



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

**"ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS METODOS
ANALITICOS PARA LA DETERMINACION CUANTITA-
TIVA DEL DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL EN LA
FORMA FARMACEUTICA DE TABLETAS DE
DIFERENTES LOTES"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A:

JORGE CORTES CARRASCO

1 9 8 6

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

CAPITULO I:	INTRODUCCION.....	1
	1.1 OBJETIVOS.....	4
	1.2 PARAMETROS ESTADISTICOS...	5
CAPITULO II:	GENERALIDADES.....	8
	2.1 CONCEPTOS TEORICOS DEL METODO DE REACCIONES ACIDO - BASE EN MEDIO NO ACUOSO...	
	2.2 INTERFERENCIAS EN EL METODO DE REACCIONES ACIDO-BASE EN MEDIO NO ACUOSO.....	20
	2.3 CONCEPTOS TEORICOS DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO..	27
	2.4 ESTUDIOS PREVIOS IMPORTANTES DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO.....	36
	2.5 MONOGRAFIA DEL DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL.....	38
CAPITULO III:	PARTE EXPERIMENTAL.....	48
	3.1 METODO DE REACCIONES ACIDO BASE EN MEDIO NO ACUOSO ..	
	3.2 METODO ESPECTROFOTOMETRICO	

CAPITULO IV:	RESULTADOS.....	55
CAPITULO V:	ANALISIS DE RESULTADOS.....	89
CAPITULO VI:	CONCLUSIONES.....	96
CAPITULO VII:	RESUMEN.....	98
	ANEXO I.....	100
	ANEXO II.....	103
	BIBLIOGRAFIA.....	104

CAPITULO I

I N T R O D U C C I O N

La industria farmacéutica requiere la obtención de medicamentos de buena calidad. Esto se logra realizando entre otros estudios, los de -- preformulación, formulación, biodisponibilidad, -- etc., que garantizan la eficacia terapéutica de las formas de dosificación.

Dichos estudios exigen métodos analíticos -- rápidos, efectivos y cuya exactitud y reproducibilidad permitan una evaluación cuantitativa con fiable de los principios activos, en presencia -- de los productos de degradación de estos.

De ahí la importancia de contar con las técnicas analíticas validadas por parámetros estadísticos que nos ayudan a seleccionar la técnica -- óptima que cumpla con los requisitos de: sensibilidad, exactitud, precisión, especificidad, -- rapidez, reproducibilidad y economía requeridos.

El 2,2-(etilendiimo)-dibutanol-1 ó etambutol

es una droga antituberculosa de administración -- oral que actúa sobre varias especies de Mycobacterium, su eficiencia en el tratamiento de la tuberculosis ha sido establecida por muchos investigadores que llevaron a cabo estudios clínicos (1).

Los dos métodos desarrollados en el presente trabajo tienen como base, los fundamentos de espectrofotometría (2,3,4,5) y reacciones ácido-base en medio no acuoso (2,3,5,6,) respectivamente.

A continuación se mencionan de manera general los pasos a seguir en el desarrollo del presente trabajo:

- Preparar diferentes lotes de tabletas conteniendo 400 mg de diclorhidrato de etambutol.
- Demostrar la especificidad de los métodos -- usados en la cuantificación del diclorhidrato de etambutol en presencia de los -- excipientes.
- Llevar a cabo un estudio estadístico para demostrar la exactitud, precisión, lineari

dad y rapidez de los métodos usados.

- Comparar estadísticamente ambos métodos - estudiados para determinar si existe diferencia significativa entre ambos métodos.
- Conocer el error de cada método para seleccionar el mejor.

1.1 O B J E T I V O S

- Llevar a cabo el estudio comparativo de los dos métodos analíticos para determinar si hay diferencia significativa entre ellos en la determinación de diclorhidrato de etambutol en materia prima y tabletas.
- Demostrar la especificidad de los métodos usados para la determinación del diclorhidrato de etambutol.
- Efectuar la validación de cada método mediante la determinación de parámetros estadísticos tales como: exactitud, precisión y linealidad.

1.2 Razón por la cual se debe validar un método-analítico.

Todo método analítico que intente ser utilizado en el análisis y control de productos farmacéuticos y/o productos de cualquier especie implica un riesgo si dicho método no ha demostrado ser confiable, o bien, en muchas ocasiones se presenta el problema de seleccionar el método analítico más apropiado para la determinación de un compuesto. En todo método analítico es recomendable contar con parámetros estadísticos que nos indiquen la exactitud, precisión, especificidad, linealidad, límite de detección (sensibilidad) del método para tener una evaluación estadística del mismo.

Parámetros estadísticos para la evaluación - de métodos analíticos. (2,7,8)

Exactitud. Concordancia entre un valor determinado experimentalmente y un valor de referencia.

Precisión. Grado de concordancia de mediciones repetidas de una misma propiedad, deriva

do de la desviación estándar estimada de una serie de mediciones y expresada en términos de repetición y/o reproducibilidad.

Repetición. Precisión de un método expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes desarrolladas por un mismo analista usando el mismo aparato y la misma técnica.

Reproducibilidad. Precisión de un método -- expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones desarrolladas en diferentes laboratorios usando distintos analistas y equipo.

Especificidad. Grado en que la medición se debe solo a la sustancia por determinar y no a otras sustancias que pueden estar presentes en el material por analizar.

Linealidad. Medición del grado en el que -- una curva de calibración se aproxima a una línea recta o del grado en el que la suscepti-
vidad es constante.

Suceptividad. Relación entre la pendiente -
de una curva de calibración y la variabili--
dad de los puntos experimentales.

Sesgo. Error constante o sistemático en --
oposición al error debido al azar.

Sensibilidad. Menor cantidad detectable del
compuesto por analizar.

CAPITULO II

GENERALIDADES

2.1 CONCEPTOS TEORICOS DEL METODO DE REACCIONES

ACIDO - BASE

Titulaciones ácido - base en disolventes no acuosos:

Como sabemos el agua es un disolvente de amplio uso, porque puede actuar como el segundo par ácido - base tanto para ácidos (en cuyo caso se comporta como una base) como para bases (cuando lo hace como un ácido). Sin embargo, la mayor limitación del agua como medio de valoración reside en este comportamiento anfótero; recordando que el equilibrio ácido - base es una competición de dos bases por un protón. En solución acuosa una de estas bases es el agua. Si la otra base es relativamente débil, no competirá de manera efectiva con el solvente por el protón. En términos prácticos, no sera valorable. En una solución acuosa de un ácido débil, la situación se describe como la competencia entre el soluto ácido y el disolvente-

ácido por la base valorante. Por tanto, ni las -
substancias débilmente ácidas, ni las débilmente-
básicas resultan fáciles de valorar en solución -
acuosa a causa del efecto del disolvente.

La solución más sencilla a este problema con
siste en reemplazar el disolvente. Si el soluto-
es un compuesto débilmente básico, se reemplaza -
el agua por un disolvente relativamente poco bási
co, eliminando o al menos reduciendo, esta compe-
tencia indeseable y entonces es posible valorar -
el soluto básico. Similar situación se da con --
los solutos débilmente ácidos; sustituyendo el a-
gua por un disolvente que no muestre claras pro--
piedades ácidas. (2,3,6)

La mayor parte de las titulaciones ácido - -
base en medios no acuosos comprenden la neutrali-
zación de bases o ácidos orgánicos y la determinan
ción directa de grupos funcionales ácidos o bási
cos. Además de la importancia que tienen en aná-
lisis orgánico, las titulaciones ácido - base en
medios no acuosos se emplean ampliamente en anális
is farmacéutico (2).

Debido a la gran variedad de disolventes no - acuosos de que se dispone, se puede elegir el di-- solvente que más favorezca y que no interfiera una determinada titulación ácido - base.

Clasificación de los disolventes.

Los disolventes se clasifican respecto a sus propiedades ácidas o básicas, como aprotónicos (o inertes) o anfiprotónicos. Los disolventes aprotó- nicos no son ni ácidos ni básicos. Los disolven-- tes anfiprotónicos actúan como donadores y como -- receptores de protones y existen grados entre ellos desde los francamente ácidos hasta los francamente alcalinos (2,3).

Disolventes de uso común en titulaciones ácido-ba- se (2,3)

Clasificación del Disolvente	Subclasifi- cación	Nombre	Constan- te die- eléctrica (debyes)	Constan- te de au- toproto- nolisis Pkd
Aprotónicos		Cloroben- ceno	5.8	

Clasificación	Subclasificación	Nombre	Constante dieléctrica (debyes)	Constante de autoprotólisis Pkd	
Aprotónicos		Acetonitrilo	37.5		
		Acetona	20.7		
		Cloroformo	4.8		
		Metilcetona	18.5		
		Dioxano 1,4	2.2		
Anfiprotónicos	Protogénicos	Acido Acético	6.4	14.45	
		Acido Fórmico	58.0	6.2	
		Agua	80.0	14.0	
		Metanol	31.0	16.7	
		Etanol	24.2	19.1	
		Isopropenol	18.3		
		Protofilicos	Etilenglicol	37.7	
			Etilendiamina	14.2	
			Piridina	12.3	

Clasificación	Subclasificación	Nombre	Constante dieléctrica (debyes)	Constante de autoprotonolisis Pkd
		Amoniaco	17.0	
		Anilina	34.8	
		Dimetilformamida	34.8	

SISTEMAS PARA TITULACIONES NO ACUOSAS

TIPO DE SOLVENTE	ACIDICO(Para titulación - de bases y - sus sales)	Relativamente neutros(para titulaciones de bases)	BASICOS(Para titulación - de ácidos)	Relativamente neutros (para titulaciones- de ácidos)
SOLVENTE	Ac. acético Glacial.	Acetonitrilo	Dimetilforma <u>m</u> ida.	Acetona
	Anhidrido - Acético.	Alcoholes	n-butilamina	Acetonitrilo-
	Ac. fórmico	Cloroformo	Piridina	Metiletilce--tona.
	Ac. Propio-nico.	Benceno	Etilendiami-na.	Metilisobutilcetona.
	Cloruro de sulfurilo.	Tolueno	Morfolina	Terbutanol
		Clorobenceno		
		Acetato de - etilo.		
		Dioxano		

INDICADOR	Cristal violeta.	Rojo metilo	Azul timol	Violeta azo
	Rojo quimaldina.	Naranja metilo.	Timolftaleína.	Azul bromotimol.
	p-naftolbenzeina.	p-naftolbenzeina.	Violeta azo	p-hidroxibenceno.
	Alfazurina		o-nitroanilina.	
	2-6.			
	Verde malaquita.		p-hidroxiazobenceno.	timol azul
ELECTRODOS	Vidrio calomel.	Vidrio calomel.	Antimonio-calomel.	Calomel-antimonio.
	Vidrio-plata-cloruro de plata.	Calomel-plata cloruro de plata.	Vidrio-antimonio.	Vidrio calomel.
			Antimonio antimonio.	Vidrio platino
			Platino-calomel.	
			Vidrio-calomel.	

Elección del disolvente para titulaciones

ácido - base

En la elección del disolvente para una determinada titulación ácido - base en medio no acuoso es pertinente tener en cuenta las siguientes consideraciones (2,3,9):

- El disolvente debe permitir un cambio marcado en la concentración de protones solvatados en las proximidades del punto de equivalencia.
- La sustancia por titular debe ser soluble en el disolvente o en un exceso del titulador, que posteriormente se retitula.
- El producto de la titulación debe ser soluble o si es un precipitado, debe ser compacto y cristalino y no gelatinoso.
- El disolvente no debe dar reacciones secundarias que interfieran con la sustancia por titular o con el titulador.
- El disolvente debe ser, de preferencia de bajo costo y de fácil purificación.

Tituladores (2,3,6,9)

Los tituladores ácidos normalmente están --
constituídos por soluciones, bien sea en ácido -
acético anhidro o dioxano. Las de ácido perclóri-
co de uso más común son 0.1 N ó 1.0 F en ácido --
acético anhidro.

Entre los tituladores básicos se encuentran-
los hidróxidos cuaternarios de tetraalquilamonio.
El titulador básico de uso más común es el hidró-
xido de tetrabutilamonio en isopropanol.

Determinación del punto final en titulacio--
nes en medios no acuosos.

Desafortunadamente, en medios no acuosos no-
se cuenta con valores exactos de las constantes -
de disociación de los indicadores químicos, ni --
tenemos relaciones cuantitativas entre la f.e.m.--
de las celdas electroquímicas y las concentracio-
nes de los constituyentes.

Punto final potenciométrico (2):

Como en las soluciones acuosas, en la mayo--

ría de los disolventes no acuosos el electrodo de vidrio responde a la diferencia entre la actividad de los protones solvatados de la solución que se encuentra en el exterior. Sin embargo, la determinación cuantitativa de la diferencia entre estos potenciales no es definida. En primer lugar, las actividades iónicas en un disolvente no se pueden simplemente relacionar con las actividades iónicas en otro disolvente. Además al medir la f.e.m. de la celda que se indicó, se incluye, en cantidad mensurable, un potencial de contacto desconocido entre el electrodo de calomel acuoso y la solución no acuosa. Este potencial de contacto entre líquidos puede variar en forma considerable durante el curso de una titulación en medio no acuoso, dependiendo de la naturaleza del disolvente y de los tituladores, y para una gran precisión se requiere que el potencial de contacto entre líquidos se mantenga constante durante el transcurso de la titulación.

Indicadores químicos (2,3,6,9). Los indicadores para titulaciones ácido-base en medio no acuo-

so funcionan en forma similar a la de los empleados en titulaciones en medio acuoso, ya sea -- donando o aceptando protones y cambiando de color en el proceso. Por tanto, un indicador se puede disociar en un disolvente, DH, de acuerdo con la siguiente reacción:



Es claro que la forma predominante del indicador depende de la concentración de DH_2^+ . Hasta aquí no hay diferencia con los indicadores en solución acuosa, pero para medios no acuosos existen muchos disolventes y el funcionamiento de un indicador determinado depende de la acidez, de la basicidad o de la inercia del disolvente, así como de su constante dieléctrica.

Algunos indicadores simplemente cambian de color. Otros pasan sucesivamente por toda una gama de tonalidades de color; por ejemplo, el violeta cristal, a medida que se va protonando en ácido acético glacial, vira del violeta al verde-

azuloso, al verde y al amarillo. Para determinar el cambio de color que mejor corresponde al punto final hay que efectuar una titulación potenciométrica previa con el indicador. El cambio de color que ocurre lo más próximo posible al punto de equivalencia potenciométrico debe emplearse como punto final para titulaciones posteriores de la misma naturaleza.

Indicadores de uso común en titulaciones en medios no acuosos (2):

INDICADOR	ESPECIE TITULADA	DISOLVENTE
Violeta cristal o Violeta de metilo	Bases débiles	Acido acético, Acetonitrilo
Rojo de metilo Dibenzalacetona	Bases débiles Bases débiles	Dioxano, glicol-isopropanol Nitrometano
Violeta - azo o Azul de timol u o-nitroanilina	Acidos débiles	Dimetilformamida

2.2 INTERFERENCIAS EN EL METODO DE REACCIONES

ACIDO - BASE EN MEDIO NO ACUOSO

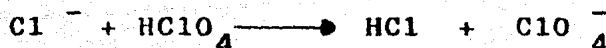
A) Interferencia de iones Cl^- :

1) Interferencia potenciométrica (10):

Como sabemos el ion Cl^- actúa como una base débil, ejemplificada en la siguiente reacción:



esto ocasiona que al adicionar el ácido fuerte (titulante) y cerca del punto final de la reacción los iones cloruro -- aceptarán protones del titulante y por -- consiguiente se tendrá un gasto mayor -- del titulante, afectando de este modo el punto final potenciométrico de la reacción.



2) En presencia del indicador cristal violeta (9,12) como se mencionó anteriormente el ión cloruro actúa como una base débil,

pero tiene la misma basicidad del indica
dor cristal violeta, por consiguiente, -
cuando el ácido fuerte es adicionado, el
ión cloruro y el indicador básico compi-
ten por el ácido, originando como resul-
tado un amplio y no aceptable punto fi--
nal de la reacción.

B) Eliminación de iones cloruro

Existen diferentes procedimientos para -
la eliminación de iones cloruro, los --
cuales se mencionan a continuación:

- 1) Algunos autores (10,13) recomiendan el -
calentamiento a ebullición cerca del punu
to final de la reacción, con la finali--
dad de volatilizar el HCl formado, este-
procedimiento tiene como base que el HCl
formado en ácido acético tiene una acti-
vidad termodinámica más alta que en agua,
y por consiguiente, sería fácilmente vo-
latilizado por ebullición (a veces repe-
tida) de la solución.

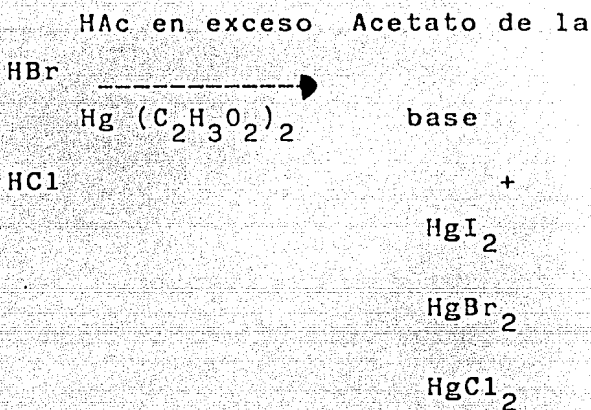
2) Adición de un exceso de acetato mercúrico:

Ciertos autores (12,13) recomiendan el uso de un exceso de acetato mercúrico para mejorar el punto final de la reacción. Este procedimiento se basa en la sustitución del ión cloruro por un ión más conveniente, en este caso el ión acetato. El ión cloruro es convenientemente removido por la adición de un exceso de acetato mercúrico (antes de adicionar el titulante), el cual reacciona con el ión cloruro para formar HgCl_2 insoluble.

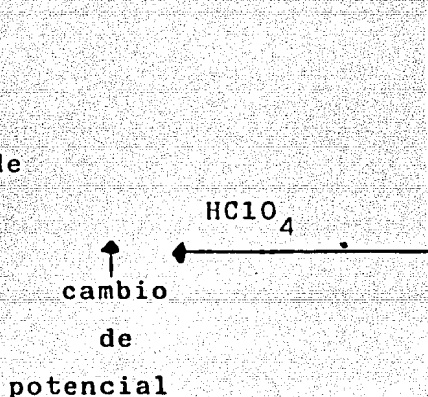
Tomando en cuenta que el acetato mercúrico no muestra la menor conductividad (12), y las sales de mercurio formadas exhiben una baja conductividad y baja disociación (12), su presencia no tendría efecto sobre la titulación potenciométrica.

La reacción general se describe a continuación:

BASE NITROGENADA: HI

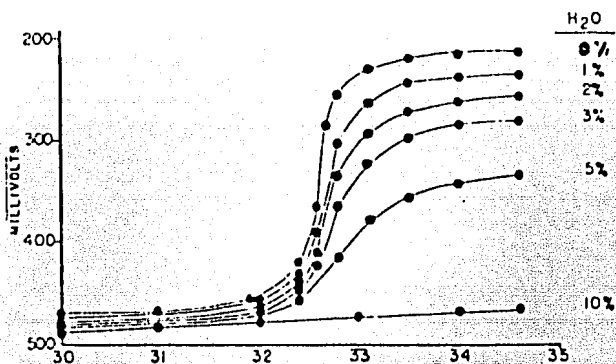


HAc + Perclorato de la base



C) Eliminación de agua (9,12)

La presencia de agua debe ser evitada, -
debido a que dificulta la claridad del -
punto final potenciométrico. Como se --
aprecia en la figura N° 1 la presencia -
del 1% de agua en una titulación, causó-
un aplanamiento de la curva de titulación.



Ml de HClO_4 0.1 N

Efecto del agua sobre la curva de titulación.

FIGURA N° 1

Grandes cantidades de agua interfieren completamente con la claridad del punto final.

Es posible eliminar las trazas de agua en las muestras por adición de anhídrido acético directamente en la muestra y calentando la muestra a ebullición por aproximadamente cinco minutos. Sin embargo, algunas sustancias reaccionan con el anhídrido acético (12).

D) Efecto de temperatura (12)

Es conveniente disolver las muestras a temperatura no muy elevada, con la finalidad de evitar descomposición en las muestras sensitivas a el calor.

E) Efecto de cationes (12)

Casí todos los cationes, otros compuestos de mercurio, interferiran con la titulación, debido a sus reacciones con ácido perclórico.

F) Efecto de ácidos orgánicos e inorgánicos (12)

Ha sido establecido que la reacción entre la base y el ácido perclórico tiene lugar estequiómetricamente, y es independiente de la cantidad de ácido libre (orgánico e inorgánico) presente.

G) Efecto de solventes en preparaciones farmacéuticas (12)

Los solventes comunmente usados en preparaciones farmaceuticas, tales como, al

cohol etílico, alcohol isopropílico, --
glicerol, propilenglicol y carbowax, no
han mostrado interferencia con la titula
ción.

2.3. CONCEPTOS TEORICOS DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO; ESPECTROSCOPIA DE ABSORCION

Origen de los espectros de absorción (2,3,4,5)

Todos los átomos y moléculas son capaces de absorber energía, de acuerdo con ciertas limitaciones, las cuales dependen de la estructura de la sustancia.

El tipo y cantidad de radiación absorbida por una molécula guarda relación con la estructura de la molécula: la cantidad de radiación absorbida -- está sujeta así mismo al número de moléculas que interaccionan con la radiación. Toda la radiación electromagnética es, de modo fundamental, similar, con independencia de su longitud de onda, pero se han asignado distintos nombres a la radiación de diferentes márgenes de frecuencia. El intervalo completo de radiaciones se denomina espectro electromagnético, y se ha caracterizado convencionalmente tal y como se indica en la siguiente tabla:

ESPECTRO ELECTROMAGNETICO

Longitudes de onda aproximadas intervalo (cm) +	Regiones del Espectro
10^{-12} - 10^{-11}	Rayos cósmicos
10^{-11} - 10^{-8}	Rayos gamma
10^{-8} - 10^{-6}	Rayos X
10^{-6} - 10^{-5}	Ultravioleta
10^{-5} - 10^{-4}	Visible
10^{-4} - 10^{-2}	Infrarrojo
10^{-2} - 10^0	Microondas
10^0 - 10^8	Frecuencia de radio

+ Redondeados los ordenes de magnitud

Los intervalos que tienen interes en espectros copia se definen más precisamente así:

Regiones	Intervalos de longitud de onda
Ultravioleta lejano	100 - 200 nm
Ultravioleta	200 - 400 nm
Visible	400 - 750 nm
Infrarrojo cercano	0.75 - 4 μ m
Infrarrojo	4 - 25 μ m

El color de la luz visible se correlaciona -- con su longitud de onda. La luz blanca contiene -- radiación de todas las longitudes de onda de la -- región visible. Es posible seleccionar la luz de -- una sola longitud de onda (radiación monocromática) a partir de la luz blanca (por ejemplo, con un -- prisma).

Ley de Beer. El análisis espectroscópico -- cuantitativo se basa en la relación entre la cantidad de luz absorbida y la cantidad de sustancia -- absorbente.

La ley de Beer se expresa por la ecuación:

$$A = abc$$

que establece que la absorbancia, A, de una solu-- ción es directamente proporcional a la concentra-- ción, c, del soluto absorbente. (A menudo se aso-- cian los nombres de Bouger y Lambert con la depen-- dencia de la absorbancia sobre el paso de luz, b, -- a través de la solución, y entonces a la ecuación-- se le llama ecuación de Beer-Lambert). La absortidad a, es una constante de proporcionalidad que-

es independiente de la concentración, paso de la luz e intensidad de la radiación incidente.

La absorptividad depende de la temperatura, disolvente, estructura molecular y longitud de onda de la radiación. Las unidades de a se determinan a partir de las de c y b .

Se determina un espectro de absorción midiendo la absorbancia o transmitancia de una solución como función de la longitud de onda o frecuencia de la luz.

Análisis de un componente único (2,3,4,5)

Si de una serie de soluciones de la misma sustancia se mide la absorbancia de cada una de ellas a la misma longitud de onda, temperatura y condiciones de disolución, y se representa la absorbancia de cada solución en función de su concentración, se obtendrá por lo general, una línea recta que pasa por el origen, de acuerdo con la ecuación:

$$A = a b c$$

Esta gráfica se denomina trazado de la ley de Beer, y si la línea es recta se dice que se cumple la ley de Beer en el margen de concentración investigado.

La longitud de onda seleccionada para la determinación de la absorbancia es usualmente λ max., por dos razones:

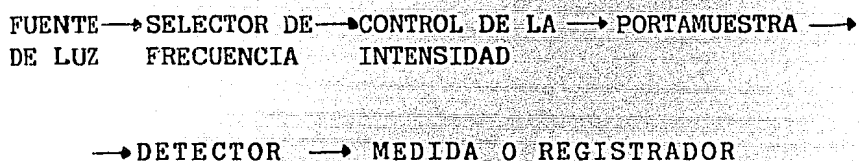
- 1.- La sensibilidad máxima se alcanza trabajando con el máximo de la banda, puesto que una concentración dada produce la señal más fuerte a esta longitud de onda.
- 2.- La variación de la absorbancia para pequeños cambios de la longitud de onda es mínima en el máximo de la banda (a menos que la banda sea en extremo pronunciada).

Medida de los espectros de absorción

Espectrofotómetros.- Se denomina espectroscopio o espectrómetro a todo instrumento utilizado en la medida de un espectro. Si la intensidad

de la luz se mide con un célula fotoeléctrica, - el instrumento es un espectrofotómetro. La mayoría de los instrumentos actualmente en uso son - espectrofotómetros.

Todos los espectrofotómetros se componen de los elementos representados en la siguiente figura (2,3,4,5)

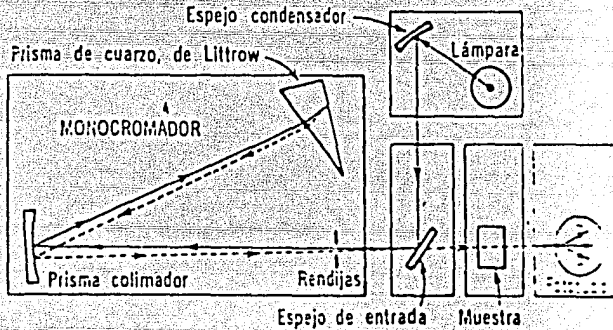


Los materiales y los detalles de construcción dependen del margen de longitud de onda que se va a estudiar y se necesitan dos tipos generales de instrumentos: Los espectros electrónicos se miden con un espectrofotómetro de ultravioleta (que sirve tanto para la región UV como para la visible), y para la región espectral más allá de alrededor de $1 \mu\text{m}$, se requiere un espectrofotómetro de infrarrojo.

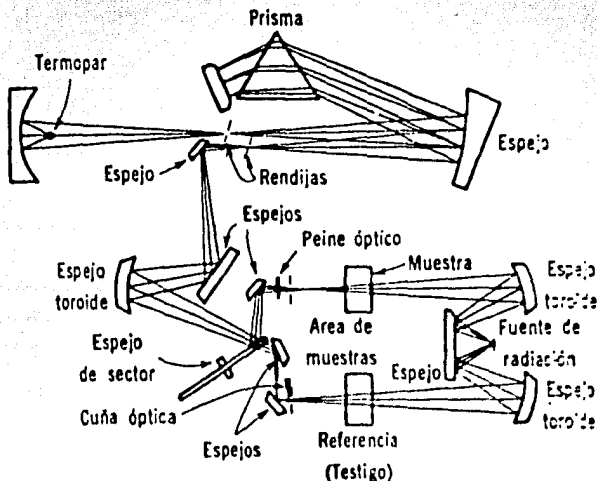
En un espectrofotómetro de haz único, el operador realiza la medida de la solución de referencia y la muestra de manera secuencial.

Con espectrofotómetros de doble haz se ha --
 eliminado la necesidad de realizar dos medidas --
 por separado. Con estos instrumentos se desdobra
 en dos haces idénticos el rayo monocromático: Un
 haz pasa a través de la cubeta de referencia y el
 otro atraviesa simultáneamente la muestra.

A continuación se presentan los diagramas --
 esquemáticos de espectrofotómetros de haz único y
 doble haz (2).



Esquema del espectrofotómetro DU de Beckman para ultravioleta y visible



Esquema de un espectrofotómetro "Infracord" de Perkin-Elmer

Limpieza de cubetas:

Normalmente después de tratarlas con un medio de limpieza adecuado deben enjuagarse con agua destilada y después con un disolvente orgánico volátil.

Las soluciones en estudio no deben dejarse en las cubetas más tiempo del necesario.

Al manejar las cubetas no hay que tocar las superficies exteriores a través de las cuales pasa el haz de luz. Hay que evitar así mismo que los líquidos en estudio contaminen las superficies exteriores.

Preparación de la muestra (2):

Puesto que el paso de la luz (b , en la ley de Beer) se puede variar de 0.1 hasta 10 cm, se dispone de cierto grado de libertad para variar la concentración. La absorbancia estaría en el intervalo 0.2-1.0 para la mayor parte de los espectrofotómetros, aunque algunos instrumentos permiten realizar medidas precisas en el margen de 1.0 - 3.0

El disolvente deberá ser transparente en todo el intervalo de frecuencia que se estudia.

La incorporación de tampones o el uso de disolventes mixtos pueden alterar las características de absorción de un disolvente. El disolvente contenido en la cubeta de referencia ha de tener la misma composición que el utilizado para la solución de la muestra.

2.4 ESTUDIOS PREVIOS IMPORTANTES DEL

METODO ESPECTROFOTOMETRICO (21)

Elección del solvente para la extracción del complejo etambutol-azul de bromotimol, a pH = 7

De acuerdo a datos obtenidos de un estudio - realizado anteriormente (21) y cuyos resultados - se muestran a continuación:

SOLVENTE	ABSORBANCIA (1 cm)
Cloroformo	0.63
Cloruro de metileno	0.63
Dicloruro de etileno	0.63
Benceno	0.33
Tetracloruro de carbono	0.11
Hexano	0.00

podemos decir que el cloroformo, el cloruro de -- metileno y el dicloruro de etileno son igualmente efectivos en la extracción del complejo a un pH - de 7. Sin embargo a factores como la economía y - la facilidad de adquisición se eligió el cloroforo mo como el solvente para la extracción del complejo.

Influencia de la concentración del buffer sobre la extracción del complejo etambutol-azul de bromotimol.

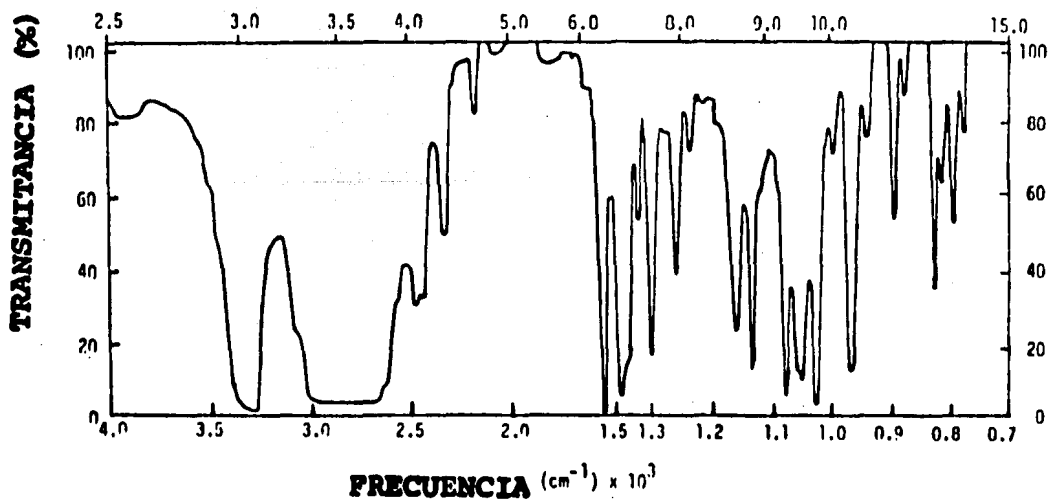
Un estudio anterior realizado (21) demostró que un incremento en la concentración del buffer de 0.05 a 0.2 M a un pH de 7 no influye en la extracción del complejo, aunque valores altos para los ensayos en blanco se obtuvieron con el incremento de las concentraciones en el buffer, como se aprecia en los siguientes resultados obtenidos en el estudio realizado.

CONCENTRACION DEL BUFFER	ABSORBANCIA (1 cm) de: BLANCO	COMPLEJO
0.05	0.025	0.39
0.10	0.040	0.39
0.15	0.060	0.39
0.20	0.110	0.39

Espectro Infrarrojo: De acuerdo a Wilkinson y colaboradores (16), las principales bandas al infrarrojo, para las bases (+) y (-) idénticas, son: 3310, 3180, 2990, 2900, 1475, 1385, 1374, 1360, -- 1228, 1148, 1095, 1068, 1055, 1015, 990, 885, 839, -- 816 y 768 cm^{-1}

Un espectro de I.R. de clorhidrato de etambutol fué obtenido usando un disco de KBr y es presentado en la siguiente figura:

LONGITUD DE ONDA (MICRONES)



La designación de parte de las bandas de absorción es dada en la tabla I (15).

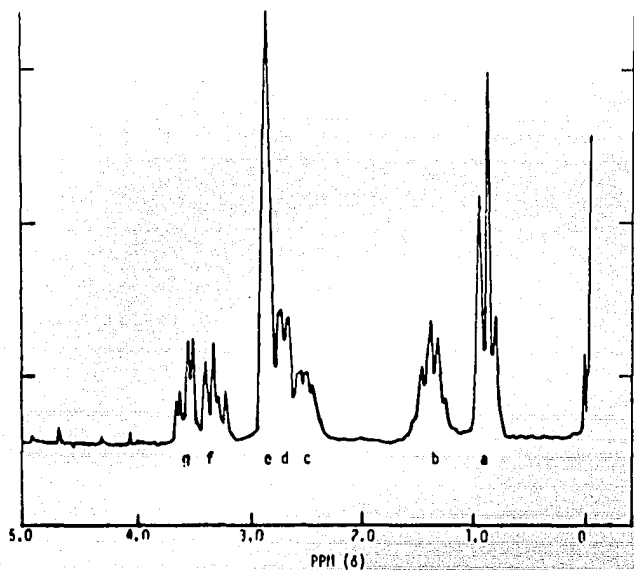
TABLA 1

DESIGNACION DEL ESPECTRO IR PARA EL
CLORHIDRATO DE ETAMBUTOL (15)

LONGITUD DE ONDA DE ABSORCION (cm^{-1})	MODO DE VIBRACION
3450 - 3200	enlace intermolecular con H
3100 - 2550	combinación intermole- cular de enlaces de H con OH , CH_2 , CH_3
1500 - 780	Región de "huellas dac- tilares"

ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El espectro de resonancia magnética nuclear-
fue obtenido por preparación de una solución de -
2mg/ml de base libre de etambutol en cloroformo -
deuterado usando tetrametilsilano como referencia
interna, y se presenta en la siguiente figura.



Las asignaciones del espectro de resonancia-magnética nuclear de cada protón son dadas en la siguiente tabla.

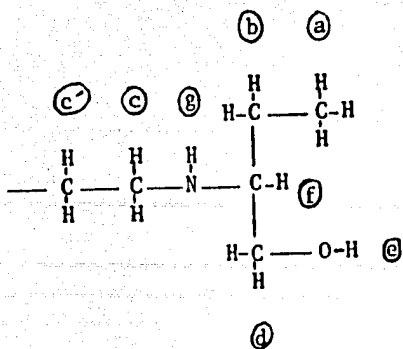


TABLA II

ASIGNACIONES DEL ESPECTRO RMN PARA EL
ETAMBUTOL (15)

Desplazamiento químico

(p p m)	Protones	Desdoblamiento
0.83 - 0.98	a	Triplete
1.29 - 1.56	b	quintete
2.48 - 2.60	c	sextete
2.70 - 2.78	d	cuartete
2.91	e	singular
3.24 - 3.44	f	--
3.56 - 3.70	g	--

ESPECTRO ULTRAVIOLETA (15):

Una solución etanólica de etambutol muestra únicamente la absorción final a el comienzo de la región UV a 220 nm. La absorción no máxima es observable en el campo de la luz visible.

ROTACION OPTICA ESPECIFICA (18,22)

+5.8° a 6.6°, determinado a 25°, en una solución al 10 por ciento w/v.

RANGO DE FUSION: (°C)

199.0 - 204.0 (22)

198.5 - 200.3 (14)

201.8 - 202.6 (16)

PUNTO DE FUSION: (°C)

aprox. 201.0 (17)

aprox. 202.0 (18)

SOLUBILIDAD:

El diclorhidrato de etambutol es fácilmente soluble en agua y dimetilsulfóxido; soluble en glicol; poco soluble en etanol y muy difícilmente soluble en acetona y cloroformo. Por el contrario la base libre de etambutol es muy soluble en cloroformo, cloruro de metileno, y dicloruro de etileno; menos soluble en benceno y tetracloruro de carbono; y poco soluble en agua (15,17,18,22).

CENIZAS SULFATADAS:

Utilizando 1 g de muestra, el residuo no es mayor de 0.1% (23)

ACCION FARMACOLOGICA (19,20):

Tiene acción tuberculostática, detiene el --
crecimiento del Mycobacterium tuberculosis.

METALES PESADOS:

No debe contener más de 20 ppm (0.002%) (23)

CONSTANTE DE DISOCIACION:

El etambutol es una base débil con valores -
de pKa de 6.3 y 9.5 (15,17)

FARMACOCINETICA (19,20):

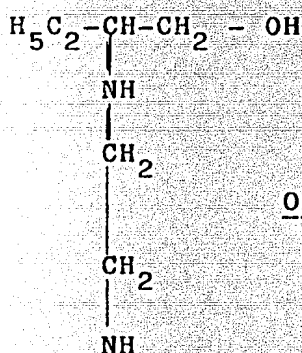
1.- Absorción. El Etambutol se absorbe en-
el tracto gastrointestinal cuando se administra -
por vía bucal, y también por las vías parentera--
les. Cuando se administra por la primera de es--
tas vías, la concentración máxima en la sangre se
produce a las 2 o 4 horas (alrededor de 5 mcg/ml-
con la dosis de 25 mg/Kg), para descender luego -
lentamente y el nivel es insignificante a las 24-
hr, con las dosis diarias de 12.5 a 25 mg/Kg, se
obtienen niveles promedio de 2 a 5 mcg/ml que son
terapéuticas.

2.- Destino y excreción. En la sangre, el etambutol se reparte entre el plasma y los eritrocitos, siendo la concentración mayor en estos últimos, hasta 8 veces, de manera que los hematíes pueden constituir un depósito de esta droga. Se distribuye por el tejido, pasa al líquido cefalorraquídeo y en el organismo sufre una biotransformación parcial oxidándose para dar el aldehído y el ácido dicarboxílico correspondiente.

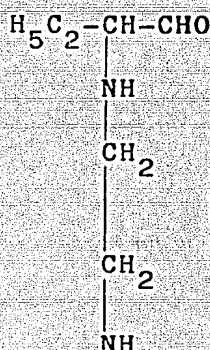
La droga se excreta principalmente en la orina, un 50 por ciento en las 24 horas llegando al 65 a 70 por ciento al cabo de 6 días; se elimina también en las heces, alrededor del 20 por ciento, de manera que la excreción total llega al 90 a 95 por ciento de la dosis administrada. La mayor parte de esta excreción corresponde al etambutol libre y un 8 a 15 por ciento a los metabolitos mencionados, los que se eliminan por la orina.

El metabolismo inicial del etambutol resulta de la oxidación de los grupos alcohol primarios a el aldehído respectivo, este es seguido por --

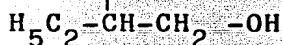
otra oxidación, produciendo el ácido dicarboxílico que es el metabolito final. La enzima catalítica-responsable del metabolismo del etambutol es la alcohol deshidrogenasa. Estos metabolitos son farmacológicamente inactivos. La biotransformación del etambutol se muestra a continuación:



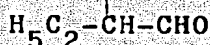
OXIDACION →



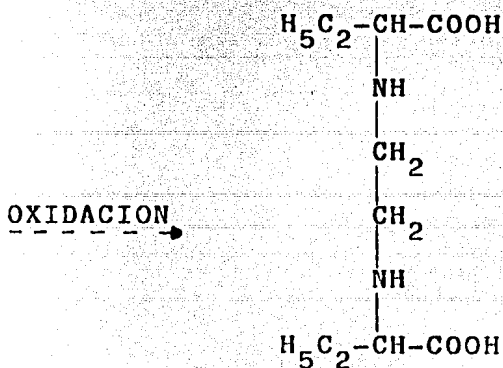
OXIDACION →



(+)-2-2' (etilendiimino) dibutanol-1



2-2' (etiléndiimino) dibutiraldehído



OXIDACION →

Ac. 2-2' (etiléndiimino) dibutírico

INTOXICACION:

El etambutol no es una droga muy tóxica, pero sin embargo es capaz de producir reacciones adversas cuya frecuencia depende de la dosis administrada. Las principales manifestaciones son visuales, nerviosas, gastrointestinales y alérgicas.

CONTRAINDICACIONES:

El etambutol debe administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal, ya que es posible una retención excesiva de la droga; lo mismo en pacientes con trastornos visuales.

VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS:

El etambutol se administra por vía bucal, y la dosificación es preferible efectuarla en base al peso del paciente, entre 15 y 25 mg/Kg/día en adultos y niños.

CAPITULO III

3.1 METODO PARA DETERMINAR EL DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL POR REACCIONES ACIDO - BASE EN MEDIO NO ACUOSO

APARATOS Y MATERIALES:

- Balanza analítica (SAUTER)
- Plancha de agitación magnética y barra magnética.
- Embudos de separación de 250 ml
- Matraces erlenmeyer de 300 ml
- Pípetas volumétricas de 5,10 y 50 ml
- Buretas de 10 ml
- Probetas de 25 ml
- Algodón
- Baño de vapor

REACTIVOS:

- Solución de hidróxido de sodio 2 N
- Cloroformo
- Sulfato de sodio anhidro
- Acido acético glacial
- Acetato mercurico S.R.
- Cristal violeta S.I.
- Acido perclórico 0.1 N

PROCEDIMIENTO (MATERIA PRIMA) (22)

Disolver aproximadamente 100 mg de diclorhidrato de etambutol en una mezcla de 100 ml de ácido acético glacial y 5 ml de acetato mercurico SR--
Añadir 2 gotas de indicador de cristal violeta y titular --
con ácido perclórico 0.1N hasta coloración verde --
esmeralda. Hacer una determinación en blanco y --
hacer cualquier corrección necesaria. Cada ml de --
ácido perclórico 0.1N equivale a 13.86 mg de di --
clorhidrato de etambutol.

PROCEDIMIENTO (TABLETAS) (22)

Tabletas 400 mg/570 mg.- Pesar 20 tabletas y
obtener el peso promedio. Moler las tabletas en --
un mortero hasta tener un polvo fino y uniforme. --
Del polvo obtenido pesar una cantidad equivalente --
a 100 mg de diclorhidrato de etambutol y pasarla a
un embudo de separación de 250 ml, añadir 10 ml de
Hidróxido de sodio 2N y agitar. Extraer con 5
porciones de 20 ml de cloroformo, que se reciben --
en una matraz erlenmeyer de 300 ml, filtrándolos --
por algodón humedecido con cloroformo y con sulfa-

to de sodio anhidro, lavar con cloroformo el algodón. Evaporar el cloroformo en baño de vapor casi a sequedad y acabarlo de expulsar con corriente de aire.

Añadir 100 ml de ácido acético glacial y 5 ml de acetato mercúrico S.R., agitar hasta disolver; añadir 2 gotas de indicador de cristal violeta y titular con ácido perclórico 0.1N hasta coloración verde esmeralda. Hacer una determinación en blanco y hacer cualquier corrección necesaria. Cada ml de ácido perclórico 0.1N equivale a 13.86mg de diclorhidrato de etambutol.

3.2 METODO PARA DETERMINAR EL DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL POR ESPECTROFOTOMETRIA (21)

APARATOS Y MATERIALES:

- Balanza analítica (SAUTER)
- Plancha de agitación magnética y barra -- magnética
- Espectrofotómetro, equipado con celdas de 1 cm
- Embudos de separación de 125 ml
- Matraces volúmetros de 25, 100 y 1000 ml
- Pipetas volúmetricas de 1, 4, 5 y 25 ml
- Pipetas graduadas de 10 ml
- Matraces volúmetricos de 25 ml

REACTIVOS:

- Cloroformo
- Solución de referencia

Preparar una solución de diclorhidrato de etambutol (estándar primario U.S.P.) a -- una concentración de 50 mg/ml en solución buffer pH 7

- Solución buffer de fosfato pH 7
 - Solución problema
- Preparar soluciones de diclorhidrato de etambutol conteniendo 35, 42.5, 50, 57.5 y 65 mg/ml en buffer pH 7
- Solución de azul de bromotimol 6.4×10^{-4} M.

PREPARACION DE SOLUCIONES Y REACTIVOS:

Solución buffer pH 7: disolver 27.22 g de fosfato de potasio monobásico en agua y diluir a 1000 ml en un matraz volúmetrico. A 500 ml de esta solución agregar 291 ml de NaOH 0.2N y diluir a 2000 ml en un matraz volúmetrico.

Solución de azul de bromotimol: 399.61 mg de azul de bromotimol y pasarlos a un matraz volúmetrico de 1000 ml, disolver y diluir al aforo con solución buffer pH 7.

Solución de Referencia: Pesar exactamente una cantidad aproximada a 100 mg de diclorhidrato de etambutol (previamente secado a 2 hr a 105°C)-

estándar primario U.S.P. en un matraz volúmetrico de 100 ml y diluír a el aforo con solución buffer pH 7. Tomar una alicuota de 5 ml de esta solución y diluír a 100 ml en una matraz volúmetrico con solución buffer pH 7.

Solución Problema: Pesar 20 tabletas y obtener el peso promedio. Moler las tabletas en un mortero hasta tener un polvo fino y uniforme. Pesar individualmente las siguientes cantidades de este polvo 70, 85, 100, 115 y 130 mg. Diluír cada cantidad en un matraz volúmetrico de 100 ml con solución buffer pH 7 hasta el aforo. Filtrar por papel filtro N° 1, desechando las primeras porciones. del filtrado tomar una alicuota de 5-ml y diluír a 100 ml en un matraz volumétrico con solución buffer pH 7.

PROCEDIMIENTO:

Preparar tres embudos de separación y tratar los como sigue:

SOL. ESTANDAR SOL. PROBLEMA SOL. BLAN
CO

Solución de Azul de bromotimol	4 ml	4 ml	4 ml
Solución estándar	1 ml	-----	-----
Solución problema	-----	1 ml	-----
Solución buffer pH 7	9 ml	9 ml	10 ml
Cloroformo	25 ml	25 ml	25 ml

Agitar exactamente 3 minutos cada embudo, dejar reposar exactamente 15 minutos y separar las capas cloroformicas en matraces volumétricos de 25 ml. Dejar reposar las capas clorofórmicas 3 hrs. y determinar la absorbancia de las soluciones estándar y problema, ajustando el espectrofotómetro con la solución blanco. Leer a 413 nm.

CAPITULO IV

R E S U L T A D O S

En la tabla N° 1 se muestran los resultados del porcentaje de diclorhidrato de etambutol que se obtuvieron en la valoración de un lote de materia prima correspondiendo al método de reacciones ácido-base en medio no acuoso.

TABLA N° 1

% DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL

mg	prueba	prueba	prueba	prueba	prueba
ADICIONADOS	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	99.2	99.0	99.59	99.40	99.2
85	100.12	99.62	99.32	99.32	99.47
100	100.21	99.23	99.10	100.35	99.93
115	100.02	100.59	99.43	99.31	99.55
130	100.65	100.96	100.96	100.32	101.50

En la tabla N° 2 se muestran los resultados del porcentaje de diclorhidrato de etambutol que se obtuvieron de un lote de materia prima correspondiendo al método espectrofotométrico.

TABLA N° 2

% DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL

mg	prueba	prueba	prueba	prueba	prueba
ADICIONADOS	N°1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	97.84	98.44	101.40	97.88	96.33
85	102.66	99.24	102.67	99.24	98.61
100	98.50	99.43	98.61	103.95	101.38
115	99.43	100.94	101.75	99.49	100.88
130	101.28	101.39	104.69	99.06	98.43

TABLA N° 3

Exactitud y precisión del método de reacciones ácido - base para la determinación de el diclorhidrato de etambutol en materia prima.

ENSAYO		PROMEDIO DE					
Nº	mg	mg	%	(xi)	S	S/\sqrt{n}	C.V.
	ADIC.	RECUP.	RECUP.				
1-5	70	69.49	99.27		0.2245	0.1000	0.2261
6-10	85	86.63	99.57		0.3316	0.1483	0.3330
11-15	100	99.76	99.76		0.5691	0.2545	0.5705
16-20	115	114.69	99.78		0.5267	0.2355	0.5279
21-25	130	131.14	100.88		0.4369	0.1953	0.4330

$$\bar{X}_T = 99.85$$

$$S_T = 0.6826$$

$$S/\sqrt{n}_{total} = 0.1365$$

$$C.V._{total} = 0.6836$$

TABLA N° 4

Exactitud y precisión del método espectrofotométrico para la determinación de el diclorhidrato de etambutol en materia prima.

ENSAYO PROMEDIO DE PROMEDIO DE

Nº	mg	mg	%	(xi)	S	S/√n	C.V.
	ADIC.	RECUP.	RECUP.				
1-5	70	68.87	98.38		1.8619	0.8327	1.8916
6-10	85	85.41	100.48		2.0075	0.8978	1.9979
11-15	100	100.37	100.37		2.3080	1.0320	2.2997
16-20	115	115.57	100.50		1.0081	0.4508	1.0031
21-25	130	131.26	100.97		2.4602	1.1002	2.4365

$$\bar{X} = 100.14$$

total

$$\bar{S} = 2.041$$

total

$$S/\sqrt{n} = 0.4082$$

total

$$C.V. = 2.038$$

total

TABLA N° 5

Exactitud y precisión de los métodos: de ---
reacciones ácido-base en medio no acuoso y espec-
trofotométrico para materia prima.

METODO DE REACCIONES ACIDO - BASE EN MEDIO NO ACUOSO (M ₁)	METODO ESPECTROFOTOMETRICO (M ₂)
$\bar{x}_1 = 99.85$	$\bar{x}_2 = 100.14$
$s_1^2 = 0.4659$	$s_2^2 = 4.1656$
$s_1 = 0.6826$	$s_2 = 2.041$
$CV_1 = 0.6836$	$CV_2 = 2.038$
$s_1 / \sqrt{n} = 0.1365$	$s_2 / \sqrt{n} = 0.4082$
$IC_{95\%} = 99.85 \pm 0.2817$	$IC_{95\%} = 100.14 \pm 0.8425$

Prueba de Hipótesis para determinar si hay -
diferencia significativa entre el método de reac-
ciones ácido-base y el método espectrofotométrico
en materia prima.

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

$$H_1: \mu_A \neq \mu_B$$

$$t_c = - 0.6737$$

$$t_{95\%} (V=48) = 2.021$$

$$t_{99\%} (V=48) = 2.704$$

En la tabla N° 6 se muestran los resultados - del porcentaje de diclorhidrato de etambutol que se obtuvieron en la valoración de cada lote piloto de tabletas correspondientes al método de reacciones-ácido-base en medio no acuoso.

TABLA N° 6
% DE DICLORHIDRATO DE ETAMBTOL

LOTE N° 1

mg	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA
ADICIONADOS	No. 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	102.15	100.79	100.39	102.76	102.96
85	101.59	100.93	102.07	101.91	101.42
100	101.17	102.15	102.56	102.00	101.60
115	102.32	102.07	102.57	102.20	101.72
130	101.60	101.60	101.70	100.75	102.03

LOTE N° 2

mg	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA
ADICIONADOS	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	102.76	101.37	102.36	102.76	104.14
85	101.09	99.79	102.88	102.73	101.26
100	102.70	101.59	101.73	102.56	102.00
115	101.60	101.12	101.23	100.75	102.80
130	100.10	100.53	100.53	101.38	102.56

LOTE N° 3

mg	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA
ADICIONADOS	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	103.74	102.16	104.29	102.76	103.21
85	102.23	101.42	102.88	102.40	101.91
100	101.87	101.59	102.15	101.59	102.00
115	101.83	101.71	101.59	102.68	102.07
130	102.03	102.35	102.45	102.56	102.03

En la tabla N° 7 se muestran los resultados del porcentaje de diclorhidrato de etambutol que se obtuvieron en la valoración de cada lote piloto de tabletas correspondientes al método espectrofotométrico.

TABLA N° 7
% DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL

LOTE N° 1

mg	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA
ADICIONADOS	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	101.27	96.01	97.21	101.69	106.02
85	97.99	94.94	99.76	94.99	101.20
100	100.24	94.46	99.12	100.24	104.10
115	94.94	103.13	96.83	101.57	95.42
130	103.19	97.07	101.43	98.80	93.97

LOTE N° 2

mg	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA
ADICIONADOS	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	100.20	105.54	104.01	97.36	97.21
85	95.95	99.16	93.49	104.10	105.54
100	100.24	99.47	101.20	94.94	102.17
115	102.07	99.80	105.06	93.00	97.35
130	99.05	94.60	95.42	103.13	100.73

LOTE N° 3

mg	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA	PRUEBA
ADICIONADOS	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5
70	97.50	100.49	105.54	95.43	103.13
85	97.97	101.32	106.02	95.20	100.23
100	99.76	101.29	105.06	102.65	97.35
115	98.42	98.23	94.46	96.40	100.24
130	99.58	104.19	95.90	105.54	95.42

En la tabla N° 8 se muestran los resultados ° promedio del por ciento de diclorhidrato de etambutool de cada nivel de concentración que se obtuvieron en la valoración de cada lote piloto de tabletas correspondientes al método de reacciones ácido-base en medio no acuoso.

TABLA N° 8

LOTE N° 1	xi	S	S/ \sqrt{n}	C.V.
mg adicionados				
70	101.81	1.1600	0.5195	1.1409
85	101.59	0.4460	0.1996	0.4394
100	101.90	0.5310	0.2378	0.5218
115	102.14	0.3145	0.1406	0.3079
130	101.54	0.4735	0.2117	0.4663
LOTE N° 2				
mg adicionados				
70	102.76	0.9953	0.4451	0.96.94
85	101.55	0.4942	0.2210	0.4867
100	102.11	1.2800	0.5725	1.2536
115	101.50	0.7873	0.3521	0.7757
130	101.02	0.9782	0.4374	0.9683
LOTE N° 3				
mg adicionados				
70	103,26	0.8291	0.3708	0.8029
85	102.16	0.5456	0.2440	0.5340
100	101.84	0.2488	0.1112	0.2443
115	101.97	0.4317	0.1930	0.4233
130	102.28	0.2434	0.1088	0.2380
\bar{X}	101.956	0.5350	0.1382	0.5248

En la tabla N° 9 se muestran los resultados - promedio del porcentaje de diclorhidrato de etambu- tol de cada nivel de concentración que se obtuvie- ron en la valoración de cada lote piloto de table- tas correspondiente al método espectrofotométrico.

TABLA N° 9

LOTE N° 1

mg adicionados	xi	S	S/ \sqrt{n}	C.V.
70	100.66	4.5520	2.0358	4.5223
85	97.78	2.8067	1.2552	2.8700
100	99.63	1.9996	0.8942	2.0070
115	98.38	3.7328	1.6694	3.7943
130	98.89	3.6217	1.6197	3.6623

LOTE N° 2

mg adicionados

70	100.86	3.8023	1.7005	3.7700
85	99.65	5.1568	2.3062	5.1750
100	99.60	2.7976	1.2511	2.8088
115	99.45	4.5954	2.0551	4.6207
130	98.58	3.5837	1.6027	3.6351

LOTE N° 3

mg adicionados

70	100.41	4.0923	1.8302	4.0754
85	100.14	4.0338	1.8040	4.0281
100	101.22	2.9113	1.3020	2.8762
115	97.46	2.1980	0.9830	2.2553
130	100.12	4.6403	2.0752	4.6346

\bar{X}	99.52	1.1153	0.2879	1.1206
-----------	-------	--------	--------	--------

TABLA N° 10

Exactitud y precisión de los métodos: reacciones ácidobase en medio no acuoso y espectrofotométrico.

METODO DE REACCIONES ACIDO - BASE EN MEDIO NO ACUOSO	METODO ESPECTROFOTOMETRICO
$\bar{X}_1 = 101.956$	$\bar{X}_2 = 99.52$
$S_1^2 = 0.2862$	$S_2^2 = 1.2438$
$S_1 = 0.5350$	$S_2 = 1.1153$
$CV_1 = 0.5248$	$CV_2 = 1.1206$
$S_1/\sqrt{n} = 0.1382$	$S_2/\sqrt{n} = 0.2879$
$IC_{95\%} = 101.956 \pm 0.2964$	$IC_{95\%} = 99.52 \pm 0.6175$

Prueba de Hipótesis para determinar si existe diferencia significativa entre el método de reacciones ácido-base y el método espectrofotométrico en los lotes piloto de tabletas.

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

$$H_1: \mu_A \neq \mu_B$$

$$t_c = 7.62$$

$$t_{95\%}(v=28) = 2.048$$

$$t_{99\%}(v=28) = 2.763$$

TABLA N° 11

Precisión y exactitud de los métodos de valoración de diclorhidrato de etambutol.

		METODO	PARAMETRO	ESPECIFICACION U.S.P.	RESULTADO
T A B L E T A S M A T E P R R I I A M A			D.E.R.	$\leq 2\%$	0.5248 %
			-		
			X	98% - 102%	101.96 %
		M ₁	I.C. 95%	-----	101.96 ₋ +0.2964
			D.E.R.	$\leq 2\%$	1.1205%
			\bar{X}	99% - 102%	99.52%
		M ₂	I.C. 95%	-----	99.52% ₋ +0.6175
			D.E.R.	$\leq 2\%$	2.03
			\bar{X}	98% - 102 %	100.14 %
		M ₂	I.C. 95%	-----	110.14 ₋ + 0.8425
		D.E.R.	$\leq 1\%$	0.6836	
		\bar{X}	99% - 101%	99.85%	
	M ₁	I.C. 95%	-----	99.85% ₋ +0.2817	

M₁ = Método de reacciones ácido-base en medio no - acuoso.

M₂ = Método espectrofotométrico

Reproducibilidad entre lotes y entre métodos para de--
 terminar diclorhidrato de etambutol por reaccio--
 nes ácido - base en medio no acuoso.

Hipótesis

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

Lotes

%	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁ ²	L ₂ ²	L ₃ ²
R	101.81	100.67	103.26	10365.28	10541.13	10662.63
E	101.58	101.55	102.16	10318.50	10312.40	10436.67
C	101.89	102.11	101.84	10381.57	10426.45	10371.39
U	102.14	101.50	101.97	10432.58	10302.25	10397.88
P	101.54	101.02	102.28	10310.37	10205.04	10461.20
E						
R						
A						
D	∑ 508.96	508.85	511.51			
O	\bar{X} 101.79	101.77	102.30			

$$G = 1529.32$$

$$C = 155\ 921.31$$

$$SCTL = 4.02$$

$$SCTR = 0.91$$

$$SCER = 3.11$$

$$g.1. \text{ T R} = 3-1 = 2$$

$$g.1 \text{ para el error} = 3(5-1)=12$$

$$g.1 \text{ total} = (5 \times 3) - 1 = 14$$

$$CMTR = 0.91/2 = 0.455$$

$$CMER = 3.11/12 = 0.259$$

$$F_c = 1.76$$

$$F_{\text{tablas}} = 3.26$$

TABLA DE ANOVA

FUENTE DE VARIACION	g.l	SC	CM	F_c	$F_{\alpha=5\%}$
Tratamien- tos	2	0.91	0.455	1.76	3.26
Error	12	3.11	0.259		
TOTAL	14	4.02			

Como $F_c = 1.76 < F_t = 3.26$ se acepta la hipótesis H_0

Reproducibilidad entre lotes y entre métodos para determinar diclorhidrato de etambutol:

Hipótesis

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$$

Evaluación del diclorhidrato de etambutol -- por espectrofotometría.

%	LOTES					
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₁ ²	L ₂ ²	L ₃ ²
R						
E						
C						
U	100.66	100.86	100.41	10132.44	10172.74	10082.17
P	97.78	99.65	100.14	9569.93	9930.12	10028.02
E	99.63	99.60	101.22	9926.14	9920.16	10245.49
R	99.38	99.45	97.46	9678.62	9890.30	9948.45
A	98.89	98.58	100.12	9779.23	9718.02	10024.01
D	Σ 495.34	498.14	499.35			
O						
\bar{X}	99.07	99.63	99.87			

$$G = 1492.83$$

$$g.1. \quad tr = 2$$

$$C = 148569.43$$

$$g.1. \quad ER = 12$$

$$SCTL = 17.41$$

$$g.1. \quad total = 14$$

$$SCER = 15.72$$

$$CMER = 0.76$$

$$SCTR = 1.69$$

$$CMTR = 1.18$$

$$F_c = 1.55$$

$$F_{\alpha=5\%} = 3.26$$

TABLA DE ANOVA

FUENTE DE VARIACION	g.l.	SC	CM	Fc	F _{α=5%}
Tratamientos	2	1.69	1.18	1.55	3.26
Error	12	15.72	0.76		
TOTAL	14	17.41			

Como $F_c = 1.55 < F_t = 3.26$, se acepta la hipótesis H_0

Linealidad del método para la determinación --
de el diclorhidrato de etambutol por reacciones --
ácido-base en medio no acuoso en materia prima.

mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	% REC.	S	S/\sqrt{n}	C.V.
70	70.406	100.58	0.3950	0.2280	0.3927
85	85.060	100.07	0.2586	0.1493	0.2584
100	99.840	99.84	0.3523	0.2034	0.3528
115	115.360	100.31	0.4214	0.2433	0.4201
130	131.196	100.92	0.1270	0.0733	0.1258

$$\begin{aligned}
 A &= -0.8809 \\
 B &= 1.0125 \\
 r &= 0.9998 \\
 r^2 &= 0.9997 & n &= 3 \\
 DER &= 0.4221 \\
 \bar{x} &= 100.3440
 \end{aligned}$$

Intervalo de confianza para la pendiente de --
la resta de regresión:

Y	\hat{Y}	$(Y - \hat{Y})^2$
70.406	69.99	0.1730
85.060	85.18	0.0144
99.840	100.37	0.2809
115.360	115.56	0.0400
131.196	130.75	0.1989

$$IC_{95\%} = 1.0125 \pm 0.00676$$

Prueba de Hipótesis para la pendiente

$$H_0: B = 1$$

$$H_1: B \neq 1$$

$$g.l. = n - 2$$

$$t_c = 5.885$$

$$t_{\alpha=5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha=1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza para el intercepto

$$IC_{95\%} = -0.8809 \pm 0.9664$$

Prueba de Hipótesis para el intercepto

$$H_0: A = 0$$

$$H_1: A \neq 0$$

$$\text{con g.l.} = n - 2$$

$$t_c = - 2.90$$

$$t_{\alpha=5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha=1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza de la recta de regresión

$$IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 1.96 S_{y/x}$$

$$S_{y/x} = 0.4855$$

$$IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 0.95158$$

X	\hat{Y}_1	\hat{Y}_2
70	70.941	69.0384
130	131.701	129.7984

$$f = 2.085$$

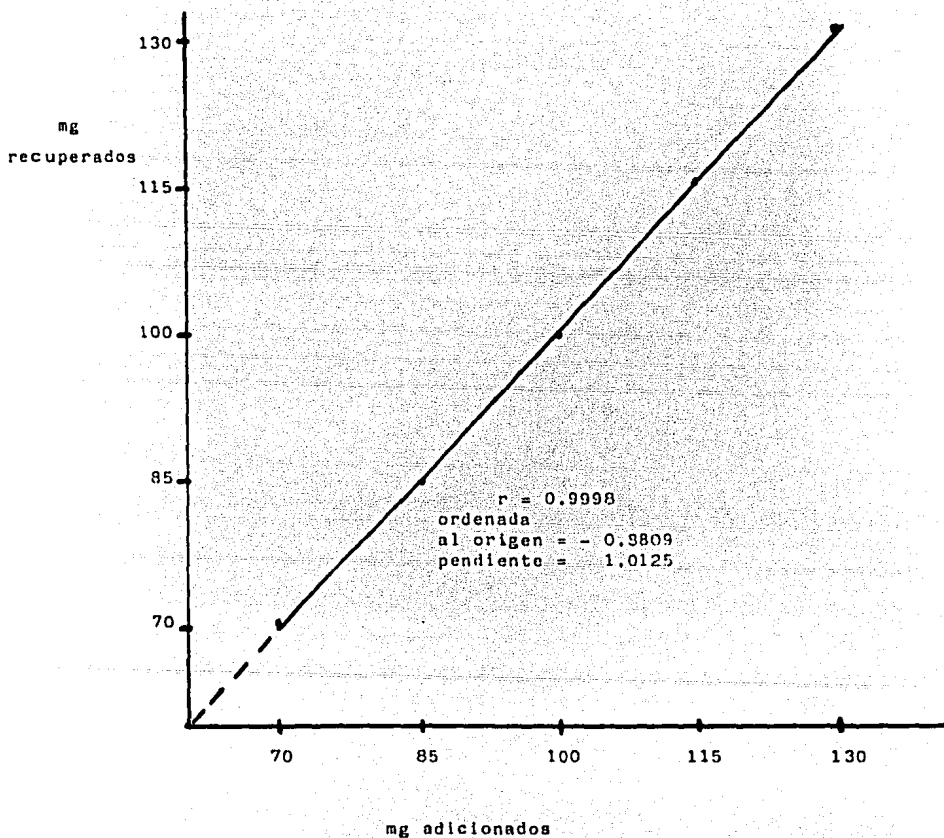


FIGURA N° 1

Linealidad del método para la determinación del diclorhidrato de etambutol por reacciones ácido - base en medio no acuoso (materia prima)

Linearidad del método para la determinación -
del diclorhidrato de etambutol por espectrofotomé-
tria (materia prima).

mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	% REC.	S	S/ \sqrt{n}	C.V.
70	71.42	102.03	1.4295	0.8253	1.4091
85	86.07	101.26	0.9061	0.5231	0.8931
100	102.05	102.05	0.4822	0.2784	0.4753
115	116.63	101.42	1.3257	0.7654	1.3068
130	130.62	100.48	1.3903	0.8027	1.3704

$$A = 2.0513$$

$$B = 0.9930$$

$$r = 0.9997$$

$$r^2 = 0.99951 \quad n = 3$$

$$\bar{X} = 101.446$$

$$DER = 0.6377$$

Intervalo de confianza para la pendiente de -
la recta de regresión.

Y	\hat{Y}	$(Y - \hat{Y})^2$
71.42	71.566	0.0213
86.07	86.462	0.1536
102.05	101.358	0.4788
116.63	116.254	0.1413
130.62	131.150	0.2809

$$IC_{95\%} = 0.9930 \pm 0.008333$$

Prueba de Hipótesis para la pendiente

$$H_0: B = 1$$

$$H_1: B \neq 1$$

$$t_c = -2.6727$$

$$t_{\alpha 5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha 1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza para el intercepto

$$IC_{95\%} = 2.0513 \pm 1.1919$$

Prueba de Hipótesis para el intercepto

$$H_0: A = 0$$

$$H_1: A \neq 0$$

$$t_c = 5.4760$$

$$t_{\alpha 5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha 1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza de la recta de regresión

$$IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 1.1736$$

x	\hat{Y}_1	\hat{Y}_2
70	72.74	70.3924
130	132.3236	129.9764

$$\delta = 1.6583$$

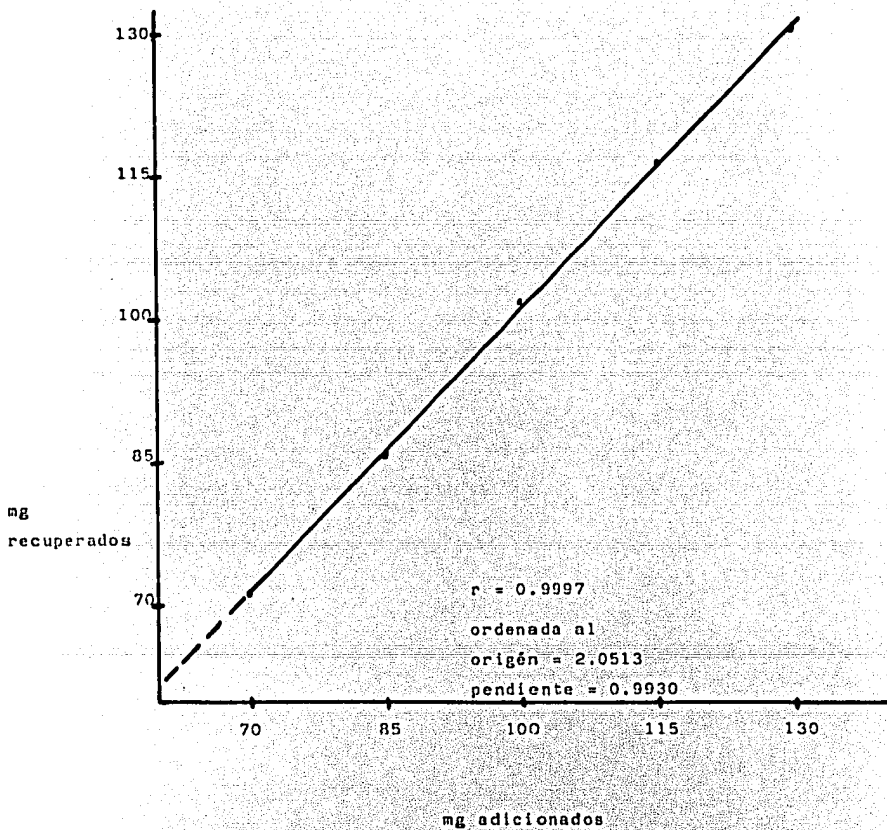


FIGURA Nº 2

Linealidad del método para la determinación del diclorhidrato de etambutol por espectrofotometría (materia prima)

Linearidad del método para la determinación de el diclorhidrato de etambutol por reacciones ácido-base en medio no acuoso en los lotes piloto de tabletas.

mg. adic.	mg. rec.	% rec.	S	S/ \sqrt{n}	C.V.
70	71.34	101.91	0.8680	0.5011	0.8512
85	86.84	102.16	0.2722	0.1572	0.2669
100	102.02	102.02	0.0945	0.0546	0.0926
115	117.25	101.96	0.3559	0.2055	0.3490
130	132.31	101.78	0.6380	0.3683	0.6256

$$A = 0.3853$$

$$B = 1.0157$$

$$r = 0.9999 \quad n = 3$$

$$r^2 = 0.9999$$

$$\bar{x} = 101.966$$

$$DER = 0.1372$$

Intervalo de confianza para la pendiente de la recta de regresión:

Y	\hat{Y}	$(Y - \hat{Y})^2$
71.34	71.48	0.0196
86.84	86.717	0.0151
102.02	101.952	0.004624
117.25	117.187	0.003969
132.31	132.422	0.01254

$$IC_{95\%} = 1.0157 \pm 0.001899$$

Prueba de Hipótesis para la pendiente

$$H_0: B = 1$$

$$H_1: B \neq 1$$

$$t_c = 26.3069$$

$$t_{\alpha=5\% \ n-2 \ g.1} = 3.182$$

$$t_{\alpha=1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza para el intercepto

$$IC_{95\%} = 0.3853 \pm 0.2715$$

Prueba de Hipótesis para el intercepto

$$H_0: A = 0$$

$$H_1: A \neq 0$$

$$t_c = 4.515$$

$$t_{\alpha=5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha=1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza de la recta de regresión.

$$IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 0.2673$$

X	\hat{Y}_1	\hat{Y}_2
70	71.74	71.212
130	132.689	132.15

$$\delta = 7.446$$

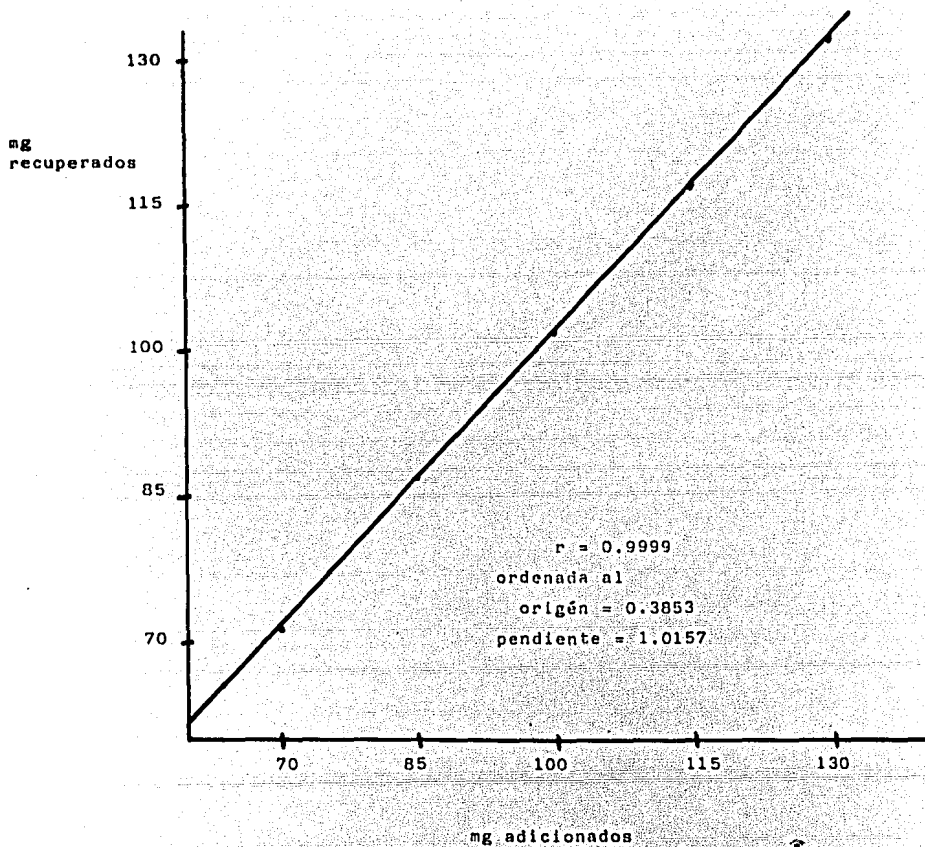


FIGURA N° 3

Linealidad del método para la determinación del diclorhidrato - del etambutol por reacciones ácido-base en medio no acuoso en - tabletas.

Linealidad del método para la determinación del diclorhidrato de etambutol por espectrofotometría en tabletas.

mg adic.	mg rec.	% rec.	S	S/\sqrt{n}	C.V.
70	70.99	101.41	4.8869	2.8215	4.9000
85	85.05	100.06	5.0892	5.0551	5.1029
100	100.24	100.24	4.2400	4.2320	4.2434
115	112.44	97.77	4.5469	4.6425	4.5592
130	128.92	99.17	4.8265	4.8694	4.8395

$$A = 4.028$$

$$B = 0.9550$$

$$r = 0.9992$$

$$r^2 = 0.9985$$

$$N = 3$$

$$\bar{x} = 99.73$$

$$DER = 1.3588$$

Intervalo de confianza de la pendiente de la recta de regresión:

Y	\hat{Y}	$(Y - \hat{Y})^2$
70.99	70.878	0.0125
85.05	85.203	0.0234
100.24	99.528	0.5069
112.44	113.853	1.9965
128.92	128.178	0.5505

$$IC_{95\%} = 0.952 \pm 0.01412$$

Prueba de Hipótesis para la pendiente

$$H_0: B = 1$$

$$H_1: B \neq 1$$

$$t_c = -10.13$$

$$t_{\alpha=5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha=1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza para el intercepto

$$IC_{95\%} = 4.028 \pm 2.0202$$

Prueba de Hipótesis para el intercepto

$$H_0: A = 0$$

$$H_1: A \neq 0$$

$$\text{con g.l.} = n-2$$

$$t_c = 0.3453$$

$$t_{\alpha=5\%} = 3.182$$

$$t_{\alpha=1\%} = 5.841$$

Intervalo de confianza de la recta de regresión

$$IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 1.9891$$

x	\hat{Y}_1	\hat{Y}_2
70	72.86	68.89
130	130.16	126.19

$$r = 0.9410$$

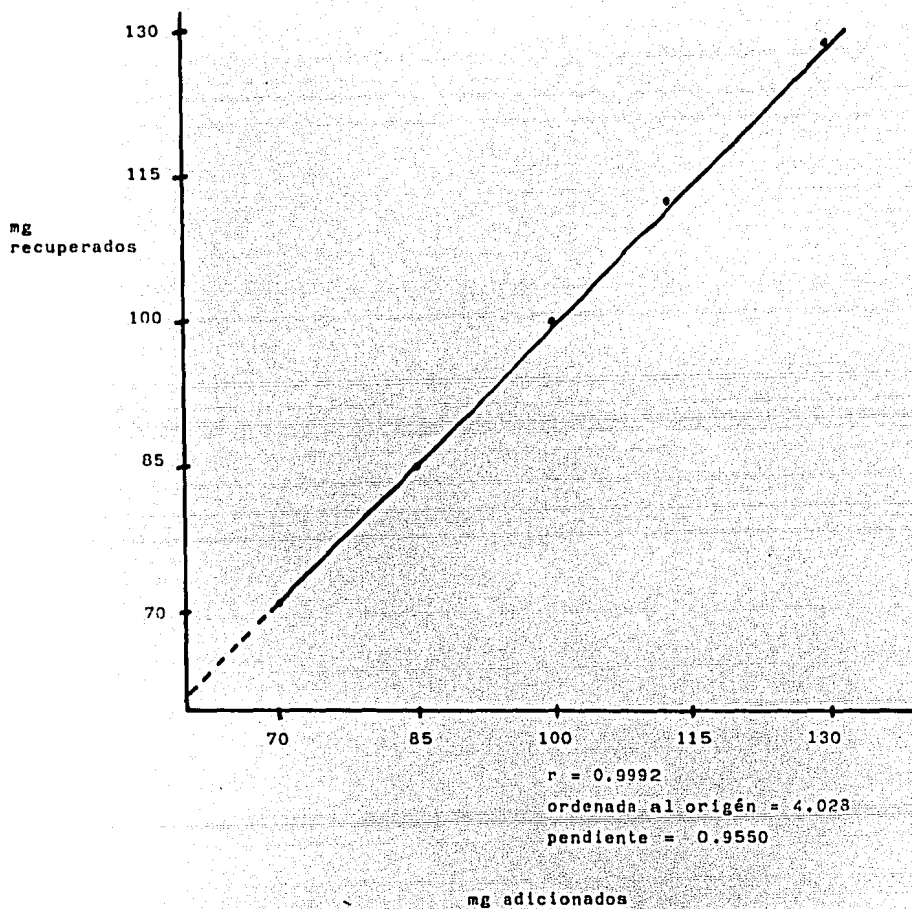


FIGURA Nº 4

Linealidad del método para la determinación del diclorhidrato de etambutol por espectrofotometría en tabletas.

TABLA N° 12

Linealidad de los métodos de valoración de diclorhidrato de etambutol

METODO	PARAMETRO	ESPECIFIC.	RESULTADO	t_c	$t_{5\%;v=3}$	$t_{1\%;v=3}$	
M A T E R I A P R I M A	M ₁	DER	- 0.7%	0.4221	-		
		r	1	0.9998	-1.50	± 3.18	
	M ₂	B	1	1.0125	5.88	$r^2 = 0.9997$	$= 5.841$
		A	0	0.8809	-2.90		
		S _{y/x}	-	0.4855	-		
		δ	-	2.085	-		
		DER	- 0.7%	0.6377	-		
		r	1	0.9997	-1.5	$r^2 = 0.9995$	
		B	1	0.9930	-2.67		
		A	0	2.053	5.4765		
T A B L E S	M ₁	S _{y/x}	-	0.5988	-		
		δ	-	1.6583	-		
	M ₂	DER	- 0.7%	0.1375	-		
		r	1	0.9999	-1.50	$r^2 = 0.9999$	
		B	1	1.0157	26.30		
		A	0	0.3853	4.51		
		S _{y/x}	-	0.1364	-		
		δ	-	7.446	-		
		DER	- 0.7%	1.3552	-1.50	$r^2 = 0.9985$	
		r	1	0.9992	-10.13		
S	M ₂	B	1	0.9550	6.34		
		A	0	4.0280	-		
	S _{y/x}	-	1.0148	-			
	δ	-	0.9410	-			

M₁ = Método de reac. ácido-base en medio no acuoso

M₂ = Método espectrofotométrico

CAPITULO V

ANALISIS DE RESULTADOS

1.- Con relación a los datos de la tabla N° 11 - podemos decir que tanto el método de reacciones ácido-base en medio no acuoso como el método espectrofotométrico son precisos y exactos tanto para materia prima como para los lotes piloto de tabletas, ya que se encuentran dentro de las especificaciones del foro de farmacopeas de U.S.A.

2.- De acuerdo a las pruebas de hipótesis realizadas para determinar si existe diferencia significativa entre la precisión y exactitud de ambos métodos para cuantificar diclorhidrato de etambutol, podemos decir que no existe diferencia significativa en el caso de materia prima ($t_c = -0.6737 < t_{\alpha=5\%} = -2.021$). Sin embargo, si existe una diferencia altamente significativa en el caso de tabletas ($t_c = 7.62 > t_{\alpha=5\%} = 2.048$; $t_c = 7.62 > t_{\alpha=1\%} = 2.763$).

3.- Los métodos son reproducibles entre lote y lote es decir, no existe una diferencia significativa entre las medias de cada uno de los lotes.

$$(F_c = 0.88 < F_{\alpha=5\%} = 3.26)$$

4.- Análisis de los resultados de correlación y regresión lineal para materia prima:

a) Se puede observar de la tabla N° 12 que existe una correlación estadísticamente significativa entre los mg adicionados y los mg recuperados usando el método de reacciones ácido-base en medio no acuoso, ya que la falta de ajuste de la recta es muy pequeño ($S_{y/x} = 0.4855$). Por lo que podemos decir, que para el caso del método de reacciones ácido-base en medio no acuoso para materia prima, el 99.97% de la variación de los mg recuperados se explica por la variación de los mg adicionados, y el 0.03% se debe a otros factores. La pendiente ($B=1.0125$) significa que por cada mg de concentración que aumentemos de diclorhidrato de etambutol,

los mg recuperados cambian en proporción directa 1.0125 mg.

El intercepto ($A = -0.8809$) representa el error experimental, ya que el valor de $t = -2.9$ con una confianza del 95% y 3 grados de libertad no excede al valor crítico $t_{95\%} = \pm 3.18$. Esta ordenada al origen en una medida de la valoración en blanco.

b) Con respecto a el método espectrofotométrico el 99.95% de la variación de los mg recuperados se debe a la variación de los mg adicionados.

La pendiente no es significativamente diferente de 1, por lo que podemos decir que la relación de cambio entre los mg adicionados y los mg recuperados es directamente proporcional.

El valor de t_c para el intercepto excede al valor crítico de $t_{\alpha=5\%}$ con 3 grados de libertad, pero no excede al valor crítico de $t_{\alpha=1\%}$ con 3 grados de libertad, por lo que podemos

decir que no es altamente significativa, por consiguiente el resultado en blanco no es -- originado por el error experimental y si por otros factores.

Con relación a los valores de sensibilidad,-- podemos observar que el método de reacciones ácido-base en medio no acuoso ($\delta = 2.085$) pa ra materia prima es mejor que el método es-- pectrofotométrico ($\delta = 1.6583$) esto significa que el ajuste a una línea recta es mayor -- para el método de reacciones ácido-base en -- medio no acuoso que para el método espectro- fotométrico.

La desviación de la linealidad en el caso -- del método de reacciones ácido-base en medio no acuoso no afecta los resultados en la re- gión del análisis usual por más de ----- $\pm 1\%$ ($IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 0.9515$). Sin embargo en -- el caso del método espectrofotométrico la -- desviación de la linealidad si afecta los -- resultados en la región del análisis usual -- por más de $\pm 1\%$ ($IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 1.1736$).

5.- Análisis de los resultados de correlación y regresión lineal de los métodos para tabletas:

En ambos métodos para tabletas existe una correlación estadísticamente significativa entre los mg adicionados y los mg recuperados, pero existe un mayor ajuste de la recta en el caso del método de reacciones ácido-base en medio no acuoso ($S_{y/x} = 0.1364$) que con relación al método espectrofotométrico ($S_{y/x} = 1.1048$). Por lo cual podemos decir que para el primer método, el 99.98% de la variación de los mg recuperados se explica por la variación de los mg adicionados, y el 0.01% se debe a otros factores. En el segundo método el 99.84% de la variación de los mg recuperados se explica por la variación de los mg adicionados y el 0.16% se debe a otros factores.

Con relación a la tabla 12 con 3 grados de libertad tanto para el método de reacciones ácido-base en medio no acuoso como para el

método espectrofotométrico el valor de t_c para la pendiente es mayor que el valor crítico de $t_{\alpha=1\%}$. En el caso de la ordenada al origen en el método de reacciones ácido-base en medio no acuoso existe una diferencia significativa con respecto a cero y en el caso del método espectrofotométrico la diferencia es altamente significativa. Por consiguiente el resultado en blanco no es originado por el error experimental, y sí debido a otros factores.

Comparando las sensitividades de cada uno de los métodos, al igual que en materia prima, el método de reacciones ácido-base en medio no acuoso ($\delta = 7.446$) presenta también una mayor linealidad que el método espectrofotométrico ($\delta = 0.9410$)

La desviación es la linealidad en el caso del método de reacciones ácido-base en medio no acuoso no afectó los resultados en el análisis usual por más de $\pm 1\%$ ($IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 0.2673$). Sin embargo en el ca-

so del método espectrofotométrico la desviación de la linealidad si afectó los resultados en la región del análisis usual por más de $\pm 1\%$ ($IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 1.9891$).

CAPITULO VI

C O N C L U S I O N E S

1.- El método de reacciones ácido-base en medio no acuoso y el método espectrofotométrico -- son precisos y exactos tanto para materia -- prima como para tabletas, y no existe dife-- rencia significativa entre ambos métodos al aplicarlos a materia prima, pero si existe - en el caso de tabletas. Tal diferencia pue- de ser debida en el caso del método espectro- fotométrico a que el diclorhidrato de etambu- tol no se ha liberado totalmente de los exci- pientes en el medio de reacción y como conse- cuencia de esto tenemos una disminución en - la cantidad recuperada. Esto se justifica - al observar que los porcentajes recuperados - (tablas 6,7,8,9) usando el método espectro- fotométricos son en general menores a los ob- tenidos por el método de reacciones ácido-ba- se en medio no acuoso. Por lo que se reco- mienda que se hagan estudios sobre posibles- interferencias de los excipientes de la fór-

mulación en el método espectrofotométrico. -
Y se demuestra que el método de reacciones -
ácido-base es más exacto y preciso en el ca-
so de tabletas.

2.- Al no existir una diferencia significativa -
entre las medias del porcentaje de diclorhi-
drato de etambutol recuperado de cada uno de
los lotes por ambos métodos se demuestra que
el método de reacciones ácido-base en medio-
no acuoso puede ser aplicado en pruebas de -
control de calidad de tabletas y materia pri-
ma.

3.- Solamente el método de reacciones ácido-base
en medio no acuoso es lineal, debido a que -
la desviación de la linealidad no afecta los
resultados por más de + 1%

4.- La especificidad de los métodos no se deter-
minó, debido a que el diclorhidrato de etam-
butol fue estable a la luz, temperatura, UV-
y humedad, no se pudo forzar su descomposi-
ción, ni tampoco se pudieron obtener sus pro-
ductos de degradación.

CAPITULO VII

R E S U M E N

El diclorhidrato de etambutol fue considerado para este estudio de tesis tomando en cuenta su importancia como fármaco, ya que es usado ampliamente por la población tuberculosa de nuestro país y debido a lo cual se encuentra incluido en el cuadro básico de medicamentos.

Los dos métodos desarrollados en este trabajo tienen su fundamento en las técnicas de reacciones ácido-base en medio no acuoso y espectrofotométrico en la región visible.

A continuación se mencionan de manera general los pasos seguidos en el presente trabajo.

- Preparar tres lotes piloto de tabletas conteniendo 400 mg de diclorhidrato de etambutol por comprimido.
- Demostrar la especificidad de los métodos usados.
- Llevar a cabo un estudio estadístico para --

demostrar la exactitud, precisión, rapidez y economía de los métodos.

- Comparar estadísticamente ambos métodos para determinar si existe diferencia significativa entre ambos métodos.
- Determinar el error de cada método para seleccionar el mejor.

Para determinar la exactitud, precisión y linearidad de los métodos, se analizaron muestras - conteniendo 70,85,100,115 y 130 mg.

Los resultados estadísticos mostraron que -- ambos métodos son exactos y precisos para materia prima y tabletas.

Ambos métodos pueden ser usados en pruebas de control de calidad, tanto en materia prima como - para la forma farmacéutica de tabletas.

La especificidad de los métodos no fue demostrada debido a la imposibilidad de tener los productos de degradación.

ANEXO 1

FORMULARIO

EXACTITUD:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$S_x = S / \sqrt{n}$$

$$LC_{95\%} = \bar{x} \pm t_{95\%} S_x; t_{95\%} 1, n-1$$

PRECISION

$$\bar{x}, S, LC_{95\%}, CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$$

PRUEBA DE HIPOTESIS PARA LAS MEDIAS:

$$t_c = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{sd}, t_{95\%}, n-2$$

$$Sd = \sqrt{\frac{s^2}{n_A} + \frac{S^2}{n_B}} \quad S^2 = \frac{(n_A - 1) S_A^2 + (n_B - 1) S_B^2}{n_A + n_B - 2}$$

LINEARIDAD:

$$Y = A + BX$$

PENDIENTE:

$$B = \frac{n \sum XY - (\sum Y) (\sum X)}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

X = CONCENTRACION ADICIONADA

Y = CONCENTRACION RECUPERADA

ORDENADA AL ORIGEN = A = Y - BX

COEFICIENTE DE CORRELACION:

$$r = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[n\sum x^2 - (\sum x)^2] [n\sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

SENSITIVIDAD: $\gamma = \frac{B}{S_{y/x}}$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - \hat{y})^2}{n - 2}}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PENDIENTE:

$$IC_{95\%} = B \pm t_{S_B} t_{95\%, n-2}$$

$$S_B = \sqrt{\frac{\sum (Y - \hat{Y})^2 / (n-2)}{\sum X^2}}$$

PRUEBA DE LA HIPOTESIS PARA LA PENDIENTE:

$$t_c = \frac{B-1}{S_B}, t_{95\%, n-2}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA EL INTERCEPTO:

$$IC_{95\%} = A \pm S_A t_{95\%, n-2}$$

$$S_A = \sqrt{\frac{\sum (Y - \hat{Y})^2}{(n - 2)} \cdot \frac{1}{n} + \frac{(X - \bar{X})^2}{\sum X^2}}$$

PRUEBA DE HIPOTESIS PARA EL INTERCEPTO:

$$t_c = \frac{A - 0}{S_A}, t_{95\%, n - 2}$$

INTERVALO DE CONFIANZA DE LA RECTA DE REGRESION:

$$IC_{95\%} = \hat{Y} \pm 1.96 S_{y/x}$$

DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR (11)

t = NUMERO DE TRATAMIENTOS

r = NUMERO DE REPETICIONES POR TRATAMIENTO

$$G = X \dots \text{gran total } G = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^r x_{ij}$$

$$C = \text{FACTOR DE CORRECCION } C = G^2 / (rt)$$

- GRADOS DE LIBERTAD

para los tratamientos: $t - 1$

para el error: $t (r - 1)$

para el total: $rt - 1$

- SUMA DE CUADRADOS

$$\text{para los tratamientos: } SCTR = \sum_{i=1}^t x_i^2 / r - C$$

$$\text{para el error: } SCER = SCTL - SCTR$$

$$\text{para el total: } SCTL = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^r x_{ij}^2 - C$$

- CUADRADOS MEDIOS

$$\text{para el tratamiento: } CMTR = SCTR / (t - 1)$$

$$\text{para el error: } CMER = SCER / (t (r - 1))$$

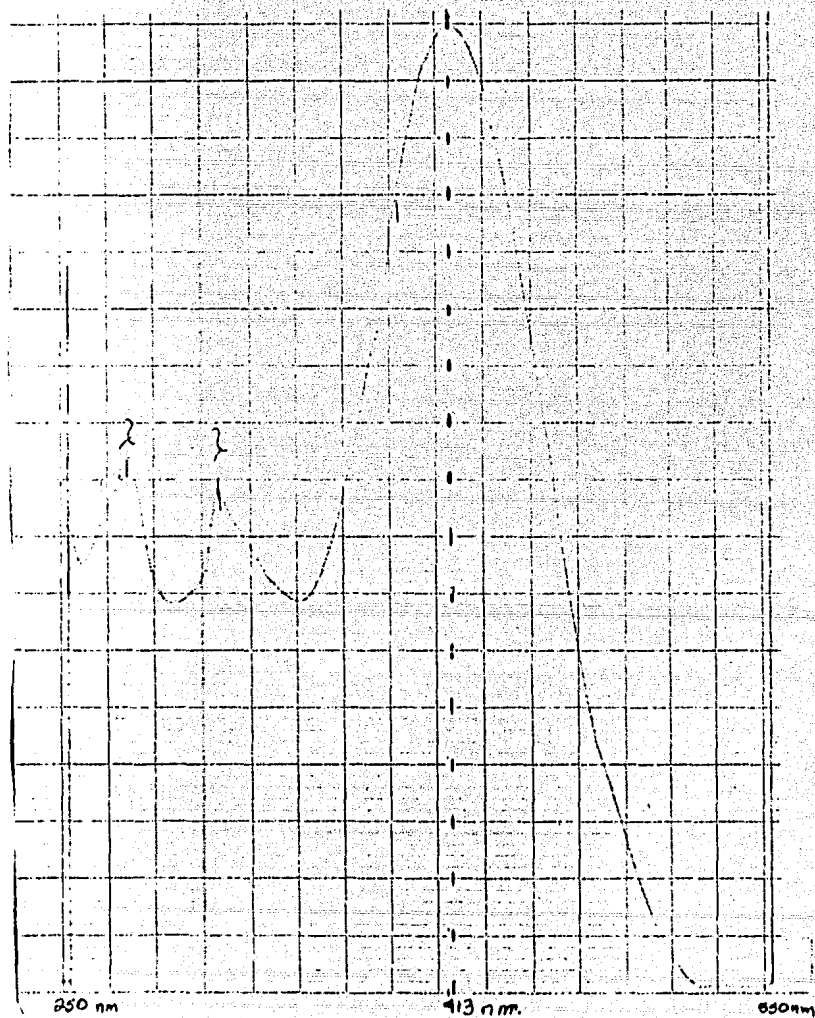
$$F_c = CMTR / CMER$$

- REGLA DE DECISION:

Si F_c es mayor que F_t rechazar H_0

A N E X O I I

Espectrograma del complejo DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL-AZUL DE BROMOTIMOL



B I B L I O G R A F I A

- 1.- Oka S., Konno K., Kudo S., Munakatak
"Clinical Studies on Ethambutol" Amer.
Rev. Resp. Dis., 91, 762-763 May (1965)
- 2.- PecsoK L.R. and Shields L.D.
"Métodos Modernos de Análisis Químicos",
155-194, 405-412, Ed. Limusa, S.A. (1983).
- 3.- Connors K.A. "Curso de análisis farmacéutico",
52-68, 195-210, Ed. Reverté, S.A. (1980)
- 4.- Charlot G. "Curso de Química Análítica Gene-
ral"
Tomo II, 166-182, 188-195, Ed. Toray - Masson,
S.A. (1975)
- 5.- Ayres H.G. "Análisis Químico Cuantitativo"
344, 463-478, Ed. Harla (1978)
- 6.- Orozco D.F. "Análisis Químico Cuantitativo"
236-239, Ed. Porrúa, S.A. (1978)

- 7.- Scheffler C.W. "Bioestadística"
59-64, 84-89, 164-170, Ed. Fondo Educativo Interamericano, S.A. (1979)
- 8.- Sotres R.C. "Método Práctico Para la Validación de Métodos Analíticos" Control de Calidad
Sheramex, S.A. de C.V.
- 9.- Riddick, J.A., Fritz J.S., Ma Clean D.M., Hillenbrand E.F., Marcunas P.C.
"Titrations in Nonaqueous Solutions"
310-311, Ana. Chem. 24,2 Feb (1952)
- 10.- Higuchi T. and Concha J. "Behavior of Some Inorganic Anions as Bases in Glacial Acetic Acid." J. of the Amer. Pharm Association.
Vol. XL, Nº 3, 173-174
- 11.- Hurley D., Aguilar A., Garibay J., Landeros J. "Técnicas de diseño Experimental" 2-8, -
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán,
Dep. de Matemáticas.

- 12.- Piffer W. CH. and Nollish G.E
"Titrations in Nonaqueous Solutions"
Anal. Chem. Vol. 24, N° 2, 300-305 Feb. --
(1952)
- 13.- Soliman A.S., Abdine H., Zakhari A.N.
"Indirect Nonaqueous Titration of Hydrochlorides of Nitrogenous Bases", J. of Pharm.
SC. 63 1767-1770 (1974)
- 14.- The Merck Index
Ninth Edition 3647
Published by Merck & CO., Inc. (1976)
- 15.- Ching-San Lee and leslie Z.B.
"Ethambutol Hydrochloride" Analytical Profiles Of Drug Substances, 7, 231-248.
Academic Press, Inc. (1978)
- 16.- Sheperd R.G., Wilkinson R.G., Cantrall H.B.
"Antituberculous Agents III. (+) 2,2 (etile-
nediimino)-di-1-butanol and Some Analogs"
- 17.- The Pharmaceutical Codex
Eleventh Edition, 334-335, The Pharmaceutical
Press (1979)

- 18.- E.G.C. CLARKE., M.A. Ph.D., D. Sc. F.R.I.C.
"Isolation and Identification of drugs"
1., 332. The Pharmaceutical Press (1974)
- 19.- Litter M. "Farmacología Experimental y Clínica
nica" 1665-1669, Ed. "El Ateneo" (1980)
- 20.- Goodman G.A., Goodman S.L. Gilman A.
"The Pharmacological Basis of Therapeutics"
1206-1207, Ed. Mac Millan Publishing
Co., Inc. (1975)
- 21.- Girgis E.H., Gad Z., Maram M.
"Ion-Pair Extration and Precipitation Methods
for Ethambutol Determination" J. of Pharm.
Sc. Vol. 63. Nº 11, 1763-1767 (1974)
- 22.- British Pharmacopoeia, Vol. I
178-179, Vol. II 767-768 (1980)
- 23.- The United States Pharmacopeia
408-409, 1212, Twenty First Revision (1985)
- 24.- Ostle B. "Estadística Aplicada"
196-203, Ed. Limusa (1983)