



REVISTA TÉCNICA

DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA

Una Revista Internacional Arbitrada
que está indizada en las publicaciones
de referencia y comentarios:

- SCOPUS
- Compendex
- Chemical Abstracts
- Metal Abstracts
- World Aluminium Abstracts
- Mathematical Reviews
- Petroleum Abstracts
- Current Mathematical Publications
- MathSci
- Revenct
- Materials Information
- Periódica
- Actualidad Iberoamericana

UNIVERSIDAD DEL ZULIA



Quiébranos de la Facultad de Ingeniería de la Universidad del Zulia

Patrimonio del Estado Zulia e
interés Cultural desde 2001

Fecha de Construcción:
1954-1958

Diseño: Arquitecto Carlos Raúl
Villanueva, con elementos
novedosos de adaptación
climática.

Policromía de la obra: Artista
Zuliano Víctor Valera.

Construction of a selective electrode to cimetidine

M. Troconis^{1*} , J. Palmar¹ , L. Rolon¹ , L. Araujo¹ , A. Prieto¹ , I. Piña¹ 

¹Laboratorio de Análisis Químico - Electroquímica (LAQE). Departamento de Química. Facultad de Ingeniería. Universidad del Zulia (LUZ). Apartado 15251, Maracaibo, 4003, Venezuela.

*Autor de Contacto: mtroconis@fing.luz.edu.ve

<https://doi.org/10.22209/rt.v42n2a06>

Recepción: 02/03/2018 | Aceptación: 10/04/2019 | Publicación: 01/05/2019

Abstract

In this work, the electrochemical response of a selective heterogeneous membrane electrode to cimetidine by incorporating an ion pair complex cimetidine- phosphotungstic acid (CMT- AFT) as electroactive material, dibutyl phthalate (DBP) as a plasticizer and polyvinyl chloride (PVC) as support, was constructed and evaluated. Parameters that effect the performance were optimized, such as; membrane composition, concentration of internal solution and pH. The electrode showed fast and stable response with a linear interval of 1.00×10^{-4} to 1.00×10^{-1} M in cimetidine when it was used in a pH range between 2.73-5.00 units, a slope of 56.63 ± 0.06 mV per decade and a detection limit of 3.98×10^{-5} M at 25.00 ± 1.00 ° C. The electrode exhibited good cimetidine selectivity respect to a number of common inorganic ions. The membrane electrode was applied for the determination of cimetidine in pharmaceutical formulations by direct potentiometric, obtaining results that do not differ significantly with those declared by the pharmaceutical companies.

Keywords: Cimetidine, selective electrode, heterogeneous membrane, direct potentiometric.

Construcción de un electrodo selectivo a cimetidina

Resumen

En este trabajo, se construyó y evaluó la respuesta electroquímica de un electrodo de membrana heterogénea selectivo a cimetidina incorporando un complejo de par iónico cimetidina - ácido fosfotúngstico (CMT-AFT) como material electroactivo, dibutilftalato (DBP) como plastificante y policloruro de vinilo (PVC) como soporte. Se optimizaron los parámetros que afectan el funcionamiento del electrodo, tales como: composición de la membrana, concentración de la disolución interna y pH. El electrodo mostró una respuesta rápida y estable con un intervalo lineal desde $1,00 \times 10^{-4}$ hasta $1,00 \times 10^{-1}$ M en cimetidina al ser utilizado en un rango de pH entre 2,73 - 5,00 unidades, una pendiente de $56,63 \pm 0,06$ mV por década y un límite de detección de $3,98 \times 10^{-5}$ M a $25,00 \pm 1,00$ ° C. El electrodo exhibió una buena selectividad para la cimetidina con respecto a un número de iones inorgánicos comunes. El electrodo de membrana fue aplicado en la determinación de cimetidina en formulaciones farmacéuticas mediante potenciometría directa obteniéndose resultados que no difieren significativamente con los declarados por las empresas farmacéuticas.

Palabras clave: Cimetidina, electrodo selectivo, membrana heterogénea, potenciometría directa.

Introducción

La guanidina-(N''-ciano -N-metil-N'[2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] tio] etil] comúnmente conocida como cimetidina (Figura 1), fue el primer fármaco utilizado para tratar de manera eficiente las úlceras estomacales e intestinales causadas por exceso de ácido estomacal o reflujo gastroesofágico, ya que es parte de un grupo de ácidos llamados antagonistas de la histamina-2 o bloqueadores de los receptores H2 que se encuentran localizados en las células de la pared estomacal, que ayuda a bloquear a este tipo de receptores induciendo una disminución de la secreción ácida gástrica basal, puesto a que es el responsable de engañar a dichos receptores, haciéndolos creer que la cimetidina es la histamina, y al acoplarse en lugar de la hormona, ésta bloquea los receptores H2, reduciendo la unión entre histamina y H2, y portanto, se disminuye la producción de ácido y la ulceración terminando en un período de 4 a 6 semanas, razón por la cual su descubrimiento logró sustituir rápidamente a los antiácidos existentes e impuso una revolución en el mundo de la farmacología [1,2].

En este sentido, debido al incremento del uso de este compuesto y la necesidad de efectuar controles de calidad, estudios farmacológicos y cinéticos, han traído como consecuencia el desarrollo de métodos analíticos que permitan la determinación de este fármaco en formulaciones farmacéuticas y fluidos biológicos empleando diversas técnicas de análisis instrumental, tales como la electroforesis capilar [3], la espectrofotometría [4] y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)[5] que ha sido la más utilizada a pesar de no estar disponible para el control de calidad en muchos laboratorios. En consecuencia, la potenciometría directa con electrodos se ha convertido en una de las técnicas analíticas más aplicadas hoy en día, ya que ofrece mayores ventajas al compararla con otros métodos analíticos, debido a que por su simplicidad en el diseño del dispositivo, adecuada selectividad y alta exactitud, al amplio intervalo de concentración de trabajo, a su fácil automatización y bajo costo puede ser aplicada a una gran variedad de muestras biológicas, clínicas y fármacos en los análisis de rutina de los laboratorios [6].

Basados en lo descrito anteriormente, surge la necesidad de construir un sensor electroquímico que pueda servir como herramienta en los análisis de control de calidad de formulaciones farmacéuticas que contengan cimetidina (Figura 1). Por tal motivo, en este trabajo se ha considerado importante la construcción de un nuevo electrodo selectivo de membrana heterogénea formada por el complejo de par iónico cimetidina-ácido fosfotúngstico (CMT-AFT) y empleando el dibutilftalato (DBP) como plastificante y policloruro

de vinilo (PVC) como soporte o material inerte, a fin de evaluar su funcionamiento por potenciometría directa y aplicarlo en la determinación de cimetidina en formulaciones farmacéuticas comerciales.

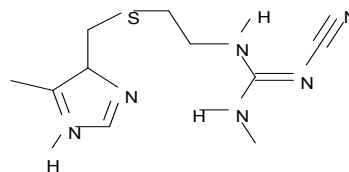


Figura 1. Estructura molecular de la cimetidina.

Parte Experimental

Equipos y reactivos

Todas las medidas potenciométricas fueron realizadas con un potenciómetro (ORION 3 STAR pH BENCHTOP/MARTINI INSTRUMENTS), empleando un electrodo de referencia de Ag/AgCl, unión doble comercial (ORION) en una celda electroquímica con la siguiente configuración: *Ag/AgCl | KCl (0,1 M), Cimetidina (0,01 M) || Membrana || Disolución de la Muestra | Ag/AgCl*.

La disolución madre de cimetidina ($C_{10}H_{16}N_6 \cdot HCl$) se preparó en agua desionizada partiendo de una solución inyectable de concentración $5,94 \times 10^{-1} M$ (300,00 mg / 2,00 mL), de pureza 99,90%, producida por el laboratorio farmacéutico Sanderson. Para la preparación de la membrana se emplearon policloruro de vinilo (PVC) de alto peso molecular (FLUKA al 99,90 %), dibutilftalato (DBP) (SCHARLAU al 99,00 %), tetrahidrofurano (THF) (SIGMA-ALDRICH al 99,90%) y ácido fosfotúngstico (AFT) (FLUKA al 99,90%). Como ajustador del pH se empleó una solución amortiguadora de acetato de sodio (CH_3COONa) 1,0 M en el intervalo de 2,73 a 5,00 unidades, preparados a partir de ácido acético (CH_3COOH) concentrado al 99,80% de pureza (FLUKA) e hidróxido de sodio (RIEDEL-DE HAËN al 99,00%). Los medicamentos comerciales de CMT en tabletas fueron adquiridos en farmacias nacionales.

Preparación del par iónico

El par iónico (CMT-AFT) se preparó mezclando 5,0 mL de AFT a una concentración de $1,00 \times 10^{-2} M$ y 5,00 mL CMT $1,00 \times 10^{-2} M$, obteniéndose un precipitado de color amarillo. Seguidamente, los cristales fueron sometidos a digestión por 10 min, centrifugados a 3000 rpm durante 10 min, separados y secados al vacío hasta obtener peso constante.

Preparación de la membrana, activación y construcción del electrodo

Para la formación de la membrana se pesó policloruro de vinilo (PVC) para obtener un 29,00% en peso en la membrana, se añadieron 2,0 mL de tetrahidrofurano (THF) y se colocó en un baño de ultrasonido hasta su completa disolución. Posteriormente, se pesó el dibutilftalato (DBP) para obtener un 69,00% en peso en la membrana y se transfirió a la mezcla anterior con un volumen adicional de THF hasta homogenizarse, por último se adicionó la cantidad necesaria del par iónico CMT-AFT para obtener un 2,00% en peso en la membrana, se transfirió a la mezcla anterior adicionándole un volumen de THF, se mezcló hasta homogeneizar y se evaporó lentamente el THF hasta formar una mezcla aceitosa.

Obtenida la mezcla aceitosa y evitando la presencia de corrientes de aire, se sumergió en dicha mezcla durante 10 s un extremo de un cilindro de polimetilmetacrilato con un diámetro interno de 7 mm, el cual fue empleado como cuerpo del electrodo, formándose una membrana de 0,30 mm de espesor que fue adherida sobre el extremo del cilindro. Para asegurar el buen ensamblado de la membrana al cuerpo de vidrio del electrodo, esta se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 h. Seguidamente, se insertó en el cuerpo del electrodo, el electrodo de referencia interno de Ag/AgCl y se relleno con una solución interna de $1,00 \times 10^{-2}$ M CMT/ $1,00 \times 10^{-1}$ M KCl, hasta una altura de 3,00 cm para evitar filtración o ruptura de la membrana, la cual fue activada por hidratación al sumergir el cilindro en una disolución de CMT $1,00 \times 10^{-2}$ M durante 1 h.

Calibración del electrodo

Para la calibración del electrodo selectivo a cimetidina se prepararon patrones desde $1,00 \times 10^{-1}$ hasta $1,00 \times 10^{-6}$ M, por diluciones sucesivas a partir de la solución madre de CMT. Alícuotas de 5,00 mL de cada uno de los patrones se transfirieron a vasos de precipitado de 20,00 mL y se aforaron con solución amortiguadora de $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{NaCH}_3\text{COO}$ 1,00 M a pH 3,50. Posteriormente, se sumergieron en cada disolución, el electrodo selectivo a CMT y el electrodo de referencia externo de Ag/AgCl de unión doble y el potencial se leyó cuando se estabilizó la señal analítica. Se construyó la curva de calibrado al

graficar los potenciales medidos de cada disolución patrón en función del logaritmo de la concentración molar de cimetidina. Todas las lecturas se realizaron por triplicado.

Formulación farmacéutica de cimetidina en tableta

El análisis de las formulaciones farmacéuticas de CMT fue realizado sobre presentaciones en tabletas de dos laboratorios diferentes. Para ello, se colocó una unidad de la tableta de 200,00 mg (designada como Muestra 1) en un matraz volumétrico de 50,00 mL se disolvió y aforó con agua desionizada, obteniendo una disolución de concentración nominal de $1,58 \times 10^{-2}$ M en CMT. Procedimiento similar fue realizado para la tableta de 300 mg (Muestra 2) para obtener una disolución de concentración nominal de $1,18 \times 10^{-2}$ M en CMT. Finalmente, se ajustó el pH de ambas muestras con el amortiguador $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{NaCH}_3\text{COO}$ 1,00 M a pH 3,50 y se realizaron las medidas de potencial. El contenido del fármaco en las muestras fue determinado empleando el electrodo selectivo a CMT construido en el laboratorio, utilizando la curva de calibrado.

Resultados y Discusión

Selección de la composición de la membrana heterogénea

La construcción del electrodo selectivo a cimetidina, se inició con la formación del complejo de par iónico estable entre la CMT-AFT de acuerdo a lo reportado en la literatura [1]. Para establecer la composición óptima de la membrana del electrodo selectivo se estudiaron diferentes proporciones de PVC y DBP. El porcentaje en masa de PVC fue evaluado a 29,00 y 49,00 %; mientras que el porcentaje de DBP fue estudiado a 49,00 y 69,00 %, manteniendo constante en todos los casos un 2,00 % del par iónico CMT-AFT. Las membranas construidas por triplicado fueron evaluadas durante un período mínimo de diez días, monitoreando la pendiente de la ecuación de Nernst. La Tabla 1 presenta los resultados obtenidos de las pendientes promedios para la formación de las membranas.

Tabla 1. Pendientes promedio para diferentes composiciones de membranas estudiadas.

N° composición	N° membrana	Composición en peso (%)			Pendiente (mV/dec)	Pendiente promedio (mV/dec)
		%PVC	%DBP	%CMT-AFT		
1	1				55,75	56,16
	2	29,00	69,00	2,00	57,02	
	3				55,73	
2	4				46,75	45,90
	5	49,00	49,00	2,00	45,01	
	6				45,95	

De la misma, puede observarse que las membranas correspondientes a la composición 2, arrojaron pendientes muy alejadas del valor teórico Nernstiano de 56 mV/década, indicando que estas relaciones de composición no son adecuadas, ya que posiblemente sean demasiado rígidas por el alto contenido de PVC. En tanto que, las membranas de la composición 1 mostraron pendientes Nernstiana cercanas al valor teórico, indicando que relaciones de PVC y DBP empleadas permiten la formación de las mismas, en el extremo del tubo de vidrio, con aceptable dureza, adherencia y difusión, además de alcanzar el potencial de equilibrio en menor tiempo y mayor tiempo de vida útil respecto la otra composición. Por lo tanto, se seleccionó como la composición óptima.

Concentración de la disolución interna

Se evaluó la influencia de la concentración de CMT en la disolución interna del electrodo selectivo y se verificó si la respuesta del electrodo era afectada por los cambios en la concentración. Para esto, se midieron los potenciales de celda, después que los electrodos fueron llenados con disoluciones internas de CMT en el intervalo de $1,00 \times 10^{-2}$ a $1,00 \times 10^{-5}$ M; manteniendo en todas las disoluciones, la concentración de KCl $1,00 \times 10^{-1}$ M constante.

Se determinaron las pendientes de los electrodos selectivos a CMT, conteniendo las diferentes disoluciones internas. Se obtuvieron resultados entre 55,80 y 56,63 mV por década. Se seleccionó la disolución interna de concentración $1,00 \times 10^{-2}$ M, ya que la pendiente obtenida experimentalmente de $56,63 \text{ mV/dec} \pm 0,11 \text{ mV}$, resultó ser la más cercana al valor teórico y los potenciales de equilibrio se alcanzaron más rápido que con el resto de las disoluciones internas.

Efecto del pH

Con la finalidad de estudiar el efecto del pH sobre la respuesta en el potencial del electrodo selectivo a CMT, se midieron los potenciales de celda de disoluciones de cimetidina en el rango de concentración de $1,00 \times 10^{-1}$ – $1,00 \times 10^{-3}$ M, en el intervalo de 2,73 a 5,00 unidades de pH a fin de garantizar que la CMT éste protonada y el electrodo selectivo se active. Los potenciales obtenidos se graficaron en función del pH para cada una de las disoluciones (Figura 2). De la Figura, se observa que los potenciales de celda fueron independientes del pH para las tres concentraciones estudiadas, lo cual evidencia que pequeñas variaciones del pH de la solución no afecta de

manera significativa la respuesta sobre el potencial. Con base a estos resultados, se seleccionó el pH 3,50 por estar incluido en el intervalo de respuesta constante.

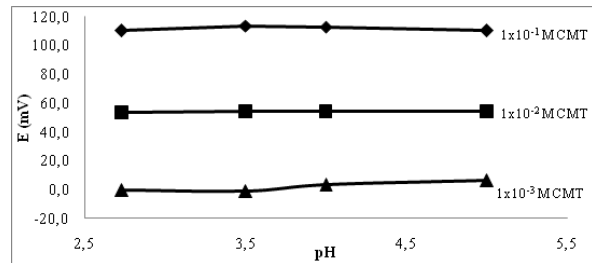


Figura 2. Influencia del pH en el potencial del electrodo selectivo a cimetidina.

Validación y evaluación del funcionamiento del electrodo selectivo a cimetidina

Para determinar si el electrodo selectivo cumple con la ecuación de Nernst, se construyó una curva de calibrado en el intervalo de $1,00 \times 10^{-1}$ a $1,00 \times 10^{-6}$ M en CMT, en función del potencial de celda medido para cada disolución. La Figura 3 muestra la curva de calibrado obtenida. A partir de la curva de calibrado, se determinó la pendiente, el rango de respuesta lineal y la concentración mínima detectable.

El electrodo selectivo presentó un valor experimental de la pendiente Nernstiana de 56,63 mV/década, leídas entre la concentración de CMT de $1,00 \times 10^{-3}$ – $1,00 \times 10^{-2}$ M, demostrando el buen funcionamiento del electrodo selectivo al presentar poca desviación del valor teórico aceptado experimentalmente de 56,00 mV/década según lo establecido en la ecuación de Nernst.

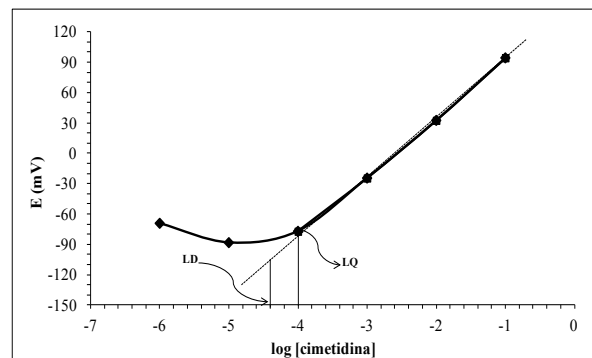


Figura 3. Curva de calibrado típica y la concentración mínima detectable de cimetidina.

Por otra parte, se evaluó la reproducibilidad de la pendiente del electrodo durante 20 días continuos

después de su preparación, obteniéndose una desviación estándar de $\pm 0,11$ mV. El límite de detección (LD) y el límite de cuantificación (LQ) fueron determinados a partir de la curva de calibrado, aplicando la definición IUPAC [7-9]. El LD se estableció a 18 mV de diferencia entre la prolongación de la zona lineal y la señal real del electrodo, encontrándose un valor de $3,98 \times 10^{-5}$ M, en tanto que el LQ correspondió a la mínima concentración de la zona lineal, obteniéndose un valor de $1,00 \times 10^{-4}$ M. El intervalo lineal de trabajo acotado por el límite de cuantificación y la máxima concentración con respuesta lineal estuvo entre $1,00 \times 10^{-4}$ a $1,00 \times 10^{-1}$ M. Por otra parte, la precisión del electrodo fue evaluada a partir de la repetibilidad, expresada como desviación estándar relativa para 08 réplicas fue de 8,2% para una concentración de $1,00 \times 10^{-4}$ M, 1,4 % para la concentración intermedia de $1,00 \times 10^{-2}$ M y de 1,2 % para $1,00 \times 10^{-1}$ M.

Adicionalmente, se determinó el tiempo de respuesta del electrodo selectivo a CMT construido, ya que es fundamental para evaluar su comportamiento. Para esto, se empleó el método de inyección [10]. En la Figura 4, se muestran los valores de potencial en función del tiempo(s) para cada concentración de cimetidina. El tiempo máximo de respuesta promedio fue de 7,41 segundos para concentraciones de $1,00 \times 10^{-5}$ a $1,00 \times 10^{-1}$ M en CMT. Lo cual indica que el electrodo selectivo construido presenta una respuesta instantánea ante los cambios de concentración y la estabilidad del potencial de celda se alcanzó de manera rápida para el sistema dinámico en el que se encontraba el electrodo selectivo.

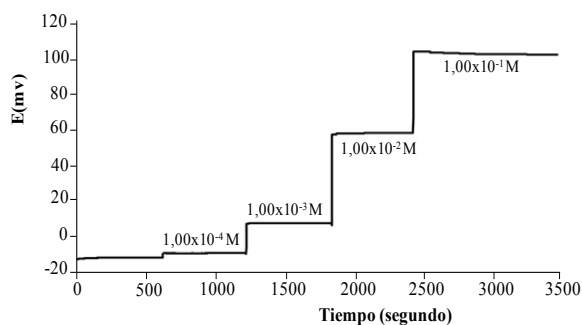


Figura 4. Tiempo de respuesta del electrodo selectivo a cimetidina.

La influencia de los aniones Cl^- , SO_4^{2-} , H_2PO_4^- y NO_3^- y cationes: K^+ , Na^+ , Ba^{2+} , NH_4^+ , Li^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} sobre la respuesta del electrodo selectivo a CMT fue investigada aplicando método de las soluciones mezcladas. El método fue aplicado a una concentración fija del ion interferente de $1,00 \times 10^{-3}$ M, mientras se varió la concentración de CMT en el intervalo de $1,00 \times 10^{-1}$ - $1,00 \times 10^{-6}$ M. Los

resultados de los coeficientes de selectividad obtenidos son presentados en la Tabla 2, observándose una mayor selectividad a la CMT con respecto a los aniones estudiados, una selectividad intermedia en presencia de cationes divalentes y una comprometida selectividad en presencia de cationes monovalentes.

Tabla 2. Coeficiente de selectividad potenciométrico del electrodo selectivo a cimetidina para cationes y aniones.

Ion interferente	$K_{i/j}^{pot.}$	Ion interferente	$K_{i/j}^{pot.}$
Na^+	$6,03 \times 10^{-2}$	Ca^{+2}	$1,10 \times 10^{-3}$
K^+	$6,02 \times 10^{-2}$	NO_3^-	$7,08 \times 10^{-8}$
NH_4^+	$5,89 \times 10^{-2}$	Cl^-	$6,31 \times 10^{-8}$
Li^+	$7,58 \times 10^{-2}$	H_2PO_4^-	$5,88 \times 10^{-8}$
Ba^{+2}	$2,19 \times 10^{-3}$	SO_4^{2-}	$2,16 \times 10^{-6}$
Mg^{+2}	$2,51 \times 10^{-3}$		

La diferencia en los valores de los coeficientes de selectividad encontrados entre los cationes monovalentes y divalentes, indica que los primeros producen una mayor interferencia debido a que poseen la misma carga iónica que la CMT. Un efecto marcado por ello, se puede observar para la interferencia de Li^+ , lo cual podría convertirse en un problema cuando se utilicen muestras que contengan este ion, ya que el potencial de membrana está en función de la concentración del analito y el ion interferente, causando error en la medida. Al comparar los coeficientes de selectividad entre cationes y aniones, se observó que las interferencias posibles en los aniones son muy bajas. Resultados similares han sido reportados en la literatura para electrodos selectivos con diferentes fármacos [11-13].

Aplicaciones analíticas

Para el estudio del efecto matriz se construyeron una curva de solución patrón y otra de adición de patrón sobre las muestras de los fármacos. Los resultados obtenidos demostraron que no hubo efecto matriz en las dos presentaciones farmacéuticas comerciales debido a que no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las pendientes de ambas curvas, para cada presentación del fármaco estudiado. Tal comportamiento, permite inferir que las matrices de los fármacos analizados no influyen en la respuesta del electrodo selectivo y portalazón, la cuantificación de la CMT en los fármacos, puede realizarse empleando la curva de calibrado de patrones.

El electrodo selectivo a cimetidina fue utilizado

en la determinación de cimetidina presentes en las dos muestras del fármaco comercial usando el método de la curva de calibrado. Los resultados son mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3. Cuantificación de cimetidina en formulaciones farmacéuticas.

Muestra	Valor declarado cimetidina (mg)	Valor calculado cimetidina (mg)	$\bar{X} \pm S^{**}$	% error	$\bar{X}_{error} \pm S^{**}$	t_{crit}	t_{calc}
1	200	189,50	196,1 ± 4,6	5,50	2,40 ± 1,93	2,45	2,08
		193,60		3,30			
		194,40		2,90			
		196,90		1,60			
		200,30		0,10			
		202,00		1,00			
2	300	299,10	303,9 ± 4,5	0,29	1,37 ± 1,33	2,45	2,12
		304,10		1,35			
		307,90		2,56			
		310,40		3,36			
		301,60		0,53			
		300,40	0,12				

** : Media, S: Desviación estándar.

El estudio estadístico aplicado a las concentraciones de las muestras de cimetidina, se encontró que los valores reportados por las empresas farmacéuticas no difieren de los valores calculados empleando el electrodo selectivo a CMT construido en el laboratorio, demostrando que no existe diferencia significativa entre las concentraciones, tal como se observan al comparar los valores obtenidos del *t*-student. Adicionalmente, se puede observar que en ambas muestras el error promedio está por debajo del 5 %, tal valor se encuentra dentro del error límite permitido por las empresas para la cuantificación de especies con este tipo de instrumento.

Conclusiones

El electrodo selectivo aCMT construido en el laboratorio exhibió rápida respuesta, adecuado intervalo de respuesta lineal, buena selectividad con respecto a aniones y algunos cationes comunes, bajo límite de cuantificación, adecuada exactitud y precisión. Por lo que puede ser considerado como una herramienta eficiente y de fácil aplicación para el control de calidad de cimetidina y sus presentaciones farmacéuticas comerciales ya que puede ser empleado de manera directa en los análisis, sin requerir de laboriosas etapas de tratamiento de muestras o separación de interferencias.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONDES-LUZ (Proyecto CC-0691-15) por el financiamiento otorgado.

Referencias Bibliográficas

- [1] Mojtaba S., Fahimet J. y Haghgoo S.: "Preparation of a cimetidine ion-selective electrode and its application to pharmaceutical". J. Pharm. Biomed. Anal., Vol. 27, No. 6 (2002) 867-872.
- [2] Papazoglou A.M., Diamandis E.P. y Hadjiioannou T.P.: "Ion-selective electrode for the H₂ receptor antagonists Cimetidine and Ranitidine". J. Pharm. Sciences, Vol 76, No. 6 (1987) 485-491.
- [3] Arrowood S, Hoyt A.M.: "Determination of cimetidine in pharmaceutical preparations by capillary zone electrophoresis". J. Chromatog. A, Vol 586, No.1 (1991) 177- 180.
- [4] Kelani K.M, Aziz A.M, Hegazy M.A y Fattah L.A.: "Different spectrophotometric methods for the determination of cimetidine, ranitidine hydrochloride and famotidine". Spectroscopy letters, Vol 35, No. 4 (2002) 543-563.
- [5] Iqbal, T., Karyekar, Ch. S., Kinjo, M., Ngan, G. y Dowing, T. C.: "Validation of a simplified method for determination of cimetidine in human plasma and urine by liquid chromatography with ultraviolet detection". J. Chromatog. B, Vol 799, No. 2 (2004) 337-

- 341.
- [6] Shamsipur M., Jalali F. y Haghgoos S.: "Determination of Atenolol and its preparations by Acid-Base Titration in Non-aqueous Medium", *Anal. Lett.*, Vol. 38, No. 3 (2005) 401-404.
- [7] Farre J., Siosca C. y Galimany R.: "Protocolo para la evaluación de electrodos selectivos, Comisión de Instrumentación", Comité Científico, Sociedad Española de Química Clínica, Documento L, Fase 2, Versión I (1991).
- [8] IUPAC. Harmonized Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis, *Pure & Applied Chemistry*, Vol. 74 (2002) 835-855.
- [9] Bakker, E., Prestch E.: "Potentiometric sensors for trace-level analysis". *Trends Anal. Chem.*, Vol. 24, No. 3 (2005) 199-207.
- [10] Macca C.: "Response time of ion - selective electrodes Current usage versus IUPAC recommendations". *Anal. Chim. Acta*, Vol. 512, No. 2 (2004) 183-190.
- [11] Rizk M.S. y Haleem A.: "Plastic membrane electrodes for the determination of flavoxate hydrochloride and cyclopentolate hydrochloride". *Electrochim. Acta*, Vol. 55, No. 20 (2010) 5592-5597.
- [12] Araujo L., Prieto A., Cubillán C., Camargo N., Mercado J., Naveda N. y Wilhelm N.: "Construcción de un electrodo selectivo de cetirizina de membrana heterogénea". *Ciencia*, Vol. 18, No. 3 (2010) 200-208.
- [13] IUPAC. Selectivity in Analytical Chemistry, *Pure & Applied Chemistry*, Vol. 73 (2001) 1381-138.



UNIVERSIDAD
DEL ZULIA

REVISTA TECNICA

DE LA FACULTAD DE INGENIERIA
UNIVERSIDAD DEL ZULIA

Vol. 42. N°2, Mayo - Agosto 2019, pp. 47 - 97 _____

*Esta revista fue editada en formato digital y publicada en Abril de 2019, por el **Fondo Editorial Serbiluz**, Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela*

**www.luz.edu.ve
www.serbi.luz.edu.ve
produccioncientifica.luz.edu.ve**