

Construcción de un electrodo selectivo de cetirizina de membrana heterogénea

Lilia Araujo, Avismelsi Prieto, Dalia Cubillán, Nuris Camargo, Jair Mercado, Nildiana Naveda y Nathalia Wilhelm*

Laboratorio de Análisis Químico-Electroquímica, Departamento de Química, Facultad de Ingeniería, Universidad del Zulia. Apartado 526. Maracaibo 4011-A, Venezuela.

Recibido: 20-10-09 Aceptado 17-05-10

Resumen

Un nuevo electrodo selectivo de membrana heterogénea para la determinación de cetirizina ha sido desarrollado. La membrana está compuesta por el par iónico cetirizina-ácido fosfotungstico como material electroactivo, policloruro de vinilo como soporte y dibutilftalato como plastificante. El electrodo selectivo fue optimizado en términos de composición de la membrana, concentración de la disolución interna y pH, mostrando rápida y estable respuesta con un intervalo lineal de $8,9 \times 10^{-6}$ a $1,0 \times 10^{-2}$ M en cetirizina y una pendiente de $59,6 \pm 1,1$ mV por década. Puede ser utilizado en un rango de pH de 1,5 a 3,0. El electrodo exhibe una buena selectividad para cetirizina con respecto a interferencias inorgánicas comunes. El sensor fue aplicado en la determinación de cetirizina en medicamentos comerciales mediante potenciometría directa y los resultados concuerdan con los obtenidos por un método espectrofotométrico validado.

Palabras clave: electrodo selectivo, potenciometría directa, cetirizina.

Construction of a cetirizine selective electrode of heterogeneous membrane

Abstract

A novel heterogeneous membrane selective electrode has been developed for the determination of cetirizine. The membrane is based on the ion pair formed by cetirizine-phosphotungstic acid as the electroactive material in polyvinyl chloride matrix in presence of dibutyl phthalate as a plasticizer. The selective electrode was optimized in terms of the membrane composition, concentration of internal solution and pH. The sensor showed fast, stable and nernstian response for cetirizine in the concentration range 8.9×10^{-6} - 1.0×10^{-2} M with a slope of 59.6 ± 1.1 mV per decade. It can be used in the pH range 1.5-3.0. The electrode shows a good selectivity for cetirizine with respect to a number of common inorganic interferences. The selective electrode was applied for the determination of cetirizine in pharmaceutical preparations by direct potentiometric and the results obtained are in good agreement with those found by a validated spectrophotometric method.

Key words: ion-selective electrode, direct potentiometric, cetirizine.

* Autor para la correspondencia: laraujov@cantv.net

Introducción

El ácido 2-[4-(p-cloro- α -fenilbencil)-1-piperazinil]etoxicarboxílico ($C_{21}H_{25}ClN_2O_3$), comúnmente conocido como cetirizina es un antihistamínico potente, con un bajo potencial de somnolencia a las dosis terapéuticas usuales y con otras propiedades antialérgicas adicionales. A diferencia de otros antihistamínicos, la cetirizina no necesita ser metabolizada en el cuerpo, ya que al incorporarse al flujo sanguíneo comienza a trabajar. Como antihistamínico de segunda generación, la cetirizina actúa rápidamente y tiene efectos duraderos sobre los síntomas y molestias de las alergias más comunes como son al polen, polvo, animales y picaduras de insectos (1, 2).

El 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 para la determinación de este antialérgico en diversas matrices, tales como formulaciones farmacéuticas, fluidos biológicos y tejidos humanos (3-7). En este sentido, la cromatografía líquida de alta resolución ha sido la principal técnica utilizada para la determinación de cetirizina en diferentes muestras (8, 9); no obstante esta técnica no está disponible para el control de calidad en muchos laboratorios. La potenciometría directa con electrodos selectivos es una técnica analítica muy aplicada en el control de calidad de diferentes formulaciones farmacéuticas, debido a su simplicidad, sensibilidad, disponibilidad y bajo costo. Por otra parte, su directa aplicación en muestras coloreadas y turbias, facilitan la automatización del análisis y aumentan las posibilidades de realizar las mediciones *in situ* a menor costo en comparación con otras técnicas (10-12).

Considerando lo antes expuesto en este trabajo se presenta la construcción y caracterización de un nuevo electrodo selectivo a cetirizina de membrana heterogénea conteniendo el par iónico cetirizina-ácido

fosfotúngstico. El electrodo selectivo fue utilizado en el análisis potenciométrico de cetirizina en medicamentos comerciales.

Materiales y métodos

Aparatos y reactivos

Todas las medidas potenciométricas fueron realizadas con un potenciómetro Oatkon 35617 Series, empleando un electrodo de referencia de Ag/AgCl en una celda electroquímica con la siguiente configuración:

Ag/AgCl | KCl (0,1 M), Cetirizina (0,1 M) || Membrana || Disolución de la Muestra | Ag/AgCl.

La disolución madre de cetirizina $1,0 \times 10^{-1}$ M se preparó en agua desionizada partiendo de cetirizina con 99,2% de pureza, conservándose a 4°C en la oscuridad. Para la preparación de la membrana se emplearon policloruro de vinilo de alto peso molecular (Fluka), dibutilftalato (Fluka) y tetrahidrofurano (Sigma-Aldrich). El ácido fosfotúngstico, $H_3[P(W_3O_{10})_4] \cdot xH_2O$, fue adquirido de Sigma. Como reguladores de la fuerza iónica y ajustadores del pH se utilizaron disoluciones reguladoras de fosfato 0,1 M en el intervalo de pH entre 1 y 7, preparados utilizando H_3PO_4 concentrado de 85% pureza (Merck) y NaOH de 99% de pureza (Merck). Los medicamentos comerciales conteniendo cetirizina en presentaciones de gotas oftálmicas, tabletas y jarabe fueron adquiridos en el mercado nacional.

Procedimiento experimental

El par iónico cetirizina-ácido fosfotúngstico se preparó mezclando 5,0 mL de ácido fosfotúngstico $1,0 \times 10^{-2}$ M y 5,0 mL de cetirizina $1,0 \times 10^{-2}$ M, con lo que se obtuvo un sólido blanco insoluble en agua. Los cristales se centrifugaron, separaron y secaron al vacío hasta obtener peso constante.

Para la formación de la membrana se pesaron 0,0490 g de policloruro de vinilo

(PVC), se añadieron 2,0 mL de tetrahidrofurano y se colocó en un baño de ultrasonido hasta su completa disolución; se adicionó 0,0490 g de dibutilftalato (DBP) y se homogenizó. Seguidamente se pesó 0,0020 g del par iónico, se transfirió a la mezcla anterior en conjunto con 3,0 mL de tetrahidrofurano, se mezcló hasta homogenizar y se evaporó lentamente el tetrahidrofurano hasta formar una membrana transparente.

Para construir el electrodo selectivo, se utilizó un cilindro de polimetilmetacrilato con un diámetro interno de 7 mm. Una membrana de 10 mm de diámetro fue adherida con tetrahidrofurano sobre un extremo del cilindro. Luego, para evitar fugas y desprendimiento de la membrana, se colocó sobre ésta un o-ring y una tapa perforada de polimetilmetacrilato enroscada. Seguidamente, se introdujo en el cilindro, el electrodo de referencia interno Ag/AgCl y se relleno el cuerpo del electrodo hasta media altura con la disolución interna cetirizina 0,1 M y KCl 0,1 M. Para activar la membrana, el electrodo se sumergió durante 12 horas en una disolución externa de cetirizina $1,0 \times 10^{-2}$ M.

Para la calibración del electrodo selectivo a cetirizina se emplearon patrones desde $1,0 \times 10^{-2}$ hasta $1,0 \times 10^{-6}$ M. Las disoluciones patrón de trabajo fueron preparadas midiendo 1,0 mL de disoluciones patrón con concentración 10 veces mayor, se colocaron en matraces volumétricos de 10,0 mL y se aforaron con disolución reguladora de fosfato 0,1 M a pH 2,0. Posteriormente, se sumergieron en cada disolución, el electrodo selectivo a cetirizina y el electrodo de referencia externo Ag/AgCl de unión doble y el potencial de celda se leyó cuando se estabilizó la señal analítica. Se construyó la curva de calibrado al graficar los potenciales obtenidos de cada disolución patrón *versus* el logaritmo de la molaridad de cetirizina.

Las muestras farmacéuticas de cetirizina, en presentación de gotas y jarabe no

fue necesario diluirlas previamente; mientras que en el caso de las tabletas se colocaron 5 unidades en un matraz volumétrico de 5 mL, se disolvieron y aforaron con agua desionizada. Finalmente se midieron 0,5 mL de cada una de las muestras y se colocaron en matraces volumétricos de 10,0 mL; se les añadió 9,0 mL de disolución reguladora de fosfato 0,1 M y se aforaron con agua desionizada hasta la marca.

Resultados y discusión

Selección de la composición de la membrana heterogénea

Al iniciar esta investigación se realizaron ensayos dirigidos a determinar si el ácido fosfotúngstico forma un par iónico con la cetirizina.

Se encontró que si se mezclan disoluciones equimolares acuosas de los reactivos, se forma instantáneamente un sólido blanco insoluble en el medio acuoso que puede ser separado y secado; sirviendo como material electroactivo para la construcción de la membrana.

Para establecer la composición óptima de la membrana del electrodo selectivo se estudiaron diferentes proporciones de PVC y DBP. El porcentaje de PVC se evaluó en el intervalo de 25,0 a 60,0%; mientras que el porcentaje de DBP se estudió entre 38,0 y 73,0%, manteniendo constante en todos los casos un 2,0% del par iónico. Después de formar las primeras trece tipos de membranas se construyeron los electrodos selectivos y se procedió a obtener las lecturas potenciométricas y las respectivas pendientes para una década de concentración entre $1,0 \times 10^{-2}$ y $1,0 \times 10^{-3}$ M en cetirizina.

Los resultados se presentan en la tabla 1. Las membranas 1 y 2 resultaron ser muy débiles imposibilitando ser fijadas en el cuerpo del electrodo. Las membranas 3 a la 10 mostraron pendientes nernstianas cercanas al valor teórico de 59,16 mV, indican-

Tabla 1
Pendientes promedio para diferentes composiciones de membranas

Membrana	% PVC	% DBP	% par iónico	Pendiente* (mV/dec)
1	25,0	73,0	2,0	-
2	30,0	68,0	2,0	-
3	32,0	66,0	2,0	58,20
4	34,0	64,0	2,0	56,42
5	36,0	62,0	2,0	58,37
6	38,0	60,0	2,0	58,60
7	45,0	53,0	2,0	57,24
8	47,5	50,5	2,0	58,74
9	49,0	49,0	2,0	59,60
10	50,0	48,0	2,0	57,60
11	53,0	45,0	2,0	46,55
12	56,0	42,0	2,0	32,15
13	60,0	38,0	2,0	19,75
14	49,5	49,5	1,0	55,55
15	48,5	48,5	3,0	55,53
16	48,0	48,0	4,0	55,73

* n= 8.

do que cetirizina a pH ácidos se comporta como un catión monovalente. Las pendientes de las membranas 11, 12 y 13 presentaron alta desviación del valor nernstiano, presumiéndose se deba al alto contenido de PVC el cual hace más rígidas las membranas causando disminución de la difusión a través de la misma. Los electrodos con las membranas 14, 15 y 16, con composición 1:1 entre PVC y DBP, pero de porcentaje variable del par iónico, presentaron pendientes también lejanas al valor teórico de Nernst. Por lo tanto, se seleccionó como la composición óptima la correspondiente a la membrana número 9 (49,0% de PVC – 49,0% de DBP – 2,0% del par iónico), ya que presentó la pendiente más cercana a 59,16 mV y alcanzó el potencial de equilibrio en menor tiempo, además de presentar mayor reproducibilidad y tiempo de vida útil respecto a las otras composiciones.

Selección de la concentración de la disolución de relleno

Una vez seleccionada la composición óptima de la membrana, se evaluó la concentración de cetirizina en la disolución de relleno 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 cetirizina en el intervalo de $1,0 \times 10^{-1}$ a $1,0 \times 10^{-4}$ M; manteniendo en todas las disoluciones, la concentración de KCl 0,1 M constante.

Se determinaron las pendientes de los electrodos selectivos a cetirizina, conteniendo las diferentes disoluciones internas. Se obtuvieron resultados entre 57,30 y 59,60 mV. Se seleccionó la disolución de relleno 0,1 M ya que la pendiente experimental de

59,60 mV \pm 1,1 mV fue la más cercana al valor teórico y los potenciales de equilibrio se alcanzaron más rápido que con el resto de las disoluciones de relleno.

Efecto del pH

Para estudiar el efecto del pH sobre la respuesta del electrodo selectivo a cetirizina, se midieron los potenciales de celda de disoluciones $1,0 \times 10^{-2}$, $1,0 \times 10^{-3}$ y $1,0 \times 10^{-4}$ M de cetirizina, en el intervalo de 1,0 a 7,0 unidades de pH. Los potenciales obtenidos se graficaron en función del pH para cada una de las disoluciones. Se encontró que los potenciales aumentan a medida que disminuye el pH (figura 1). Este incremento se presume se deba al aumento de la concentración de cetirizina protonada. Se observa además que en el intervalo de 1,5 a 3,0 unidades de pH, los potenciales de celda fueron independientes del pH para las tres concentraciones de cetirizina estudiadas; no afectando apreciablemente el potencial de celda. Sobre la base de los resultados obtenidos, se seleccionó el pH 2,0 por estar incluido en el intervalo de respuesta constante.

Validación y evaluación del funcionamiento del electrodo

Para determinar si el electrodo selectivo cumple con la ecuación de Nernst, se construyó una curva de calibrado en el in-

tervalo de $1,0 \times 10^{-1}$ a $1,0 \times 10^{-7}$ M en cetirizina; en función del potencial de celda medido para cada disolución. La figura 2 muestra la curva de calibrado obtenida. A partir de la curva de calibrado, se determinó la pendiente, el intervalo de respuesta lineal y la concentración mínima detectable. El electrodo selectivo presentó un valor experimental de la pendiente de 59,60 mV/década, leída entre concentraciones de cetirizina de $1,0 \times 10^{-3}$ - $1,0 \times 10^{-2}$ M. Este resultado demuestra el buen funcionamiento del electrodo selectivo al presentar poca desviación del valor teórico de 59,16 mV/década según lo establece la ecuación de Nernst. Por otra parte se evaluó la reproducibilidad de la pendiente del electrodo en un intervalo de 60 días después de su preparación, obteniéndose una desviación estándar de $\pm 1,1$ mV.

El límite de detección y el límite de cuantificación fueron determinados a partir de la curva de calibrado, aplicando la definición de la IUPAC (13). El límite de detección se estableció a 18 mV de diferencia entre la prolongación de la zona lineal y la señal real del electrodo, encontrándose un valor de $3,55 \times 10^{-6}$ M; mientras que el límite de cuantificación correspondió a la menor concentración de la zona lineal, obteniéndose un valor de $8,91 \times 10^{-6}$ M. El intervalo lineal de trabajo, acotado por el límite de cuantificación y la máxima concentración con res-

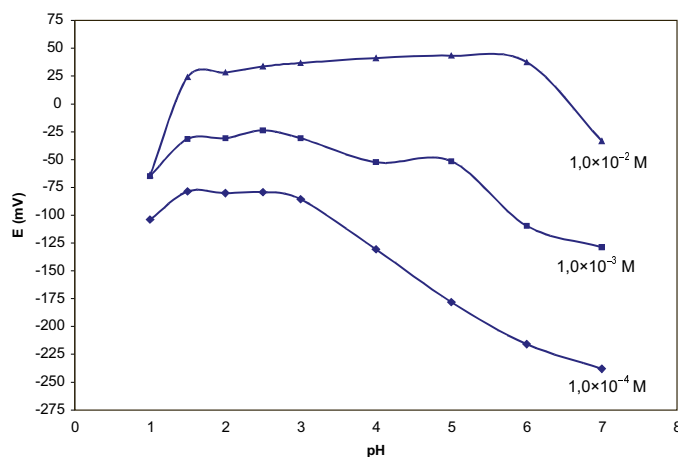


Figura 1. Influencia del pH sobre el potencial del electrodo selectivo a cetirizina.

puesta lineal, estuvo entre $8,9 \times 10^{-6}$ a $1,0 \times 10^{-2}$ M de cetirizina. Este amplio intervalo de trabajo en el cual se puede trabajar cuantitativamente con el método potenciométrico directo, es una propiedad esencial y deseable de un electrodo selectivo.

La precisión en términos de repetibilidad, expresada como desviación estándar relativa para 5 réplicas fue de 2,7% para una concentración de $1,0 \times 10^{-4}$ M y de 1,9% para $1,0 \times 10^{-3}$ M.

Tiempo de respuesta

Asimismo se determinó el tiempo de respuesta del electrodo selectivo a cetirizina

ya que es fundamental para evaluar su comportamiento. Para esto se empleó el método de inyección (14). En la figura 3, se muestran los valores de potencial en función del tiempo (s) para cada concentración de cetirizina. Según la IUPAC (14), el tiempo de respuesta promedio es definido como el tiempo requerido por el electrodo, para alcanzar valores de potencial dentro de ± 1 mV del valor de equilibrio final. El tiempo de respuesta promedio fue de 32,5 segundos para concentraciones de $1,0 \times 10^{-5}$ a $1,0 \times 10^{-2}$ M en cetirizina. Los tiempos cortos de respuestas obtenidos, indican que el electrodo selectivo construido presenta alta difusión, lo que

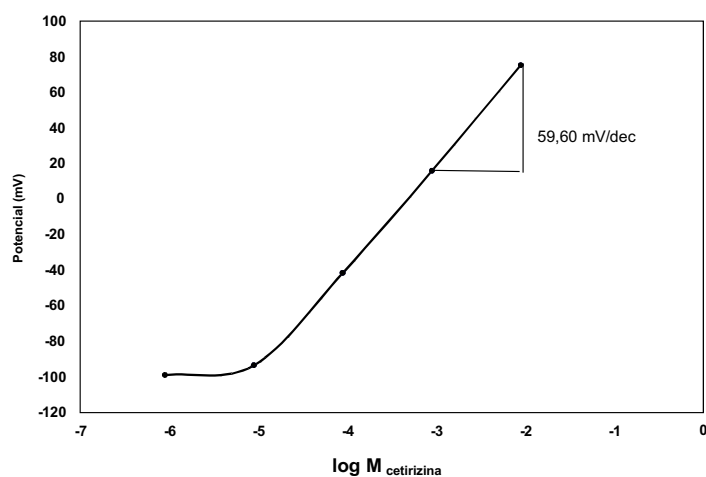


Figura 2. Curva de calibración típica del electrodo selectivo de cetirizina.

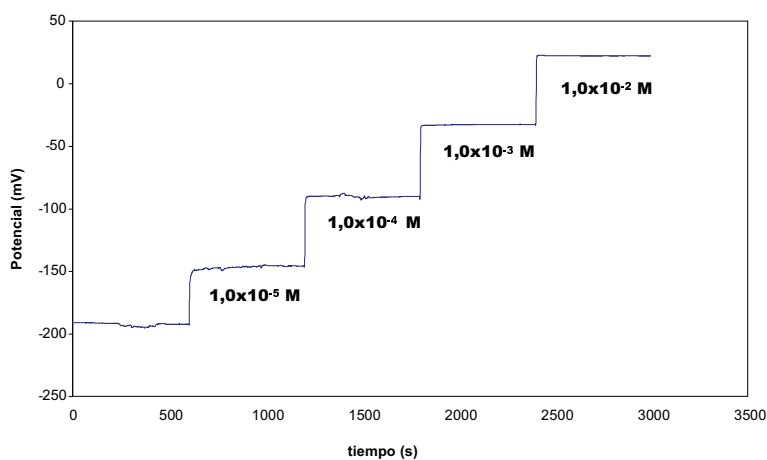


Figura 3. Gráfico de respuesta dinámica del electrodo selectivo a cetirizina.

permite alcanzar rápidamente el potencial de equilibrio.

Coefficientes de selectividad

Tomando en consideración la composición de la membrana del electrodo selectivo construido, éste responde selectivamente a cetirizina. Sin embargo, cuando la disolución en estudio posee otros iones, éstos podrían interferir en la respuesta del electrodo, originando así una desviación en la lectura de los potenciales, convirtiéndose en iones interferentes. La influencia de cationes y aniones inorgánicos comunes sobre la respuesta del electrodo selectivo a cetirizina fue investigada. Los coeficientes de selectividad fueron determinados por el método de las disoluciones mezcladas (15). El método fue aplicado con una concentración fija de $1,0 \times 10^{-2}$ M de los interferentes, mientras se varió la concentración de cetirizina en el intervalo de $1,0 \times 10^{-7}$ a $1,0 \times 10^{-2}$ M.

En la tabla 2, se presentan los resultados de los coeficientes de selectividad obtenidos, donde se observa la alta selectividad, para la cetirizina que muestra el electrodo selectivo construido. La diferencia en los valores de los coeficientes de selectividad encontrados entre los cationes monovalentes y divalentes, indica que los primeros causarían una mayor interferencia debido a que poseen la misma carga iónica que la cetirizina. Al comparar los coeficientes de selectividad entre cationes y aniones, se observó que las posibles interferencias de los aniones son muy bajas. Por otro parte, en la literatura se describen electrodos selectivos a otros fármacos que muestran coeficientes de selectividad similares a los obtenidos en este trabajo (16-18).

Efecto matriz

Para el estudio del efecto matriz se construyeron dos curvas de calibrado; una curva de disoluciones patrón y otra de adición de patrón sobre las muestras de los fármacos. Los resultados obtenidos demostraron que no hubo efecto matriz de las presen-

Tabla 2
Coeficientes de selectividad potenciométricos del electrodo selectivo a cetirizina para cationes y aniones

Interferente	$K_{i/j}^{pot}$
Na ⁺	$7,08 \times 10^{-3}$
K ⁺	$3,98 \times 10^{-3}$
NH ₄ ⁺	$5,01 \times 10^{-3}$
Cu ²⁺	$1,41 \times 10^{-4}$
Ba ²⁺	$2,00 \times 10^{-4}$
Mg ²⁺	$3,98 \times 10^{-4}$
Ca ²⁺	$3,05 \times 10^{-4}$
NO ₃ ⁻	$2,52 \times 10^{-8}$
Cl ⁻	$7,08 \times 10^{-9}$
H ₂ PO ₄ ⁻	$5,62 \times 10^{-9}$
SO ₄ ²⁻	$1,26 \times 10^{-7}$

taciones farmacéuticas de jarabe, gotas oftálmicas y tabletas de cetirizina debido a que no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las pendientes de la curva de calibrado de cetirizina y la curva de adición de patrón, para cada fármaco estudiado. Se concluye que las matrices de los productos farmacéuticos analizados no influyen en la respuesta del electrodo selectivo y que es posible cuantificar cetirizina en los fármacos utilizando la curva de calibración de patrones. Estos resultados demuestran también la capacidad del electrodo selectivo para cuantificar cetirizina en muestras turbias o coloreadas conteniendo excipientes sin realizar etapas de separación o de pretratamiento de las muestras.

Cuantificación de la cetirizina en productos farmacéuticos

El electrodo selectivo fue utilizado en la determinación de cetirizina en tres medicamentos comerciales. Las muestras fueron también analizadas por el método espectrofotométrico del negro de eriocromo T, previamente validado (19) y los resultados fueron

Tabla 3
Resultados del análisis de cetirizina en tabletas, jarabe y gotas oftálmicas

Muestra	Cetirizina encontrada*		t	p	Valor nominal [§]
	Método potenciométrico	Método espectrofotométrico			
Tabletas (mg/tableta)	10,13 ± 0,69	9,62 ± 0,18	1,58	0,16	10
Jarabe (mg/5 mL)	5,10 ± 0,29	4,97 ± 0,12	1,09	0,33	5
Gotas (mg/mL)	10,05 ± 0,83	9,78 ± 0,17	0,73	0,50	10

*Promedio ± desviación estándar de 5 determinaciones. [§]Suministrado por el fabricante.

comparados estadísticamente aplicando la prueba de t-student para dos medias (tabla 3). En todos los casos no se encontraron diferencias significativas entre las medias experimentales ($p > 0,05$) lo que demuestra la exactitud del método potenciométrico propuesto. Además, los resultados tienen buena concordancia con el valor nominal de cada producto farmacéutico y en todos los casos su diferencia fue menor de $\pm 5\%$ del valor declarado. Tomando en cuenta la calidad de los resultados y la facilidad para realizar las pruebas experimentales, el electrodo selectivo a cetirizina se puede considerar una herramienta eficiente y de fácil aplicación para el control de calidad de materia prima y productos farmacéuticos comerciales de la cetirizina.

Conclusiones

En este trabajo se presenta la construcción, validación y aplicación en potenciometría directa de un nuevo electrodo selectivo a cetirizina. El empleo del electrodo selectivo propuesto ofrece las ventajas de rápida respuesta, amplio intervalo de respuesta lineal, buena selectividad para cetirizina respecto de cationes y aniones comunes, bajo límite de cuantificación, bajo costo, buena exactitud, adecuada precisión y análisis directo de muestras de medicamentos comerciales sin requerir etapas de pretratamiento o de separación de interferencias. El electrodo puede ser utilizado en el

control de calidad de cetirizina y sus presentaciones farmacéuticas comerciales.

Referencias bibliográficas

1. KATZUNG B. *Farmacología básica y clínica*. Ed. El Manual Moderno. México (México). 380-381. 1997.
2. MERCK RESEARCH LABORATORIES. *The Merck Index*. Thirteenth edition. New Jersey (USA). 346-347. 2001.
3. GOWDA B.G., MELWANKI M.B., SEETHARAMAPPA J. *J Pharm Biomed Anal* 25: 1021-1026. 2001.
4. BALTES E., COUPEZ R., BROUWERS L., GOBERT J. *J Chromatogr B* 430: 149-155. 1988.
5. AZHAGVUEL S., SEKAR R. *J Pharm Biomed Anal* 43: 873-878. 2007.
6. AZZA A., HODA F. *J Pharm Biomed Anal* 30: 859-867. 2002.
7. GUNGOR S.D. *Pharmazie* 50: 929-933. 2004.
8. KARAKUS S., KUCUKGUZEL I., KUCUKGUZEL S. *J Pharm Biomed Anal* 46: 295-302. 2008.
9. JABERA.M., AL-SHERIFE H.A., AL-OMARI M.M., BADWAN A.A. *J Pharm Biomed Anal* 36: 341-350. 2004.
10. HASSOUNA M.E., ELSUCCARY S.A. *Talanta* 75: 1175-1183. 2008.
11. ARIDA H., AHMED M., ALI A. *Int J Anal Chem* 2009: 1-8. 2009.

12. VAZE V.D., SRIVASTAVA A.K. *J Pharm Bio-med Anal* 47: 177-182. 2008.
13. BAKKER E., PRETSCH E. *Trends Anal Chem* 24: 199-207. 2005.
14. MACCA C. *Anal Chim Acta* 512: 183-190. 2004.
15. PINGARRÓN J, SÁNCHEZ P. *Química Electroanalítica*. Ed. Síntesis. Madrid (España). 150-151. 1999.
16. SHAMSIPUR M., JALADI F., HAGHOO S. *Anal Lett* 38: 400-410. 2005.
17. EL-SAHARTY Y.S., METWALY F.H., REFAAT M., EL-KHATEEB S.Z. *Talanta* 72: 675-681. 2007.
18. ISSA Y.M., BADAWY S.S., MUTAIR A.A. *Anal Sci* 21: 1443-1448. 2005.
19. SÁNCHEZ L. Desarrollo de métodos espectrofotométricos para determinar cetirizina en fármacos (Para obtener el título de Licenciada en Química). Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia. Maracaibo (Venezuela). 73 pp. 2007.