

870127

6

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



COMPARACIONES ESTADISTICAS DE DOS METODOS ANALITICOS PARA PREPARACIONES DE CLORHIDRATO DE TETRACAINA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A

MARTHA LAURA LOPEZ MORENO

ASESOR: Q.F.B. BEATRIZ GARCIA VAZQUEZ

GUADALAJARA, JALISCO.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



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.



Q.F.B. Rosa Ma. Muñoz Saucedo
Presidente
Comisión Revisora de Tesis.



I.Q. Juan José Trujillo del Río
Director
Escuela de Ciencias Químicas

Con profundo amor
a Dios Todopoderoso por
haberme dado la vida y
la oportunidad de terminar
mi profesión.

Con inmensa gratitud, amor y
admiración, a los mejores
amigos que han compartido mis
triumfos y me han impulsado
siempre al éxito. MIS PADRES;

Ing. Gustavo López Alvarez
y
Q.F.B. Martha Moreno de López.

Con mucho cariño,
A mis hermanos Gustavo y
Adria de quienes he aprendido
muchas cosas y a quienes admiro
por sus logros.

Con todo respeto y cariño
a mis maestros, especialmente
a la Q.F.B. Beatriz García V.
y a la Q.F.B. Rosa Ma. Muñoz S.
a quienes admiro por la labor
que han realizado en la U.A.G.

Con profundo agradecimiento,
A mis amigos y compañeros
por los momentos compartidos.

A la U.A.G.
por sus ideales.

A Martha A. Cuesta Gzález
por brindarme su amistad y
por su gran calidad humana.

A ti Omar.

I N D I C E

CAPITULO I

- 1.- Prólogo.
- 2.- Introducción.

CAPITULO II

- 1.- Introducción Teórica.
 - a) Generalidades del Medicamento.
 - b) Generalidades del Principio Activo.
 - c) Métodos Analíticos de Valoración.
 - d) Generalidades Estadísticas.

CAPITULO III

- 1.- Parte Experimental.
 - a) Cuantificación por Espectrofotometría.
 - b) Cuantificación por Titulación Anhidra.

CAPITULO IV

- 1.- Estudio Estadístico.

CAPITULO V

- 1.- Conclusiones.

Bibliografía.

. CAPITULO I

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

PROLOGO.-

Ningún proceso de producción es tan perfecto como para que todos los productos sean completamente iguales. Existe una variación que es provocada por un gran número de pequeños factores incontrolables. Es importante estar seguros de que los productos tienen los valores necesarios.

Con la Estadística se obtienen relaciones entre la teoría y la realidad observable; por lo que los conceptos que se estudian son útiles al seleccionar, establecer y modificar modelos, y a probar su conformidad con la realidad.

El objetivo de ésta tesis es realizar un estudio entre dos métodos que los interesados proporcionaron para elegir entre ellos el más adecuado para el control analítico de un producto farmacéutico, en éste caso, un parenteral de Clorhidrato de Tetracaína; con la aplicación Estadística a dichos métodos analíticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dadas las necesidades actuales y puesto que la Estadística es uno de los medios más prácticos para el control y manipulación de datos en todas las industrias, es de vital importancia comprobar la efectividad de los métodos analíticos de valoración aplicando aquéllas técnicas que nos permitan obtener los resultados con un costo y tiempo mínimos a fin de no interrumpir las operaciones unitarias en el proceso de fabricación del fármaco.

Los métodos estadísticos son útiles para la interpretación de los datos en el estudio de procedimientos de análisis en los que es imposible obtener resultados de la precisión deseada. Los métodos estadísticos proporcionan un medio para determinar la variabilidad de los resultados en consideración y para evitar con ello, el sacar conclusiones falsas de los mismos. La exactitud sin embargo, es función de los errores determinados y la estadística no puede cerrarlos.

C A P I T U L O I I

" GENERALIDADES DEL MEDICAMENTO".

FARMACOLOGIA GENERAL DE LOS ANESTESICOS LOCALES.

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican en el tejido nervioso en concentración adecuada. Actúan en cualquier parte del sistema nervioso y en todos los tipos de fibras nerviosas; por ejemplo, cuando se aplican en la corteza motora, desaparece la transmisión del impulso que proviene de ésta área; cuando se inyectan en la piel, impiden la iniciación y la transmisión de los im pulsos sensitivos. Un anestésico local, en contacto con un tronco nervioso, causa parálisis sensitiva y motora en el área que tal tronco inerva. Muchos compuestos ob tuculizan la conducción y a menudo dañan en forma permanente las neurenas. La gran ventaja práctica de los a nestésicos locales es que su acción es reversible; su uso es seguido de recuperación completa de la función nerviosa sin que queden huellas de lesión estructural de las fibras • las neurenas.

El primer anestésico local descubierto fué la cocaína, alcaloide que en gran cantidad (0.6 a 1.8×100) - poseen las hojas de Erythroxylon coca. El alcaloide puro fué aislado por primera vez por Niemann.

Von Anrep en 1880, estudió sus cualidades farmacológicas y observó que cuando se infiltraba cocaína por vía subcutánea, la piel se volvía insensible al pinchazo de un alfiler.

Con el trabajo de Einhorn y colaboradores, efectuado en 1892, comenzó la investigación química de los sustitutos sintéticos de la cocaína, y ahora continúa por que no se ha descubierto el anestésico local que carezca de efectos indeseables. Así, hay en el mercado, para uso clínico, un número innecesariamente grande de compuestos, la mayoría de los cuales difieren poco en eficacia terapéutica, y de ellos, sólo algunos tienen caracteres distintivos que permiten su uso preferente.

Propiedades deseables de los anestésicos locales.

Un buen anestésico local no debe ser irritante al tejido en que se aplique, ni causar lesión permanente de la estructura del nervio; la mayor parte de los anestésicos locales que se usan corrientemente llenan éstos requisitos. Su toxicidad general debe ser baja, - pues la substancia se absorbe desde el sitio donde se aplica. En consecuencia, el índice terapéutico es factor importante para valorar la eficacia y la inocuidad de anestésicos locales. Considerando que puede variar mucho entre los anestésicos locales, se están buscando constantemente agentes nuevos, más eficaces y menos peligrosos. El anestésico local ideal debe ser eficaz por

inyección en el tejido y por aplicación tópica en las mucosas. También es importante que el tiempo necesario para que produzca la anestesia sea lo más corto posible además, el efecto debe ser lo suficientemente duradero para que permita efectuar el acto quirúrgico planeado, pero no tan largo que prolongue la recuperación.

Hay muchas sustancias que satisfacen este requisito. A veces, la acción de un anestésico local dura días, semanas e incluso meses; esto conviene, por ejemplo, para controlar un dolor crónico. Por desgracia, los anestésicos de duración tan larga suelen producir gran toxicidad local.

Propiedades Generales de los Anestésicos Locales. QUÍMICA Y RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD.

Generalmente se componen de tres partes; hay un grupo amina hidrófila, unido mediante un grupo intermedio a un residuo aromático lipófilo. El grupo amina es una amina terciaria (procaina) o secundaria (hexilcaína).

La unión entre el grupo intermedio y el residuo aromático es un enlace de amida, como en la lidocaína y la dibucaína, o una unión de éster. El enlace de éster es importante por ser el que se hidroliza durante la degradación e inactivación metabólica que ocurre en el organismo.

Las modificaciones en cualquier parte de la molécula alterarán la potencia anestésica y la toxicidad del compuesto, hecho que ha permitido elaborar los numerosos anestésicos locales con que contamos actualmente.

Al aumentar la longitud del grupo alcohólico, aumenta la potencia anestésica. Esto hace que aumente también la toxicidad.

Mecanismos de acción.

Los anestésicos locales impiden la generación y la conducción del impulso nervioso. El sitio principal donde actúan es la membrana celular, y al parecer ejercen poca acción de importancia fisiológica en el axoplasma.

Los efectos axoplásmicos que ocurren pudieran ser secundarios a la acción sobre la membrana.

Los anestésicos locales y otras categorías bloquean la conducción porque obstaculizan los procesos fundamentales de la generación del potencial de acción del nervio, es decir, el gran aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana a los iones sodio, que ocurre por despolarización ligera de la membrana. Conforme se desarrolla progresivamente la acción anestésica en un nervio, aumenta gradualmente el umbral de la excitabilidad eléctrica, y disminuye el factor de seguridad de la conducción; cuando ésta acción ha alcanzado un grado suficiente, se produce el bloqueo de la conducción.

Los anestésicos locales parecen bloquear la conducción en el nervio compitiendo con el calcio en algún sitio receptor que controla la permeabilidad de la membrana. También se refiere al calcio la acción de los anestésicos locales en el músculo liso y en la médula suprarrenal.

Los anestésicos locales amenguan también la permeabilidad del nervio en reposo a los iones de potasio y de sodio. Esto explica porqué el bloqueo de la conducción no se acompaña de ningún cambio importante en el potencial de reposo.

Se ha descrito un pequeño descenso del potencial en ningún cambio de éste. Straub (1956) demostró que es el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

estado fisiológico inicial de la fibra nerviosa lo que determina que un anestésico local aumente, disminuya o no altere el potencial. Los anestésicos locales aplicados por vía externa primero deben atravesar la membrana, en forma no cargada, para poder tener acción de bloque. Además Strichartz (1973) ha comprobado que la conjugación de la forma con carga eléctrica del anestésico local al receptor depende del voltaje, de manera que sugiere que el receptor está aproximadamente a mitad de la distancia hacia abajo del conducto sédico.

La potencia anestésica de una serie de compuestos es exactamente paralela a su eficacia para aumentar la presión superficial de la película monomolecular de lípido.

Sensibilidad diferencial de fibras nerviosas a anestésicos locales.

Como regla general, las fibras nerviosas pequeñas son más susceptibles a la acción de los anestésicos locales que las grandes. Las fibras nerviosas más pequeñas de los mamíferos no están mielinizadas, y se bloquean con mayor rapidez que las fibras mielinizadas.

La sensibilidad a anestésicos locales no depende sólo del tamaño de la fibra sino también del tipo anatómico de ésta. En la etapa temprana de la evolución anestésica, las longitudes discretas pequeñas de las porciones más accesibles del tronco nervioso son las primeras en exponerse al anestésico al difundir hacia adentro siguiendo diversas vías intrafasciculares.

De esta manera, las fibras de pequeño calibre, con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

longitud crítica menor experimentan bloqueo más rápidamente por soluciones anestésicas que las fibras de mayor calibre; el mismo razonamiento explica su recuperación más lenta cuando se invierte el proceso.

La sensibilidad diferencial de las fibras de diversos tamaños al bloqueo es de gran importancia práctica y puede explicar porqué hay un orden definido en que las funciones sensitivas de un nervio son afectadas por un anestésico local.

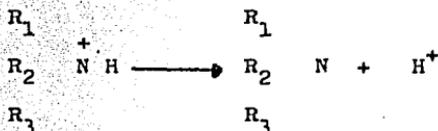
Efecto del pH.

Los anestésicos locales en forma de base libre son poco solubles y son inestables en solución. Por eso suelen expenderse en sales hidrosolubles, generalmente clorhidratos. Como los anestésicos locales son bases débiles, estas soluciones son muy ácidas, condición que por fortuna, aumenta la estabilidad del anestésico local. Hay muchas pruebas que demuestran que la sal ácida se neutraliza en los tejidos, y que se libera base libre antes de que la substancia penetre en los tejidos y produzca la acción anestésica.

El adicionar un alcali a la solución de un anestésico local, aumenta la actividad de éste. El uso de una sal de un ácido débil; por ejemplo, ácido bórico, aumenta también su eficacia clínica. Sin embargo, en los exámenes objetivos no se ha logrado fundamentar esta hipótesis, y los preparados más alcalinos tienen la desventaja de ser relativamente inestables; probablemente porque en el estado que suelen encontrarse, el pH se iguala rápidamente al de los líquidos extracelulares, cualquiera que sea la concentración de los iones hidrógeno de la solución que se inyecta.

Todos los anestésicos locales que suelen usarse contienen un átomo de nitrógeno terciario (o secundario) y, por lo tanto, pueden existir como amina terciaria (o secundaria) no cargada, ó como catión amonio sustituido cargado positivamente, según sea la constante de disociación (pKa) del compuesto y el pH de la solución.

La ionización de un anestésico local típico puede describirse con la fórmula siguiente:



La pKa de cualquier anestésico local típico de uso común varía entre 8.0 y 9.0, de modo que sólo de 5 a 20 por 100 puede encontrarse en forma de base libre con el pH de los tejidos. Esta fracción, aunque pequeña es importante, porque la sustancia tiene que difundirse por el tejido conjuntivo y las membranas celulares para llegar a su sitio de acción, y generalmente se conviene que este objetivo se logre por la forma de amina no cargada. El anestésico es activo, una vez que haya llegado a la neurona. Esto se debe a la presencia intracelular de la forma catiónica que causa la inhibición. La conducción puede bloquearse o no bloquearse - ajustando simplemente el pH del medio que baña la preparación en 7.2 y 9.6, respectivamente, sin alterar la cantidad del anestésico. Cuando el pH es bajo y se bloquea la conducción, la mayor parte del anestésico debe estar en su forma catiónica. Esto indica que el catión es la forma molecular que se combina con algún receptor de la membrana para impedir la generación de potencial de acción.

Si bien en la actualidad es patente que las dos familias moleculares poseen actividad anestésica, el papel principal del catión ha sido demostrado usando análogos cuaternarios de las aminas que son anestésicos locales.

La duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo en que el anestésico se halla en contacto con el tejido nervioso.

Acciones Farmacológicas.

Además de bloquear la conducción en los axones del sistema nervioso periférico, los anestésicos locales obstaculizan la función de todos los órganos en los que hay conducción o transmisión de impulsos, y produce así efectos importantes en el sistema nervioso central, los ganglios autónomos, las uniones mioneurales y todos los tipos de fibra muscular.

Hipersensibilidad a Anestésicos Locales.

Algunas personas tienen hipersensibilidad a los anestésicos locales que se manifiesta por dermatitis alérgica, ataque asmático típico o reacción anafiláctica mortal. La hipersensibilidad es mayor con los anestésicos locales estéricos, y a menudo se extiende a todos los compuestos químicamente afines. Los agentes de tipo amídico, carecen, en esencia, de este problema y suele ser posible utilizar un compuesto de esta índole para evitar la especificidad de grupo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

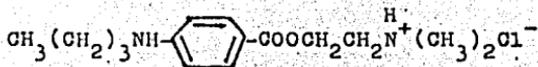
Destino de los Anestésicos Locales.

El destino metabólico de los anestésicos locales es de mucha importancia práctica, pues su toxicidad depende en gran parte del equilibrio entre la rapidez con que se absorben y la rapidez con que se destruyen en el organismo. La mayor parte de los anestésicos locales corrientes son ésteres, y su toxicidad suele perderse por hidrólisis, que en la mayoría de los animales ocurre en el hígado y en el plasma. Los de estructura de éster son degradados no sólo por la estearasa hepática sino también por una estearasa plasmática, probablemente la colinesterasa.

Los anestésicos que se destruyen lentamente en el hígado se eliminan en pequeña proporción por la orina.

" GENERALIDADES DEL PRINCIPIO ACTIVO "

CLORHIDRATO DE TETRACAINA.

CLORHIDRATO DE TETRACAÍNA.
 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$

PM=300.84

Sinónimos:

2-(dimetilamino)etil-p-butilamino-benzoato; Clorhidrato de n-butil-amino-4-benzoil-b-b-dimetil-aminoetanol; Clorhidrato de Ametocaina; 4-(butilamino)-2-dimetilaminoetiléster del ácido benzoico.

Es un derivado del ácido paraaminobenzoico en el que el butilo ha substituído a uno de los hidrógenos del grupo amino y 2 grupos metilo a los grupos etilo de la cadena lateral. La tetracaína puede sintetizarse por interacción del cloruro de p-butilaminobenzoilo y el dimetilaminoetanol.

El clorhidrato de tetracaína contiene sobre su base anhidra no menos que un 98.5% de $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (Desecado sobre ácido sulfúrico durante 4 horas).

Descripción:

El clorhidrato de tetracaína es un polvo cristalino blanco ó ligeramente amarillo. Inodoro. Con un punto de fusión entre 134 y 150°. Pueden ocurrir modificaciones polimórficas entre 134 y 147°.

Solubilidad.

Es soluble 1 en 7.5 de agua; 1 en 40 de alcohol; y 1 en 30 de cloroformo. Soluble en glicerol; insoluble-

en acetona y éter. Una solución en agua al 1% tiene un pH de 4.5 a 6.5. Todas las soluciones pueden esterilizarse manteniéndolas a una temperatura de 98-100° con un bactericida por 30 minutos, ó por filtración.

Es incompatible con álcalis, Yoduros y sales de plata y de mercurio inorgánico. Se descompone a la acción de la luz.

Identificación:

A: Disuélvase alrededor de 50 mg de Clorhidrato de Tetracaína pesados con precisión y diluyase a 250 ml en un matraz. Pipetee 5 ml de ésta solución en un matraz aforado de 100 ml y adicione 2 ml de buffer de fosfato al 10% con pH=6. Dilúyase y mezcle. La absorción ultravioleta obtenida en el espectro de esta solución es en la longitud de onda igual a la de la solución estándar de referencia de Clorhidrato de Tetracaína U.S.P. con las cantidades conocidas y las absorbancias respectivas, calcular sobre la base anhidra, a la longitud de máxima absorbancia (310 nm), la concentración que no debe ser mayor del 2%.

B: Disolver 100 mg en 10ml de agua, adicionar 1 ml de solución de Tiocianato Potásico (1 en 4) a que se forme un precipitado cristalino. Recrystalice el precipitado con agua y seque a 80°C por 2 horas. El punto de fusión debe ser entre 130 y 132°.

C: Una solución de 100mg en 5 ml de agua responde a las pruebas para cloruros.

Pureza.

Por incineración, el clorhidrato de tetracaína no da residuo de ignición superior a 0.1% y desecado sobre á

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cido sulfúrico durante 4 horas, no pierde más del 1% - de su peso (pérdida al secado). Desecado sobre una atmósfera de pentóxido de fósforo por 18 horas no debe perder más del 0.5% de su peso.

Humedad:

No más que el 2% determinada por el Método Titrimétrico.

Ensayo:

Transfiera alrededor de 500 mg de tetracaína, exactamente pesados a un matraz. Adicione 5 ml de ácido clorhídrico y 50 ml de agua. Enfríe a 15° y adicione 25 g de hielo triturado y lentamente titule con nitrito de sodio 0.1 M. Agite vigorosamente y el punto final es hasta que la solución produzca un color azul cuando toque el papel de almidón iodado utilizado como indicador. Haga un blanco si es necesario para la corrección.

Cada ml de nitrito de sodio 0.1M equivale a 30.08mg de $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$.

Estabilidad:

La presencia de cloruro de sodio reduce un poco el rango de hidrólisis del clorhidrato de tetracaína. Esto se atribuye a la reducción que hay del pH de las soluciones por el NaCl. Por lo que se reduce aproximadamente un 50% el tiempo de aparición del color. La estabilidad de las soluciones de Clorhidrato de Tetracaína no se afecta por la adición de dextrosa.

Interacciones:

Los anestésicos locales del ác. paraaminobenzoico -

tipo éster inhiben o disminuyen la acción antibacteriana de las sulfonamidas.

Usos:

Anestésico local y tópico.

Dosis usual:

Generalmente es en soluciones de 0.05% a 0.1% para anestesia regional. La dosis máxima no debe exceder de 100 mg.

Conservación:

En frascos bien cerrados, protegidos de la luz.

" CUANTIFICACION POR ESPECTROFOTOMETRIA "

" GENERALIDADES "

MÉTODOS CUANTITATIVOS

El principio básico de la mayoría de los métodos cuantitativos de absorción consiste en comparar la extensión de la absorción (o transmitancia) de la energía radiante a una longitud de onda particular con una solución del material de prueba y una serie de soluciones estándar. El trabajo con comparadores visuales, a pesar de requerir un equipo sencillo, está sujeto a las deficiencias del ojo humano, en particular a la fatiga y a la inevitable baja sensibilidad abajo de 450 y arriba de 675 $m\mu$. La precisión es siempre menor a la obtenida con los instrumentos fotoeléctricos excepto, tal vez, cuando se está trabajando con colores muy débiles. Los fotómetros de filtro son adecuados para muchos métodos de rutina que no involucran a un espectro complejo. Un trabajo preciso se hace con un espectrofotómetro que es capaz de emplear anchuras de banda de energía radiante angostas y que puede manejar espectros de absorción en la región ultravioleta con ópticos de cuarzo o sílice.

Las limitaciones de muchos procedimientos colorimétricos radican en las reacciones químicas sobre las cuales están basados éstos procedimientos más bien que sobre el instrumento que se tiene a mano. Surgen muchas ocasiones cuando un espécimen no posee propiedades cromogénicas adecuadas; algunas veces puede convertirse a una especie absorbente o hacer que reaccione con un reactivo absorbente. Los puntos que deben considerarse en la selección de cualquier procedimiento colorimétrico incluyen;

- 1.- Especificidad de la reacción formadora de color.
- 2.- tiempo-estabilidad del sistema y provocador de color (es decir, reactivo blanco)
- 3.- Efecto del exceso del reactivo, iones diversos, pH, poder iónico y temperatura.
- 4.- Conformidad con la Ley de Beer (deseable pero no es esencial).
- 5.- Absorbencia molar.

Aunque muy pocas reacciones son específicas para una sustancia en particular, muchas reacciones son bastante selectivas, o pueden hacerse selectivas a través de la - introducción de agentes de enmascaramiento; control de - pH, uso de técnicas de extracción de solvente, ajustes - del estado de oxidación o por previa remoción de los interferentes. Tanto el reactivo provocador del color como el producto absorbente deben ser estables dentro de un - periodo razonable de tiempo. A menudo es necesario especi - ficar que la comparación del color sea efectuada dentro de un periodo razonable definido, y siempre se recomienda preparar los estándares y los desconocidos dentro de un programa de tiempo definido. Cuando están presentes - cuerpos de color extraño, los estándares deben igualar - la composición de la solución de la muestra. Es deseable la adherencia a la ley de Beer ya que entonces la absorbencia es directamente proporcional a la concentración y sólo se necesitan unos cuantos puntos para establecer la curva de calibración. En cualquier caso, la curva estándar debe comprobarse a intervalos frecuentes. Una fuerza iónica alta del medio, variaciones apreciables de temperatura y el uso de radiación policromática, pueden oca-

sionar el alejamiento de la curva de calibración de su linealidad.

Las partes esenciales del espectrofotómetro son el foco luminoso, un monocromador que dispersa la radiación continua y transmite las longitudes de onda que se deseen, una cubeta para la muestra y un detector para medir e indicar la cantidad de energía radiante recibida.

Aunque con los espectrofotómetros se consiguen bandas mucho más estrechas que con los fotómetros de filtros, no puede alcanzar en la práctica la radiación verdaderamente monocromática sobre la cual se basa la ley de Beer.

Existen espectrofotómetros de un solo haz luminoso y también de doble haz, siendo algunos tipos de éstos últimos aparatos verdaderamente notables. En ellos, las disoluciones de la muestra problema y de referencia se someten simultáneamente a la radiación, el aparato automáticamente recorre toda la zona del espectro que se desea estudiar y dibuja directamente en un aparato registrador la diferencia de absorbancias observadas en función de la longitud de onda.

FOCO LUMINOSO

En la región visible del espectro, se emplea como foco radiante una lámpara de incandescencia de filamento de wolframio. La luz ultravioleta se obtiene en general con una lámpara de descarga de hidrógeno. Se consigue una respuesta uniforme a lo largo de todo el espectro abriendo o cerrando un diafragma (rendija), para modificar la anchura (y la intensidad) del haz luminoso empleado para iluminar la muestra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MONOCROMADOR.

El camino óptico de la radiación varía en gran manera entre los diferentes tipos de aparatos, pero todos ellos emplean los mismos componentes. La radiación procedente del foco pasa por una rendija de entrada y un colimador que proporcionan un haz fino de rayos paralelos. Este haz es dispersado, produciendo un espectro, por un prisma transparente o por un retículo de difracción. Haciendo girar el prisma o el retículo se hace pasar la región de 1 o más longitudes de onda deseadas por la rendija o diafragma de salida.

Varios espejos y lentes enfocan y dirigen el haz por su recorrido exacto. El monocromador sirve para dar un haz de radiación de la longitud de onda deseada para iluminar la muestra.

EL PRISMA.

Se considera al prisma como productor de luz monocromática. El prisma de reflexión total se emplea en los instrumentos ópticos para modificar la dirección de un rayo de luz. Este tipo de prisma da reflexión total y tiene estabilidad permanente. La pérdida de luz por reflexión en las superficies por las que la luz entra o sale del prisma se reduce considerablemente recubriéndolas de una película no-reflectante.

Con un prisma de forma apropiada, se puede conseguir la dispersión de la luz blanca. Las ondas luminosas, independientemente de su longitud de onda, tienen todas la misma velocidad de propagación en el vacío. En el seno de cualquier substancia, sin embargo, la velocidad de la luz es diferente para las diferentes longitudes de onda.

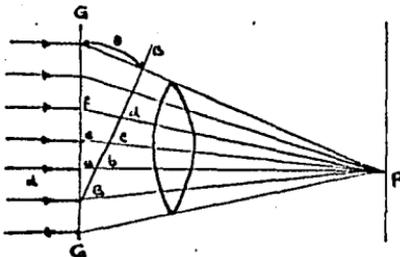
Una substancia produce dispersión porque la velocidad de propagación de una onda varía con la longitud de ésta.

Si un haz de luz blanca pasa através de un prisma, se dispersa saliendo en forma de un haz divergente. La porción violeta del espectro resulta la más desviada, la porción roja sufre la desviación mínima y los otros colores ocupan porciones intermedias.

Así, a causa de su poder de dispersión, los prismas se emplean como monocromadores. En los aparatos ópticos el prisma suele estar montado de modo que pueda someterse a rotación, con lo cual se puede seleccionar la longitud de onda particular que se desee.

LA RED PLANA DE DIFRACCION.

Una red de difracción consiste en un gran número de líneas paralelas equidistantes grabadas sobre una superficie de vidrio o de metal. Una red típica de esta clase está constituida por una serie de rayas equidistantes trazadas sobre cristal. Cuando la luz pasa por una rendija muy estrecha se dispersa saliendo extendida por un ángulo muy abierto. Consideraremos GG en la figura una red de difracción de rendijas perpendiculares al plano del papel para poder entender el principio.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aunque en la figura se indican solamente unas pocas - rendijas, una red de difracción presenta aberturas entre rayas del orden de sólo algunas milésimas de milímetro.

La luz llega a la red desde la izquierda de la figura. Supongamos que las rendijas son tan estrechas que el haz difractado en cada una se abre en un ángulo suficientemente grande para que se produzcan interferencias con todos los demás haces difractados. Si consideramos la luz procedente de los bordes inferiores de cada rendija, propagándose en una dirección que forme un ángulo θ con el haz incidente, una lente situada a la derecha de la red formará en su plano focal una figura de difracción representada por el punto P. Si se toma el ángulo θ de modo que la distancia $ab = \lambda$, longitud de onda de luz incidente, entonces $cc = 2\lambda$, $fd = 3\lambda$, etc. Las ondas procedentes de todos éstos elementos, que estaban en fase en el plano de la red, están en fase también en el plano BB y lo están así mismo en el punto P. Este mismo razonamiento es válido para cualquier grupo de elementos cuyas posiciones se correspondan en las diferentes rendijas. Esta difracción da como resultado el espectro de la luz incidente.

CUBETA DE ABSORCION

La disolución de la muestra se contiene en una cubeta transparente de lados planos paralelos, separados por una distancia conocida. El vidrio es un buen material para la construcción de cubetas para luz visible, pero no es transparente en la región ultravioleta del espectro; por ello, para la espectrofotometría ultravioleta se tiene que utilizar cubetas de cuarzo o sílice fundida. Se -

emplean cubetas con diferentes longitudes de recorrido óptico según el tipo particular de disolución problema a analizar; las más corrientes son de 1.0, 2.0, 5.0 ó 10.0 centímetros.

DETECTOR DE RADIACION

En la mayor parte de espectrofotómetros se utilizan tubos fotoeléctricos para detectar y medir la magnitud de la energía de la radiación. La luz que alcanza a la válvula fotoeléctrica produce una corriente que, después de su amplificación electrónica, activa un aparato de medida o un registrador. No obstante, existen detectores que responden a los fotones individualmente en las regiones visible y ultravioleta del espectro. Estos detectores -- son en general, válvulas fotoemisivas que son muy sensibles pero cuya respuesta depende de la longitud de onda de la radiación recibida.

DERIVACIONES DE LA LEY DE BEER

Debe probarse siempre el comportamiento de una substancia construyendo una gráfica de absorbancia contra concentración. Una línea recta pasando a través del origen indica la conformidad con la ley de Beer. La falta de -- conformidad puede interpretarse ya sea como falla de un sistema químico para permanecer invariable o a defectos de una naturaleza física.

" CUANTIFICACION POR TITULACION ANHIDRA "
GENERALIDADES .

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

El agua se recomienda como un disolvente debido a su amplia participación en sistemas biológicos, geológicos y artificiales. El agua es el disolvente más conveniente, porque puede actuar como el segundo par ácido-base tanto para ácidos como para bases. Sin embargo, la mayor limitación del agua como medio de valoración reside precisamente en este comportamiento anfótero. Recuérdese que el equilibrio ácido-base es una competición entre dos bases por un protón. En solución acuosa, una de éstas bases es el agua. Si la otra base es relativamente débil, no competirá de manera efectiva con el solvente por un protón. En términos prácticos, no será valorable. Por tanto, ni las sustancias débilmente ácidas, ni las débilmente básicas resultan fáciles de valorar en solución acuosa a causa del efecto preponderante del disolvente, que actúa como un ácido ó una base débil en competencia.

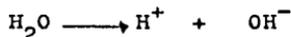
La solución más sencilla a éste problema es reemplazar el disolvente. Si el soluto es un compuesto débilmente básico, no se puede efectuar la valoración por el bloque que ejerce el carácter básico del agua. Si se reemplaza el agua por un disolvente relativamente poco básico, se elimina efectivamente, o al menos se reduce, esta competencia indeseable y entonces es posible valorar el soluto básico.

Similar situación se da con los solutos débilmente ácidos; en éste caso, la naturaleza ácida del agua la convierte en un disolvente indeseable, y podría sustituirse por un disolvente que no mostrara claras propiedades ácidas.

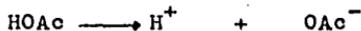
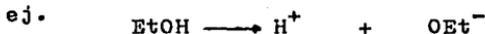
A menudo, razones prácticas determinan el uso de un disolvente; así, para que tenga amplia utilidad en análisis, deberá ser líquido a temperatura ambiente y no presentar alto grado de toxicidad. De todas las propiedades de un disolvente que pueden afectar a su uso, tres de ellas merecen especial atención: capacidad de autodisociación, carácter ácido-base y constante dieléctrica.

CAPACIDAD DE AUTODISOCIACION.

Los disolventes se clasifican en dissociables y no dissociables. El agua se disocia de acuerdo con la reacción:



Otros disolventes se disocian de manera similar.



En cada una de éstas ecuaciones, el símbolo H^+ representa el protón solvatado; es por tanto, una especie de cada disolvente, diferente. Algunos disolventes se disocian sin producir el protón solvatado. ej. el anhídrido acético. Los éteres y los hidrocarburos son ejemplos de disolventes no dissociables.

En realidad, incluso éstas sustancias pueden disociarse en mínimo grado, pero tal disociación no es detectable por lo general.

Es posible definir un producto iónico para un disolvente dissociable. Si se establece que el disolvente queda representado por AB, y el proceso de disociación $AB \rightleftharpoons A^+ + B^-$, entonces el producto iónico K_B viene dado por:

$$K_B = (A^+)(B^-)$$

Cuanto más pequeño sea K_B , para un disolvente, mayor es el margen disponible para la valoración.

CÁRACTER ACIDO-BASE.

Tanto la acidez como la basicidad son algunas cualidades relativas, ya que para definir las se requiere un patrón de referencia. La teoría ácido-base de Bronsted proporciona el fundamento para realizar tales comparaciones para muchas sustancias.

Los disolventes protogénicos originan un protón solvado en la disociación. Son ejemplos de ellos el ácido acético y el ácido sulfúrico. Los disolventes protofilicos son los capaces de aceptar un protón; pueden ser disolventes dissociables o no dissociables. El anhídrido acético, el éter y la piridina son disolventes protofilicos. Los disolventes anfipróticos pueden dar ó aceptar un protón; son ejemplos de ellos el agua y los alcoholes. Los disolventes anpróticos no tienen, de manera esencial, tendencia a dar o aceptar un protón. Son ejemplos el cloroformo y los hidrocarburos.

Los disolventes protogénicos son, de modo principal, disolventes ácidos que poseen un débil carácter básico, mientras que lo contrario es conforme para las sustancias protofilicas. Los disolventes anfipróticos son a la vez ácidos y básicos en importante extensión; en presencia de ácidos fuertes, tales disolventes se comportan como ba-

ses, mientras que los solutos fuertemente básicos harán - resaltar su carácter ácido. Los disolventes apróticos no presentan esencialmente propiedades ácido-base.

Cabe considerar a los disolventes disociables, y sobre todo los disolventes disociables no protónicos, según la teoría del disolvente. Un disolvente AB se disocia para - dar el catión A^+ (ión lionilo) y el anión B^- (ión liato). Al ión lionilo se le considera la especie responsable - del carácter ácido del disolvente, y el ión liato presen - ta propiedades básicas.

CONSTANTE DIELECTRICA.

Si se considera que un disolvente es un medio homogé - neo y que los iones son cargas puntuales, la fuerza de a tracción entre dos iones monovalentes de distinta carga viene dada por la ley de Coulomb:

$$F = \frac{-e^2}{Dr^2}$$

donde e es la carga eléctrica elemental; D , la constante dieléctrica del medio. (la constante dieléctrica de un di solvente es la relación entre la capacidad eléctrica de un condensador lleno de disolvente y la capacidad del - condensador vacío. Por tanto, D es un número adimensional mayor que la unidad.) y r , la distancia entre los iones.

La facilidad de disociación de dos iones opuestamente cargados será mayor conforme aumenta el valor de la con tante dieléctrica del disolvente.

EFFECTOS NIVELADORES Y DIFERENCIADORES.

El carácter ácido ó básico de un disolvente es de cri tica importancia cuando el disolvente se emplea para pro

porcionar un medio para un soluto que es ácido ó básico. El soluto reaccionará con el disolvente hasta determinado grado por las fuerzas relativas de las dos. Existen dos posibilidades.

1a. En esencia, el soluto reacciona por completo con el disolvente. Supóngase que el soluto fuertemente ácido HX se disuelve en el disolvente básico S. Si la reacción:



es cuantitativa—es decir, prácticamente todo el HX se transforma en SH^+ —se dice que el disolvente es nivelador para HX. Evidentemente, resulta imposible comparar las fuerzas de dos ácidos HX y HY en un disolvente nivelador para estos ácidos, en el cual aparecerán como de idéntica fuerza. En realidad, éstos ácidos se nivelan por la fuerza de los iones lioio, que equivale a decir que el ión lioio es el ácido más fuerte que puede existir en el disolvente. Cabe sentar similar afirmación para el ión liato como la base más fuerte posible.

De ésta manera, los ácidos minerales aparecen como de idéntica fuerza en agua; aunque en realidad son de fuerzas bastante diferentes, todos son lo suficientemente fuertes para convertir cuantitativamente el agua en el ión hidronio. El ácido acético glacial medianamente ácido sería el disolvente nivelador para muchas bases, y se ha observado que todas las bases que son (el agua) más fuertes que la anilina, el ácido acético las nivela; se transforman así en la base más fuerte posible en este disolvente, que es el ión acetato.

2a. La otra posibilidad es que el soluto no reaccione por completo con el disolvente. Si el ácido HA se disuelve en el disolvente S, ocurre ésta reacción:



Si la reacción no se desplaza totalmente hacia la derecha, del disolvente S se dice que es un disolvente diferenciador para el HA. El valor de tal sistema se apreciará considerando un segundo ácido HB para el que S es también disolvente diferenciador. La extensión de la reacción entre HA y el disolvente, entre HB y el disolvente, se caracteriza por las constantes K_{HA} y K_{HB} . Puesto que el solvente es el mismo en ambos casos, se puede tomar estas constantes como indicadores de las fuerzas de los ácidos HA y HB respecto a la base S de referencia.

IONIZACION Y DISOCIACION.

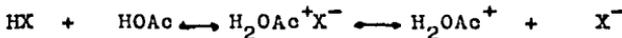
La ionización es el proceso de producción de iones, y la disociación es la separación de especies. La ecuación general que representa estos procesos es:



La especie $A^+ B^-$ se denomina par iónico.

El comportamiento de los solutos en ácido acético se puede estudiar así:

Un ácido reacciona de acuerdo con:



Por acuerdo, no se indica el disolvente,



Se comparan estas ecuaciones con la ecuación general. La constante de ionización K_1HX y la constante de disociación K_1HX se definen así:

$$K_1HX = \frac{(H^+ X^-)}{(HX)}$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

$$K_d^{\text{HX}} = \frac{(H^+) (X^-)}{(H^+ X^-)}$$

La constante de disociación global K_{HX} viene dada por:

$$K_{\text{HX}} = \frac{(H^+) (X^-)}{c_{\text{HX}}}$$

en que $c_{\text{HX}} = (\text{HX}) + (H^+ X^-)$. Recombinando las expresiones anteriores se obtiene:

$$K_{\text{HX}} = \frac{K_1^{\text{HX}} K_d^{\text{HX}}}{1 + K_1^{\text{HX}}}$$

Una teoría cuantitativa de los equilibrios ácido-base en ácido acético, fundamentada en éstas definiciones, conduce a varias conclusiones importantes. Por ejemplo, se encontró que la forma normal de estimar los valores de pK , a partir del punto de semineutralización de una curva de valoración, es errónea en ácido acético. Otra diferencia marcada entre la química ácido-base en ácido acético y en agua se halló en el estudio del comportamiento de los indicadores. En agua, el pH, o $\log (H^+)$, gobierna el cambio de color de los indicadores; en acético, sin embargo, el factor que lo controla es la concentración de ácido libre c_{HX} . Se ha observado también que la nitidez del cambio de color del indicador no se reduce marcadamente con la dilución, por lo que se pueden valorar soluciones diluidas de ácidos y bases.

Cabe esperar parecidos hallazgos en otros disolventes de baja constante dieléctrica. Estas importantes discrepancias entre la química de las soluciones acuosas y no acuosas, se atribuyen, en gran parte, a las diferencias de las constantes dieléctricas y, por lo tanto, del poder disociador.

MEDIDA DE LA FUERZA ACIDO-BASE.

La evaluación cuantitativa de la fuerza ácido-base de una sustancia comprende, por lo general, la determinación de la constante de equilibrio de su reacción con un ácido o una base de referencia. La sustancia en cuestión puede ser el disolvente, o cualquiera otra susceptible de añadir a la solución para que actúe como ácido o base de referencia. La naturaleza del disolvente y el tipo de información que interesa determinará cuál de estos métodos se emplea.

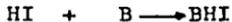
Si el disolvente es lo suficientemente ácido ó básico para proporcionar un reactivo de referencia adecuado para las sustancias que se están investigando, y además se caracteriza por una constante dieléctrica de moderada a alta, el primer método se utiliza más a menudo. Entonces se toma la constante de equilibrio de la reacción entre el disolvente y el soluto como medida de la fuerza ácido base. Estudios efectuados con un disolvente de baja constante dieléctrica, que actúa al mismo tiempo como sustancia de referencia, conduce a datos que son más difíciles de interpretar. El ácido acético es un ejemplo clásico de éste tipo. Como se indicó antes, la extensión de la reacción con el disolvente se puede medir en términos de la constante de ionización K_1 , la constante de disociación K_d , o la constante global de disociación. K_d está influida, primero, por el carácter dieléctrico del medio, y es menos indicativa directamente de la fuerza ácido-base.

Es probable que K_1 proporcione, de entre éstas tres cantidades, la mejor estimación, de la fuerza ácido-base.

Sin embargo, la constante más accesible es la de disociación global, y por eso se la toma a menudo como medida de la fuerza en ácido acético.

Incluso el ácido perclórico, el más fuerte de los ácidos minerales comunes, está disociado sólo en un mínimo grado en ácido acético glacial. Los acetatos alcalinos, que se comportan volumétricamente como bases fuertes en este disolvente, se hallan, no obstante, sólo ligeramente disociados.

La adición de un ácido ó una base de referencia al sistema, permitirá dar un margen más amplio de fuerzas ácido-base que el normalmente accesible cuando el disolvente actúa como referencia. Cuando se emplean disolventes inertes como un medio para estudios sobre ácido-base hay que añadir una sustancia de referencia, ya que el disolvente no puede actuar como tal. Un procedimiento para estudiar las fuerzas relativas de una serie de bases débiles sería hacer reaccionar cada una de esas bases con el mismo indicador ácido HI, y determinar la amplitud de la reacción:



La constante de equilibrio también se denomina constante de formación salina, o constante de asociación.

Quizá el método más general para medir la fuerza ácido base requiera un ácido o una base de referencia seleccionado no por sus propiedades indicadoras, sino por sus demás ventajas, en particular su fuerza. El ácido perclórico es el mejor ácido de referencia para estudiar los compuestos débilmente básicos en ácido acético.

DETERMINACION DE BASES.

El ácido acético glacial es el disolvente más usado en la valoración de bases. El anhídrido acético sirve para el análisis de bases muy débiles, tales como las amidas, que no son fácilmente acetiladas. Es aconsejable seleccionar

nar los ácidos más fuertes como valorantes, y el perclórico es el más fuerte de los ácidos minerales comunes. Este ácido, disuelto en ácido acético, es el valorante más usual para determinar las bases débiles.

La estandarización de valorantes ácidos es factible - con cualquier substancia que sea una base fuerte y asequible en un estado de pureza conocido.

La selección del indicador suele ser empírica. El indicador más asequible para la valoración de bases es el - cristal violeta ó violeta de metilo.

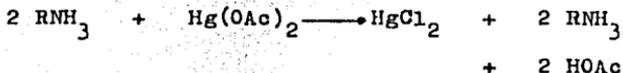
Las bases cuyos valores de pK_a en agua son mayores - que 4, están niveladas en ácido acético glacial, y se pueden valorar por detección visual del punto final. Las bases cuyos valores de pK_a en agua se hallan en el margen aproximado de 1-4 no es posible valorarlas con precisión por detección visual del punto final, pero cabe analizar las mediante una valoración potenciométrica. Incluso las bases más débiles, tales como las aminas, originan un - salto considerable en el punto final en anhídrido acético. La mayoría de las aminas se valoran en ácido acético y muchos alcaloides se determinan por este camino. Las - sales de ácidos débiles también se valoran en ácido acético. Este método resulta estimable para las sales alcalinas de ácidos débiles.

Algunas veces se analizan mezclas de bases de distintas fuerzas seleccionando un disolvente diferenciador para - las bases. Con éste propósito los disolventes menos ácidos, son los más adecuados.

Una de las aplicaciones interesantes de estos métodos es la determinación de sustancias que no son intrínsecamente básicas, generalmente por conversión de un derivado básico. El más utilizado de tales procedimientos -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

permite la valoración de sales hidrohalegenadas de aminas. La sal de amina, disuelta en ácido acético, se trata con un exceso de acetato mercuríco. La amina se libera y se valora, igual que una base, con ácido perclórico:



El cloruro de mercurio y el exceso de acetato de mercurio son básicos. Los haluros de amonio cuaternario se determinan asimismo por éste procedimiento.

" GENERALIDADES

ESTADISTICAS ".

LINEALIDAD DEL METODO

La relación lineal entre la absorbancia y longitud de trayectoria en una concentración fija de sustancias absorbentes es una generalización para la cual no se conocen excepciones. Por el contrario, se encuentran frecuentemente desviaciones con relación a la proporcionalidad directa entre absorbancia y concentración medidas cuando b es constante.

En el análisis de regresión, una de las dos variables que llamamos x , puede considerarse como variable ordinaria, esto es, se puede medir sin error apreciable. La otra variable, Y , es una variable aleatoria. A x se le llama variable independiente, y nuestro interés es la dependencia de Y en términos de x .

En el experimento, el experimentador selecciona en primer lugar n valores x_1, \dots, x_n de x , y luego observa los valores de Y que corresponden a estos valores de x , de tal manera que obtenemos una muestra de la forma $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$. En el análisis de regresión se supone que la media μ de Y depende de x , es decir, que es una función $\mu = \mu(x)$ en el sentido ordinario. La curva de $\mu(x)$ se llama curva de regresión de Y con base en x .

En el caso más sencillo, ésta puede ser una recta representada por:

$$\mu(x) = \alpha + \beta x$$

A ésta se le llama recta de regresión de Y con base en x , y a la pendiente β se le llama coeficiente de regresión. Este caso lineal es muy importante, ya que cualquier función $\mu(x)$ se puede aproximar con suficiente --

exactitud mediante una función lineal si x varía en un intervalo corto.

Cuando en cierto experimento aleatorio tratamos de manera simultánea dos cantidades, una variable ordinaria x y una variable aleatoria Y , cuya media depende de x , y efectuamos el experimento de manera que seleccionamos primero n valores x_1, \dots, x_n de x , y luego, para cada una x_j seleccionada, obtenemos un valor observado y_j de Y . Entonces, tenemos una muestra de n parejas de valores.

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$$

Con el fin de tener una primera impresión, podemos graficar las n parejas como puntos en el plano xy en la forma usual. En algunos casos podemos ver que los n puntos se encuentran muy cercanos a una recta, y podemos ajustar esa recta. A esta recta se le llama recta de regresión de los valores de la muestra de y con base en los valores de la muestra de x . Esta se puede utilizar para predecir valores de Y para alguna x dada que nos interese, de tal manera que obtengamos alguna idea de los valores de Y que se esperan para una x .

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL

Un arreglo ordenado deja mucho que desear con respecto a la obtención de un resumen informativo. Lo que se necesita es la capacidad de resumir los datos por medio de sólo unas cuantas medidas descriptivas. Las medidas descriptivas pueden calcularse a partir de los datos de una muestra o los datos de una población.

Existen varios tipos de medidas descriptivas que pueden calcularse a partir de un conjunto de datos; las me-

didadas de tendencia central y las medidas de dispersión.

Las tres medidas de tendencia central más comunes son la media, la mediana y la moda.

MEDIA.-

El valor medio (media aritmética) es la medida de tendencia central que se utiliza más generalmente. El valor medio \bar{X} de un conjunto de n números X_1, X_2, X_3, \dots

$X_j \dots X_n$ es la suma de los números dividida por n . Esto - puede representarse por:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + X_4 + \dots + X_n}{n}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

La expresión:

$$\sum_{i=1}^n X_i$$

significa que hay que sumar todos los valores desde el - X_1 hasta el X_n inclusive. La media aritmética de la muestra, \bar{X} , tiende hacia el valor medio verdadero de la po-blación a medida que aumenta el número de mediciones.

La media aritmética de una serie de observaciones se expresa en las mismas unidades de medición que las obser-
vaciones.

MEDIANA.-

La mediana de un grupo de n observaciones es el valor que queda situado en la posición central de la lista de los resultados ordenados por orden de magnitud creciente.

Resulta pues, que hay un número igual de valores mayores y de valores menores que la mediana. Si la muestra - contiene un número par de observaciones, se toma como mediana el promedio de los dos valores centrales. La mediana es una expresión de la tendencia central mejor que la

media aritmética cuando algunos de los valores son muy grandes o muy pequeños. En éste caso, los valores extremos tienen una influencia demasiado grande sobre la media aritmética, y en cambio, en el cálculo de la mediana, todos los valores tienen igual peso.

MODA.-

La moda de un conjunto de valores es aquél valor que ocurre con más frecuencia. Si todos los valores son diferentes, no existe moda; por otra parte, un conjunto de valores puede tener más de una moda.

La moda puede usarse para describir datos cualitativos.

MEDIDAS DE DISPERSION.

RECORRIDO (RANGO).

Para describir un conjunto de datos hace falta dar, además de la tendencia central, la dispersión ó variabilidad de las observaciones alrededor de su valor central.

La expresión más sencilla de la dispersión es el recorrido ó rango, esto es, la diferencia entre el valor máximo y el mínimo. Para muestras pequeñas, de pocas observaciones, el recorrido da aproximadamente tanta información acerca de la variabilidad de las observaciones como otras formas más elaboradas de expresar la dispersión. Dado que para su cálculo sólo se utilizan los dos valores extremos, se desperdicia el resto de los datos; para muestras mayores no debería utilizarse el recorrido sino otras medidas de dispersión.

DESVIACION MEDIA.

La desviación media es otra medida de la dispersión. Nos indica la dispersión de los valores con respecto a la media.

$$\text{desviación media} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i - \bar{X}}{n}$$

Aunque la desviación media ha sido muy empleada por los químicos, desde el punto de vista matemático es de poca utilidad; la varianza es una medida mucho más útil.

VARIANZA.-

La varianza es el valor medio de los cuadrados de las diferencias entre las observaciones y su media. Para designar la varianza de una muestra se utiliza el símbolo s^2 , para n observaciones viene expresada matemáticamente por:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

Hay que poner $n-1$ en el denominador porque éste es el número de observaciones "independientes" o grados de libertad. Al utilizar en el cálculo el valor medio \bar{X} de las n observaciones, se pierde un grado de libertad. Evidentemente, si se conocen todos los números de una serie, - excepto uno y el valor medio de todos ellos, el número - desconocido resulta fijo y determinado. La varianza de una población (a diferencia de la de una muestra de la población definida antes) se representa por σ^2 y viene dada por:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \mu)^2}{N}$$

DESVIACION ESTANDAR.-

La desviación estándar es la raíz cuadrada de la varianza y es la medida más útil de la dispersión. Tiene la ventaja de ser lineal con las observaciones y de tener las mismas dimensiones.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}} \quad (\text{para una muestra})$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \mu)^2}{N}} \quad (\text{para una población})$$

la sumatoria:

$$\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$$

es de cálculo laborioso e incómodo; la expresión matemáticamente equivalente,

$$\sum_{i=1}^n X_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n X_i\right)^2}{n}$$

es más conveniente y adecuada para el cálculo con máquina de calcular.

Cuando se dispone sólo de un número pequeño de observaciones, la desviación estándar puede calcularse aproximadamente a partir del recorrido ó rango.

El recorrido dividido por una constante que depende del número de mediciones, da la desviación estándar.

$$s = \frac{\text{recorrido}}{C}$$

A veces, en vez de disponer de observaciones individuales

les, se dispone de varios grupos de observaciones.

La dispersión será menor en los promedios de la media verdadera de la población que la dispersión de las mediciones aisladas. Si la desviación estándar se divide por la raíz cuadrada del número de valores que intervienen en valores de promedio, se obtiene la desviación estándar de los promedios, más propiamente llamado el error estándar de la media:

$$\sigma_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

De éste modo se puede aumentar la precisión de una medición. Hay un límite práctico a éste aumento, sin embargo, puesto que son necesarias solamente cuatro determinaciones para reducir la dispersión a la mitad, hacen falta nueve para reducirla a un tercio, y así sucesivamente.

COEFICIENTE DE CORRELACION DE UNA MUESTRA.

Consideramos una muestra

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$$

de tamaño n que se toma de una población bidimensional (X, Y) . El promedio de los valores x en la muestra es

$$\bar{x} = \frac{1}{n} (x_1 + \dots + x_n),$$

y la varianza es,

$$\sigma_x^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2$$

Estas cantidades ya han sido determinadas. De la misma manera, el valor medio de los valores de y en la muestra es:

$$\bar{y} = \frac{1}{n} (y_1 + \dots + y_n)$$

y la varianza es:

$$S_y^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_j - \bar{y})^2$$

Más aún, la covarianza de la muestra es:

$$S_{xy} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_j - \bar{x})(y_j - \bar{y})$$

El cociente:

$$r = \frac{S_{xy}}{S_x S_y} \quad (S_x > 0, S_y > 0)$$

se llama coeficiente de correlación de la muestra.

El coeficiente de correlación también puede calcularse por medio de la ecuación:

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

Cuando hay una correlación perfecta entre dos variables $r=1$. Cuando las dos variables son completamente independientes $r=0$.

Exactitud y Precisión.

Se considera que un proceso de medición es exacto - cuando los valores obtenidos se acumulan en la inmediata vecindad del valor correcto. Se dice que un proceso de medición es preciso cuando la dispersión de los valores obtenidos es pequeña, esto es, cuando es pequeña. La exactitud de una medición individual o de una media de n mediciones en general incluye el error total (determinado y accidental) que afecta al valor observado y se expresa en función del número de cifras que pueden incluirse rigurosamente en su valor. La precisión de un resultado individual es igual a la precisión de la determinación analítica por medio de la cual se obtienen las mediciones.

Medida de la exactitud. Un experimentador que conozca las limitaciones de su método de medición, puede asignar límites máximos a los errores constantes posibles.

El experimentador establece un límite superior y un límite inferior a la medición y estos límites expresan su mejor dictamen acerca del campo dentro del cual cae realmente el verdadero valor de la cantidad medida.

Al dar los resultados de n determinaciones de una cierta cantidad medida, se debería emplear el siguiente procedimiento:

Número de mediciones: n ; valor medio: \bar{X} , desviación standard de la media: s/\sqrt{n} ; errores determinados máximos: $\pm E$. El valor verdadero caerá entre:

$$\bar{X} - E - K \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \text{y} \quad \bar{X} + E + K \frac{s}{\sqrt{n}}$$

DONDE K es una constante. Evidentemente, cuando el error determinado E es grande en comparación con los errores accidentales, es de poca utilidad la determinación de s . En los buenos procedimientos analíticos se evitan los errores determinados ajustando adecuadamente las condiciones o empleando correcciones.

REPETIBILIDAD.

Para poder obtener la repetibilidad de un experimento debemos pensar en la repetición de los valores encontrados en cada una de las determinaciones, es decir, dentro de una población determinada o de un universo, habrá una cantidad n de datos que van a repetirse x número de veces de acuerdo a la exactitud del método. Se puede estimar el error experimental comprobando la repetibilidad.

Podemos obtener la estimación precisa de un experimento cualquiera por un factor:

$$\sigma^2_{\bar{y}} = \sigma^2/n$$

EFEECTO PLACEBO Y ESPECIFICIDAD.

El efecto neto del tratamiento farmacológico es la suma de los efectos farmacológicos del medicamento y de los efectos inespecíficos de placebo concomitantes. Aunque se identifican específicamente con la administración de una sustancia inactiva disfrazada como medicamento, los efectos de placebo acompañan a la administración de cualquier fármaco, activo ó inactivo.

Los efectos de placebo resultan de la relación médico paciente, importancia del esfuerzo terapéutico para el enfermo y el facultativo.

Un placebo, es elemento indispensable del ensayo clínico controlado. Son placebos puros una cápsula de lactosa, una inyección de solución salina o un medicamento semejante inactivo, en esencia.

Para medir el efecto placebo en un método analítico, consiste simplemente en determinar la Absorbancia en este caso, del fármaco y la Absorbancia de una preparación igual del fármaco, pero habiendo extraído antes el principio activo.

La especificidad se evalúa por un criterio de acuerdo a los estimadores que se tengan. Ambos estimadores se comparan con un parámetro, y aquél que tenga en su distribución, un error estándar más pequeño, es el más eficiente y específico. La especificidad ó eficiencia del estimador σ_1 con respecto al estimador σ_2 , está dada por el radio:

$$\sigma_2^2 / \sigma_1^2$$

El cual debe ser más grande que 1.

Comparando las varianzas de cada uno de los estimadores, aquél que tenga la varianza más pequeña es el más eficiente.

DISTRIBUCION t- STUDENT.

Existen procedimientos para construir intervalos de confianza para una media de población y la diferencia entre dos medias de población. Estos procedimientos requieren del conocimiento de las varianzas de las poblaciones, de las cuales se extraen las muestras. La estadística:

$$z = \frac{\bar{x} - \mu}{\sigma / \sqrt{n}}$$

está distribuida normalmente, cuando la población está normalmente distribuida, y está distribuida aproximadamente en forma normal cuando n es grande, sin importar la forma funcional de la población, no puede hacerse uso de este hecho porque se desconoce σ . Sin embargo, no está todo perdido y las soluciones más lógicas al problema son como ésta:

Se usa la desviación estándar de la muestra,

$$s = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)},$$

para reemplazar a σ . Cuando el tamaño de la muestra es grande, digamos mayor que 30, nuestra fe en s como una aproximación de σ , por lo común, es sustancial y podemos sentirnos justificados al usar la teoría de la distribución normal con el fin de construir los intervalos de confianza para las medias de población ó diferencias entre las medias de población.

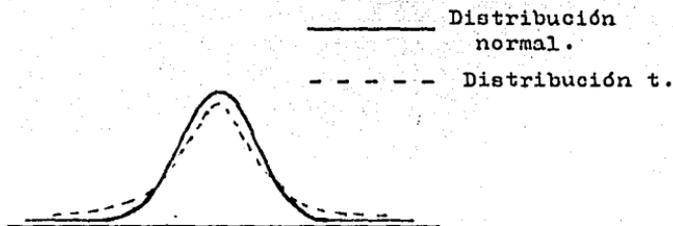
Cuando se tienen muestras pequeñas es imprescindible encontrar un procedimiento alternativo para construir intervalos de confianza.

Disponemos de una alternativa, conocida como distribución t de Student, por lo común abreviado como distribución t . La cantidad:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s / \sqrt{n}}$$

sigue una distribución que tiene las propiedades siguientes:

- 1.- Tiene una media de 0.
- 2.- Es simétrica respecto a la media.
- 3.- En general, tiene una varianza mayor a 1, pero la varianza tiende hacia 1 a medida que el tamaño de la muestra se hace grande.
- 4.- La variable t toma valores desde $+\infty$ hasta $-\infty$.
- 5.- En realidad, la distribución t es una familia de distribuciones, ya que se tiene una distribución diferente para cada valor de $n - 1$, el divisor usado al calcular s^2 , correspondiente a la muestra.
- 6.- Comparada con la distribución normal, la distribución t es menos alta en el centro y tiene colas más altas.



La cantidad $n - 1$, para calcular la varianza, se conoce como grados de libertad, por tanto, se dice que existe una distribución t diferente para cada valor de los grados de libertad y, como se verá, deben tomarse en cuenta los grados de libertad donde se use la tabla de distribución t .

El procedimiento general para construir intervalos de confianza no se afecta por tener que usar la distribución t en lugar de la distribución normal unitaria. Aún - se usará la relación expresada por:

$$\text{estimador} \pm (\text{coeficiente de confiabilidad}) \times (\text{error estándar})$$

Lo que es diferente es la fuente del coeficiente de - confiabilidad. Ahora se obtiene a partir de la tabla de - distribución t, en lugar de la tabla de la distribución normal unitaria. Para ser más específicos, cuando se muestra a partir de una distribución normal cuya desviación estándar, σ , se desconoce, el intervalo de confianza del: $100(1 - \alpha)$, por ciento para la media de la población, μ , está dado por:

$$\bar{x} \pm t(1 - \alpha/2) \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Un requisito válido para el uso de la distribución t es que la muestra debe ser extraída de una distribución normal. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que pueden tolerarse desviaciones moderadas de éste requisito.

Como consecuencia, se usa la distribución t incluso - cuando se sabe que la población original se desvía de la normalidad. La mayoría de los investigadores requieren el supuesto de que, al menos, pueda sostenerse una hipótesis de una población con distribución en forma de montículo.

REPRODUCTIBILIDAD.

La reproductibilidad de un método de medición se refiere a la consistencia del modelo de variación. La manera - más eficaz de comprobarlo es a través de gráficos de control de \bar{X} , R ó \bar{X}_y . Cuando las mediciones repetidas mues-

tran modelos de variación irregulares, el método de medición no es reproducible. Cualquier afirmación relacionada con la precisión de un método de medición implica que sea reproducible.

" CAPITULO III "

PARTE EXPERIMENTAL

" CUANTIFICACION POR ESPECTROFOTOMETRIA "

" ESTUDIO ESTADISTICO "

Preparación del Estándar.-

Disolver 20 mg de Clorhidrato de Tetracaína U.S.P. previamente secado en una atmósfera de ácido sulfúrico por 4 horas, después se disuelve en 100 ml de agua y se mezcla.- Se pipetea 5 ml de ésta solución en un matraz de 100 ml y adicionar 2.5 ml de HCl 0.1 N y 10 ml de Buffer de Fosfato de pH=6, diluir a 100 mls y mezclar.

Preparación de la Muestra.-

Transferir una cantidad de volumen del inyectable equivalente a 10 mg de Clorhidrato de Tetracaína y diluir a 50 ml; hacer alcalina la solución por adición de 5 ml de Carbonato de Sodio T.S. y extraer con dos porciones de éter de 25 ml cada una en un embudo de separación. Colectar los extractos etéreos y lavarlos con agua, descartando la solución acuosa; extraer con dos porciones de HCl de 10 ml y luego una de 5 ml y colectar los extractos acuosos. Diluir con agua a 50 ml y mezclar. Transfiere una alícuota de 5 ml a un matraz de 100 ml y adicionar 10 ml de Buffer de Fosfato de pH=6, diluir con agua a volumen y mezclar.

Procedimiento.-

Determinar las absorbancias de la preparación (muestra) y del estándar con una longitud de onda de 310 nm usando agua como blanco. Calcular la cantidad en mg de $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ en la inyección por la fórmula $C(A_u/A_B)$ en donde C es la concentración en mcg/ml de Clorhidrato de Tetracaína U.S.P. estándar en la preparación del estándar (20 mg) y A_u y A_B son las Absorbancias de la muestra y del estándar respectivamente.

Resultados Obtenidos de la Cuantificación por Espectrofotometría.

Se tomaron cinco muestras de concentración diferente y progresiva de Clorhidrato de Tetracaína y un estándar para demostrar la linealidad de ambos métodos. Los resultados fueron los siguientes;

Cantidad teórica de $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$:	Absorbancia obtenida en el Espectro;
10 mg (estándar)	0.450
1.- 25 mg	1.210
2.- 50 mg	1.250 (1;1)
3.- 100 mg	1.450 (1;3)
4.- 200 mg	0.920 (1;10)
5.- 250 mg	1.140 (1;10)

Según la fórmula:

$$C = (X) \frac{A_u}{A_B}$$

Muestra No.1

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (1.21/0.450) = 26.89 \text{ mg}$$

Muestra No.2

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (1.25/0.450) = 55.55 \text{ mg}$$

Muestra No. 3

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (1.45/0.450) = 96.67 \text{ mg}$$

Muestra No. 4

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (0.92/0.450) = 204.44 \text{ mg}$$

Muestra No. 5

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (1.14/0.450) = 253.33 \text{ mg}$$

Con estos datos podemos obtener la linealidad y otras medidas estadísticas.

La linealidad obtenida se muestra en la gráfica # 1.

Con lo que podemos deducir que hay conformidad con la Ley de Beer.

$$\log P_0/P = abc = A$$

En donde P_0 es la radiación incidente que después de atravesar un material, reduce su potencia a P por absorción.

Correlación.-

Por regresión lineal se calcularon el coeficiente de correlación (r) y la pendiente (m), de acuerdo a la mejor línea obtenida en calculadora.

$$r = 0.9994$$

$$m = 1.006$$

Repetibilidad.-

Se tomaron 10 muestras de 10 mg cada una y se cuantificaron por espectrofotometría para comprobar la repetibilidad.

Muestra No.	Absorbancia	mg obtenidos
1	0.530	11.78
2	0.520	11.55
3	0.540	12.00
4	0.500	11.10
5	0.530	11.78
6	0.530	11.78
7	0.520	11.55
8	0.540	12.00
9	0.557	12.40
10	0.530	11.78

Media.-

Por la expresión;

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad \text{tenemos;}$$

$$\bar{X} = \frac{4(11.78) + 2(11.55) + 2(12.00) + (12.4) + (11.1)}{10}$$

$$\bar{X} = 11.772$$

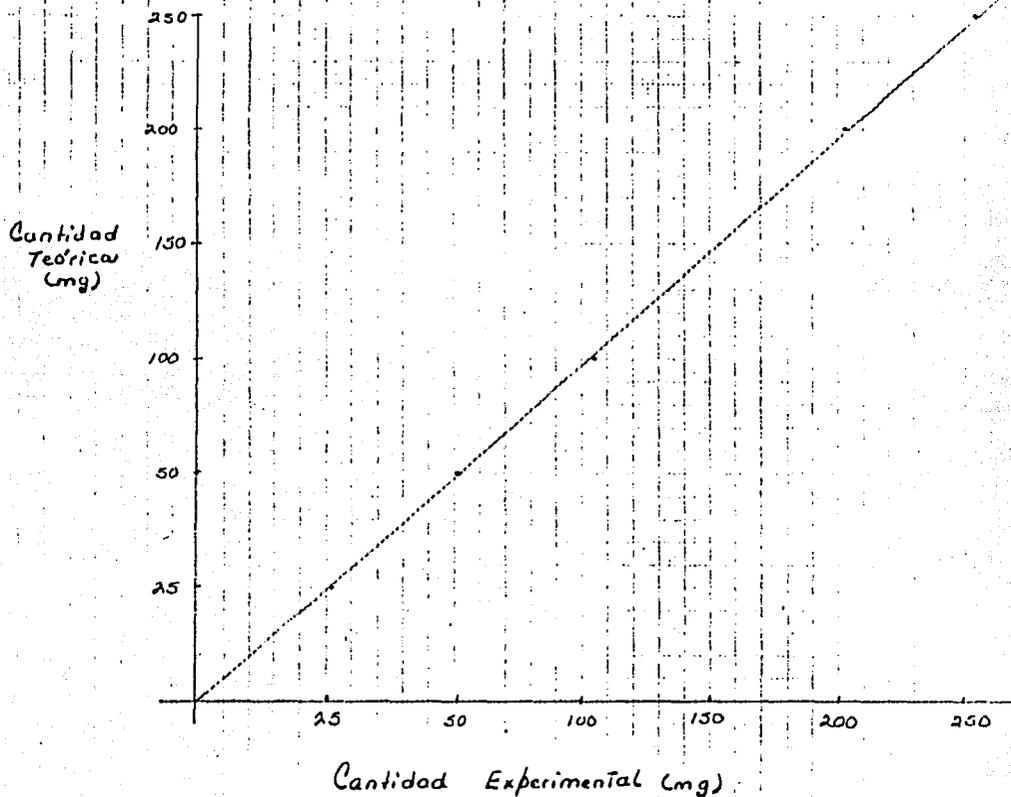
Mediana.-

De acuerdo con el valor situado en la posición central ordenando los datos en forma decreciente tenemos una media

na de:

$$\hat{X} = 11.78$$

GRAFICA # 1



Moda.-

Siendo ésta el valor que ocurre con más frecuencia dentro de un conjunto de valores tenemos:

$$\text{Moda} = 11.78$$

Recorrido.-

Por la expresión:

$$r = X_s - X_1$$

en donde X_s es el límite superior y X_1 el inferior, tenemos:

$$r = 12.4 - 11.1 = 1.3$$

Desviación Media.-

De acuerdo con:

$$D.M. = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})}{n}$$

tenemos,

$$D.M. = \frac{4(11.78-11.772) + 2(11.55-11.772) + 2(12-11.772) + (12.4-11.772) + (11.1-11.772)}{10}$$

$$D.M. = 0$$

Varianza.-

Por la expresión:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

tenemos,

$$s^2 = \frac{4(11.78-11.772)^2 + 2(11.55-11.772)^2 + 2(12-11.772)^2 + (12.4-11.772)^2 + (11.1-11.772)^2}{9}$$

$$s^2 = 0.1165$$

Desviación Estándar.-

La desviación estándar es la raíz cuadrada de la varian-
za, por lo que:

$$s = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

$$s = 0.1165$$

$$s = 0.3413$$

Error Estándar.-

El error estándar se obtiene de:

$$e = \frac{s}{n}$$

$$e = \frac{0.3413}{10}$$

$$e = 0.108$$

$$e = 1.08\%$$

Coefficiente de Variación.-

Si tenemos;

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

$$C.V. = \frac{0.3413}{11.772} \times 100$$

$$C.V. = 2.90\%$$

Exactitud y Precisión.-

El error estándar es 1.08% como deducimos anteriormen-
te; éste método es bastante preciso y exacto.

CURVA DE DISTRIBUCION NORMAL

Uno de los patrones de distribución de frecuencias más
utilizado en la práctica es conocido como distribución --
normal.

Las distribuciones aproximadamente normales, tienen al-
rededor de las 2/3 partes de las ocurrencias dentro de una

desviación estándar a cada lado del valor central. Alrededor del 95% de las ocurrencias podemos considerarlas con valores dentro de los límites $\bar{X} \pm 2$ y prácticamente todas las ocurrencias caerán dentro del límite $\bar{X} \pm 3$.

Considerando la desviación media

$$11.772 \pm 0.108$$

tenemos dos límites:

$$X_1 = 11.772 - 0.108 = 11.664 \quad \text{y}$$

$$X_2 = 11.772 + 0.108 = 11.880$$

Para determinar el área bajo la curva tenemos:

$$\frac{X_1 - \bar{X}}{0.108} \quad \text{y} \quad \frac{X_2 - \bar{X}}{0.108}$$

Considerando $X_1 = 11.664$ tenemos:

$$\frac{11.664 - 11.772}{0.108} = -0.3164$$

$$\text{y } X_2 = 11.880$$

$$\frac{11.880 - 11.772}{0.108} = 0.3164$$

y de acuerdo con la tabla de área bajo la curva normal, determinamos el área entre los dos límites especificados anteriormente.

Para -0.3164 corresponde el valor de 0.3745 y para 0.3164 corresponde el valor de 0.6255 .

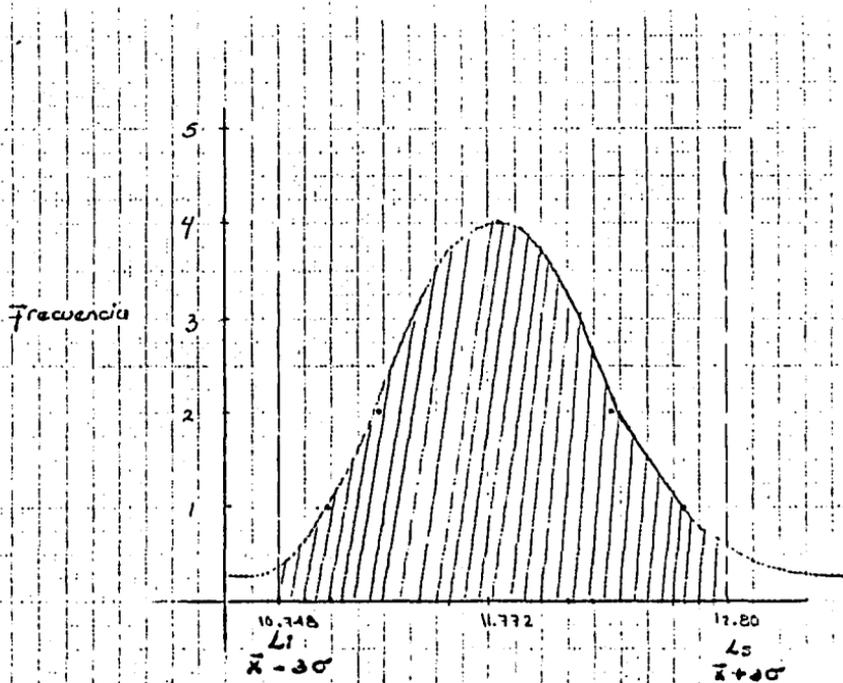
Por lo tanto el 100% de los valores caen dentro de la curva de distribución normal como se muestra en la gráfica # 2.

Reproductibilidad.

Para comprobar la reproductibilidad se tomaron 3 muestras de igual cantidad que las utilizadas en el experimento (10 mg); y fueron tratadas y cuantificadas como lo re-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfica # 2:



quiere el método por espectrofotometría.

Los resultados obtenidos fueron:

Muestra No.	Absorbancia
1	0.540
2	0.530
3	0.550

Muestra No.1

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (0.540/0.450) = 12 \text{ mg}$$

Muestra No.2

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (0.530/0.450) = 11.78 \text{ mg}$$

Muestra No.3

$$C = (10 \text{ mcg/ml}) (0.550/0.450) = 12.22 \text{ mg}$$

Efecto Placebo.-

Este efecto se mide determinando la Absorbancia de una muestra tratada como se explicó anteriormente y otra muestra sin contener el principio activo que se está cuantificando.

Muestra No.	Absorbancia	mg obtenidos
1	0.500	11.10
2	0.000	0.000

Tomándose como estándar, la preparación usada anteriormente para comprobar la repetibilidad.

En la muestra No. 2 como se observa, no hay cuantificación de Clorhidrato de Tetracaína puesto que no hay principio activo en la preparación.

" CUANTIFICACION POR TITULACION ANHIDRA "

Preparación de la muestra.-

Transferir una cantidad de volumen de inyección equivalente a 10 mg de Clorhidrato de Tetracaína. Diluir a 50 mls y hacer alcalina la solución por adición de Carbonato de Sodio T.S. Extraer con dos porciones de éter de 25 mls cada una en un embudo de separación y evaporar el éter calentando un poco la solución; añadir 30 mls de Acido Acético.

Adicionar 10 ml de Acetato Mercuríco T.S. y 2 gotas de cristal violeta como indicador. Valorar la solución con Ac. Perclórico en Acético 0.1 N.

Preparación del estándar.-

Disolver 20 mg de Clorhidrato de Tetracaína U.S.P. previamente secada en una atmósfera de ácido sulfúrico por 4 horas, después se disuelve en 100 mls de agua y mezclar. - Se pipetea 5 mls de ésta solución en un matraz de 100 mls y adicionar 2.5 ml de HCl 0.1 N y 10 mls de Buffer de Fosfato de pH=6. Diluir a 100 mls. y mezclar.

Se transfiere una cantidad equivalente a 10 mg de Clorhidrato de Tetracaína y diluir a 50 mls. Hacer alcalina la solución añadiendo Carbonato de Sodio T.S. y extraer con éter dos veces. Evaporar el éter y añadir 30 mls de Acido Acético y 10 mls de Acetato Mercuríco.

Mezclar bien la solución y adicionar dos gotas de indicador cristal violeta y valorar la solución con Ac. Perclórico en Acético 0.1 N.

Procedimiento.-

Se cuantifica el principio activo por titulación anhidra del estándar y de las muestras comparándose los resultados obtenidos.

Resultados obtenidos de la Cuantificación por Titulación Anhidra.

Se tomaron cinco muestras, como en el caso anterior, de concentración diferente y progresiva de Clorhidrato de Tetracaina junto con el Estándar para mostrar la linealidad.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Cantidad Teórica de	mls obtenidos
$C_{15}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$:	en la Titulación:
10 mg (Estándar)	3.3 mls
1.- 25 mg	7.1 mls
2.- 50 mg	14.0 mls
3.- 100 mg	29.0 mls
4.- 200 mg	65.0 mls
5.- 250 mg	80.0 mls

Estándar.-

por las fórmulas:

$$N_1 V_1 = N_2 V_2 \quad y \quad N = \frac{\text{mg/PM}}{1t}$$

tenemos,

$$(0.01) (3.3) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.033$$

$$\text{mg} = (0.033) (300.83)$$

$$\text{mg} = 9.93$$

Muestra No.1

$$(0.01) (7.1) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.071$$

$$\text{mg} = (0.071) (300.83)$$

$$\text{mg} = 21.36$$

Muestra No. 2

$$(0.01) (14.0) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.140$$

$$mg = (0.140) (300.83)$$

$$mg = 42.11$$

Muestra No. 3

$$(0.01) (29.0) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.290$$

$$mg = (0.290) (300.83)$$

$$mg = 87.24$$

Muestra No. 4

$$(0.01) (65.0) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.650$$

$$mg = (0.650) (300.83)$$

$$mg = 195.54$$

Muestra No. 5

$$(0.01) (80.0) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.800$$

$$mg = (0.800) (300.83)$$

$$mg = 240.66$$

Este método también sigue la Ley de Beer.

$$\text{Log } P_0/P = \text{ebc} = A$$

La linealidad se muestra en la gráfica # 3.

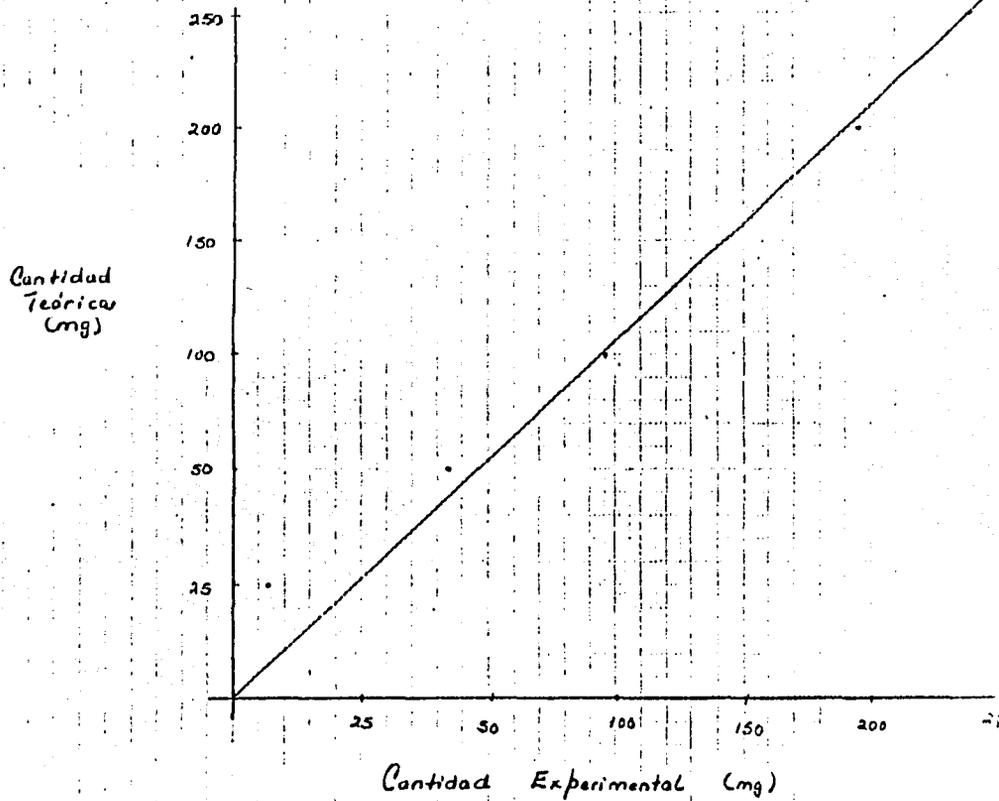
Correlación.-

Por regresión lineal se calcularon el coeficiente de correlación (r), y la pendiente (m) de acuerdo a la mejor línea obtenida en calculadora.

$$r = 0.09992$$

$$m = 0.9940$$

GRAFICA # 3



Repetibilidad.-

Se tomaron 10 muestras de 10 mg cada una y se cuantificaron por titulación anhidra para comprobar la repetibilidad.

Muestra No.	mls obtenidos	mg totales
1	4.8	14.44
2	4.7	14.14
3	3.9	11.73
4	4.8	14.44
5	3.8	11.43
6	4.8	14.44
7	4.0	12.03
8	5.1	15.34
9	4.8	14.44
10	4.2	12.63

Media.-

Por la expresión;

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

tenemos;

$$\bar{X} = \frac{4(14.44) + (14.14) + (11.73) + (11.43) + (12.03) + (15.34) + (12.63)}{10}$$

$$\bar{X} = 13.51$$

Mediana.-

De acuerdo con el valor que queda situado en la posición central ordenando los datos en forma decreciente, tenemos una mediana de;

$$\hat{X} = 14.29$$

Moda.-

Siendo ésta medida, el valor que ocurre con más frecuencia dentro de un conjunto de valores, tenemos:

$$\text{Moda} = 14.44$$

Recorrido.-

Por la expresión;

$$r = X_B - X_1$$

tenemos que,

$$r = 15.34 - 11.43$$

$$r = 3.91$$

Desviación Media.-

De acuerdo con;

$$D.M. = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})}{n}$$

tenemos,

$$D.M. = \frac{(15.34 - 13.51) + (14.14 - 13.51) + 4(14.44 - 13.51) + (12.63 - 13.51) + (12.03 - 13.51) + (11.73 - 13.51) + (11.43 - 13.51)}{10}$$

$$D.M. = -0.04$$

Varianza.-

Por la expresión;

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

tenemos,

$$s^2 = \frac{4(14.44 - 13.51)^2 + (15.34 - 13.51)^2 + (14.14 - 13.51)^2 + (12.63 - 13.51)^2 + (12.03 - 13.51)^2 + (11.73 - 13.51)^2 + (11.43 - 13.51)^2}{9}$$

$$s^2 = 1.9628$$

Desviación Estándar.-

La desviación estándar es la raíz cuadrada de la varian
za, por lo que:

$$s = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

$$s = 1.9628$$

$$s = 1.401$$

Error Estándar.-

El error estándar se obtiene de:

$$e = \frac{s}{n}$$

$$e = \frac{1.401}{10}$$

$$e = 0.443$$

$$e = 4.43\%$$

Coefficiente de Variación.-

Si tenemos:

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

$$C.V. = \frac{1.401}{13.5} \times 100$$

$$C.V. = 10.4\%$$

Exactitud y Precisión.-

El error estándar es 4.43% como deducimos anteriormente;
éste método es menos preciso y exacto que el anterior, pe-
ro es bueno dentro de los límites que se establecen.

CURVA DE DISTRIBUCION NORMAL

Considerando la desviación media

$$13.51 \pm 0.443$$

Tenemos 2 límites

$$X_1 = 13.51 - 0.443 = 13.067$$

y

$$\bar{X}_g = 13.51 + 0.443 = 13.953$$

para determinar el area bajo la curva, tenemos:

$$\frac{X_1 - \bar{X}}{1.401} \quad \text{y} \quad \frac{X_L - \bar{X}}{1.401}$$

considerando $X_1 = 13.067$, tenemos

$$\frac{13.067 - 13.51}{1.401} = -0.3162$$

y $X_L = 13.953$

$$\frac{13.953 - 13.51}{1.401} = 0.3162$$

y de acuerdo con la tabla de áreas bajo la curva normal, de terminamos el área entre los dos límites especificados anteriormente para -0.3162 corresponde el valor de 0.3783 y para 0.3162 corresponde el de 0.6217 , por lo tanto, el 100% de los valores caen dentro de la curva de distribución normal, como se muestra en la gráfica # 4.

Reproductibilidad.

Para comprobar la reproductibilidad se tomaron tres -- muestras de igual cantidad que las utilizadas en el experimento, como en el caso anterior y tratadas de la misma forma, por una persona diferente.

Los resultados que se obtuvieron son:

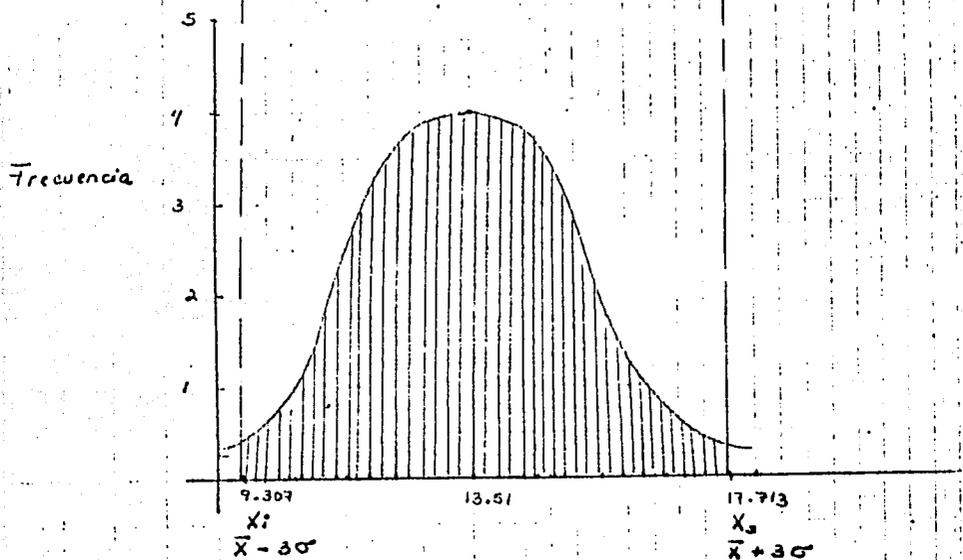
Muestra No.	mls obtenidos en la titulación
1	4.8 mls
2	4.8 mls
3	5.1 mls

Muestra No. 1

$$(0.01) (4.8) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.048$$

GRAFICA # 4



$$mg = (0.048) (300.83)$$

$$mg = 14.44$$

Muestra No. 2

$$(0.01) (4.8) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.048$$

$$mg = (0.048) (300.83)$$

$$mg = 14.44$$

Muestra No. 3

$$(0.01) (5.1) = (1) N_2$$

$$N_2 = 0.051$$

$$mg = (0.051) (300.83)$$

$$mg = 15.34$$

Efecto Placebo.-

Este efecto se determina igual que en el método anterior, pero cuantificando el principio activo por titulación anhidra.

Los resultados obtenidos son:

Muestra No.	mls. obtenidos	mg. resultantes
1	4.8 mls	14.44
2	0.0 mls	0.00

La muestra No. 2 no contiene principio activo por lo que no es posible su cuantificación.

Comparación de los dos métodos por Distribución t-Student.

Espectrofotometría

Desviación Estándar:

$$0.3413$$

$$\bar{X} = 11.772$$

error estándar:

$$0.108$$

Titulación Anhidra

Desviación Estándar:

$$1.401$$

$$\bar{X} = 13.50$$

error estándar:

$$0.443$$

Espectrofotometría

Con un coeficiente de
confiabilidad del 95%

La desviación es:

$$11.772 \pm 1.8331 (0.108)$$

$$11.772 \pm 0.1979$$

Titulación Anhidra

Con un coeficiente de
confiabilidad del 95%

La desviación es:

$$13.50 \pm 1.8331 (0.443)$$

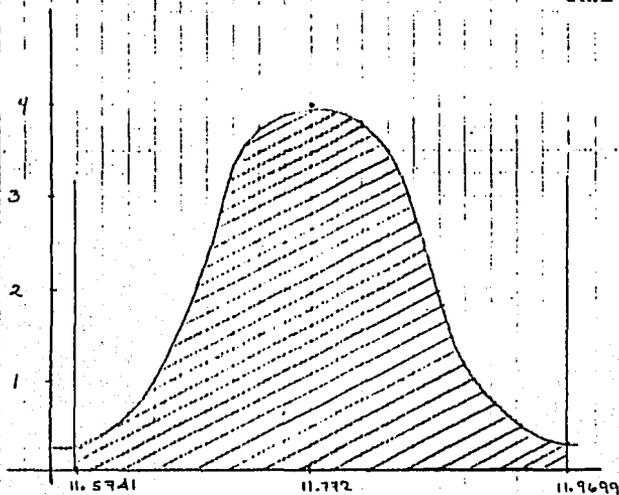
$$13.50 \pm 0.8120$$

Las gráficas # 5 y 6 muestran claramente las desviaciones y las aproximaciones a la media de los dos métodos.

Espectro Fotometría

GRAFICA # 5

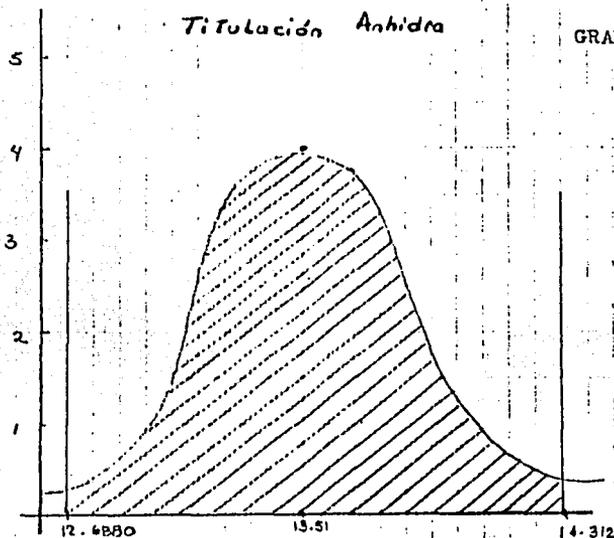
Frecuencia



Titulación Anhidra

GRAFICA # 6

Frecuencia



" G A P I T U L O V "

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

Tomando en cuenta los resultados obtenidos y las aplicaciones estadísticas a cada uno de los métodos que aquí se describen, se comprueba que la cuantificación por Espectrofotometría es mucho más específica, precisa y exacta que la cuantificación por titulación anhidra; no obstante, los métodos pueden aplicarse confiablemente.

En el caso de la especificidad, se hizo una evaluación por un criterio de acuerdo a los estimadores que se obtuvieron y se compararon con un parámetro.

De éstos estimadores, se determinó aquél que tuviera en su distribución un error estándar más pequeño; en el caso de los dos métodos antes expuestos, la cuantificación por espectrofotometría resultó ser el método más aceptable.

Comparando las varianzas obtenidas en cada una de las determinaciones, llegamos a la conclusión de que es más eficiente el método espectrofotométrico por tener una varianza menor que la cuantificación por titulación anhidra.

Los resultados estadísticos en cada una de las variables analizadas, muestran un margen de error que es más reducido en el caso de la espectrofotometría.

De esta manera se concluye que los métodos deben optimizarse para aplicarse confiablemente en el control del proceso.

Bibliografía.

- Osol & Pratt. The United States Dispensatory.
27th Edition. Philadelphia, Toronto.
Ed. Lippincott. 1967.
- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
Tercera Edición. S.S.A. Dirección de Control de Medicamentos.
México, 1963.
- Martindale. The Extra Pharmacopeia.
27th Edition. London.
The Pharmaceutical Press. 1978.
- The National Formulary.
Fourteenth Edition. American Pharmaceutical Association.
Washington, D.C., 1975.
- The Pharmacopeia of The United States of America.
Eighteenth Revision. Hethesda, M.D.
Mack Publishing Company. 1970.
- Goodman & Gillman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Quinta Edición. México, D. F.
Ed. Interamericana. 1980.
- Andrés Goth. Farmacología Médica.
Novena Edición. Toronto, Londres.
Ed. MOSBY. 1979.
- Douglas A. Skoog & M. West. Análisis Instrumental.
Primera Edición. México, D. F.
Ed. Interamericana. 1975.
- Eugene L. Grant & Richard S. Leavernwoth. Control Estadísti
co de Calidad.
Sexta Edición. México, D. F.
Ed. C.E.C.S.A. 1984.
- Ayres. Análisis Químico Cuantitativo.
Séptima Edición. México, D. F.
Ed. HARLA. 1970.

- Wayne W. Daniel. Bioestadística.
Segunda Edición. México, D. F.
Ed. Limusa. 1980.
- Erwin Kreyszig. Introducción a la Estadística Matemática.
Quinta Edición. México, D. F.
Ed. Limusa. 1981.