

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
ESCUELA DE FARMACIA



"Validación del método de análisis de tabletas y cápsulas de Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina por volumetría no acuosa"

MONOGRAFIA

AUTORES: María Magdalena Sánchez Saballos
Rosario Josefa Pérez Ruiz
Martha Nidia Zamora Marlínez

Para optar al título de Licenciado en Química y Farmacia

TUTOR: Lic. Ronald Chamorro
Docente del Departamento de Análisis de Drogas y
Medicamentos UNAN-LEON.

León, Nicaragua 2000

171916
e.2



W
42
S211 n
2000

DEDICATORIA

A DIOS:

QUE ME DIO LA SABIDURIA, NECESARIA PARA TERMINAR MIS ESTUDIOS, QUE ME CUIDA Y AYUDA AUN CUANDO ME AGOBIAN LOS PROBLEMAS.

A MIS PADRES:

MARIA MAGDALENA SABALLOS ZAPATA

JUAN RAMON SANCHEZ SAAVEDRA

.....POR APOYARME EN TODO LO QUE NECESITE TANTO ECONOMICAMENTE COMO MORALMENTE A LO LARGO DE MI CARRERA.

A MIS HERMANOS:

JUAN RAMON, RIGOBERTO, FELIX Y ABIMAEI, POR COMPRENDERME PERO SOBRE TODO POR AYUDARME EN TODO LO QUE ESTUVO A SU ALCANCE.

GRACIAS A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE NO MENCIONO AQUÍ, PERO QUE DE FORMA DIRECTA O INDIRECTA ME AYUDARON A LO LARGO DE MI CARRERA DE DIFERENTES FORMAS.

MARIA MAGDALENA

Dedicatoria

Este trabajo monográfico se lo dedico a mis padres que con su esfuerzo han hecho realidad mi meta.

Agradecimiento

Mis sinceros e infinitos agradecimientos a Dios Padre, maestros y cualquier otra persona que de una u otra manera aportó generosamente en la obtención de éste galardón tan anhelado.

Rosario Josefa

Dedicatoria.

A Dios:

Por ser el creador de mi vida, por iluminarme en todos y cada uno de mis pasos, gracias te doy Señor por haberme permitido llegar a coronar mi carrera y gozar de mi felicidad junto a mis seres queridos.

Bendito seas por siempre.

A mi esposo e hija:

Jorge Ignacio y Alexandra Sofia por quienes tengo la dicha de ser mujer, madre y esposa a la vez a quienes amo con todo mi corazón, gracias por el amor, apoyo, entrega, sacrificio, dedicación y comprensión ya que si este triunfo es mío también de ustedes lo es.

Los amo.

A mi madre:

Sofia Martinez quien por ser mujer tuvo el don más lindo "el de darme la vida" gracias madre por tus consejos, apoyo, sacrificios y esmeros, este esfuerzo también te lo debo a tí.

Te quiero mami.

A mi Abuelita:

Justina Berrios quien supo dar su vida entera por criarme, gracias mamá tina por tus regaños, cuidados, sacrificios y dedicación. Le doy una y mil veces gracias al "Señor" por haberme permitido compartir mi felicidad.

Te quiero.

A mi padre:

Mario José Zamora Berrios (Q.E.P.D.)

A mis Hermanos:

Mario José, Alvaro Gabriel y Luis Jonathan quienes desde pequeños han estado conmigo en las buenas y en las malas, en las alegrías y tristeza, gracias hermanos por su comprensión y aceptación.

Los quiero.

A mi suegra y mi cuñada:

Sandra y Zayda Vanessa por el sacrificio y dedicación que han tenido para con mi hija y conmigo al permitir con su ayuda incondicional llegar a la culminación de mi carrera. A ustedes.

Muchas gracias.

A todos aquellos que con su cariño, consejos, sugerencias y granitos de arena supieron apoyarme como lo son mis amigos y demás familiares, y en especial a mi tía Francis Berrios.

Gracias

Martha Nidia

Agradecimiento

A nuestro Dios todopoderoso quien nos guió y ayudó en nuestra sabiduría y dedicación en la finalización de nuestros estudios así como también le pedimos de antemano nos bendiga y proteja en la continuación de nuestro futuro profesional.

A nuestros padres quienes pusieron toda su confianza en nosotras dándonos su apoyo incondicional en todo lo que necesitamos a lo largo de nuestra carrera esto con el fin de llegar a ser profesionales útiles a la sociedad.

A nuestro tutor Licenciado Ronald Chamorro quien supo con su experiencia profesional guiarnos y orientarnos en el logro y finalización de este trabajo monográfico, gracias por su confianza, apoyo y colaboración brindada.

A todos ellos.

Un millón de gracias.

INDICE

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVOS	3
MARCO TEORICO.....	4
MATERIAL Y METODO.....	38
RESULTADOS	46
ANALISIS DE RESULTADOS.....	57
CONCLUSIONES	59
RECOMENDACIONES.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	61
ANEXOS	66

INTRODUCCION

La Industria Farmacéutica está especialmente interesada en la validación de métodos analíticos debido al gran incremento de nuevos productos que tienen que ver con la salud y que requieren de métodos de análisis apropiados.

Con la validación se logra un nivel más alto de calidad en los productos farmacéuticos. El objetivo de validar un método de análisis es con el fin de obtener resultados confiables.

La validación del método puede definirse como el proceso por el cual queda establecido por estudios de laboratorios, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. La capacidad se expresa en este caso en términos de parámetros analíticos.

La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud, especificidad y proporciona una medida del comportamiento del método.

JUSTIFICACIÓN

Para realizar este estudio se consideró que:

Debido al alto costo de análisis (Cromatografía Líquida), que reporta la Farmacopea USP para tabletas de Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina y tomando en cuenta que no todos los Laboratorios Nacionales cuentan con los medios necesarios para implementar este tipo de análisis. Consideramos que es de gran importancia comprobar que el método de Volumetría no acuosa proporciona buenos resultados y a menor costo para el análisis de este tipo de fármaco.

Para esto se deben conocer ciertos parámetros tales como el solvente, pH, temperatura o combinación de estos bajo los cuales las sustancias son inestables, la matriz de la formulación, y algunas condiciones analíticas (factores internos o externos y la pesada).

Se debe tener conocimiento sobre el indicador a elegir para la valoración ya que puede ser afectado por el pKa del mismo.

Cuando el método ya ha sido seleccionado se debe evaluar bajo las condiciones esperadas para muestras reales, lo esencial es utilizar un método analítico bien caracterizado y validado lo cual produce resultados de confianza que puedan ser interpretados.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Validar el método de análisis de tabletas y cápsulas de Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina por el método de volumetría no acuosa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir la técnica analítica del método de volumetría no acuosa a utilizar en el análisis de tabletas de Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina.
- Determinar los criterios necesarios (exactitud, precisión, linealidad del método), para la validación del método de volumetría no acuosa.
- Determinar la validez del método de volumetría no acuosa aplicando tratamiento estadístico.



MARCO TEORICO

ANALISIS VOLUMETRICO (TITRIMETRICO)

En el análisis volumétrico la cantidad de sustancia que se busca se determina de forma indirecta, midiendo el volumen de una disolución de concentración conocida, que se necesita para que reaccione con el constituyente que se analiza o con otras sustancias químicamente equivalentes.

PRINCIPIOS GENERALES

En un análisis titrimétrico volumétrico se mide las cantidades de los reactivos, a menudo llamados valorantes o titrantes, esto requiere de una reacción química completa con el analito. Una reacción química genérica para análisis titrimétricos es donde "X" moles de analito "A" contenidos en la muestra reacciona con "Y" moles de valorante "T" en la solución valorante.

La reacción generalmente es transportada a un recipiente que contiene el líquido o muestra disuelta.

La valoración se completa cuando suficiente valorante es añadido a la reacción con todo el analito. Este es llamado punto de equivalencia.

Un indicador es a menudo añadido a la reacción en el matraz en el momento cuando todo el analito ha reaccionado. El volumen de valorante donde la señal es generada es llamado punto final. El punto final y el de equivalencia son raramente los mismos.

REQUISITOS FUNDAMENTALES

1. La reacción entre el constituyente buscado y el reactivo debe ser sencilla, la reacción sirve de base a los cálculos.
2. La reacción debe ser estequiométrica, a los cálculos a efectuar con los datos, exigen una reacción definida.
3. La reacción debe ser rápida, con objeto de que la valoración pueda realizarse en poco tiempo.
4. La reacción debe ser completa en el momento que se ha añadido cantidades equivalentes (estequimétricas), de sustancias reaccionantes lo cual permite que puedan realizarse los cálculos.
5. Debe disponerse de una disolución patrón como reactivo valorante.
6. Debe existir un indicador que señale el punto final de la valoración.
7. La masa de muestra y el volumen del valorante debe ser exactamente conocido.
8. Debe utilizarse aparato de medida exacta.

TIPO DE QUÍMICA

El tipo de reacción química que puede ser utilizado para el análisis volumétrico (titrimétrico), es aquella que está dentro de la categoría de ácido-base de Brönsted.

PASOS DE UNA VALORACIÓN

- Muestreo.
- Preparación del valorante.
- Preparación del estándar y conversión a una forma medible.

- Estandarización del valorante por valoración de cantidades exactamente conocida del estándar.
- Preparación de muestras y conversión a una forma medible.
- Valoración de muestras con la solución valorante.
- Análisis de datos.

CALCULACIÓN DE MUESTRAS

Los análisis titrimétricos son a menudo desarrollados con un solo punto de estandarización. La estandarización de una solución valorante base, usada o determinar la cantidad de ácido en una muestra, es a menudo desarrollado usando un conocido peso seco de Ftalato ácido de potasio (KHP) como estándar. Este es un protón, o equivalente, por el mol de HP.

El valor del título está determinado de una estandarización de la base valorante.

El valor del título es la cantidad de ácido neutralizado por ml de solución valorante.

CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS

No instrumentales (Volumétrico y Gravimétricos).

Instrumentales (Colorimétricos o Potenciométricos).

Hay tres tipos de análisis titrimétricos:

Valoración volumétrica: Se efectúa la medida del volumen de una disolución de concentración conocida que es necesario consumir exactamente el constituyente buscado, o con otra sustancia equivalente a el.

Valoración gravimétrica: La cantidad de sustancia buscada se determina mediante el peso de la propia sustancia pura o de algún compuesto químico que la contiene o equivale químicamente a ella.

Valoración Coulométrica: La cual se efectúa en la medida de la cantidad de carga consumida en una reacción.

DEFINICIONES

Valoración: Es el proceso de adición de un volumen medido de la disolución de concentración conocida para que reaccione con el constituyente buscado.

Solución estándar: Es un reactivo de concentración conocida usado en valoraciones.

Valorante: Es el material adicionado, usualmente a una bureta, el cual es añadido al analito.

Punto de equivalencia y punto final: El punto de equivalencia en una valoración es el punto en el cual la cantidad de valorante añadido es químicamente equivalente a la cantidad de analito.

SOLUCIÓN ESTÁNDAR

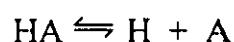
Una solución estándar, hecha de un estándar primario o secundario puede:

- Ser estable sobre la escala de tiempo de un experimento.
- Reaccionar rápidamente con el analito.
- Reaccione completamente con el analito.
- Conducir en una sola manera predecida por una ecuación química balanceada.

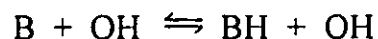
Durante muchos años se ha sabido que se pueden observar en medios no acuosos fenómenos análogos a las reacciones ácido-base en agua, tales como los cambios de color de indicadores y reacciones estequiométricas de compuestos claramente considerados como ácidos y bases.

Concepto de ácidos y bases

La primera teoría ácido-base afortunada se debe a Arrhenius, el cual definió un ácido como una sustancia que al disolverse en agua originaba iones Hidrogeno, y una base como una sustancia que disuelta en agua produce iones hidroxilos.



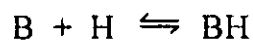
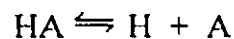
Se adoptó el concepto de hidrólisis o reacción con el agua para explicar este comportamiento y a estas sustancias se le asignó el nombre de pseudobases.



La teoría de Arrhenius no explica la forma de manifestarse la reacción ácido-base en disolvente no acuoso.

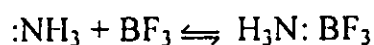
En 1923 Brönsted (e independientemente, Lowry), propusieron nuevas definiciones de mayor alcance que son las siguientes:

Un ácido es una especie que puede producir un protón y una base es una especie capaz de aceptar un protón.



La diferencia de la teoría de Brönsted con respecto a la de Arrhenius es que la definición de Brönsted es independiente del disolvente, pero la mayor diferencia entre las dos teorías radica en su concepto de base.

En 1923 G.N. Lewis formuló una tercera teoría sobre el comportamiento ácido-base. El define un ácido como un aceptor de pares de electrones. Esto no implica cambio alguno en el concepto de base, ya que cada aceptor de protones es también un donador de pares de electrones. Sin embargo el concepto de ácido se altera mucho, para incluir algunas sustancias que no contienen Hidrogeno. De acuerdo con Lewis, la reacción es una reacción ácido-base.



La teoría de Lewis ha permitido describir muchos fenómenos, tales como el cambio de color de los indicadores, que puedan desarrollarse en sistemas no protónicos pero que presentan todas las características de las reacciones ácido-base.

El concepto ácido-base está basado en dos sistemas de solventes según Gutmann y Lindqvist. Esos sistemas son: a) Solvosistemas cationotrópico caracterizado por la migración de iones dando lugar por medio de cationes; b) Solvosistemas anionotrópicos caracterizado por la migración de ión dando lugar por medio de aniones. Un ácido, por lo tanto, en un solvosistema cationotrópico es un anión aceptor. Una base es un solvosistema cationotrópicos es un anión donante. Fundamentalmente el solvosistema prototrópico de Brönsted es un caso especial del sistema cationotrópico.

Las propiedades físicas y químicas de los disolventes constituyen un tema razonable para iniciar el estudio de las química ácido-base en medio no acuoso. Razones prácticas determinan el empleo de un disolvente, así para que tenga

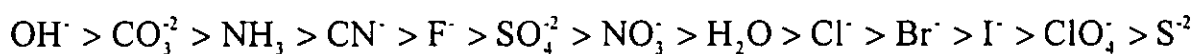
amplia utilidad en análisis, debería ser líquido a temperatura ambiente y no presentar alto grado de toxicidad.

De todas las propiedades de un disolvente que puedan afectar a su uso, tres de ellas merecen especial atención: capacidad de autodisociación, carácter ácido-base y constante dieléctrica.

Una constante de acidez, correspondiente a la constante de disociación, es propuesta por Wolff y está basada sobre la teoría de acidez de Brönsted y la existencia de ácidos cargados positivos, negativos y neutros. La reacción de un ácido sobre la base de otra pareja ácido-base establece una constante, K, de una pareja a otra. En reparto con soluciones diluidas, la constante de concentración es usada y en solventes de constantes dieléctricas débil donde la ionización es muy rápida, una constante de acidez es definida como una función total de sal presente. La K de la pareja varía con la constante dieléctrica del solvente. En cada solvente hay un rango de acidez entre las cuales todas las posibles reacciones acidimétricas toman lugar, siendo este determinado por K.

El orden observado de la fuerza base es NH_3 , RNH_2 , R_2NH , R_3N ; para las aminas.

El orden de basicidad es:



la fuerza base de las aminas varía con el solvente en una manera compleja, dependiendo de la constante dieléctrica y las propiedades solvatantes del solvente.

Fritz y Fulda encontraron que algunas bases débiles que no pueden ser valoradas solo en ácido acético pueden valorarse en una mezcla de anhídrido acético y ácido acético o anhídrido acético y nitrometano. La disminución de la

temperatura provoca que las aminas primarias y secundarias no reaccionen suficientemente a causa de un error apreciable en la determinación.

Según Boubli, el incremento de la actividad del ácido perclórico en mezclas de ácido acético-anhídrico acético no es debido a la eliminación de trazas de agua, tampoco a la unión especial al grupo O, CO, CO₂; sino a la formación de un nuevo compuesto entre el anhídrico y ácido perclórico.

Ión hidronio

El espectro del ácido perclórico monohidrato es coherente con la teoría de que existe como H₃O⁺ ClO₄.

Bates sostiene que el pH es una cantidad física inexacta con ciertas limitaciones graves. Un reconocimiento de los defectos de pH, como las virtudes permiten al analista el uso de pH medido más efectivamente en medio acuoso y no acuoso. La naturaleza y limitación de valores de pH experimental son examinados y comparados con los estándares que sirven como puntos de referencia fija en una escala de actividad convencional.

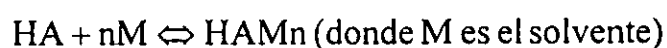
Se ha aclarado el uso de la escala de pH en agua como unidad de medida en solventes no acuosos. Nada hay en la definición operacional de pH a excluir la medida de valores de pH prácticos en otro medio que el agua.

Según Kolthoff y Bruckstein la ecuación $[H^+] = K_s \sqrt{K_s(C_D)t}$ cuenta exactamente para datos de pH medidos en solución de bases puras en ácido acético. Las bases fuertes cuando son valorados con ácido perclórico dan una línea recta con una pendiente de 1 para la gráfica pH vs log(1-x), donde x es la fracción de base no valorada cuando el pH de la base se acerca tanto a la base del perclorato y la expresión $[H^+] = K_s \sqrt{C_B C / K_B}$ es cuantitativo. Las relaciones

determinando las relaciones de color ácido-base de un indicador base sobre el rango de valoración han sido establecidos y usados a predecir el color de *p*-naftolbenceína en solución de perclorato dietilanilinio y perclorato de sodio. El color pronosticado está de acuerdo al color encontrado experimentalmente.

Izmailov sostiene que los ácidos en solución están divididos en varias etapas consecutivas.

Primera etapa: Los productos formados están acorde con la ecuación



Segunda etapa: La formación de iones solvatados



Los iones están dentro de pares de iones cuando la constante dieléctrica del solvente es baja:



La constante de disociación usual es una función de todas las constantes del equilibrio.

Los disolventes se clasifican en disociables y no disociables:

El ácido acético reacciona y se disocia sin producir el protón solvatado. El anhídrido acético es una de estas sustancias.

El sistema ácido acético es todavía el más universal del sistema no acuoso. Para las valoraciones volumétricas de sustancias básicas como soluciones, se usan soluciones de ácido perclórico en ácido acético. Las sustancias básicas que se pueden valorar volumétricamente con soluciones de ácido acético son: aminas primarias, secundarias, terciarias o mezclas, alcaloides y sulfamidas.

CARÁCTER ACIDO = BASE

Tanto la acidez como la basicidad son cualidades relativas, ya que para definir las se requiere de un patrón de referencia. La teoría ácido-base de Bönsted proporciona el fundamento para realizar tales comparaciones para muchas sustancias. Algunos términos que se utilizan en la descripción de los disolventes se encontrarán a menudo en las consideraciones de la química de medio no acuoso.

Los disolventes protogénicos originan un protón solvatado en la disociación (ácido acético, ácido sulfúrico). Los disolventes protofilicos son los capaces de aceptar un protón (anhídrido acético), pueden ser dissociables o no dissociables. Los disolventes anfipróticos pueden aceptar o dar un protón (alcohol y agua). Los disolventes apróticos no tiene de manera esencial, tendencia a dar o aceptar un protón (Cloroformo e Hidrocarburos). Los disolventes apróticos no presentan esencialmente propiedades ácido-base. Disolventes anfipróticos son a la vez ácidos y básicos en importante extensión, en presencia de ácidos fuertes tales disolventes se comportan como bases, mientras que los solutos fuertemente básicos harán resaltar su carácter ácido. Los disolventes protogénicos son disolventes ácidos que poseen un débil carácter básico, mientras que lo contrario es conforme para las sustancias protofilicas.

CLASIFICACION DE LOS DISOLVENTES

Equilibrio protolítico: caracterizado por las características del disolvente.

1. SOLVENTES ANFIPROTICOS: Activos en equivalentes protólisis.
 - a) Autoprotolíticos(anfiprótico balanceados): Buenos aceptores y donadores de protones: (agua, alcoholes).

b) Protófilicos: Predominan las propiedades básicas: (Amoníaco dimetilformamida).

c) Protogénicos: Prevalen las propiedades ácidas: (ácido fórmico, ácido acético).

Los caracterizan: Poder ionizante, constante dieléctrica, producto iónico.

2. SOLVENTES APROTOGENICOS

No son capaces de producir autoprotolisis, pero pueden aceptar protones. Ej: Piridina, acetonas, otras cetonas, acetonitrilo.

3. SOLVENTES INERTES

Aparentemente no toman parte en la transferencia de protones. Ej: Benceno, cloroformo.

El equilibrio protolítico de un ácido depende de las características del solvente, debido a su afinada por el ion hidrogeno.

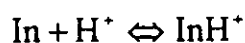
En agua no hay ningún ácido más fuerte que el H_3O^+ , ni ninguna base más fuerte que los OH^- .

El HCl, HN_3 , $HClO_4$ en agua se consideran ácidos de similar fortaleza; pero en ácido acético, como disolvente, si que se puede diferenciar su fuerza ácida.

El KOH, NaOH en ácido acético glacial son bases fuertes.

AcH en H_2SO_4 actúa como base.

FUNCIÓN ACIDEZ DE HAMMET (Referida a Indicador)



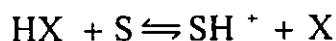
EFEECTO NIVELANTE Y DIFERENCIANTE

El carácter ácido o básico de un disolvente es de crítica importancia cuando el disolvente se emplea para proporcionar un medio de valoración para un soluto que es ácido o básico. El soluto reaccionaría con el disolvente en una extensión determinada por las fuerzas relativas de los dos.

Existen dos posibilidades:

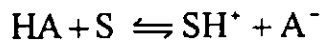
1. El soluto, reacciona prácticamente con el disolvente.

Supóngase que el soluto fuertemente ácido HX se disuelve en el disolvente básico S. Si la reacción es cuantitativa.



El ácido acético glacial medianamente ácido, sería un disolvente nivelador para muchas bases que son (en agua), más fuerte que la anilina el ácido acético las nivela, transformándola así en la base más fuerte posible en este disolvente que es el ion acetato.

2. La otra posibilidad es que el soluto no reaccione por completo con el disolvente.



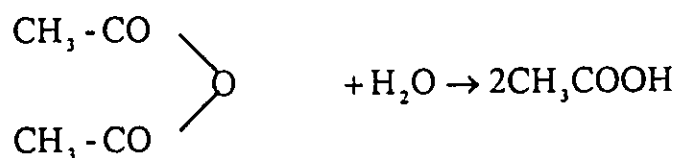
Si la reacción no se desplaza totalmente hacia la derecha, del disolvente S se dice que es un disolvente diferenciador para el HA. El valor de tal sistema se apreciará considerando un segundo ácido HB para el que S es también disolvente diferenciador.

En un disolvente protofilico débil tal como el ácido acético, el grado de protonación del disolvente, muestra la potencia de los ácidos en orden decreciente; perclórico, bromhídrico, sulfúrico, clorhídrico y nítrico.

El ácido acético reacciona incompletamente con el agua para formar ion hidronio y es por lo tanto un ácido débil. En cambio disuelto en una base tal como etilendiamina reacciona completamente con tal disolvente, comportándose como un ácido fuerte. El mismo efecto se observa para el ácido perclórico.

Este efecto nivelador se observa también para las bases. En ácido sulfúrico casi todas las bases parecen tener la misma potencia. Como las propiedades del disolvente disminuyen en la serie: ácido sulfúrico, ácido acético, fenol, agua, piridina y butilamina, las bases llegan a ser progresivamente débiles hasta que pierden sus propiedades básicas.

El ácido acético glacial como solvente es preparado por adición de cantidades requeridas de concentración (60-70 a 72%) de ácido perclórico. El agua introducida, al valorar usualmente no produce dificultades excepto cuando se valoran bases débiles, en este caso es necesario remover el agua; el agua puede ser removida por adición de cantidades equivalentes de anhídrido acético y mezclarlo en media hora, el anhídrido acético reacciona con el agua, dando ácido acético.



PROPIEDADES DEL ACIDO PERCLORICO (HClO₄)

Líquido incoloro hogroscópico. Inestable en forma concentrada.

p.e. = 1.764, P.F. = -18, P.eb = 203

Soluble en agua y alcohol: forma una mezcla de punto de ebullición máximo que contiene 71,6% de ácido. Es bastante estable cuando no existen otros productos.

La obtención es por destilación de perclorato, potásico con ácido sulfúrico concentrado (96%), a presión reducida en baño de aceite de 140-190°.

Cuando se calienta y se concentra es un oxidante efectivo; su uso incorrecto puede ser explosivo y peligroso.

Como valorante este puede ser un ácido fuerte, actúa como valorante en determinaciones de bases débiles.

Es tóxico y altamente tóxico, puede presentar serios problemas de envenenamiento agudo o crónico, por inhalación, ingesta o absorción de piel.

Es dañino, irritante, ya que causa inflamación directa e inmediata prolongada. Es corrosivo, destruye el material o tejido viviente.

Peligroso para el medio ambiente, es explosivo, bajo efecto de llama o calor. Es inflamable y oxidante.

El anhídrido acético reacciona con agua, dando ácido acético.

Cuando los efectos del ácido acético son indeseables, en valoraciones de mezclas de bases, el 1, 4 dioxano algunas veces se usa como sustituto. Aunque con dioxano el agua introducida en el HClO_4 , no puede ser removida el dioxano puede tener impurezas, que no causan error; sin embargo las impurezas son removidas por destilación de dioxano antes de la adición de HClO_4 .

El ácido acético y perclórico son estandarizados con biftalato de K (KHP), en esta valoración el biftalato actúa como base; el ion biftalato acepta un protón del ácido para formar ácido Ftálico.



Esta reacción es conducida en parte por la fuerza del ácido valorante y por la tendencia del ion biftalato a aceptar un protón en un sistema solvente tal como el ácido acético glacial.

La disolución lenta del biftalato de potasio en ácido acético glacial puede ser acelerada por calentamiento. El punto final es detectado por el indicador visual.

DETECCION DEL PUNTO FINAL

La detección del punto final se efectúa por lo general con indicadores o de modo potenciométrico. Los indicadores que se utilizan para las valoraciones de base son de por sí, bases muy débiles. Es posible disponer de una serie de indicadores ordenados según su basicidad como medida de su constante de deformación en perclorato. Potenciométricamente con un pHmetro y un par de electrodo de referencia o indicador.

Higuchi, Feldman y Rehm concluyeron que los efectos del medio sobre el color de los indicadores para valoraciones ácido-base, es de suma importancia, para que los resultados sean óptimos se debe conocer que la acción de un indicador es gobernada por el pH en el punto de equivalencia y por los índices de sensibilidad del solvente, del indicador y sustrato.

El cambio de color durante la valoración es gobernada en gran parte por las concentraciones relativas de la base presente y el ácido conjugado, ese comportamiento indicado durante la valoración de algunos solventes dieléctricos bajo es sustancialmente diferente de la comúnmente observada en agua, y el cambio de color parece depender de la concentración relativa y el grado de disociación de las sales formadas durante la valoración.

INDICADORES

Son sustancias, las cuales muestran un cambio físico o químico por un pequeño cambio en concentración cerca del punto de equivalencia, son frecuentemente adicionado a valoraciones (cambio de color).

Son de visión directa y estos son: Cristal violeta, p -naftolbencina (β -naftolbenceina); y la benzoil lauramina, cuando se trata de volumetría en medio acético, y rojo de metilo y el xilenocianol para las volumetrías de dioxano.

El uso de indicadores es el método más sencillo y conveniente para determinar el punto de equivalencia.

Es decir el punto en el cual la reacción analítica se complementa estequiométricamente. Estas sustancias químicas usualmente coloridas, responden a los cambios en las condiciones de la solución antes y después del punto de equivalencia con variaciones de color que pueden ser detectada visualmente, como el punto final de la reacción.

VIRAJE

La disolución al 0.5% de Cristal violeta en ácido acético glacial da un color violeta con las sustancias básicas en este disolvente.

Al efectuar la neutralización con el ácido (HClO_4 en CH_3COOH), el color pasa de violeta a azul y luego a verde y amarillo. El punto de viraje correcto corresponde al paso de azul a azul verdoso.

Para valorar bases débiles con HClO_4 en ácido acético glacial, el indicador a escoger es cristal violeta (violeta a azul, verde y luego amarillo). Para valorar ácidos débiles se usan:

- Azul de bromofenol
- Azul de timol, dependiendo de la fuerza del ácido.

APLICACIÓN DEL METODO

Muchos compuestos insolubles en agua, cuando se disuelven en disolventes orgánicos, acentúan sus propiedades ácidas o básicas por lo que seleccionando un disolvente apropiado, se pueden valorar mediante titulación no acuosa.

Los compuestos que pueden titularse como ácidos incluyen los siguientes: ácidos halogenados, anhídridos ácidos, grupos carboxílicos ácidos, aminoácidos, enólicos tales como: barbituratos y xantinas, imidas fenoles y sulfonamidas. Los compuestos que se pueden titular como base incluyen; aminas compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, oxazolinas, compuestos cuaternarios de aminas, sales alcalinas de ácidos orgánicos y algunas sales de aminas.

Numerosas sales de ácidos halogenados se pueden titular disolviéndolas en ácido acético o anhídrido acético, después de agregar el acetato de mercurio, el cual separa el ion haluro como un complejo haluro-mercurio, sin ionizar.

Para titular un compuesto básico se emplea de referencia una solución volumétrica de ácido perclórico en ácido acético glacial, aunque en casos especiales se emplea la solución de ácido perclórico en dioxano.

En la tabla III que se presenta en anexos se indican los sistemas más útiles en la titulación con disolventes no acuosos.

BALANZA ANALITICA

La balanza analítica es el instrumento analítico más importante y la masa una de las magnitudes fundamentales. La balanza analítica está dotada de una alta relación de capacidad a sensibilidad, se pueden pesar hasta 200g con una aproximación de 0.1mg de precisión de una parte de dos millones, pocos instrumentos alcanzan este grado de precisión.

La balanza analítica es un instrumento un tanto delicado que no soporta malos tratos, pero que, con los cuidados adecuados, presta excelentes y largos servicios.

BALANZA MONOPLATO

Esta balanza es adecuada para hacer pesadas muy rápidas utilizando el principio de sustitución.

REQUISITOS DE UNA BALANZA ANALITICA

1. Exacta; es decir, debe dar resultados correctos en pesadas repetidas del mismo objeto.
2. Sensible, esto es que debe acusar diferencias muy pequeñas de peso.
3. Rápida; para no emplear demasiado tiempo en la lectura de sus oscilaciones.
4. Estable; es decir después de puesta en movimiento debe oscilar y volver a la posición original.

Ejercicio de pesada

Independientemente del tipo de balanza que se utilice pésence exactamente varios objetos pequeños, anotando los pesos y el tiempo invertido en cada pesada.

METODOS COMUNMENTE UTILIZADOS PARA DETERMINAR CONSTANTES DE IONIZACION

Hasta ahora el método más conveniente para la determinación de constantes de ionización es el trillado potenciométrico. Este método requiere la medida del pH usando una célula compuesta por dos mitades (cada una de estas mitades usualmente son usadas como electrodo), una de estas es reversible a los iones hidrógenos, en que su potencial cambia cuando cambia el ion de hidrogeno. La otra mitad de la celda se denomina electrodo de referencia cuyo potencial permanece conocido e invariable; este electrodo se usa para completar el circuito de la celda

El sistema de electrodo más usado comúnmente para el trillado potenciométrico es el electrodo de vidrio en combinación con un electrodo de calomel saturado el cual se usa como electrodo de referencia. Un electrodo de hidrogeno en lugar de una de vidrio no es recomendado para uso general, es más problemático y a menudo a dado valores erróneos debido a la hidrogenación de la sustancia que está siendo determinada. Sin embargo el potencial que tiene el electrodo de hidrógeno es el estándar termodinámico contra el cual todos los otros potenciales son medidos y por lo tanto su papel en la determinación del pH es el del estándar primario.

El valor principal del electrodo de hidrogeno es para la determinación de las constantes de ionización de ácidos débiles y bases muy fuertes prácticamente sustancias con un pKa de 11 o más.

El uso de indicadores en vez de electrodo para medir las constantes de ionización mediante la observación de los cambios de pH durante la trillación es similar a la potenciometría. Este método relativamente tedioso ha dado buenos resultados en manos expertas pero es menos utilizado desde 1940 cuando el

electrodo de vidrio llegó a ser más ampliamente disponible. No obstante, los indicadores son necesarios para definir soluciones en función de acidez conocida.

El método más comúnmente utilizado para la observación directa de mezcla de especies iónicas (aniones y cationes) y especies moleculares con un pH conocido es la espectrofotometría (UV-Visibles). Mientras que la potenciometría permite que una constante de ionización sea determinada en aproximadamente 20 minutos, la espectrofotometría se lleva a cabo en un día de trabajo.

La espectrofotometría es adecuada para sustancias escasamente solubles y también para trabajos en valores altos y bajos de pH los cuales están en rango más allá del electrodo de vidrio, esta solo puede ser usada para sustancias que absorben luz UV o Visible y las especies iónicas y moleculares deben tener especies diferentes. Este método está relacionado a la potenciometría en que los espectros son determinados en tampones cuyos valores de pH son medidos con potenciometrías. Otros métodos espectrofotométricos, disponibles para propósitos especializados, dependen del mismo principio.

La espectrofotometría de resonancia magnética de protón ha sido probada útil para sustancias cuyo espectro UV no cambia con la ionización de ácidos débiles y bases débiles o que son poco solubles para ser medidos a través de la potenciometría.

La determinación de la constante de ionización por conductimetría se lleva más tiempo que por la potenciometría. Depende del cambio en la conductividad que resulta de una solución acuosa de un ácido moderadamente débil siendo sucesivamente diluido con agua, y por lo tanto ninguna trillación con ácido o base es necesario.

La mayoría de las constantes de ionización determinada antes de 1930 fueron encontradas por conductimetría directa y muchos de estos viejos valores son inexactos. Sin embargo, en casos adecuados la conductimetría es capaz de dar resultados altamente exactos si se tiene mucho cuidado.

Otro método es la determinación en incremento de solubilidad acuosa de lo desconocido a varios valores de acidez. Este no es un método tan exacto como la potenciometría, espectrofotometría o conductimetría, pero es útil en esos casos raros en el que una sustancia:

- a. Es demasiado insoluble en agua para la potenciometría o conductimetría.
- b. No tiene útil espectro ultra violeta.

EFFECTO DE LA TEMPERATURA EN LA CONSTANTE DE IONIZACION

Las constantes de ionización varían con la temperatura, la curva de correlación es usualmente una parábola con un máximo considerablemente plano.

Para muchos ácidos, incluyendo todos los ácidos carboxílicos este máximo es cerca de 20 a 25°, y entonces las constantes de ionización de tales sustancias pueden ser determinadas sin un control determinado de temperatura. Por ej: El fenol se vuelve más fuerte por más o menos 0.006 unidades por grado.

Bases de nitrógeno altamente sensible a la temperatura se hacen más débiles cuando la temperatura aumenta. El efecto de la temperatura es mucho mayor con bases más fuerte que con las más débiles. Una ecuación general que maneja la variación de la temperatura para la ionización de bases monoácidas;



ha sido propuesta (Persin 1964), y es bien apoyada por evidencia experimental. Esta ecuación asume que el cambio estándar para bases nitrogenadas es aproximadamente -4 calorías por gdo por mol, y esto cede la expresión para el cociente de temperatura:

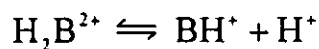
$$\frac{-d(\text{PKa})}{dT} = \frac{\text{pKa} - 0.9}{T} \quad (1.8)$$

donde T es la temperatura en grados absolutos ($^{\circ}\text{K}$).

El pKa de una base monoacídica se ha encontrado que es 7.12 a 25°C (298°K) y se desea encontrar su cociente de temperatura, con el fin de calcular su pKa a 20°C . La aplicación de la ecuación (1.8) presenta el coeficiente de temperatura:

$$\frac{-d(\text{pKa})}{dT} = \frac{7.12 - 0.9}{298} = 0.021$$

Este valor es la tasa de reducción del pKa cuando la temperatura aumenta en 1°C una reducción de temperatura de 25 a 20°C incrementará por consiguiente el valor del pKa por $5 + 0.021$ unidades. Por consiguiente el pKa a 20°C será 7.22. Ej: La base es más fuerte a temperaturas más bajas. Las bases que tienen dos grupos ionizables requieren de una ecuación diferente para describir la dependencia de la temperatura del pKa para el proceso



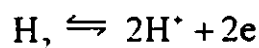
Esto representa el proceso de ionización de dicación, el más débil de los grupos. Esta ecuación es:

$$\frac{-d(\text{pKa})}{dT} = \frac{\text{pKa}}{T}$$

Para los aminoácidos la dependencia en la temperatura del básico del pKa es como la que se da en la ecuación (1.8). De lo anteriormente escrito, es evidente que un buen control de temperatura se requiera en la estandarización de un potenciometro con borax, y otros no carboxilicos amortiguadores y también en la determinación en las constantes de ionización de todas las bases y muchos ácidos.

DETERMINACION DE LAS CONSTANTES DE IONIZACION POR TRILLACION POTENCIOMETRICA USANDO ELECTRODO DE VIDRIO

El electrodo de hidrógeno es el estándar último al que se refiere todas las determinaciones del pH. La solución a medirse es saturada con hidrógeno y se confina en una atmósfera de este gas. Electrodo consiste de platino finamente dividido (adhiriéndose a un plato de platino) que reversiblemente convierte el gas hidrógeno, así:



la placa metálica recoge la carga libre (indicada arriba por los dos electrones) de la solución hasta que el potencial eléctrico entre la placa y la solución se ha formado de forma tal que previene cambio mayor.

Este potencial es una medida de la tendencia del gas a dividirse en iones y así pasa a la solución. Si el gas hidrógeno está a la presión de una atmósfera y el potencial del electrodo es E (en voltios), entonces:

$$E = \frac{RT}{f} \text{Ln}\{H^+\} \quad (2.2)$$

Donde la T es la temperatura absoluta, R es la constante del gas y F es el valor de la constante de Faraday. Para medir este potencial la placa de platino se

conecta al instrumento de medida, el cual es esencialmente un potenciómetro mas un galvanómetro de alta resistencia y el circuito es completado a través de un segundo electrodo de potencia constante, usualmente es la mitad de una celda de calomel. El pH de la solución desconocida se calcula del:

$$\text{Ln}\{H^+\} = \text{PH} = \frac{E_o - E_c}{0.0591} \quad \text{a } 25^\circ C \quad (2.3)$$

Donde E_o es el potencial observado y E_c es el potencial del electrodo calomel bajo las condiciones experimentales.

APARATO DE USO GENERAL

El uso de electrodo de hidrógeno es considerablemente inconveniente por que se contamina fácilmente, y a menudo altera químicamente la sustancia que está siendo medida.

Un electrodo más conveniente y que sustituye al de hidrógeno es el electrodo de vidrio que consiste en una especie de bujía de paredes finas de vidrio suave, conteniendo ácido hidrociorhídrico dentro del cual se introduce un electrodo de plata. El circuito se completa con la mitad de una celda de calomel o cloruro de plata. Esencialmente el potencial a través de la membrana de vidrio varía linealmente con el pH de la solución.

Sin embargo cuando una alta razón de iones sodio:hidrógeno existe, los iones de sodio penetran la membrana y dan una lectura falsa. Por esta razón se prefiere hidróxido de potasio en vez de hidróxido de sodio en las trillaciones potenciométricas para que una relación más alta de iones de potasio:hidrógeno puede existir antes de que la exactitud sea afectada. Cuando se determinan los valores del pK_a de bases orgánicas fuertes los errores que se presentan de cationes inorgánicos pueden ser evitados simplemente midiendo los valores de

pH después de la adición de un equivalente de ácido clorhídrico, en diez porciones iguales a la base libre.

El potencial generado por los iones de hidrógeno en la solución se mide con potenciómetro eléctrico que se basa en una válvula teriónica. La relación entre el potencial del electrodo de vidrio y el pH de la solución tiene la forma general de la ecuación (2.3), pero involucra términos que pueden variar diariamente mediante los potenciales de asimetría y otros efectos variables. Así este electrodo no puede ser usado como un estándar primario, pero sí provee una forma muy conveniente de comparar el pH de una serie de soluciones. Para servir en esta forma es calibrado antes y después del uso con un par de amortiguadores, el pH de uno de ellos deber permanecer cerca de la región de pH a ser medido.

PRECISION Y EXACTITUD REVISANDO LA PRECISION OBTENIDA

Aunque un resultado puede ser preciso (ej: contenido dentro de una dispersión pequeña) sin ser exacto (ej: verdad), lo opuesto no es el caso.

Las causas más comunes de una dispersión demasiado grande son:

- a. La presencia de impureza en la sustancia trillada.
- b. Pequeñas inexactitudes al agregar el trillante, tales errores a menudo son más evidentes en el valor primero o noveno de un set, dejando los siete valores internos aceptablemente cerca.

FUENTES COMUNES DE ERROR Y SU ELIMINACION

- Uno de los errores más comunes en las trillaciones con alcali es para los valores en el set de valores de pKa, para mostrar una tendencia de aumento cuando progresa la trillación, esto es usualmente causado por una impureza en

la sustancia que está experimentando la determinación. Hasta ahora la impureza más común y problemática es el agua. Para evitar este problema cada sustancia es sometida a determinación de pKa debe ser de pureza analítica y secada bajo las mismas condiciones que precedieron su análisis.

- Corriente de flujo de nitrógeno demasiado rápido y que expulsa parte de la solución como spray puede llevar a aumento en el pH.
- Presencia de material no disuelto, no se logra un valor pKa satisfactorio.
- No agregar el trillante en el volumen exactamente deseado.
- No se obtiene la precisión adecuada por que el método no es adecuado para esa sustancia.
- Constantes mal definidas de ácidos o bases a menudo se obtienen a bajos valores de pH, especialmente debajo de un pH de 2.

CONSTANTES FALSAS

Cuando un pKa aparece en una trillación, para estar bien debajo del Log de la disolución en el cual fue encontrado es casi ciertamente un espejismo (constante falsa) y la sustancia que está siendo trillada no tiene propiedades de ácidos o bases en esa región. Falsas constantes ácidas o básicas pueden también encontrarse en trillaciones con electrodos de vidrio donde la mayoría de las lecturas de pH son más altas que 11.

“1225” PROCESO DE VALIDACION (COMPENDIO)

La imposición de los procedimientos de prueba de la calidad de niveles de productos farmacéuticos están sujetos a varios requerimientos. De acuerdo a la sección 501 de alimentos federales, drogas y cosméticos, ensayos de

especificaciones monográficas de los EEUU y Formulario Nacional de Farmacopeia.

La corriente de Manufactura de las prácticas de regulación (21 CFR 211. 194 a), requiere que los métodos de prueba sean usados en productos farmacéuticos, lo cual tiene especificaciones establecidas y también de acuerdo a las regulaciones (21 CFR 211. 194 a 2), usuarios de métodos analíticos están descritos en la USP y el NF no son requeridos para validar la exactitud de la realidad reconociendo los estatutos legales de la USP y NF estándar que es esencial y que además adopta, un método de compendio analítico que son apoyados por laboratorios eficientes para validar estos procedimientos.

TERMINOLOGIA Y DEFINICIÓN

Exactitud, Precisión, Especificidad, Límite de Detección, Límite de Cuantificación, Linearidad, Rango y Robustez.

Exactitud: La exactitud del método analítico es lo más cercano de una prueba de resultados obtenidos por el método del valor verdadero, la exactitud puede ser frecuentemente expresada como un porcentaje de un ensayo conocido, adosado en análisis. La exactitud es una medida correcta del método analítico esa es la realidad para todos los procesos o propósitos prácticos.

Determinación: La exactitud de un método analítico puede ser determinado por métodos de aplicación de muestra, mezcla de excipientes las cuales son conocidas entre los análisis que han sido añadidos, arriba y abajo de los niveles normales esperados en las muestras.

Precisión: La precisión del método analítico es el grado de concordancia entre las pruebas de resultados individuales cuando el procedimiento es aplicado repetidamente. La precisión puede ser medida ya sea en grado en grado de

reproducibilidad de métodos analíticos, referente a los métodos analíticos usados en laboratorio.

Especificidad: Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

La especificidad es una medida del grado de interferencia en análisis de muestras complejas o mezclas.

Limite de detección: Es la más baja concentración de analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada bajo las condiciones experimentales establecidas.

Limite de cuantificación: Es la menor concentración de una sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones de operaciones establecidas.

Determinación: La determinación de los límites de cuantificación de métodos analíticos puede variar dependiendo cuales sean los procedimientos monoinstrumentales.

Desigualdad: Es el grado de reproducibilidad de la prueba de resultados obtenidos por el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones de prueba normal, tales como laboratorios diferentes, diferentes analistas, diferentes instrumentos, etc.

Linealidad: La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definidas son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo definido.

Linealidad del método

Criterios: $CV \leq 2\%$

$$r \geq 0.99 \quad r^2 \geq 0.98$$

NOTA: Para métodos microbiológicos $r \geq 0.98$

Precisión del método

Criterios: $CV \leq 2\%$

NOTA: Para métodos microbiológicos $CV \leq 3\%$

Linealidad del método

Criterios: $m \approx 0$ $b \approx 1$

Los porcentos recuperados y los CV a cada nivel y los globales de todo el intervalo de la linealidad deben estar de acuerdo a la tabla del anexo.

Exactitud y repetibilidad al 100%

Criterio: el porciento recuperado y el CV deberán estar de acuerdo con la tabla I del anexo.

Precisión (Reproducibilidad)

Criterio: El CV debe de cumplir con los siguientes criterio.

Método	CV
Cromatográficos	$\leq 2\%$
Químicos y Espectrofométricos	$\leq 3\%$
Microbiológicos	$\leq 5\%$
Método Titrimétrico	$\leq 2\%$

LINEARIDAD DEL METODO

A. Cantidad Adicionada – Cantidad Recuperada

1. Tabular los resultados de acuerdo al siguiente formato:

Cantidad Adicionada (X) **Cantidad Recuperada (Y)**

$$X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1n} \qquad Y_{11}, Y_{12}, \dots, Y_{1n}$$

$$X_{21}, X_{22}, \dots, X_{2n} \qquad Y_{21}, Y_{22}, \dots, Y_{2n}$$

$$X_{t1}, X_{t2}, \dots, X_{tn} \qquad Y_{t1}, Y_{t2}, \dots, Y_{tn}$$

t = número de cantidades adicionadas.

n = número de replicaciones (cantidad recuperada) por cantidad adicionada.

Para proceder a los cálculos es necesario que el número de cantidades recuperadas (replicaciones) de cada cantidad adicionada sean equivalentes.

2. Cálculos preliminares

$$\sum X = X_{11} + X_{12} + \dots + X_{1n} + X_{21} + X_{22} + \dots + X_{2n} + \dots + X_{t1} + X_{t2} + \dots + X_{tn}$$

$$\sum Y = Y_{11} + Y_{12} + \dots + Y_{1n} + Y_{21} + Y_{22} + \dots + Y_{2n} + \dots + Y_{t1} + Y_{t2} + \dots + Y_{tn}$$

$$\sum X^2 = X_{11}^2 + X_{12}^2 + \dots + X_{1n}^2 + X_{21}^2 + X_{22}^2 + \dots + X_{2n}^2 + \dots + X_{t1}^2 + X_{t2}^2 + \dots + X_{tn}^2$$

$$\sum Y^2 = Y_{11}^2 + Y_{12}^2 + \dots + Y_{1n}^2 + Y_{21}^2 + Y_{22}^2 + \dots + Y_{2n}^2 + \dots + Y_{t1}^2 + Y_{t2}^2 + \dots + Y_{tn}^2$$

$$\sum XY = X_{11}Y_{11} + X_{12}Y_{12} + X_{1n}Y_{1n} + X_{21}Y_{21} + X_{22}Y_{22} + \dots + X_{2n}Y_{2n} + \dots + X_{t1}Y_{t1} + X_{t2}Y_{t2} + \dots + X_{tn}Y_{tn}$$

3. Cálculos finales

$$m = \frac{nt(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)}{nt(\sum X^2) - (\sum X)^2}$$

$$b = \frac{\sum Y - m(\sum X)}{nt}$$

$$r^2 = \frac{[nt(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)]^2}{[nt(\sum X^2) - (\sum X)^2][nt(\sum Y^2) - (\sum Y)^2]}$$

B. Por ciento recuperado

Calcular el por ciento recuperado (R) para cada cantidad recuperada, con la siguiente ecuación

$$R = \left(\frac{Y}{X} \right) 100$$

1. Tabular resultados:

$$R_1, R_2, R_3, \dots, R_n$$

2. Cálculos preliminares:

$$\sum R = R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n$$

$$\sum R^2 = R_{12} + R_{22} + R_{32} + \dots + R_{n2}$$

$$\bar{R} = \frac{(\sum R)}{N}$$

$$DE = \left[\frac{N(\sum R^2) - (\sum R)^2}{N(N-1)} \right]^{\frac{1}{2}}$$

3. Cálculos finales:

Coefficiente de variación:

$$CV = \left(\frac{DE}{\bar{R}} \right) 100$$

C. Exactitud y repetibilidad al 100%

1. Tabular los resultados del porcentaje recuperado (B) con base al siguiente formato:

$$R_1, R_2, R_3, \dots, R_n$$

2. Cálculos preliminares

$$\sum R = R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n$$

$$\sum R^2 = R_1^2 + R_2^2 + R_3^2 + \dots + R_n^2$$

$$\bar{R} = \frac{(\sum R)}{N}$$

$$DE = \left[\frac{N(\sum R^2) - (\sum R)^2}{N(N-1)} \right]^{\frac{1}{2}}$$

3. Cálculos finales:

Coefficiente de variación:

$$CV = \left(\frac{DE}{\bar{R}} \right) 100$$

D. Precisión (Reproducibilidad)

1. Tabular los resultados con base en el siguiente formato:

		Analista		
		1	2	3
Peso	1	Y_{111}	Y_{211}	Y_{311}
	2	Y_{121}	Y_{221}	Y_{321}
	3	Y_{131}	Y_{231}	Y_{331}

2. Cálculos preliminares:

$$\sum Y = Y_{111} + Y_{211} + Y_{311} + Y_{121} + Y_{221} + Y_{321} + Y_{131} + Y_{231} + Y_{331}$$

$$\sum Y^2 = Y_{111}^2 + Y_{211}^2 + Y_{311}^2 + Y_{121}^2 + Y_{221}^2 + Y_{321}^2 + Y_{131}^2 + Y_{231}^2 + Y_{331}^2$$

$$\bar{Y} = \frac{(\sum Y)}{N}$$

$$DE = \left[\frac{N(\sum Y^2) - (\sum Y)^2}{N(N-1)} \right]^{\frac{1}{2}}$$

N = número total de determinaciones.

**MATERIAL
Y
METODO**

MATERIAL

Material y Equipo que se utilizó

- Beaker 250ml Pirex USA (3)
- Erlenmeyer 250ml Pirex USA (20)
- Probeta 50ml Pirex USA (3)
- Probeta 10ml Pirex USA (1)
- Bureta 25ml Pirex USA (3)
- Soporte Fischer USA (1)
- Pipeta 2ml Pirex USA (2)
- Balón aforado 1000ml Kimax USA (1)
- Balón aforado 100ml Kimax USA (2)
- Espatula (1)
- Mortero y pilón Coors USA (3)
- Balanza analítica electrónica
- Rollo de papel de aluminio (1)
- Horno Bluem (1)
- Pera (1)

Otros

- Marcadores
- Farmacopeas
- Calculadoras

- Computadoras
- Programa estadístico (Statsoft Statistica)
- Papel bond
- Láminas de acetato

Reactivos

- Acido acético glacial gr
- Acido perclórico gr
- Anhídrido acético gr
- Biftalato de potasio
- Cristal violeta
- ρ -Naftolbenceina

DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: Prospectivo de corte transversal.

Area de estudio: LEON, NICARAGUA Laboratorio de control de Calidad de Medicamento UNAN-LEON

Alcance del estudio: Conocer la efectividad del método en condiciones normales de laboratorio

Universo: Tabletas de Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina que se consumen en el Mercado Nacional.

Muestra: 50 tabletas de Eritromicina 500mg

50 tabletas de Claritromicina 500mg

50 tabletas de Azitromicina 250mg

Unidad de análisis: Método tradicional Estadístico por regresión lineal haciendo énfasis en:

- Linearidad del Método.
- Exactitud al 100%
- Precisión (Reproducibilidad).

Técnica y procedimiento: Linearidad del Método se hace por tres analistas, en iguales condiciones y por triplicado incluyendo al 100%.

Criterios a evaluar: Cantidad adicionada vs cantidad recuperada.

$$m \approx 1 \quad b \approx 0 \quad ; \quad r \geq 0.99 \quad ; \quad CV \leq 2\% \quad ; \quad r^2 \geq 0.98$$

Exactitud y Precisión tabular los resultados del % recuperado.

Calcular: R; DE; CV.

DESCRIPCIÓN DEL METODO A APLICAR

- Pesar 10 tabletas de cada muestra.
- Calcular la media aritmética de sus pesos.
- Morterizar y tomar un peso equivalente (60, 100 y 120 mg).
- Disolverse en el solvente (cantidad suficiente).
- Agitar hasta solubilizar.
- Valorar.
- Determinar el punto final.

Preparación de blancos: Se preparan de acuerdo a lo establecido para cada una de las muestras.

Se realizaron diez determinaciones con tres muestras.

PREPARACION DEL ACIDO PERCLORICO 0.1N (HClO_4)

Para una solución aproximadamente 0.1N a 900ml de ácido acético glacial añadir 8.68ml de HClO_4 , mezcla y adicionar 30ml de anhídrido acético, diluir a 1000ml con ácido acético glacial, seguir mezclando y dejar reposar por 24 horas.

ESTANDARIZACION

Pesar exactamente 100mg de ftalto ácido de potasio, secar al horno por 2 horas a 100° , luego disolver en 50ml de ácido acético anhídrido. Valorar con HClO_4 usando 0.05ml de Cristal violeta como solución indicadora.

TECNICA ANALITICA PARA EL ANALISIS DE TABLETAS DE ERITROMICINA 500mg

Se desarrolló una técnica analítica para el análisis de tabletas de Eritromicina 500mg. El cual es un antibiótico macrolido, se presenta en el comercio en forma de tabletas y cápsulas de 500mg.

Para su estudio se realizó la valoración anhidrovolumétrica y se estableció como solvente ácido acético glacial, ácido perclórico como valorante usando un indicador apropiado (ρ -naftolbencina), la muestra se sometió a secado por 2 horas a 70° antes de su valoración.

Se estableció la precisión, linealidad, exactitud y especificidad corroborándose la validez del método. Las tabletas cumplen con los índices de calidad establecidos en la técnica.

TECNICA ANALITICA PARA EL ANALISIS DE TABLETAS DE CLARITROMICINA 500mg

Se desarrolló una técnica analítica para el análisis de tabletas recubiertas de Claritromicina 500mg. El cual es un antibiótico derivado de la Eritromicina. Se presenta en el comercio en forma de tabletas recubiertas y cápsulas de 500mg.

Para su estudio se procedió a extraer la cubierta de la tableta dejando solamente el núcleo, se calculó el peso promedio de las tabletas sin cubierta, se pulverizó y se sometió a secado durante 3 horas a 100°.

Para continuar con el proceso se realizó la valoración anhidro volumétrica y se estableció como solvente ácido acético glacial, ácido perclórico como valorante, usando como indicador *p*-naftolbenceína.

Se estableció la linealidad, precisión, exactitud y especificidad corroborándose la validez del método. Las tabletas cumplen con los índices de calidad establecidos en la técnica.

TECNICA ANALITICA PARA EL ANALISIS DE TABLETAS DE AZITROMICINA 250mg

Se desarrolló una técnica analítica para analizar tabletas de Azitromicina 250mg. El cual es considerado un antibiótico derivado de la Eritromicina, se presenta en el comercio en forma de tabletas y cápsulas de 250 y 500mg.

Para su estudio se realizó la valoración anhidrovolumétrica y se estableció como solvente una mezcla de ácido acético glacial, anhídrido acético, ácido perclórico como valorante, usando como indicador Cristal violeta.

Se estableció la precisión, linealidad, exactitud y especificidad corroborándose la validez del método. Las tabletas cumplen con los índices de calidad establecidos en la técnica.

RESULTADOS

TABLA I A: CANTIDAD ADICIONADA vs CANTIDAD RECUPERADA

Compuesto	Solución: 0.100N	
	Cantidad Adicionada (mg)	Cantidad Recuperada (mg)
Eritromicina	60	59.88
	100	100.48
	120	120.88
Claritromicina	60	59.84
	100	100.97
	120	121.92
Azitromicina	60	59.92
	100	99.99
	120	119.84

TABLA II A: LINEARIDAD DEL METODO

COMPUESTO	CRITERIOS				
	r	r ²	b	m	CV%
Eritromicina	1	1	-1.120	1.0164	0.004
Claritromicina	0.999	0.999	-2.240	1.0338	0.7826
Azitromicina	1	1	0.000	0.9991	0.0592

LINEARIDAD DEL METODO

Producto: Estearato de Eritromicina (Tabletas de 500mg).

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

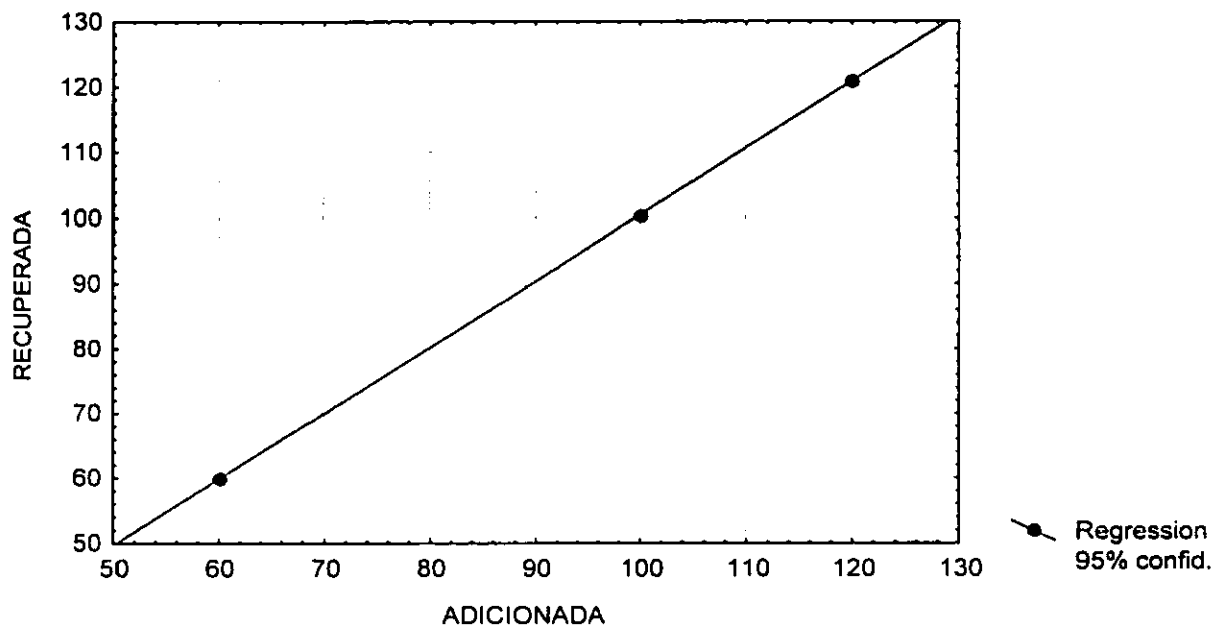
LINEARIDAD

r = 1
 r^2 = 1
 b = -1.120
 m = 1.0164
CV = 0.004

Ecuación de Regresión: $RECUPERADA = -1.120 + 1.0164 * ADICIONADA$

Observación: $b \approx 0$; $m \approx 1$; $r^2 \geq 0.98$; $r \geq 0.99$; $CV \leq 2\%$

ESTEARATO DE ERITROMICINA
ADICIONADA vs. RECUPERADA
 $RECUPERADA = -1.120 + 1.0164 * ADICIONADA$
Correlation: $r = 1.0000$



**LINEARIDAD DEL MÉTODO: DIEZ DETERMINACIONES, TRES MUESTRAS.
(Esterato de Eritromicina)**

CANTIDAD

DETERMINACIONES	ADICIONADA	RECUPERADA	%RECUPERADO
1	60	59.88	99.80
2	60	59.88	99.80
3	60	59.88	99.80
4	60	59.88	99.80
5	60	59.88	99.80
6	60	59.88	99.80
7	60	59.88	99.80
8	60	59.88	99.80
9	60	59.88	99.80
10	60	59.88	99.80
11	100	100.48	100.48
12	100	100.48	100.48
13	100	100.48	100.48
14	100	100.48	100.48
15	100	100.48	100.48
16	100	100.48	100.48
17	100	100.48	100.48
18	100	100.48	100.48
19	100	100.48	100.48
20	100	100.48	100.48
21	120	120.88	100.73
22	120	120.88	100.73
23	120	120.88	100.73
24	120	120.88	100.73
25	120	120.88	100.73
26	120	120.88	100.73
27	120	120.88	100.73
28	120	120.88	100.73
29	120	120.88	100.73
30	120	120.88	100.73

EXACTITUD DEL METODO

Producto: Estearato de Eritromicina (Tabletas de 500mg).

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

Exactitud

Valor medio	=	100.34
Desviación estandar	=	0.4008
CV	=	0.3994

Observación: $CV \leq 2\%$ se cumple con el criterio.

PRECISION DEL METODO

Producto: Estearato de Eritromicina (Tabletas de 500mg).

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

Precisión (Reproducibilidad)

Valor medio	=	100.34
Desviación estandar	=	0.4008
CV	=	0.3994

Observación: $CV \leq 2\%$ se cumple con el criterio.

LINEARIDAD DEL METODO

Producto: Claritromicina (Tabletas de 500mg).

Forma: Tabletas.

Método Analítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

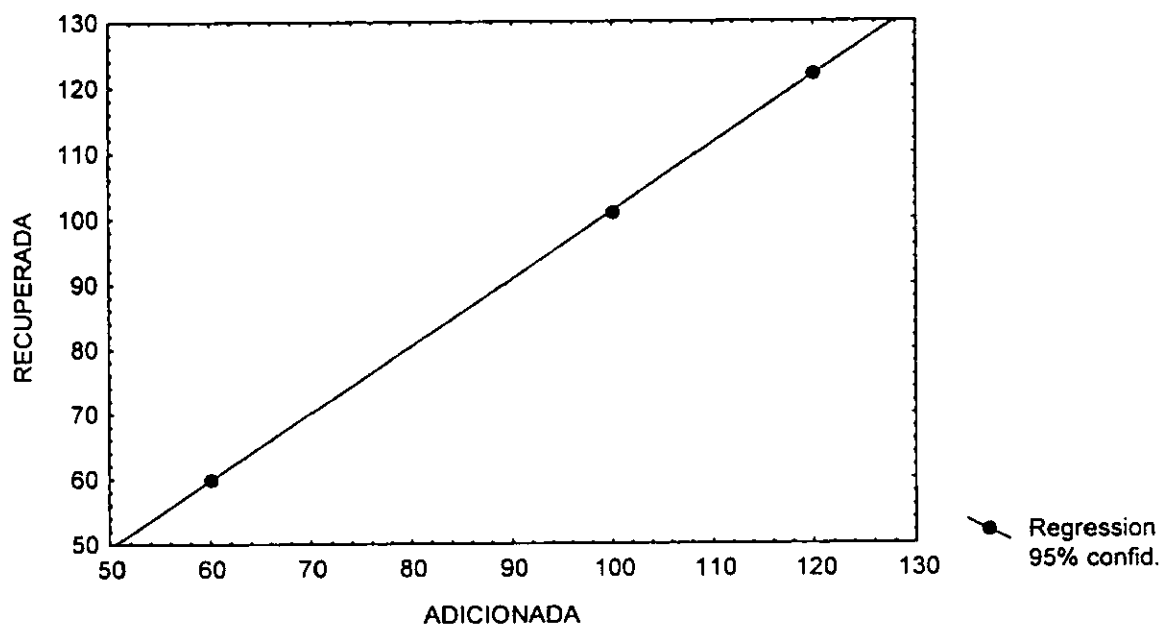
LINEARIDAD

r = 0.9999
r² = 0.9999
b = -2.240
m = 1.0338
CV = 0.7826

Ecuación de Regresión: $RECUPERADA = -2.240 + 1.0338 * ADICIONADA$

Observación: $b \approx 0$; $m \approx 1$; $r^2 \geq 0.98$; $r \geq 0.99$; $CV \leq 2\%$

CLARITROMICINA
ADICIONA vs. RECUPERADA
 $RECUPERADA = -2.240 + 1.0338 * ADICIONADA$
Correlation: $r = .99999$



**LINEARIDAD DEL MÉTODO: DIEZ DETERMINACIONES, TRES MUESTRAS.
(Claritromicina)**

CANTIDAD

DETERMINACIONES	ADICIONADA	RECUPERADA	%RECUPERADO
1	60	59.84	99.73
2	60	59.84	99.73
3	60	59.84	99.73
4	60	59.84	99.73
5	60	59.84	99.73
6	60	59.84	99.73
7	60	59.84	99.73
8	60	59.84	99.73
9	60	59.84	99.73
10	60	59.84	99.73
11	100	100.97	100.97
12	100	100.97	100.97
13	100	100.97	100.97
14	100	100.97	100.97
15	100	100.97	100.97
16	100	100.97	100.97
17	100	100.97	100.97
18	100	100.97	100.97
19	100	100.97	100.97
20	100	100.97	100.97
21	120	121.92	101.60
22	120	121.92	101.60
23	120	121.92	101.60
24	120	121.92	101.60
25	120	121.92	101.60
26	120	121.92	101.60
27	120	121.92	101.60
28	120	121.92	101.60
29	120	121.92	101.60
30	120	121.92	101.60

EXACTITUD DEL METODO

Producto: Claritromicina (Tabletas de 500mg).

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

Exactitud

Valor medio	=	100.768
Desviación estandar	=	0.7886
CV	=	0.7826

Observación: $CV \leq 2\%$ se cumple con el criterio.

PRECISION DEL METODO

Producto: Claritromicina.

Forma: Materia Prima.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

Precisión (Reproducibilidad)

Valor medio	=	100.768
Desviación estandar	=	0.7886
CV	=	0.7826

Observación: $CV \leq 2\%$ se cumple con el criterio.

LINEARIDAD DEL METODO

Producto: Azitromicina (Tabletas 250mg).

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

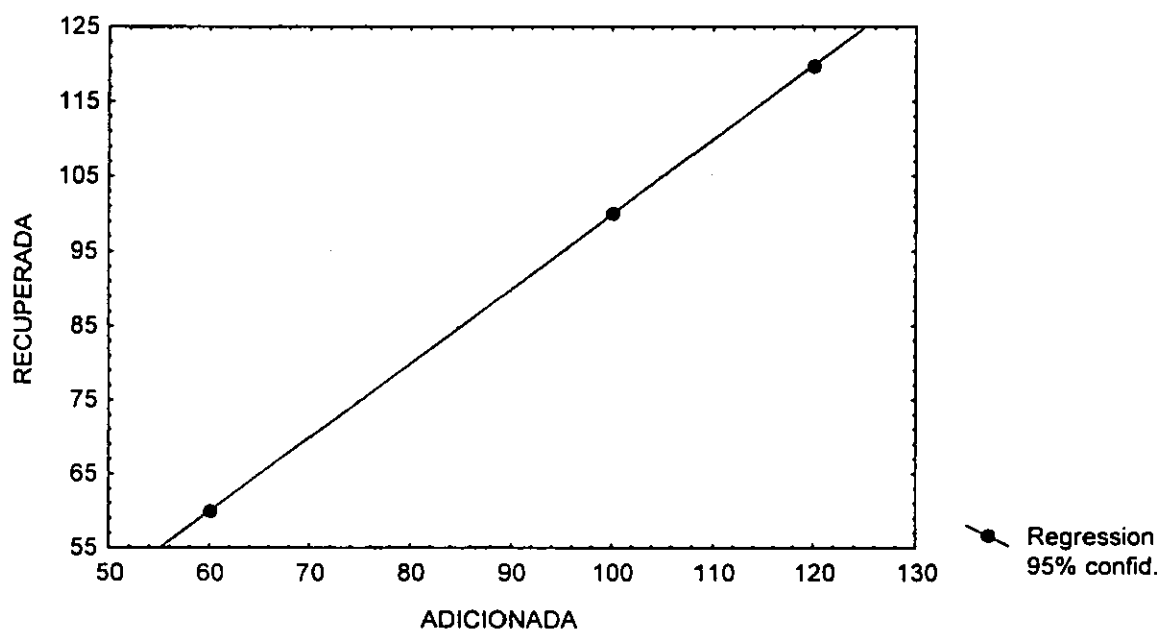
LINEARIDAD

r = 1
 r^2 = 1
 b = 0.000
 m = 0.99911
CV = 0.0592

Ecuación de Regresión: $RECUPERADA = -.0000 + .99911 * ADICIONADA$

Observación: $b \approx 0$; $m \approx 1$; $r^2 \geq 0.98$; $r \geq 0.99$; $CV \leq 2\%$

AZITROMICINA
ADICIONADA vs. RECUPERADA
 $RECUPERADA = -.0000 + .99911 * ADICIONADA$
Correlation: $r = 1.0000$



LINEARIDAD DEL MÉTODO: DIEZ DETERMINACIONES, TRES MUESTRAS.
(Azitromicina)

CANTIDAD

DETERMINACIONES	ADICIONADA	RECUPERADA	%RECUPERADO
1	60	59.92	99.87
2	60	59.92	99.87
3	60	59.92	99.87
4	60	59.92	99.87
5	60	59.92	99.87
6	60	59.92	99.87
7	60	59.92	99.87
8	60	59.92	99.87
9	60	59.92	99.87
10	60	59.92	99.87
11	100	99.99	99.99
12	100	99.99	99.99
13	100	99.99	99.99
14	100	99.99	99.99
15	100	99.99	99.99
16	100	99.99	99.99
17	100	99.99	99.99
18	100	99.99	99.99
19	100	99.99	99.99
20	100	99.99	99.99
21	120	119.84	99.87
22	120	119.84	99.87
23	120	119.84	99.87
24	120	119.84	99.87
25	120	119.84	99.87
26	120	119.84	99.87
27	120	119.84	99.87
28	120	119.84	99.87
29	120	119.84	99.87
30	120	119.84	99.87

EXACTITUD DEL METODO

Producto: Azitromicina. (Tabletas de 250mg.)

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

Exactitud

Valor medio	=	99.908
Desviación estandar	=	0.0591
CV	=	0.0592

Observación: $CV \leq 2\%$ se cumple con el criterio.

PRECISION DEL METODO

Producto: Azitromicina. (Tabletas de 250mg.)

Forma: Tabletas.

Método Análítico: Anhidrovolumétrico.

Procedimiento: Diez determinaciones, tres muestras.

Precisión (Reproducibilidad)

Valor medio	=	99.908
Desviación estandar	=	0.0591
CV	=	0.0592

Observación: $CV \leq 2\%$ se cumple con el criterio.

ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

En la tabla IA (ver resultados), aparece reflejado la repetibilidad del método anhidro volumétrico para cada analito con diferentes analistas, concentraciones y varias determinaciones en las cuales se pudo confirmar la precisión del método.

Dentro de la validación de este método de análisis el parámetro principal es la determinación de la linearidad del método que en la tabla IA se reflejan las cantidades adicionadas y recuperadas por cada titulación son proporcionales.

En la tabla IIA se observa que se cumple con los criterios donde la pendiente se aproxima a la unidad ($m \approx 1$), Coeficiente de correlación ≥ 0.98 y el intercepto se aproxima a cero ($b \approx 0$), por lo cual podemos aplicar esta técnica a cualquiera de las sustancias que lo ameriten.

En los cálculos de exactitud y precisión del método se observan los porcentajes de recobro cumpliéndose para la Claritromicina, Azitromicina y Eritromicina dentro de los rangos establecidos(98-102%).

Se obtuvo un CV para fármaco menor del 2%.

La linearidad del método analítico se determinó por tratamiento matemático, de los tres pesos diferentes (60, 100 y 120mg), del analito como se aprecia en los resultados.

Los valores encontrados de r y r^2 cumplen con los requisitos donde r es mayor o igual que 0.99 y r^2 mayor o igual que 0.98.

El gráfico requerido para cada medicamento brinda una mejor información, ya que aparecen tres puntos formando una línea recta.

CONCLUSIONES

Este método fue aplicado a compuestos denominados macrolidos, que constituyeron un grupo de antibióticos derivados de *Streptomyces Spp.* los cuales tienen en común estar constituidos por un anillo macrocíclico lactónico al cual se unen uno o varios azúcares.

Las formas farmacéuticas analizadas (tabletas) por el método anhídrido volumétrico demostró ser preciso, exacto, simple y ofrece una adecuada sensibilidad para el análisis de estos compuestos, es validado por cumplir los criterios fundamentales de linealidad, precisión y exactitud.

Los parámetros determinados soportan las conveniencias del método.

RECOMENDACIONES

- El método anhidrovolumétrico es adecuado para este tipo de farmacos, pero tanto la muestra como el equipo a utilizar debe estar completamente exento de agua, para evitar interferencia a la hora de la valoración.
- Se debe estandarizar periódicamente la solución valorante (HClO_4).
- El indicador a utilizar debe ser adecuado con un pK_a cercano al del valorante para que no interfiera en la valoración.
- Se debe tener mucho cuidado al momento de realizar la pesada para evitar pérdidas del principio activo, lo cual conduciría a errores en la valoración.
- Para próximos estudios de este tipo sería de gran utilidad determinar el pK_a de los indicadores a utilizar.



BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. The United States Pharmacopeia XXIII
National Formulary
12601 Twinbrook Parkway, Rockville
United States
1994
pp. 351, 490, 934
2. Connors Kenneth A.
Curso de Análisis Farmacéutico (Ensayo de Medicamento)
Editorial Reverte, S.A.
Barcelona, España
1981
pp. 52-70
3. Ministerio de Sanidad y Consumo
Información de Medicamentos
Copyright
Tomo I y II
1989
pp- 502, 935, 1408, 1478, 1558, 2078

4. Dirección general de Control de Insumos para la Salud
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicana
Editorial Papelero Continental
Texcoco, México
VI Edición
1994
pp. 291-293, 431, 505, 511, 532, 608, 653, 654, 732
5. Hawley Gessner G.
Diccionario de Química y de Productos Químicos
Ediciones Omega, S.A.
Imprenta Juvenil, S.A. Maracaibo, Barcelona
1985
pp. 208, 277, 301, 348
6. Ayres Gilbert H.
Análisis Químico Cuantitativo
Editorial HARLA
Segunda Edición
1970
pp. 19-36, 508-604
7. Martínez C. Palacios O. Zapata L.
Validación del Método Anhidrovolumétrico por medio de Análisis de
Compuestos Nitrogenados (tabletas) Haciendo uso de 3 soluciones a
diferentes concentraciones (0.1M; 0.075M; 0.05M).
1999 (tesis)

8. INTERNET

- a. www.Scimedia.com/chem-ed/data/ace-prec.htm
- b. www.Scimedia.com/chem-ed/analytic/standard.htm
- c. www.fisherd.com/Ib/Itv2...19/..1...acr98-34.303...1..

9. Goodman & Gilman

Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica

Novena Edición

Editor Consultor

Volumen I y II

pp. 1239, 1095, 1205-1211

10. Organización Mundial de la Salud

Farmacopea Internacional

Normas de Calidad

Volumen 3

pp. 127-128

11. The Determination of Acidity Constants

R.F. COOKSON

Nicholas Reserch. Institute. Slogh

Bucks. England

Receivod October 2, 1972 (Revised Manuscript. Received April 5, 1973)

12. INTERNET

- a. File://A:/Scimedia Titration.htm
- b. File://A:/Scimedia Accuracy-and precision.htm
- c. File://A:/Scimedia Gravimetry.htm

13. The United States Pharmacopeia XXIII

U.S. Pharmacopeia National Formulary

U.S.P. XXIII

1995

pp. 152, 153, 382-385, 612-615

14. BOLETIN INFORMATIVO DE MEDICAMENTOS

Escuela de Farmacia

UNAN-LEON

Julio-Septiembre 1994

pp. 2-5

ANEXOS

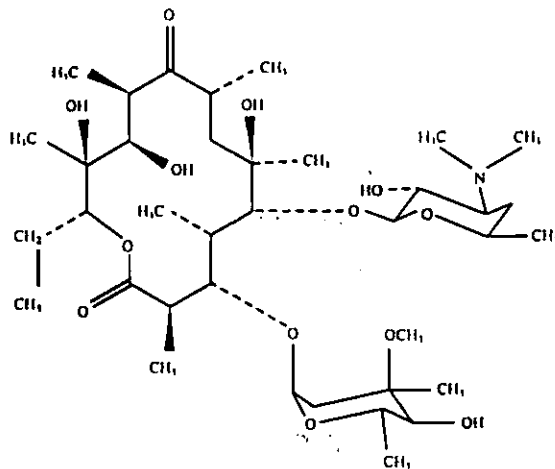
ERITROMICINA

La Eritromicina es uno de los antibióticos macrólidos que llevan dicho nombre por que contienen un anillo de lactona multilateral, al cual está unido uno o más desoxiazucares. Contiene no menos de 870 unidades internacionales por mg, calculado en relación con la sustancia anhidra.

Fórmula Molecular: $C_{37}H_{67}NO_{13}$

Masa Molecular Relativa: 733.90

Estructura Química:



Nombre Químico: $[3R-(3R', 4S', 5S', 6R', 7R', 9R', 11R', 12R', 13S', 14R')]-4$
-[[2,6-Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-a-L-ribo-hexapiranosil]oxi]-14-etil-7,
12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetil-amino)
-B-D-xilo-hexopiranosil]oxi] oxaciclotetradecano-2,10-diona.

Descripción: Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillento, inodoro o casi inodoro, ligeramente higroscópico.

Solubilidad: Soluble en mil partes de agua, pero menos soluble en agua caliente, fácilmente soluble en etanol (~ 750g/l)SR, éter R y cloroformo R.

Categoría: Medicamento antibacteriano.

Rotación Específica: Entre -71° y -78° determinada después de 30 minutos.

PH: Entre 8 y 10.5 en metano y agua de solución preparada para diluirla un volumen de metanol que contenga 40mg por ml con 19 volúmenes de agua.

Conservación: En un recipiente muy cerrado protegido de la luz.

Información farmacológica

Se descubrió en 1952, su espectro antibacteriano similar a la de la Benzilpenicilina, aunque también son activos contra M.O. tales como Legionella, Pnumophilla, Mycoplasma pneumoniacal y algunas Rickettsias y Clamidias.

Ventajas

Bajo costo/beneficio frasco de 60ml C\$17.00.

Ha sido utilizado en una amplia variedad de infecciones tanto en adultos como en niños.

Desventajas

Mayor tolerancia gástrica y algunos casos de Hepatitis colestática en adultos, cuando es administrada en forma de estolato.

Es inestable en condiciones ácidas, se descompone en dos compuestos sin ninguna actividad, antibacteriana, debe ser administrada a través de presentación de microgránulos entéricos, que se disuelven a nivel del duodeno, o en forma de esteres que son más estables en medio ácido.

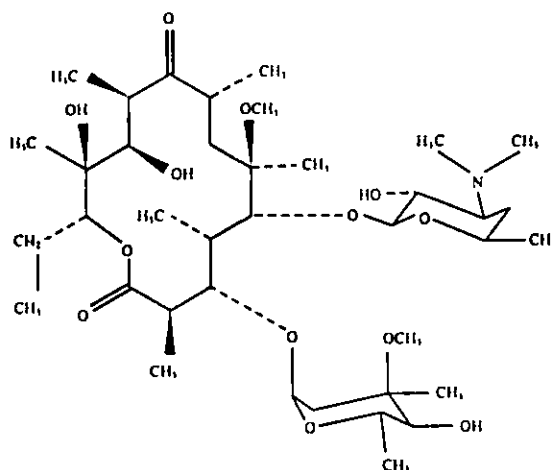
CLARITROMICINA

La Claritromicina difiere de la Eritromicina únicamente en la metilación del glucosidoxilo en posición 6. Contiene no menos de 960ug y no más de 1040ug de Claritromicina por mg calculado en base a la sustancia anhidra.

Formula Molecular: $C_{38}H_{69}NO_{13}$

Masa Molecular Relativa: 747.97

Estructura Química:



Rotación Específica: Entre -89 y -95° ($T=20^{\circ}$).

PH: Entre 7.5 y 10 determinado en uno en quinientos suspensión de una mezcla de agua y metanol (19:1).

Agua: No más del 2%

Residuo de Inición: No más de 0.3%

Información farmacológica

Activa sobre *S. Pyogenes* igual actividad sobre *S. pneumoniae* y sobre otros respiratorios como *Moraxella Catarralis* (antes *Brahmella*), ocho veces más activa sobre *Legionella Pneumophyla Chlamydia trachomatis*, frente a anaerobio tiene igual actividad que la Eritromicina.

Frente a *Haemophilus* sp. Sucede un fenómeno interesante, pues la Claritromicina *in vitro* tiene la mitad de la actividad que la Eritromicina, pero *in vivo*, su metabolismo origina la formación de un producto intermediario, la 14-hidroclaritromicina que tiene actividad antibiótica similar a la Eritromicina, la presencia de Claritromicina y su metabolito, *in vitro* tienen un efecto aditivo y sinérgico que le confieren una mayor actividad contra *Haemophilus* en relación a la Eritromicina.

Claritromicina produce el efecto postantibiótico (EPA), frente a *S. aureus* y *S. epidermidis* 3 veces más prolongado que la Eritromicina. Excelente actividad bactericida sobre *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*.

Mejor biodisponibilidad oral, los alimentos no alteran su absorción, estable a la acidez gástrica. Función renal normal; $V_{1/2} = 5-7h$ dosis de 500mg. Función renal deteriorada; $V_{1/2} = 7.7 - 14h$. Aclaramiento de creatinina; 30 a 80ml/mint. $V_{1/2} = 12-32h$ con aclaramiento de 30 ml/mint. Función hepática alterada disminuye la formación de su metabolito 14 hidroxíclaritromicina lo que condiciona que solamente la eliminación sea más rápida. Ajustar dosis.

Concentración tisular 1.6mg/kg con dosis de 250mg (el doble de la concentración sérica), en pulmones 8.8mg/lt, comparada con 1.7mg/li en suero. Estas concentraciones exceden los CIMS de casi todos los agentes bacterianos de neumonía extrahospitalaria.

Concentración intracelular en neutrófilos alveolares a veces mayor que a nivel extracelular.

Usos: Infecciones en piel, senos paranasales, oído medio y tracto respiratorio superior con dosis de 250 y/o 500mg. BID 7 - 14 días.

AZITROMICINA

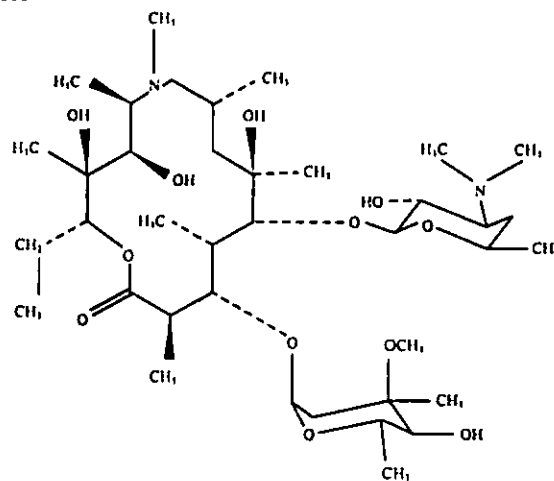
La Azitromicina se diferencia de la Eritromicina por la adición de un átomo de nitrógeno metil sustituido en el anillo de lactona.

Contiene el equivalente de no menos de 945ug y no más de 1030ug de Azitromicina por mg calculado en base a la sustancia anhidra.

Formula Molecular: $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

Masa Molecular Relativa: 749

Estructura Química:



Rotación Específica: Entre -45 y -49°

PH: Entre 9 y 11 en una mezcla de metanol-agua (1:1) conteniendo 2mg por ml por disolución y solución en metanol conteniendo 4mg/ml.

Agua: Entre 4 y 5%

Residuo de Inición: No más de 0.3%

Efectos farmacológicos

Menos activa frente a *Streptococcus* sp, pero lo es más frente a *H. Influenzas*, *Moraxella*, *Mycoplasma* ep. y *legionella*, además de ser activa con *Toxoplasma gondii*, tiene excelente penetración a los macrofagos y leucocitos polimorfonucleares y su larga vida media, permite una administración de una dosis por 5 días.

Concentración de Azitromicina en tejido, líquido, saliva, pulmones, amígdalas, estómago, útero, ovarios, trompas de falopio, la cervíz y la próstata se caracteriza por ser desde 10–150 veces más alta que la concentración plasmática. Dosis de 500mg primer día y 250mg cada 12 horas por 4 días, ha resultado similar al tratamiento con penicilina y faringitis.

Los problemas más frecuentes con Azitromicina son digestivos (10%) también se manifiesta cefaleas, mareos, elevación reversora asintomática de transaminasas y algún caso de neutropenia.

Alimentos reducen la absorción un 50% por lo que se debe administrar 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta o de tomar antiácidos.

Fármaco de primera elección en el tratamiento de uretritis, cervicitis, conjuntivitis o la prostatitis, excepto el linfogranuloma venereo, causado por *Chlamydia trachomatis*, en dosis única de 1g por vía oral.

Se recomienda como alternativa de primera elección en tratamiento de Chancro, en dosis única de 1g vía oral.

TABLA I

Método	Promedio de Recobro	CV%
Cromatográficos	98-102%	≤ 2%
Titrimétricas	98-102%	≤ 2%
Químicos y Espetrofotometro	97-103%	≤ 3%
Microbiológicos	95-105%	≤ 5%

TABLA II: DESCRIPCIÓN DE REACTIVOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS

Principios Activos	Peso Molecular (g)	Agente Valorante/Solvente	Cantidad Pesada (mg)	(N) Normalidad
Esterato de Eritromicina	1018.43	HClO ₄ / CH ₃ COOH	60	0.1
			100	
			120	
Claritromicina	747.97	HClO ₄ / CH ₃ COOH	60	0.1
			100	
			120	
Azitromicina	749	HClO ₄ / CH ₃ COOH	60	0.1
			100	
			120	

TABLA III: SISTEMAS PARA TITULACIONES NO ACUOSAS

Tipo de Solvente	De Carácter Acido (Titulación de Bases y sus Sales)	Relativamente Neutro (Titulación Diferencial de Bases)	De Carácter Básico (Titulación de Acidos)	Relativamente Neutro (Titulación Diferencial de Acidos)
Disolvente (1)	Acido Acético glacial Anhídrido Acético Acido Fórmico Acido Propiónico Cloruro de Sulfurilo	Acetonitrilo Alcoholes Cloroformo Benceno Clorobenceno Acetato de Etilo Dioxano	Dimetilformamida N-Butilamina Piridina Etilendiamina Morfolina	Acetona Acetonitrilo Metiletilcetona Metilisobutil-cetona Alcohol-terbutílico
Indicadores	Cristal Violeta Rojo de Metilo Rojo Quinaldina Verde malaquita Azul de Timol p-Naftolbenceina	Rojo de Metilo Anaranjado de Metilo p-Naftolbenceina	Azul de Timol Violeta Azo Timo-Ftaleina Rojo-Quinaldina O-Nitroanilina p-Hidroxiazobenceno	Violeta Azo Azul de Bromotinol P-Hidroxiazobenceno Azul de Timol
Electrodos	Vidrio/Calomel Vidrio/Plata-Cloruro de Plata Mercurio-Acetato Mercuríco	Vidrio/Calomel Calomel/Plata-Cloruro de Plata	Antimonio/Calomel Antimonio/Vidrio Antimonio/Antimonio (2) Platino/Calomel Vidrio/Calomel	Antimonio/Calomel Vidrio/Calomel Vidrio/Platino (2)

1. Los disolventes relativamente neutros de baja dieléctrica, tales como benceno, cloroformo o dioxano, pueden emplearse junto con algún disolvente de carácter ácido o básico, a fin de aumentar la sensibilidad del punto de la titulación.

2. En la solución titulante (2).

TABLA IV: CANTIDAD ADICIONADA vs CANTIDAD RECUPERADA. CÁLCULOS PRELIMINARES Y FINALES

Compuesto	$\sum X$	$\sum Y$	$\sum XY$	$\sum X^2$	$\sum Y^2$	m	b	r	r^2
Eritromicina	840	843.72	84439.2	84,000	84881.456	1.064	-1.120	1	1
Claritromicina	840	848.19	84953.4	84,000	85920.7587	1.0337	-2.240	0.9999	0.9999
Azitromicina	840	839.25	839.25	84,000	83850.3009	0.99910	0.0006	1	1

TABLA V: PORCIENTO RECUPERADO. CALCULOS PRELIMINARES Y FINALES

Compuesto	$\sum R$	$\sum R^2$	$\bar{R}\%$	DE	CV%
Eritromicina	903.03	91618.4099	100.3366	0.4008	0.3994
Claritromicina	906.9	91390.7214	100.76	0.7886	0.7826
Azitromicina	899.13	89826.1179	99.903	0.0591	0.0592

