

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**Determinación de Niclosamida por Métodos
Potenciométrico, Espectrofotométrico y
Titulación Volumétrica Residual**

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE :
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO
P R E S E N T A
MARIA CATALINA DIAZ GUTIERREZ

- 1977 - Ma



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AS Tesis 1977
BO M-120
FECHA _____
PREC _____
E _____



QUINDÍO

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE :

Presidente	RAMON ULACIA ESTEVE
Vocal	ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
Secretario	RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
1er. Suplente	MARIO MIRANDA CASTRO
2o. Suplente	ALFREDO GARZON SERRA

Sitio donde se desarrolló el tema :

LABORATORIOS SILANES, S. A.

Sustentante :

MARIA CATALINA DIAZ GUTIERREZ

Asesor :

ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

A MIS PADRES.

CON PROFUNDO CARIÑO
Y AGRADECIMIENTO.

A MIS HERMANOS

CON AGRADECIMIENTO A :

Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

POR LA DIRECCION DE ESTE TRABAJO.

ASI MISMO, A LOS LABORATORIOS SILA_

NES, S. A. POR LA AYUDA PROPORCIO_

NADA PARA SU REALIZACION.

A MIS MAESTROS, COMPAÑEROS
Y AMIGOS.

A TODAS LAS PERSONAS QUE DIRECTA O
INDIRECTAMENTE, A TRAVES DE MI VIDA
HICIERON POSIBLE EL QUE YO ALCANZAA
RA ESTA META.

GRACIAS

MA. CATALINA DIAZ GUTIERREZ.

I N D I C E

- 1.- INTRODUCCION.
- 2.- GENERALIDADES.
- 3.- TRABAJO EXPERIMENTAL.
- 4.- RESULTADOS.
- 5.- CONCLUSIONES.
- 6.- BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO 1

INTRODUCCION

El presente estudio es con el fin de comparar algunos métodos aplicables a la valoración de Niclosamida y así poder concluir cuál es el método más adecuado y eficiente para esta sustancia.

Los métodos empleados son los siguientes :

- 1.- Titulación no acuosa determinada potenciométricamente.
- 2.- Titulación ácido base, determinada potenciométricamente.
- 3.- Titulación volumétrica residual.
- 4 y 5.- Valoraciones espectrofotométricas.

En todos estos métodos se evaluaron los resultados estadísticamente, determinando el error experimental de cada uno y comparándolos entre sí para establecer el método más adecuado para valorar esta sustancia.

En los métodos empleados se tomaron como base los grupos funcionales y la molécula en sí para su valoración.

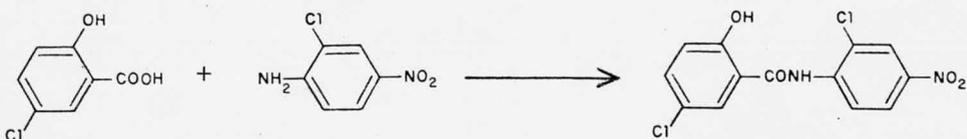
La elección de un buen método analítico nos da la pauta para conocer realmente que tan pura o no es una sustancia.

CAPITULO 2

GENERALIDADES

La Niclosamida es un tenicida que fue sintetizado por Rudolf --
Gönnert, Werner Meiser y Ernest Schraufstätter (1959).

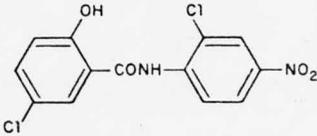
Para sintetizarlo ellos mezclaron 346 g de ácido 5 cloro salicílico
346 g de 2 cloro 4 nitro anilina, adicionaron cloruro de fenilo y calen-
aron a 140°C. Después de adicionar gota a gota 64 ml de cloruro fosfo-
so (PCl₃) la mezcla se calentó a 160°C. El cloruro de fenilo se elimi-
a por el sistema de destilación; el precipitado obtenido se lava con eta-
nol y se filtra (2', 5 dicloro 4' nitro salicil anilida).



NOMBRE QUIMICO : 2', 5 dicloro 4' nitrosalicil anilida; 5-cloro-N-
2'-cloro 4' nitrofenil) salicilamida; 5-cloro saliciloil (o-cloro p-nitranil-
ida); N-(2'cloro-4'nitrofenil)-5-cloro salicilamida; 5-cloro N- (2-cloro -

4 nitrofenil) 2 hidroxibenzamida.

FORMULA DESARROLLADA :



FORMULA CONDENSADA : $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$

PESO MOLECULAR : 327.13

DESCRIPCION : Polvo ligeramente amarillento, untuoso al tacto, inodoro y de sabor insípido.

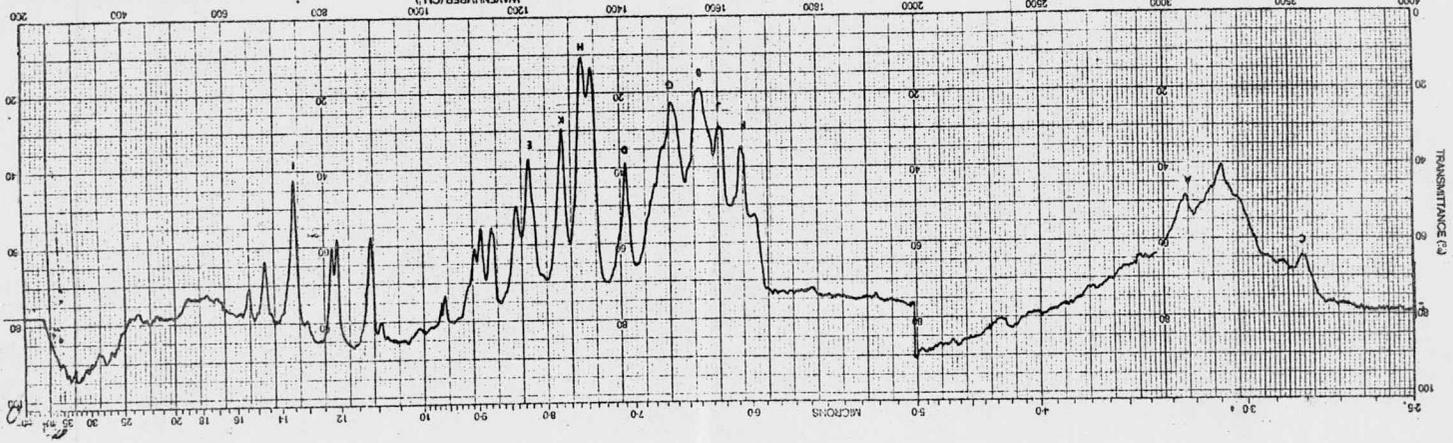
SOLUBILIDAD : Casi insoluble en agua; soluble en 150 partes de alcohol (95 por ciento), en 400 partes de cloroformo y en 350 partes de éter. -- (2)

PUNTO DE FUSION : 225 - 230°C

IDENTIFICACION : a) El espectro de absorción al infrarrojo presenta -- las siguientes bandas :

A	Enlace C-H aromático	3080 cm^{-1}
B	Enlace N-H amida secundaria	1550 "

SAMPLE		NICTOSAMIDA		LOT# 3	ORIGIN
SOLVENT		K B		CONCENTRATION	REFERENCE A REE
CELL PATH				CELL PATH	
REMARKS				SCAN MODE	M
DATE		15-VI-76		SUR	N THE CONSTANT I
OPERATOR		M.C.D.G.		PERKIN ELMER	PART NO 5100 4387
REF NO.					



C	Enlace O-H	3560 cm^{-1}
D	Enlace C-O del grupo C-OH	1400 "
E	Enlace O-H	1220 "
F	Enlace N-H	1640 "
G	Enlace C-NO ₂	1500 "
H	Enlace C-NO ₂	1320 "
I	Enlace C-Cl	740 "
J	Enlace C=C aromático	1600 "
K	Enlace CO-NH-R	1280 "

b) Colocar 20 mg de sustancia en un matraz y llevar a cabo el método de combustión por medio del frasco de oxígeno usando 5 ml de solución de hidróxido de sodio diluido como líquido absorbente. La solución resultante tratada con solución reactivo de Nitrato de Plata forma un precipitado blanco insoluble en ácido nítrico diluido, pero soluble en solución de amoníaco diluido.

c) A 50 mg de sustancia adicionar 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y 0.1 g de polvo de zinc y calentar en un baño de agua por 10 minutos, enfriar y filtrar. Al filtrado se añade 0.5 ml de una solución de nitrato de sodio al 1 por ciento p/v y se deja en reposo por diez minutos; - añadir 2 ml de una solución de sulfamato de amonio al 2 por ciento p/v, - agitar, dejar en reposo por diez minutos y añadir 2 ml de una solución de

clorhidrato de N-(1-naftil) etilendiamina. Se produce un color rojo obscuro.

d) 2-Cloro-4-nitroanilina.- A 0.1 g de sustancia añadir 20 ml de etanol y calentar en un baño de agua por 10 minutos, enfriar, añadir suficiente ácido clorhídrico 1 N para producir 50 ml y filtrar. A 10 ml de filtrado se añaden 0.5 ml de solución de nitrito de sodio al 0.5 por ciento p/v y se deja en reposo por diez minutos; añadir 1 ml de una solución de sulfamato de amonio al 2 por ciento p/v, agitar, dejar en reposo por diez minutos, y añadir 1 ml de una solución de clorhidrato de N-(1-naftil) etilendiamina. El color producido no es mayor que el que produce por tratamiento simultáneo 10 mcg de 2-cloro-4 nitroanilina en la misma forma.

e) Acido 5-Clorosalicílico.- A 0.5 g de sustancia añadir 10 ml de agua, calentar por diez minutos, enfriar, filtrar y añadir al filtrado unas gotas de solución de cloruro férrico T.S. No debe producirse un color rojo o violeta.

PERDIDA AL SECADO : Cuando se seca a peso constante a 105°C, pierde no más de 0.5 por ciento de su peso.

CENIZAS SULFATADAS : No más de 0.1 por ciento.

ACCIONES Y USOS.- Generalidades sobre helmintos (3,4)

Los céstodos que parasitan al hombre son hermafroditos, lombrices planas segmentadas con un pequeño scolex o cabeza y un número variable de proglótidos o segmentos, donde se cumplen las funciones necesarias de nutrición, excreción y reproducción de una lombriz. La formación de proglótidos ocurre junto al scolex; de aquí que el scolex debe ser eliminado por los agentes antihelmínticos. Estas lombrices miden desde menos de 1 cm hasta 20 m.

Taenia saginata.

También llamada tenia de la carne de res, infecta al hombre cuando es ingerida la carne mal cocida que contiene las formas larvarias de la tenia. El scolex se adhiere al intestino delgado y el cuerpo puede alcanzar una longitud de hasta 10 m. El paso de segmentos distintivos se diagnostica; los huevecillos no obstante, no se diferencian de los de T. solium. Los huevecillos depositados en la tierra especialmente infectan a los herbívoros y la cisticercosis aparece en los músculos y otros tejidos de estos huéspedes intermediarios. Aunque síntomas no significativos se pueden presentar, en algunos casos la teniasis se asocia con dolor abdominal, pérdida de peso, eosinofilia y otras consecuencias.

Taenia solium

Cuando el hombre ingiere carne de cerdo mal cocida infectada -

Por la larva de T. solium, la lombriz adulta se puede desarrollar en el in-
 estino y producir efectos clínicos similares a los de T. saginata. Por con-
 siguiente, cuando los huevecillos son ingeridos por el hombre, así como -
 por el cerdo, éstos pueden empezar a ser huéspedes intermediarios y disemi-
 narse la cisticercosis, la cual puede resultar no susceptible a la quimiotera-
 pia. Es de gran importancia tratar la teniasis causada por T. solium rápi-
 da y efectivamente.

Hymenolepis nana

Esta pequeña tenia no mide más de 40 mm de longitud, puede -
 desarrollarse totalmente en el hombre y no requiere huéspedes intermedia-
 rios; afecta a niños mucho más comunmente que adultos. Sus huevecillos -
 son más grandes que los de T. saginata y T. solium, contiene un embrión -
 hexacantonado con una membrana del cual salen unos filamentos a los lados,
 circundados por un prominente casco transparente, son ingeridos y empo-
 nados en el intestino delgado, donde finalmente se desarrollan a adultos. -
 Una gran variedad de manifestaciones sistemáticas y abdominales son debi-
 das a una infestación masiva de la tenia enana, aunque frecuentemente --
 los pacientes no presentan síntomas.

Acciones y usos.- La Niclosamida es un tenicida especialmente
 efectivo contra Taenia saginata (tenia de la carne de res) Diphyllobo- --

thrium latum (tenia del pescado), Hymenolepis nana (tenia enana) y Taenia solium (tenia de la carne de cerdo), pero únicamente contra las tenias adultas y no contra los huevecillos de éstas. Esta sustancia es un vermicida y frecuentemente desintegra al scolex debido a la acción de las enzimas proteolíticas intestinales.

La ausencia de scolex en las heces fecales no necesariamente indica que el tratamiento ha fallado en el caso de esta sustancia en particular. El criterio para una terapia efectiva es la ausencia de huevecillos y proglótidos 2 a 3 meses después de la administración de Niclosamida. Es el período máximo requerido para la regeneración de proglótidos si el scolex ha permanecido intacto; por consiguiente un examen parasitológico de una muestra fecal es necesario 2 a 3 meses después del tratamiento para -determinar si el medicamento ha sido realmente efectivo.

La Niclosamida no se absorbe en el tracto gastrointestinal. La comida sólida se suprime la noche anterior a la administración oral; con el estómago vacío, a la mañana siguiente, se administra una dosis de un gramo. Para que halla una adecuada mezcla con el contenido intestinal, -se recomienda que las tabletas sean masticadas y posteriormente ingeridas. -Después de una hora se administra otra dosis de un gramo. La mitad de la dosis se emplea para niños menores de 9 años (0.5 g cada vez). Dos horas después de la primera dosis se administra un catártico salino y se per

nite comer.

No se han reportado efectos colaterales con este régimen de do
sis.

La efectividad de la Niclosamida se ha establecido en un gran -
 número de infecciones con T. saginata y en menor número en T. solium. -
 Recientes reportes indican que infecciones con H. nana requieren adminis-
 tración prolongada de la sustancia -1 g en el primer día y 0.5 g en los
 6 días subsecuentes.-

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.- La Niclosamida no mata a
 los huevos que pueden ser expulsados al desintegrar los segmentos de la te
nia; por consiguiente es posible que se presente la cisticercosis después -
 del tratamiento de infecciones de T. solium principalmente, la forma larva
 ría puede ser expulsada del huevo, penetrar al camino intestinal y alcan-
 zar los tejidos. Algunos investigadores pensaron que la Niclosamida no de-
 bería de ser empleada en esta infección, pero el peligro puede ser elimina-
 do debido a que no han sido reportados casos de cisticercosis después de su
 uso. Si la Niclosamida se usa para infecciones de T. solium un purgante-
 efectivo se daría en una o dos horas después del tratamiento, como una --
 prueba para eliminar todos los segmentos antes de que el huevo pueda ser
 expulsado. La Niclosamida se debe usar con precaución en niños menores
 de 2 años debido a que la experiencia con esta sustancia a esta edad es -

muy limitada.

No hay contraindicaciones para el uso de Niclosamida.

Pruebas en animales de laboratorio han demostrado que esta sustancia es tóxica por administración parenteral. El LD₅₀ por inyección intraperitoneal en ratas fué 0.75 g/Kg y en ratones de 0.0075 g/Kg.

EFFECTOS BIOQUIMICOS.— La Niclosamida inhibe la incorporación del ³²P marcado en el fosfato inorgánico del ATP. Parece ser que actúa por una interferencia de la reacción con el ATP-Pi, en presencia de este compuesto. La reacción de intercambio ATP-Pi catalizada por la mitocondria aislada de la tenia es marcadamente reducida. La reacción de intercambio es uno de los pasos que involucran una fosforilación encadenada con el transporte electrónico del nucleótido difosfopiridina de la flavoproteína. La inhibición de la generación de ATP a este nivel puede ocurrir por la actividad quimioterápica de este compuesto. La Niclosamida también inhibe la fosforilación oxidativa de la mitocondria del hígado. En estas bases la acción del compuesto no es selectiva en el parásito. La baja toxicidad de la Niclosamida puede ser debida a que no se absorbe por el tracto gastrointestinal.

CAPITULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

Para este estudio se emplearon 3 lotes diferentes de materia prima (Lote 1, Lote 2, Lote 3) y una sustancia de referencia; a los cuales se les hicieron todas las pruebas que marca la British Pharmacopoeia 1973.

1.- METODO 1

TITULACION NO ACUOSA DETERMINADA POTENCIOMETRICAMENTE. (2)

Equipo :

Potenciómetro Beckman Zeromatic II

Dimetilformamida grado reactivo

Hidróxido de Tetrabutilamonio 0.1 N

Electrodos de vidrio y calomel en los que la solución saturada de cloruro de potasio en agua se reemplazó por solución de cloruro de potasio en alcohol metílico.

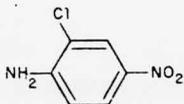
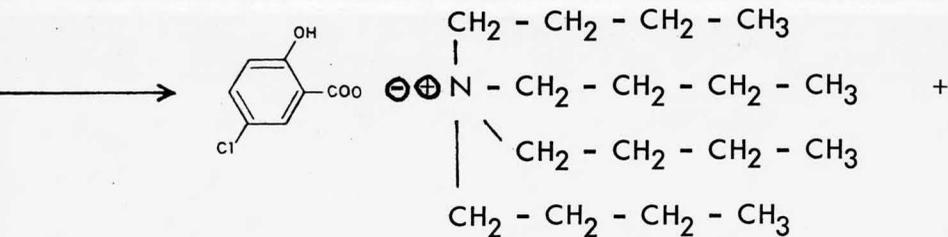
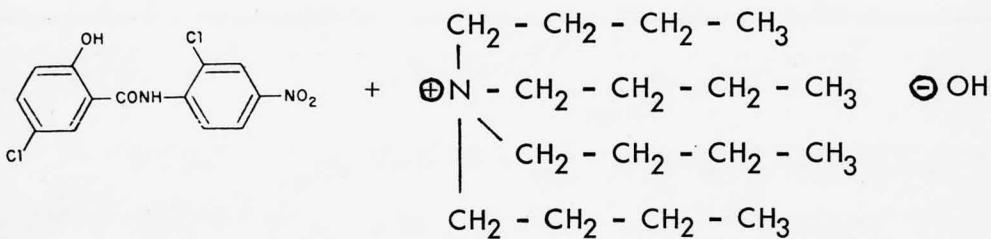
Vasos de precipitados

Agitador magnético

Bureta de 50 ml

Niclosamida Lote 1 (previamente secada a 105°C por 2 - horas)

La reacción llevada a cabo es la siguiente :



Valoración.- Disolver 0.3 g de Niclosamida en 60 ml de dimetilformamida, calentar ligeramente para efectuar la disolución. Enfriar y titular con solución valorada de Hidróxido de Tetrabutilamonio 0.1 N, protegiendo la solución del dióxido de carbono atmosférico y agitar continuamente en el transcurso de la titulación. Determinar el punto final potenciométricamente, usando electrodos de vidrio y calomel en los cuales la solución saturada de cloruro de potasio en agua ha sido reemplazada por una solución de cloruro de potasio en alcohol metílico. Cada ml de Hidróxido de Tetrabutilamonio 0.1 N es equivalente a 0.03271 g de ---
 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_4$.

Cálculos

Para calcular el porcentaje de la sustancia en estudio se hizo de la siguiente manera :

V (ml)	E (mv)	$\Delta E / \Delta V$ (mv / ml)	$\Delta^2 E / \Delta V^2$ (mv / ml ²)
1	50	25	
2	75	14	- 11
3	89	13	- 1
4	102	13	0
5	115	10	- 3
6	125	15	2
7	140	18	3
7.5	149	24	12
8	161	40	32
8.5	181	124	168
9	243	664	1080
9.5	575	90	-1148
10	620	10	- 160
10.5	625	- 30	- 40
11	610		

$$V_{eq} = 9 + 0.5 \left[\frac{1080}{1080 + 1148} \right] = 9.242 \text{ ml}$$

$$\% = \frac{V \times N \times \text{meq} \times 100}{\text{PM}} = \frac{9.242 \times 0.0327 \times 100}{0.300} = 100.768 \%$$

La gráfica de esta curva de titulación se representa en la figura_

1.

2.- METODO 2

TITULACION ACIDO BASE DETERMINADA POTENCIOMETRICAMENTE (5)

Equipo :

Potenciómetro Beckman Zeromatic II

Alcohol neutralizado a la fenolftaleína

Hidróxido de Sodio 0.05 N

Baño María

Vasos de precipitados

Agitador magnético

Electrodos de vidrio y calomel

Bureta de 50 ml

Niclosamida (previamente secada a 105° C por 2 horas) Lote 2

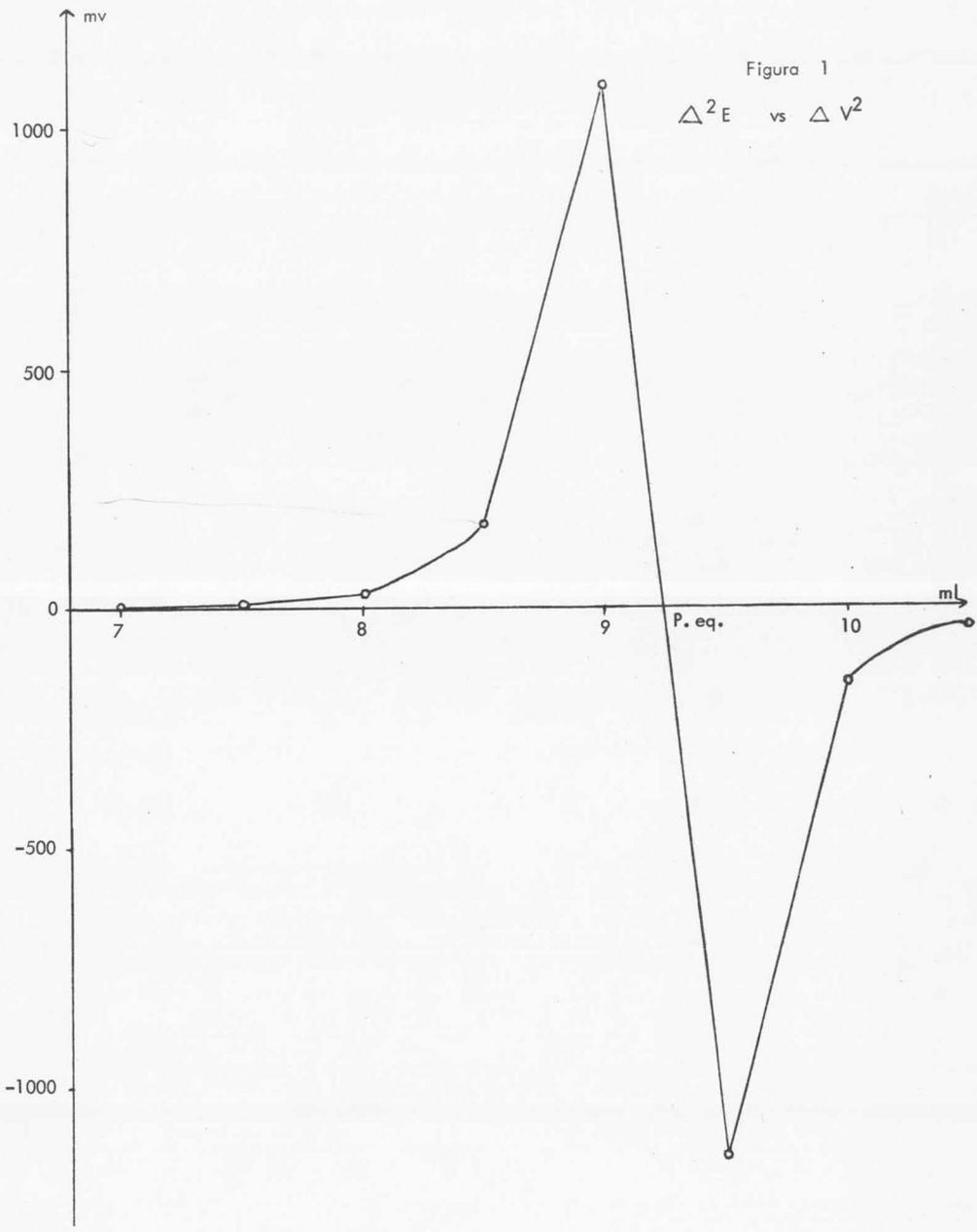
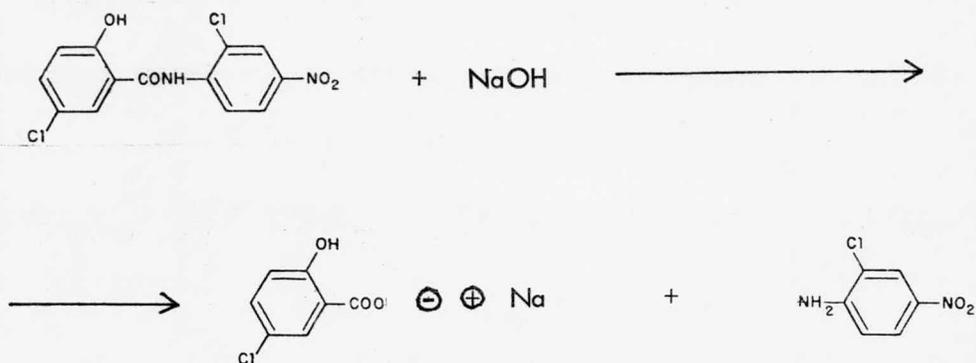


Figura 1

$\Delta^2 E$ vs ΔV^2

La reacción es la siguiente :



Valoración : Disolver 0.500 g de Niclosamida en 100 ml de alcohol neutralizado a la fenolftaleína en un vaso de 250 ml; tapan el vaso con un vidrio de reloj y calentar en un baño de agua durante 15 minutos. Después de frío titular potenciométricamente con S.V. de Hidróxido de Sodio 0.05 N empleando electrodos de vidrio y calomel. Cada ml de NaOH 0.05 N es equivalente a 16.355 mg de $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

Cálculos :

V (ml)	E (mv)	$\Delta E / \Delta V$ (mv / ml)	$\Delta^2 E / \Delta V^2$ (mv / ml ²)
5	55		
10	71	3.2	0.08
15	89	3.6	- 0.2
20	102	2.6	0.4
25	126	4.6	1.08
26	135	10	4
27	149	14	-4
27.5	154	10	24
28	165	22	20
28.5	181	32	46
29	211	60	192
29.5	289	156	-168
30	325	72	-104
30.5	335	20	- 16
31	341	12	- 8
31.5	345	8	0
32	349	8	

$$V_{eq} = 29 + 0.5 \left[\frac{192}{192 + 168} \right] = 29.266 \text{ ml}$$

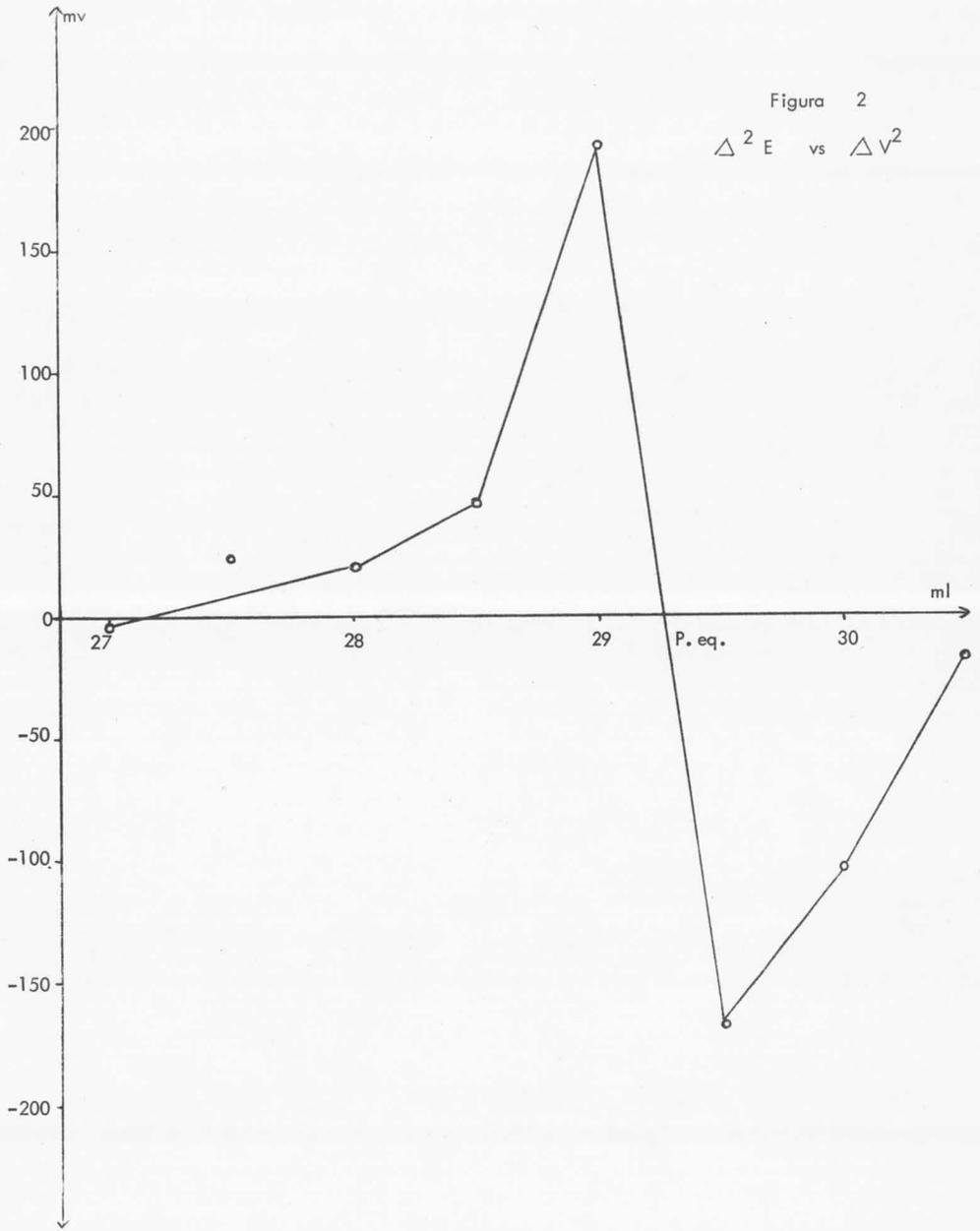
$$\% = \frac{V \times \frac{NR}{NC} \times \text{meq}}{pm} = \frac{29.266 \times \frac{0.0514746}{0.05} \times 16.355}{500.1} = 98.532 \%$$

La gráfica de esta curva de titulación se representa en la figu_

ra 2.

Figura 2

$\Delta^2 E$ vs ΔV^2



3.- METODO 3

TITULACION VOLUMETRICA RESIDUAL (5)

Equipo :

Matraces Erlen Mayer de 500 ml

Pipetas

Probetas

Bureta de 50 ml

Agitador magnético

Dimetilformamida

Acido acético concentrado

Piridina

CO₂

Acido clorhídrico al 30%

Solución de cloruro de titanio 0.1 N

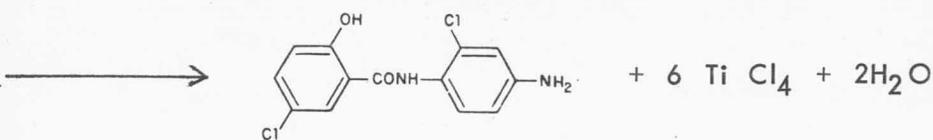
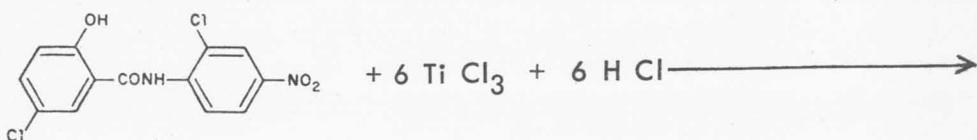
Sulfocianuro de potasio al 20%

Solución de sulfato férrico amónico 0.1 N

Niclosamida Lote 3 (previamente secada a 105°C por 2 horas).

La reacción es la siguiente :

(7)



Valoración : Disolver 120 mg de sustancia en 60 ml de dimetilfor-
 mamida, adicionar 50 ml de ácido acético y 25 ml de piridina. De aquí_
 en adelante se satura constantemente con CO₂. Se adicionan 30 ml de -
 solución valorada de cloruro de titanio 0.1 N y después de 5 minutos aci_
 dular cuidadosamente con 75 ml de ácido clorhídrico al 30%. Se adicio-
 nan 5 ml de solución de sulfocianuro de potasio al 20% y se titula con so_
 lución valorada de sulfato férrico amónico 0.1 N.

Se hace un blanco de reactivos y titular en las mismas condicio_
 nes que la muestra.

Cada ml de solución de cloruro de titanio 0.1 N es equivalente_
 a 5.45 mg de C₁₃H₈Cl₂N₂O₄.

Cálculos :

$$\% = \frac{(V_{bco} - V_{pb}) \times N \times 5.45 \times 100}{pm}$$

4.- METODO 4

VALORACION ESPECTROFOTOMETRICA (5)

Equipo :

Espectrofotómetro Unicam SP 1800

Matraces aforados de 100 ml

Pipetas volumétricas de 2 ml

Agitador magnético

Alcohol etílico

Niclosamida Lote 1 (previamente secado a 105°C por 2 horas)

Niclosamida sustancia de referencia

Valoración : Pesar 50 mg de Niclosamida y colocarlos en un matraz aforado de 100 ml, agregar 70 ml de alcohol etílico, agitar con agitación magnética hasta disolución, llevar al aforo con alcohol etílico. Transferir 2 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a volumen con alcohol etílico.

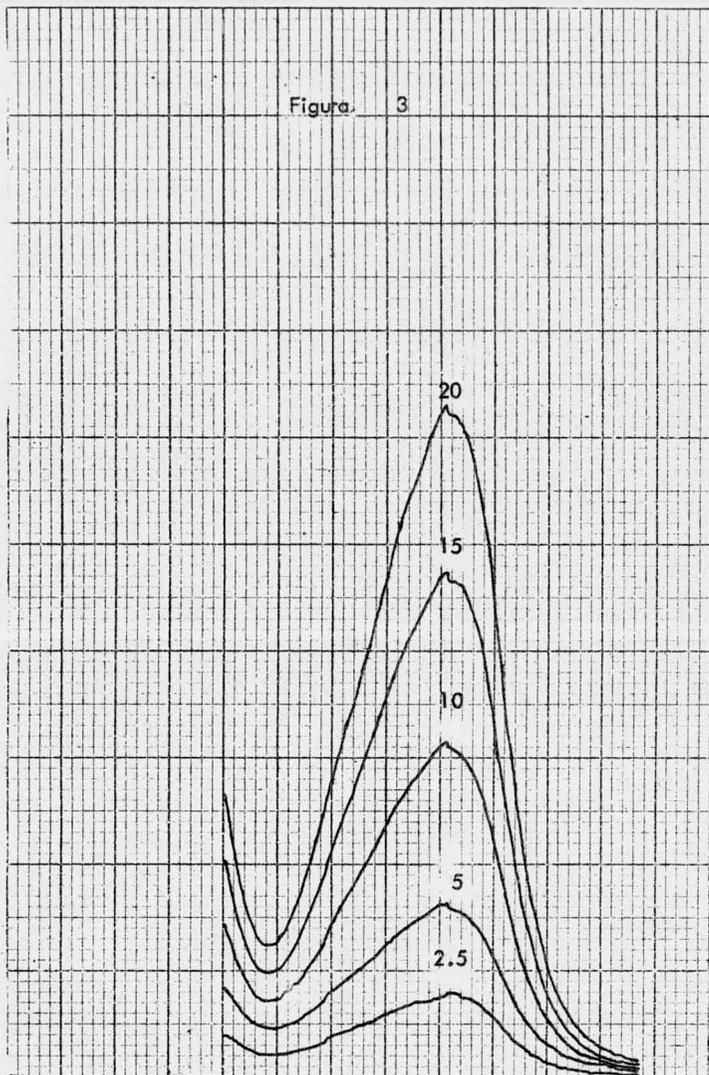
Leer la extinción de esta solución en un espectrofotómetro adecuado a una longitud de onda de 333 mμ usando alcohol como blanco comparándola con una solución de referencia preparada de la misma forma.

Calcular el porcentaje de Niclosamida con la siguiente fórmula :

$$\% = \frac{Abs}{Abs} \frac{Pb}{st} \times \frac{\text{peso}}{\text{peso}} \frac{st}{pb} \times 100$$

Se hizo una curva para comprobar la ley de Lambert y Beer a las siguientes concentraciones: 2.5 mcg/ml, 5.0 mcg/ml, 10 mcg/ml, 15 mcg/ml, 20 mcg/ml. (Figuras 3, 4, 5)

Figura 3



Sample	Curva Standar Niclosamida	Reference	CH ₃ - CH ₂ - OH
Scan speed	2 nm/sec x Chart speed	10 sec/cm = Expansion	20 nm/cm
Absorbance range	0 - 2	Path length 250-400mm	Operator M.C.D.G. Date 28-1-76

Figura 4

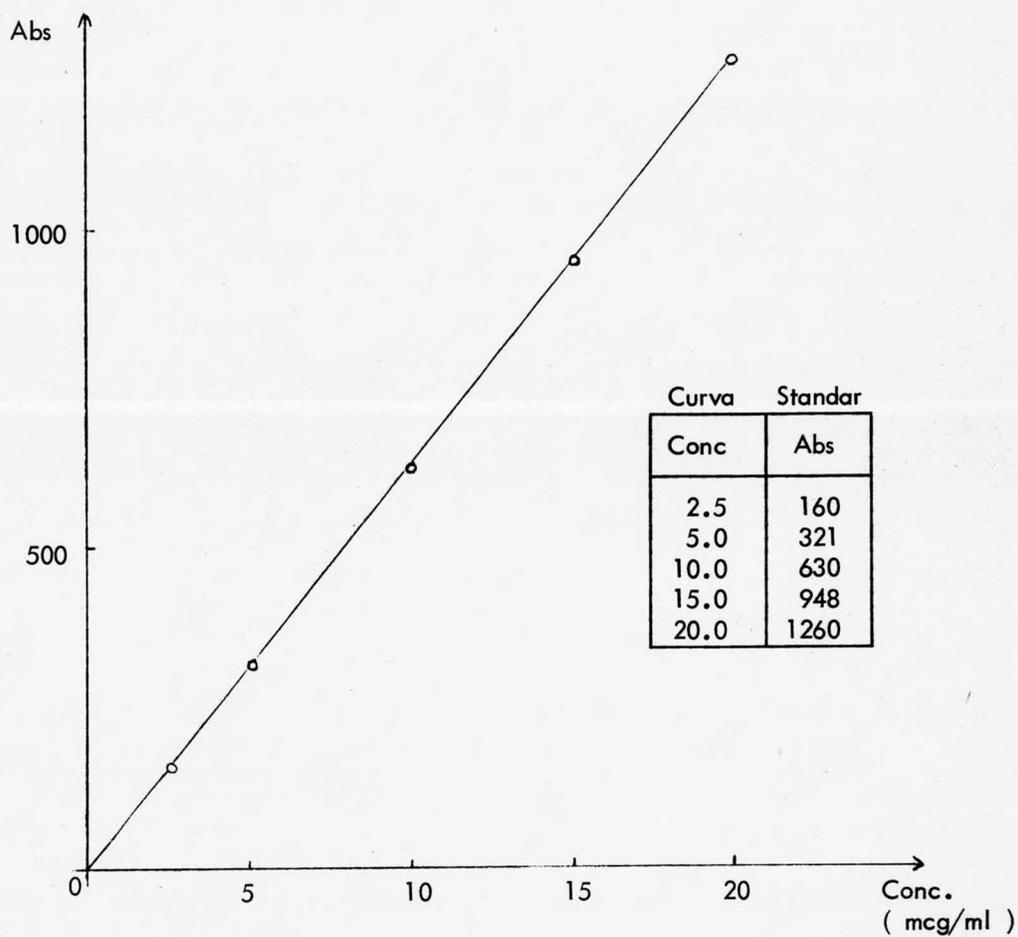
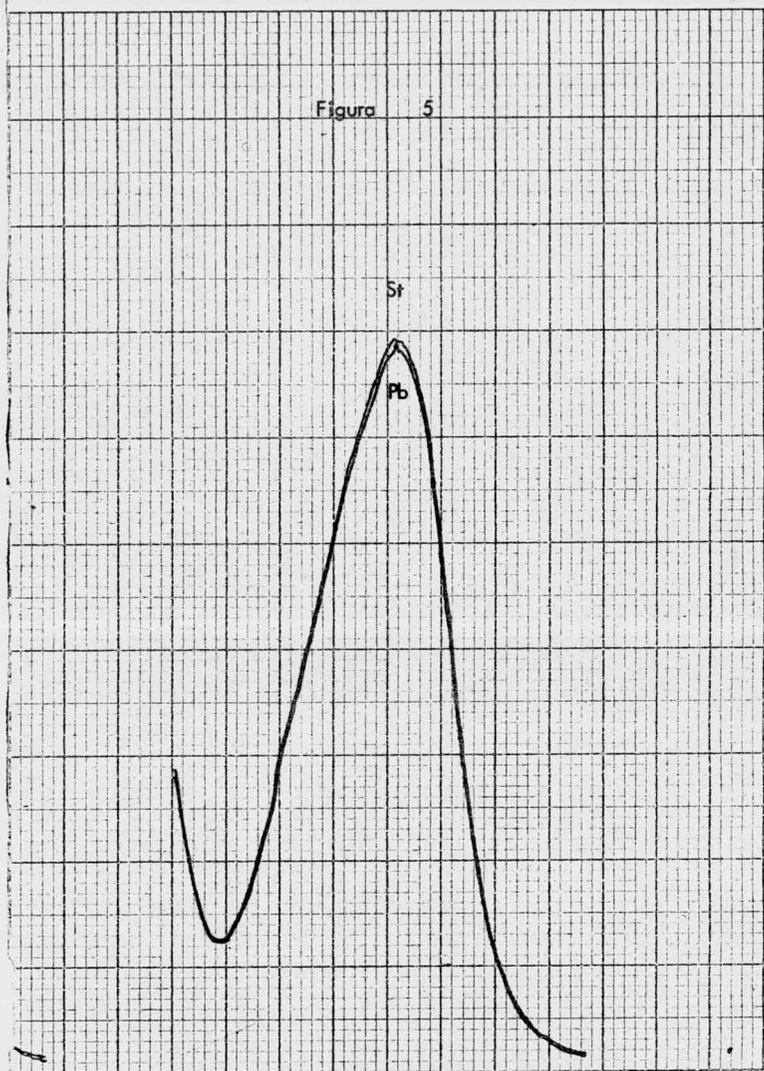


Figura 5



Sample	Niclosamida St y Pb			Reference	CH ₃ - CH ₂ - OH			
Scan speed	2	nm/sec x Chart speed	10	sec/cm=Expansion	20	nm/cm		
Absorbance range	250 - 400		Path length	0 - 1 mm	Operator	M.C.D.G.	Date	9-11-76

5.- METODO 5

VALORACION ESPECTROFOTOMETRICA (6)

Equipo :

Espectrofotómetro Unicam SP 1800

Matraces aforados de 100 ml

Pipetas volumétricas de 2 ml

Agitador magnético

Baño María

Etanolamina

Agua destilada

Niclosamida Lote 1 (previamente secada a 105°C por 2 horas)

Niclosamida sustancia de referencia

Valoración : Pesar 50 mg de sustancia y colocarlos en un ma
traz aforado de 100 ml, adicionar 2 ml de etanolamina y disolver en un -
baño maría, enfriar y llevar a volumen con agua destilada. Transferir -
2 ml de esta solución a un matraz aforado de 100 ml y completar a -
volumen con agua destilada.

Leer la extinción de esta solución en un espectrofotómetro adecuau
do a una longitud de onda de 378 mμ usando un blanco de agua prepau
rado de la misma forma. Comparar la extinción de esta solución contra -

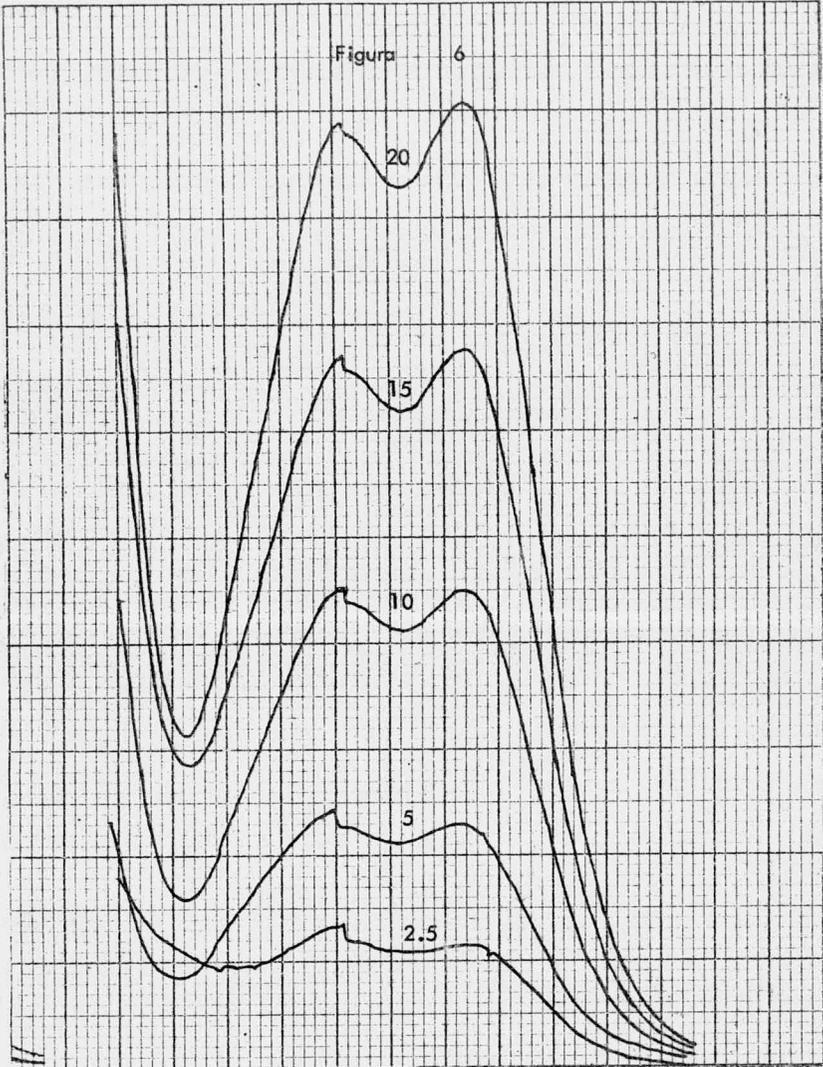
una sustancia de referencia preparada en las mismas condiciones.

Cálculos :

$$\% = \frac{\text{Abs}_{\text{Pb}}}{\text{Abs}_{\text{st}}} \times \frac{\text{peso}_{\text{st}}}{\text{peso}_{\text{pb}}} \times 100$$

Se elaboró una curva a las siguientes concentraciones : 2.5 --
 mcg/ml, 5.0 mcg/ml, 10.0 mcg/ml, 15.0 mcg/ml, 20.0 mcg/ml. (figuras_
 6, 7, 8).

La reacción llevada a cabo entre la Niclosamida y la etanolami_
 na es con el fin de formar la sal de etanolamina, la cual es soluble en --
 agua.



Sample	Reference		
Curva Standar Niclosamida			
Scan speed	2	nm/sec x Chart speed	10
		sec/cm = Expansion	20
			nm/cm
Absorbance range	250 - 460	Path length	0 - 1 mm
		Operator	M.C.D.G.
		Date	27-1-76

Figura 7

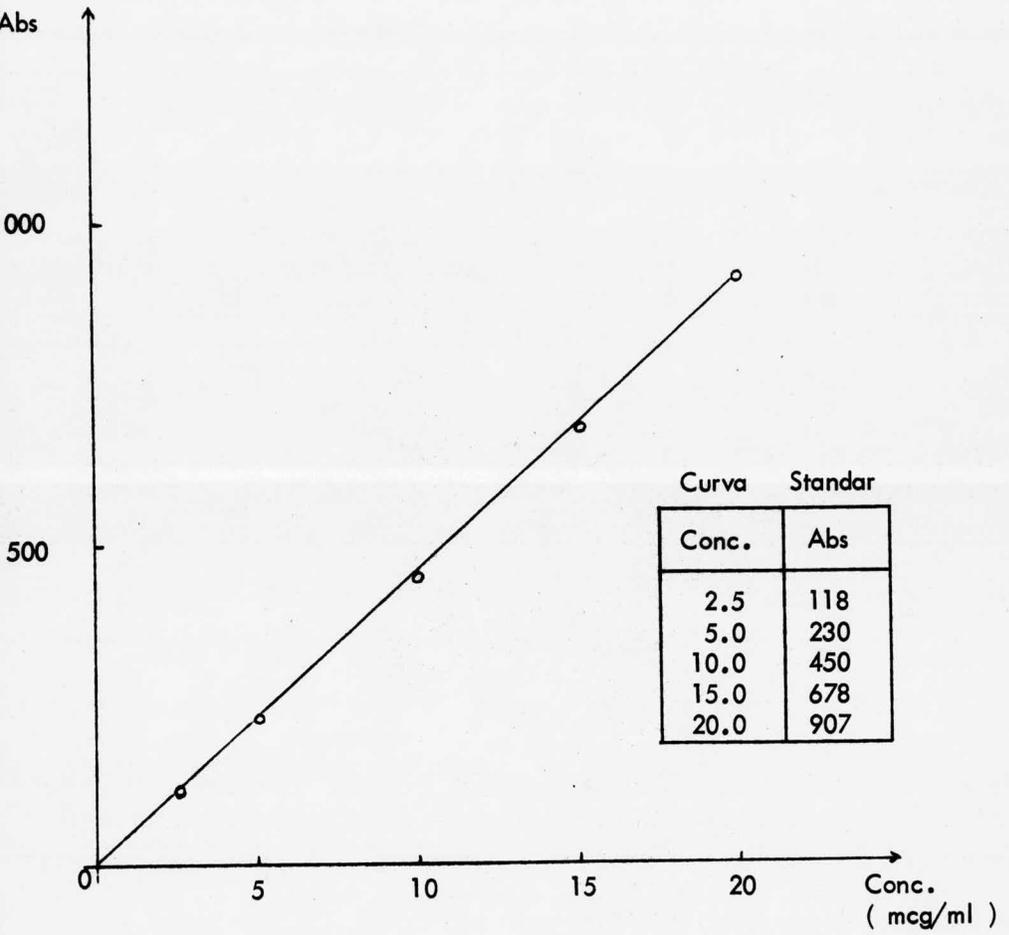


Figure 8



Sample	Reference						
Niclosamida St y Pb							
Scan speed	4	nm/sec x Chart speed	10	sec/cm=Expansion	40	nm/cm	
Absorbance range	250 - 460	Path length	0 - 1 mm	Operator	M.C.D.G.	Date	27-1-76

CAPITULO 4

RESULTADOS :

CUADRO No. 1

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS DETERMINACIONES DE NICLOSAMIDA
POR EL METODO 1

N	X %	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²
1	100.637	0.176	0.030976
2	100.637	0.176	0.030976
3	100.757	0.296	0.087616
4	100.626	0.165	0.027225
5	100.572	0.111	0.012321
6	100.332	-0.129	0.016641
7	100.430	-0.031	0.000961
8	100.626	0.165	0.027225
9	100.615	0.154	0.023716
10	100.430	-0.031	0.000961
11	100.376	-0.085	0.007225
12	100.452	-0.009	0.000081
13	100.681	0.22	0.0484
14	100.703	0.242	0.058564
15	100.763	0.307	0.094249
16	100.419	-0.042	0.001764
17	100.397	-0.064	0.004096
18	100.485	0.024	0.000576
19	100.670	0.209	0.043681
20	99.427	-1.034	1.069156
21	100.583	0.122	0.014884
22	99.907	-0.554	0.306916
23	100.332	-0.129	0.016641
24	100.103	-0.358	0.128164
25	100.572	0.111	0.012321

$$\begin{aligned} N &= 25 \\ \sum X &= 2511.537 \\ \sum (X - \bar{X})^2 &= 2.065335 \\ \bar{X} &= 100.461 \end{aligned}$$

$$\text{Promedio : } \bar{X} = \frac{E X}{N} = \frac{2511.537}{25} = 100.461$$

$$\text{Desviación standar : } S = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{2.065335}{24}} = 0.29335$$

$$\text{Varianza : } S^2 = 0.0860556$$

$$\text{Coeficiente de Variación: } C_v = \frac{S \times 100}{\bar{X}} = \frac{0.29335 \times 100}{100.461} = 0.292 \%$$

$$\text{Error standar : } \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N(N-1)}} = \sqrt{\frac{2.065335}{25 \times 24}} = 0.0586702$$

Valor real :

$$V_r = \bar{X} \pm e t$$

$$V_r = 100.461 \pm 0.0586702 \times 2.797$$

$$V_r = 100.461 \pm 0.1641005$$

$$N - 1 = 24$$

$$t \text{ teor} = 2.797$$

CUADRO No. 2

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS DETERMINACIONES DE NICLOSAMIDA
POR EL METODO 2

N	X%	(X - \bar{X})	(X - \bar{X}) ²
1	94.379	-3.242	10.510564
2	98.192	0.571	0.326041
3	98.166	0.545	0.297025
4	97.643	0.022	0.000484
5	98.256	0.635	0.403225
6	98.059	0.438	0.191844
7	98.126	0.505	0.255025
8	98.340	0.719	0.516961
9	98.651	1.03	1.0609
10	98.532	0.911	0.829921
11	98.787	1.166	1.359556
12	98.854	1.233	1.520289
13	100.062	2.441	5.958481
14	100.111	2.49	6.2001
15	99.899	2.278	5.189284
16	96.122	-1.499	2.247001
17	96.345	-1.276	1.628176
18	96.284	-1.337	1.787569
19	97.886	0.265	0.070225
20	94.61	-3.011	9.066121
21	94.309	-3.312	10.969344
22	97.041	-0.58	0.3364
23	97.780	0.159	0.025281
24	96.996	-0.625	0.390625
25	97.115	-0.506	0.256036

$$\begin{aligned}
 N &= 25 \\
 \sum X &= 2440.545 \\
 \sum (X - \bar{X})^2 &= 61.396478 \\
 \bar{X} &= 97.621
 \end{aligned}$$

Promedio : $\bar{X} = \frac{E. X}{N} = \frac{2440.545}{25} = 97.621$

Desviación standar : $S = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{61.396478}{24}} = 1.5994$

Varianza : $S^2 = 2.5581865$

Coefficiente de Variación : $C_v = \frac{S \times 100}{\bar{X}} = \frac{1.5994 \times 100}{97.621} = 1.64 \%$

Error standar : $\frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N(N-1)}} = \sqrt{\frac{61.396478}{25 \times 24}} = 0.31988$

Valor real :

$$V_r = \bar{X} \pm e t$$

$$V_r = 97.621 \pm 0.31988 \times 2.797$$

$$V_r = 97.621 \pm 0.8947043$$

$$N - 1 = 24$$

$$t_{\text{teor}} = 2.797$$

CUADRO No. 3

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS DETERMINACIONES DE NICLOSAMIDA
POR EL METODO 3

N	X%	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	90.898	0.812	0.659344
2	87.957	-2.129	4.532641
3	88.673	-1.413	1.996569
4	87.231	-2.855	8.151025
5	86.332	-3.754	14.092516
6	87.045	-3.041	9.247681
7	91.434	1.348	1.817104
8	93.714	3.628	13.162384
9	88.538	-1.548	2.396304
10	90.185	0.099	0.009801
11	87.897	-2.189	4.791721
12	89.673	-0.413	0.170569
13	87.689	-2.397	5.745609
14	91.780	1.694	2.869636
15	87.715	-2.371	5.621641
16	90.601	0.515	0.265225
17	91.610	1.524	2.322576
18	92.207	2.121	4.498641
19	90.308	0.222	0.049284
20	89.018	-1.068	1.140624
21	87.775	-2.311	5.340721
22	91.011	0.925	0.855625
23	96.652	6.566	43.112356
24	90.347	0.261	0.068121
25	95.863	5.777	33.373729

$$\begin{aligned}
 N &= 25 \\
 \sum X &= 2252.153 \\
 \sum (X-\bar{X})^2 &= 166.29143 \\
 \bar{X} &= 90.086
 \end{aligned}$$

$$\text{Promedio : } \bar{X} = \frac{E X}{N} = \frac{2252.153}{25} = 90.086$$

$$\text{Desviación Standar : } S = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{166.29143}{24}} = 2.6322631$$

$$\text{Varianza : } S^2 = 6.9288095$$

$$\text{Coeficiente de Variación : } C_v = \frac{S \times 100}{\bar{X}} = \frac{2.6322 \times 100}{90.086} = 2.9218 \%$$

$$\text{Error Standar : } \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N(N-1)}} = \sqrt{\frac{166.29143}{25 \times 24}} = 0.5264525$$

Valor real :

$$V_r = \bar{X} \pm e \cdot t$$

$$V_r = 90.086 \pm 0.5264525 \times 2.797$$

$$V_r = 90.086 \pm 1.4724876$$

$$N - 1 = 24$$

$$t \text{ teor} = 2.797$$

CUADRO No. 4

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS DETERMINACIONES DE NICLOSAMIDA
POR EL METODO 4 :

N	X (%)	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	100.205	-0.512	0.262144
2	100.807	0.09	0.0081
3	99.594	-1.123	1.261129
4	100.607	-0.11	0.0121
5	100.254	-0.463	0.214369
6	102.194	1.477	2.181529
7	102.288	1.571	2.468041
8	102.921	2.204	4.857616
9	102.820	2.103	4.422609
10	101.824	1.107	1.225449
11	102.406	1.689	2.852721
12	98.006	-2.711	7.349521
13	99.460	-1.257	1.580049
14	101.231	0.514	0.264196
15	98.943	-1.774	3.147076
16	101.344	0.627	0.393129
17	101.347	0.63	0.3969
18	101.264	0.547	0.299209
19	99.739	-0.978	0.956484
20	100.947	0.23	0.0529
21	100.284	-0.433	0.187489
22	99.795	-0.922	0.850084
23	99.670	-1.047	1.096209
24	99.954	-0.763	0.582169
25	100.015	-0.702	0.492804

$$\begin{aligned}
 N &= 25 \\
 \sum X &= 2517.919 \\
 \sum (X-\bar{X})^2 &= 37.414026 \\
 \bar{X} &= 100.717
 \end{aligned}$$

$$\text{Promedio : } \bar{X} = \frac{E X}{N} = \frac{2517.919}{25} = 100.717$$

$$\text{Desviación standar: } S = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{37.414026}{25-1}} = 1.2485662$$

$$\text{Varianza : } S^2 = 1.5589177$$

$$\text{Coeficiente de Variación : } C_v = \frac{S \times 100}{\bar{X}} = \frac{1.2485 \times 100}{100.717} = 1.24\%$$

$$\text{Error standar : } \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N(N-1)}} = \sqrt{\frac{37.414026}{25 \times 24}} = 0.2497132$$

Valor real :

$$V_r = \bar{X} \pm \underline{\quad} \text{ et}$$

$$V_r = 100.717 \pm \underline{\quad} \times 2.797 \quad N - 1 = 24$$

$$V_r = 100.717 \pm \underline{\quad} \times 0.6984478 \quad t \text{ teor} = 2.797$$

CUADRO No. 5

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS DETERMINACIONES DE NICLOSAMIDA
POR EL METODO 5

N	X (%)	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²
1	99.736	-0.471	0.221841
2	101.375	1.168	1.364224
3	100.005	-0.202	0.040804
4	100.362	0.155	0.024025
5	99.935	-0.272	0.073984
6	100.637	0.43	0.1849
7	100.362	0.155	0.024025
8	100.559	0.352	0.123904
9	100.846	0.639	0.408321
10	100.134	-0.073	0.005329
11	100.117	-0.09	0.0081
12	100.151	-0.056	0.003136
13	100.786	0.579	0.335241
14	100.634	0.427	0.182329
15	99.688	-0.519	0.269361
16	99.470	-0.737	0.543169
17	100.032	-0.175	0.030625
18	99.884	-0.323	0.104329
19	99.589	-0.618	0.381924
20	99.543	-0.664	0.440896
21	100.033	-0.174	0.030276
22	99.982	-0.225	0.050625
23	100.824	0.617	0.380689
24	100.435	0.228	0.051984
25	100.059	-0.148	0.021904

$$\begin{aligned}
 N &= 25 \\
 \sum X &= 2505.178 \\
 \sum (X-\bar{X})^2 &= 5.305945 \\
 \bar{X} &= 100.207
 \end{aligned}$$

$$\text{Promedio : } \bar{X} = \frac{E X}{N} = \frac{2505.178}{25} = 100.207$$

$$\text{Desviación standar : } S = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{5.305945}{24}} = 0.4701925$$

$$\text{Varianza : } S^2 = 0.221081$$

$$\text{Coeficiente de variación : } C_v = \frac{S \times 100}{\bar{X}} = \frac{0.4702 \times 100}{100.207} = 0.47 \%$$

$$\text{Error standar : } \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{E (X-\bar{X})^2}{N(N-1)}} = \sqrt{\frac{5.305945}{25 \times 24}} = 0.0940382$$

Valor real :

$$V_r = \bar{X} \pm \underline{\quad} \text{ et}$$

$$V_r = 100.207 \pm 0.0940382 \times 2.797$$

$$N - 1 = 24$$

$$V_r = 100.207 \pm 0.2630248$$

$$t \text{ teor} = 2.797$$

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

1.- Por los datos obtenidos estadísticamente se concluye que el método 1 (Titulación no acuosa determinada potenciométricamente) es el que presenta menor error experimental en relación a los métodos restantes - ($e = 0.0586$)

2.- El método de mayor confiabilidad es el método 1 ya que - presenta la medida de dispersión más pequeña (0.29335).

3.- El método que presenta menor coeficiente de variación es el método 1 (0.292%).

4.- Por los datos obtenidos se recomienda el método 1 para la _ determinación de Niclosamida.

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Anilide Molluscicides
Farbenfabriken Bayer
Akt. Ger. Brit. 824345, Nov. 25, 2959
- 2.- British Pharmacopoeia 1973
Pág. 317-318
- 3.- Drill
Pharmacology in Medicine
Mc. Graw Hill Book Company
4 th. edition 1971, 1833-1836
- 4.- Mayers Jawetz
Review of Medical Pharmacology
Long Medical Publication
2nd. edition 1970, 583-584
- 5.- Información Técnica proporcionada por los Laboratorios Ba_yer.
- 6.- Keith J. Farrington
Spectrophotometric estimation of molluscicide 5, 2' dichlo_ ro 4' nitrosalicilanilide
Analytical Chemistry 34: 2; 1338-1339, Sep. 1962

- 7.- Vagel A. I.
Química Analítica cuantitativa
Ed. Kapelusz
Vol. 1, 1960, 441-442

- 8.- Martindale
The Extra Pharmacopoeia
The Pharmaceutical Press
26th. edition
July 1972, 151-152.

- 9.- Connors Kenneth A.
A Textbook of Pharmaceutical Analysis
John Wiley and Sons, Inc.
1966.

- 10.- Osal-Pratt
The United States Dispensatory
Lippincott
27th. edition
1973 Pág. 784.

- 11.- Farreras Rozman
Medicina Interna
Ed. Marin, S. A.
8a. edición 1973
Tomo 1, pág. 162-163

- 12.- British Pharmaceutical Codex 1973
Pág. 322-323.

Esta Tesis se Imprimió en Marzo de 1977
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tels. 523-21-05 y 536-57-54 México 12, D. F.