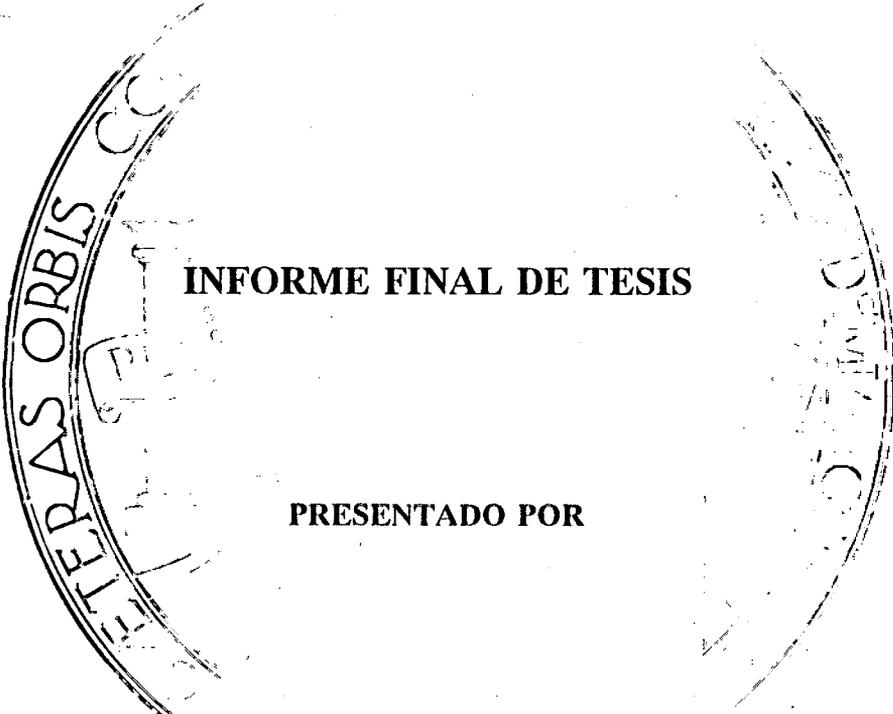


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**CUANTIFICACION DE CLORMEZANONA Y
DIPIRONA COMBINADOS EN UNA MISMA FORMA
FARMACEUTICA**



INFORME FINAL DE TESIS

PRESENTADO POR

RUTH ORALIA GARCIA MARROQUIN

PARA OPTAR AL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO

Guatemala, octubre de 1996

Dk
06
T(1723)

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
SECRETARIO	Lic. Oscar Federico Nave Herrera
VOCAL I	Lic. Miguel Angel Herrera Gálvez
VOCAL II	Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
VOCAL III	Lic. Rodrigo Herrera San José
VOCAL IV	Br. Ana María Rodas Cardona
VOCAL V	Br. Hayro Oswaldo García García

DEDICATORIA

A DIOS

A MIS PADRES: Juan Tomás García Barrientos
Nélida Ruth Marroquín de García

A MI HIJO: Carlos Gabriel

A MIS HERMANOS: Mercedes Ofelia, Juan Tomás
Nélida Elena y Ada Lizbeth

A MIS SOBRINOS: Juanito, Victor, Julita, Claudita y
Phillip

A MIS CUÑADOS: Claudio Obregón y Werner Raithmayr

A MIS AMIGOS: Verónica Marroquín de Nuñez,
Ing. Rodolfo Lainfiesta, Luis Medrano,
Wilfredo Hernandez, Claudia Abularach y
Rolando Santizo.

AGRADECIMIENTO

- A La Universidad de San Carlos de Guatemala
- A La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
- A La Escuela de Química Farmacéutica
- A El Departamento de Análisis Aplicado
- A El Lic. Luis Fernando Girón R.
- A El Dr. Rubén Velasquez M.

INDICE

	CONTENIDO	PAG
1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCION.....	3
3.	ANTECEDENTES.....	4
4.	JUSTIFICACION.....	8
5.	OBJETIVOS.....	9
6.	HIPOTESIS.....	10
7.	MATERIALES Y METODOS.....	11
8.	RESULTADOS.....	17
9.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	24
10.	CONCLUSIONES.....	26
11.	RECOMENDACIONES.....	27
12.	REFERENCIAS.....	28
13.	ANEXOS.....	31

1. RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó con el fin de establecer una técnica de análisis para cuantificar clormezánona y dipirona al estar asociados en una misma forma farmacéutica (comprimidos).

Se cuantificaron diferentes concentraciones de ambos compuestos y para analizar estadísticamente los resultados se aplicó un diseño estadístico de validación de métodos analíticos propuesto por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXIII) (1) mediante el cual se evaluó la linealidad, sensibilidad, límites mínimos de detección y cuantificación, precisión y exactitud del método.

Los resultados indican que para ambos compuestos la técnica de análisis presenta una tendencia lineal y alta sensibilidad.

Fue posible determinar los valores mínimos de detección y para ambos compuestos la respuesta fue diferente a los dos blancos de referencia evaluados. Así mismo se analizaron valores mínimos cuantificables.

Se evaluó la precisión en base a la repetibilidad luego de analizar como mínimo 10 veces cada muestra. Con los datos obtenidos se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación siendo este último la medida de repetibilidad y para ambos compuestos no fue mayor que el coeficiente preestablecido del 2%.

Finalmente se determinó la exactitud del método en base al porcentaje de recuperación del analito y la relación lineal entre la concentración detectada y la concentración encontrada del analito. Con los porcentajes de recuperación obtenidos se calculó el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación el cual representa la exactitud del método; para ambos compuestos dicho valor, fue menor que el establecido de 2%.

De acuerdo a los resultados obtenidos y al análisis estadístico de la validación de los mismos, es posible concluir que el método propuesto resulta ser preciso y confiable, por lo tanto puede aplicarse para el análisis de comprimidos de la asociación clorvezanona-dipirona.

2. INTRODUCCION

En la actualidad los farmacéuticos contribuyen con el campo de la química de medicamentos al descubrir y aislar sustancias de uso terapéutico; de igual manera, en el desarrollo de métodos de análisis para su identificación y cuantificación en distintas formas farmacéuticas.

Esta investigación tiene como objetivo proponer una metodología de análisis útil para cuantificar cloromezanona y dipirona al estar asociados en una misma forma farmacéutica (comprimidos).

La metodología de análisis que se presenta utiliza inicialmente una separación de los principios activos por sus características de solubilidad; luego se cuantifican a través de espectrofotometría ultra violeta (UV) debiéndose realizar un estudio estadístico de los resultado obtenidos, para fundamentar la validez y confiabilidad del método propuesto.

La cloromezanona que se clasifica como relajante muscular, se utiliza asociada con analgésicos, en este caso dipirona, para la terapia física y el alivio del malestar agudo asociado al dolor músculo esquelético.

En la actualidad existen algunas marcas registradas de la combinación cloromezanona y dipirona, no así información bibliográfica de una forma de cuantificación para dichos compuestos al estar combinados.

3. ANTECEDENTES

La clormezanona es un compuesto de sustitución de la metatiazona; fue descrito por primera vez en 1968 como un fármaco con propiedades ansiolíticas y acción músculo relajante central y periférica (2,3).

En 1967 McChesney et al., presentaron un estudio sobre el metabolismo en animales de laboratorio y personas voluntarias sanas. Midieron niveles plasmáticos mediante un método de análisis colorimétrico y cuantificación espectrofotométrica (4).

Hakusui et al., en 1978 determinaron la biotransformación de clormezanona e identificaron seis metabolitos activos después de administrar una dosis oral en ratas y ratones. Se investigó el efecto de combinar clormezanona y aspirina en un mismo preparado farmacéutico y los resultados indicaron que: tanto en ratas como en ratones, la aspirina no ejerce ningún efecto con relación a la biotransformación de la clormezanona a sus metabolitos activos. Los análisis se realizaron a través de cromatografía en columna y cromatografía radio-gas la cual consiste en un cromatógrafo radio-gas equipado con un detector de llama de ionización y un radio detector marca Shimadzu LSG W22 (5).

En 1980 Kristinson et al., analizaron con mayor precisión los porcentajes de clormezanona en plasma para determinar niveles tóxicos mediante un método por cromatografía en columna y espectrofotometría ultravioleta (6).

Ohya et al., en 1980 determinaron las concentraciones plasmáticas de cloromezanona al producir un derivado, el p-clorobenzaldehído el cual fue posible cuantificar a través de cromatografía líquida de gases con detector de captura de electrones (7).

Otro estudio fue presentado por Koppel et al., en 1986. Lograron identificar en plasma seis metabolitos como producto del metabolismo de cloromezanona; para el efecto realizaron los análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (8).

En 1990 se presentó un estudio de farmacocinética de cloromezanona en plasma. Por medio de análisis con cromatografía de alto rendimiento se obtuvieron concentraciones plasmáticas de 4.62 mg/L (9).

La dipirona se clasifica como un derivado de la pirazolona con acción analgésica, antipirética y antitinflamatorio no esteroideo (10).

En 1982 N.H. Eddine et al., presentaron una metodología de análisis para aplicar en estudios de estabilidad de dipirona mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (11).

En 1983 se presentó un estudio de farmacocinética de dipirona en suero y orina. Se determinaron cuatro metabolitos activos: (metil-aminoantipirina, aminoantipirina, 4-4-acetilaminoantipirina y 4-formilaminoantipirina) a través

de una técnica por cromatografía en capa fina y posterior análisis espectrofotométrico (12).

Asmardi et al., en 1983 a través de un método por cromatografía líquida de alto rendimiento determinaron los metabolitos de dipirona en fluidos biológicos (13).

Otro estudio fue presentado en 1984 por Zylber et al., en el cual determinaron de manera simultánea los metabolitos de dipirona en plasma a través de cromatografía líquida de alto rendimiento (14).

En 1985 se presentó un estudio para cuantificar dipirona y paracetamol en preparados farmacéuticos mediante análisis titrimétrico con hexacianoferrato de potasio III en medio ácido (15).

Un método simple, rápido y sensible por cromatografía líquida de alto rendimiento fue presentado en 1989 para la determinación de los principales metabolitos de dipirona en plasma y orina (16).

La Farmacopea Japonesa en su décimo segunda edición presenta un método para determinar el contenido de nitrógeno y otro método para cuantificar azufre en materia prima de clormezanona. Para la cuantificación de clormezanona en comprimidos, dicha Farmacopea propone un método por medio de espectrofotometría ultra violeta. (ver Anexo No.2) (17).

La Farmacopea Helvética en su séptima edición presenta un método de dosificación de dipirona mediante una valoración iodométrica (ver anexo No. 4) (18).

3. JUSTIFICACION

Existen en el campo farmacéutico diferentes marcas registradas de comprimidos de cloromezanona y dipirona como mezclas a dosis fijas. En términos farmacopéicos oficiales, no se incluye una metodología de análisis para su cuantificación al estar asociados.

Al presentar esta investigación se propuso una metodología de extracción solvente-solvente de acuerdo a las solubilidades de cada uno de los compuestos y posteriormente se cuantificaron mediante espectrofotometría ultra violeta por lo que se consideró necesario validar el procedimiento de análisis, de acuerdo a las especificaciones indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXIII) (1).

Asimismo, el desarrollo y validación de métodos de análisis para fórmulas y formas farmacéuticas es una actividad dentro del área de tecnología farmacéutica, que debe ser estudiada.

5. OBJETIVOS

5.1. General

Contribuir por medio de la investigación, al establecimiento de métodos de análisis confiables para el control de calidad de medicamentos.

5.2. Específicos

5.2.1. Presentar una metodología de análisis para cuantificar cloromezanona y dipirona al estar combinados en una misma forma farmacéutica, comprimidos.

5.2.2. Validar la metodología de análisis propuesta.

6. HIPOTESIS

La metodología de análisis propuesta para cuantificar las concentraciones de clormezanona y dipirona combinados en una misma forma farmacéutica, cumple con los requerimientos de linealidad, sensibilidad, límite de detección, límite de cuantificación, precisión y exactitud establecidos en la Farmacopea Oficial (USP XXIII) (1) para la validación de una nueva metodología de análisis.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1. Universo de trabajo

Método propuesto para la cuantificación de cloromezanona y dipirona al estar combinados en una misma forma farmacéutica, comprimidos.

7.2. Medios

7.2.1. Recursos Humanos

Autora: Ruth Oralia García Marroquín

Asesor: Lic. Luis Fernando Girón R.

7.2.2. Recursos Materiales

7.2.2.1. Equipo de laboratorio

Balanza analítica

Ampollas de separación

Pipetas volumétricas

Balones aforados

Horno con presión controlada

Espectrofotómetro ultravioleta

7.2.2.2. Reactivos

Metanol

Cloroformo

Acido clorhídrico 0.5 N

Sulfato de sodio anhidro

7.2.2.3. Estándares de referencia y excipientes

Estandar de referencia de dipirona (100.00%)

Estandar de referencia de cloromezanona (100.00%)

Alcohol desnaturalizado

Talco USP

Polivinilpirrolidona

7.3. Procedimiento

7.3.1. Preparación de la solución patrón

Pesar exactamente 50.0 mg de dipirona y 10.0 mg de cloromezanona y cada uno de los excipientes en las cantidades necesarias para hacer 1/5 de comprimido (ver anexo No. 5). Transferir cuantitativamente a un balón aforado de 50.0 mL, disolver con 25 mL de metanol y llevar a volumen con ácido clorhídrico 0.5N.

7.3.2. Análisis de Cloromezanona

Transferir cuantitativamente a una ampolla de separación una alícuota de 10 mL de la solución patrón, agregar 10 mL de cloroformo y agitar suavemente durante 5 minutos; transferir el extracto clorofórmico a un balón aforado

filtrar previamente a través de sulfato de sodio anhidro (no descartar la fase acuosa). Repetir la extracción dos veces más con 10 mL de cloroformo cada vez. En el balón de 50 mL combinar los extractos clorofórmicos y llevar a volumen con cloroformo. Transferir una alícuota de 2 mL a un beaker de 50 mL y evaporar a sequedad a 35°C en un horno al vacío. Redisolver el residuo con metanol y transferir cuantitativamente a un balón aforado de 10 mL; llevar a volumen con metanol (solución A).

Preparar una solución estándar de referencia conteniendo 0.08mg/L de clormezanona (solución B). Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 228 nm. Usar metanol como blanco de referencia.

Calcular la cantidad en mg de clormezanona en la alícuota analizada por la fórmula $1.25 \times C_x (A_a / A_b)$, en donde C es la concentración en mg/mL de clormezanona estándar de referencia y A_a y A_b son las absorbancias de la solución de comprimidos y solución estándar de referencia, respectivamente.

7.3.3. Análisis de dipirona

Transferir exactamente 1 mL de la solución acuosa obtenida en el inciso 7.3.1. a un balón aforado de 100 mL y llevar a volumen con agua destilada (solución C).

Preparar una solución estándar de referencia conteniendo 0.01 mg/mL de dipirona (solución D). Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 254nm. Usar agua destilada como blanco de referencia.

Calcular la cantidad en mg de dipirona en la alícuota analizada por la fórmula $1xCx(Ac/Ad)$ en donde C es la concentración de dipirona estándar de referencia en mg/mL y Ac y Ad son las absorbancias de la solución de la muestra de comprimidos y la solución estándar de referencia, respectivamente.

7.4.. Análisis Estadístico.

La metodología de análisis propuesta se analizó mediante un estudio de validación de métodos analíticos, por medio del cual se determinaron los siguientes parámetros: linealidad, sensibilidad, límite de detección, límite de cuantificación, precisión en base a la repetibilidad y la exactitud del método.

Linealidad: Se asignó un rango farmacopéico para aprobación de comprimidos de 90.0%-110.0%. Se analizaron por quintuplicado tres concentraciones en la región abajo del contenido exacto de las sustancias en los comprimidos, cinco concentraciones en la región media y por quintuplicado tres concentraciones en la región alta. La ecuación de la curva $y=a+bx$ se calculó por regresión lineal.

Sensibilidad: Con los datos obtenidos al evaluar la linealidad de la metodología de análisis se determinó la varianza de la pendiente (b) la cual indica la sensibilidad del método.

Límite de detección: Se evaluó 10 veces el blanco de referencia y 10 veces la concentración mínima detectable. Por medio de una t de student se demostró que la respuesta mínima detectable es diferente a la respuesta del blanco de referencia.

Límite de cuantificación: Con los datos obtenidos al determinar el límite de detección mínimo, se determinó el límite de cuantificación. Se evaluaron 10 veces una misma concentración mínima cuantificable y se calculó el promedio y la desviación estándar.

Precisión: Se calculó de acuerdo a la repetibilidad de la metodología de análisis. Con los datos obtenidos en el rango de linealidad se determinó el perfil de precisión con un valor máximo

tolerable preestablecido del coeficiente de variación del 2%. Se analizaron 10 veces cada muestra cuya concentración se encontró en el rango del perfil de precisión y se determinó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación que no debió ser mayor que el coeficiente preestablecido.

Exactitud: Con los datos obtenidos al evaluar la metodología de análisis, se calculó la exactitud del método de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de recuperación} = Ce/Cp \times 100\%$$

en donde:

Ce=cantidad encontrada

Cp=cantidad preparada o adicionada

Con los porcentajes de recuperación obtenidos, se determinó la exactitud, la media con un intervalo de confianza del 95%, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Con los mismos datos se calculó la ecuación que relaciona la cantidad de analito presente en el estándar o cantidad adicionada (x) y la cantidad del analito reportada o detectada por el método (y) por medio de un análisis de regresión lineal.

8. RESULTADOS

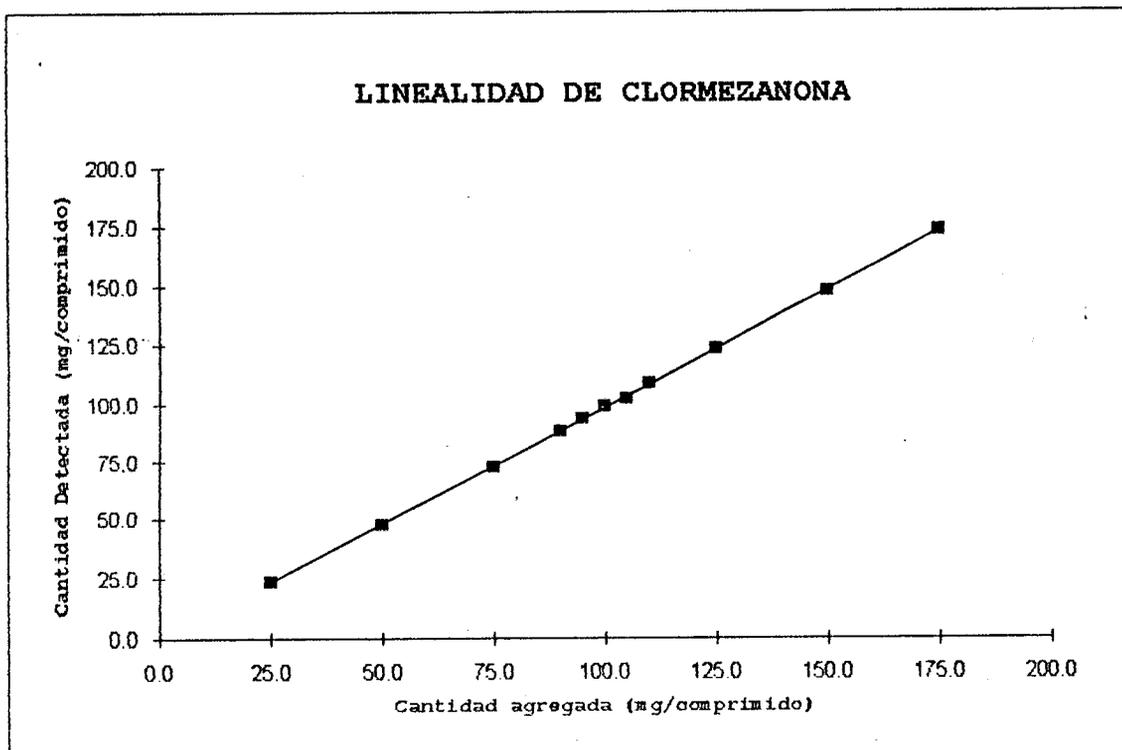
Linealidad y Sensibilidad: Se evaluaron los resultados obtenidos de la determinación cuantitativa de clormezanona los cuales se presentan en el Cuadro No.1, se calculó por regresión lineal la ecuación de la curva $y=a+bx$. Se obtuvieron valores del intercepto de y $(a)=-0.6918$ y el valor de la pendiente $(b)=1.0005$. Como puede observarse en la Gráfica No.1, existe relación lineal con un valor de $r^2=0.99898$.

De igual manera, con los resultados obtenidos al analizar la dipirona y que se presentan en el cuadro No.2 se calculó por regresión lineal la ecuación de la curva $y=a+bx$. Se obtuvieron valores del intercepto de y $(a)=9.5857$ y el valor de la pendiente $(b)=0.9834$. En la Gráfica No. 2 observamos que para los valores de dipirona también existe relación lineal con un valor de $r^2=0.9515$

Relacionada directamente a la linealidad se determinó la sensibilidad del método; los valores presentados anteriormente de la pendiente $(b)=1.0005$ con una varianza igual a 0.9990 para clormezanona y $(b)=0.9834$ con una varianza igual a 0.9508 para dipirona, indican la alta sensibilidad del método con un valor de t de student calculado para clormezanona igual a 276.695 y para dipirona 39.100.

Absorbancia Standar Ref. 228 nm	Absorbancia Muestra 228 nm	Cantidad Agregada mg/comprimido	Cantidad Promedio Detectada mg/comprimido
0.126	0.123	25.0000	24.3254
0.246	0.241	50.0000	48.9430
0.365	0.361	75.0000	74.1370
0.437	0.436	90.0000	89.7116
0.467	0.466	95.0000	94.8169
0.487	0.486	100.0000	99.7743
0.591	0.494	105.0000	103.0818
0.538	0.538	110.0000	109.8978
0.635	0.631	125.0000	124.1732
0.765	0.759	150.0000	148.9019
0.890	0.887	175.0000	174.4888

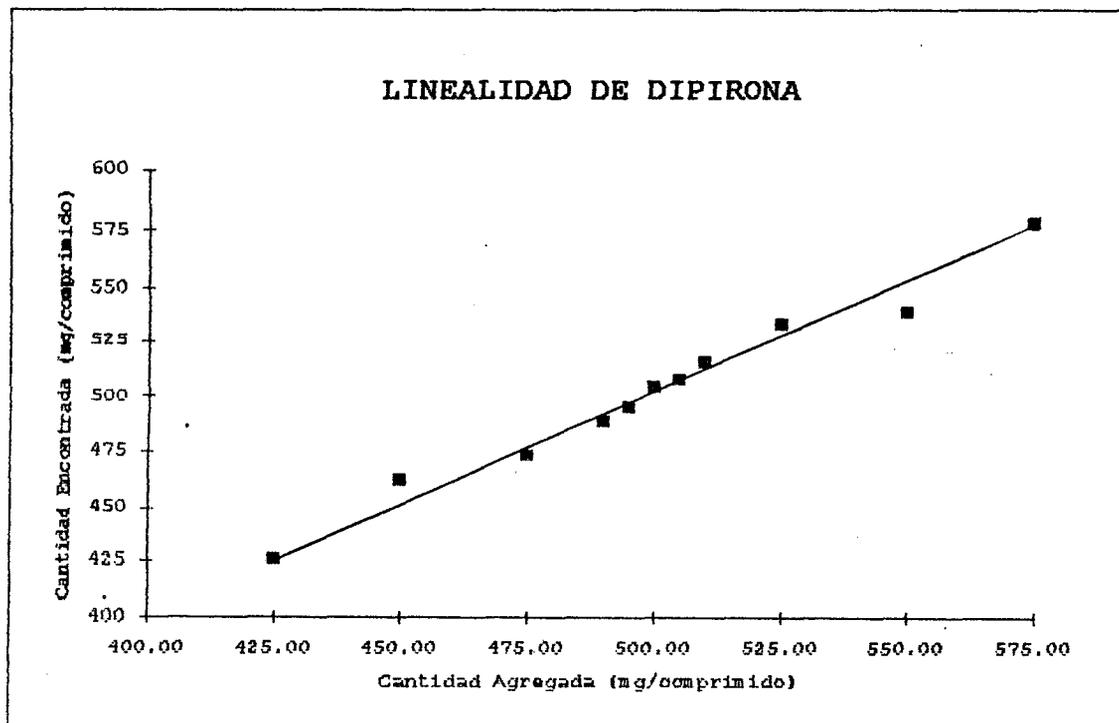
CUADRO No.1. DATOS Y RESULTADOS OBTENIDOS PARA DETERMINAR LA LINEALIDAD Y SENSIBILIDAD DE CLORMEZANONA.



GRAFICA No.1. LINEALIDAD DE CLORMEZANONA

Absorbancia Standar Ref. 254 nm	Absorbancia Muestra 254 nm	Cantidad Agregada mg/comprimido	Cantidad Promedio Detectada mg/comprimido
0.193	0.192	425.0000	423.6787
0.200	0.205	450.0000	460.8000
0.209	0.208	475.0000	471.8182
0.218	0.217	490.0000	487.3033
0.221	0.221	495.0000	494.3280
0.224	0.226	500.0000	503.7946
0.230	0.231	505.0000	506.9761
0.231	0.232	510.0000	514.8571
0.237	0.241	525.0000	532.9746
0.255	0.250	550.0000	538.3529
0.260	0.262	575.0000	575.1808

CUADRO No.2. DATOS Y RESULTADOS OBTENIDOS PARA DETERMINAR LA LINEALIDAD Y SENSIBILIDAD DE DIPIRONA.



GRAFICA No.2. LINEALIDAD DE DIPIRONA.

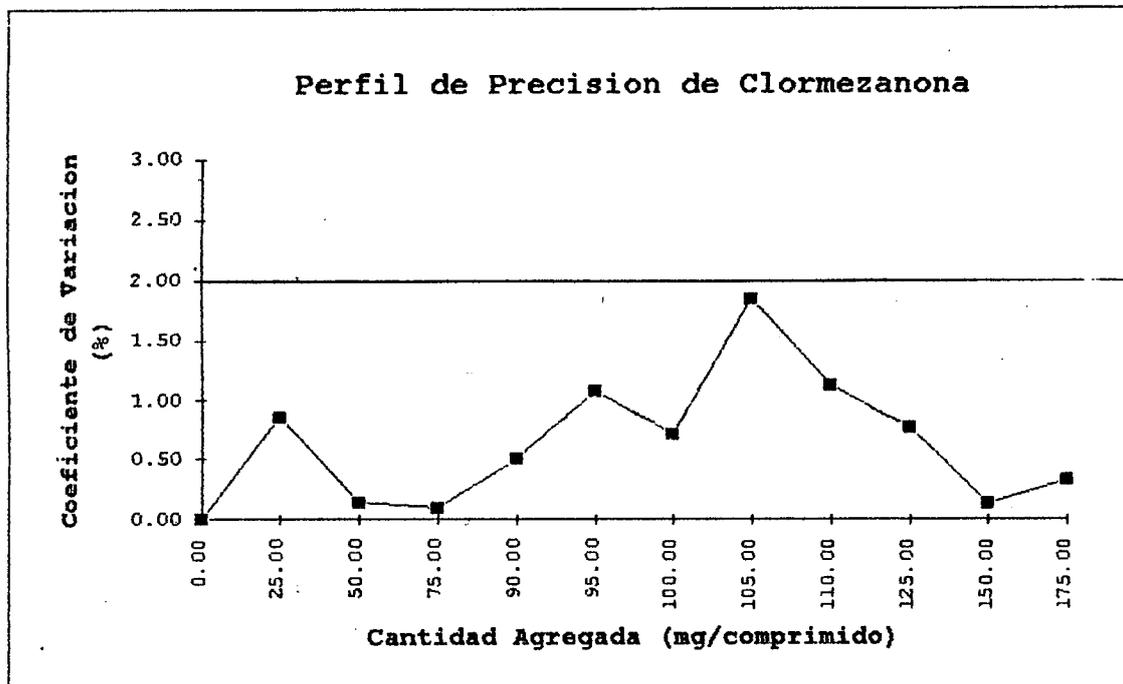
Limite de detección: Las lecturas que se obtuvieron al evaluar los blancos de referencia, agua y metanol, fueron igual a cero. Se diluyeron los estándares de referencia hasta no obtener lecturas en el espectrofotómetro, Para cloromezanona se obtuvo la última lectura detectable a una absorbancia de 0.075nm correspondiendo a una concentración de 0.001mg/mL. Para dipirona la concentración mínima detectable se obtuvo a 0.070 nm de absorbancia correspondiendo a una concentración de 0.003mg/mL.

Concentración mínima cuantificable: Para cloromezanona se obtuvo una media del valor mínimo cuantificable de 0.001 mg/mL correspondiendo a una absorbancia de 0.075nm. La desviación estándar fue de 0.0007099. Para dipirona se obtuvo una media igual del valor mínimo cuantificable igual a 0.0034mg/mL correspondiendo a una absorbancia de 0.070 nm. La desviación estándar fue de 0.000843274.

Precisión: En las Gráficas No.3 y No.4 se presenta el perfil de precisión para cada uno de los compuestos analizados. Para los datos comprendidos entre los rangos de 90.0 - 110.0 de cloromezanona y 490.0 - 510.0 de dipirona, el coeficiente de variación fue menor del 2.0% (ver cuadros de resultados No.3 y No. 4)

Concentracion agregada mg/comprimido	Concentracion Promedio Detectada mg/comprimido	Desviacion estandar s	Coefficiente de Variacion CV<2%
25.0000	24.3254	0.2086	0.8578
50.0000	48.9430	0.0702	0.1435
75.0000	74.1370	0.0717	0.0968
90.0000	89.7116	0.4470	0.4970
95.0000	94.8169	1.0214	1.0772
100.0000	99.7743	0.7138	0.7154
105.0000	103.0818	1.8940	1.8374
110.0000	109.2824	1.2216	1.1179
125.0000	124.1732	0.9571	0.7708
150.0000	148.9019	0.2037	0.1368
175.0000	174.4908	0.5698	0.3266

CUADRO No.3. RESULTADOS OBTENIDOS PARA DETERMINAR LA PRECISION DE LA METODOLOGIA DE ANALISIS DE CLORMEZANONA.

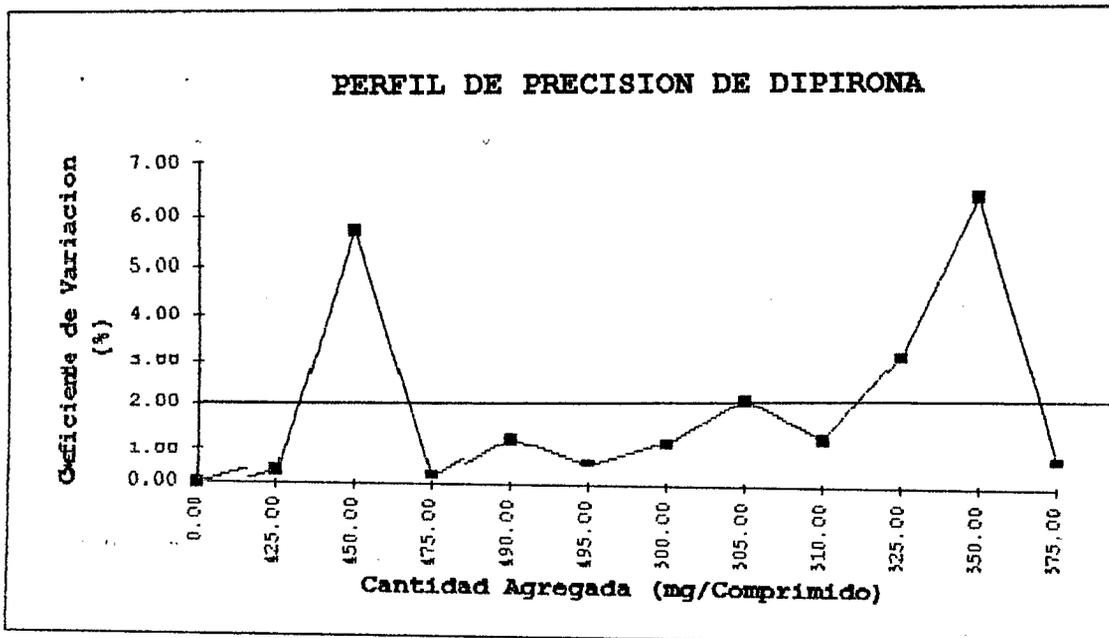


GRAFICA No. 3. Perfil de Precision de Clormezanona.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Concentracion agregada mg/comprimido	Concentracion Promedio Detectada mg/comprimido	Desviacion Estandar s	Coefficiente de Variacion CV < 2%
425.0000	423.6787	1.9696	0.4649
450.0000	460.8000	26.3250	5.7129
475.0000	471.8182	1.5497	0.3284
490.0000	487.3033	5.9747	1.2261
495.0000	494.3280	3.3473	0.6771
500.0000	503.7946	5.6714	1.1257
505.0000	506.9761	10.2698	2.0257
510.0000	514.8571	6.2272	1.2095
525.0000	532.9746	16.1932	3.0383
550.0000	538.3529	33.9599	6.3081
575.0000	575.1808	4.2360	0.7326

CUADRO No. 4. RESULTADOS OBTENIDOS PARA DETERMINAR LA PRECISION DE LA METODOLOGIA DE ANALISIS DE DIPIRONA.



GRAFICA No. 4. PERFIL DE PRECISION DE DIPIRONA.

Exactitud: El porcentaje de recuperación promedio para clormezanona fue de 99.50 % con un coeficiente de variación del 1.53 y una desviación estándar de 1.52.

Para dipirona el porcentaje de recuperación promedio fue de 100.3% con un valor del coeficiente de variación igual a 1.85 y una desviación estándar de 1.86.

Se calculó por regresión lineal la ecuación de la curva $y=a+bx$ obteniéndose los siguientes valores para clormezanona: $a=-0.6918$ y $b=1.0005$, siendo la varianza de la pendiente (b) igual a 0.999.

Para dipirona se obtuvieron valores del intercepto de $y(a)$ 9.58 y la pendiente $(b)=0.9834$ con una varianza de la pendiente (b) igual a 0.998.

9. DISCUSION DE RESULTADOS.

De acuerdo a los valores estadísticos calculados sobre la base de datos obtenida al cuantificar cloromezanona y dipirona como mezcla a dosis fija en comprimidos, se observa que la metodología de análisis se encuentra entre las especificaciones de aceptación evaluadas.

Existe relación lineal entre la concentración de la cantidad analizada y la respuesta de absorbancia obtenida para ambos compuestos al evaluar los rangos de 25.0-175.0 mg/comprimido para cloromezanona y 425.0-575.0 mg/comprimido para dipirona.

Se obtuvo un valor de la pendiente $b=1.0005$ para cloromezanona y $b=0.9834$ para dipirona con valores de t student calculada de 276.695 y 39.1 respectivamente lo cual indica que para ambos compuestos la metodología de análisis es sensible para los valores que se encuentren abajo o arriba de la región lineal del método.

La precisión o grado de concordancia entre los valores obtenidos y los estandares de referencia se evaluó en base a la repetibilidad mediante el cálculo del coeficiente de variación. Para cloromezanona el valor más alto calculado fue de 1.84%. Para dipirona el comportamiento de datos fue diferente y el valor más alto calculado fue del 2.02% el cual se encuentra en el límite de aceptación preestablecido del 2.00%.

Los valores mínimos detectables y cuantificables establecen que al haber variaciones en el peso promedio de comprimidos o fallas de fabricación, es posible detectar diferencias entre los blancos de referencia y los compuestos que se cuantifican, ya que es posible medir valores mínimos de concentración para ambos compuestos.

Al analizar y comparar los resultados obtenidos de sensibilidad, precisión y exactitud, los valores de aceptación para clormezanona se encuentran en un límite de confianza más alto que para dipirona. Esta variación entre uno y otro compuesto puede ser debido a que si se observan las gráficas espectrofotométricas de ambos compuestos (ver anexos 6 y 7) la gráfica de clormezanona presenta un pico característico y de mejor resolución a 228 nm contra la curva que exhibe la dipirona a 254 nm.

10. CONCLUSION

La técnica de análisis propuesta cumple con las especificaciones de linealidad, sensibilidad, límite de cuantificación, límite de detección, precisión y exactitud establecidos en la USP XXIII para la validación de una nueva metodología de análisis.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1. Realizar otros estudios para evaluar si la metodología de análisis propuesta puede aplicarse a las diferentes marcas de comprimidos de cloromezanona dipirona.
- 11.2. Que en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia se continúe con el desarrollo de técnicas de análisis para incentivar la investigación científica.
- 11.4. Evaluar la repetibilidad del método, en diferentes condiciones de trabajo tales como, analista, espectrofotómetro, reactivos, etc.
- 11.3. Evaluar la robustez del método propuesto. *

12. REFERENCIAS

1. United States Pharmacopeia. 23ava. ed. Pennsylvania: Mack Publishing Co. 1994. 1794p. (p.1710-12).
2. Drug Information for the Health Provider USP. 12th edition. The United States Pharmacopeial Convention. Editorial Staff, 1992. 2363p. (p.1363-4).
3. Basel Rc. Disposition on Toxic Drugs and Chemical in Man. 2da. ed. California: Biomedical Pbl, 1982. 765p. (p.151-52).
4. McChesney EW, et al. Metabolism of chlormezanone in man and laboratory animals. *Biochem Pharmacol* 1967;16:813-26.
5. Hakussui H, et al. Biotransformation of Chlormezanone, a muscle relaxing and tranquilizing agent: The effect of combinations with aspirin on this metabolic fate in rats and mice. *Xenobiotica* 1978;8:229-38.
6. Kristinson J. Toxicity of chlormezanone. *Bull Int Ass Forens. Toxicol* 1980;15(2):6-7.
7. Ohya K, et al. Sensitive and selective method for the determination of chlormezanone in plasma by electron capture gas chromatography. *J Chrom* 1980;221:67-74.

8. Koppel H, et al. A metabolism of chlormezanone in man. Drug Res 1986;36(2):116-18.
9. Gautier V, et al. Pharmacocinetique de la chlormezanone chez le volontaire sain. Therapie 1990;45(4):315-19.
10. Litter M. Farmacologia. 7a. ed. Buenos Aires:Editorial El Ateneo, 1986. 1872p. (p.136-42).
11. Eddine Nh, et al. Stability indicating assay for dipirone Part II. Separation and cuantitative determination of dypirone and its degradation products by HPLC. Analyst 1982 Jan; 107(1270):67-70.
12. Sistovaris N, et al. Thin Layer Chromatographic determination on major metamizole metabolites in serum and urine. J Chrom 1983;(274)289-298.
13. Asmardi G, et al. High performance liquid chromatography of dipirone and its active metabolite in biological fluids. J Chrom 1983;(277):183-189.
14. Zilber E, et al. Simultaneous determination of dypirone metabolites in plasma by high performance liquid chromatography. J Chrom 1984;(305):477-84.
15. Mahendra K, et al. Titrimetric determination of dipyrone and paracetamol with potassium hexacianoferrate III in acidicum medium. Analyst, 1985;(110):735-37.

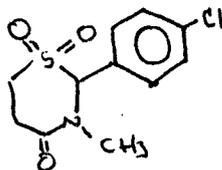
16. Damm D. Simultaneous determination of the main metabolites of dipyrone by high pressure liquid chromatography. *Arzneimittelforschung*, 1989 Nov;39(11):1425-7.
17. The Pharmacopeia of Japan. 11th ed. The society off Japanese Pharmacopeia 1986. xvi + 1570p. (p.153-154, 163).
18. Pharmacopeia Helvetica. 7th. Edition Francaise and Supplements. 1990.
19. Gennaro Ar, ed. Farmacia de Remington. 17ava ed. Marino A, Guerrero L, trad. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. Vols 2, Vol 1, 1989. 2723p. (p.173-175).
20. Index Merck. 1a. ed. N.Y. U.S.A.: Merck & Co. Inc. Rahway N.Y. 1989. 1606p. (p.325-529).
21. Martindale L. The Extra Pharmacopeia, 29th ed. The Pharmaceutical Press. London 1989. p(722).
22. Official Methods of Analysis. 15th ed. Edited by Kenneth Hewich, U.S.A. Vols. 2, Vol. 1, 1990. 1298p. (p557-58).
23. Diccionario de Especialidades Farmaceuticas (PLM). 35ava. ed. Mexicana, 1989. Ed. PLM., S.A. de C.V. México. 1115p. (p.113,648-49).

13. ANEXOS

ANEXO No.1

ESPECIFICACIONES DE LA CLORMEZANONA

1. QUIMICA



NOMBRE QUIMICO: 2-(4-Chlorophenyl)-3-methylperhydro-1,3-thiazin-4-one-1,1-dioxide

FORMULA MOLECULAR: $C_{11}H_{12}ClNO_3S$

NUMERO DE IDENTIFICACION: CAS-80-77-3

La cloromezanona es un compuesto de sustitución de la metatiazona; se presenta como cristales blancos con un ligero olor a almendras; con un punto de fusión de 115°C. La droga es ligeramente soluble en agua y alcohol. Soluble en metanol y libremente soluble en cloroformo y acetona.

2. FARMACOLOGIA

La cloromezanona posee una acción depresora sobre el sistema nervioso central similar a la del meprobamato. No se conoce el mecanismo de acción, pero estudios en animales indican que la droga actúa sobre niveles subcorticales del sistema nervioso central. No obstante existen evidencias de que la

clormezanona posee efectos relajantes sobre el músculo esquelético, estos efectos son probablemente debidos a su propiedad sedante.

3. FARMACOCINETICA

Absorción. La clormezanona se absorbe rapidamente por el tracto gastrointestinal. Concentraciones plasmáticas de 5 mg/L a 10 mg/L han sido reportadas que se requieren para producir efectos ansiolíticos. Después de la administración por via oral, la droga alcanza su acción entre 15 a 30 minutos.

Distribución. Después de la administración por vía oral en ratas, la droga se presenta en grandes cantidades en los riñones, hígado, músculo, corazón y tejido graso; y en menor concentración en pulmones y plasma. Se desconoce si atravieza la barrera placentaria o si se distribuye en la leche materna. La clormezanona se encuentra en un 48% ligada a las proteínas plasmáticas.

Eliminación. La vida media en el plasma se estima que es de 24 horas. La droga es en parte metabolizada por oxidación e hidrólisis. En el hígado se conjuga con el ácido glucorónico y es excretada en forma inalterada y como metabolitos activos tanto en la orina como en la heces fecales. No se sabe si la clormezona puede ser removida por hemodiálisis.

4. USOS

La cloromezanona es utilizada en el tratamiento sintomático agudo y crónico de estados neuróticos caracterizados por ansiedad y tensión. En un estudio, 800mg de cloromezanona diariamente, fueron efectivos para el tratamiento de la ansiedad. En otro estudio, dosis usuales de benzodiacepínicos y meprobamato fueron superiores a las de cloromezanona. Ha sido utilizada junto a analgésicos en terapia física para el alivio del malestar agudo asociado a dolor músculo esquelético.

5. PRECAUCIONES

Efectos Adversos. Somnolencia la cual puede disminuir al reducir la dosis.

Otros efectos adversos sobre el Sistema Nervioso Central son: dolor de cabeza, mareos, dificultad al hablar, debilidad, ataxia, letargia, depresión mental, excitación, confusión e incrementos de la ansiedad. También se ha reportado náuseas, anorexia, ruborización, inhabilidad para evacuar, edema, resequedad en la boca, rash cutáneo y tremor. Eritema multiforme, Síndrome de Johnson y necrólisis tóxica epidérmica ocurrieron raramente en pacientes que recibieron dosis de cloromezanona. Ictericia y colestasis también han sido reportadas raramente; estas reacciones fueron reversibles al discontinuar el tratamiento.

Precauciones y Contraindicaciones. Los pacientes que reciben tratamiento con cloromezanona no deben realizar actividades que requieren agudeza mental y coordinación

física como por ejemplo manejar vehículos u operar maquinaria pesada.

Embarazo y Lactancia. No han sido establecidos los peligros al usar cloromezanona durante el embarazo o la lactancia. La droga no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo.

6. TOXICIDAD CRONICA

No se ha reportado que discontinuar repentinamente el uso de cloromezanona ha pacientes que han recibido el tratamiento diariamente durante un tiempo prolongado produzca síntomas de dependencia. Pero, no deberá suprimirse repentinamente la medicación después de un tratamiento prolongado y debe administrarse con precaución a pacientes con historial de abuso de drogas.

7. TOXICIDAD AGUDA

Manifestaciones. La información verídica sobre la toxicidad de cloromezanona es limitada. La sobredosis ha causado sedación, confusión, ruborización, vértigo, náusea y somnolencia. En adición se ha reportado que pacientes que han ingerido dosis de siete gramos han sufrido coma, hipotensión, ausencia de reflejos y flacidez. La ingestión de una sobredosis produce períodos alternos de excitación y coma.

Tratamiento. En general, el tratamiento para intoxicaciones producidas por depresores del Sistema Nervioso Central consiste en terapia de soporte. Si la ingestión de

la droga es reciente y el paciente se encuentra totalmente consciente se puede inducir emesis. Si el paciente se encuentra comatoso hacer un lavado gástrico. La administración de carbón activado o catárticos después de un lavado gástrico o emesis remueve cualquier remanente de la droga.

8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Un efecto de suma puede ocurrir al administrar clormezanona simultáneamente con otros depresores del Sistema Nervioso Central incluyendo el alcohol. Si la clormezanona se administra con otras drogas depresoras, se debe tener precaución para evitar una sobredosis.

9. DOSIS Y ADMINISTRACION

Se administra oralmente. La dosis debe individualizarse y deberán administrarse dosis efectivas más pequeñas para evitar sobredosis.

Debido a que la respuesta en niños es impredecible, deberán administrarse dosis más bajas y aumentar solo si es necesario.

No ha sido establecida la efectividad para períodos de tratamientos mayores de cuatro meses.

Las dosis usuales en adultos son de doscientos miligramos tres o cuatro veces al día. Dosis de cien miligramos tres o cuatro veces al día son adecuadas en algunos pacientes.

Algunos médicos han administrado dosis de cuatrocientos miligramos para facilitar el sueño en pacientes con ansiedad.

Niños de cinco a doce años pueden tomar de cincuenta a cien miligramos tres o cuatro veces al día; algunos médicos recomiendan doce miligramos por kilogramo de peso o trescientos cincuenta miligramos por metro. Dosis en niños menores de cinco años no han sido estudiadas (1,2,20,21).

ANEXO No. 2

MONOGRAFIA DE ANALISIS DE CLORMEZANONA

- SINONIMOS: Clormezanona, Chlormezanonum, Chlormethazanone.
- PUREZA: Contiene no menos de 97.5% y no más de 101.5% de clormezanona ($C_{11}H_{12}ClNO_3S$) y no menos de 11.4% y no más de 12.0% de azufre (S:32.06).
- VIDA UTIL: 5 años.
- REANALISIS: Cada año.
- DESCRIPCION: Polvo cristalino blanco con olor característico a almendras y ligero olor amargo.
- SOLUBILIDAD: Es libremente soluble en acetona, cloroformo y diclorometano; soluble en metanol, soluble 1% w/v en etanol al 95% y a 25°C; escasamente soluble en eter y soluble en agua no menos que 0.25% w/v a 25°C.
- IDENTIFICACION: (1) Pesar 0.02g de clormezanona, agregar 1 mL de acetato de plomo TS y 0.01g de hidróxido de sodio; calentar la solución durante 2 minutos: se produce un precipitado café.
- (2) Disolver 0.1g de clormezanona en una mezcla de metanol y agua 3:1 para hacer 200 mL; usar esta solución como solución (A). A 2 mL de esta solución agregar una mezcla de metanol y agua 3:1 para hacer 100 mL y esta será la solución (B). Determinar las absorbancias de la solución (A) y de la

solución (B): la solución (A) exhibe dos picos máximos en los rangos de 258nm-260nm y 265nm-267nm y la solución (B) exhibe un pico máximo en el rango 227-229nm.

(3) La llama producida por una solución de cloromezanona presenta una coloración verde.

PUNTO DE FUSION: 112°C-118°C.

IMPUREZAS: Pérdida por secado: una cantidad exáctamente pesada y secada a 70°C y a presión reducida pierde no más de 0.5% durante 4 horas.

CLORUROS: Disolver 0.5g de cloromezanona en 30 mL de acetona; agregar 6 mL de ácido nítrico diluido y en un tubo de comparación de 50 mL aforar con agua destilada. Preparar una solución control utilizando 30 mL de acetona, 0.30 mL de ácido clorhídrico 0.01N, 6 mL de ácido nítrico diluido y en tubo de comparación de 50mL aforar con agua destilada. Comparar las dos soluciones: no debe ser mayor que 0.021%.

SULFATOS: Disolver 0.5g de cloromezanona en 30 mL de acetona; agregar 1 mL de ácido clorhídrico diluido y en tubo de comparación de 50 mL aforar con agua destilada. En un tubo de comparación de 50mL preparar una solución blanco de referencia con 30 mL de acetona, 0.40 mL de ácido sulfúrico 0.01N y 1 mL de ácido clorhídrico diluido; aforar y comparar

las dos soluciones: no debe ser mayor que 0.038%.

METALES PESADOS: Método (III) y utilizando el aparato A (USP XXIII). Utilizando 1.0g de muestra : no debe ser mayor que 2ppm.

COMPUESTOS

RELACIONADOS: P-clorobenzaldehído y ácido benzóico. Disolver 0.4g de clormezanona en cloroformo. Aforar a 10 mL y usar ésta solución como muestra. Por separado preparar las soluciones estándar disolviendo 2.0mg de p-clorobenzaldehído estándar de referencia y 2.0mg de ácido benzóico estándar de referencia para hacer 10 mL de soluciones respectivamente.

Colocar 5 mL de estas soluciones sobre una placa de sílica gel que contenga sustancia fluorescente. Correr la placa en una cámara saturada de una mezcla de cloroformo:etanol 19:1, hasta aproximadamente 10cm. Secar la placa y examinarla bajo una luz ultravioleta a una longitud de onda de 254nm: no se debe observar ningún punto en la muestra al mismo R_f que los puntos obtenidos por las soluciones de referencia. Si hay presencia de compuestos relacionados el color no debe ser más intenso que el de los estándares de referencia.

RESIDUO POR

IGNICION:

Para 1.0g de muestra: no debe ser mayor que 0.20%.

DOSIFICACION:

(1) CLORMEZANONA: Con 0.05g de clormezanona previamente secada y cuidadosamente pesada determinar el contenido de nitrógeno: cada mL de ácido sulfurico 0.01N equivale a 2.7373mg de $C_{11}H_{12}ClNO_3S$.

(2) AZUFRE. Con 0.03g de clormezanona previamente secada y cuidadosamente pesada, proceda a determinar el contenido de azufre por el método de combustión de oxígeno, utilizando 10 mL de peróxido de hidrógeno TS como líquido absorbente.

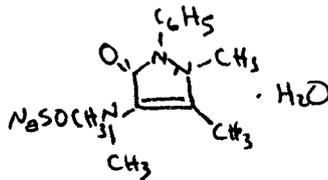
ALMACENAMIENTO:

Consérvese en recipientes herméticos (17,20).

ANEXO No. 3

ESPECIFICACIONES DE LA DIPIRONA

1. QUIMICA



NOMBRE QUIMICO: [(2,3-dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylamino] methanesulfonic acid sodium sal monohydrate.

FORMULA MOLECULAR: $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

NUMERO DE IDENTIFICACION: CAS 68-89-3 (anhidra)

CAS 5907-38-0 (monohidrato)

La dipirona es un compuesto sintético derivado de la aminopirina o aminofenazona por el agregado de un grupo sulfónico como sal sódica soluble; el agregado del grupo sulfónico reduce la toxicidad de la aminopiridina y aumenta su acción antiinflamatoria.

2. FARMACOLOGIA

La dipirona posee una acción antipirética y antiinflamatoria semejante a la de los salicilatos. En animales es capaz de inhibir los procesos inflamatorios agudos. En el hombre la acción antiinflamatoria se observa especialmente en los procesos reumáticos crónicos; en el caso

de la artritis reumatoidea no solo disminuye el dolor sino la tumefacción y rigidez articular.

3. FARMACOCINETICA

Absorción. Se absorbe perfectamente por el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral, de manera que dicha vía es la de elección. Se absorbe bien por vía rectal lo que puede constituir una ventaja para los pacientes que sufren trastornos gástricos. Se absorbe bien por vía parenteral (intravenosa, intramuscular y subcutánea).

Distribución. Después de su absorción pasa a la sangre donde alcanza su máxima concentración a las dos horas de la ingestión; la caída del nivel plasmático se realiza lentamente a un 6% por hora con una vida media de aproximadamente 7 horas. Se combina con las proteínas plasmáticas en un 5% y se distribuye por todos los tejidos y líquidos del organismo en proporción a su contenido de agua.

Eliminación. La droga se dimetila formando 4-aminopiridina la cual se acetila dando 4-aminoacetilantipirina inerte en un 30 a 40%; se forma además 4-hidroxi antipirina. Todas estas transformaciones tienen lugar en el hígado apareciendo los siguientes metabolitos en la orina: 4-hidroxi antipirina combinada con el ácido glucorónico y ácido sulfúrico, así como también con el ácido rubazónico que colorea la orina de los pacientes que han ingerido la droga.

La excreción urinaria consiste en un 5% de dipirona y en un 40% de sus productos de transformación desconociéndose el destino del resto.

4. USOS

La dipirona es utilizada como analgésico por vía oral a dosis de trescientos a quinientos miligramos cada cuatro horas; si no es posible la vía oral, puede utilizarse la vía rectal o vía intramuscular en las mismas dosis. Si se desea un efecto más rápido se puede inyectar por vía intravenosa 1g a 2g cada 8 horas.

En un estudio efectuado en mujeres post-parto, la dipirona por vía intravenosa alivió el dolor del 82% de los casos; mientras que a 50 mujeres que se les administró placebo tuvieron alivio de un 30%. Otro estudio fue realizado en 21 pacientes reumáticos y en todos los casos hubo alivio del dolor.

También es utilizada en tratamientos antiinflamatorios y actúa no solo calmando el dolor sino por su acción antiinflamatoria.

Como antipirético se utiliza por vía oral en las mismas dosis que para analgesia siendo útil también la vía intramuscular cuando no convenga la vía oral como en el caso de las convulsiones febriles infantiles siendo la dosis administrada de 20 a 40mg/Kg de peso.

5. PRECAUSIONES

Efectos adversos. Agranulocitosis: en 10 años se han descrito 51 casos en todo el mundo. En un estudio efectuado en Brazil y que incluyó 530,000 pacientes la frecuencia de agranulocitosis atribuida a la dipirona fue de un 0.0009%.

El tratamiento para la agranulocitosis consiste en la administración de antibióticos ya que el peligro reside en la infección que invade el organismo sin defensas y en este caso se administrará el antibiótico correspondiente al germen implicado y a la dosis que corresponde por infecciones graves.

Contraindicaciones. Las pirazonas en general están contraindicadas en la gastritis, úlcera péptica o gastroduodenal activa anterior; daño hepático o renal, presencia de edemas, alergia a dichas drogas y afecciones hemáticas especialmente con valores disminuidos de los leucocitos. Cuando se utilizan estos fármacos por períodos prolongados de tiempo, deben realizarse exámenes hematológicos frecuentes, de ser posible una vez cada 15 días.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En un tratamiento simultáneo con ciclosporinas, puede disminuir el nivel de las mismas por esto es preciso un control. Se recomienda no ingerir alcohol mientras se está con un tratamiento de dipirona debido a que el alcohol puede aumentar el efecto de la dipirona.

7. ADMINISTRACION Y DOSIS

Analgesia. Por vía oral las dosis son de trescientos a quinientos miligramos cada cuatro horas. Por vía rectal o por vía intramuscular se administran las mismas dosis. Para una acción más rápida se puede utilizar la vía intravenosa utilizando de uno a dos gramos cada ocho horas.

Antipiresis. las dosis y formas de administración son similares a lo indicado anteriormente para el tratamiento de la analgesia (11,20,22).

ANEXO No. 4

MONOGRAFIA DE ANALISIS DE DAPIRONA

- SINONIMO: Aminopirina sódica monohidrato, metamizol sódico, analginum, analgin, dipirona sódica monohidratada.
- PUREZA: No menor de 98.0% y no mayor de 101.2% calculado en base anhidra.
- VIDA UTIL: 5 años.
- REANALISIS: Cada año.
- DESCRIPCION: Polvo casi blanco o ligeramente amarillento; cristalino sin olor y con sabor amargo.
- SOLUBILIDAD: Soluble en agua y metanol (1g/1.5mL). Menos soluble en etanol; practicamente insoluble en eter, acetona, benceno y cloroformo.
- IDENTIFICACION: (1) Una solución de 50mg en 1 mL de peróxido de hidrógeno se colorea de azul, pero empalidece rápidamente y en el transcurso de pocos minutos se colorea de rojo intenso.
- (2) Disolver 1g de la sustancia en 20 mL de agua; a 2 mL de esta solución agregar 0.2mL de ácido nítrico 6N y 0.1 mL de nitrito de sodio: se produce una coloración azul que empalidece rápidamente. Con adición de 0.25 mL de nitrato de plata TS se forma un precipitado blanco que se disuelve al agitarse, luego esa misma solución resulta turbia dando una

coloración azul que cambia de verde a amarillo.

IMPUREZAS:

Preparar una solución de 1g de dipiróna en 20 mL de agua. A una alícuota de 5 mL de ésta solución agregar 0.1 mL de fenolftaleína: no debe producirse cambio de color; al adicionar 0.25 mL de hidróxido de sodio 0.02N cambia a color rojo.

PERDIDA POR

SECADO:

Secar a 105°C una cantidad exactamete pesada: no debe perder mas del 4.9% a 5.3%.

DOSIFICACION:

Pesar exáctamente 200mg de dipirona. Disolver en 5 mL de agua, agregar 5.0 mL de ácido clorhídrico 0.02N y titular inmediatamente con solución de Yodo 0.1N VS debiéndose disolver el precipitado inmediatamente antes de continuar la titulación. Al aproximarse el punto final, agregar solución de almidón y titular hasta coloración azul que tenga una duración de por l menos 2 minutos. Realizar todo el proceso de titulación a una temperatura no mayor de 20°C. Cada mL de solución de Yodo 0.1N equivale a 15.52mg de dipirona y a 16.67mg de dipirona sódica calculado sobre la base seca (18,22).

ANEXO No. 5

FORMULA DE LOS COMPRIMIDOS

Dipirona (Metamizol Sódico)	500.00 mg
Cloromezanona	100.00 mg
Plasdone (Povidona)	40.00 mg
Talco	12.00 mg
Alcohol (cantidad suficiente para)	1 comprimido

ANEXO No. 6

ESPECIFICACIONES DE LA MATERIA PRIMA PARA COMPRIMIDOS

1. TALCO USP

NOMBRE QUIMICO: Silicato de magnesio hidratado.

SINONIMOS: Yeso francés.

IDENTIFICACION: Se forma un precipitado blanco cristalino de fosfato amónico de magnesio al agregar fosfato de sodio.

SOLUBILIDAD: Insoluble en agua, soluciones ácidas y soluciones alcalinas.

IGNICION: No pierde más que 0.5% de su peso.

HIERRO SOLUBLE: El líquido no adquiere color azul.

SUSTANCIAS

SOLUBLES: No excede de 0.1%.

SUSTANCIAS SOLU-

BLES EN ACIDO: No exceden de 2%.

USOS: Como lubricante en la formulación de comprimidos.

ALMACENAMIENTO: Almacenar en envases herméticamente cerrados (1,20).

2. PLASDONE

NOMBRE QUIMICO: Povidona, 1-vinil-2-pirrolidona.

SINONIMOS: Polivinilpirrolidona, povidona, polímero de polividona, PVP Persitón, Kollidon, Bolinan, 143 RP Plasmosan, Protagent, Substosan, Vinisil.

ESPECIFICACION: No debe tener más de 13 % ni menos de 12% de nitrógeno.

DESCRIPCION: Polvo blanco cremoso, con olor característico; higroscópico.

SOLUBILIDAD: Soluble en agua obteniendose una solución coloidal. También soluble en alcohol y cloroformo. Prácticamente insoluble en éter. Una solución al 3.5% desarrolla una presión osmótica de 400mm-Hg en agua.

IDENTIFICACION: Una solución de yodo forma una coloración rojo profundo.

pH: La solución 1:20 en agua da un pH entre 3 y 7.

AGUA: No más que 5%.

USOS: Aglutinante en la formulación de comprimidos.

ALMACENAMIENTO: Consérvase en recipientes herméticos.

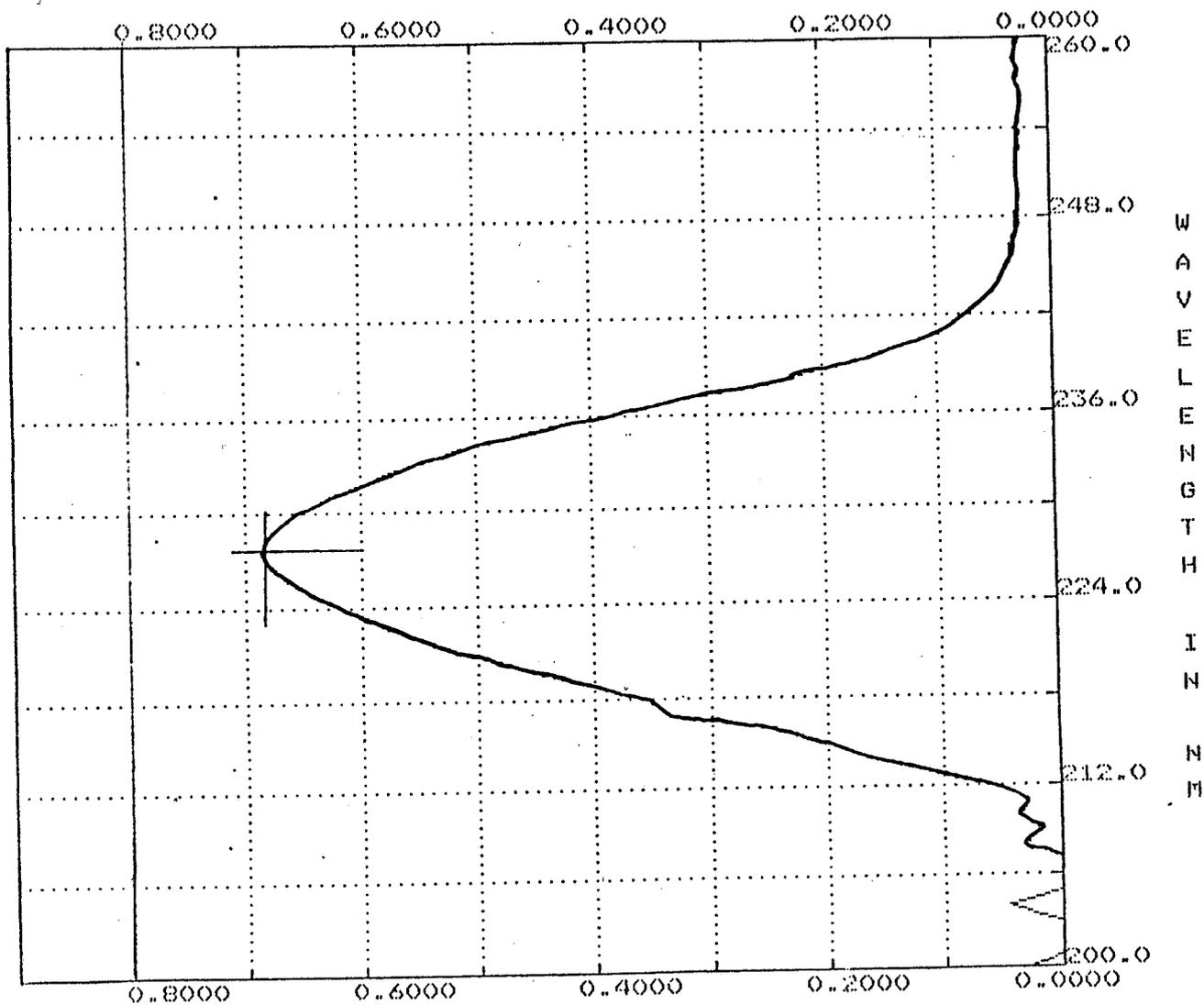
ANEXO No. 7

GRAFICA ESPECTROFOTOMETRICA DE CLORMEZANONA

RECIPROCAL

DU-65 SPECTROPHOTOMETER

ABSORBANCE



Pico máximo, longitud de onda: 228nm

Solvente: metanol

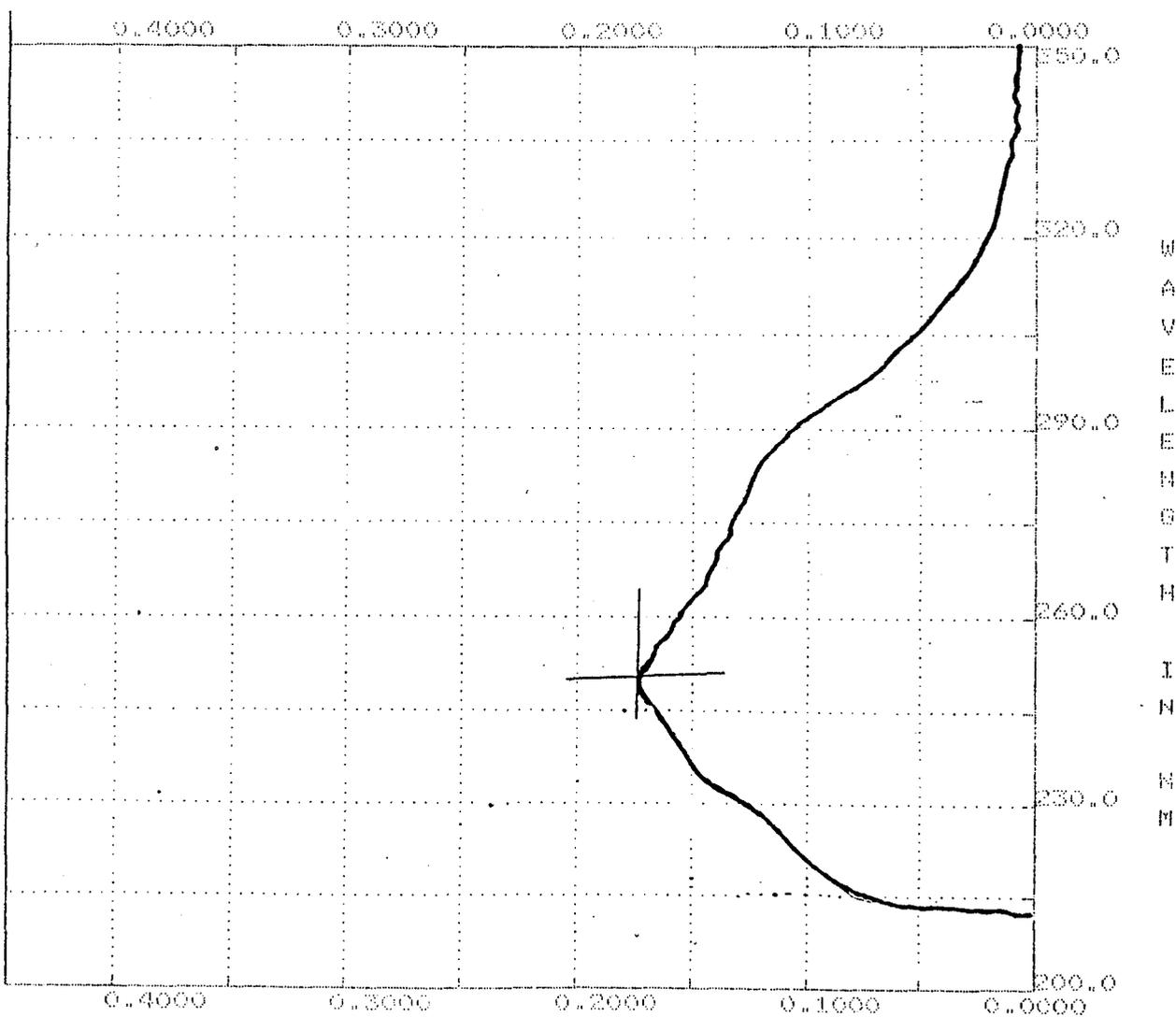
ANEXO No. 8

GRAFICA ESPECTROFOTOMETRICA DE DIPIRONA

DIPIRONA

DU-55 SPECTROFOTOMETER

ABSORBANCE



Pico máximo, longitud de onda: 254nm

Solvente: agua

Ruth Oralia García Marroquín
AUTORA

Lic. Luis Fernando Girón Rodas
ASESOR

Licda. Beatriz Batres de Jiménez
DIRECTORA

Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
DECANO

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE GUATEMALA
Biblioteca Central