.625	723.7	1.4	0.05	28
0.65	0.675	725.1	0.6	0.05	12

Tabla.8. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam, principio activo.

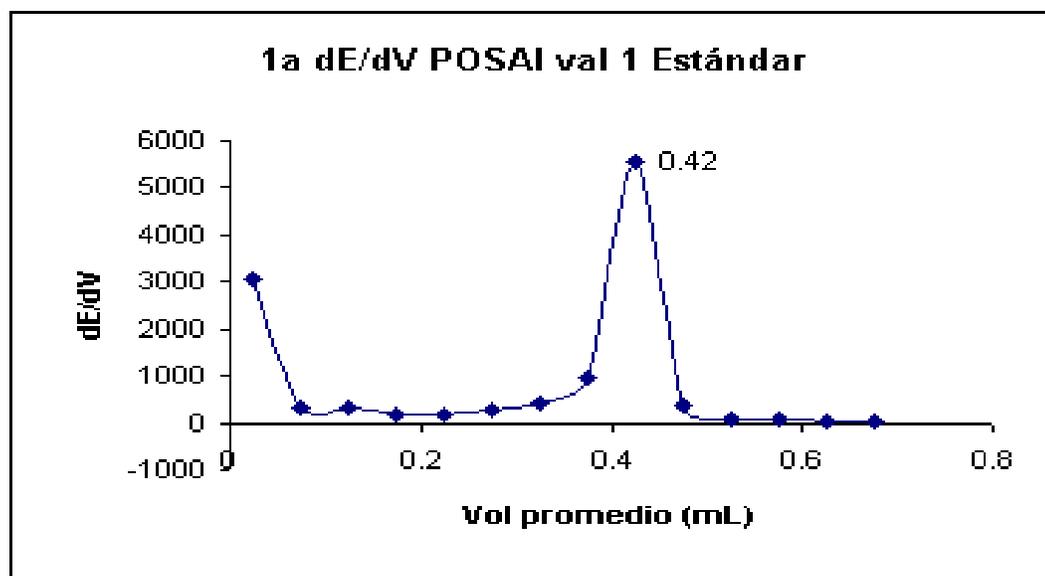


Fig.13. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración de 1 mL de disolución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

10.3. Valoración de 1 mL disolución de Diazepam a partir de tabletas con electrodo POSAI-POSAI.

En la tabla 9 se muestra los resultados experimentales de potencial obtenido al valorar 1 mL de principio disolución de diazepam a partir de tabletas utilizando electrodo combinado POSA-POSAI, de una de las 7 valoraciones realizadas (las 6 valoraciones restantes se encuentran en el anexo1). En la figura 14 se muestra la gráfica correspondiente.

Vol (mL)	E1 (mV)
0	46.5
0.05	139.7
0.1	157.8
0.15	171.1
0.2	192
0.25	210.4
0.3	250.7
0.35	542.8
0.4	570.9
0.45	585.7
0.5	592.8
0.55	597.9
0.6	602.1
0.65	605.3

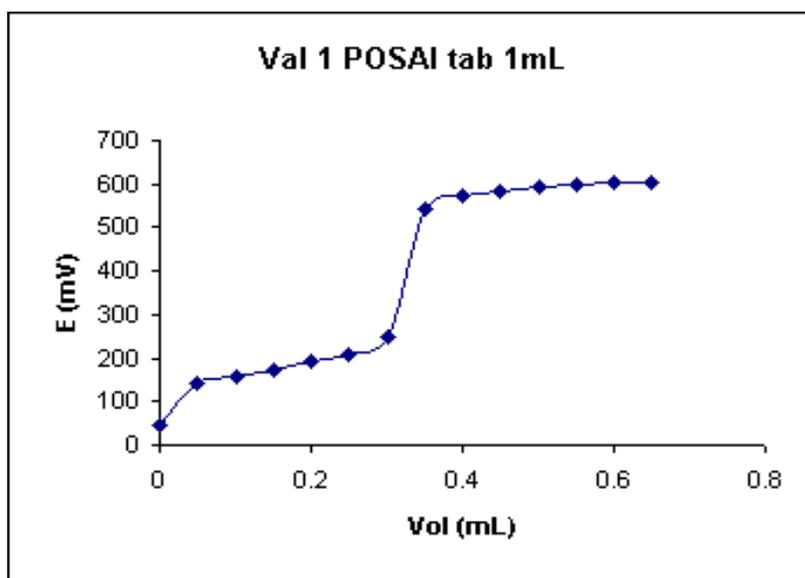


Tabla.9; Fig.14. Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución problema con ácido perclórico Solución estandarizada a partir de tabletas Alboral 5mg . (potencial en función del volumen)

En la tabla 10 , se muestran los cálculos de la primera derivada para obtener el punto de equivalencia en la valoración de 1 mL de disolución de diazepam a partir de tabletas con electrodo POSAI-POSAI. En la figura 15 la gráfica correspondiente.

Vol (mL)	Vol. Promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	46.5	93.2	0.05	1864
0.05	0.075	139.7	18.1	0.05	362
0.1	0.125	157.8	13.3	0.05	266
0.15	0.175	171.1	20.9	0.05	418
0.2	0.225	192	18.4	0.05	368
0.25	0.275	210.4	40.3	0.05	806
0.3	0.325	250.7	292.1	0.05	5842
0.35	0.375	542.8	28.1	0.05	562
0.4	0.425	570.9	14.8	0.05	296
0.45	0.475	585.7	7.1	0.05	142
0.5	0.525	592.8	5.1	0.05	102
0.55	0.575	597.9	4.2	0.05	84
0.6	0.625	602.1	3.2	0.05	64

Tabla.10. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas Alboral 5 mg.

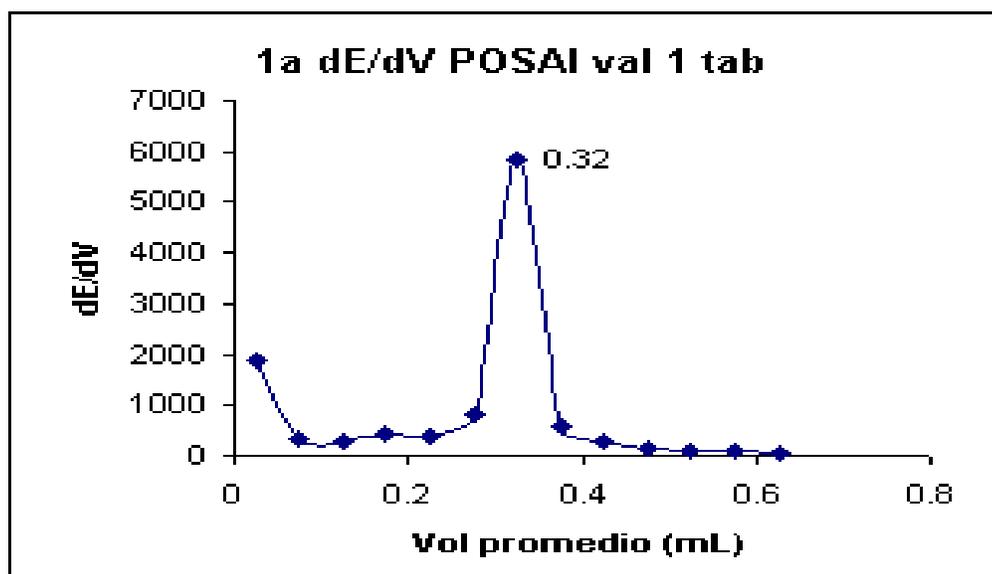


Fig.15. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración de 1 mL de disolución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

11. CONCLUSIONES

Se elaboró el electrodo combinado POSAI-POSAI que pudo ser utilizado en valoraciones ácido-base en medio no acuoso satisfactoriamente, dando una señal de respuesta adecuada.

El comportamiento observado de los dos electrodos (convencional y POSAI-POSAI) al ser trabajados simultáneamente nos llevó a obtener puntos de equivalencia iguales a partir de potenciales (E) diferentes por lo cual se puede concluir que no hay diferencia en cuanto a la obtención de resultados, a pesar de ser de composición diferente.

Se observó que un mL de solución es suficiente para poder llevar a cabo una valoración utilizando el electrodo POSAI-POSAI pues el diseño de la superficie de contacto no requiere volúmenes mayores.

Con respecto a los datos estadísticos obtenidos podemos observar que existe una mayor dispersión en los resultados para las valoraciones de 1 mL, tanto en principio activo como en la determinación de la tableta, lo cual puede disminuir si se trabaja con mayor cuidado, pues cualquier diferencia presente en la obtención de los datos es significativa por la proporción del volumen que se está trabajando.

Finalmente se puede concluir que el electrodo elaborado funciona de manera equivalente al electrodo comercial con la ventaja de que se puede fabricar en cualquier laboratorio de Química Analítica, a bajo costo, y con el diseño que permita hacer valoraciones del medicamento de hasta 1 mL, disminuyendo al máximo costos de operación y prácticamente eliminando subproductos contaminantes.

Se sugiere adecuar proyectos que se adapten a microescala y hacer uso de dichos electrodos con el fin de minimizar gastos y desechos de alto riesgo al medio ambiente.

REFERENCIAS

1. Alfred Goodman Gilman. **“Las bases de farmacológicas de la terapéutica”**. McGraw-Hill, Novena edición, Vol. II, México, 1996.pp.481-489.
2. Brett Christopher M.A and Oliveira Brett Ana Maria. **“Electroanalysis”**. Oxford. Science Publications.1998. New York.pp. 1-13, 68-75.
3. Cejudo Uribe Blanca. **“Volumetría Aplicada a Productos Farmacéuticos”**. Universidad Autónoma Metropolitana.No.36 1ª ed. México D.F. 2001. pp.37-43, 69-79.
4. Connors, Kenneth.” **Análisis Farmacéutico”**, Edit. Reverté, 2ª Ed. México 2000.
5. Daniel C. Harris. **“Análisis Químico Cuantitativo”**. Editorial Reverté, 2ª ed, España, 2001.
6. Dominique Pradeau et al. **“Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos”**. Ed Uthea, 1ª edición 1998.
7. Galicia Alvarez Saúl. **“Elaboración y prueba de un electrodo combinado Plata-POSAI”**. Tesis de Licenciatura Químico., FESC-UNAM 2005.
8. García G.F, Pérez S.J.J, Márquez V.S. **“Películas de óxido sobre acero inoxidable 316 (POSAI-316) como electrodo indicador de pH en medio no acuoso”**. Rev.Soc.Quim. Méx., 41/1: 3-7. (1997)
9. Guiteras Jacinto. **“Curso Experimental en Química Analítica”**. Ed. Síntesis, México 1990.pp.54-61,101-102.
10. Ricart Diaz Luis F .”**Microvaloración potenciométrica de cafeína en cafegot y cafiaspirina mediante la técnica USP, utilizando películas de óxido sobre acero inoxidable 316 como electrodo indicador”**.Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo., FESC-UNAM 2002.
11. Skoog, Douglas A. **“Análisis Instrumental”**. Nueva editorial interamericana 2ª ed, México, 1996
12. **The United States Pharmacopeia (USP 26) The National Formulary (NF 19)**. USA 2002. pp. 587-589.
13. **The United States Pharmacopeia (USP 28) The National Formulary (NF 19)**. USA 2004. pp. 620,2204.
14. Trejo Jiménez Mauricio et al. **“Valoración potenciométrica de Tetraciclina y Terramicina”**. Tesis de Licenciatura Ingeniero Químico., FESC-UNAM 2001.

ANEXO 1

Tablas y Gráficas de:

- *Valoración simultánea de 5 mL de principio activo con electrodo combinado POSAI-POSAI y electrodo convencional de vidrio.*
- *Valoración de 1mL de solución de principio activo con electrodo combinado POSAI-POSAI.*
- *Valoración de 1mL de solución problema de tabletas con el electrodo combinado POSAI-POSAI.*

Vol (mL)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	225	235.4
0.5	386.6	382.1
1	416.5	405.4
1.5	450	436.5
1.6	458.5	445.4
1.7	474.3	460.8
1.8	495.4	480.4
1.85	513.2	497.2
1.9	730.1	698.9
1.95	758.9	734.1
2	781.7	758.5
2.1	794	772
2.2	802.1	781.2
2.7	817.1	798
3.2	821.2	801.8
3.7	822.3	802

Tabla. 11. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea Electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI de 5mL de Diazepam estándar en la valoración 2.

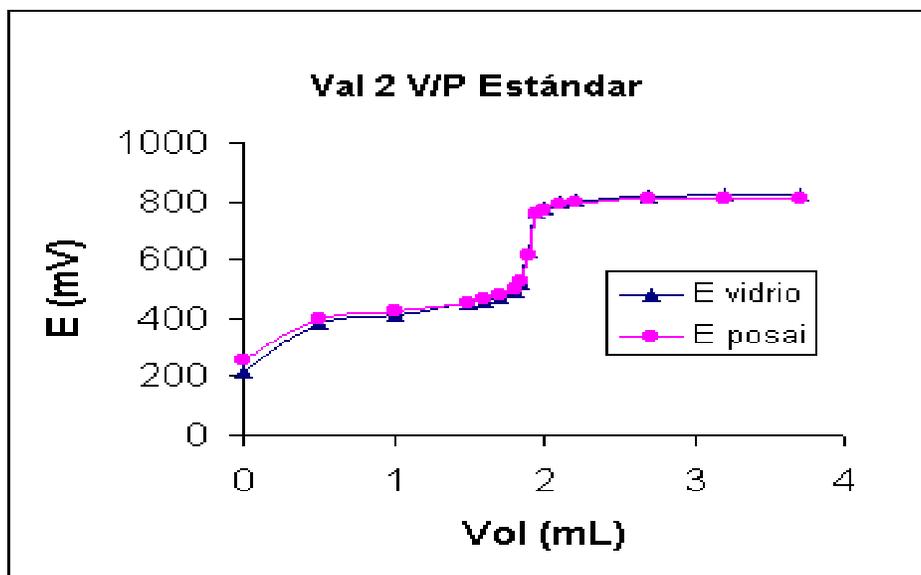


Fig. 16. 2ª Curva de valoración de Diazepam para solución de 5mL estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	225	161.6	0.5	323.2
0.5	0.75	386.6	29.9	0.5	59.8
1	1.25	416.5	33.5	0.5	67
1.5	1.55	450	8.5	0.1	85
1.6	1.65	458.5	15.8	0.1	158
1.7	1.75	474.3	21.1	0.1	211
1.8	1.825	495.4	17.8	0.05	356
1.85	1.875	513.2	216.9	0.05	4338
1.9	1.925	730.1	28.8	0.05	576
1.95	1.975	758.9	22.8	0.05	456
2	2.05	781.7	12.3	0.1	123
2.1	2.15	794	8.1	0.1	81
2.2	2.45	802.1	15	0.5	30
2.7	2.95	817.1	4.1	0.5	8.2
3.2	3.45	821.2	1.1	0.5	2.2

Tabla. 12. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen medio para el electrodo de vidrio, en la valoración 2, de 5 mL de Diazepam estándar.

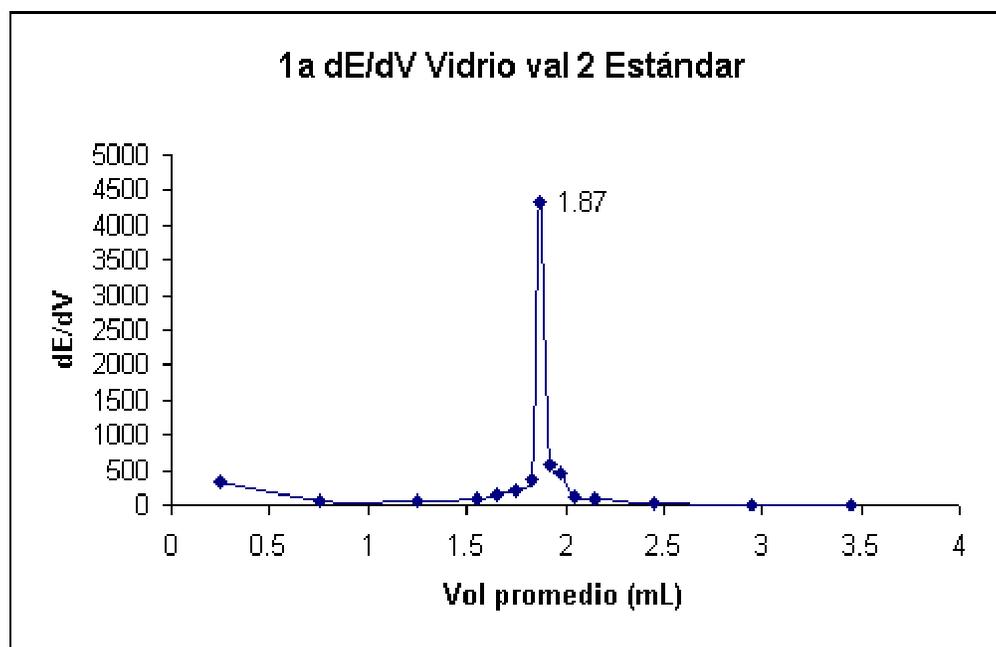


Fig. 17. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 2 de 5mL de solución problema de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	235.4	146.7	0.5	293.4
0.5	0.75	382.1	23.3	0.5	46.6
1	1.25	405.4	31.1	0.5	62.2
1.5	1.55	436.5	8.9	0.1	89
1.6	1.65	445.4	15.4	0.1	154
1.7	1.75	460.8	19.6	0.1	196
1.8	1.825	480.4	16.8	0.05	336
1.85	1.875	497.2	201.7	0.05	4034
1.9	1.925	698.9	35.2	0.05	704
1.95	1.975	734.1	24.4	0.05	488
2	2.05	758.5	13.5	0.1	135
2.1	2.15	772	9.2	0.1	92
2.2	2.45	781.2	16.8	0.5	33.6
2.7	2.95	798	3.8	0.5	7.6
3.2	3.45	801.8	0.2	0.5	0.4

Tabla. 13. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen medio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 2, de 5 mL de Diazepam estándar.

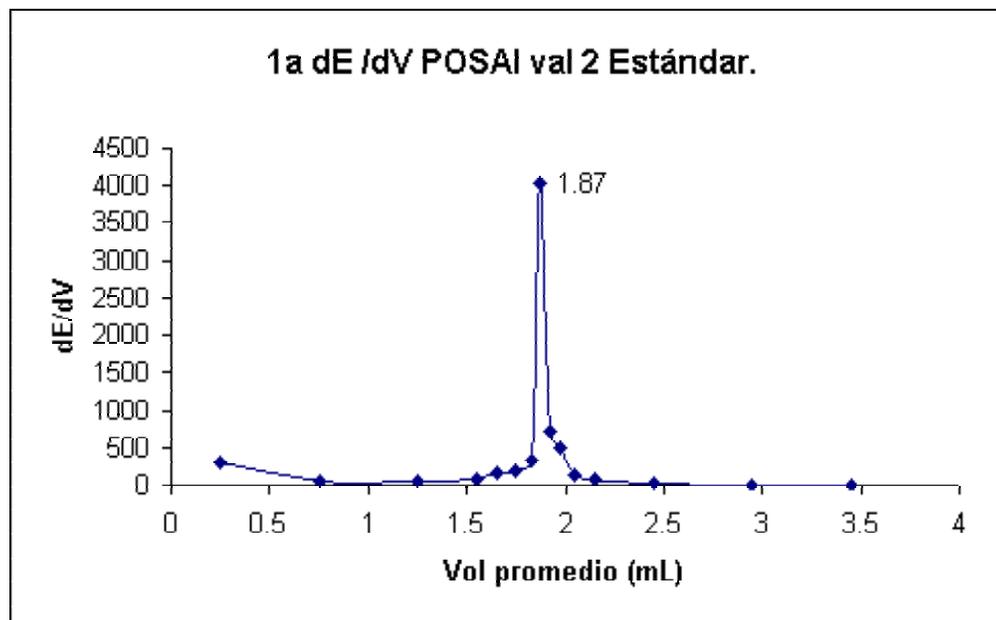


Fig. 18. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 2, de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Tabla. 14. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea Electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI de 5mL de Diazepam estándar, en la valoración 3.

Vol (mL)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	215.7	253.6
0.5	382.9	398.1
1	415	423.3
1.5	450.2	455.6
1.6	458.7	464.1
1.7	471.5	476.9
1.8	494.7	498.8
1.85	521.7	525
1.9	629.6	617.5
1.95	761.9	754.7
2	775.1	769.1
2.1	794.8	788.7
2.2	800.7	796
2.7	817.6	809.7
3.2	822.5	812.5
3.7	823.6	812.5

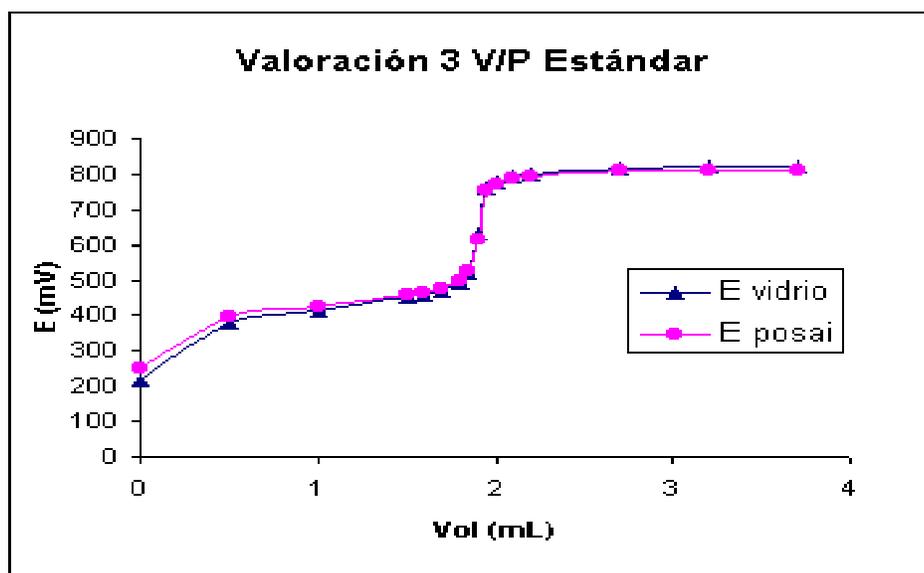


Fig. 19. 3ª Curva de valoración de Diazepam para solución de 5mL estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen).

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	215.7	167.2	0.5	334.4
0.5	0.75	382.9	32.1	0.5	64.2
1	1.25	415	35.2	0.5	70.4
1.5	1.55	450.2	8.5	0.1	85
1.6	1.65	458.7	12.8	0.1	128
1.7	1.75	471.5	23.2	0.1	232
1.8	1.825	494.7	27	0.05	540
1.85	1.875	521.7	107.9	0.05	2158
1.9	1.925	629.6	132.3	0.05	2646
1.95	1.975	761.9	13.2	0.05	264
2	2.05	775.1	19.7	0.1	197
2.1	2.15	794.8	5.9	0.1	59
2.2	2.45	800.7	16.9	0.5	33.8
2.7	2.95	817.6	4.9	0.5	9.8
3.2	3.45	822.5	1.1	0.5	2.2

Tabla. 15. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo de vidrio, en la valoración 3, de 5 mL de Diazepam estándar.

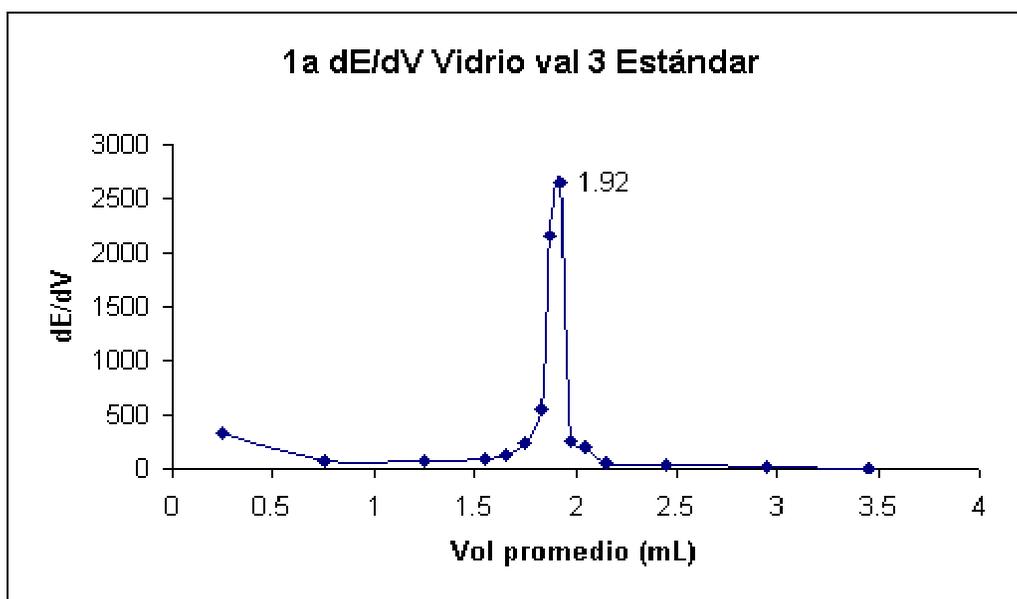


Fig. 20. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 3 de 5mL de solución problema de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	253.6	144.5	0.5	289
0.5	0.75	398.1	25.2	0.5	50.4
1	1.25	423.3	32.3	0.5	64.6
1.5	1.55	455.6	8.5	0.1	85
1.6	1.65	464.1	12.8	0.1	128
1.7	1.75	476.9	21.9	0.1	219
1.8	1.825	498.8	26.2	0.05	524
1.85	1.875	525	92.5	0.05	1850
1.9	1.925	617.5	137.2	0.05	2744
1.95	1.975	754.7	14.4	0.05	288
2	2.05	769.1	19.6	0.1	196
2.1	2.15	788.7	7.3	0.1	73
2.2	2.45	796	13.7	0.5	27.4
2.7	2.95	809.7	2.8	0.5	5.6
3.2	3.45	812.5	0	0.5	0

Tabla. 16. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 5 mL de Diazepam estándar.

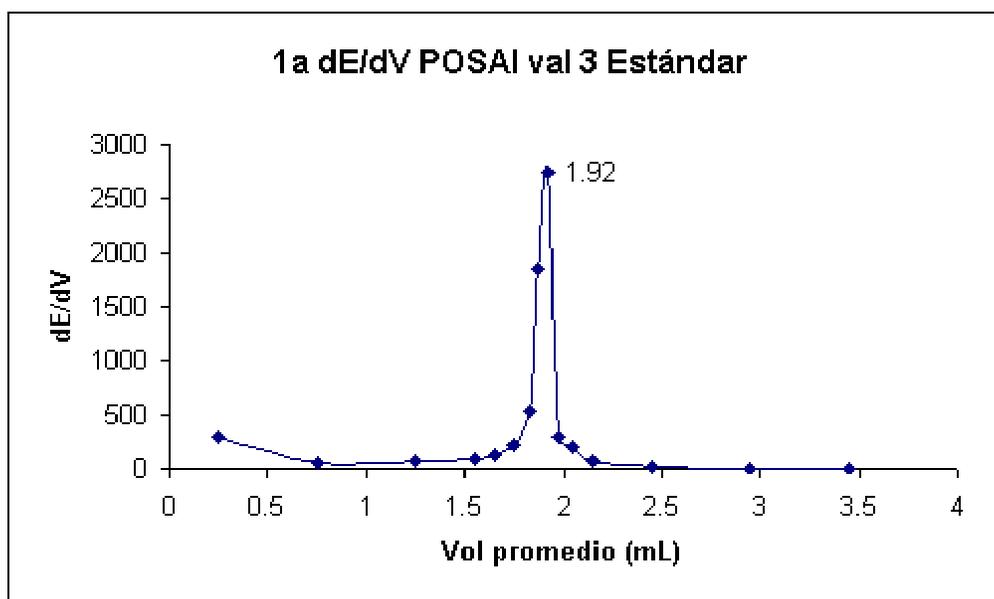


Fig. 21. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 3, de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	215.6	259.5
0.5	377	398.2
1	412.8	424.8
1.5	448.8	457
1.6	460.1	469
1.7	474.2	482.7
1.8	515.1	521
1.85	701.9	700.2
1.9	758.9	752.7
1.95	774.8	769
2	784.2	778.7
2.1	795.5	789.5
2.2	801.4	795.4
2.7	817.1	807.3
3.2	822.3	809.6
3.7	824.6	810.2

Tabla. 17. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI de 5mL de Diazepam estándar, en la valoración 4.

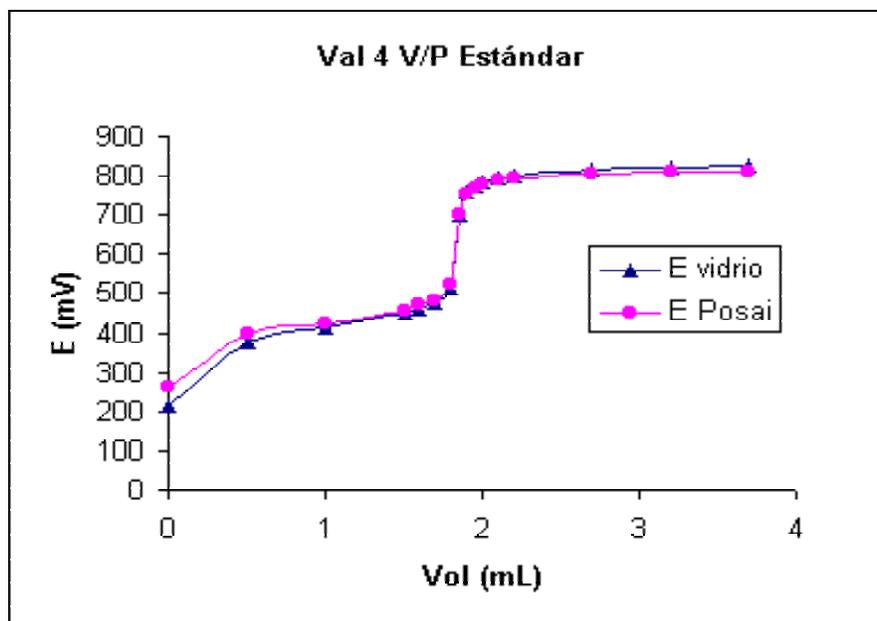


Fig. 22. 4ª Curva de valoración de Diazepam para solución de 5mL estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen).

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	215.6	161.4	0.5	322.8
0.5	0.75	377	35.8	0.5	71.6
1	1.25	412.8	36	0.5	72
1.5	1.55	448.8	11.3	0.1	113
1.6	1.65	460.1	14.1	0.1	141
1.7	1.75	474.2	40.9	0.1	409
1.8	1.825	515.1	186.8	0.05	3736
1.85	1.875	701.9	57	0.05	1140
1.9	1.925	758.9	15.9	0.05	318
1.95	1.975	774.8	9.4	0.05	188
2	2.05	784.2	11.3	0.1	113
2.1	2.15	795.5	5.9	0.1	59
2.2	2.45	801.4	15.7	0.5	31.4
2.7	2.95	817.1	5.2	0.5	10.4
3.2	3.45	822.3	2.3	0.5	4.6

Tabla. 18. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo de vidrio, en la valoración 4, de 5 mL de Diazepam estándar.

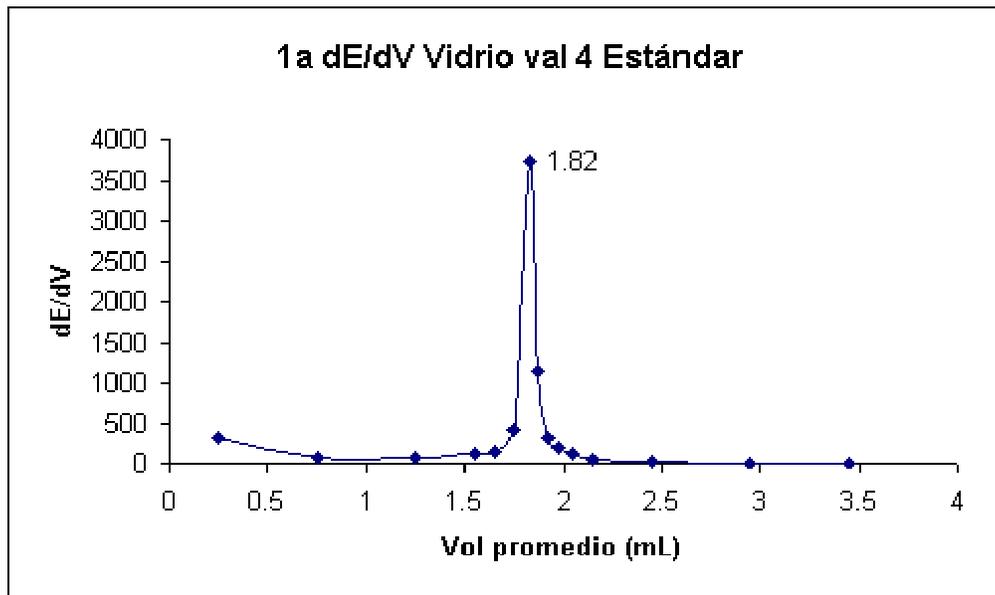


Fig. 23. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 4 de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	259.5	138.7	0.5	277.4
0.5	0.75	398.2	26.6	0.5	53.2
1	1.25	424.8	32.2	0.5	64.4
1.5	1.55	457	12	0.1	120
1.6	1.65	469	13.7	0.1	137
1.7	1.75	482.7	38.3	0.1	383
1.8	1.825	521	179.2	0.05	3584
1.85	1.875	700.2	52.5	0.05	1050
1.9	1.925	752.7	16.3	0.05	326
1.95	1.975	769	9.7	0.05	194
2	2.05	778.7	10.8	0.1	108
2.1	2.15	789.5	5.9	0.1	59
2.2	2.45	795.4	11.9	0.5	23.8
2.7	2.95	807.3	2.3	0.5	4.6
3.2	3.45	809.6	0.6	0.5	1.2

Tabla. 19. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 4, de 5 mL de Diazepam estándar.

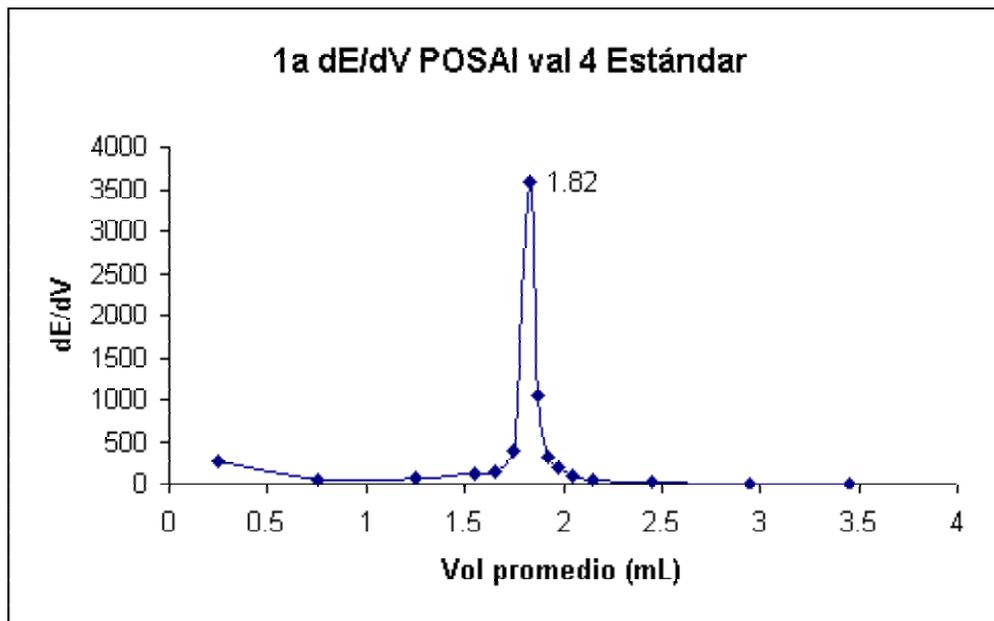


Fig. 24. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 4, de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (ml)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	207.1	241.7
0.5	382.4	396.7
1	416.3	422.9
1.5	449.2	453.1
1.6	458.3	462.4
1.7	473	477.1
1.8	496.3	499.3
1.85	540.2	543.1
1.9	744.7	736.1
1.95	771	763.8
2	784.2	777.4
2.1	795.8	789
2.2	803.7	796.7
2.7	819.7	809.5
3.2	825	811.9
3.7	826.6	811.9

Tabla. 20. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI de 5mL de Diazepam estándar, en la valoración 5.

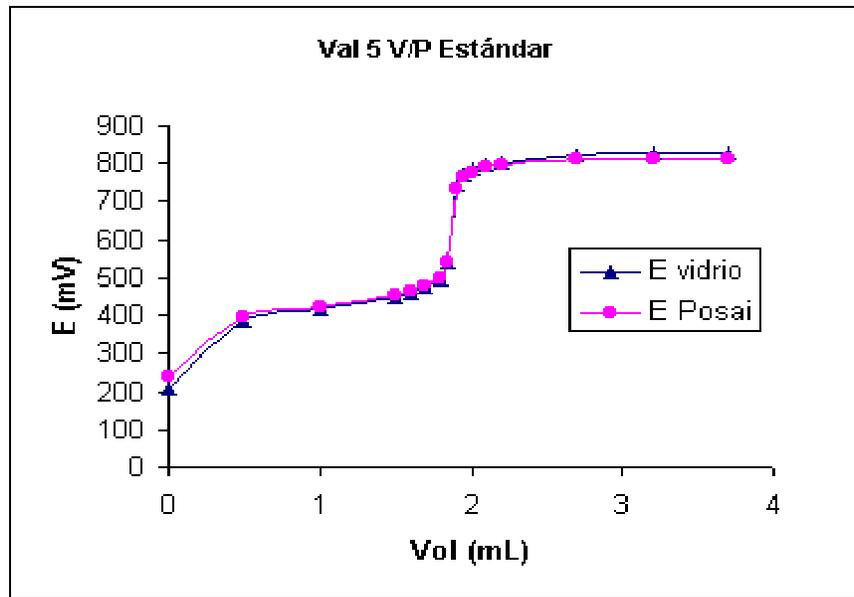


Fig. 25. 5ª Curva de valoración de Diazepam para solución de 5mL estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	207.1	175.3	0.5	350.6
0.5	0.75	382.4	33.9	0.5	67.8
1	1.25	416.3	32.9	0.5	65.8
1.5	1.55	449.2	9.1	0.1	91
1.6	1.65	458.3	14.7	0.1	147
1.7	1.75	473	23.3	0.1	233
1.8	1.825	496.3	43.9	0.05	878
1.85	1.875	540.2	204.5	0.05	4090
1.9	1.925	744.7	26.3	0.05	526
1.95	1.975	771	13.2	0.05	264
2	2.05	784.2	11.6	0.1	116
2.1	2.15	795.8	7.9	0.1	79
2.2	2.45	803.7	16	0.5	32
2.7	2.95	819.7	5.3	0.5	10.6
3.2	3.45	825	1.6	0.5	3.2

Tabla. 21. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo de vidrio. en la valoración 5, de 5 mL de Diazepam estándar.

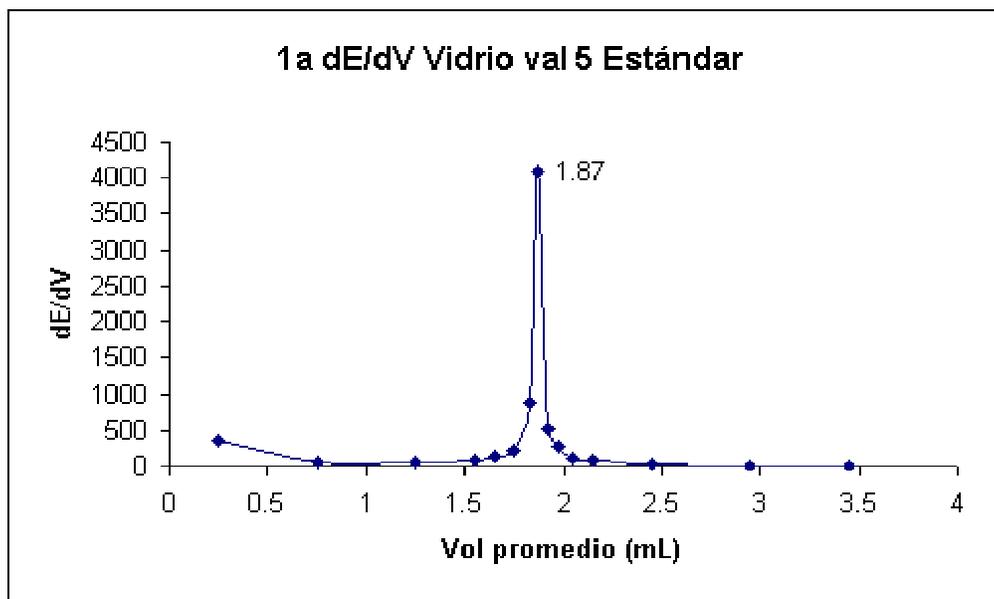


Fig. 26. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 5, de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	241.7	155	0.5	310
0.5	0.75	396.7	26.2	0.5	52.4
1	1.25	422.9	30.2	0.5	60.4
1.5	1.55	453.1	9.3	0.1	93
1.6	1.65	462.4	14.7	0.1	147
1.7	1.75	477.1	22.2	0.1	222
1.8	1.825	499.3	43.8	0.05	876
1.85	1.875	543.1	193	0.05	3860
1.9	1.925	736.1	27.7	0.05	554
1.95	1.975	763.8	13.6	0.05	272
2	2.05	777.4	11.6	0.1	116
2.1	2.15	789	7.7	0.1	77
2.2	2.45	796.7	12.8	0.5	25.6
2.7	2.95	809.5	2.4	0.5	4.8
3.2	3.45	811.9	0	0.5	0

Tabla. 22. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 5, de 5 mL de Diazepam estándar.

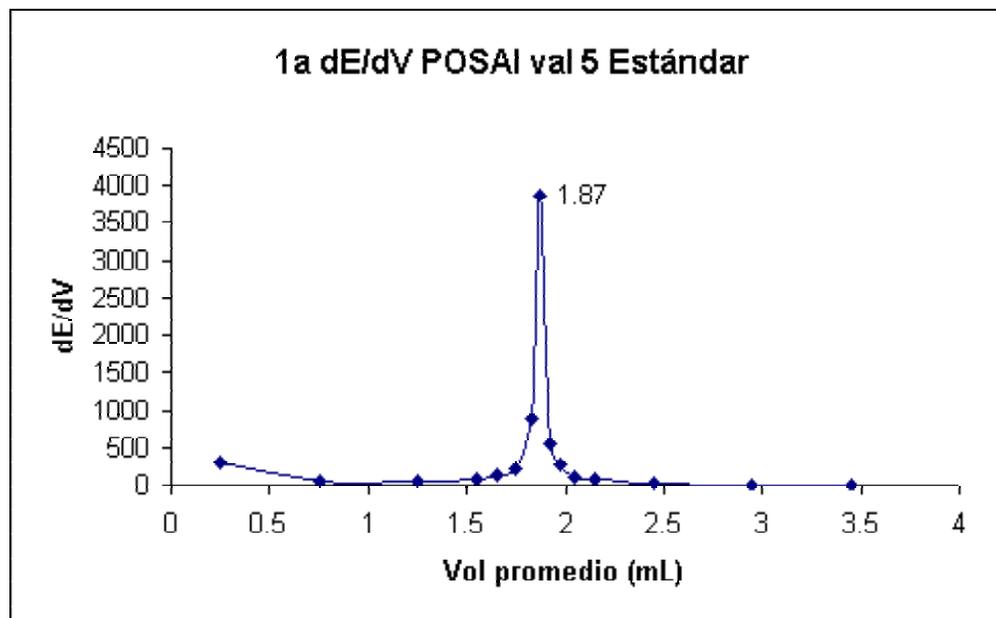


Fig. 27. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 5, de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	214.8	271.7
0.5	380.4	403.3
1	416.5	429.3
1.5	451.6	460
1.6	462.8	470.8
1.7	476.6	484.3
1.8	513.4	519.2
1.85	740.4	734.1
1.9	769.9	765.2
1.95	783.6	780.2
2	789.9	786.6
2.1	799.5	796
2.2	806.5	802
2.7	819.8	811.9
3.2	824.6	813.5
3.7	826.3	813.6

Tabla. 23. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea Electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI de 5mL de Diazepam estándar, en la valoración 6.

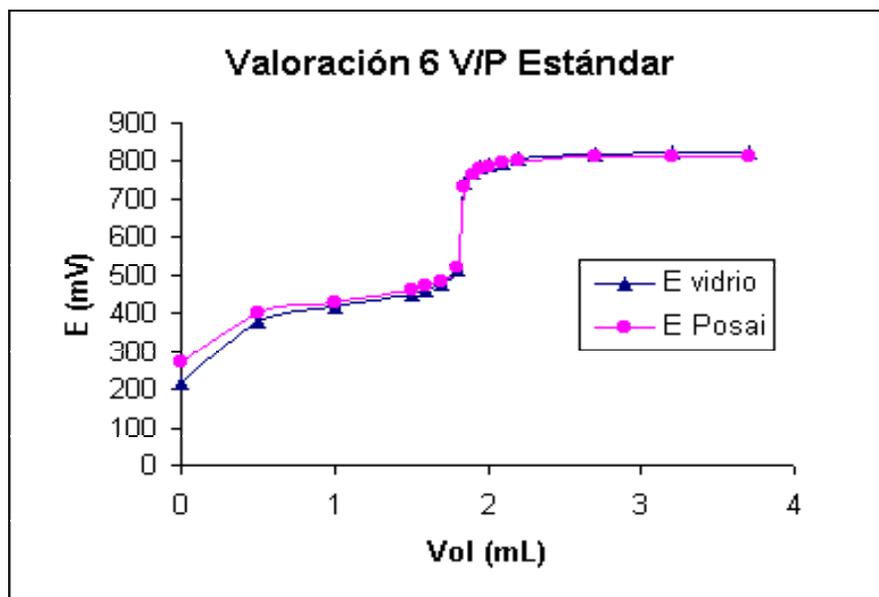


Fig. 28. 6ª Curva de valoración de Diazepam para solución de 5mL estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	214.8	165.6	0.5	331.2
0.5	0.75	380.4	36.1	0.5	72.2
1	1.25	416.5	35.1	0.5	70.2
1.5	1.55	451.6	11.2	0.1	112
1.6	1.65	462.8	13.8	0.1	138
1.7	1.75	476.6	36.8	0.1	368
1.8	1.825	513.4	227	0.05	4540
1.85	1.875	740.4	29.5	0.05	590
1.9	1.925	769.9	13.7	0.05	274
1.95	1.975	783.6	6.3	0.05	126
2	2.05	789.9	9.6	0.1	96
2.1	2.15	799.5	7	0.1	70
2.2	2.45	806.5	13.3	0.5	26.6
2.7	2.95	819.8	4.8	0.5	9.6
3.2	3.45	824.6	1.7	0.5	3.4

Tabla. 24. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo de vidrio, en la valoración 6, de 5 mL de Diazepam estándar.

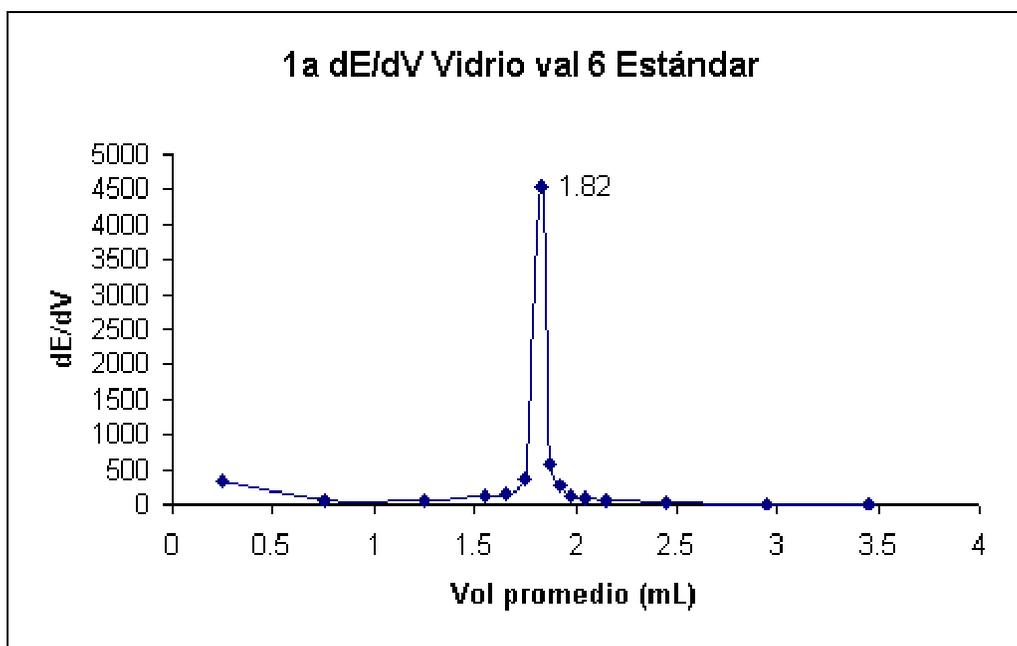


Fig. 29. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 6, de 5mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio.

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	271.7	131.6	0.5	263.2
0.5	0.75	403.3	26	0.5	52
1	1.25	429.3	30.7	0.5	61.4
1.5	1.55	460	10.8	0.1	108
1.6	1.65	470.8	13.5	0.1	135
1.7	1.75	484.3	34.9	0.1	349
1.8	1.825	519.2	214.9	0.05	4298
1.85	1.875	734.1	31.1	0.05	622
1.9	1.925	765.2	15	0.05	300
1.95	1.975	780.2	6.4	0.05	128
2	2.05	786.6	9.4	0.1	94
2.1	2.15	796	6	0.1	60
2.2	2.45	802	9.9	0.5	19.8
2.7	2.95	811.9	1.6	0.5	3.2
3.2	3.45	813.5	0.1	0.5	0.2

Tabla. 25. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 6, de 5 mL de Diazepam estándar.

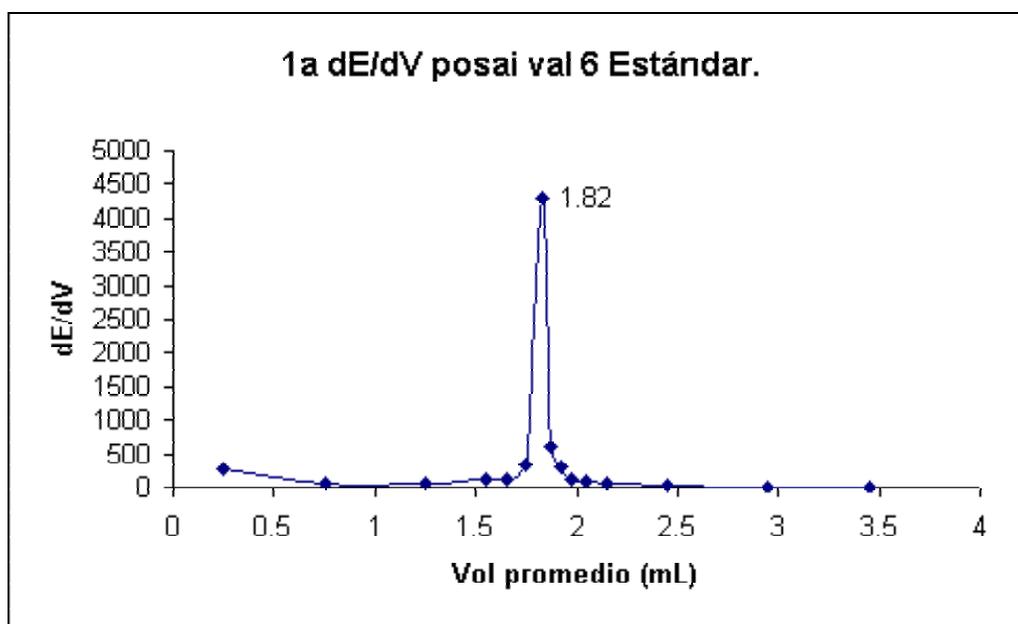


Fig. 30. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 6, de 5mL de solución problema de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV) Vidrio	E (mV) POSAI
0	220.9	265.3
0.5	379.3	399.5
1	412.3	424.2
1.5	452.3	458.5
1.6	461.6	468
1.7	477.4	483.7
1.8	517.5	521.3
1.85	707.3	704.8
1.9	770.9	764
1.95	782.1	776.7
2	789	784.5
2.1	797.7	793.1
2.2	803.4	798.4
2.7	818.3	809.5
3.2	822.9	811.2
3.7	824.7	811.4

Tabla. 26. Resultados experimentales de Potencial (E) con respecto al volumen en la valoración simultánea Electrodo de vidrio y combinado POSAI-POSAI de 5mL de Diazepam estándar, en la valoración 7.

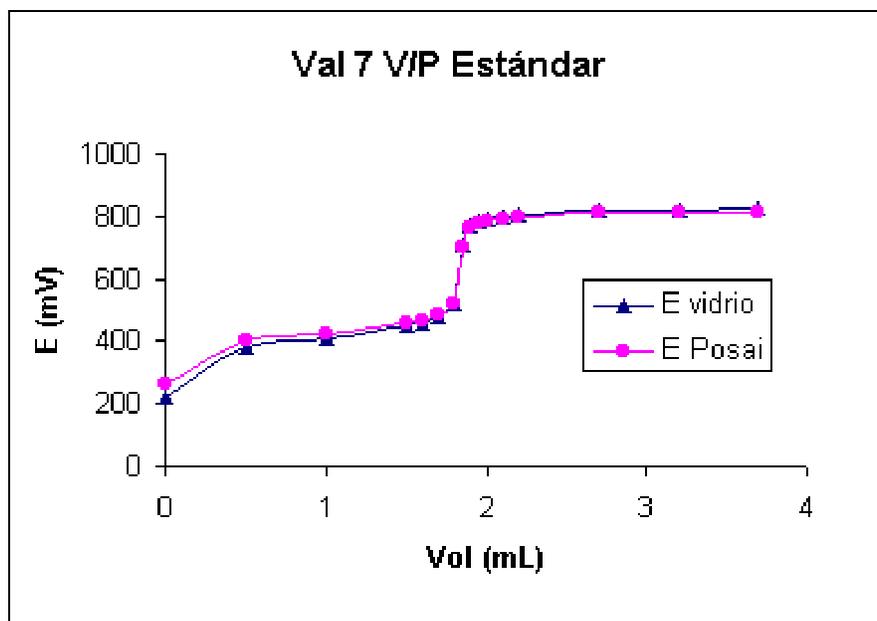


Fig. 31. 7ª Curva de valoración de Diazepam para solución de 5mL estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	220.9	158.4	0.5	316.8
0.5	0.75	379.3	33	0.5	66
1	1.25	412.3	40	0.5	80
1.5	1.55	452.3	9.3	0.1	93
1.6	1.65	461.6	15.8	0.1	158
1.7	1.75	477.4	40.1	0.1	401
1.8	1.825	517.5	189.8	0.05	3796
1.85	1.875	707.3	63.6	0.05	1272
1.9	1.925	770.9	11.2	0.05	224
1.95	1.975	782.1	6.9	0.05	138
2	2.05	789	8.7	0.1	87
2.1	2.15	797.7	5.7	0.1	57
2.2	2.45	803.4	14.9	0.5	29.8
2.7	2.95	818.3	4.6	0.5	9.2
3.2	3.45	822.9	1.8	0.5	3.6

Tabla. 27. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen medio para el electrodo de vidrio. en la valoración 7, de 5 mL de Diazepam estándar.

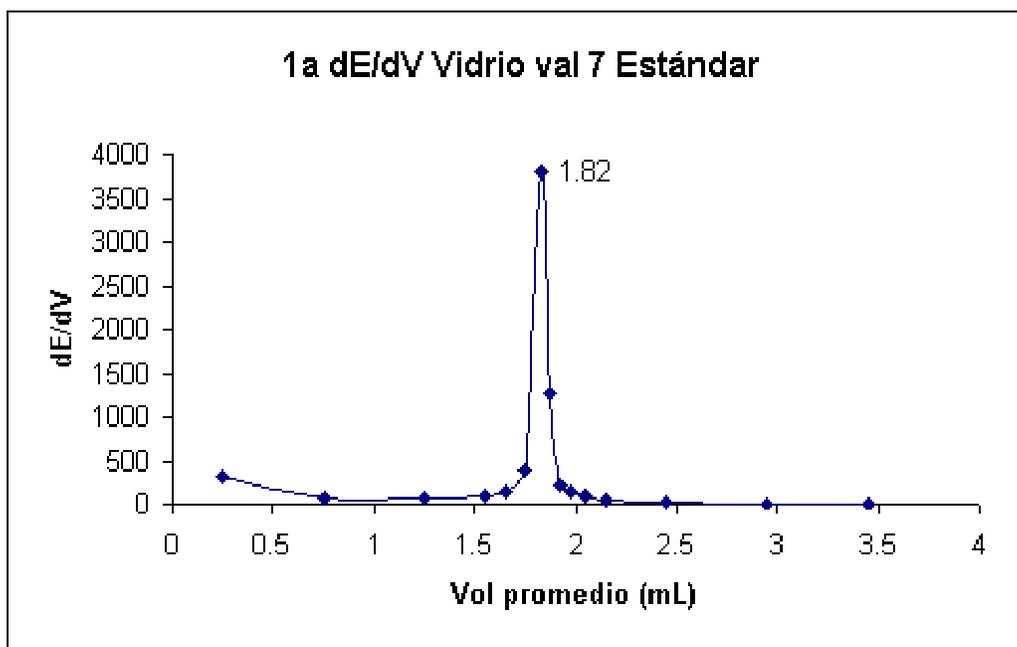


Fig. 32. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 7, de 5mL de solución problema de Diazepam estándar. Electrodo de vidrio

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV) Vidrio	dE	dV	dE/dV
0	0.25	265.3	134.2	0.5	268.4
0.5	0.75	399.5	24.7	0.5	49.4
1	1.25	424.2	34.3	0.5	68.6
1.5	1.55	458.5	9.5	0.1	95
1.6	1.65	468	15.7	0.1	157
1.7	1.75	483.7	37.6	0.1	376
1.8	1.825	521.3	183.5	0.05	3670
1.85	1.875	704.8	59.2	0.05	1184
1.9	1.925	764	12.7	0.05	254
1.95	1.975	776.7	7.8	0.05	156
2	2.05	784.5	8.6	0.1	86
2.1	2.15	793.1	5.3	0.1	53
2.2	2.45	798.4	11.1	0.5	22.2
2.7	2.95	809.5	1.7	0.5	3.4
3.2	3.45	811.2	0.2	0.5	0.4

Tabla. 28. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 7, de 5 mL de Diazepam estándar.

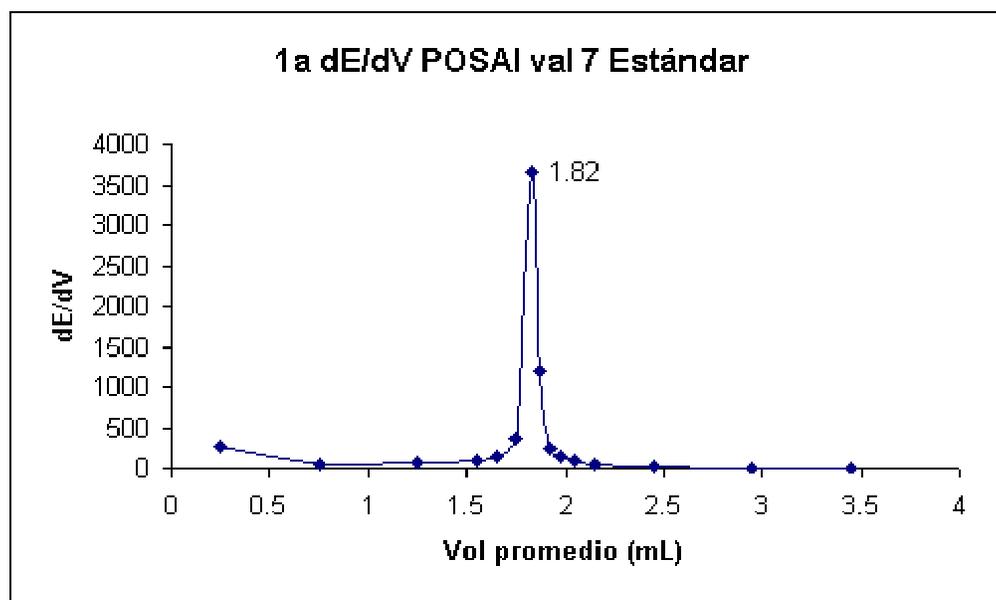


Fig. 33. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 7, de 5mL de solución problema de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Valoración de 1mL de solución de Estándar con electrodo combinado POSAI-POSAI

Vol (ml)	E (mV)
0	238.5
0.05	316.2
0.1	333.7
0.15	345.1
0.2	357.2
0.25	369
0.3	385
0.35	412.7
0.4	691.5
0.45	726.4
0.5	735.7
0.55	739.5
0.6	741
0.65	741.2
0.7	741

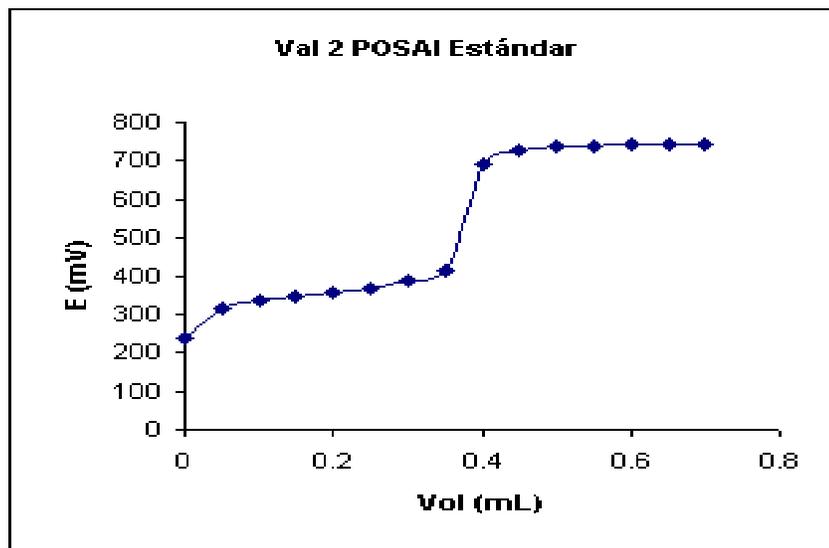


Tabla. 29; Fig. 34. 2ª Curva de valoración de Diazepam de 1 mL de solución estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	238.5	77.7	0.05	1554
0.05	0.075	316.2	17.5	0.05	350
0.1	0.125	333.7	11.4	0.05	228
0.15	0.175	345.1	12.1	0.05	242
0.2	0.225	357.2	11.8	0.05	236
0.25	0.275	369	16	0.05	320
0.3	0.325	385	27.7	0.05	554
0.35	0.375	412.7	278.8	0.05	5576
0.4	0.425	691.5	34.9	0.05	698
0.45	0.475	726.4	9.3	0.05	186
0.5	0.525	735.7	3.8	0.05	76
0.55	0.575	739.5	1.5	0.05	30
0.6	0.625	741	0.2	0.05	4

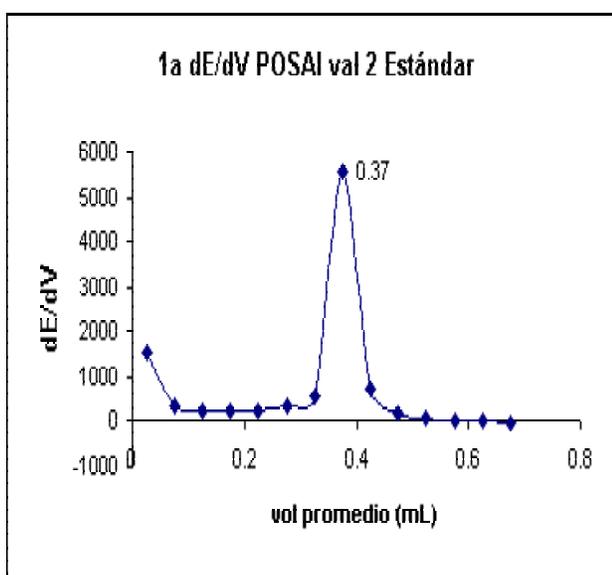


Tabla. 30. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam estándar, en la valoración 2.

Fig. 35. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 2, de 1 mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	192.5
0.05	326.3
0.1	350.5
0.15	356.7
0.2	369.7
0.25	380.8
0.3	394.6
0.35	411.8
0.4	450
0.45	728.5
0.5	741.8
0.55	745.9
0.6	748.1
0.65	748.9
0.7	748.7

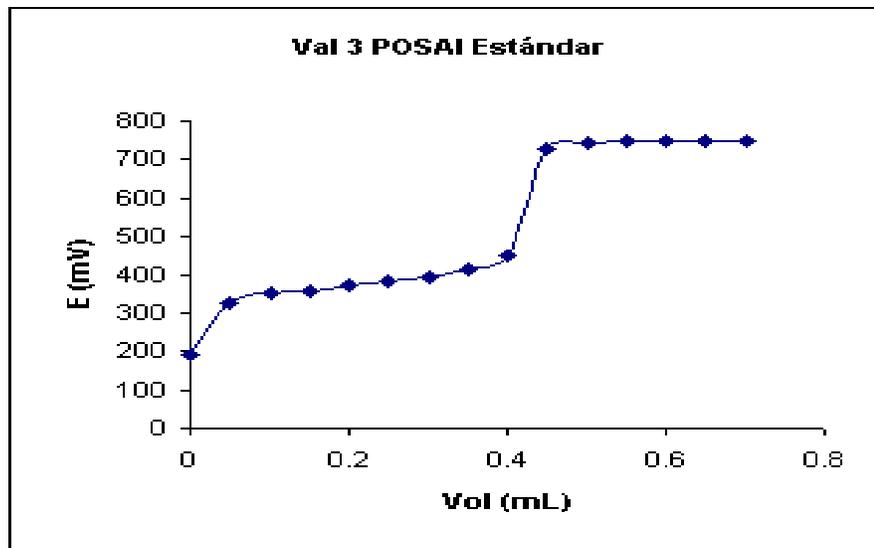


Tabla. 31; Fig. 36. 3ª Curva de valoración de Diazepam para 1 ml de solución estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	192.5	133.8	0.05	2676
0.05	0.075	326.3	24.2	0.05	484
0.1	0.125	350.5	6.2	0.05	124
0.15	0.175	356.7	13	0.05	260
0.2	0.225	369.7	11.1	0.05	222
0.25	0.275	380.8	13.8	0.05	276
0.3	0.325	394.6	17.2	0.05	344
0.35	0.375	411.8	38.2	0.05	764
0.4	0.425	450	278.5	0.05	5570
0.45	0.475	728.5	13.3	0.05	266
0.5	0.525	741.8	4.1	0.05	82
0.55	0.575	745.9	2.2	0.05	44
0.6	0.625	748.1	0.8	0.05	16

Tabla. 32. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam estándar, en la valoración 3.

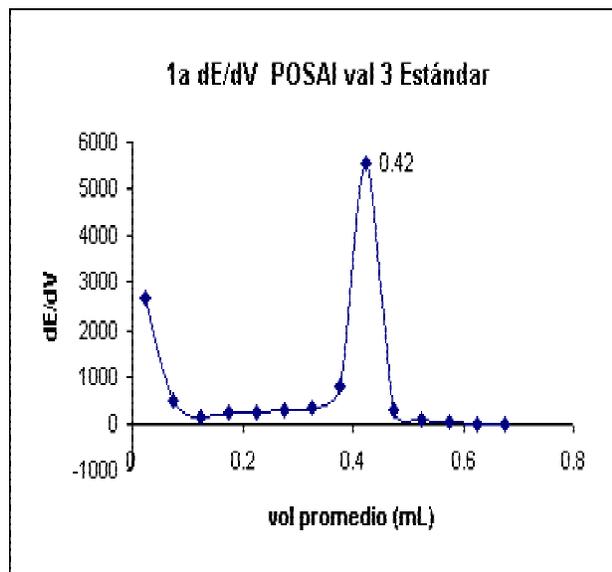


Fig. 37. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 3, de 1 mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	184
0.05	334.8
0.1	350.6
0.15	364.2
0.2	377.3
0.25	388.1
0.3	404
0.35	427.9
0.4	696.4
0.45	731.1
0.5	742.2
0.55	745.6
0.6	747.2
0.65	747.5
0.7	745.5

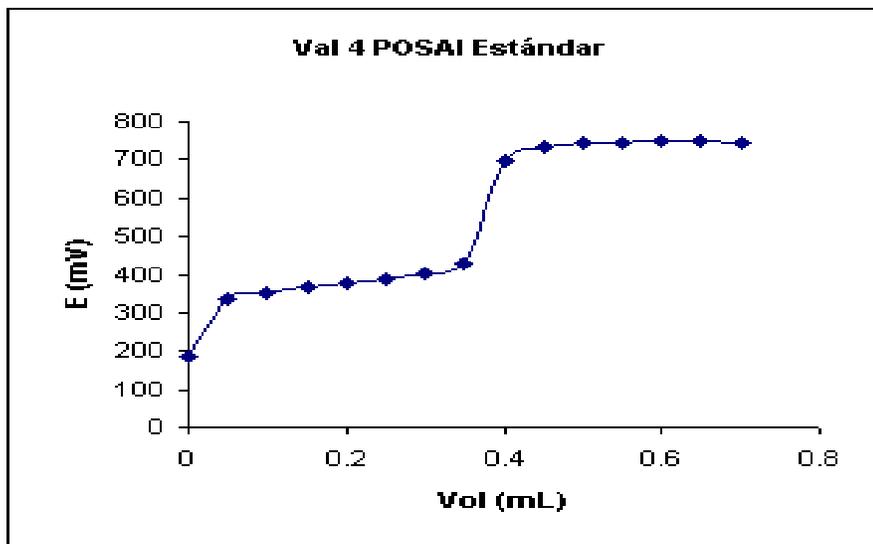


Tabla. 33; Fig. 38. 4ª Curva de valoración de Diazepam para 1 mL de solución estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	184	150.8	0.05	3016
0.05	0.075	334.8	15.8	0.05	316
0.1	0.125	350.6	13.6	0.05	272
0.15	0.175	364.2	13.1	0.05	262
0.2	0.225	377.3	10.8	0.05	216
0.25	0.275	388.1	15.9	0.05	318
0.3	0.325	404	23.9	0.05	478
0.35	0.375	427.9	268.5	0.05	5370
0.4	0.425	696.4	34.7	0.05	694
0.45	0.475	731.1	11.1	0.05	222
0.5	0.525	742.2	3.4	0.05	68
0.55	0.575	745.6	1.6	0.05	32
0.6	0.625	747.2	0.3	0.05	6

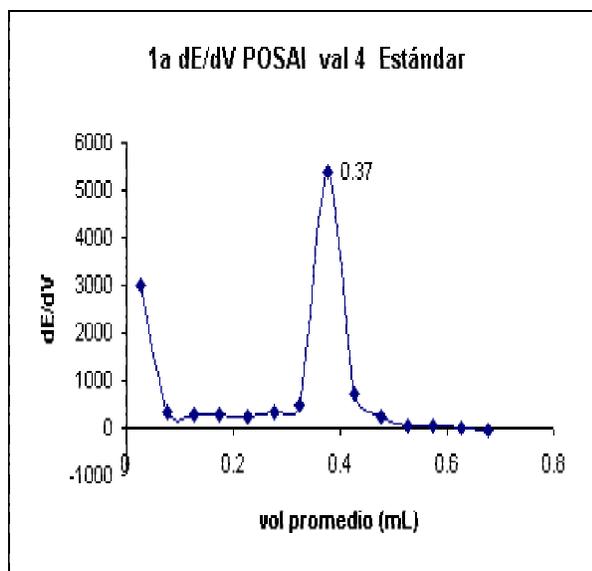


Tabla. 34. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam estándar, en la valoración 4.

Fig. 39. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 4, de 1 mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	214.5
0.05	340.3
0.1	358.6
0.15	368.8
0.2	380.4
0.25	392.2
0.3	404.4
0.35	427.4
0.4	482.6
0.45	730
0.5	742.8
0.55	746.3
0.6	748
0.65	748.5
0.7	748.3

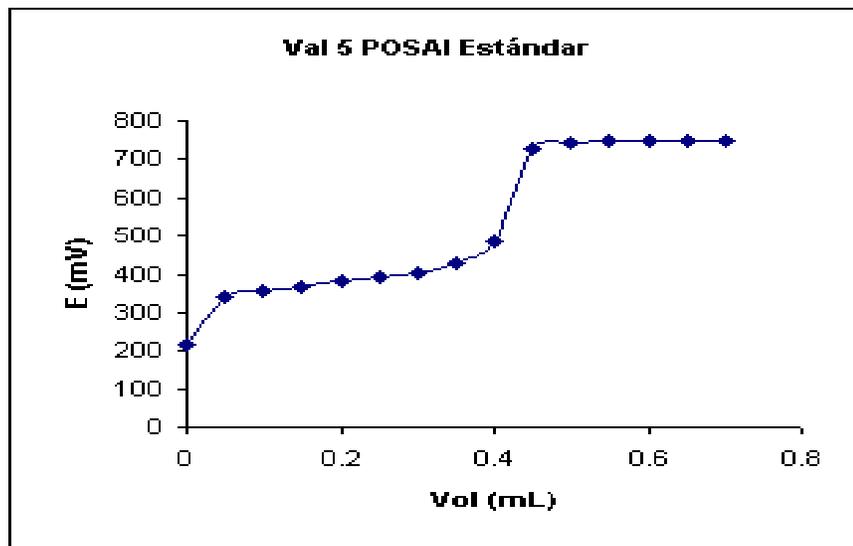


Tabla. 35; Fig. 40. 5ª Curva de valoración de Diazepam para 1 mL de solución estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E(mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	214.5	125.8	0.05	2516
0.05	0.075	340.3	18.3	0.05	366
0.1	0.125	358.6	10.2	0.05	204
0.15	0.175	368.8	11.6	0.05	232
0.2	0.225	380.4	11.8	0.05	236
0.25	0.275	392.2	12.2	0.05	244
0.3	0.325	404.4	23	0.05	460
0.35	0.375	427.4	55.2	0.05	1104
0.4	0.425	482.6	247.4	0.05	4948
0.45	0.475	730	12.8	0.05	256
0.5	0.525	742.8	3.5	0.05	70
0.55	0.575	746.3	1.7	0.05	34
0.6	0.625	748	0.5	0.05	10

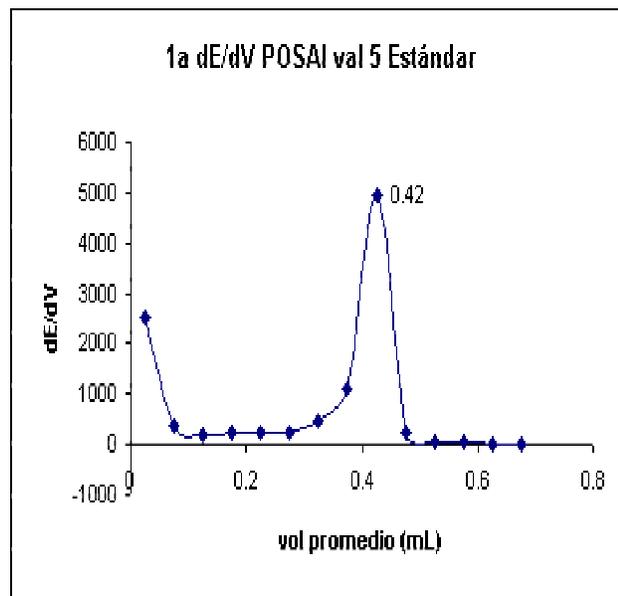


Tabla. 36. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam estándar, en la valoración 5.

Fig. 41. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 5, de 1 mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E6 (mV)
0	159.6
0.05	319.2
0.1	334.8
0.15	354.5
0.2	365.1
0.25	373.8
0.3	390.1
0.35	415
0.4	687.9
0.45	736.2
0.5	743.7
0.55	749.1
0.6	751.5
0.65	752.3
0.7	752.3

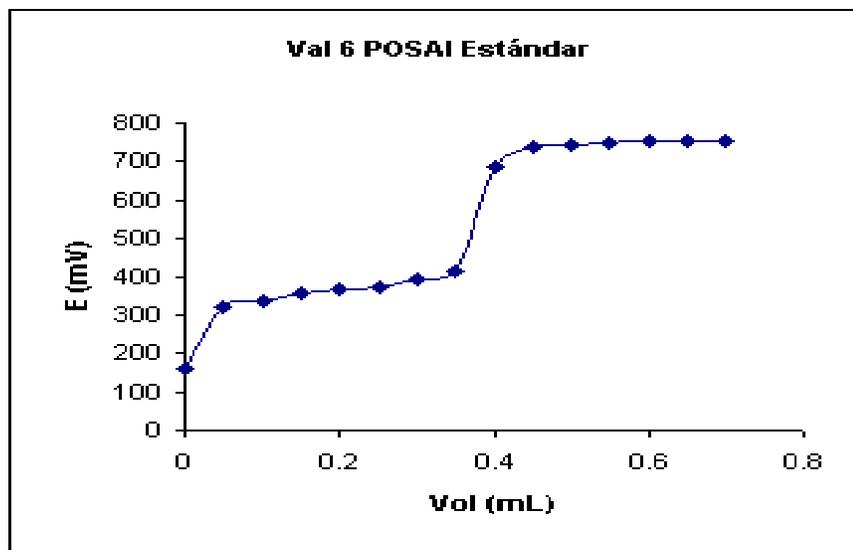


Tabla. 37; Fig. 42. 6ª Curva de valoración de Diazepam para 1 mL de solución estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol. (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	159.6	159.6	0.05	3192
0.05	0.075	319.2	15.6	0.05	312
0.1	0.125	334.8	19.7	0.05	394
0.15	0.175	354.5	10.6	0.05	212
0.2	0.225	365.1	8.7	0.05	174
0.25	0.275	373.8	16.3	0.05	326
0.3	0.325	390.1	24.9	0.05	498
0.35	0.375	415	272.9	0.05	5458
0.4	0.425	687.9	48.3	0.05	966
0.45	0.475	736.2	7.5	0.05	150
0.5	0.525	743.7	5.4	0.05	108
0.55	0.575	749.1	2.4	0.05	48
0.6	0.625	751.5	0.8	0.05	16
0.65	0.675	752.3	0	0.05	0

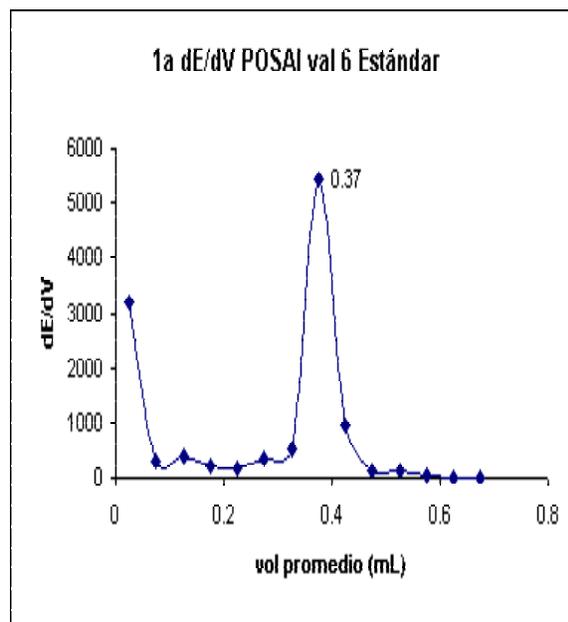


Tabla. 38. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAL en la valoración de 1 mL de Diazepam estándar, en la valoración 6.

Fig. 43. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 6, de 1 mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAL.

Vol. (mL)	E (mV)
0	162.2
0.05	291.8
0.1	316.3
0.15	329.9
0.2	333.9
0.25	359.8
0.3	378.7
0.35	392.2
0.4	424.7
0.45	680
0.5	733.4
0.55	738.9
0.6	742.8
0.65	744.2
0.7	744.6

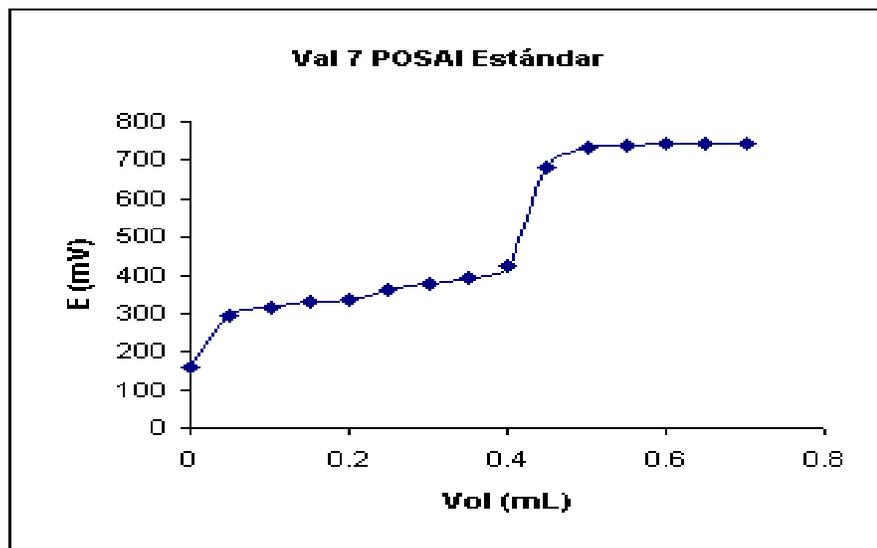


Tabla. 39; Fig. 44. 7ª Curva de valoración de Diazepam para 1 mL de solución estándar con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol. (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	162.2	129.6	0.05	2592
0.05	0.075	291.8	24.5	0.05	490
0.1	0.125	316.3	13.6	0.05	272
0.15	0.175	329.9	4	0.05	80
0.2	0.225	333.9	25.9	0.05	518
0.25	0.275	359.8	18.9	0.05	378
0.3	0.325	378.7	13.5	0.05	270
0.35	0.375	392.2	32.5	0.05	650
0.4	0.425	424.7	255.3	0.05	5106
0.45	0.475	680	53.4	0.05	1068
0.5	0.525	733.4	5.5	0.05	110
0.55	0.575	738.9	3.9	0.05	78
0.6	0.625	742.8	1.4	0.05	28
0.65	0.675	744.2	0.4	0.05	8

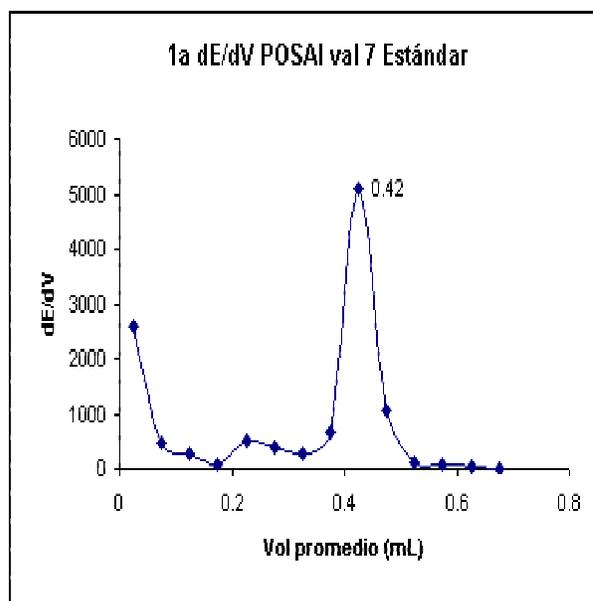


Tabla. 40. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración de 1 mL de Diazepam estándar, en la valoración 7.

Fig. 45. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 7, de 1 mL de solución de Diazepam estándar. Electrodo POSAI-POSAI.

Valoración de 1mL de solución problema de tabletas con el electrodo combinado POSAI-POSAI

Vol (mL)	E (mV)
0	179.6
0.05	250
0.1	315.1
0.15	349.1
0.2	391.6
0.25	410.4
0.3	437.3
0.35	646.7
0.4	687.1
0.45	760.7
0.5	789.1
0.55	794.1
0.6	803.9
0.65	806.4

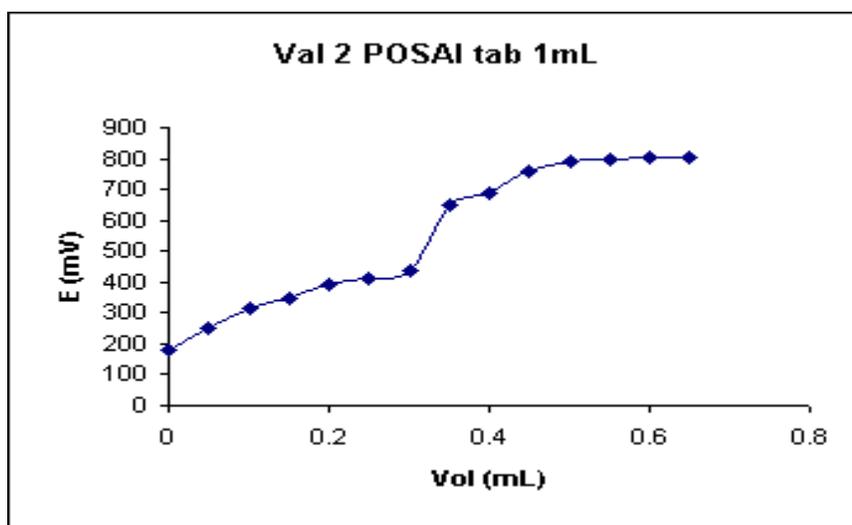


Tabla. 41; Fig. 46. 2ª Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución a partir de tabletas Alboral 5 mg. con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	179.6	70.4	0.05	1408
0.05	0.075	250	65.1	0.05	1302
0.1	0.125	315.1	34	0.05	680
0.15	0.175	349.1	42.5	0.05	850
0.2	0.225	391.6	18.8	0.05	376
0.25	0.275	410.4	26.9	0.05	538
0.3	0.325	437.3	209.4	0.05	4188
0.35	0.375	646.7	40.4	0.05	808
0.4	0.425	687.1	73.6	0.05	1472
0.45	0.475	760.7	28.4	0.05	568
0.5	0.525	789.1	5	0.05	100
0.55	0.575	794.1	9.8	0.05	196
0.6	0.625	803.9	2.5	0.05	50

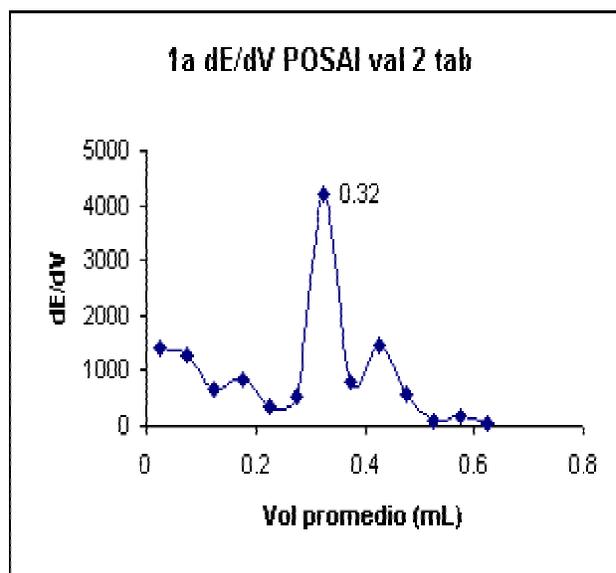


Tabla. 42. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 2, de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas Alboral 5 mg.

Fig. 47. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 2, de 1 mL de solución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	231.1
0.05	316.4
0.1	387.4
0.15	393.1
0.2	405.1
0.25	426
0.3	442.1
0.35	654.2
0.4	740.2
0.45	760.7
0.5	770.9
0.55	773.6
0.6	775.1
0.65	775.2

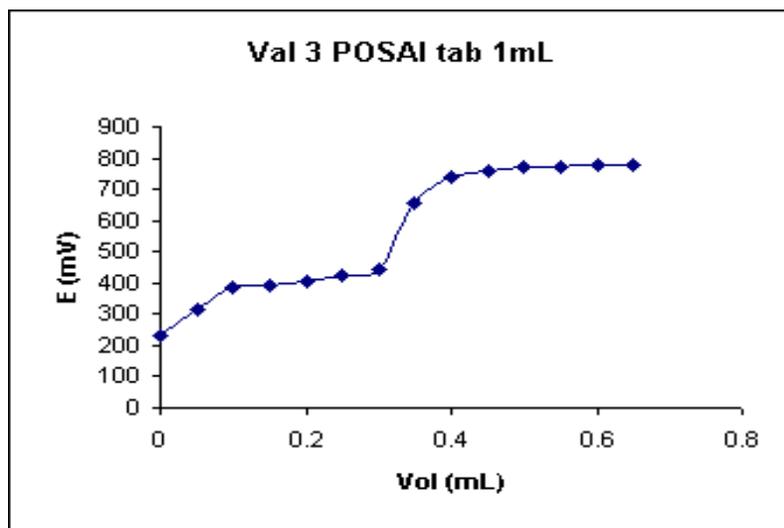


Tabla. 43; Fig. 48. 3ª Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución a partir de tabletas Alboral 5 mg. con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	231.1	85.3	0.05	1706
0.05	0.075	316.4	71	0.05	1420
0.1	0.125	387.4	5.7	0.05	114
0.15	0.175	393.1	12	0.05	240
0.2	0.225	405.1	20.9	0.05	418
0.25	0.275	426	16.1	0.05	322
0.3	0.325	442.1	212.1	0.05	4242
0.35	0.375	654.2	86	0.05	1720
0.4	0.425	740.2	20.5	0.05	410
0.45	0.475	760.7	10.2	0.05	204
0.5	0.525	770.9	2.7	0.05	54
0.55	0.575	773.6	1.5	0.05	30
0.6	0.625	775.1	0.1	0.05	2

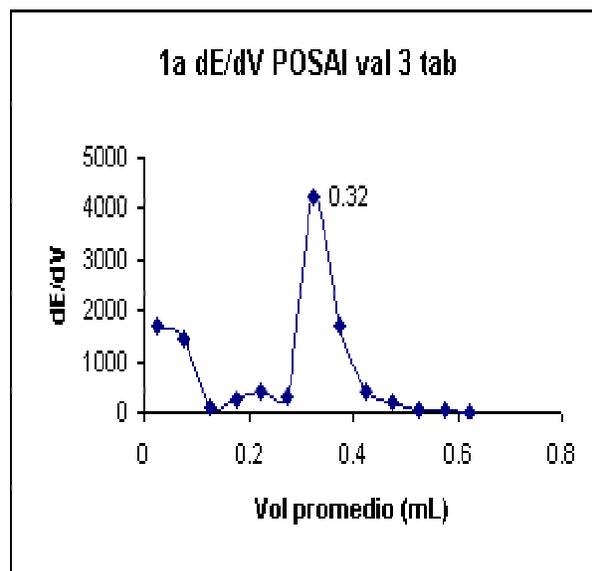


Tabla. 44. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 3, de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas (Alboral).

Fig.49. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 3, de 1 mL de solución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	36.1
0.05	127.3
0.1	151.7
0.15	166.6
0.2	182.2
0.25	191.2
0.3	226.6
0.35	490.5
0.4	550.8
0.45	571.2
0.5	578.9
0.55	583.4
0.6	586.5
0.65	589.7

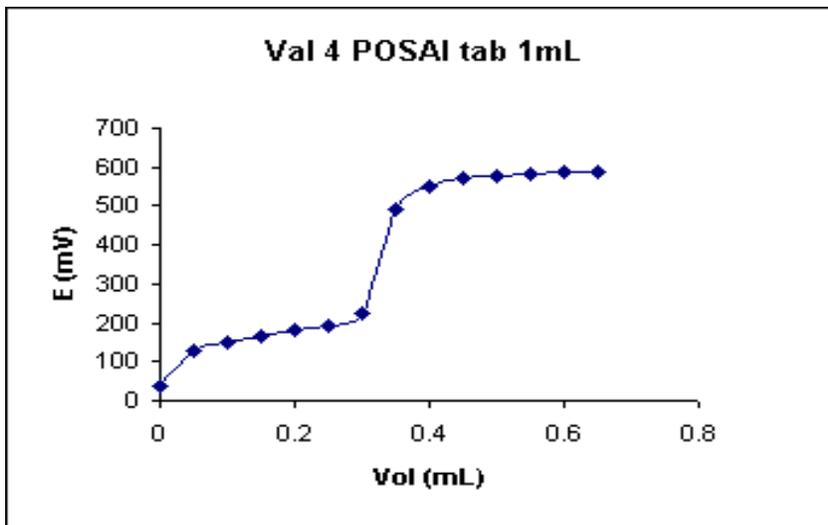


Tabla. 45; Fig. 50. 4ª Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución a partir de tabletas Alboral 5 mg. con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	36.1	91.2	0.05	1824
0.05	0.075	127.3	24.4	0.05	488
0.1	0.125	151.7	14.9	0.05	298
0.15	0.175	166.6	15.6	0.05	312
0.2	0.225	182.2	9	0.05	180
0.25	0.275	191.2	35.4	0.05	708
0.3	0.325	226.6	263.9	0.05	5278
0.35	0.375	490.5	60.3	0.05	1206
0.4	0.425	550.8	20.4	0.05	408
0.45	0.475	571.2	7.7	0.05	154
0.5	0.525	578.9	4.5	0.05	90
0.55	0.575	583.4	3.1	0.05	62
0.6	0.625	586.5	3.2	0.05	64

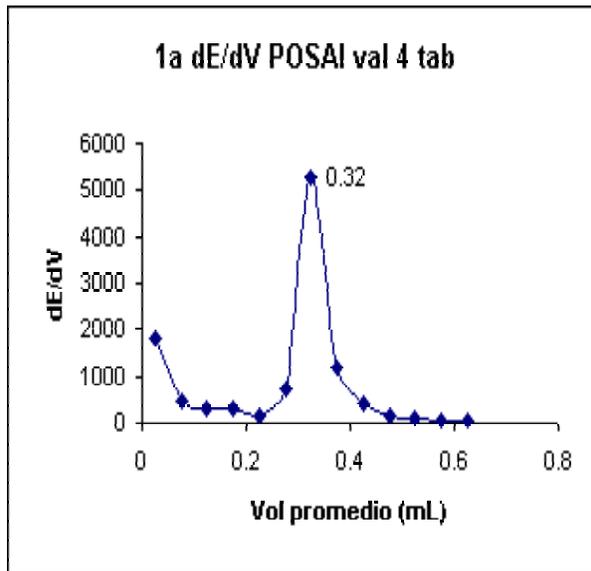


Tabla. 46. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 4, de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas Alboral 5 mg.

Fig. 51. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 4, de 1 ml de solución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	26.8
0.05	117.7
0.1	140.9
0.15	154.1
0.2	170.3
0.25	190.3
0.3	248.4
0.35	549.2
0.4	573.7
0.45	584.4
0.5	589.2
0.55	592.8
0.6	598.5
0.65	600.2

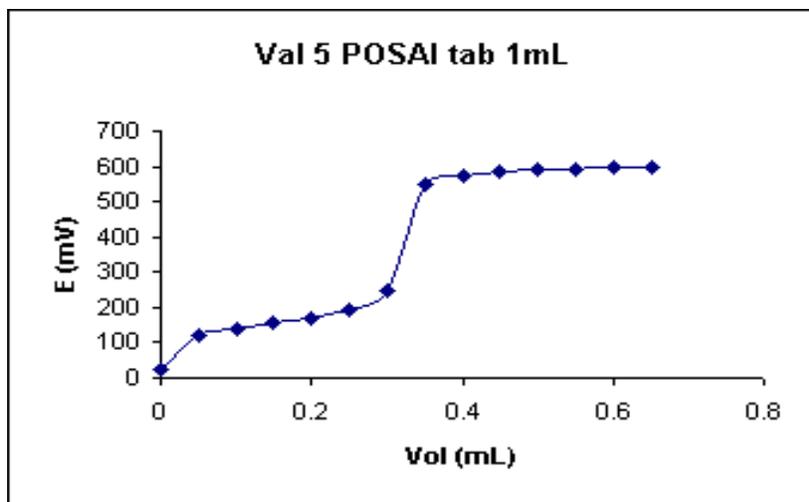


Tabla. 47; Fig. 52. 5ª Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución a partir de tabletas Alboral 5 mg. con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	26.8	90.9	0.05	1818
0.05	0.075	117.7	23.2	0.05	464
0.1	0.125	140.9	13.2	0.05	264
0.15	0.175	154.1	16.2	0.05	324
0.2	0.225	170.3	20	0.05	400
0.25	0.275	190.3	58.1	0.05	1162
0.3	0.325	248.4	300.8	0.05	6016
0.35	0.375	549.2	24.5	0.05	490
0.4	0.425	573.7	10.7	0.05	214
0.45	0.475	584.4	4.8	0.05	96
0.5	0.525	589.2	3.6	0.05	72
0.55	0.575	592.8	5.7	0.05	114
0.6	0.625	598.5	1.7	0.05	34

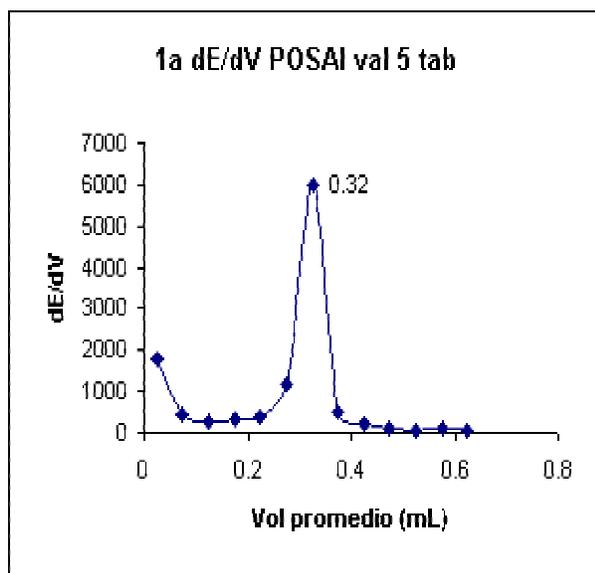


Tabla. 48. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 5, de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas Alboral 5 mg.

Fig. 53. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 5, de 1 mL de solución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E (mV)
0	49.6
0.05	141.9
0.1	185.9
0.15	199.2
0.2	221.8
0.25	266.6
0.3	563.7
0.35	597.6
0.4	608
0.45	612.7
0.5	618.4
0.55	625.1
0.6	627
0.65	628.8

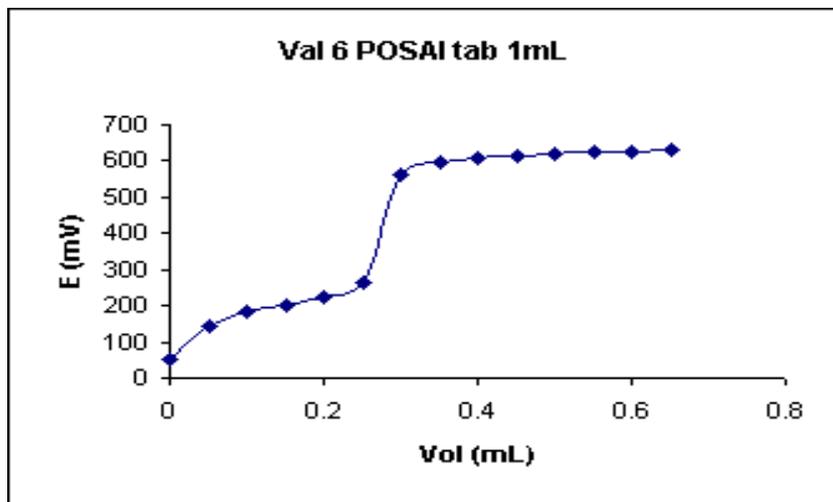


Tabla. 49; Fig. 54. 6ª Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución a partir de tabletas Alboral 5 mg. con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	49.6	92.3	0.05	1846
0.05	0.075	141.9	44	0.05	880
0.1	0.125	185.9	13.3	0.05	266
0.15	0.175	199.2	22.6	0.05	452
0.2	0.225	221.8	44.8	0.05	896
0.25	0.275	266.6	297.1	0.05	5942
0.3	0.325	563.7	33.9	0.05	678
0.35	0.375	597.6	10.4	0.05	208
0.4	0.425	608	4.7	0.05	94
0.45	0.475	612.7	5.7	0.05	114
0.5	0.525	618.4	6.7	0.05	134
0.55	0.575	625.1	1.9	0.05	38
0.6	0.625	627	1.8	0.05	36

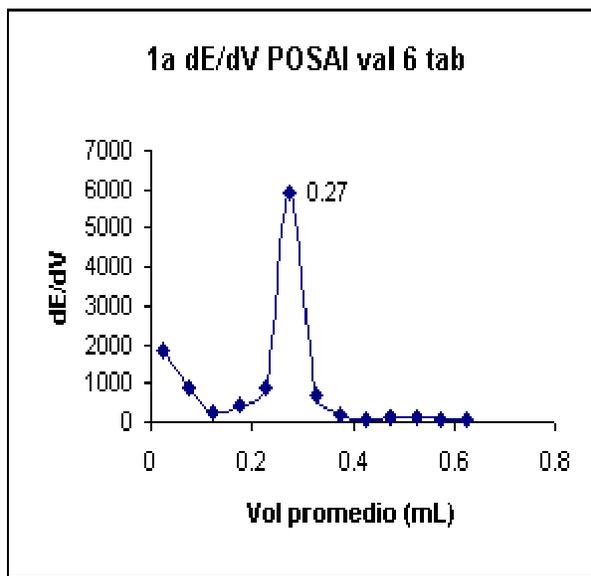


Tabla. 50. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 6, de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas Alboral 5 mg.

Fig. 55. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 6, de 1 mL de solución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

Vol (mL)	E7 (mV)
0	37.5
0.05	123.4
0.1	147
0.15	163.4
0.2	183.4
0.25	205.5
0.3	250.2
0.35	546.3
0.4	583.5
0.45	596.2
0.5	600.7
0.55	604.3
0.6	607.7
0.65	610.4

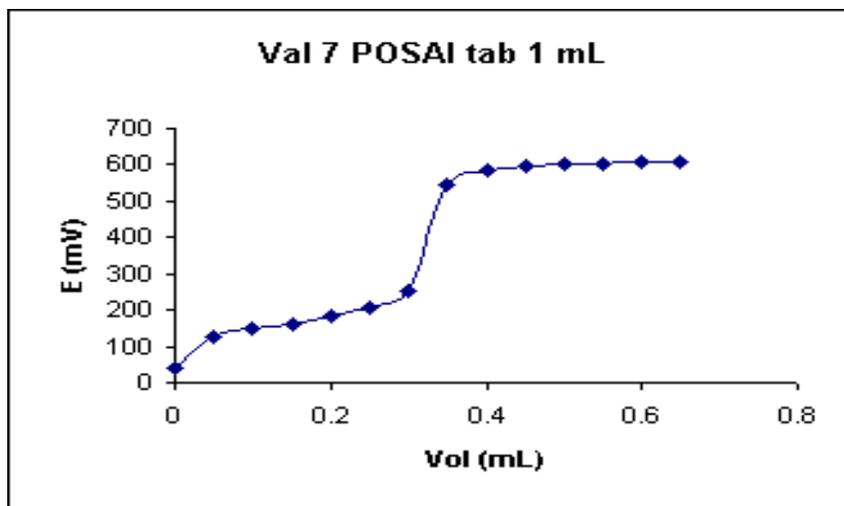


Tabla. 51; Fig. 56. 7ª Curva de valoración de Diazepam en 1 mL de solución a partir de tabletas Alboral 5 mg. con ácido perclórico, solución estandarizada (potencial en función del volumen)

Vol (mL)	Vol promedio (mL)	E (mV)	dE	dV	dE/dV
0	0.025	37.5	85.9	0.05	1718
0.05	0.075	123.4	23.6	0.05	472
0.1	0.125	147	16.4	0.05	328
0.15	0.175	163.4	20	0.05	400
0.2	0.225	183.4	22.1	0.05	442
0.25	0.275	205.5	44.7	0.05	894
0.3	0.325	250.2	296.1	0.05	5922
0.35	0.375	546.3	37.2	0.05	744
0.4	0.425	583.5	12.7	0.05	254
0.45	0.475	596.2	4.5	0.05	90
0.5	0.525	600.7	3.6	0.05	72
0.55	0.575	604.3	3.4	0.05	68
0.6	0.625	607.7	2.7	0.05	54

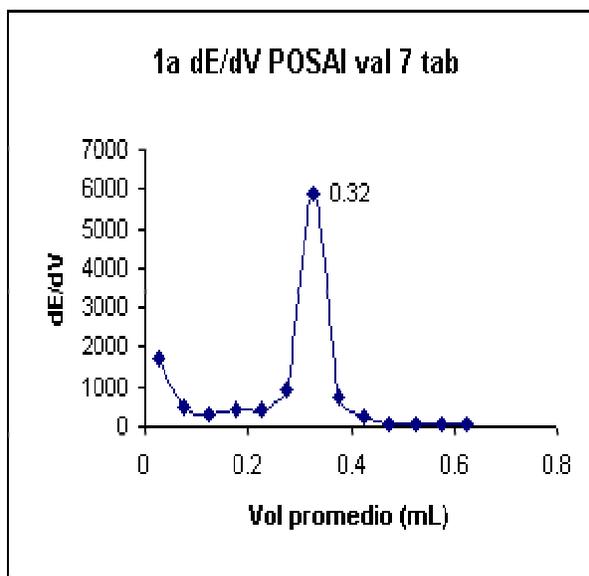


Tabla. 52. Variación del potencial por unidad de volumen frente al volumen promedio para el electrodo POSAI-POSAI en la valoración 7, de 1 mL de Diazepam, a partir de tabletas Alboral 5 mg.

Fig. 57. Gráfica de la primera derivada para observar el punto de equivalencia, en la valoración 7, de 1 mL de solución de Diazepam en tabletas Alboral 5 mg. Electrodo POSAI-POSAI.

ANEXO 2

➤ *Cálculos experimentales*

Estandarización

$$40.2 \text{ mg de Bif} \left| \frac{1 \text{ mmol Bif}}{204.228 \text{ mg}} \right| = 0.1968 \text{ mmol} = 3.9367 \times 10^{-3} \text{ M} \times 50 \text{ mL}$$

de $C_1V_1 = C_2V_2$ tenemos:

$$\frac{(3.9367 \times 10^{-3} \text{ M})(50 \text{ mL})}{(8.5 \text{ mL})} = 0.02300 \text{ M}$$

% de recuperación de diazepam

$$\frac{(0.02300 \text{ M})(0.037 \text{ mL})}{(1.0 \text{ mL})} = 7.1424 \times 10^{-3} \text{ M}$$

$$7.1424 \times 10^{-3} \text{ mmol diazepam} \left| \frac{284.75 \text{ mg diazepam}}{1.0 \text{ mmol diazepam}} \right| = 2.0337 \text{ mg de diazepam}$$

$$\frac{2.0337 \text{ mg de diazepam}}{1.0 \text{ mL}} (50 \text{ mL}) = 101.68 \text{ mg de diazepam}$$

Si :

$$\begin{array}{r} 101.20 \text{ ----- } 100 \% \\ 101.68 \text{ ----- } \quad x \end{array}$$

$$X = 100.48 \%$$

Pruebas estadísticas

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$$s = \frac{\sum (x - \bar{X})^2}{n-1}$$

$$C.V. = \frac{s}{\bar{X}} \times 100$$

Donde :

x = Valor de cada dato

n = Número de datos

X = Valor promedio de los datos

C.V. = Coeficiente de Variación

s = Desviación Estándar

Cálculo del coeficiente de variación para la valoración de 5 mL de diazepam principio activo.

$$\bar{X} = \frac{(1.92+1.87+1.92+1.82+1.87+1.82+1.82)}{7} = 1.86$$

$$S = \sqrt{\frac{(1.92-1.86)^2+(1.87-1.86)^2+(1.92-1.86)^2+(1.82-1.86)^2+(1.87-1.86)^2+(1.82-1.86)^2+(1.82-1.86)^2}{7-1}}$$

$$= 0.04498$$

$$C.V = \frac{0.04498}{1.86} = 0.0242 \times 100 = 2.42 \%$$

Cálculo del coeficiente de variación para la valoración de 1 mL de diazepam principio activo.

$$\bar{X} = \frac{(0.42+0.37+0.42+0.37+0.42+0.37+0.42)}{7} = 0.39$$

$$S = \sqrt{\frac{(0.42-0.39)^2+(0.37-0.39)^2+(0.42-0.39)^2+(0.37-0.39)^2+(0.42-0.39)^2+(0.37-0.39)^2+(0.42-0.39)^2}{7-1}}$$

$$= 0.02672$$

$$C.V = \frac{0.02672}{0.39} = 0.06852 \times 100 = 6.85 \%$$

Cálculo del coeficiente de variación para la valoración de 1 mL de diazepam tabletas.

$$X = \frac{(0.32+0.32+0.32+0.32+0.32+0.32+0.27)}{7} = 0.31$$

$$S = \sqrt{\frac{(0.32-0.31)^2+(0.32-0.31)^2+(0.32-0.31)^2+(0.32-0.31)^2+(0.32-0.31)^2+(0.27-0.31)^2+(0.32-0.31)^2}{7-1}}$$

$$= 0.01889$$

$$C.V = \frac{0.01889}{0.31} = 0.06096 \times 100 = 6.09 \%$$