

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**



**CORRELACIÓN PRECIO Y CALIDAD FISICOQUÍMICA DE MEBENDAZOL Y
DOXICICLINA PARA USO VETERINARIO COMERCIALIZADOS EN
AGROSERVICIOS DEL MUNICIPIO DE SAN MARTÍN, AÑO 2013**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR:

**HERBERT SAMUEL GALVEZ HERNANDEZ
IRVIN ALBERTO GUEVARA VASQUEZ**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

JULIO 2014

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

COMITE DE TRABAJOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

ASESORA DE AREA DE ANÁLISIS DE ALIMENTOS / QUIMICA AGRICOLA

MSc. Ena Edith Herrera Salazar

DOCENTES DIRECTORES

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

Lic. Oscar Raúl Avilés Flores

AGRADECIMIENTOS

A NUESTROS DOCENTES DIRECTORES: MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía y Lic. Oscar Raúl Avilés Flores que dedicaron tiempo y esfuerzo para apoyar incondicionalmente la realización de este trabajo de graduación.

AL PERSONAL DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD: en especial a la MSc. Rocío Ruano de Sandoval (coordinadora de la cátedra) por permitirnos el uso de las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Humanos y Veterinarios ya que sin su ayuda la parte experimental de esta investigación no se hubiese podido llevar a cabo.

AL COMITÉ DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN: Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo (coordinadora), Licda. Ena Edith Herrera Salazar (asesora) y la Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez (asesora) por su tiempo, ayuda desinteresada, por todas las sugerencias y recomendaciones que permitieron que este trabajo se realizara de la mejor manera posible.

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO: Por ayudarme a lo largo de la realización de este trabajo de graduación, permitirme alcanzar una de las metas más grandes en mi vida y finalizar mis estudios universitarios para ser un profesional. Gracias Dios todopoderoso.

A MIS PADRES: A mi madre, Ana Cecilia Hernández de Gálvez, por ser tan trabajadora, dedicada, comprensiva y estar tan pendiente de mí en todo momento y brindarme su amor y apoyo a lo largo de este trabajo y a mi padre, Samuel Moisés Gálvez Garay, por brindarme la oportunidad, a lo largo de mi vida, de poder estudiar hasta obtener una carrera profesional y por aconsejarme y apoyarme en mis decisiones.

A MI TIA: Ruth Elizabeth Gálvez, por su apoyo y amor incondicional en cada momento a lo largo de mi vida y por ser como una segunda madre para mí, muchísimas gracias y que Dios te bendiga siempre.

A MIS ABUELOS: Por sus consejos, ayuda y apoyo a lo largo de mi vida, y sobre todo y especialmente por tratar de guiarme siempre en los caminos de Dios, gracias infinitas.

A MI ESPOSA: Ana María Tobar de Gálvez, por formar parte de mi vida, compartir sueños y metas, brindarme tu amor y apoyo en todo momento, y estar siempre a mi lado, muchas gracias.

Herbert Samuel Gálvez Hernández

DEDICATORIA

A MIS PADRES: Mirna Estela Vásquez y Jorge Alberto Guevara Saravia, por brindarme la oportunidad de cursar una carrera universitaria y a la vez confiar en mi en esa etapa de mi vida, por todo su amor y cariño incondicional, a ambos por ser mi ejemplo a seguir, por estar siempre conmigo en las buenas y las malas, porque siempre me alentaron y motivaron a seguir adelante, enseñándome a superar los retos y dificultades, por todos los consejos, sugerencias y enseñanzas en los momentos determinantes de mi vida, por toda la paciencia y el apoyo que me brindaron, y sobre todo por respetar mis decisiones, a los dos infinitas gracias.

A MI ABUELA: Ester Margarita Saravia, por todo su amor, cariño y comprensión, porque siempre me brindo su apoyo, por cuidar de mi a lo largo de mi vida, por estar siempre pendiente de mi salud y bienestar, por todos sus consejos y por la sabiduría que me transmitió, por todos los valores que ha inculcado en mi, y por orientarme en mis decisiones, gracias abuela.

A MI NOVIA: Victoria Judith Cea Palacios, por sus consejos y apoyo constante, por creer en mi y estar conmigo siempre en las buenas y las malas, por su comprensión, paciencia y amor incondicional en todo momento, por todas las veces que me alentó a seguir adelante y demostrarme que siempre puedo contar con ella.

Irvin Alberto Guevara Vásquez

INDICE

	Pág.
Resumen	
Capitulo I	
1.0 Introducción	xx
Capitulo II	
2.0 Objetivos	
Capitulo III	
3.0 Marco teórico	
3.1 Medicamentos veterinarios.	26
3.1.1 Formas farmacéuticas.	28
3.2 Reglamentación técnica relacionada.	29
3.2.1 Reglamento técnico centroamericano RTCA 65.05.51:08 medicamentos veterinarios y productos afines. Requisitos registro y control.	30
3.2.2 Reglamento técnico centroamericano RTCA 11.03.47:07 productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad.	31
3.3 Antibióticos utilizados en veterinaria.	32
3.4 Monografía farmacológica de la Doxiciclina.	37
3.4.1 Estructura química.	37
3.4.2 Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas.	38
3.4.3 Usos y Administración.	39
3.4.4 Efectos adversos.	40
3.4.5 Contraindicaciones y advertencias.	40
3.5 Antihelmínticos intestinales.	41

3.6	Monografía farmacológica del Mebendazol.	45
3.6.1	Estructura química.	46
3.6.2	Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas.	46
3.6.3	Indicaciones y posología.	47
3.6.4	Efectos adversos.	48
3.6.5	Toxicidad.	48
3.7	Control de calidad.	49
3.7.1	Qué es calidad en un medicamento y por qué es importante.	50
3.7.2	Características del medicamento que pueden determinar la calidad.	50
3.8	Controles farmacéuticos de rutina	52
3.9	Fundamentos de métodos de análisis fisicoquímico	53
3.9.1	Parámetros Farmacopéicos	53
3.9.2	Parámetros Físicos No Farmacopéicos	55
3.10	Correlación	57

Capítulo IV

4.0 Diseño metodológico

4.1	Tipo de Estudio.	61
4.2	Investigación Bibliográfica.	61
4.3	Investigación de Campo.	62
4.3.1.	Universo.	62
4.3.2.	Toma de Muestra.	63
4.4	Requisitos para el cumplimiento del etiquetado en los medicamentos seleccionados.	65
4.5	Parte experimental.	66
4.5.1	Metodologías del análisis fisicoquímico para las muestras de los medicamentos Doxiciclina y	

Mebendazol.	66
4.5.1.1 Metodologías del análisis fisicoquímico para Doxiciclina en polvo para suspensión oral.	67
4.5.1.2 Metodologías del análisis fisicoquímico para Mebendazol en polvo para suspensión oral.	73
4.6 Determinación de la Correlación entre el precio y la Calidad Fisicoquímica.	79

Capitulo V

5.0 Resultados y Discusión de Resultados

5.1 Requisitos para el cumplimiento del etiquetado en los medicamentos seleccionados.	84
5.2 Determinación de la Calidad fisicoquímica a través de los parámetros farmacopéicos y físicos no farmacopéicos en las muestras de los medicamentos Doxiciclina y Mebendazol.	86
5.2.1 Resultados y cálculos del análisis fisicoquímico de Doxiciclina.	86
5.2.1.1 Informes de Análisis para los sobres de Doxiciclina en polvo.	96
5.2.2 Resultados y cálculos del análisis fisicoquímico de Mebendazol.	98
5.2.2.1 Informes de Análisis para los sobres de Mebendazol en polvo.	107
5.3 Evaluar la correlación existente entre la calidad fisicoquímica y el precio de las marcas de los medicamentos analizados.	109
5.3.1 Análisis Estadístico de Resultados Obtenidos para los Sobres de Doxiciclina.	109
5.3.2 Análisis Estadístico de Resultados Obtenidos para los Sobres de Mebendazol.	119

Capitulo VI	
6.0 Conclusiones	131
Capitulo VII	
7.0 Recomendaciones	134
Bibliografía	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Encuesta.
- 2 Tabulación de marcas y precios de los medicamentos Mebendazol y Doxiciclina para uso veterinario.
- 3 Monografía de Doxiciclina, según Farmacopea de los Estados Unidos de America edición 30 (USP 30).
- 4 Monografía de Mebendazol, según farmacopea de los Estados Unidos de America edición 30 (USP 30).
- 5 Doxiciclina, según Clarke's analysis of drugs and poisons.
- 6 Mebendazol, según Clarke's analysis of drugs and poisons.
- 7 Apartado <731> Perdida por secado, según farmacopea de los Estados Unidos de America edición 30 (USP 30).
- 8 Cristalería, materiales, equipo y reactivos usados en las pruebas para evaluar la calidad fisicoquímica.
- 9 Figuras de equipos usados en el control de calidad fisicoquímica.
- 10 Esquemas de dilución para muestra y estándar de Mebendazol y Doxiciclina.
- 11 Tabla de recolección de datos para Valoración.
- 12 Espectros de absorción de estándares y muestras para prueba de identificación.
- 13 Certificados de análisis de los estándares de trabajo.
- 14 Formato de informe de análisis.

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	N° Pág.
1 Estructura química de Doxiciclina.	37
2 Estructura química de Mebendazol.	46
3 Diagrama resumen del análisis del coeficiente de correlación entre dos variables.	58
4 Diagrama correlación lineal entre dos variable.	59
5 Gráfico de la correlación existente entre perdida por secado y precio de los sobres de Doxiciclina 10 gramos.	110
6 Gráfico de la correlación existente entre porcentaje sobre lo rotulado y el precio de los sobres de Doxiciclina 10 gramos.	112
7 Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Doxiciclina 10 gramos que cumplen con el criterio de Apariencia y el precio de los mismos.	114
8 Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Doxiciclina 10 gramos que cumplen con el criterio de Color y el precio de los mismos.	116
9 Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Doxiciclina 10 gramos que cumplen con el criterio de Contenido neto y el precio de los mismos.	118
10 Gráfico de la correlación existente entre perdida por secado y precio de los sobres de Mebendazol 10 gramos.	120
11 Gráfico de la correlación existente entre porcentaje sobre lo rotulado y el precio de los sobres de Mebendazol 10 gramos.	122
12 Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Mebendazol 10 gramos que cumplen con el criterio de Apariencia y el precio de los mismos.	124

- 13 Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Mebendazol 10 gramos que cumplen con el criterio de Color y el precio de los mismos. 126
- 14 Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Mebendazol 10 gramos que cumplen con el criterio de Contenido neto y el precio de los mismos. 128

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	N° Pág.
1 Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de los medicamentos para uso humano.	31
2 Clasificación de los antibióticos de acuerdo al mecanismo bactericida o bacteriostático.	34
3 Grupos de antihelmínticos y preparados disponibles en el mercado.	43
4 Clasificación farmacológica de los benzimidazoles.	44
5 Codificación de las muestras de Mebendazol y Doxiciclina.	64
6 Tabla resumen de las referencias del método y de las especificaciones empleadas para la Evaluación de la Calidad Fisicoquímica.	67
7 Resumen de precios de los sobres de Doxiciclina y Mebendazol obtenidos mediante el sondeo realizado a 10 agroserVICIOS del municipio de San Martín.	83
8 Precio y Codificación alfanumérica de las marcas seleccionadas para el estudio.	84
9 Resultados obtenidos en la verificación de los requisitos de etiquetado en cada una de las marcas seleccionadas.	85
10 Resultados obtenidos en la prueba de Perdida por Secado para las Muestras de Doxiciclina.	89
11 Resultados de las lecturas de Absorbancia de la Solución Estándar y Soluciones Muestras de Doxiciclina.	90
12 Resultados del Porcentaje Sobre lo Rotulado de los sobres de Doxiciclina.	92
13 Resultados de la prueba Apariencia en las Muestras D ₁ y	93

D ₂ .	
14 Resultados de la prueba de Color en las Muestras D ₁ y D ₂ .	93
15 Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Doxiciclina en polvo D ₁ .	94
16 Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Doxiciclina en polvo D ₂ .	95
17 Informe de Análisis de resultados muestra D ₁ .	96
18 Informe de Análisis de resultados muestra D ₂ .	97
19 Resultados obtenidos en la prueba de Perdida por Secado para las Muestras de Mebendazol.	100
20 Resultados de las lecturas de Absorbancia de la Solución Estándar y Soluciones Muestras de Mebendazol.	101
21 Resultados del Porcentaje Sobre lo Rotulado de los sobres de Mebendazol.	103
22 Resultados de la prueba Apariencia en las Muestras M ₁ y M ₂	104
23 Resultados de la prueba de Color en las Muestras M ₁ y M ₂ .	104
24 Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Mebendazol en polvo M ₁ .	105
25 Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Mebendazol en polvo M ₂ .	106
26 Informe de Análisis de resultados muestra M ₁ .	107
27 Informe de Análisis de resultados para la muestra M ₂ .	108
28 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Pérdida por secado de Doxiciclina.	109
29 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Valoración de Doxiciclina.	111
30 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el	

número de sobres de Doxiciclina que cumplen con el criterio de Apariencia.	113
31 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Doxiciclina que cumplen con el criterio de Color.	115
32 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Doxiciclina que cumplen con el criterio de Contenido Neto.	117
33 Resumen del análisis estadístico de la Correlación entre el Precio y Calidad fisicoquímica de los sobres de Doxiciclina.	119
34 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Pérdida por secado de Mebendazol.	120
35 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Valoración de Mebendazol.	121
36 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Mebendazol que cumplen con el criterio de Apariencia.	123
37 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Mebendazol que cumplen con el criterio de Color.	125
38 Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Mebendazol que cumplen con el criterio de Contenido Neto.	127
39 Resumen del análisis estadístico de la Correlación entre el Precio y Calidad fisicoquímica de los sobres de Mebendazol.	129

RESUMEN

Los medicamentos veterinarios tienen mucha importancia en la industria agropecuaria ya que son utilizados para tratar muchas enfermedades entre las cuales podemos mencionar las gastrointestinales e infecciosas. Actualmente existe una gran variedad de medicamentos veterinarios que son importados al país, y por lo tanto hay una diversidad de marcas comerciales en el mercado, esto conlleva a que los precios entre las marcas de un mismo medicamento varíen, y muchas veces los productores agropecuarios tienen la percepción que mientras más alto es el precio mayor es la calidad. Por lo anterior se realizó una investigación donde se analizaron dos marcas diferentes, una de alto precio y otra de bajo precio, de dos medicamentos veterinarios conteniendo los principios activos Doxiciclina y Mebendazol respectivamente, evaluando su calidad fisicoquímica para verificar si esta depende del precio.

La investigación se realizó en 10 agroservicios del municipio de San Martín, departamento de San Salvador. Se muestrearon 40 sobres de cada marca seleccionada, según lo establecido en el RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano, verificación de la calidad. Posteriormente se evaluó su etiquetado y los siguientes parámetros farmacopéicos: Identificación de Principio Activo, Pérdida por Secado y Valoración de Principio Activo y los parámetros físicos no Farmacopéicos de Apariencia, Color y Contenido Neto, para conocer su calidad fisicoquímica. Finalmente con los resultados obtenidos de los análisis, se estableció una correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el Precio de los medicamentos seleccionados, con el objetivo de conocer si el de mayor precio es el mejor medicamento con respecto a la calidad fisicoquímica.

Como resultado de esta investigación se encontró que en el caso de los sobres de Mebendazol 10 g, la marca de bajo costo no cumplió con los parámetros de la valoración de principio activo, contenido neto, ni con los requisitos para el etiquetado, y la marca de alto costo no cumplió con el parámetro de valoración de principio activo y tampoco con los requisitos para el etiquetado; por otro lado, en el caso de los sobres de Doxiciclina 10 g, la marca de bajo costo no cumplió con los parámetros de pérdida por secado, contenido neto y tampoco con los requisitos para el etiquetado. Sin embargo, la marca de alto costo cumplió con todos los parámetros de calidad fisicoquímica evaluados incluyendo los requisitos para el etiquetado. No obstante, según el análisis estadístico de estos resultados, se concluyó que no existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados en la presente investigación, ya que al evaluar individualmente los parámetros farmacopéicos y no farmacopéicos en ambos medicamentos estos no son cumplidos en su totalidad.

Por lo tanto se recomienda que en futuras investigaciones se analicen un mayor número de marcas y de lotes e incluso utilizar otras formas farmacéuticas, para poder confirmar con mayor precisión la existencia o no de la correlación entre Calidad Fisicoquímica y el precio de los medicamentos. Y a la vez que el Ministerio de Agricultura y Ganadería, monitoree continuamente los medicamentos de uso veterinarios para asegurar que la calidad se mantenga en todos los procesos del post-registro, y que esta misma institución en conjunto con la Defensoría del Consumidor verifique los precios de venta con que son comercializados.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

En El Salvador existe un alto grado de producción agropecuaria destacándose las industrias: bovina, porcina, avícola, apícola, acuícola, entre otras, y el uso de medicamentos veterinarios, concretamente aquellos del tipo antibiótico y antiparasitario, representa una práctica habitual en la cría de animales. Estas prácticas agropecuarias muchas veces son el sustento económico de la población salvadoreña, especialmente en las zonas rurales del país. Actualmente existe una gran variedad de medicamentos veterinarios que son importados a nuestro país, y por lo tanto hay una diversidad de marcas comerciales, esto conlleva a que los precios también varíen de un medicamento a otro y muchas veces estos precios son elevados, por lo que la mayoría de los productores agropecuarios prefieren los más económicos.

Por otro lado en el país existen diferentes laboratorios, gubernamentales como privados, encargados del análisis de la calidad de los medicamentos veterinarios; además los importadores, distribuidores y expendedores deben cumplir con todas las especificaciones necesarias para el mantenimiento de la calidad certificada por el fabricante, sin embargo, no existe un monitoreo continuo y un seguimiento adecuado a estas directrices, ya que los entes regulatorios no cumplen con la vigilancia y verificación a cabalidad para que todo medicamento veterinario comercializado en el país reciba un estricto control de calidad.

Por lo anterior y considerando que existen antecedentes nacionales de estudios, donde se evalúa la correlación entre precio y calidad fisicoquímica de diferentes marcas comerciales de dos analgésicos para uso humano, fue necesario realizar la presente investigación, en la que se analizaron dos marcas diferentes, una de alto precio y otra de bajo precio, de dos medicamentos

veterinarios conteniendo los principios activos Doxiciclina y Mebendazol respectivamente.

La investigación se realizó en diez agroservicios del municipio de San Martín, departamento de San Salvador. Se muestrearon 40 sobres de cada marca seleccionada, según lo establecido en el RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano, verificación de la calidad, evaluando su etiquetado y los siguientes parámetros farmacopéicos: Identificación de Principio Activo, Pérdida por Secado y Valoración de Principio Activo y los parámetros físicos no Farmacopéicos de Apariencia, Color y Contenido Neto, para conocer su calidad fisicoquímica. Finalmente con los resultados obtenidos de los análisis, se estableció una correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el Precio de los medicamentos seleccionados, con el objetivo de establecer si entre mayor es el precio de los medicamentos mayor es su calidad fisicoquímica.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Correlacionar el precio con la calidad fisicoquímica de Mebendazol y Doxiciclina para uso veterinario comercializados en agroservicios del municipio de San Martín, año 2013.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Realizar un sondeo de precios y marcas de los medicamentos Mebendazol y Doxiciclina en polvo para suspensión de uso veterinario en agroservicios del municipio seleccionado.
- 2.2.2. Obtener las muestras de dos marcas de los medicamentos Mebendazol y Doxiciclina para uso veterinario, en los agroservicios del municipio seleccionado, de acuerdo al número de muestras recomendado por el RTCA 11.03.47:07, productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano, verificación de la calidad.
- 2.2.3. Verificar que las muestras de los medicamentos seleccionados cumplen con los requisitos de etiquetado estipulados en el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro y Control (RTCA 65.05.51:08).

- 2.2.4. Determinar la calidad fisicoquímica de las marcas seleccionadas a través de los parámetros farmacopéicos de Identificación de Principio Activo, Perdida por Secado y Valoración de Principio Activo así como los parámetros físicos no farmacopéicos de Apariencia, Color y Contenido Neto, a cada una de las muestras seleccionadas.

- 2.2.5. Evaluar la correlación existente entre el precio y la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Definición: toda sustancia o sus mezclas que puedan ser aplicadas o administradas a los animales, con fines terapéuticos, profilácticos, inmunológicos, de diagnóstico o para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento. ⁽¹⁶⁾

Otras definiciones relacionadas y que se deben tener en cuenta son:

Medicamento veterinario en combinaciones fijas: mezcla de dos o más principios activos que están en un mismo preparado, los cuales utilizados en combinación resultan más beneficiosos que individualmente. ⁽¹⁶⁾

Medicamento veterinario y producto afín alternativo: conjunto de sustancias o sus mezclas que no son parte de la medicina convencional. ⁽¹⁶⁾

Fabricante: toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a la elaboración o formulación de medicamentos veterinarios y productos afines o que intervengan en algunos de sus procesos. Se incluyen los fabricantes para terceros o maquiladores. ⁽¹⁶⁾

Establecimiento veterinario: espacio físico donde se fabrican, comercializan, fraccionan, gestionan registros, medicamentos veterinarios y productos afines. ⁽¹⁶⁾

Farmacia veterinaria o expendio: establecimiento legalmente constituido que se dedica a la comercialización de medicamentos veterinarios y productos afines directamente al público. ⁽¹⁶⁾

Regente veterinario: profesional médico veterinario que de conformidad con las disposiciones legales de cada uno de los Estados pertenecientes al territorio Centroamericano, es autorizado para que cumpla con las responsabilidades de la dirección técnica, científica y profesional de los distintos establecimientos veterinarios. ⁽¹⁶⁾

La mayoría de los fármacos utilizados en medicina veterinaria, así como en la humana, tienen su origen en plantas, animales y algunos son de procedencia mineral. Debe mencionarse que los medicamentos utilizados en la actualidad son, por lo general, sintetizados, probados y luego se determina su dosificación terapéutica para ser valorados por el investigador clínico y una vez que los medicamentos han superado todas estas etapas y han obtenido el visto bueno de cada uno de los profesionales competentes se permite su comercialización. ⁽²⁴⁾

Cada medicamento tiene su propia estructura química, lo que permite orientar su uso hacia la terapéutica deseada; así se tiene que algunos de ellos pueden ejercer acciones sumamente específicas en los organismos, aun cuando muchas de sus acciones terapéuticas se han llegado a descubrir no por investigación y experimentación, sino mas bien por el azar y la casualidad. ⁽²⁴⁾

Las especies animales necesitan una dosificación diversificada, consecuencia de sus distintos pesos y tamaños, incluso porque el propio funcionamiento fisiológico es diferente en cada especie. Es evidente que sus desiguales sistemas digestivos, al igual que los respiratorios, tienen particularidades que son las responsables de estas diferentes respuestas a los regímenes terapéuticos. Por tanto, en cuanto a la acción medicamentosa de los fármacos, no pueden hacerse extrapolaciones de un grupo a otro de animales. ⁽³⁰⁾

Dotar el medicamento de la forma adecuada para su administración evitará que los animales rechacen el tratamiento. Al igual que se hace con los medicamentos de uso humano, se intenta simplificar la posología, de manera que el tratamiento resulte lo más fácil posible de aplicar, y se reduzcan los riesgos para las personas que han de hacer las manipulaciones de administración.⁽³⁰⁾

3.1.1 Formas farmacéuticas

En la terapéutica para animales, al igual que en la humana, la administración de un fármaco requiere su incorporación previa a una estructura de mayor complejidad que se denomina forma farmacéutica o forma de dosificación. La forma farmacéutica puede desempeñar una función tan esencial como es la de hacer posible el propio acto de la administración.⁽²⁹⁾

Las características de la forma farmacéutica tienen que ser compatibles con las del dispositivo que se vaya a utilizar para administrarla. Las particularidades fisiológicas y anatómicas de cada especie animal resultan determinantes a la hora de establecer la dosis, la forma farmacéutica y las formulaciones más convenientes. Así pues, la forma farmacéutica desempeña importantes funciones tecnológicas⁽²⁹⁾:

- Contribuye a que el fármaco mantenga su estabilidad, tanto física como química.
- Condiciona de manera decisiva la absorción del fármaco, tanto en lo que se refiere a la dosis que alcanza la circulación general, como en lo relativo a la velocidad con que se produce esa absorción, garantizando una adecuada biodisponibilidad.

Las características de la especie de destino, la enfermedad a tratar y la resistencia que el animal pueda oponer son esenciales a la hora de seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica. El carácter agudo o crónico del proceso incide sobre la duración del tratamiento, lo que tiene una importancia decisiva. La vía de administración tiene una influencia determinante sobre la rapidez de respuesta, así como sobre la intensidad y duración del efecto. Otro aspecto muy importante es la metabolización presistémica, fenómeno que se produce como consecuencia de las reacciones enzimáticas que tienen lugar en los tejidos (sobre todo, del hígado) que el fármaco tiene que atravesar para acceder a la circulación general. ⁽²⁹⁾

En el hígado, la actividad metabólica es muy intensa, si bien existen grandes diferencias, según la especie. La ruta a seguir en la absorción depende de la situación anatómica de la zona en que se aplica el tratamiento. Por tanto, cuando el medicamento sufre una metabolización apreciable en el hígado, pueden surgir problemas de biodisponibilidad, como consecuencia del efecto de primer paso, si la vía elegida implica que deba pasar a través de este órgano antes de ser absorbido. Esta posibilidad hay que tenerla presente cuando se elija la vía oral, por ejemplo, en mamíferos, especies herbívoras y aves. La seguridad, la efectividad, la comodidad, la simplicidad tecnológica y el coste son criterios esenciales a la hora de elegir la vía de administración y la forma de dosificación. ⁽²⁹⁾

3.2 REGLAMENTACIÓN TÉCNICA RELACIONADA

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Normalización y de Reglamentación Técnica de los Países de la Región Centroamericana, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos.

Dichos comités están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

3.2.1 Reglamento técnico centroamericano RTCA 65.05.51:08 medicamentos veterinarios y productos afines. Requisitos registro y control.⁽¹⁶⁾

Este reglamento tiene por objeto Establecer las disposiciones de registro sanitario y control de los medicamentos para uso veterinario, productos afines y establecimientos.

Aplica a los productos farmacéuticos, productos de medicina alternativa, productos químicos de uso exclusivo veterinario o en instalaciones pecuarias, productos biológicos de uso veterinario y productos de higiene y belleza usados en los animales, así como a los establecimientos que fabrican, comercializan, fraccionan o almacenan medicamentos para uso veterinario y productos afines en los países de la región centroamericana.

Metodologías Analíticas Y Especificaciones De Calidad⁽¹⁶⁾

Este reglamento establece que la autoridad competente aplicará como referencia las metodologías analíticas, especificaciones de inocuidad, control y calidad en medicamentos veterinarios y productos afines contemplados en:

- Codex Alimentarius
- Código de Regulaciones Federales (CFR) de los Estados Unidos de América, Títulos 9 y 21.
- Food Safety and Inspection Service (SFIS), USDA.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (O.I.E.)
- Asociación Oficial de Químicos Analíticos (AOAC).
- Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).

- Farmacopea de la Unión Europea.
- Metodologías de análisis validadas por el fabricante.

Corresponde la vigilancia y verificación del Reglamento a las Autoridades Competentes de los Estados Parte.

3.2.2 Reglamento técnico centroamericano RTCA 11.03.47:07 productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad⁽¹⁷⁾

Este reglamento tiene por objeto establecer las pruebas analíticas que deben ser realizadas para comprobar la calidad de los medicamentos por parte de la autoridad reguladora.

Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos los medicamentos importados y fabricados en los países de la región Centroamericana. La vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico Centroamericano corresponde a la Autoridad Reguladora de cada país.

Tabla N°1: Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de los medicamentos para uso humano.⁽¹⁷⁾

PRODUCTOS	CANTIDAD (unidades)		
	Muestra	Muestra de retención/contra muestra	Total de muestras
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (sin antibiótico)	10	10	20
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (con antibiótico)	15	15	30
Cápsulas, grageas, tabletas	60	60	120
Líquidos orales (suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones)	13	13	26
Líquidos tópicos (soluciones, suspensiones y emulsiones)	13	13	26

Tabla N°1: Continuación.

Líquidos orales empacados en contenedores de dosis unitaria	13	13	26
Polvos y granulados (frascos/sobres) con menos 150 g	20	20	40
Polvos y granulados (frascos/sobres) con mas 150 g	10	10	20
Inyectables menor e igual a 3 mL	50	50	100
Inyectable de 5 a 10 mL	50	50	100
Inyectable de 20 a 100 mL	10	10	20
Cremas, geles y ungüentos tópicos (sin antibiótico)	15	15	15
Cremas, geles y ungüentos tópicos (con antibiótico)	20	20	40
Polvos y liofilizados estériles (inyectables)	20	20	40
Soluciones óticas y Nasaes	30	30	60
Supositorios o supositorios en tabletas	30	30	60
Parches transdérmicos y emplastos o cintas adhesivas	15	15	30
Implantes	15	15	30
Ungüentos, cremas, soluciones y suspensiones oftálmicas (sin antibióticos)	30	30	60
Ungüentos, cremas, soluciones y suspensiones oftálmicas (con antibióticos)	40	40	80
Lata con más de 200 g de polvo	3	3	6
Sueros orales en solución	3	3	6

3.3 ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN VETERINARIA

Los antibióticos son sustancias medicinales seguras que tienen el poder para destruir o detener el crecimiento de organismos infecciosos en el animal. Los organismos pueden ser bacterias, virus, hongos, o los animales minúsculos llamados protozoos. Un grupo particular de estos agentes constituyen las drogas llamadas antibióticos, del Griego anti ("contra") y bios ("vida").⁽⁴⁾

Algunos antibióticos son producidos por organismos vivientes tales como bacterias, hongos, y esporas. Otros son en parte o totalmente sintéticos es decir, producidos artificialmente. La penicilina es quizás el mejor antibiótico conocido. Su descubrimiento y su posterior desarrollo han permitido a la profesión médica veterinaria tratar efectivamente muchas enfermedades infecciosas, incluyendo algunas que alguna vez amenazaron la vida del animal.⁽⁴⁾

Antibiosis y Homeostasis

La relación general entre un antibiótico y un organismo infeccioso es de antibiosis. Esta palabra se refiere a una asociación de dos organismos en la que uno causa la muerte o es dañado por el otro. La relación entre los animales y la enfermedad que ocasionan los gérmenes es de antibiosis. Si una vaca es afectada por gérmenes, ella es el organismo que sale lastimado; si el ataque de germen es repelido por las defensas del cuerpo, los gérmenes son los organismos lastimados. Cuando el sistema de defensa del animal no puede controlar la antibiosis a su propio favor, se usan los antibióticos para desequilibrar la balanza hacia la salud.⁽⁴⁾

El balance del cuerpo entre la salud y la enfermedad se llama homeostasis. Esto en su mayor parte depende de la relación del cuerpo con las bacterias con las que convive.⁽⁴⁾ Por ejemplo, las bacterias que siempre están presentes sobre la piel del animal. Cuando la piel es la cortada, las bacterias son capaces de penetrar dentro del cuerpo y pueden ocasionar una infección. Comúnmente las bacterias invasoras son destruidas por las células de la sangre llamadas fagocitos y por diversas acciones del sistema inmunológico. Cuando hay demasiadas bacterias como para ser manejadas por el sistema, o el animal infectado tiene una baja resistencia a la infección, se produce la enfermedad y son necesarios los antibióticos para ayudar a restaurar la homeostasis.⁽⁴⁾

Mecanismos de acción y clasificación de los antibióticos

Los antibióticos actúan a través de 2 mecanismos principales: bloqueando el crecimiento y multiplicación celular (acción bacteriostática) o produciendo la muerte de las bacterias (acción bactericida). Para desempeñar estas funciones, los antibióticos deben ponerse en el contacto con las bacterias. (4)

Tabla N° 2: Clasificación de los antibióticos de acuerdo al mecanismo bactericida o bacteriostático. (12)

Mecanismo de acción	Familia o grupo farmacológico	Fármacos
Bactericidas	Beta-lactámicos - Penicilinas	Penicilina G Na, Penicilina G K, Penicilina G-procainica, Penicilina G-benzatinica, Ampicilina, Amoxicilina, Carbenicilina, Cloxacilina, Dicloxacilina.
	Beta-lactámicos - cefalosporinas	Cefalexina, Cefalotina, Cefapirina, Ceftriaxona, Cefquinoma, Cefadroxil, Cefoperazona.
	Glicopéptidos	Vancomicina, Teicoplanina.
	Aminoglucósidos	Gentamicina, Kanamicina, Amikacina, Estreptomina, Tobramicina.
	Quinolonas	Ac. Oxolinico, Ac. Pipemidico, Ac. Nalidixico, Cinoxacina, Norfloxacina, Ciprofloxacina, Enoxacina, Ofloxacina.
	Polimixinas	Colistina
Bacteriostáticos	Macrólidos	Tilmicosina, Tilosina, Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina, Espiramicina.
	Tetraciclinas	Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Doxiciclina, Minociclina.
	Cloranfenicol	Cloranfenicol, Tianfenicol, Florfenicol.
	Lincosamidas	Clindamicina, Lincomicina.
	Sulfamidas	Sulfametazina, Sulfametoxazol, Sulfatiazol, Sulfadiazina.

Se cree que los antibióticos se inmiscuyen con la superficie de células de bacterias, ocasionando un cambio en su capacidad de reproducirse. La prueba de la acción de un antibiótico en el laboratorio muestra cuanta exposición a la droga es necesaria para frenar la reproducción o para matar las bacterias. (4)

Aunque a una gran cantidad de un antibiótico le tomaría un tiempo menor para matar las bacterias que ocasionan una enfermedad, tal dosis comúnmente haría que el animal sufra de una enfermedad ocasionada por la droga. Por lo tanto, los antibióticos se dan en una serie de cantidades pequeñas. Esto asegura que las bacterias mueren o son reducidas a un número suficiente como para que el organismo las pueda repeler.⁽⁴⁾

Cuando se toma una cantidad insuficiente de antibiótico, las bacterias pueden frecuentemente desarrollar métodos para protegerse a sí mismas contra este antibiótico. Por lo cual la próxima vez que se utilice el antibiótico contra estas bacterias, no será efectivo.⁽⁴⁾

Administración de Antibióticos

Para actuar contra organismos infecciosos, un antibiótico puede aplicarse externamente, como en el caso de una cortadura sobre la superficie de la piel, o internamente, alcanzando la corriente sanguínea dentro del cuerpo. Los antibióticos se producen de varias formas y en diferentes maneras. Las formas de administrar antibióticos son⁽⁴⁾:

- Local: La aplicación local significa "a un área local" tal como sobre la piel, en los ojos, o sobre la membrana mucosa. Los antibióticos para el uso local están disponibles en forma de polvos, ungüentos, o cremas.
- Oral: Las tabletas, cápsulas y líquidos se hacen ingerir por el animal. En este caso el antibiótico se libera en el intestino delgado para ser absorbido en la corriente sanguínea.
- Parenteral: Las aplicaciones fuera del intestino se llaman parenterales. Una forma de aplicación es mediante una inyección, que puede ser subcutánea, intramuscular, o intravenosa.

La administración parenteral se usa cuando el veterinario determina que el tratamiento de la afección requiere una concentración fuerte y rápida del antibiótico en la corriente sanguínea.⁽⁴⁾

Actividad antimicrobiana de las tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro por definición, ya que son efectivas contra bacterias gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias, así como contra grampositivas, microorganismos atípicos como ***Clamydias***, ***Micoplasmas***, ***Ricketsias*** e incluso contra algunos protozoos. También son usadas en medicina humana como profilácticos en la prevención de la malaria causada por ***Plasmodium falciparum*** resistente a la mefloquina. Actualmente el aumento en las resistencias a aparecido en los últimos años por la utilización de estos antibióticos como promotores del crecimiento, actividad prohibida actualmente en la UE pero de uso corriente en países como Estados Unidos, ha limitado en cierta medida su uso terapéutico.⁽¹²⁾

Mecanismo de acción de las tetraciclinas

Su mecanismo de acción es un efecto bacteriostático basado en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Dicha inhibición la llevan a cabo evitando la asociación entre el aminoacil-ARNt y el ribosoma, uniéndose las tetraciclinas específicamente a la subunidad 30 S del ribosoma. El resultado es que se impide la enlongación de la cadena.⁽¹²⁾

Algunas tetraciclinas inhiben también la síntesis de proteínas en células eucariotas, lo cual es de utilidad para combatir algunos protozoos. Se ha sugerido que el mecanismo de actuación en este caso estaría relacionado con la presencia de ribosomas de tipo bacteriano en las mitocondrias, aunque actualmente no existe una explicación molecular satisfactoria para este efecto.

Además, se ha demostrado que en altas dosis inhiben de igual forma la síntesis de proteínas de mamíferos, aunque esto ocurre a concentraciones mucho más elevadas que las utilizadas como antimicrobianos.⁽¹²⁾

3.4 MONOGRAFIA FARMACOLOGICA DE LA DOXICICLINA

La Doxiciclina es un antibiótico derivado de la Oxitetraciclina con algunas particularidades que la diferencian de otras moléculas congéneres. Presenta el más alto grado de liposolubilidad entre todas las Tetraciclinas, penetrando en forma directa como droga activa a través de la doble membrana lipídica de los agentes infecciosos, atacando inclusive a algunas cepas resistentes a otras Tetraciclinas.⁽²⁵⁾

3.4.1 Estructura química

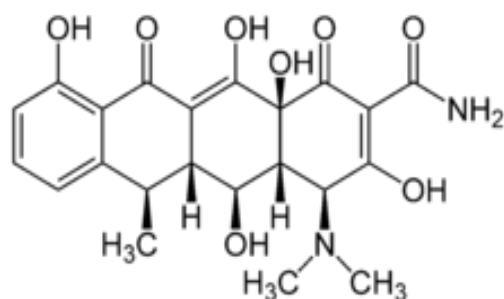


Figura N° 1. Estructura química de Doxiciclina.

La Doxiciclina es un antibacteriano bacteriostático, que actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana de las especies sensibles. Es la única tetraciclina que se presenta en forma de hclato, mientras que el resto se presenta en forma de clorhidrato.

3.4.2 Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

La Doxiciclina es una tetraciclina semisintética derivada de la Oxitetraciclina que actúa sobre la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, al que se unen de forma reversible, bloqueando la unión del aminoacil-ARNt (ARN de transferencia) al complejo formado por ARNm y a los ribosomas, impidiendo la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento e interfiriendo con ello en la síntesis de proteínas. Es activa frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas. Se caracteriza por una excelente liposolubilidad por lo que tras su administración oral, se absorbe rápidamente alcanzando las concentraciones máximas entorno a las 1,5 horas. La biodisponibilidad es de un 75% en la mayoría de las especies. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal reduce la absorción, alcanzando una biodisponibilidad entorno a un 60% y alargándose de forma significativa el tiempo al que se alcanza el pico de la concentración máxima 3,3 horas. En ayunas, el fármaco presenta una biodisponibilidad en torno a un 10-15%, superior a cuando el animal recibe alimentos. La ventaja de la Doxiciclina administrada por vía oral es su vida media en sangre: 20 horas, el resto de las tetraciclinas tiene vida media de 5 horas aproximadamente.⁽³⁾

La absorción de la Doxiciclina se puede disminuir en presencia de altas cantidades de Ca, Fe, Mg o Al en la dieta. No administrar conjuntamente con antiácidos, caolín y preparaciones de hierro. La Doxiciclina se distribuye por todo el organismo con facilidad gracias a sus características fisicoquímicas, ya que es altamente liposoluble. Alcanza los tejidos bien irrigados, así como los periféricos. Se concentra en el hígado, riñón, huesos e intestino; en este último caso debido a que presenta ciclo enterohepático. En el pulmón alcanza siempre concentraciones más altas que en el plasma. El mecanismo de excreción es casi exclusivamente por vía intestinal.⁽⁸⁾

3.4.3 Usos y Administración

La Doxiciclina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por agentes etiológicos Gram positivos (aerobios o anaerobios) y Gram negativos: riquetsias, micoplasmas y clamidias.⁽²⁰⁾

Tratamiento específico de: Neumonías y Bronconeumonías provocada por: ***Staphilococcus spp, Streptococcus spp, Haemophilus spp, Bordetella bronchiséptica, Micoplasma spp.*** Faringitis, Traqueitis, Tonsilitis, Otitis, Bronquitis y Sinusitis provocada por: ***Streptococos y Stafilicocos, Micoplasmas y Clamidias.*** Infecciones Genito-Urinarias: Metritis y Cistitis provocada por: ***Klebsiella, Staphilococcus spp, Streptococcus spp, Escherichia coli.*** Leptospirosis provocada por: ***Leptospira spp.*** Tetanos provocada por: ***Clostridium tetani.*** Infecciones Intestinales Diarrea y Gastroenteritis de distinta intensidad provocada por: ***Escherichia coli, Salmonella spp, Campylobacter jejuni.*** Otitis provocada por: ***Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Micoplasma spp, Clamidia spp.*** Infecciones Dermatológicas, Abscesos, Forúnculos, Celulitis provocada por: ***Staphilococcus aureus, Streptococcus spp.*** Preventiva en post-operatorios o heridas infectadas provocada por: ***Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Corynebacterium spp, Escherichia coli, Pasteurella multocida.*** Infecciones Articulares, Artritis y Abscesos provocada por: ***Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Corynebacterium spp.*** Pododermatitis provocada por: ***Fusobacterium spp, Staphylococcus spp.*** Periostitis, Gingivitis provocada por: ***Fusubacterium, Streptococcus, Staphylococcus, Bacteroides.***⁽²⁰⁾

En el caso de administrar cada 12 horas, usar la dosis de: 3–5 mg/kg. Para administrar cada 24 horas usar la dosis de 10 mg/kg. Duración del tratamiento: Para Bartonelosis, Erlichiosis, Leptospirosis y Brucelosis administrar por 30 días o según criterio profesional. Infecciones Respiratorias, Infecciones

Genitourinarias, Intestinales y demás infecciones: 5 a 10 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, 10 a 15 días. Porcino: 20 mg de Doxiciclina por kg de peso vivo durante 5 días consecutivos. Pollos: 20 mg de Doxiciclina por kg de peso vivo durante 5 días consecutivos. Pavos: 25 mg de Doxiciclina por kg de peso vivo al día. Terneros y otras especies: 1 g de Doxiciclina por cada 110 libras de peso vivo (ó 0,2 g por 10 Kg de peso vivo) durante 4 – 6 días.⁽²⁰⁾

3.4.4 Efectos adversos

Pueden aparecer reacciones alérgicas y de fotosensibilidad. La flora intestinal puede verse afectada en tratamientos muy prolongados y esto causar alteraciones digestivas.⁽⁸⁾

Tratamientos prolongados puede producir nauseas, vómitos y diarreas. Administrados con la comida a las dosis indicadas, no produce disturbios gastrointestinales.⁽²⁰⁾

Sobredosis: No se ha descrito.

3.4.5 Contraindicaciones y advertencias⁽²⁵⁾

- No administrar en aves ponedoras de huevo destinados a consumo humano.
- No debe usarse durante la gestación y lactancia.
- No usar en aves que estén incubando y/o en las cuatro semanas al comienzo del período de incubación.
- No usar en animales con hipersensibilidad a las Tetraciclinas.
- No usar en animales con afecciones hepáticas.
- No administrar a animales en tratamiento con Barbitúricos y Fenitoína.
- No administrar junto con antiácidos.
- Evitar su administración en bebederos o lugares oxidados.

- La absorción de la Doxiciclina puede ser alterada si se administra con Hidróxido de aluminio, Bicarbonato de Sodio, Sales de Calcio o Magnesio o preparaciones con Hierro.

Vía de administración: de uso oral.

3.5 ANTIHELMÍNTICOS INTESTINALES

Los antihelmínticos constituyen en la actualidad el principal método de control de los nematodos de rumiantes en el mundo, con una gran importancia en la industria farmacéutica veterinaria, por el enorme crecimiento que ha tenido el mercado de estos medicamentos desde la década de los setentas. La mayoría de estos compuestos son altamente efectivos y selectivos en el control de los endoparásitos; deben ser usados y elegidos adecuadamente, con base en criterios técnicos, con el fin de obtener respuestas clínicas favorables y, de paso, minimizar la selección para resistencia a estos fármacos.⁽¹⁰⁾

Además, estos medicamentos se caracterizan por su amplio margen de seguridad, amplio espectro y ser considerablemente activos contra las formas inmaduras y maduras de los parásitos. Sin embargo, el efecto antiparasitario de estos compuestos es muchas veces limitado por la eficacia intrínseca de los compuestos, sus propiedades farmacocinéticas, las características de los animales y de los parásitos y por la resistencia en los parásitos a estos principios activos.⁽¹⁰⁾

Un antihelmíntico deseable debe poseer las siguientes características⁽¹⁰⁾:

- Eficiencia: el espectro de actividad debe ser amplio y eliminar un porcentaje alto de parásitos, atacando todas las fases de su ciclo vital. Generalmente se

acepta como eficiencia recomendada aquella que elimina 95% de los parásitos, un producto se considera de baja eficacia cuando el porcentaje de eliminación de parásitos es inferior a 75%.

- Ausencia de efectos colaterales: la poca selectividad de algunos antiparasitarios hace que actúen sobre células del hospedador.
- Baja o nula toxicidad para el hospedador y el medio ambiente.
- Ausencia de residuos en los productos de origen animal.
- Varias vías de administración.
- Fácil administración.
- Índice terapéutico alto.
- Económico, o de bajo costo.

En general, el suministro de antihelmínticos debe hacerse buscando dos objetivos que son eliminar el agente o mantener las cargas parasitarias de los hospedadores en niveles tolerables, para que no produzcan pérdidas económicas y el de prevenir la reinfección o reinfecciones de los animales.

Los antihelmínticos tienen diferentes vías de administración₍₁₀₎:

- Parenteral: puede ser intramuscular (IM) o subcutánea (SC).
- Intrarruminal: esta vía se usa sólo en bovinos, ya que en otras especies existe el riesgo del desarrollo de peritonitis.
- Oral: es empleada en la mayor parte de los animales.
- Percutánea o transcutánea: por esta vía se usan los fármacos que contienen un vehículo especial para facilitar la absorción de la droga a través de la piel. Estos antiparasitarios permiten tratar un gran número de animales, por la facilidad de su administración.
- Bolos: son antiparasitarios en forma de comprimido protegido que permite la liberación lenta del fármaco en el rumen.

Existen varios antihelmínticos disponibles en el mercado farmacéutico para el control de los parásitos nematodos localizados en el tracto gastrointestinal de diferentes especies de animales (tabla N°3) de ellos, las avermectinas, los benzimidazoles y los agonistas nicotínicos son los tres grupos de antihelmínticos más usados en rumiantes. Los preparados disponibles comercialmente pertenecen a cinco grupos o familias.⁽¹⁰⁾

Tabla N°3: Grupos de antihelmínticos y preparados disponibles en el mercado.

Grupo de antihelmínticos	Fármacos disponibles
Imidazotiazoles	Levamisol, Tetramisol.
Tetrahidropirimidinas	Morantel, Pirantel.
Benzimidazoles	Cambendazole, Albendazol, Fenbendazol, Oxfendazol, Mebendazol, Tiabendazol, Parbendazol, Lufendazol, Luxabendazol, Tricabendazol, Probenzimidazoles.
Salicilanilidas	Niclosanida, Oxyclosanida, Rafoxanida, Closantel.
Lactonas macrocíclicas	Milbemicinas, Avermectinas.

Benzimidazoles

Los benzimidazoles son los antihelmínticos más usados para el control de los parásitos gastrointestinales y se han clasificado farmacológicamente en cuatro grupos (tabla N°4). Son sustancias cristalinas estables, con un punto de fusión alto y que se caracterizan por su poca solubilidad en agua, lo que afecta su eficacia, de manera particular en rumiantes, en los que pequeñas cantidades de benzimidazoles son absorbidas en el tracto gastrointestinal.⁽¹⁰⁾

Estas características de absorción y biotransformación constituyen factores de gran importancia, ya que pueden afectar la eficacia de los benzimidazoles. Son también insolubles en éter y benceno, pero bastante solubles en alcohol y disolventes no polares.⁽¹⁰⁾

Tabla N° 4: Clasificación farmacológica de los benzimidazoles.

Grupo farmacológico	Fármacos
Benzimidazoles tiazoles	Tiabendazol, Cambendazol.
Benzimidazoles metilcarbamatos	Mebendazol, Oxibendazol, Albendazol, Albendazol sulfoxido, Fenbendazol, Oxfendazol.
Benzimidazoles tioles halogenados	Triclabendazol.
Probenzimidazoles	Tiofanato, Febantel, Netobimin.

Un factor importante relacionado con la eficacia de estos compuestos es que la unión del benzimidazol con los receptores no produce efectos inmediatos, sino que éstos aparecen luego de cierto tiempo de exposición; por esto, cuando su administración es mantenida, el grado de eficacia se incrementa.⁽¹⁰⁾ Se ha demostrado que la eficacia de los benzimidazoles en los rumiantes se incrementa cuando éstos son administrados directamente en el rumen, que actúa como reservorio de la droga, permitiendo concentraciones sostenidas de la droga y disminuyendo el paso de droga no absorbida por del tracto gastrointestinal. Por el contrario, la eficacia de los benzimidazoles disminuye cuando se deposita directamente en el abomaso, vía surco esofágico, ya que se acorta el tiempo de duración de la droga y se incrementa la excreción en las heces.⁽¹⁰⁾

Mecanismos de acción de los benzimidazoles

Los antihelmínticos deben ser tóxicos selectivamente para los parásitos, más no para los hospedadores, lo que puede lograrse por dos vías: por una parte, inhibiendo procesos metabólicos que sean vitales para los parásitos, pero no para los hospedadores, y por otra, que las propiedades farmacocinéticas de los antihelmínticos logren exponer a los parásitos a concentraciones más altas que las células del hospedador.⁽¹⁰⁾ El resultado de las acciones anteriores es la interferencia que se produce en la integridad de las células de los parásitos, en

la coordinación neuromuscular o en los mecanismos protectores o de evasión contra la respuesta inmunitaria del hospedador; fenómenos que conducen a inanición, parálisis y muerte del parásito. Los benzimidazoles inhiben la polimerización de la tubulina, creyéndose que la despolimerización de los microtúbulos ocasiona inhibición del transporte celular y el metabolismo energético, ambos con un papel esencial en los efectos letales sobre los parásitos al disminuirles progresivamente las reservas energéticas e inhibirles la excreción de los productos de desecho y los factores protectores de las células.⁽¹⁰⁾

Estos efectos ponen de manifiesto la relación que tiene la prolongación del tiempo de contacto entre el parásito y el compuesto con la eficacia del antihelmítico. Se menciona la resistencia lateral que existe en el grupo de los benzimidazoles, justamente por actuar todos en el mismo receptor, la β -tubulina: cuando esta proteína es alterada en los parásitos resistentes, ninguno de los miembros de este grupo puede unirse al receptor con alta afinidad.⁽¹⁰⁾

3.6 MONOGRAFÍA FARMACOLÓGICA DEL MEBENDAZOL

El Mebendazol (5-benzolbenzimidol-2-carbamato) es un antihelmítico de amplio espectro, empleado como medicamento de elección para innumerables tipos de infecciones. Se caracteriza por ser un polvo amorfo de coloración blanca o amarilla clara, inodoro, de sabor agradable y que tiene pequeña solubilidad en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos.⁽²¹⁾

Es particularmente efectivo frente a nematodos gastrointestinales y, juntamente con el pamoato de pirantel es considerado el fármaco de elección para el tratamiento de estas infestaciones. Es fármaco de elección en el tratamiento de la ascariasis; también es altamente efectivo para el tratamiento de infecciones intestinales por nemátodos y particularmente útil cuando se producen infecciones mixtas por dos o más parásitos.⁽²¹⁾

3.6.1 Estructura química

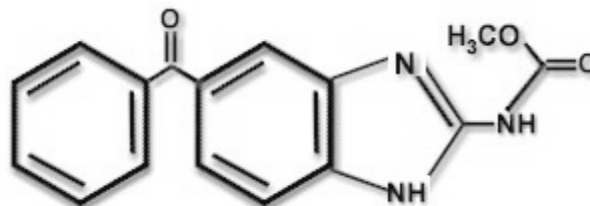


Figura N°2. Estructura química de Mebendazol.

Nematicida benzimidazólico. Anillo bencénico, grupo benzoilo en P5. Ester carbonato de metilo en posición 2. Lo cual lo convierte en uno de los compuestos con mayor utilidad terapéutica.⁽¹⁵⁾

3.6.2 Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas

Presenta una pequeña biodisponibilidad (5 a 10%) siendo que cerca del 80% del fármaco sufre efectos de primer paso en el hígado. Asociado al metabolismo hepático rápido se obtiene la absorción insuficiente, precaria y errática de la droga, consolidando la baja biodisponibilidad sistémica, causando el hecho de que la concentración plasmática del Mebendazol no refleje la dosis administrada. Solo el 10% del Mebendazol se absorbe tras la administración oral siendo por esta baja absorción que se indica el Mebendazol para el tratamiento de helmintiasis intestinales recordando que su acción medicamentosa para el combate a helmintos intestinales no depende de la concentración alcanzada sistémicamente. Una mayor absorción puede conseguirse si el Mebendazol se administra con las comidas, sobre todo si estas son ricas en grasa. La pequeña cantidad de Mebendazol absorbido se relaciona intensamente a las proteínas plasmáticas (95%). Tras la administración por vía oral, el inicio de la acción es bastante lento, alcanzando niveles sanguíneos en el periodo de 2 a 4 horas. La media de vida plasmática de la droga es de una a 5,5 horas, pudiendo aumentar en la presencia de

insuficiencia hepática. Se metaboliza rápida y parcialmente por el hígado formando dos metabolitos importantes, que presentan una tasa de depuración inferior al propio Mebendazol. Tanto la forma activa como los metabolitos descarboxilados producidos son excretados por la orina (cerca del 2%) y en la bilis (mayor parte) dentro de un período de 24 a 48 horas. ⁽²¹⁾

Respecto al mecanismo de acción hay fuertes evidencias, a pesar de que el mecanismo de acción detallado todavía es incierto, de que la principal acción del Mebendazol sea la inhibición de la síntesis de los microtúbulos (partes importantes del citoesqueleto constituidas de dos subunidades proteicas: alfa y beta tubulina), interfiriendo en la formación de tubulina celular del intestino de los parásitos, generando fusos mitóticos aberrantes, interrumpiendo la replicación celular y provocando alteraciones degenerativas ultraestructurales en el intestino del parásito. Otras alteraciones bioquímicas que se producen en el parásito son inhibición de la fumarato reductasa mitocondrial, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y agotamiento en la captación de glucosis. Con el bloqueo de la captación de glucosis por el helminto se produce, consecuentemente, agotamiento de los niveles de glucógeno que proviene de la reducción de la formación de ATP (adenosina trifosfato), necesaria para la supervivencia y reproducción del helminto, culminando en la muerte y eliminación del parásito. ⁽²¹⁾

3.6.3 Indicaciones y posología

Los siguientes organismos suelen ser susceptibles al Mebendazol: ***Ancylostoma duodenale*; *Angiostrongylus cantonensis*; *Ascaris lumbricoides*; *Capillaria philippinensis*; *Echinococcus granulosus*; *Enterobius vermicularis*; *Giardia lamblia*; *Gnathostoma spinigerum*; *Hymenolepis nana*; *Mansonella perstans*; *Necator americanus*; *Onchocerca volvulus*; *Strongyloides stercoralis*; *Taenia saginata*; *Taenia***

solium; Trichinella spiralis; Trichuris trichiura. Indicado especialmente en caballos para el control de parasitismo gastrointestinal: *Parascaris equorum, Oxyuris equi, Strongylus equinus, Strongylus edantatus, Strongylus vulgaris, Trichonema sp, Triodontophorus sp*. Infestaciones por vermes redondos (nematodos): Ascáridos (*Toxocara canis, Toxocara cati, Toxascaris leonina*), Tricocéfalos (*Trichuris vulpis*), Anquilostomas (*Uncinaria stenocephala, Ancylostoma caninum, Ancylostoma tubaeforme*). Infestaciones por vermes planos (cestodos): *Taenia pisiformis, Taenia hydatigena, Hydatigera taeniformis y Echinococcus granulosus*.⁽²¹⁾

Bovinos: 1 sobre de 30 g de Mebendazol polvo para cada 300 kg de peso. Porcinos (reproductoras y sementales), 1 gramo de Mebendazol polvo. Ovinos y Caprinos 1 gramo por cada 10 kg de peso. Porcinos (etapa destete, desarrollo 100 g de Mebendazol polvo y engorda). Por cada 40 kg de alimento. Aves 2.5 kg de Mebendazol polvo por cada tonelada de alimento. Frecuencia: Las dosis recomendadas son para un día y se repiten a los 15 días. En animales muy parasitados, aumentar 2 o 3 días el tratamiento.⁽¹⁸⁾

3.6.4 Efectos adversos

Los efectos adversos son escasos y de poca intensidad. Esto se debe al hecho de que Mebendazol se absorbe escasamente, y cuando se producen estos efectos adversos, se relacionan al sistema gastrointestinal. Es interesante recordar que el Mebendazol facilita la secreción de insulina pudiendo potencializar la hipoglucemia inducida por el uso de insulina o hipoglucemiantes orales.⁽²¹⁾

3.6.5 Toxicidad

Se han manifestado efectos carcinogénicos con dosis de hasta 40 mg/kg administrados a ratas y ratones durante más de 2 años.

En los estudios de fertilidad, dosis de hasta 40 mg/kg en ratas machos durante 60 días y a ratas hembra durante los 14 días previos a la gestación no tuvieron ningún efecto sobre la viabilidad de los fetos. Sin embargo, se observó una cierta toxicidad materna⁽²¹⁾. Toda la familia de los benzimidazoles tiene un bajo nivel de toxicidad, pero puede ocasionar efectos teratógenos. Parece ser que el mebendazol es más embriotóxico que sus derivados a pesar de que solo existen reportes en ratas, ratones y ovinos.

Vía de administración: de uso oral.⁽²¹⁾

3.7 CONTROL DE CALIDAD

La Calidad: Es el conjunto de características de un producto que determina si es apto para ser utilizado. En un medicamento, la calidad está determinada por sus características de identidad, pureza, contenido, potencia, estabilidad, seguridad y presentación. El término control de calidad se refiere a la suma de todos los procedimientos realizados para garantizar la identidad y pureza de un producto farmacéutico en particular.⁽²⁷⁾

Dichos procedimientos pueden variar desde la realización de experimentos químicos sencillos que determinan la identidad y la detección de la presencia de una determinada sustancia farmacéutica (cromatografía en capa fina, la espectroscopia infrarroja, entre otros), para verificar el cumplimiento de requisitos establecidos en la farmacopea. Las actividades se extienden hasta el área de laboratorios de control de calidad (buenas prácticas de gestión de laboratorio, modelos, por ejemplo, para el certificado de análisis y listas de equipo de laboratorio, y un esquema de evaluación externa).⁽²⁷⁾

3.7.1 Qué es calidad en un medicamento y porqué es importante

Nuestro objetivo es describir algunos aspectos relacionados con la calidad de los medicamentos. Existen varias definiciones de calidad, además de la mencionada anteriormente, algunas de las cuales pueden ser aplicadas a los medicamentos:

- Cumplimiento de los requisitos previstos para el producto. Significa que el medicamento deberá obedecer a las normas técnicas y a las especificaciones definidas por el fabricante para su uso.⁽¹¹⁾
- Conjunto de características propias de un proceso, un producto o un servicio, desde el punto de vista técnico y humano, para producir los efectos deseados por el usuario. Significa que los medicamentos deben ser fabricados y controlados según un conjunto de “buenas prácticas”, es decir, normas que, una vez obedecidas, conducen al mejor resultado posible.⁽¹¹⁾

La calidad de un medicamento se mide por la capacidad que este tiene de ejercer el efecto terapéutico deseado. Esa capacidad es determinada por las propiedades que influyen en los resultados, como su identidad, pureza, contenido o potencia, las propiedades químicas, físicas y biológicas o de su proceso de fabricación.⁽¹¹⁾ Por lo tanto al ser usado, un medicamento debe ser capaz de actuar sobre la situación / problema de salud para el cual fue prescrito y presentar niveles aceptables de toxicidad, ósea, que los beneficios de su uso sean mayores que sus riesgos.⁽¹¹⁾

3.7.2 Características del medicamento que pueden determinar la calidad

La calidad de un medicamento es determinada por las características del propio producto y por el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. Las características principales de un medicamento son:

Identidad: indica que el producto contiene, de hecho, lo que el fabricante dice que contiene, es decir, es la presencia de los ingredientes descritos en la etiqueta del producto farmacéutico.

Pureza: indica que el producto no sufrió contaminación con otras sustancias, sean de origen química (aceites o solventes), biológica (bacterias, hongos, sangre, tejidos orgánicos o excrementos) o física (polvo u otras partículas), o incluso de otros medicamentos (contaminación cruzada).

Potencia: indica la capacidad del medicamento de producir los resultados deseados. Esta característica tiene más relación con los agentes anti infecciosos como los antibióticos y antirretrovirales.

Concentración: es la cantidad del principio activo (fármaco) contenida en una unidad del medicamento; en un comprimido, una ampolla o una medida de líquido (cucharadita, cucharada, 5 mL, 15 mL), por ejemplo.

Uniformidad: indica que todas las unidades del medicamento producido poseen igual cantidad del principio activo. Por ejemplo, dos comprimidos producidos por el mismo fabricante deben tener cantidades iguales o tan equivalentes de principio activo que la diferencia no interfiera en el efecto.

Estabilidad: se refiere a la capacidad del medicamento de mantener en el paso del tiempo sus características originales dentro de las especificaciones establecidas.

Biodisponibilidad: todo lo que hemos revisado hasta ahora nos muestra los cuidados que deben ser seguidos para que cuando tomemos un medicamento, el fármaco llegue a nuestro organismo y ejerza su efecto. No obstante, es importante ahora que sepamos que nuestro organismo (vivo y en constante actividad) también provoca cambios en el fármaco que tomamos. La biodisponibilidad informa sobre esas relaciones. Todos los esfuerzos anteriores para garantizar la calidad tienen por objetivo promover que el medicamento esté lo más biodisponible posible, de modo que efectúe su acción en el organismo.

La biodisponibilidad es particular para cada tipo de fármaco y debe estar dentro de un intervalo definido y aceptable.⁽¹¹⁾

3.8 CONTROLES FARMACEUTICOS DE RUTINA

Las metodologías analíticas que se realizan en un departamento de control de calidad son muchas y variadas, debido al gran número de productos diferentes que se analizan y a las exigencias de cada producto.⁽⁹⁾

Algunas pruebas son específicas para algunos productos mientras que otros ensayos son más generales y se realizan para la mayoría de los productos. Algunos ensayos habituales en el control de calidad de los productos farmacéuticos son:

Aspecto: Se trata de realizar una descripción cualitativa sobre el producto, tanto si es materia prima como producto acabado o intermedio. Se comprueban distintas características del producto como pueden ser: apariencia (sólido, líquido, suspensión), color, forma, tamaño, entre otros.⁽⁹⁾

Identificación: Los ensayos de identificación deben establecer la identidad del producto analizado y ser capaces de discriminar entre compuestos parecidos o de estructura relacionada que pueden formar parte de la muestra. Este ensayo debe ser lo más específico posible. La falta de especificidad de un método de identificación puede ser resuelta mediante combinación de varios métodos.⁽⁹⁾

Ensayo de contenido: Consiste en una determinación cuantitativa del producto, para establecer su grado de pureza o bien para determinar el contenido de uno o más componentes.⁽⁹⁾

Sustancias relacionadas: Bajo este nombre se recogen posibles impurezas que puede contener una muestra, tanto derivadas de la degradación de algunos de los componentes de la muestra como del proceso de producción.

Propiedades físico-químicas: Las propiedades a determinar varían en función de la naturaleza del producto. En preparados líquidos pH, acidez, en sólidos tamaño de partícula, dureza, entre otros.⁽⁹⁾

Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación: Es una medida de homogeneidad del producto.⁽⁹⁾

3.9 FUNDAMENTOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO

3.9.1 Parámetros Farmacopéicos

Identificación⁽²²⁾

Por lo general, los espectros Ultravioleta y Visible de las sustancias no tienen un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy apropiados para realizar valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias, son útiles como medios adicionales de identificación.

Un procedimiento general para la realización de la prueba de Identificación es registrar y comparar los espectros obtenidos concomitantemente para la solución de prueba y la solución estándar, luego calcular los cocientes de absorptividad y/o absorbancia si estos criterios están incluidos en una monografía individual. A menos que se especifique algo diferente, las absorbancias indicadas para estos cálculos son aquellas medidas a la absorbancia máxima, aproximadamente a la longitud de onda especificada en la monografía individual. Cuando la absorbancia se deba medir aproximadamente

a la longitud de onda especificada en lugar de la máxima absorbancia, las abreviaturas (min) y (sh) se utilizan para indicar un mínimo y un hombro (shoulder), respectivamente, en un espectro de absorción. Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción Ultravioleta de la solución de prueba y de la Solución Estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda y los cocientes de absorción y/o absorbancia están dentro de los límites especificados.

Perdida por secado⁽²²⁾

Se define como pérdida por secado o pérdida por desecación, la cantidad de materia de cualquier naturaleza, que volatiliza en las condiciones específicas del análisis, presente en las materias primas de los principios activos. El procedimiento general es el siguiente: Mezclar y pesar con exactitud la sustancia a analizar y, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, realizar la determinación en 1 a 2 g. Tarar un frasco para pesada con tapón de cristal, de poca profundidad, que se haya secado durante 30 minutos en las mismas condiciones que deben emplearse en la determinación. Colocar la muestra a analizar en el frasco, volver a colocar el tapón y pesar con exactitud el frasco y el contenido. Colocar el frasco cargado en la cámara de secado, retirando el tapón y dejándolo también en la cámara. Secar la muestra de prueba a la temperatura y durante el tiempo especificado en la monografía. La temperatura especificada en la monografía debe considerarse comprendida en el intervalo de $\pm 2^\circ$ de la cifra especificada.

Al abrir la cámara, cerrar rápidamente el frasco, permitiendo que llegue a temperatura ambiente en un desecador antes de pesarlo. La diferencia entre el peso del producto y el peso resultante después de eliminar el agua es el contenido de humedad presente en la muestra.

Ensayo o Valoración por Ultravioleta⁽²²⁾

La valoración por espectrofotometría ultravioleta en una monografía significa que una solución de prueba y una solución estándar se examinan espectrofotométricamente, en celdas de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200 nm a 400 nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. En el caso de muchas sustancias farmacéuticas, las mediciones pueden hacerse con mayor exactitud y sensibilidad en las regiones ultravioleta y visible del espectro, que en las del Infrarrojo cercano e Infrarrojo. Cuando se observan soluciones en celdas de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10 µg de muestra por mL a menudo producen absorbancias entre 0.2 y 0.8 en la región Ultravioleta o Visible.

– Aparatos:

Existen instrumentos disponibles que se pueden utilizar en la región visible del espectro; en las regiones visibles y UV del espectro; en las regiones visibles, UV e IR cercano del espectro; y en las regiones IR del espectro. La elección del tipo de análisis espectrofotométrico y del instrumento a emplear dependerá de factores tales como la composición y cantidad de la muestra de prueba disponible, el grado de exactitud, sensibilidad y selectividad deseado y la manera en la que se manipula la muestra.

3.9.2 Parámetros Físicos No Farmacopéicos**Apariencia⁽⁵⁾**

Son todas aquellas características físicas de las formas farmacéuticas sólidas que determinan los requerimientos para la aceptabilidad de los mismos.

Desde el punto de vista de la Apariencia, las formas farmacéuticas pueden ser subdivididas en las siguientes categorías:

- Formas farmacéuticas con una unidad de dosificación fácil de manejar.
- Formas farmacéuticas que pueden ser manejados directamente.
- Unidad de dosificación en un contenedor inmediato: Formas farmacéuticas, que no pueden ser retiradas del contenedor sin modificar algunas de sus características.
- Multidosis en contenedor inmediato: Formas farmacéuticas que pueden ser extraídas extemporáneamente de una presentación multidosis.

Se basa en la comparación visual de una muestra con respecto al producto de referencia o estándar patrón, si se cuenta con él, sabiendo que ambos, tanto muestra como estándar, deben ser similares.

Color ⁽⁵⁾

El color es una característica visible de diferenciación impartida a algunas formas farmacéuticas por varios propósitos:

- Efecto estético: Hacer el producto más aceptable y atractivo.
- Facilitar la identificación y diferenciación del producto.
- Efecto de enmascaramiento: Enmascarar diferencias leves de la materia prima utilizada.

La comprobación del color de un producto consiste en una comparación visual, verificando que el color esté distribuido homogéneamente en toda la superficie visible y corresponda al color de un estándar de comparación.

Contenido neto ^(1,5)

El contenido neto se refiere a la cantidad de producto que contiene un envase y que adquiere el consumidor, y no debe incluir el peso del tipo de empaque que lo almacena. Contenido neto declarado se refiere a la cantidad (masa) de producto pre envasado declarado en la etiqueta del envase.

La determinación del contenido neto consiste en la diferencia existente entre el peso el empaque lleno, es decir con el producto que almacena, menos el peso del empaque vacío, para obtener el peso total del producto que contenía dicho empaque.

Por lo tanto este análisis comprende lo siguiente:

- Un control destructivo: Control que comprende la apertura o destrucción del envase que almacena el producto.
- Un control no destructivo: Acción en la verificación del contenido neto, que no implica la apertura o destrucción del envase.

3.10 CORRELACIÓN

Un diagrama de dispersión muestra la forma, la dirección y la fuerza de la relación entre dos variables cuantitativas. Las relaciones lineales son especialmente importantes, ya que una recta es una figura bastante común. Decimos que una relación lineal es fuerte si los puntos del diagrama de dispersión se sitúan cerca de la recta, y débil si los puntos se hallan muy esparcidos respecto de la recta.⁽⁶⁾ La correlación o coeficiente de Correlación de Karl Pearson mide la fuerza y la dirección de la asociación lineal entre dos variables cuantitativas X e Y . La correlación se simboliza con la letra r . Aunque se pueda calcular r para cualquier diagrama de dispersión, r solo mide la relación lineal.⁽⁶⁾ Y se calcula de mediante la fórmula⁽²⁾:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2 * \sum_{i=1}^n (Y - \bar{Y})^2}}$$

La correlación r siempre toma valores entre -1 y 1 . Valores de r cercanos a 0 indican una relación lineal muy débil. La fuerza de la relación lineal aumenta a medida que r se aleja de 0 y se acerca a 1 o a -1 . Los valores de r cercanos a -1 o a 1 indican que los puntos se hallan cercanos a una recta. Los valores extremos $r = -1$ o $r = 1$ solo se dan cuando existe una relación lineal perfecta y los puntos del diagrama de dispersión están exactamente sobre una recta.⁽⁶⁾

Si no hay correlación de ningún tipo entre dos variables, entonces tampoco habrá correlación lineal, por lo que $r = 0$. Sin embargo, el que ocurra $r = 0$ sólo nos dice que no hay correlación lineal, pero puede que la haya de otro tipo de correlación. El siguiente diagrama resume el análisis del coeficiente de correlación entre dos variables:⁽²⁶⁾

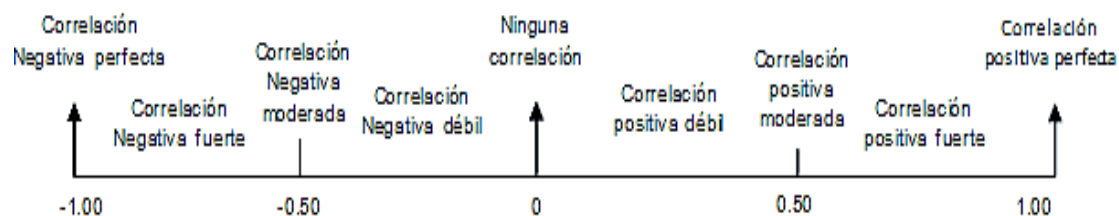


Figura N°3. Diagrama resumen del análisis del coeficiente de correlación entre dos variables.

Los diagramas de dispersión de la Figura N° 3 ilustran como los valores de r cercanos a 1 o a -1 corresponden a relaciones lineales fuertes. Para dejar más claro el significado de r , las desviaciones típicas de ambas variables en estos diagramas son iguales, y también son iguales las escalas en los ejes de las abscisas y de las ordenadas. No es fácil, en general, estimar el valor de r a partir de la observación del diagrama de dispersión. Ya que un cambio de escala puede engañar la vista, pero no modifica la correlación.⁽⁶⁾

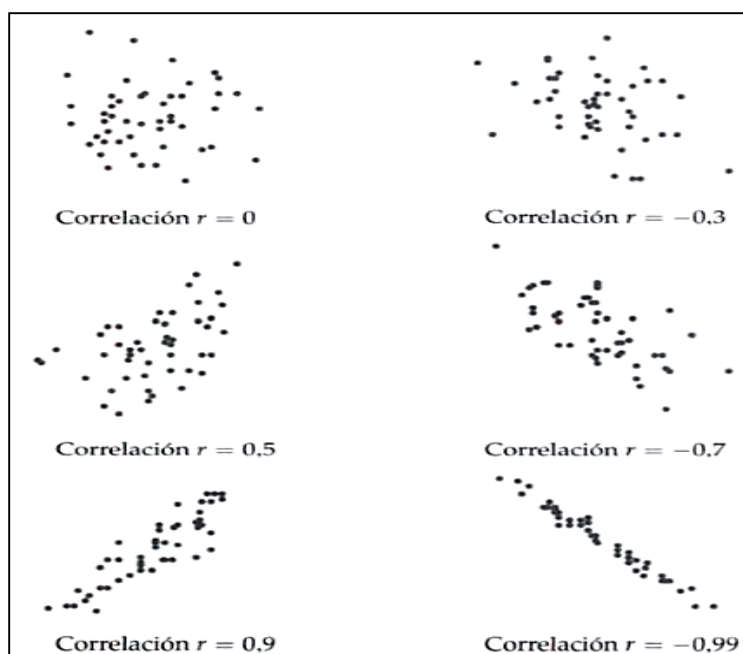


Figura N° 4. Diagrama correlación lineal entre dos variables.

Respecto a la Correlación Calidad fisicoquímica-Precio, algunos autores señalan que en una situación de equilibrio, debería observarse una correlación fuerte y positiva entre los precios y las calidades reales de los productos.⁽⁷⁾ En otras palabras, entre mayor es el precio, mayor es la calidad que debería tener el producto.

Coefficiente de determinación: El coeficiente de correlación de Pearson proporciona un valor que indica si la correlación existente entre dos variables es directa o indirecta, pero para realmente conocer cómo una variable varía con respecto a otra es necesario calcular el Coeficiente de Determinación r^2 que en términos más simples, r^2 indica el tanto por ciento ($r^2 \times 100$) de acuerdo, de área común o de variabilidad común entre ambas variables.⁽¹⁴⁾

Un Coeficiente de $r = 0.50$ indica un 25% de varianza común entre ambas variables ($0.50^2 \times 100 = 25\%$).⁽¹⁴⁾

$$\text{Coeficiente de Determinación} = r^2 \times 100$$

CAPITULO IV
DISEÑO
METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio

- **Experimental:** Porque se realizó el análisis de control de calidad fisicoquímico a los medicamentos Mebendazol y Doxiciclina para uso veterinario en la forma farmacéutica de polvo para suspensión oral, en las instalaciones del laboratorio de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- **Transversal:** La investigación se realizó analizando los medicamentos en un período determinado de tiempo.
- **Prospectivo:** Porque el estudio realizado puede servir de antecedente para futuras investigaciones relacionadas.

4.2 Investigación Bibliográfica

Se recopiló información de diferentes fuentes bibliográficas como libros, trabajos de graduación, manuales, entre otros, en los siguientes lugares:

- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Doctor Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Agronómicas de la Universidad de El Salvador.
- Internet.

4.3 Investigación de campo

El uso de medicamentos veterinarios, y concretamente aquellos del tipo antibiótico y antiparasitario, representa una práctica muy habitual en la cría de animales y la explotación del ganado. Estas prácticas agropecuarias muchas veces son el sustento en las actividades económicas de la población salvadoreña, especialmente en zonas rurales, como es el caso del municipio de San Martín, lugar donde se realizó el presente estudio, debido a que este sector posee varios establecimientos (agroservicios) dedicados a la comercialización de medicamentos de uso veterinario, ofreciendo al productor agropecuario distintas marcas y precios de un mismo principio activo, haciendo alusión que las marcas con precios más elevados, son de mayor calidad.

Inicialmente se hizo una investigación en los distintos agroservicios del municipio de San Martín para realizar el sondeo de marcas y precios. Para este fin se usó una encuesta mediante la cual se recolectó la siguiente información: Nombre del agroservicio (codificados con letras mayúsculas A, B, C etc. para mantener su anonimato), marcas y precios de los medicamentos seleccionados que distribuyen, marcas más comercializadas de cada medicamento en estudio; esta encuesta se realizó en los agroservicios a manera de formular a cada uno las mismas preguntas. (Ver Anexo N°1).

4.3.1. Universo

El universo está constituido por todos los medicamentos Antibióticos y Antiparasitarios de uso veterinario en la forma farmacéutica de polvo para suspensión oral que son comercializados en los agroservicios del municipio de San Martín, departamento de San Salvador.

4.3.2. Toma de Muestra

Puntual y dirigida a dos marcas de Mebendazol y Doxiciclina ambos en sobres de 10 gramos. Estos medicamentos fueron seleccionados por su alta demanda y uso frecuente en medicina veterinaria, además por poseer un amplio espectro ya que están destinados a tratar enfermedades comunes en los animales como las producidas por parásitos y las infecciones.

Por lo que la toma de muestra se realizó en el agroservicio que mediante un sondeo realizado previamente ofreció ambos medicamentos, a los precios más bajos, en la forma farmacéutica de polvo para suspensión. Seleccionando para cada uno de los productos, dos de las marcas ahí comercializadas escogiendo una de alto costo y la otra de bajo costo (Ver Anexo N° 2) suponiendo que la marca de alto costo tiene una mayor calidad comparada con la marca de bajo costo. También se consideró que las muestras de las marcas seleccionadas tuvieran el mismo número de lote.

Una vez seleccionado el agroservicio, se adquirieron 40 sobres del mismo lote de cada marca seleccionada, una de alto costo y la otra de bajo costo, para cada principio activo (Ver Anexo N° 2), para realizar el análisis del control de calidad fisicoquímico de los medicamentos, según lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad (RTCA 11.03.47:07)⁽¹⁷⁾.

De los 40 sobres, 20 sobres se tomaron como muestras para los análisis y 20 sobres restantes sirvieron como muestras de retención.

Debido a que el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines (RTCA 65.05.51:08)⁽¹⁶⁾ no recomienda ni detalla como realizar el análisis de control de calidad de los medicamentos de uso veterinario y la cantidad de muestras a tomar, dejando esto a criterio de la autoridad competente en cada uno de los países Centroamericanos, dicho reglamento solo recomienda la literatura a consultar para la implementación de las metodologías analíticas, especificaciones de inocuidad, control y calidad de los medicamentos veterinarios y productos afines, es por ello que se utilizó el RTCA 11.03.47:07 verificación de la calidad para medicamentos de uso humano, porque en síntesis son las mismas formas farmacéuticas y principios activos los usados tanto en humanos como en animales, y además que El Salvador no cuenta con una normativa o reglamentos para el control de calidad de los medicamentos de uso veterinario.

Las muestras de los medicamentos seleccionados se codificaron alfanuméricamente como se muestra en la Tabla N°5.

Tabla N°5: Codificación de las muestras de Mebendazol y Doxiciclina.

Principio activo	Codificación	Precio
Doxiciclina	D ₁	Bajo
	D ₂	Alto
Mebendazol	M ₁	Bajo
	M ₂	Alto

Por otro lado, se utilizó diferentes tablas para la recolección de datos con el objetivo de facilitar la interpretación de los resultados y su posterior análisis. (Ver Anexo N° 2 y N° 11).

4.4 Requisitos para el cumplimiento del etiquetado en los medicamentos seleccionados

Para Verificar que las muestras de los medicamentos seleccionados cumplen con los requisitos de etiquetado se tomó como referencia los criterios para el etiquetado estipulados en el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro y Control (RTCA 65.05.51:08).⁽¹⁶⁾

Dicho reglamento establece que todo medicamento veterinario o producto afín que se fabrique, manipule, almacene, fraccione o distribuye debe contener su respectiva etiqueta en idioma español y cumplir con lo siguiente:

Tener un tamaño de letra legible a simple vista (no menor a 1,5 mm) y llevar claramente impresa la siguiente información en nomenclatura internacionalmente aceptada, expresando las unidades de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades y Medidas:

- Nombre del producto.
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración o aplicación.
- Principios activos / agente biológico y su concentración.
- Contenido neto.
- Nombre y país del Laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por.....para.....).
- Número de lote, fecha de fabricación y fecha de expiración, expresado en mm/aa (mes/año).
- Requisitos para el almacenamiento y conservación.

- Número de registro sanitario, puede ser impreso en el estuche (caja) si la contiene.
- La frase “Venta bajo receta médica” (Para medicamentos controlados).
- La frase “uso veterinario” o el destacado de la especie animal(es) a que se destina.

4.5 Parte experimental

4.5.1 Metodologías del análisis fisicoquímico para las muestras de los medicamentos Doxiciclina y Mebendazol

Se utilizó como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30 (USP 30) versión en español. También se utilizó libros de referencia como Clarke's Analysis of Drugs and Poisons third edition, en el caso del parámetro de la identificación de principios activos en ambos medicamentos, debido a que la USP establece para estos análisis una metodología en Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), y debido a los costos de ese tipo de análisis y principalmente a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia no posee este equipo, se utilizó el método recomendado en Clarke's. Para evaluar los parámetros físicos no farmacopéicos como la identificación, el color, y contenido neto, se utilizó como bibliografía de referencia el Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.

En la tabla N°6 se detallan las referencias del método y de las especificaciones empleadas para la evaluación de la calidad fisicoquímica de los medicamentos Doxiciclina y Mebendazol para uso veterinario.

Tabla N°6: Resumen de las referencias del método y de las especificaciones empleadas para la Evaluación de la Calidad Fisicoquímica.

Prueba	Referencia del Método	Referencia de Especificación
Identificación de Principio Activo	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material
Perdida por Secado	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30
Valoración de Principio Activo	Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30
Apariencia	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.
Color	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.
Contenido Neto	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.

4.5.1.1 Metodologías del análisis fisicoquímico para Doxiciclina en polvo para suspensión oral

PARÁMETROS FARMACOPEICOS

A. Identificación de Doxiciclina⁽¹³⁾

Para la identificación de Doxiciclina, se utilizó el método de espectrofotometría Ultravioleta, para lo cual se emplearon la longitud de

onda y medio de dilución establecidos en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons third edition. (Ver Anexo N° 5)

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

Preparación de la solución estándar

1. Pesar en balanza analítica exactamente 10.8 mg de Doxiciclina HCL (equivalente a 10 mg de Doxiciclina base), verificar que la balanza este limpia y calibrada. Hacer los cálculos necesarios para la compensación de peso real de estándar, en caso de que este no tenga un 100% de pureza.
2. Transferir la cantidad de estándar pesado en el paso anterior a un balón volumétrico de 100.0 mL identificado adecuadamente. Agregar 60.0 mL de HCL 0.1 N y agitar mecánicamente hasta disolución completa del principio activo. Aforar con HCL 0.1 N y homogenizar.
3. Transferir con una pipeta volumétrica una alícuota de 10.0 mL de esta solución a un balón volumétrico de 50.0 mL (debidamente identificado), aforar con HCL 0.1 N y luego homogenizar la solución obteniendo una concentración final de Doxiciclina base de 20 µg/mL.

Esquema de dilución para el estándar de Doxiciclina: Ver anexo N° 10

Preparación de la muestra

1. A partir de lo que rotula la muestra, pesar exactamente en balanza analítica, siempre verificando que la balanza este limpia y calibrada, una porción de la muestra equivalente a 100.0 mg de Doxiciclina base.

2. Transferir la cantidad de muestra pesada a un balón volumétrico de 100.0 mL identificado adecuadamente, agregar 60.0 mL de HCL 0.1 N y agitar con agitador magnético por 30 minutos. Aforar con HCL 0.1 N y homogenizar la solución.
3. Transferir con pipeta volumétrica, una alícuota de 2.0 mL a un balón volumétrico de 100.0 mL y aforar con HCL 0.1 N. Homogenizar la solución hasta obtener una concentración final de Doxiciclina base de 20 µg/mL.

Esquema de dilución para la muestra de Doxiciclina: Ver anexo N° 10

4. Determinar las absorbancias de la solución muestra y de la solución estándar en celdas de 1.0 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia a 346.0 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando HCL 0.1 N como blanco para ajustar a cero unidades de absorbancia el instrumento.
Especificación: Los requisitos se cumplen si al comparar los espectros de absorción Ultravioleta de la solución muestra y la solución estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.

B. Perdida por secado⁽²²⁾

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Colocar una cápsula de porcelana, limpia y seca, en una estufa por 4 horas a una temperatura de 105°C.
2. Retirar la cápsula de la estufa y dejarla enfriar en un desecador por 30 minutos.
3. Retirar la cápsula del desecador y pesar en balanza analítica (X_1).
4. Pesar 1.0 g de muestra en balanza analítica en la cápsula tarada (X_2).
5. Colocar la cápsula más muestra en la estufa durante 4 horas a una temperatura de 105°C.

6. Retirar la cápsula más muestra de la estufa y colocar en un desecador con gel sílice durante 30 minutos.
7. Retirar la cápsula del desecador, y pesar nuevamente la cápsula más muestra en balanza analítica (X_3).

Especificación: cumple con los requerimientos si la muestra no pierde más de 0.25 % de su peso después de realizada la prueba.

(Ver Perdida por Secado en Anexo N° 7)

Cálculo para la determinación de pérdida por secado en la muestra de Doxiciclina:

X_1 = Peso en gramos de cápsula vacía.

X_2 = Peso en gramos de cápsula + muestra inicial sin secar.

X_3 = Peso en gramos de cápsula + muestra después de secar.

$X_4 = X_2 - X_1$. Peso de muestra inicial en gramos antes de secar.

$X_5 = X_3 - X_1$. Peso de muestra en gramos después de secar.

$X_6 = X_4 - X_5$. Peso de pérdida en gramos.

Porcentaje de la pérdida por secado (X_7) =
$$\frac{X_4}{100 \text{ g}} \longrightarrow \frac{X_6}{X_7}$$

C. Valoración de Doxiciclina⁽¹³⁾

Para la Valoración de Doxiciclina, la Farmacopea de los Estados Unidos edición 30 en español, establece un método por HPLC, y debido a los costos de ese tipo de análisis y principalmente a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia no posee este equipo, se utilizará como método alternativo el recomendado en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons third edition. (Ver Anexo N° 5)

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

Procedimiento

1. Preparar una solución Estándar de Doxiciclina de 20.0 µg/mL y una solución muestra de Doxiciclina de 20.0 µg/mL tal como se indica en la identificación de Doxiciclina.

Esquema de dilución teórico para estándar y muestra de Doxiciclina: Ver anexo N° 10

2. Determinar las absorbancias de la solución muestra y de la solución estándar en celdas de 1.0 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia a 346.0 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando HCL 0.1 N como blanco para ajustar a cero unidades de absorbancia el instrumento.
3. Calcular el Porcentaje sobre lo rotulado del principio activo, haciendo uso de las absorbancias obtenidas para la muestra y el estándar por medio de la Ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{A_{mx} \cdot [Cst]}{A_{st}} \times FD_{mx}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar.

A_{st} = Absorbancia de Estándar.

FD_{mx} = Factor de dilución de muestra.

Gramos de principio activo por unidad de dosis

Peso de muestra en gramos \longrightarrow gramos de Doxiciclina encontradas
 Dosis rotulada de Doxiciclina \longrightarrow X

X = gramos de Doxiciclina por unidad de dosis.

Porcentaje sobre lo rotulado

Gramos de Doxiciclina rotulado por unidad de dosis \longrightarrow 100.0 %

X gramos de Doxiciclina encontrados por unidad de dosis \longrightarrow Y%

$Y = \% \text{ de Doxiciclina por unidad de dosis sobre lo rotulado.}$

PARÁMETROS FÍSICOS NO FARMACÓPEICOS

D. Apariencia⁽⁵⁾

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 contenedores de la muestra a analizar.
2. Abrir el contenedor y extender el polvo sobre un vidrio de reloj.
3. Observar detalladamente el polvo con la ayuda de un lente de aumento.

Especificación: el polvo debe verse uniforme y homogéneamente distribuido en la superficie del vidrio.

E. Color⁽⁵⁾

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 contenedores de la muestra a analizar.
2. Abrir el contenedor y extender el polvo un vidrio de reloj.
3. Observar detalladamente el color del polvo con un lente de aumento.

Especificación: El color debe estar distribuido homogéneamente sobre toda la superficie del polvo.

F. Contenido^(1,5)

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 contenedores de la muestra a analizar.
2. Pesar cada contenedor lleno.

3. Vaciar el contenido de cada contenedor y limpiarlo adecuadamente.

4. Pesar cada contenedor vacío.

Especificaciones: el contenido no debe ser menor de lo rotulado, no más de dos contenedores pueden exceder por más del 10% este valor y ninguno puede exceder por más del 15%.

Contenido neto (CN) = contenedor lleno - contenedor vacío

Límite mínimo permitido = Rotulado.

Límite máximo permitido = Rotulado+10%.

4.5.1.2 Metodologías del análisis fisicoquímico para Mebendazol en polvo para suspensión oral

PARÁMETROS FARMACOPÉICOS

A. Identificación de Mebendazol₍₁₃₎

Para la identificación de Mebendazol, se utilizó el método de espectrofotometría Ultravioleta, para lo cual se emplearon la longitud de onda y medio de dilución establecidos en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons third edition. (Ver Anexo N° 6)

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

Preparación del Estándar de Mebendazol

1. Pesar exactamente en balanza analítica 10.0 mg de Mebendazol estándar de referencia, verificar que la balanza este limpia y calibrada. Hacer los cálculos necesarios para la compensación de peso real del estándar, en caso de que este no tenga un 100% de pureza.

2. Transferir la cantidad de estándar pesado en el paso anterior, a un balón volumétrico de 100.0 mL identificado adecuadamente. Agregar 40.0 mL de Ácido fórmico al 96% agitar hasta que el sólido se haya disuelto, diluir con alcohol isopropílico a volumen y homogenizar.
3. De la solución anterior transferir, con pipeta volumétrica, una alícuota de 5.0 mL a un segundo balón volumétrico de 100.0 mL, llevar a volumen con alcohol isopropílico y finalmente homogenizar la solución. Esta es la solución estándar y tiene una concentración conocida de 5.0 $\mu\text{g/mL}$ de Mebendazol.

Esquema de dilución para el estándar de Mebendazol: Ver anexo N° 10

Preparación de la muestra

1. Pesar exactamente en balanza analítica, siempre verificando que la balanza este limpia y calibrada, una porción del polvo de la muestra bajo análisis, equivalente a 1000.0 mg de Mebendazol.
2. Transferir a un balón volumétrico de 100.0 mL, la cantidad de muestra pesada en el paso anterior, diluir a volumen con Ácido fórmico al 96% y homogenizar.
3. Transferir una alícuota de 1.0 mL de esta mezcla, exactamente medida con una pipeta volumétrica, a un segundo balón volumétrico de 100.0 mL, añadir unos 40.0 mL de Ácido fórmico al 96% y agitar mecánicamente, aforar con alcohol isopropílico y homogenizar.
4. Filtrar descartando los primeros 10.0 mL de esta solución; transferir con pipeta volumétrica una alícuota de 5.0 mL a un balón volumétrico de 100.0 mL, llevar a volumen con alcohol isopropílico y finalmente homogenizar.

Esta es la solución muestra y tiene una concentración estimada en 5.0 $\mu\text{g/mL}$ de Mebendazol.

Esquema de dilución para la muestra de Mebendazol: Ver anexo N° 10

5. Determinar las absorbancias de la solución muestra y de la solución estándar en celdas de 1.0 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia a 309.0 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando alcohol isopropílico como blanco para ajustar a cero unidades de absorbancia el instrumento.

Especificación: Los requisitos se cumplen si al comparar los espectros de absorción Ultravioleta de la solución muestra y la solución estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda.

B. Perdida por secado⁽²²⁾

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Colocar una cápsula de porcelana, limpia y seca, en una estufa por 4 horas a una temperatura de 105°C.
2. Retirar la cápsula de la estufa y dejarla enfriar en un desecador por 30 minutos.
3. Retirar la cápsula del desecador y pesar en balanza analítica (X_1).
4. Pesar 1.0 g de muestra en balanza analítica en la cápsula tarada (X_2).
5. Colocar la cápsula más muestra en la estufa durante 4 horas a una temperatura de 105°C.
6. Retirar la cápsula más muestra de la estufa y colocar en un desecador con gel sílice durante 30 minutos.
7. Retirar la cápsula del desecador, y pesar nuevamente la cápsula más muestra en balanza analítica (X_3).

Especificación: cumple con los requerimientos si la muestra no pierde más de 0.25 % de su peso después de realizada la prueba.

(Ver Perdida por Secado en Anexo N° 7)

Cálculo para la determinación de la pérdida por secado en la muestra de Mebendazol:

X_1 = Peso en gramos de cápsula vacía.

X_2 = Peso en gramos de cápsula + muestra inicial sin secar.

X_3 = Peso en gramos de cápsula + muestra después de secar.

$X_4 = X_2 - X_1$. Peso de muestra inicial en gramos antes de secar.

$X_5 = X_3 - X_1$. Peso de muestra en gramos después de secar.

$X_6 = X_4 - X_5$. Peso de perdida en gramos.

Porcentaje de la pérdida por secado (X_7) = $\frac{X_4}{100 \text{ g}} \longrightarrow \frac{X_6}{X_7}$

C. Valoración de Mebendazol⁽¹³⁾

Para la Valoración de Mebendazol, la Farmacopea de los Estados Unidos edición 30 en español, establece un método por HPLC, y debido a los costos de ese tipo de análisis y principalmente a que el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia no posee este equipo, se utilizará como método alternativo el recomendado en Clarke's Analysis of Drugs and Poisons third edition. (Ver Anexo N° 6)

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

Procedimiento

1. Preparar una solución Estándar de Mebendazol de 5.0 µg/mL y una solución muestra de Mebendazol de 5.0 µg/mL tal como se indica en la identificación de Mebendazol.

Esquema de dilución teórico para estándar y muestra de Mebendazol: Ver anexo N° 10

2. Determinar las absorbancias de la solución muestra y de la solución estándar en celdas de 1.0 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia a 309.0 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando alcohol isopropílico como blanco para ajustar a cero unidades de absorbancia el instrumento.
3. Calcular el Porcentaje sobre lo rotulado del principio activo, haciendo uso de las absorbancias obtenidas para la muestra y el estándar por medio de la Ley de Beer y tomando en cuenta el factor de dilución de la muestra.

$$\text{Cantidad de principio activo} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}} \times FD_{mx}$$

Donde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar.

A_{st} = Absorbancia de Estándar.

FD_{mx} = Factor de dilución de muestra.

Gramos de principio activo por unidad de dosis:

Peso de muestra en gramos \longrightarrow gramos de Mebendazol encontrados

Dosis rotulada de Mebendazol \longrightarrow X

X = gramos de Mebendazol por unidad de dosis.

Porcentaje sobre lo rotulado:

Gramos de Mebendazol rotulado por unidad de dosis \longrightarrow 100.0 %

X gramos de Mebendazol encontrados por unidad de dosis \longrightarrow Y%

$Y = \% \text{ de Mebendazol sobre lo rotulado.}$

PARÁMETROS FÍSICOS NO FARMACÓPEICOS

D. Apariencia⁽⁵⁾

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 contenedores de la muestra a analizar.
2. Abrir el contenedor y extender el polvo sobre un vidrio de reloj.
3. Observar detalladamente el polvo con la ayuda de un lente de aumento.

Especificación: el polvo debe verse uniforme y homogéneamente distribuido en la superficie del vidrio.

E. Color⁽⁵⁾

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 contenedores de la muestra a analizar.
2. Abrir el contenedor y extender el polvo un vidrio de reloj.
3. Observar detalladamente el color del polvo con un lente de aumento.

Especificación: El color debe estar distribuido homogéneamente sobre toda la superficie del polvo.

F. Contenido^(1,5)

Reactivos, Materiales y Equipo: ver Anexo N° 8

1. Seleccionar 20 contenedores de la muestra a analizar.
2. Pesar cada contenedor lleno.

3. Vaciar el contenido de cada contenedor y limpiarlo adecuadamente.
4. Pesar cada contenedor vacío.

Especificaciones: el contenido no debe ser menor de lo rotulado, no más de dos contenedores pueden exceder por más del 10% este valor y ninguno puede exceder por más del 15%.

Contenido neto (CN) = contenedor lleno - contenedor vacío

Limite mínimo permitido = Rotulado.

Limite máximo permitido = Rotulado+10%.

4.6 Determinación de la Correlación entre el precio y la Calidad Fisicoquímica

Para establecer y cuantificar la relación existente entre el precio y la Calidad fisicoquímica de los sobres de Doxiciclina y Mebendazol, ambos en polvo para suspensión y de uso veterinario, se hizo uso del Coeficiente de Correlación de Pearson, este determina si los cambios en una de las variables influyen en los cambios de la otra, y se define como:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})^2 * \sum_{i=1}^n (Y - \bar{Y})^2}}$$

El Coeficiente de Correlación de Pearson proporciona un valor que indica si la correlación existente entre dos variables es directa o indirecta, pero para realmente conocer como una variable varía con respecto a otra es necesario calcular el Coeficiente de Determinación r^2 que en términos más simples, r^2 indica el tanto por ciento ($r^2 \times 100$) de acuerdo, de área común o de variabilidad común entre ambas variables. Un Coeficiente de $r = 0.50$ indica un 25% de varianza común entre ambas variables ($0.50^2 \times 100 = 25\%$).

Coeficiente de Determinación = $r^2 \times 100$

En el caso de que una de las dos variables no varíe con respecto a la otra (es decir que son independientes) el Coeficiente de Correlación de Pearson da un valor indefinido. Una manera de explicar este resultado es haciendo uso de la Covarianza, que es una medida de cómo varían juntas, o covarían, dos variables aleatorias. La covarianza puede ser positiva, negativa o cero y se define como:

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n}$$

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION
DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

A continuación se expone el cumplimiento de los objetivos planteados al inicio del estudio y la correspondiente discusión de los resultados obtenidos, incluyendo el análisis del Coeficiente de Correlación para establecer numéricamente la relación existente entre el Precio y la Calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados.

Para realizar el sondeo de marcas y precios se visitaron 10 agroservicios del total de agroservicios existentes en el Municipio de San Martín, donde se encontraron agroservicios con más de una sucursal en el municipio, para este caso particular se decidió incluir en el sondeo solamente una sucursal seleccionada aleatoriamente. Al encargado del agroservicio se le manifestó que se estaba realizando un sondeo de marcas y precios de los principios activos seleccionados ahí comercializados con fines académicos y se le realizó las preguntas de la encuesta (Ver Anexo N°1). Sin embargo, algunos de ellos mostraron temor o apatía al brindar la información.

Durante el sondeo se encontró que no en todos los establecimientos visitados se disponía de los medicamentos en estudio, ya que algunos solo tenían uno de los dos medicamentos, o si disponían de ambos, no tenían más de una marca de cada uno de los principios activos y el objetivo de este estudio era obtener ambos medicamentos en el mismo agroservicio con dos marcas de cada uno. También existió variación de precios entre agroservicios para determinadas marcas. Sin embargo, de los 10 agroservicios visitados se encontraron un total de 3 agroservicios que si reunían los requisitos planteados para realizar la toma de muestra, pero esta se realizó en el agroservicio que ofrecía por cada marca de medicamentos una diferencia significativa en sus precios y que eran mas baratas que en los otros dos agroservicios.

En la Tabla N°7 se observa que los medicamentos sondeados en los 10 agroservicios presentaron una variación considerable de precios entre las diferentes marcas.

Tabla N°7: Resumen de precios de los sobres de Doxiciclina y Mebendazol obtenidos mediante el sondeo realizado a 10 agroservicios del municipio de San Martín.

Identificación de agroservicios	Marcas de Doxiciclina				Marcas de Mebendazol				
	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
A	-----	-----	-----	-----	\$1.25	\$1.40	-----	\$1.70	-----
B	\$1.40	-----	\$1.95	-----	-----	-----	\$1.60	-----	-----
C	-----	-----	-----	\$2.25	-----	-----	\$1.60	-----	-----
D*	-----	\$1.75	-----	-----	-----	\$1.45	-----	-----	\$1.85
E	-----	-----	-----	-----	\$1.30	-----	-----	\$1.70	-----
F	\$1.50	-----	\$1.95	\$2.25	\$1.25	-----	\$1.65	-----	\$1.80
G	-----	\$1.75	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H	\$1.55	-----	\$1.95	-----	-----	\$1.45	-----	\$1.75	-----
I	-----	-----	\$2.00	-----	-----	-----	-----	-----	-----
J	\$1.50	\$1.70	-----	-----	\$1.25	\$1.40	-----	-----	\$1.80

*Agroservicio D: Tres Sucursales; Se seleccionaron las marcas que aparecen en los cuadros sombreados de color verde en el agroservicio F.

Luego de realizar el sondeo de marcas y precios, así como también analizar los resultados de la recolección de datos en la Tabla N°7, se obtuvieron las dos marcas a analizar para cada uno de los medicamentos así como el agroservicio donde se adquirieron, por lo que se procedió a la toma de muestra puntual y dirigida en el agroservicio (Agroservicio F) que ofreció ambos medicamentos al precio más bajo en comparación del resto de los agroservicios, asimismo que tuviera a disposición 40 sobres con el mismo número de lote para cada marca seleccionada y que las dos marcas se diferenciaron entre sí por poseer un precio alto y la otra un precio bajo, esto con el objetivo de establecer si existe correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de los medicamentos analizados.

De acuerdo a lo anterior, en el Agroservicio F las marcas seleccionadas para Doxiciclina fueron: Marca 1 (\$1.50) y Marca 2 (\$2.25); para Mebendazol fueron: Marca 1 (\$1.25) y Marca 2 (\$1.80). Por lo tanto, de aquí en adelante las marcas seleccionadas son identificadas como se indica en la tabla N°8:

Tabla N°8: Precio y Codificación alfanumérica de las marcas seleccionadas para el estudio.

Identificación Marca	Doxiciclina		Mebendazol	
	Precio (\$)	Identificación	Precio (\$)	Identificación
Marca 1	1.50	D ₁	1.25	M ₁
Marca 2	2.25	D ₂	1.80	M ₂

El RTCA (11.03.47:07) Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad₍₁₇₎ establece un total de 40 sobres para el análisis cuando los polvos o granulados poseen una concentración menor a 150 gramos. Y como en este caso, tanto la Doxiciclina como el Mebendazol estaban disponibles en la presentación de sobres por 10 gramos, se adquirieron un total de 40 sobres de un mismo número de lote para cada una de las marcas de cada principio activo y así poder determinar la calidad fisicoquímica de dichos medicamentos. De estos 40 sobres, 20 se tomaron como muestras para realizar los análisis y 20 sobres como muestras de retención.

5.1 Requisitos para el cumplimiento del etiquetado en los medicamentos seleccionados

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la verificación del etiquetado en cada una de las marcas de Doxiciclina y Mebendazol seleccionadas.

Como referencia se tomó los criterios para el etiquetado estipulados en el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro y Control (RTCA 65.05.51:08).⁽¹⁶⁾

Tabla N°9: Resultados obtenidos en la verificación de los requisitos de etiquetado en cada una de las marcas seleccionadas.

Requisitos del Etiquetado	Doxiciclina		Mebendazol	
	Marca 1	Marca 2	Marca 1	Marca 2
Nombre del producto.	Si	Si	Si	Si
Forma farmacéutica.	Si	Si	Si	No
Vía de administración o aplicación.	Si	Si	Si	Si
Principios activos / agente biológico y su concentración.	Si	Si	Si	Si
Contenido neto.	Si	Si	Si	Si
Nombre y país del Laboratorio fabricante.	Si	Si	Si	Si
Número de lote	Si	Si	Si	Si
Fecha de fabricación	Si	Si	Si	Si
Fecha de expiración, expresado en mes/año	Si	Si	Si	Si
Requisitos para el almacenamiento y conservación	Si	Si	Si	Si
Número de registro sanitario	No	Si	No	Si
La frase "uso veterinario" o el destacado de la especie animal(es) a que se destina	Si	Si	Si	Si

Del total de muestras adquiridas de Doxiciclina, se encontró que la marca D₂ cumplía con todos y cada uno de los requisitos de etiquetado, mientras que la marca D₁ cumplió con la mayoría de requerimientos a excepción del número de registro sanitario, por lo que se puede concluir que para el criterio de etiquetado la marca de alto costo Si Cumple con todos los requerimientos establecidos en el RTCA 65.05.51:08.⁽¹⁶⁾

En cambio la marca de bajo costo, al no poseer número de registro sanitario, siendo este un parámetro crítico y de referencia para asegurar la calidad de los medicamentos, se puede concluir que No cumple el criterio de etiquetado.

Del total de muestras adquiridas de Mebendazol, se encontró que la marca M₁ cumple con la mayoría de los requisitos de etiquetado a excepción del número de registro sanitario, mientras que la marca M₂ también cumplió con la mayoría de requerimientos a excepción de la colocación de la forma farmacéutica en la etiqueta del producto; por lo que se puede concluir que para el criterio de etiquetado la marca de mayor precio Si Cumple con todos los requerimientos establecidos en el RTCA 65.05.51:08.⁽¹⁶⁾ Las muestras de la marca M₂ Si Cumplen con el criterio de etiquetado, por cumplir con la mayoría de requisitos establecidos en el RTCA 65.05.51:08.⁽¹⁶⁾ aunque no posean la forma farmacéutica en la etiqueta, y al ser este un parámetro que queda implícito al observar el producto y además porque no es un requerimiento crítico para el etiquetado del medicamento, se acepta el cumplimiento de dicho parámetro.

5.2 Determinación de la Calidad fisicoquímica a través de los parámetros farmacopéicos y físicos no farmacopéicos en las muestras de los medicamentos Doxiciclina y Mebendazol.

5.2.1 Resultados y cálculos del análisis fisicoquímico de Doxiciclina

a. Identificación de Doxiciclina

Para la realización de esta prueba se empleó el medio de dilución indicado en Clarke's Analisis of Drugs and Poisons third edition. El espectro Ultravioleta de las muestras fue comparado contra el del Estándar correspondiente para corroborar la identidad del principio activo en las muestras. (Ver Anexo N° 12)

En las Figuras N°16 y N°17 del Anexo N°12, se observa que los espectros de cada una de las muestras (D₁ y D₂) coinciden con el espectro del estándar de Doxiciclina; presentando un máximo de absorción a 346 nm aproximadamente como se indica en la referencia bibliográfica utilizada⁽¹³⁾, por lo tanto, se puede concluir que el principio activo presente en las muestras D₁ y D₂ analizadas es efectivamente Doxiciclina y cumplen con este parámetro.

b. Perdida por secado

A continuación se presentan los cálculos necesarios para encontrar el porcentaje de la pérdida por secado en las muestras analizadas.

Ejemplo del cálculo para la determinación de la pérdida por secado para la muestra de Doxiciclina de bajo costo (D₁):

$$X_1 = \text{Peso de cápsula vacía (g)} = 45.7957 \text{ gramos}$$

$$X_2 = \text{Peso de cápsula + muestra inicial sin secar (g)} = 46.7957 \text{ gramos}$$

$$X_3 = \text{Peso de cápsula + muestra después de secar (g)} = 46.7753 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de muestra inicial en gramos antes de secar (X}_4\text{)} = X_2 - X_1$$

$$X_4 = 46.7957 \text{ g} - 45.7957 \text{ g}$$

$$X_4 = 1.0 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de muestra en gramos después de secar (X}_5\text{)} = X_3 - X_1$$

$$X_5 = 46.7753 \text{ g} - 45.7957 \text{ g}$$

$$X_5 = 0.9796 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de pérdida en gramos (X}_6\text{)} = X_4 - X_5$$

$$X_6 = 1.0 \text{ g} - 0.9796 \text{ g}$$

$$X_6 = 0.0204 \text{ g}$$

% de la pérdida por secado $\equiv X_7$ en gramos

$$X_4 \longrightarrow X_6$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$$1.0 \text{ g} \longrightarrow 0.0204\text{g}$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$X_7 = 2.04$ % pérdida por secado para la muestra D_1 de Doxiciclina.

Ejemplo del cálculo para la determinación de la pérdida por secado para la muestra de Doxiciclina de alto costo (D_2):

$$X_1 = \text{Peso de cápsula vacía (g)} = 48.0242 \text{ gramos}$$

$$X_2 = \text{Peso de cápsula + muestra inicial sin secar (g)} = 49.0242 \text{ gramos}$$

$$X_3 = \text{Peso de cápsula + muestra después de secar (g)} = 49.0231 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de muestra inicial en gramos antes de secar (X}_4\text{)} = X_2 - X_1$$

$$X_4 = 49.0242 \text{ g} - 48.0242 \text{ g}$$

$$X_4 = 1.0 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de muestra en gramos después de secar (X}_5\text{)} = X_3 - X_1$$

$$X_5 = 49.0231 \text{ g} - 48.0242 \text{ g}$$

$$X_5 = 0.9989 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de perdida en gramos (X}_6\text{)} = X_4 - X_5$$

$$X_6 = 1.0 \text{ g} - 0.9989 \text{ g}$$

$$X_6 = 0.0011\text{g}$$

% de la pérdida por secado $\equiv X_7$ en gramos

$$X_4 \longrightarrow X_6$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$$1.0 \text{ g} \longrightarrow 0.0011 \text{ g}$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$X_7 = 0.11 \%$ pérdida por secado para la muestra D_2 de Doxiciclina.

Tabla Nº 10: Resultados obtenidos en la prueba de Perdida por Secado para las Muestras de Doxiciclina.

Identificación de la Mx	Peso de capsula + Mx (X_2)	Peso Mx	Peso de capsula + Mx después de secar (X_3)	Peso Mx después de secar (X_5)	% Perdida por Secado
D_1	46.7957 g	1.0 g	46.7753 gramos	0.9796 g	2.04 %
D_2	49.0242 g	1.0 g	49.0231 gramos	0.9989 g	0.11 %

De acuerdo al resultado obtenido para la muestra D_1 , el cual fue de 2.04% se puede concluir que No cumple con el criterio de pérdida por secado, porque la muestra pierde mas de 0.25% de su peso inicial después de realizada la prueba. Por otro lado, en base al resultado obtenido para la muestra D_2 , el cual fue de 0.11% donde la muestra no pierde mas de 0.25% de su peso inicial después de realizada la prueba, se puede concluir que Si cumple con el criterio de pérdida por secado.

c. Valoración de Doxiciclina

A continuación, se presentan los cálculos de compensación del estándar empleado y un ejemplo del cálculo realizado para calcular el Contenido de Doxiciclina en la muestra D_1 , además se enlistan los resultados obtenidos para la muestra D_2 . Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada

repetición como D₁₋₁, D₁₋₂, D₂₋₁ y D₂₋₂; para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo de la muestra D₁) a partir de cada una de sus dos repeticiones (D₁₋₁, D₁₋₂) se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las dos repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

Cálculos generales utilizados para la realización de los cálculos en las dos muestras

Preparación del Estándar de Doxiciclina (20.0 µg/mL):

Pureza de estándar = 97.5%

Cantidad de estándar a pesar = 10.8 mg = 0.0108 g de estándar de Doxiciclina.

$$\begin{array}{l} 97.5 \text{ g Doxiciclina HCl} \longrightarrow 100.0 \text{ g de Estándar} \\ 0.0108 \text{ g de Doxiciclina HCl} \longrightarrow X \text{ g de Estándar} \end{array}$$

X= 0.0111 g cantidad real a pesar de estándar al 97.5 % de pureza.

Esquema de Dilución estándar de Doxiciclina: Ver Anexo N°10.

Tabla N° 11: Resultados de las lecturas de Absorbancia de la Solución Estándar y Soluciones Muestras de Doxiciclina.

Identificación de la muestra	*Peso real Muestra (g)	Factor de Dilución de la Muestra	Concentración estándar	Absorbancia estándar	Absorbancia muestra
D ₁₋₁	1.00	5,000	20 µg/mL	0.429	0.455
D ₁₋₂	1.00				0.455
D ₂₋₁	0.2001				0.468
D ₂₋₂	0.2001				0.469

* Las cantidades pesadas en la práctica, fueron exactas.

Muestra D₁₋₁

Cantidad de Doxiciclina en peso muestra:

$$\text{mg de Doxiciclina en peso muestra} = \frac{C_{\text{std}} \times A_{\text{mx}}}{A_{\text{st}}} \times F D_{\text{mx}} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Doxiciclina en peso muestra} = \frac{20.0 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 0.455}{0.429} \times 5000 \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Doxiciclina en peso muestra} = 106.06 \text{ mg} \equiv 0.10606 \text{ g de Doxiciclina}$$

Si tomamos en cuenta que el peso muestra real fue de 1.00 gramos:

$$1.00 \text{ g de Muestra} \rightarrow 0.10606 \text{ g de Doxiciclina}$$

$$10.0 \text{ g de Muestra} \rightarrow x$$

$$x = 1.0601 \text{ g de Doxiciclina en Sobre Muestra}$$

Cálculo del porcentaje sobre lo rotulado:

$$1.0 \text{ g de Doxiciclina} \rightarrow 100\%$$

$$1.0601 \text{ g de Doxiciclina} \rightarrow x$$

$$x = 106.01 \% \text{ sobre lo rotulado de Doxiciclina por Sobre}$$

Muestra D₁₋₂

Los cálculos para la determinación del porcentaje sobre lo rotulado de esta muestra se realizan del mismo modo que la muestra D₁₋₁.

$$\% \text{ Sobre lo Rotulado de Doxiciclina por sobre muestra } D_{1-2} = 106.01\%$$

Calculando el Porcentaje Sobre lo Rotulado promedio de las Muestra D₁₋₁ y Muestra D₁₋₂ para obtener el Porcentaje Sobre lo Rotulado de la Muestra D₁:

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } D_1 = \frac{106.01\% + 106.01\%}{2}$$

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } D_1 = 106.01 \%$$

Tabla N° 12: Resultados del Porcentaje Sobre lo Rotulado de los sobres de Doxiciclina.

Identificación de Muestra	Cantidad rotulada por sobre	mg de Doxiciclina por sobre	%S/R	Promedio %S/R	Limites de la Declaración de Potencia
D ₁₋₁	1.0 gramos	1060.1	106.01	106.01 %	90% - 125%
D ₁₋₂	1.0 gramos	1060.1	106.01		
D ₂₋₁	5.0 gramos	5300.41	109.09	109.20 %	
D ₂₋₂	5.0 gramos	5300.41	109.32		

Donde: %S/R = Porcentaje sobre lo rotulado.

De acuerdo a la declaración de potencia del contenido de Doxiciclina la cual establece que debe contener no menos de 90.0% y no más de 125.0% de la cantidad declarada de Doxiciclina, y con base en los resultados obtenidos para las dos marcas las cuales están dentro de este rango (Ver tabla N°12), se concluye que las marcas analizadas si poseen la cantidad de principio activo declarado por sobre.

d. Apariencia

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de apariencia para las muestras de Doxiciclina en polvo.

Tabla N° 13: Resultados de la prueba de Apariencia en las Muestras D₁ y D₂.

Identificación de marcas	Especificación	Número de muestras	Resultados
D ₁	Uniformidad y Homogeneidad	20	Polvo cristalino amarillo uniforme y homogéneo
D ₂		20	Polvo cristalino amarillo uniforme y homogéneo

Dado que todas las Muestras D₁ y D₂ presentaron una apariencia de polvo cristalino de color amarillo uniforme y homogéneo, se puede concluir que Si cumplen con el criterio de apariencia.

e. Color

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Color para las muestras de Doxiciclina en polvo.

Tabla N° 14: Resultados de la prueba de Color en las Muestras D₁ y D₂.

Identificación de marcas	Número de muestras analizados	Especificación	Resultados
D ₁	20	El color debe estar distribuido homogéneamente sobre toda la superficie del polvo.	Amarillo homogéneamente distribuido
D ₂	20		Amarillo homogéneamente distribuido

Dado que todas las Muestras D₁ y D₂ presentaron un color amarillo homogéneamente distribuido en la superficie del polvo y no se encontró presencia de puntos o manchas, se puede concluir que Cumplen con el criterio de Color.

f. Contenido

A continuación se proporciona un ejemplo del cálculo para encontrar el valor de Contenido Neto, luego se indican los resultados obtenidos para los demás sobres de las muestras D₁.

Contenido neto (CN) = contenedor lleno - contenedor vacío

$$\text{CN} = 10.7092 \text{ g} - 1.7504 \text{ g} = 8.9588 \text{ gramos de medicamento en polvo}$$

Ejemplo del cálculo para encontrar los límites para el contenido neto de los sobres con Doxiciclina en polvo para suspensión oral.

Límite máximo = Rotulado + 10%

$$\begin{array}{r} 10 \text{ gramos} \text{ ----- } 100\% \\ X \text{ ----- } 10\% \\ X = 1.0 \text{ gramos} \end{array}$$

Límite máximo = 10 g + 1.0 g = 11 gramos

Límite mínimo = 10 gramos

Tabla N° 15: Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Doxiciclina en polvo D₁.

N° de sobres de Doxiciclina	Peso sobre lleno (gramos)	Peso sobre vacío (gramos)	Contenido Neto (gramos)
1	10.7092	1.7504	8.9588
2	10.0291	1.7184	8.3107
3	9.1826	1.7558	7.4268
4	11.0726	1.7634	9.3092
5	10.3085	1.7493	8.5592
6	10.7566	1.6617	9.0892
7	11.3223	1.6674	9.6549
8	9.6222	1.7353	7.8869
9	10.4848	1.7734	8.7114
10	9.5429	1.7266	7.8163
11	10.6040	1.7772	8.8268
12	10.4207	1.7288	8.6919
13	9.2028	1.7850	7.4178
14	9.2411	1.7439	7.4972
15	8.2618	1.7262	6.5356
16	11.7692	1.8020	9.9672
17	10.5186	1.7167	8.8019
18	8.8953	1.7505	7.1448
19	10.3095	1.7316	8.5779
20	10.9497	1.7594	9.1903

A continuación se proporciona un ejemplo del cálculo para encontrar el valor de Contenido Neto, luego se indican los resultados obtenidos para los demás sobres de las muestras D₂.

$$\text{Contenido neto (CN)} = \text{contenedor lleno} - \text{contenedor vacío}$$

$$\text{CN} = 11.8092 \text{ g} - 1.5504 \text{ g} = 10.2588 \text{ gramos de medicamento en polvo}$$

Tabla N° 16: Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Doxiciclina en polvo D₂.

Nº de sobres de Doxiciclina	Peso sobre lleno (gramos)	Peso sobre vacío (gramos)	Contenido Neto (gramos)
1	11.8092	1.5504	10.2588
2	11.7291	1.5184	10.2107
3	11.7826	1.5558	10.2268
4	11.7726	1.5234	10.2492
5	11.8085	1.5493	10.2592
6	11.7566	1.5617	10.1949
7	11.7223	1.5674	10.1549
8	11.8222	1.5353	10.2869
9	11.7848	1.5434	10.2414
10	11.7429	1.5266	10.2163
11	11.8040	1.5372	10.2668
12	11.7207	1.5288	10.1919
13	11.8028	1.5450	10.2578
14	11.7411	1.5439	10.1972
15	11.7618	1.5262	10.2356
16	11.7692	1.5220	10.2472
17	11.7186	1.5167	10.2019
18	11.7953	1.5505	10.2448
19	11.8095	1.5316	10.2779
20	11.7497	1.5594	10.1903

De acuerdo a los resultados obtenidos para la marca D₁ (ver tabla N° 15), los sobres de las muestras analizadas No Cumplen con la prueba, ya que el valor obtenido de están fuera de especificaciones.

Con base en los resultados obtenidos para la marca D₂ (ver tabla N° 16) se puede concluir que Si Cumplen con el criterio de Contenido Neto, ya que ningún sobre muestra está fuera de los límites de aceptación para la prueba.

5.2.1.1 Informes de Análisis para los sobres de Doxiciclina en polvo.

Tabla N° 17: Informe de Análisis de resultados muestra D₁.





Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Doxiciclina (D ₁)	Polvo para suspensión		Sobres por 10 gramos de polvo
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
073	Grupo MALLO S.A. de C.V. El Salvador	02/2013	19/02/2016
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²²⁾ , Clarke's ⁽¹³⁾		Cada 100g contiene: Doxiciclina.....10 gramos
Descripción			
Polvo cristalino amarillo uniforme y homogéneo, contenido en un sobre de aluminio color plateado, con una etiqueta de color blanco y amarillo con letras color azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Perdida por Secado	La muestra no debe perder más de 0.25 % de su peso después de realizada la prueba.	2.04 %	
- mg de Doxiciclina por sobre	No menos de 900 mg y no más de 1250 mg por sobre	1060.1 mg/sobre	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 125% de la cantidad rotulada de Doxiciclina	106.01 %	
- Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Contenido Neto	El contenido no debe ser menor de lo rotulado, no más de dos contenedores pueden exceder por más del 10% este valor y ninguno puede exceder por más del 15%.	No Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²²⁾ , establece que para la identificación de Doxiciclina se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible empleando el medio de dilución indicado en Clarke's ⁽¹³⁾ . Se acepta el lote 073 debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
15/08/2013			
Fecha de Emisión			
21/08/2013			
Analista			Analista
Herbert Samuel Gálvez Hernández			
			Irvin Alberto Guevara Vásquez

Tabla N° 18: Informe de Análisis de resultados muestra D₂.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Doxiciclina (D ₂)	Polvo para suspensión		Sobres por 10 gramos de polvo
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
11104	Laboratorios hispano-americanos S.A. de C.V. El Salvador	04/2012	04/2015
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²²⁾ , Clarke's ⁽¹³⁾		Cada 100g contiene: Doxiciclina.....50 gramos
Descripción			
Polvo cristalino amarillo uniforme y homogéneo, contenido en un sobre de aluminio color blanco, con una etiqueta de color blanco con una línea azul y letras de color negro y azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Perdida por Secado	La muestra no debe perder más de 0.25 % de su peso después de realizada la prueba.	0.11 %	
- mg de Doxiciclina por sobre	No menos de 4500 mg y no más de 6250 mg por sobre	5300.41 mg/sobre	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 125% de la cantidad rotulada de Doxiciclina	109.20%	
- Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Contenido Neto	El contenido no debe ser menor de lo rotulado, no más de dos contenedores pueden exceder por más del 10% este valor y ninguno puede exceder por más del 15%.	Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²²⁾ , establece que para la identificación de Doxiciclina se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible empleando el medio de dilución indicado en Clarke's ⁽¹³⁾ . Se acepta el lote 11104 debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
30/08/2013			
Fecha de Emisión			
31/08/2013			
Analista  Herbert Samuel Gálvez Hernández	Analista  Irvin Alberto Guevara Vásquez		

5.2.2 Resultados y cálculos del análisis fisicoquímico de Mebendazol

a. Identificación de Mebendazol

Para la realización de esta prueba se empleó el medio de dilución indicado en Clarke's Analisis of Drugs and Poisons third edition. El espectro Ultravioleta de las muestras fue comparado contra el del Estándar para corroborar la identidad del principio activo en las muestras. (Ver Anexo N°12)

En las Figuras N°18 y N°19 del Anexo N°12, se observa que los espectros de cada una de las muestras (M1 y M2) coinciden con el espectro del estándar de Mebendazol; presentando un máximo de absorción a 309 nm aproximadamente como se indica en la referencia bibliográfica utilizada, por lo tanto, se puede concluir que el principio activo presente en las muestras M1 y M2 de los sobres analizados es efectivamente Mebendazol y cumplen con este parámetro.

b. Perdida por secado

A continuación se presentan los cálculos necesarios para encontrar el porcentaje de la perdida por secado en las muestras analizadas.

Ejemplo del cálculo para la determinación de la pérdida por secado para la muestra de Mebendazol de bajo costo (M₁):

$$X_1 = \text{Peso de cápsula vacía (g)} = 43.4503 \text{ gramos}$$

$$X_2 = \text{Peso de cápsula + muestra inicial sin secar (g)} = 44.4503 \text{ gramos}$$

$$X_3 = \text{Peso de cápsula + muestra después de secar (g)} = 44.4484 \text{ gramos}$$

$$\text{Peso de muestra inicial en gramos antes de secar (X}_4\text{)} = X_2 - X_1$$

$$X_4 = 44.4503 \text{ g} - 43.4503 \text{ g}$$

$$X_4 = 1.0 \text{ gramos}$$

Peso de muestra en gramos después de secar (X_5) = $X_3 - X_1$

$$X_5 = 44.4484 \text{ g} - 43.4503 \text{ g}$$

$$X_5 = 0.9981 \text{ gramos}$$

Peso de pérdida en gramos (X_6) = $X_4 - X_5$

$$X_6 = 1.0 \text{ g} - 0.9981 \text{ g}$$

$$X_6 = 0.0019 \text{ g}$$

% de la pérdida por secado $\equiv X_7$ en gramos

$$X_4 \longrightarrow X_6$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$$1.0 \text{ g} \longrightarrow 0.0019 \text{ g}$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$X_7 = 0.19 \%$ pérdida por secado para la muestra M_1 de Mebendazol.

Ejemplo del cálculo para la determinación de la pérdida por secado para la muestra de Mebendazol de alto costo (M_2):

X_1 = Peso de cápsula vacía (g) = 47.5025 gramos

X_2 = Peso de cápsula + muestra inicial sin secar (g) = 48.5025 gramos

X_3 = Peso de cápsula + muestra después de secar (g) = 48.5013 gramos

Peso de muestra inicial en gramos antes de secar (X_4) = $X_2 - X_1$

$$X_4 = 48.5025 \text{ g} - 47.5025 \text{ g}$$

$$X_4 = 1.0 \text{ gramos}$$

Peso de muestra en gramos después de secar (X_5) = $X_3 - X_1$

$$X_5 = 48.5013 \text{ g} - 47.5025 \text{ g}$$

$$X_5 = 0.9988 \text{ gramos}$$

Peso de pérdida en gramos (X_6) = $X_4 - X_5$

$$X_6 = 1.0 \text{ g} - 0.9988 \text{ g}$$

$$X_6 = 0.0012 \text{ g}$$

% de la pérdida por secado $\equiv X_7$ en gramos

$$X_4 \longrightarrow X_6$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$$1.0 \text{ g} \longrightarrow 0.0012 \text{ g}$$

$$100 \text{ g} \longrightarrow X_7$$

$X_7 = 0.12 \%$ pérdida por secado para la muestra M_2 de Mebendazol.

Tabla N° 19: Resultados obtenidos en la prueba de Perdida por Secado para las Muestras de Mebendazol.

Identificación de la Mx	Peso de capsula + Mx (X_2)	Peso Mx	Peso de capsula + Mx después de secar (X_3)	Peso Mx después de secar (X_5)	% Perdida por Secado
M_1	44.4503 g	1.0 g	44.4484 gramos	0.9981 g	0.19 %
M_2	48.5025 g	1.0 g	48.5013 gramos	0.9988 g	0.12 %

De acuerdo a los resultados obtenidos para la muestra M_1 y M_2 , los cuales fueron 0.19% y 0.12% respectivamente, se puede concluir que ambas muestras Si cumplen con el criterio de pérdida por secado, porque ninguna pierde mas del 0.25% de su peso inicial después de realizada la prueba.

c. Valoración de Mebendazol

A continuación, se presentan los cálculos de compensación del estándar empleado y un ejemplo realizado para calcular el Contenido de Mebendazol en la muestra M_1 , además se enlistan los resultados obtenidos para la muestra M_2 . Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición

como M_{1-1} , M_{1-2} , M_{2-1} y M_{2-2} ; para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo de la muestra M_1) a partir de cada una de sus dos repeticiones (M_{1-1} , M_{1-2}) se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las dos repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

Cálculos generales utilizados para la realización de los cálculos en las dos muestras

Preparación del Estándar de Mebendazol (5.0 µg/mL):

Pureza de estándar = 99.84%

Cantidad de estándar a pesar = 10.0 mg = 0.01 g de estándar de Mebendazol.

$$\begin{array}{l} 99.84 \text{ g de Mebendazol} \longrightarrow 100.0 \text{ g de Estándar} \\ 0.01 \text{ g de Mebendazol} \longrightarrow X \text{ g de Estándar} \end{array}$$

$X = 0.0100 \text{ g}$ cantidad real a pesar de estándar al 99.84 % de pureza.

Esquema de Dilución estándar de Mebendazol: Ver Anexo N°10.

Tabla N° 20: Resultados de las lecturas de Absorbancia de la Solución Estándar y Soluciones Muestras de Mebendazol.

Identificación de la muestra	*Peso real Muestra (g)	Factor de Dilución de la Muestra	Concentración estándar	Absorbancia estándar	Absorbancia muestra
M_{1-1}	12.5	200,000	5.0 µg/mL	0.352	0.234
M_{1-2}	12.5				0.234
M_{2-1}	4.1667				0.261
M_{2-2}	4.1667				0.257

* Las cantidades pesadas en la práctica, fueron exactas.

Muestra M₁₋₁

Cantidad de Mebendazol en peso muestra:

$$\text{mg de Mebendazol en peso muestra} = \frac{C_{\text{std}} \times A_{\text{mx}}}{A_{\text{st}}} \times FD_{\text{mx}} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Mebendazol en peso muestra} = \frac{5.0 \frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \times 0.234}{0.352} \times 200000 \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{mg de Mebendazol en peso muestra} = 664.77 \text{ mg} \equiv 0.6647 \text{ g de Mebendazol}$$

Si tomamos en cuenta que el peso muestra real fue de 4.1667 gramos:

$$12.5 \text{ g de Muestra} \rightarrow 0.6647 \text{ g de Mebendazol}$$

$$10.0 \text{ g de Muestra} \rightarrow x$$

$$x = 0.5318 \text{ g de Mebendazol en Sobre Muestra}$$

Cálculo del porcentaje sobre lo rotulado:

$$0.8 \text{ g de Mebendazol} \rightarrow 100\%$$

$$0.5318 \text{ g de Mebendazol} \rightarrow x$$

$$x = 66.48 \% \text{ sobre lo rotulado de Mebendazol por Sobre}$$

Muestra M₁₋₂

Los cálculos para la determinación del porcentaje sobre lo rotulado de esta muestra, se realizan del mismo modo que en la muestra M₁₋₁.

$$\% \text{ Sobre lo Rotulado de Mebendazol por sobre muestra } M_{1-2} = 66.48\%$$

Calculando el Porcentaje Sobre lo Rotulado promedio de las Muestra M_{1-1} y Muestra M_{1-2} para obtener el Porcentaje Sobre lo Rotulado de la Muestra M_1 :

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } M_1 = \frac{66.48\% + 66.48\%}{2}$$

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado muestra } M_1 = 66.48 \%$$

Tabla N° 21: Resultados del Porcentaje Sobre lo Rotulado de los sobres de Mebendazol.

Identificación de Muestra	Cantidad rotulada por sobre	mg de Mebendazol por sobre	%S/R	Promedio %S/R	Limites de la Declaración de Potencia
M_{1-1}	0.8 gramos	531.82	66.48	66.48 %	90% - 110%
M_{1-2}	0.8 gramos	531.82	66.48		
M_{2-1}	2.4 gramos	1779.53	74.15	73.58 %	
M_{2-2}	2.4 gramos	1752.26	73.01		

Donde: %S/R = Porcentaje sobre lo rotulado.

De acuerdo a la declaración de potencia del contenido de Mebendazol, la cual establece que debe contener no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Mebendazol, y en base a los resultados obtenidos para las dos marcas las cuales No están dentro de este rango (Ver tabla N°21), se concluye que las marcas analizadas No poseen la cantidad de principio activo declarado por sobre.

d. Apariencia

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de apariencia para las muestras de Mebendazol en polvo.

Tabla N° 22: Resultados de la prueba de Apariencia en las Muestras M₁ y M₂.

Identificación de marcas	Especificación	Número de muestras	Resultados
M ₁	Uniformidad y Homogeneidad	20	Polvo blanco uniforme y homogéneo
M ₂		20	Polvo blanco uniforme y homogéneo

Dado que todas las Muestras M₁ y M₂ presentaron una apariencia de polvo color blanco uniforme y homogéneo, se puede concluir que Si cumplen con el criterio de apariencia.

e. Color

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Color para las muestras de Mebendazol en polvo.

Tabla N° 23: Resultados de la prueba de Color en las Muestras M₁ y M₂.

Identificación de marcas	Número de muestras analizados	Especificación	Resultados
M ₁	20	El color debe estar distribuido homogéneamente sobre toda la superficie del polvo.	Blanco homogéneamente distribuido
M ₂	20		Blanco homogéneamente distribuido

Dado que todas las Muestras M₁ y M₂ presentaron un color Blanco homogéneamente distribuido en la superficie del polvo y no se encontró presencia de puntos o manchas, se puede concluir que ambas muestras Si Cumplen con el criterio de Color.

f. Contenido

A continuación se proporciona un ejemplo del cálculo para encontrar el valor de Contenido Neto en el primer sobre de las muestras M₁, luego se indican los resultados obtenidos para los demás sobres de las muestras M₁.

Contenido neto (CN) = contenedor lleno - contenedor vacío

$$CN = 12.0569 \text{ g} - 1.2116\text{g} = 10.8453 \text{ gramos de medicamento en polvo}$$

Ejemplo del cálculo para encontrar los límites para el contenido neto de los sobres con Mebendazol en polvo para suspensión oral.

Límite máximo = Rotulado + 10%

10 gramos ----- 100%

X ----- 10%

X = 1.0 gramos

Límite máximo = 10 g + 1.0 g = 11 gramos

Límite mínimo = 10 gramos

Tabla N° 24: Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Mebendazol en polvo M₁.

N° de sobres de Mebendazol	Peso sobre lleno (gramos)	Peso sobre vacío (gramos)	Contenido Neto (gramos)
1	12.0569	1.2116	10.8453
2	10.9573	1.6938	9.2635
3	12.2050	1.6989	10.5061
4	11.0811	1.6725	9.4086
5	10.8342	1.6948	9.1394
6	11.7601	1.7595	10.0006
7	11.8342	1.7523	10.0819
8	11.7121	1.7170	9.9951
9	11.8486	1.7504	10.0982
10	11.4106	1.6865	9.7241
11	10.8383	1.7520	9.0863
12	10.8035	1.6824	10.1211
13	11.0801	1.6917	9.3884
14	12.9701	1.7009	11.2692
15	11.1801	1.6705	9.5096
16	11.4209	1.6969	9.7240
17	10.8374	1.6967	9.1407
18	10.5561	1.6629	8.8932
19	11.8338	1.6702	10.1636
20	11.8096	1.7066	10.1030

A continuación se proporciona un ejemplo del cálculo para encontrar el valor de Contenido Neto en el primer sobre de las muestras M₂, luego se indican los resultados obtenidos para los demás sobres de las muestras M₂.

Contenido neto (CN) = contenedor lleno - contenedor vacío

$$\text{CN} = 11.9092 \text{ g} - 1.7504 \text{ g} = 10.1588 \text{ gramos de medicamento en polvo}$$

Tabla N°25: Resultados obtenidos en la prueba Contenido Neto para los sobres con Mebendazol en polvo M₂.

Nº de sobres de Mebendazol	Peso sobre lleno (gramos)	Peso sobre vacío (gramos)	Contenido Neto (gramos)
1	11.9092	1.7504	10.1588
2	11.9573	1.6938	10.2635
3	12.2050	1.6989	10.5061
4	11.9811	1.6725	10.3086
5	11.8342	1.6948	10.1394
6	11.7601	1.7595	10.0006
7	11.8342	1.7523	10.0819
8	11.9121	1.7170	10.1951
9	11.8486	1.7504	10.0982
10	11.9906	1.6865	10.3041
11	11.8383	1.7520	10.0863
12	10.8035	1.6824	10.1211
13	11.9801	1.6917	10.2884
14	11.9701	1.7009	10.2692
15	11.9801	1.6705	10.3096
16	11.9209	1.6969	10.2240
17	11.8374	1.6967	10.1407
18	11.9561	1.6629	10.2932
19	11.8338	1.6702	10.1636
20	11.8096	1.7066	10.1030

De acuerdo a los resultados obtenidos para la marca M₁ (ver tabla N° 24) hay 11 sobres que No Cumplen con la prueba, ya que el valor obtenido está fuera de especificaciones. Por otro lado un total de 9 sobres de la marca M₁ Si Cumplen con el criterio de Contenido Neto, ya que ningún sobre muestra está fuera de los límites de aceptación para la prueba.

Con base en los resultados obtenidos para la marca M₂ (ver tabla N° 25) se puede concluir que Si Cumplen con el criterio de Contenido Neto, ya que ningún sobre muestra está fuera de los límites de aceptación para la prueba.

5.2.2.1 Informes de Análisis para los sobres de Mebendazol en polvo.

Tabla N° 26: Informe de Análisis de resultados muestra M₁.





Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Mebendazol (M ₁)	Polvo para suspensión		Sobres por 10 gramos de polvo
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
229	Grupo MALLO S.A. de C.V. El Salvador	05/2013	29/05/2016
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²²⁾ , Clarke's ⁽¹³⁾ .		Cada 100g contiene: Mebendazol.....8 gramos
Descripción			
Polvo blanco uniforme y homogéneo, contenido en un sobre de aluminio color plateado, con una etiqueta de color blanco y partes de color amarillo, con letras color azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Perdida por Secado	La muestra no debe perder más de 0.25 % de su peso después de realizada la prueba.	0.19 %	
- mg de Mebendazol por sobre	No menos de 720 mg y no más de 880 mg por sobre	531.82 mg/sobre	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Mebendazol	66.48 %	
- Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Contenido Neto	El contenido no debe ser menor de lo rotulado, no más de dos contenedores pueden exceder por más del 10% este valor y ninguno puede exceder por más del 15%.	No Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²²⁾ , establece que para la identificación de Mebendazol se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible empleando el medio de dilución indicado en Clarke's ⁽¹³⁾ .		
19/08/2013	No se acepta el lote 229 debido a que no cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
Fecha de Emisión			
21/08/2013			
Analista			Analista
Herbert Samuel Gálvez Hernández			
			Irvin Alberto Guevara Vásquez

Tabla N° 27: Informe de Análisis de resultados para la muestra M₂.

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Mebendazol (M ₂)	Polvo para suspensión		Sobres por 10 gramos de polvo
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
TE 04	Laboratorios biológicos veterinarios S.A. de C.V. El Salvador	06/2013	06/2016
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²²⁾ , Clarke's ⁽¹³⁾ .		Cada 100g contiene: Mebendazol...24 gramos
Descripción			
Polvo blanco uniforme y homogéneo, contenido en un sobre de aluminio color plateado, con una etiqueta de color celeste con líneas blancas y letras de color negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- Perdida por Secado	La muestra no debe perder más de 0.25 % de su peso después de realizada la prueba.	0.12 %	
- mg de Mebendazol por sobre	No menos de 2160 mg y no más de 2640 mg por sobre	1779.53 mg/sobre	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Mebendazol	73.58%	
- Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Contenido Neto	El contenido no debe ser menor de lo rotulado, no más de dos contenedores pueden exceder por más del 10% este valor y ninguno puede exceder por más del 15%.	Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²²⁾ , establece que para la identificación de Mebendazol se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible empleando el medio de dilución indicado en Clarke's ⁽¹³⁾ . No se acepta el lote TE 04 debido a que no cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
30/08/2013			
Fecha de Emisión			
31/08/2013			
Analista	Analista		
 Herbert Samuel Gálvez Hernández	 Irvin Alberto Guevara Vásquez		

5.3 Evaluar la correlación existente entre la calidad fisicoquímica y el precio de las marcas de los medicamentos analizados.

A continuación se presentan los cálculos del coeficiente de correlación y los resultados e interpretación de resultados de la correlación existente entre la calidad fisicoquímica y el precio de las dos marcas de los dos principios activos analizados.

5.3.1 Análisis Estadístico de Resultados Obtenidos para los sobres de Doxiciclina.

A continuación, se presentan los cálculos realizados para determinar el Coeficiente de Correlación en cada uno de los parámetros de calidad analizados a los sobres de Doxiciclina y su correspondiente interpretación. Se realizan los cálculos de covarianza en los casos que sean necesarios.

a. Coeficiente de Correlación para Perdida por Secado.

Para calcular el Coeficiente de Correlación es necesario calcular los siguientes parámetros, tomando la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” como los porcentajes de Perdida por Secado de Doxiciclina:

Tabla N° 28: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Pérdida por secado de Doxiciclina.

Marca	Precio \$ (X)	% Pérdida por Secado (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
D ₁	1.50	2.04	- 0.361875	0.140625	0.931225
D ₂	2.25	0.11	- 0.361875	0.140625	0.931225
--	$\Sigma = 3.75$	$\Sigma = 215.21$	$\Sigma = - 0.72375$	$\Sigma = 0.28125$	$\Sigma = 1.86245$
--	$\bar{X} = 1.875$	$\bar{Y} = 1.075$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-0.72375}{\sqrt{(0.28125)(1.86245)}} = -1$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-1)^2 \times 100 = 100 \%$$

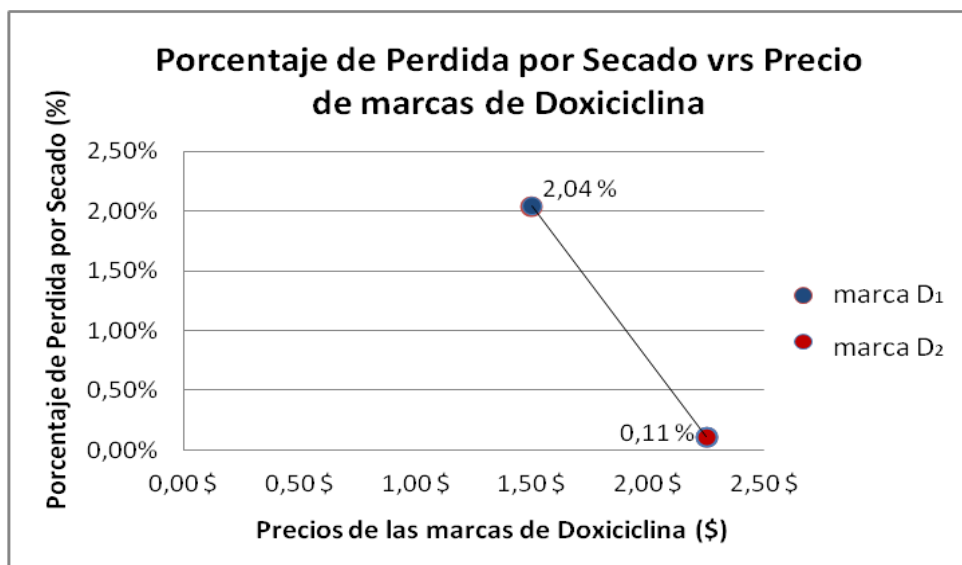


Figura N° 5. Gráfico de la correlación existente entre pérdida por secado y precio de los sobres de Doxiciclina 10 gramos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para la prueba de Perdida por Secado se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a -1 y así confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el porcentaje de Perdida por Secado debería Disminuir. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue -1 , se puede concluir que existe una Correlación Negativa Fuerte entre el porcentaje de Perdida por Secado y el Precio de los sobres de Doxiciclina analizados, lo cual implica que al aumentar el Precio de los sobres disminuye el porcentaje de pérdida por secado (Ver Figura N° 5). El Coeficiente de Determinación indica que el 100.0% de las 2 marcas de

Doxiciclina analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados Si existe correlación entre el porcentaje de Perdida por Secado y el Precio de los sobres de Doxiciclina analizados, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto en los sobres de Doxiciclina son indicativos de mayor cumplimiento de este parámetro con respecto a los de menor precio.

b. Coeficiente de Correlación para Valoración

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” como los Porcentajes Sobre lo Rotulado de Doxiciclina:

Tabla N° 29: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Valoración de Doxiciclina.

Marca	Precio \$ (X)	% Sobre lo Rotulado (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
D ₁	1.50	106.01	0.598125	0.140625	2.544025
D ₂	2.25	109.20	0.598125	0.140625	2.544025
--	$\Sigma = 3.75$	$\Sigma = 215.21$	$\Sigma = 1.19625$	$\Sigma = 0.28125$	$\Sigma = 5.08805$
--	$\bar{X} = 1.875$	$\bar{Y} = 107.605$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{1.19625}{\sqrt{(0.28125)(5.08805)}} = 1.0$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (1)^2 \times 100 = 100\%$$

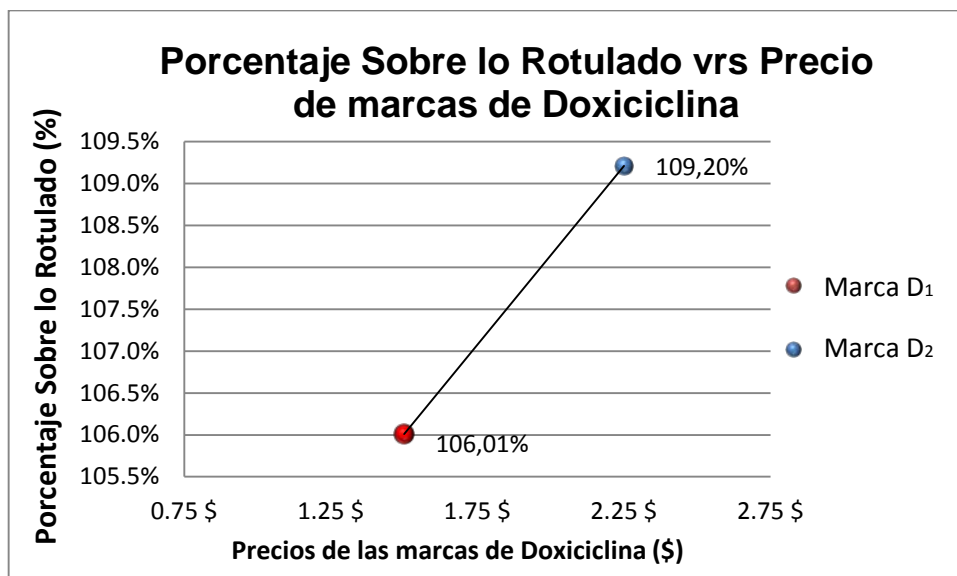


Figura N° 6. Gráfico de la correlación existente entre porcentaje sobre lo rotulado y el precio de los sobres de Doxiciclina 10 gramos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; En la prueba de Valoración se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 ya que este valor confirmaría dicha hipótesis, que al aumentar el precio el Porcentaje Sobre lo Rotulado de los sobres de Doxiciclina debería de aumentar pero siempre dentro del rango de 90.0–125.0%. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 1.0, se puede concluir que existe una Correlación Positiva Fuerte entre el Porcentaje Sobre lo rotulado y el Precio, lo cual implica que al aumentar el Precio de los sobres también aumenta el Porcentaje Sobre lo Rotulado (Ver Figura N° 6). El Coeficiente de Determinación indica que el 100.0% de las 2 marcas de Doxiciclina analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados Si existe correlación entre Valoración y Precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto en los sobres de Doxiciclina son indicativos de mayor cumplimiento de este parámetro con respecto a los de menor precio.

c. Coeficiente de Correlación para Apariencia

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” indica el numero de sobres que cumplen la especificación de apariencia de Doxiciclina:

Tabla N° 30: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Doxiciclina que cumplen con el criterio de Apariencia.

Marca	Precio \$ (X)	Numero de Sobres que cumplen (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
D ₁	1.50	20	0	0.140625	0
D ₂	2.25	20	0	0.140625	0
--	$\Sigma = 3.75$	$\Sigma = 40$	$\Sigma = 0$	$\Sigma = 0.28125$	$\Sigma = 0$
--	$\bar{X} = 1.875$	$\bar{Y} = 20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0}{\sqrt{(0.28125)(0)}} = \text{Indefinido}$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0)^2 \times 100 = \text{Indefinido}$$

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variables Apariencia y Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{2} = 0$$

No Existe dependencia entre las variables

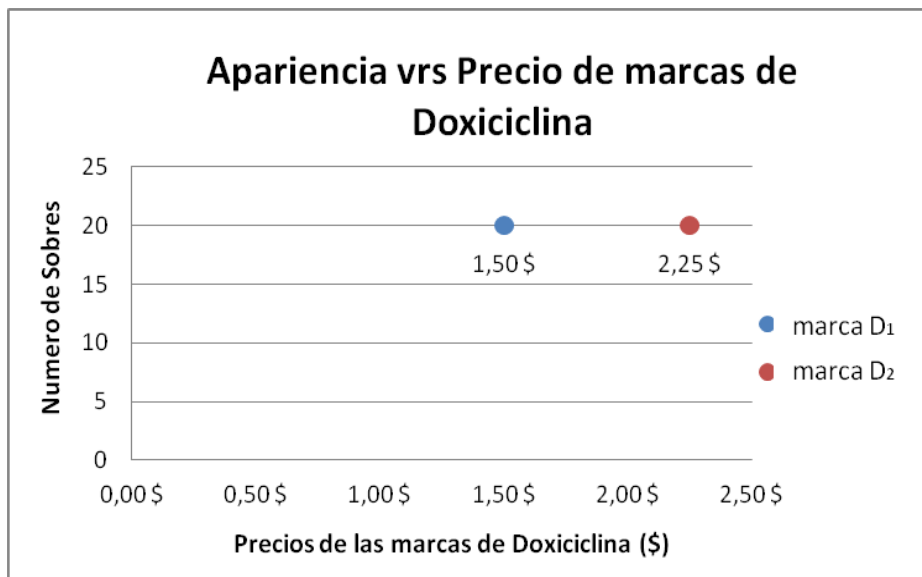


Figura N° 7. Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Doxiciclina 10 gramos que cumplen con el criterio de Apariencia y el precio de los mismos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para el parámetro de Apariencia se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 y así confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de sobres que cumplen con la especificación de Apariencia debería aumentar. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la Covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que el Número de sobres que cumplen con la especificación de Apariencia y el Precio de los mismos, son independientes; como se puede verificar en la Figura N° 7 la variable Apariencia es constante al aumentar el Precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio, el número de Sobres de Doxiciclina que cumplen con la especificación de Apariencia no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

d. Coeficiente de Correlación para Color

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” indica el numero de sobres que cumplen la especificación de apariencia de Doxiciclina:

Tabla N° 31: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Doxiciclina que cumplen con el criterio de Color.

Marca	Precio \$ (X)	Numero de Sobres que cumplen (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
D ₁	1.50	20	0	0.140625	0
D ₂	2.25	20	0	0.140625	0
--	$\Sigma = 3.75$	$\Sigma = 40$	$\Sigma = 0$	$\Sigma = 0.28125$	$\Sigma = 0$
--	$\bar{X} = 1.875$	$\bar{Y} = 20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0}{\sqrt{(0.28125)(0)}} = \text{Indefinido}$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0)^2 \times 100 = \text{Indefinido}$$

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variables Apariencia y Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{2} = 0$$

No existe dependencia entre las variables

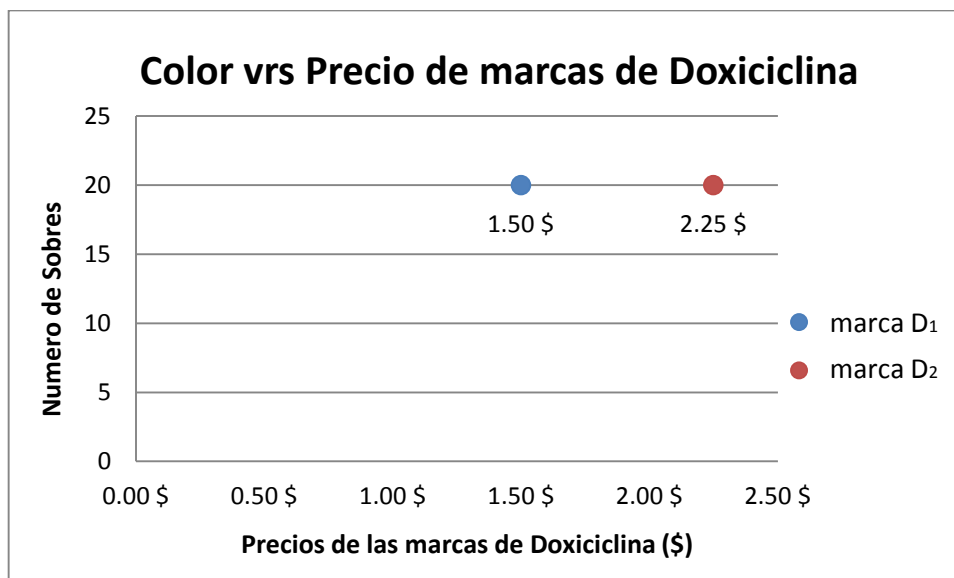


Figura N° 8. Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Doxiciclina 10 gramos que cumplen con el criterio de Color y el precio de los mismos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para el parámetro de Color se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 y así confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de sobres que cumplen con la especificación de Color debería aumentar. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la Covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que el Número de sobres que cumplen con la especificación de Color y el Precio de los mismos, son independientes; como se puede verificar en la Figura N° 8 la variable Color es constante al aumentar el Precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio, el número de Sobres de Doxiciclina que cumplen con la especificación de Color no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

e. Coeficiente de Correlación para Contenido Neto

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” indica el numero de sobres que cumplen la especificación de Contenido Neto de Doxiciclina:

Tabla N° 32: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Doxiciclina que cumplen con el criterio de Contenido Neto.

Marca	Precio \$ (X)	Numero de sobres que cumplen (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
D ₁	1.50	0	3.75	0.140625	100
D ₂	2.25	20	3.75	0.140625	100
--	$\sum = 3.75$	$\sum = 20$	$\sum = 7.5$	$\sum = 0.28125$	$\sum = 200$
--	$\bar{X} = 1.875$	$\bar{Y} = 10$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{7.5}{\sqrt{(0.28125)(200)}} = 1.0$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (1)^2 \times 100 = 100\%$$

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; Para la prueba de Contenido Neto se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 ya que este valor confirmaría la hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto debería aumentar.

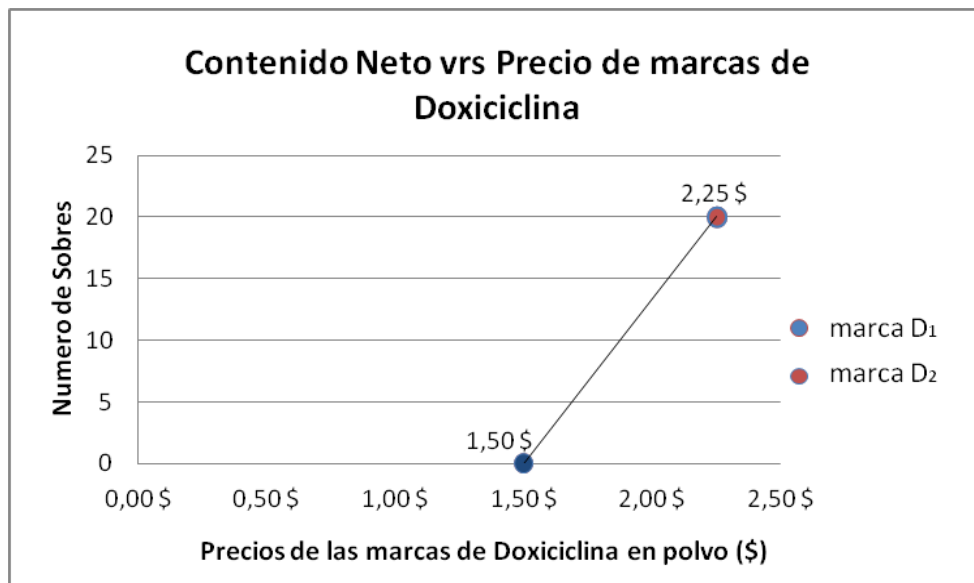


Figura N° 9. Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Doxiciclina 10 gramos que cumplen con el criterio de Contenido neto y el precio de los mismos.

Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 1.0, se puede concluir que existe una Correlación Positiva Fuerte entre el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto y el Precio de los mismos, lo cual implica que al aumentar el Precio de los sobres también aumenta el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto (Ver Figura N°9).

El Coeficiente de Determinación indica que el 100.0% de las 2 marcas de Doxiciclina analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados Si existe correlación entre el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto y el Precio de los mismos, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto en los sobres de Doxiciclina son indicativos de mayor cumplimiento de este parámetro con respecto a los de menor precio.

Tabla N° 33: Resumen del análisis estadístico de la Correlación entre el Precio y Calidad fisicoquímica de los sobres de Doxiciclina.

Sobres de Doxiciclina de 10 gramos			
Parámetros de Calidad Fisicoquímica	Parámetros de Correlación		
	Coefficiente de Correlación	Coefficiente de Determinación	Covarianza
Perdida por secado	- 1	100 %	No aplica
Valoración	1	100 %	No aplica
Apariencia	Indefinido	Indefinido	0
Color	Indefinido	Indefinido	0
Contenido neto	1	100 %	No aplica

De acuerdo a los resultados obtenidos, no se encontró que exista correlación entre la Calidad Fisicoquímica y el precio de los marcas de Doxiciclina analizadas, ya que los parámetros de apariencia y color no reflejan que exista correlación entre las variables, y dado que estos parámetros son considerados como parte de la calidad fisicoquímica del medicamento, por consiguiente no es posible establecer si un precio alto es un indicativo de mayor calidad.

5.3.2 Análisis Estadístico de Resultados Obtenidos para los Sobres de Mebendazol.

A continuación, se presentan los cálculos realizados para determinar el Coeficiente de Correlación en cada uno de los parámetros de calidad analizados a los sobres de Mebendazol y su correspondiente interpretación. Se realizan los cálculos de covarianza en los casos necesarios.

a. Coeficiente de Correlación para Perdida por Secado.

Para calcular el Coeficiente de Correlación es necesario calcular los siguientes parámetros, tomando la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” como los porcentajes de Perdida por Secado de Mebendazol:

Tabla N° 34: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Pérdida por secado de Mebendazol.

Marca	Precio \$ (X)	% Pérdida por Secado (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
M ₁	1.25	0.19	- 0.009625	0.075625	0.001225
M ₂	1.80	0.12	- 0.009625	0.075625	0.001225
--	$\Sigma = 3.05$	$\Sigma = 0.31$	$\Sigma = - 0.01925$	$\Sigma = 0.15125$	$\Sigma = 0.00245$
--	$\bar{X} = 1.525$	$\bar{Y} = 0.155$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{-0.01925}{\sqrt{(0.15125)(0.00245)}} = -1$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (-1)^2 \times 100 = 100\%$$

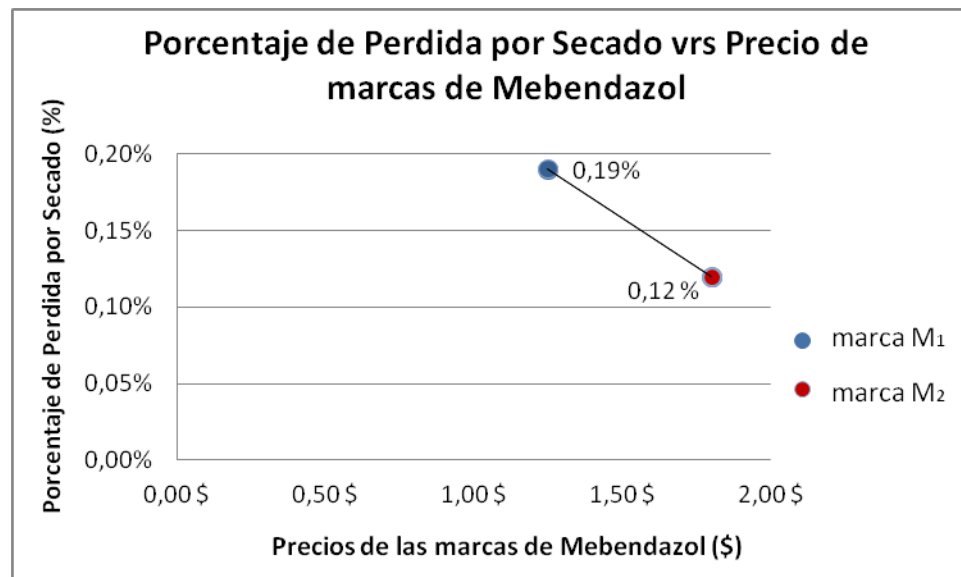


Figura N° 10. Gráfico de la correlación existente entre perdida por secado y precio de los sobres de Mebendazol 10 gramos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para la prueba de Perdida por Secado se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a -1 y así confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio el porcentaje de Perdida por Secado debería Disminuir. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue -1 , se puede concluir que existe una Correlación Negativa Fuerte entre el porcentaje de Perdida por Secado y el Precio de los sobres de Mebendazol analizados, lo cual implica que al aumentar el Precio de los sobres disminuye el porcentaje de perdida por secado (Ver Figura N° 10). El Coeficiente de Determinación indica que el 100.0% de las 2 marcas de Mebendazol analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados Si existe correlación entre el porcentaje de Perdida por Secado y el Precio de los sobres de Mebendazol analizados, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto en los sobres de Mebendazol son indicativos de mayor cumplimiento de este parámetro con respecto a los de menor precio.

b. Coeficiente de Correlación para Valoración

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” como los Porcentajes Sobre lo Rotulado de Mebendazol:

Tabla N° 35: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en la Valoración de Mebendazol.

Marca	Precio \$ (X)	% Sobre lo Rotulado (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
M ₁	1.25	66.48	0.97625	0.075625	12.6025
M ₂	1.80	73.58	0.97625	0.075625	12.6025
--	$\Sigma = 3.05$	$\Sigma = 140.06$	$\Sigma = 1.9525$	$\Sigma = 0.15125$	$\Sigma = 25.205$
--	$\bar{X} = 1.515$	$\bar{Y} = 70.03$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{1.9525}{\sqrt{(0.15125)(25.205)}} = 1.0$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (1)^2 \times 100 = 100\%$$

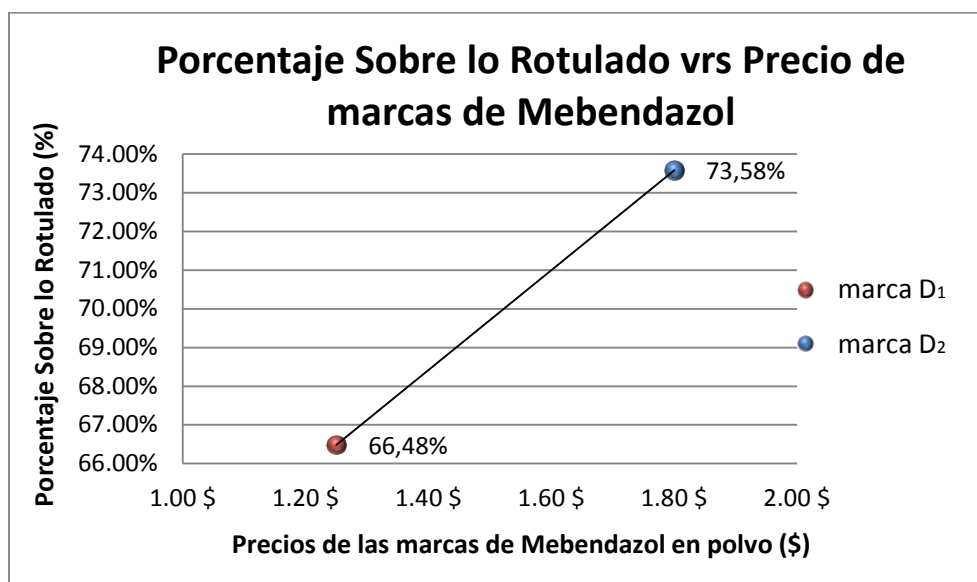


Figura N° 11. Gráfico de la correlación existente entre porcentaje sobre lo rotulado y el precio de los sobres de Mebendazol 10 gramos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; En la prueba de Valoración se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 ya que este valor confirmaría la hipótesis que al aumentar el precio el Porcentaje Sobre lo Rotulado de los sobres de Mebendazol debería de aumentar pero siempre dentro del rango de 90.0–110.0%. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 1.0 y a pesar de que ninguna de las

muestras de Mebendazol cumplen con el límite de la declaración de potencia, se puede concluir que existe una Correlación Positiva Fuerte entre Porcentaje Sobre lo rotulado y el Precio, ya que es posible apreciar dicha tendencia en las variables analizadas, lo cual implica que al aumentar el Precio de los sobres también aumenta el Porcentaje Sobre lo Rotulado (Ver Figura N° 11). El Coeficiente de Determinación indica que el 100.0% de las 2 marcas de Mebendazol analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según los resultados, Si existe correlación entre Valoración y Precio, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto en los sobres de Mebendazol es indicativo de mayor calidad con respecto a los de menor precio, a pesar de que en este caso particular las muestras analizadas no cumplen con la especificación del porcentaje sobre lo rotulado.

c. Coeficiente de Correlación para Apariencia

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” indica el número de sobres que cumplen la especificación de apariencia de Mebendazol:

Tabla N° 36: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Mebendazol que cumplen con el criterio de Apariencia.

Marca	Precio \$ (X)	Numero de Sobres que cumplen (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
M ₁	1.25	20	0	0.075625	0
M ₂	1.80	20	0	0.075625	0
--	$\Sigma = 3.05$	$\Sigma = 40$	$\Sigma = 0$	$\Sigma = 0.15125$	$\Sigma = 0$
--	$\bar{X} = 1.515$	$\bar{Y} = 20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0}{\sqrt{(0.152125)(0)}} = \text{Indefinido}$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0)^2 \times 100 = \text{Indefinido}$$

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variables Apariencia y Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{2} = 0$$

No existe dependencia entre las variables

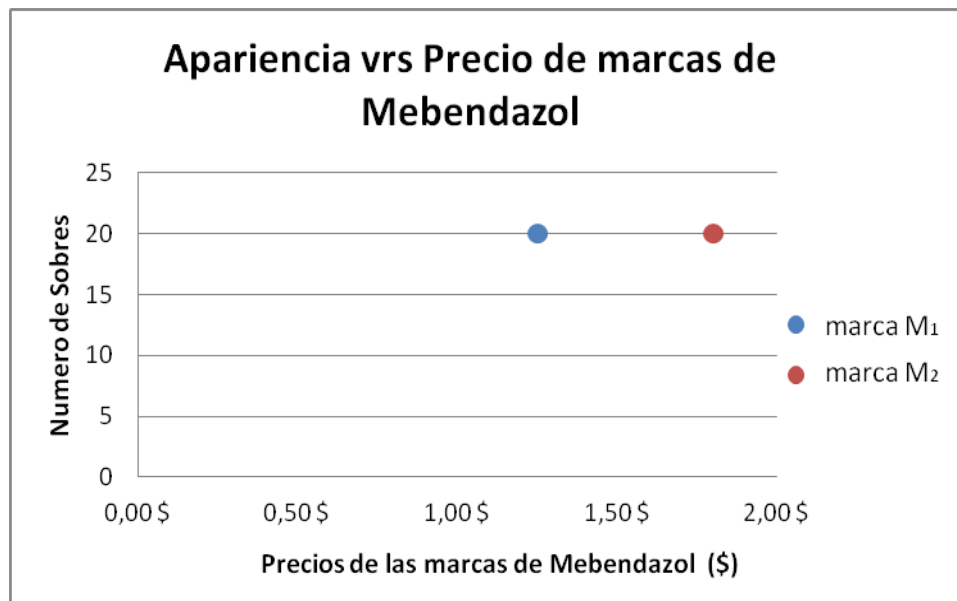


Figura N°12. Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Mebendazol 10 gramos que cumplen con el criterio de Apariencia y el precio de los mismos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para el parámetro de Apariencia se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 y así confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de sobres que cumplen con la especificación de Apariencia debería aumentar. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la Covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que el Número de sobres que cumplen con la especificación de Apariencia y el Precio de los mismos, son independientes; como se puede verificar en la Figura N° 12 la variable Apariencia es constante al aumentar el Precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio, el número de Sobres de Mebendazol que cumplen con la especificación de Apariencia no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

d. Coeficiente de Correlación para Color

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” indica el numero de sobres que cumplen la especificación de apariencia de Mebendazol:

Tabla N° 37: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Mebendazol que cumplen con el criterio de Color.

Marca	Precio \$ (X)	Numero de Sobres que cumplen (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
M ₁	1.25	20	0	0.075625	0
M ₂	1.80	20	0	0.075625	0
--	$\Sigma = 3.75$	$\Sigma = 40$	$\Sigma = 0$	$\Sigma = 0.15125$	$\Sigma = 0$
--	$\bar{X} = 1.875$	$\bar{Y} = 20$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{0}{\sqrt{(0.15125)(0)}} = \text{Indefinido}$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (0)^2 \times 100 = \text{Indefinido}$$

Ya que el Coeficiente de Correlación y Coeficiente de Determinación son indefinidos, es necesario calcular la Covarianza para verificar si existe dependencia entre las variables Apariencia y Precio.

$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_{i=1}^n (X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{n} = \frac{0}{2} = 0$$

No existe dependencia entre las variables

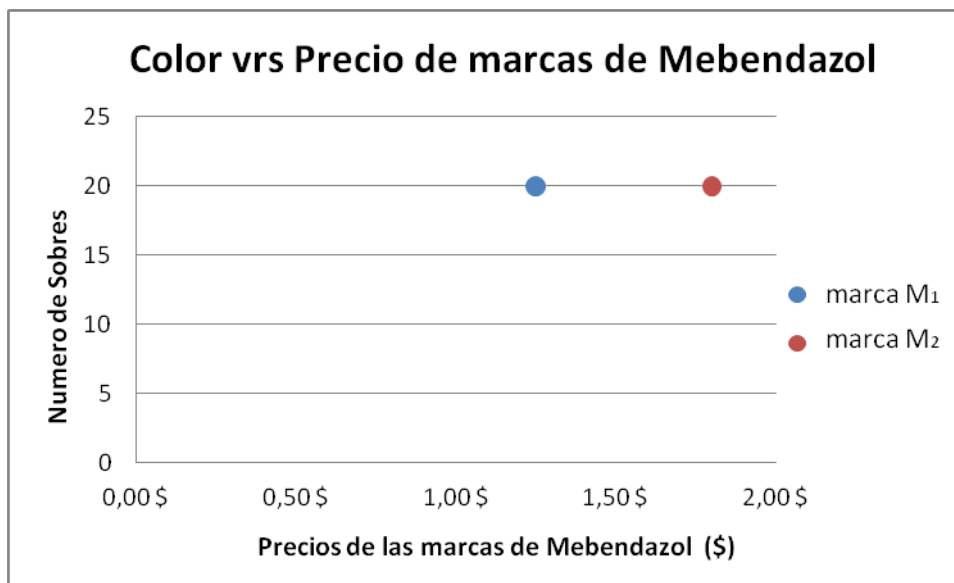


Figura N° 13. Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Mebendazol 10 gramos que cumplen con el criterio de Color y el precio de los mismos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; para el parámetro de Color se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 y así confirmar dicha hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de sobres que cumplen con la especificación de Color debería aumentar. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue Indefinido, y que la Covarianza obtenida es igual a cero, se puede decir que el Número de sobres que cumplen con la especificación de Color y el Precio de los mismos, son independientes; como se puede verificar en la Figura N° 13 la variable Color es constante al aumentar el Precio, por lo cual No Existe Correlación para este parámetro de calidad. Lo anterior implica que al aumentar el precio, el número de Sobres de Mebendazol que cumplen con la especificación de Color no varía, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio bajo no es un indicativo de menor calidad.

e. Coeficiente de Correlación para Contenido Neto

Para calcular el Coeficiente de Correlación, se tomó la variable “x” como el Precio de los sobres y la variable “y” indica el numero de sobres que cumplen la especificación de Contenido Neto de Mebendazol:

Tabla N° 38: Cálculos para determinar el coeficiente de correlación en el número de sobres de Mebendazol que cumplen con el criterio de Contenido Neto.

Marca	Precio \$ (X)	Numero de sobres que cumplen (Y)	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})$	$(X - \bar{X})^2$	$(Y - \bar{Y})^2$
M ₁	1.25	9	1.5125	0.075625	30.25
M ₂	1.80	20	1.5125	0.075625	30.25
--	$\sum = 3.05$	$\sum = 29$	$\sum = 3.025$	$\sum = 0.28125$	$\sum = 60.5$
--	$\bar{X} = 1.515$	$\bar{Y} = 14.5$	---	---	---

Sustituyendo resultados en la fórmula de Correlación:

$$r = \frac{3.025}{\sqrt{(0.15125)(60.5)}} = 1.0$$

Calculando el Coeficiente de Determinación:

$$\text{Coeficiente de Determinación} = (1)^2 \times 100 = 100\%$$

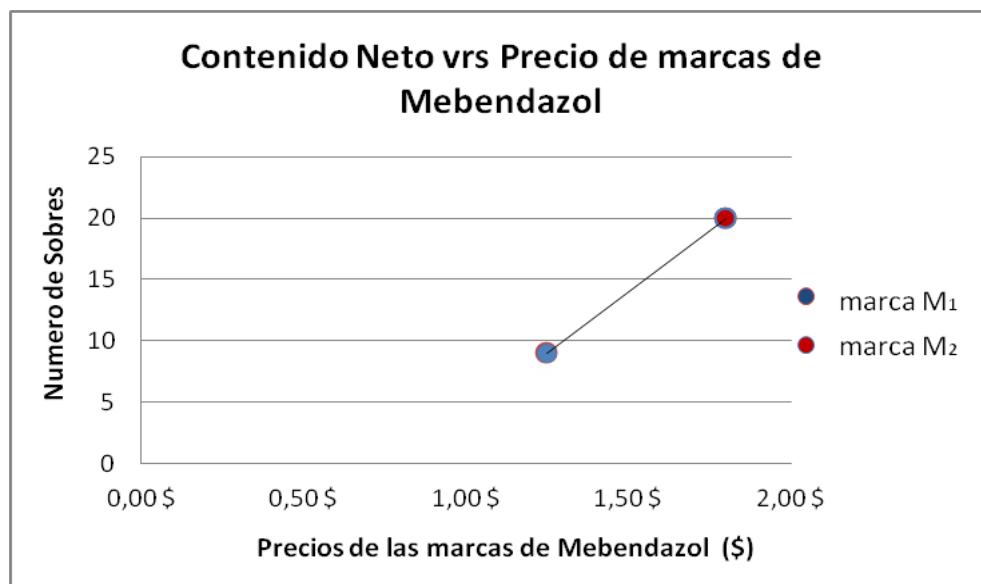


Figura N° 14. Gráfico de la correlación existente entre el número de sobres de Mebendazol 10 gramos que cumplen con el criterio de Contenido neto y el precio de los mismos.

Según la hipótesis, la cual plantea que a mayor precio del producto, mayor sería la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados; Para la prueba de Contenido Neto se esperaría un Coeficiente de Correlación lo más cercano posible a 1 ya que este valor confirmaría la hipótesis, es decir que al aumentar el precio, el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto debería aumentar. Dado que el Coeficiente de Correlación obtenido fue de 1.0, se puede concluir que existe una Correlación Positiva Fuerte entre el

número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto y el Precio de los mismos, lo cual implica que al aumentar el Precio de los sobres también aumenta el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto (Ver Figura N°14). El Coeficiente de Determinación indica que el 100.0% de las 2 marcas de Mebendazol analizadas varían con respecto al precio de las mismas. Por lo tanto según estos resultados Si existe correlación entre el número de sobres que cumplen con la especificación de Contenido Neto y el Precio de los mismos, lo que indica que en cuanto a este parámetro un precio alto en los sobres de Mebendazol son indicativos de mayor cumplimiento de este parámetro con respecto a los de menor precio.

Tabla N°39: Resumen del análisis estadístico de la Correlación entre el Precio y Calidad fisicoquímica de los sobres de Mebendazol.

Sobres de Mebendazol de 10 gramos			
Parámetros de Calidad Físicoquímica	Parámetros de Correlación		
	Coeficiente de Correlación	Coeficiente de Determinación	Covarianza
Perdida por secado	- 1	100 %	No aplica
Valoración	1	100 %	No aplica
Apariencia	Indefinido	Indefinido	0
Color	Indefinido	Indefinido	0
Contenido neto	1	100 %	No aplica

De acuerdo a los resultados obtenidos, no se encontró que exista correlación entre la Calidad Físicoquímica y el precio de las marcas de Mebendazol analizadas, ya que los parámetros de apariencia y color no reflejan que exista correlación entre las variables, además las muestras analizadas no cumplen con la especificación del porcentaje sobre lo rotulado, siendo este parámetro considerado como uno de los más importantes en la calidad fisicoquímica del medicamento, porque de dicho parámetro depende la acción terapéutica. Por lo tanto, no es posible establecer si un precio alto es un indicativo de mayor calidad.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Los resultados del sondeo realizado a los agroservicios del municipio de San Martín, refleja la existencia de una variación de precios entre las marcas de los dos medicamentos de uso veterinario en estudio.
2. Para conocer el número de muestras a considerar para el análisis de los medicamentos de uso veterinario, se aplicó el Reglamento Técnico Centroamericano Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad (RTCA 11.03.47:07).
3. La marca de Doxiciclina en polvo para suspensión de 10 g de bajo costo (D₁) cumple con los parámetros de calidad farmacopéicos evaluados, a excepción de la pérdida por secado. Así mismo cumple con las especificaciones de calidad fisicoquímica no farmacopéicas evaluadas, a excepción de la prueba de Contenido Neto y no cumple con la especificación de etiquetado, ya que no contaba con el número de registro sanitario.
4. La marca de Doxiciclina en polvo para suspensión oral de 10g de alto costo (D₂) cumple con los parámetros evaluados de calidad farmacopéicos de Identificación, pérdida por secado y valoración; también cumple con todas las especificaciones de calidad fisicoquímica no farmacopéicas evaluadas.
5. Las dos marcas analizadas de Mebendazol en polvo para suspensión oral de 10 g cumplen con los parámetros de Identificación y Pérdida por secado. Pero ninguna de las dos marcas cumplió con el parámetro de

Valoración, siendo esta, una prueba significativa para asegurar la calidad y la acción farmacológica del medicamento, por lo que el lote analizado, de cada marca, es rechazado.

6. La marca de Mebendazol en polvo 10 g de menor precio (M_1), cumple con los parámetros de calidad fisicoquímica no farmacopéicos de apariencia y color, pero no cumple con la prueba del contenido neto y tampoco cumple en su totalidad con las especificaciones para el etiquetado ya que no cuenta con el número de registro sanitario.
7. La marca de mayor precio (M_2) cumplió con todas las pruebas no farmacopéicas, en cuanto al etiquetado No cumple con el requerimiento de la colocación de la forma farmacéutica en la etiqueta del producto.
8. Según el análisis estadístico realizado, no se encontró que exista correlación entre la calidad fisicoquímica y el precio de las dos marcas de Doxiciclina en polvo y de Mebendazol en polvo analizadas, ya que al evaluar individualmente cada uno de los parámetros farmacopéicos y no farmacopéicos en ambos medicamentos estos no se cumplen en su totalidad y no es posible establecer una correlación entre las variables.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que el Ministerio de Agricultura y Ganadería, institución responsable de autorizar el registro y de realizar la vigilancia de los medicamentos de uso veterinario, monitoree continuamente dichos productos para asegurar que la calidad se mantenga en todos los procesos del post - registro desde la distribución, almacenamiento, comercialización y la venta a los productores agropecuarios.
2. Que el Ministerio de Agricultura y Ganadería en conjunto con la Defensoría del Consumidor verifique los precios de venta de los medicamentos de uso veterinario en los diferentes establecimientos dedicados a la comercialización de estos productos.
3. Que las instituciones nacionales responsables monitoreen la calidad y den seguimiento, tanto a las muestras de Doxiciclina y Mebendazol en polvo para suspensión oral, como para los demás medicamentos veterinarios, especialmente en la colocación del registro sanitario en su etiquetado, el cual es indispensable para poder comercializar el medicamento legalmente en el país y además respalda la calidad del mismo.
4. Emplear normativas vigentes y metodologías internacionales oficiales, para determinar el número de muestras y la metodología de análisis específica, al momento de realizar el control de calidad a los medicamentos de uso veterinario en futuras investigaciones.

5. Dar seguimiento a la presente investigación, por medio de otros trabajos de graduación, incrementando el número de marcas y de lotes, e incluso utilizar otras formas farmacéuticas, para poder confirmar con mayor precisión la existencia o no de la correlación entre Calidad Fisicoquímica y el precio con que son comercializados los medicamentos veterinarios.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Abarca Estrada G.E., Mejía Urquilla P.I. Recopilación de Pruebas físicas No Oficiales para el Control de Calidad de medicamentos. Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia. San Salvador, Universidad de El Salvador; 2004.
2. Bonilla G. Estadística, Elementos de estadística descriptiva y probabilidad. Tercera edición. El Salvador: UCA Editores, 1995.
3. Calier.com, (sitio en internet). Disponible en:
<http://www.calier.com.uy/?p=detalle&id=46&cat=3&scat=42> (Acceso el 17 de febrero de 2013).
4. Claumvz.blogspot.com, (sitio en internet). Disponible en:
<http://claumvz.blogspot.com/2007/06/antibioticos-utilizados-en-veterinaria.html> (Acceso el 17 de febrero de 2013).
5. Colombo B.M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Roma: Org.Ital. Médico-Farmacéutica, 1976 (Primera edición).
6. Moore S. D. Estadística aplicada básica. Segunda edición. Antoni Bosch editor, S.A. España. 2005. Disponible en:
<http://books.google.com.sv/books?id=oqOCiEyEjYcC&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false>
[Consultado el 15.04.2013]
7. Gutiérrez Cillán J. La Relación Precio Calidad Percibida: Un Estudio Empírico.1991.

8. Karizoo.com.mx, ficha técnica virtual, (sitio en internet). Disponible en:
http://www.karizoo.com.mx/arxiu/productes_ft/ft_31.pdf Acceso el 17 de febrero de 2013.
9. Castellano M., Patricia. Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Disponible en:
<http://www.fbioyf.unr.edu.ar/rrii/variopdf2010sharapin/sharapin2010_castellano.pdf > [Consultado el 17.4.2013]
10. Márquez Lara D. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos de rumiantes y estrategias para su control. Produmedios. Colombia. 2007. Disponible en:
<<http://books.google.com.sv/books?id=ENxJzXBzhNQC&printsec=copyright#v=onepage&q&f=false>> [Consultado el 20.02.2013]
11. Mendoza Ruiz A. G. Osorio de Castro C. Medicamentos: Hablando de calidad. Disponible en:
<http://www.abiaids.org.br/_img/media/Medicamentos%20espanhol.pdf> [Consultado el 9.5.2013]
12. Miranda López, J. Manuel. Tratamientos antimicrobianos en medicina veterinaria: efectos sobre la microbiota intestinal de pollos y su repercusión en carnes de producción convencional y ecológica. [Tesis doctoral] Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Veterinaria. Disponible en:
<http://books.google.com.sv/books?id=8hg3IK-q7MgC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=true> (consultado el 16 de febrero de 2013).

13. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press, 2004 (3ra Edición).
14. Morales Vallejo P. Correlación y Covarianza. Madrid. 2008 Disponible en:
<<http://www.upcomillas.es/personal/peter/estadisticabasica/correlacion.pdf>> [Consultado el 15.04.2013]
15. Parasitipedia.com, Artículo virtual, (sitio en internet). Disponible en: http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=322&Itemid=415 (Acceso el 20 de febrero de 2013).
16. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08. Medicamentos veterinarios y productos afines. Establecimientos que los fabrican, comercializan, fraccionan o almacenan. Requisitos de registro sanitario y control. ICS 65.020.30, (17-diciembre-2010).
17. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. ICS 11.120.01, (11-junio-2008).
18. Revetmex.com, ficha técnica virtual, (sitio en internet). Disponible en: http://www.revetmex.com/cat/cat_03/Mebendazol_polvo.htm (Acceso el 10 de mayo de 2013).
19. Revistatierraadentro.com, revista virtual (sitio en internet). Disponible en: <http://revistatierraadentro.com/index.php/veterinaria/156-parasitos-que-afectan-a-los-animales> (Acceso el 19 de febrero de 2013).

20. Sani.com.ar, ficha técnica virtual, (sitio en internet). Disponible en: http://www.sani.com.ar/producto.php?id_producto=5569 Acceso el 17 de febrero de 2013.
21. Scielo.isciii.es, (sitio en internet). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1695-61412011000400019&script=sci_arttext (Acceso el 20 de febrero de 2013).
22. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 30, Formulario Nacional NF 25. Rockville MD, USA: 2007 (30ª Edición).
23. The United States Pharmacopeial convention, Inc. the United States Pharmacopeia. Thirty-Four Revision and The National Formulary. Twenty-Ninth Editions. USA. 2011. (34ª Editions)
24. Urroz Madrigal C. Farmacología Y Manejo de Productos Veterinarios. Costa Rica: Editorial universidad estatal a distancia. 2000 (1ª ed.). Disponible en: http://books.google.com.sv/books?id=pcD5_S1RZiwC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false [Consultado el 20.03.2013]
25. Veterinet.com, ficha técnica virtual, (sitio en internet). Disponible en: http://www.veterinet.com.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=280%3Adoxiciclina&catid=49%3Aprincipios-activos&Itemid=44 Acceso el 17 de febrero de 2013.

26. Vila A., Sedano M., López A. Correlación lineal y análisis de regresión. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya. Disponible en: <www.uoc.edu/in3/emath/docs/RegresionLineal.pdf> [Consultado el 16.04.2013].
27. World Health Organization. Medicines, Quality Control [Base de datos en internet]. Geneva: World Health Organization; 2012, [acceso 17.4.2013]. Disponible en:
[http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/ /index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/)
28. www.ditutor.com/estadistica_2/correlacion_estadistica.html. [Consultado el 15.04.2013]. Correlación Estadística.
29. www.elsevierciencia.com, revista virtual (sitio en internet). Disponible en: <http://www.elsevierciencia.com/es/revista/farmacia-profesional-3/articulo/formas-farmaceuticas-veterinaria-i--13072123> Acceso el 20 de marzo de 2013.
30. www.farmaceuticonline.com/es/el-medicamento/627-medicamentos-veterinarios-en-la-oficina-de-farmacia?showall=1 [Consultado el 20.03.2013] Medicamentos veterinarios.

ANEXOS

ANEXO N° 1
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACIÓN PRECIO Y CALIDAD FISICOQUÍMICA DE MEBENDAZOL Y
DOXICICLINA PARA USO VETERINARIO COMERCIALIZADOS EN
AGROSERVICIOS DEL MUNICIPIO DE SAN MARTÍN, AÑO 2013

ENCUESTA

Nombre del Agroservicio: _____

¿Dispone de Mebendazol y Doxiciclina en polvo para suspensión?

¿Cuáles y cuantas marcas tienen de Mebendazol?

¿Cuáles y cuantas marcas tienen de Doxiciclina?

¿Qué precio tiene cada una de las diferentes marcas de Mebendazol?

¿Qué precio tiene cada una de las diferentes marcas de Doxiciclina?

De las marcas comercializadas, ¿Cuales son las más vendidas de cada medicamento?

ANEXO N° 3
MONOGRAFÍA DE DOXICICLINA, SEGUN FARMACOPEA DE
LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA EDICION 30 (USP 30)

NOTA—En los apartados siguientes, proteger de la luz la *Preparación estándar*, la *Preparación de valoración* y las soluciones madre usadas en su preparación.

Preparación de valoración—Retirar, tanto como sea posible, el contenido de no menos de 20 Cápsulas y pesar con exactitud. Mezclar el contenido combinado y transferir una porción del polvo pesada con exactitud, que equivalga aproximadamente a 100 mg de doxiciclina, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 20 mL de ácido clorhídrico 0,1 N, someter a ultrasonido durante 5 minutos, agitar durante 15 minutos, diluir a volumen con *Diluyente* y mezclar. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de 0,5 µm o menor tamaño de poro y emplear el filtrado como *Preparación de valoración*.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) en la porción de Cápsulas tomada, por la fórmula:

$$0,1CP(r_U/r_S)$$

en donde *C* es la concentración, en mg por mL, de ER Hiclato de Doxiciclina USP en la *Preparación estándar*; *P* es la potencia especificada, en µg de doxiciclina por mg, de ER Hiclato de Doxiciclina USP; y *r_U* y *r_S* son las respuestas de los picos de doxiciclina obtenidos de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

Doxiciclina para Inyección

» La Doxiciclina para Inyección contiene una cantidad de Hiclato de Doxiciclina equivalente a no menos de 90,0 por ciento y no más de 120,0 por ciento de la cantidad declarada de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈).

Envasado y almacenamiento—Conservar en *Envases para Sólidos Estériles* según se describe en *Inyectables* (1). Proteger de la luz.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Hiclato de Doxiciclina USP*. *ER Endotoxina USP*.

Solución reconstituida—En el momento de uso, cumple con los requisitos para *Soluciones Reconstituidas* en *Inyectables* (1).

Identificación—Disolver una cantidad adecuada en metanol para obtener una solución que contenga el equivalente a 1 mg de doxiciclina por mL y filtrar. Usando el filtrado como la *Solución de Prueba*, proceder según se indica para *Método II* en *Identificación—Tetraciclinas* (193).

Endotoxinas bacterianas (85)—No contiene más de 1,14 Unidades USP de Endotoxinas por mg de doxiciclina.

Esterilidad (71)—Cumple con los requisitos cuando se prueba según se indica en *Filtración por Membrana* en *Prueba de Esterilidad del Producto a Examinar*, usando *Líquido D* en lugar de *Líquido A*.

pH (791): entre 1,8 y 3,3, en la solución reconstituida como se indica en la etiqueta.

Pérdida por secado (731)—Secar aproximadamente 100 mg, pesados con exactitud, en un frasco con tapón de perforación capilar al vacío a una presión que no exceda de 5 mm de mercurio y a 60° durante 3 horas: el artículo que contiene sustancias agregadas no pierde más de 2,0% de su peso; el artículo que no contiene sustancias agregadas no pierde más de 4,0% de su peso.

Partículas (788): cumple con los requisitos para inyecciones de pequeño volumen.

Valoración—

Fase móvil, *Diluyente*, *Solución de resolución*, *Preparación estándar* y *Sistema cromatográfico*—Proceder según se indica en la *Valoración en Hiclato de Doxiciclina*.

Preparación de valoración 1 (cuando se presenta en envase monodosis)—Reconstituir la Doxiciclina para Inyección según se indica en la etiqueta. Retirar todo el contenido extraíble, utilizando una aguja hipodérmica y una jeringa adecuadas, y diluir cuantitativamente con *Diluyente* para obtener una solución que contenga, aproximadamente, la cantidad equivalente a 1000 µg de doxiciclina por mL.

Preparación de valoración 2 (cuando la etiqueta declara la cantidad de doxiciclina equivalente en un volumen determinado de solución reconstituida)—Reconstituir la Doxiciclina para Inyección según se indica en el etiquetado. Diluir cuantitativamente un volumen medido con exactitud de la solución reconstituida con *Diluyente* para obtener una solución que contenga, aproximadamente, la cantidad equivalente a 1000 µg de doxiciclina por mL.

Procedimiento—Proceder según se indica en el *Procedimiento de la Valoración en Hiclato de Doxiciclina*. Calcular la cantidad, en mg, de doxiciclina (C₂₂H₂₄N₂O₈) retirada del envase o en la porción de solución reconstituida tomada, por la fórmula:

$$(L/D)(CP)(r_U/r_S)$$

en donde *L* es la cantidad declarada, en mg, de doxiciclina presente en el envase o en el volumen de solución reconstituida tomado; *D* es la concentración, en µg de doxiciclina por mL, de la *Preparación de valoración 1* o la *Preparación de valoración 2*, basada en la cantidad declarada en la etiqueta presente en el envase o en la porción de solución reconstituida tomada, respectivamente, y el grado de dilución, y los otros términos son los definidos en el citado *Procedimiento*.

Doxiciclina para Suspensión Oral

» La Doxiciclina para Suspensión Oral contiene el equivalente a no menos de 90,0 por ciento y no más de 125,0 por ciento de la cantidad declarada de C₂₂H₂₄N₂O₈, cuando se reconstituye según las indicaciones. Contiene uno o más amortiguadores de pH, colorantes, diluyentes, saborizantes y conservantes adecuados.

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables, resistentes a la luz.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Hiclato de Doxiciclina USP*.

Identificación—A una cantidad de Doxiciclina para Suspensión Oral (polvo), que equivalga aproximadamente a 50 mg de doxiciclina, agregar 50 mL de metanol, agitar y dejar que sedimente. Usando el sobrenadante transparente como la *Solución de Prueba*, proceder como se indica para *Método II* en *Identificación—Tetraciclinas* (193).

Uniformidad de unidades de dosificación (905)—

PARA SÓLIDOS EN ENVASES UNITARIOS: cumple con los requisitos.

Volumen de entrega (698): cumple con los requisitos.

pH (791): entre 5,0 y 6,5 en la suspensión reconstituida según se indica en la etiqueta.

Agua, Método I (921): no más de 3,0%.

Valoración—

Fase móvil, *Diluyente*, *Solución de resolución*, *Preparación estándar* y *Sistema cromatográfico*—Proceder según se indica en la *Valoración en Hiclato de Doxiciclina*.

Preparación de valoración—Reconstituir la Doxiciclina para Suspensión Oral según se indica en la etiqueta. Transferir una porción medida con exactitud de la suspensión reconstituida, recién mezclada y libre de burbujas de aire, que equivalga aproximadamente a 100 mg de doxiciclina, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y agitar mecánicamente durante aproximadamente 15 minutos. Diluir a volumen con

Diluyente y mezclar. Filtrar a través de papel filtro, desechando los primeros 10 mL del filtrado, después filtrar a través de un filtro de tamaño de poro de 0,5 µm o menor.

Procedimiento—Proceder según se indica en el *Procedimiento* de la *Valoración en Hiclato de Doxiciclina*. Calcular la cantidad, en mg de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) en cada mL de la suspensión reconstituida tomado, por la fórmula:

$$0,1(CP/V)(r_v/r_s)$$

en donde V es el volumen, en mL, de la suspensión reconstituida tomada para preparar la *Preparación de valoración* y los otros términos son los definidos en el citado *Procedimiento*.

Doxiciclina Cálcica, Suspensión Oral

» La Suspensión Oral de Doxiciclina Cálcica se prepara a partir de Hiclato de Doxiciclina y contiene uno o más amortiguadores, colorantes, diluyentes, aromatizantes y conservantes adecuados. Contiene el equivalente a no menos de 90,0 por ciento y no más de 125,0 por ciento de la cantidad declarada de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$).

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables, resistentes a la luz.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Hiclato de Doxiciclina USP*.

Identificación—A un volumen medido con exactitud de Suspensión Oral, que equivalga aproximadamente a 50 mg de doxiciclina, agregar 50 mL de metanol, agitar y dejar reposar. Usando el sobrenadante transparente como la *Solución de Prueba*, proceder como se indica para *Método II* en *Identificación—Tetraciclinas* (193).

Uniformidad de unidades de dosificación (905)—

PARA SUSPENSIONES EN ENVASES UNITARIOS: cumple con los requisitos.

Volumen de entrega (698): cumple con los requisitos.

pH (791): entre 6,5 y 8,0.

Valoración—

Fase móvil, *Solución de resolución*, *Preparación estándar*, y *Sistema cromatográfico*—Proceder como se indica en la *Valoración en Hiclato de Doxiciclina*.

Diluyente de edetato—Transferir 5,2 g de edetato disódico a un matraz volumétrico de 500 mL, agregar aproximadamente 400 mL de *Fase móvil*, someter a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos o hasta que se disuelva, diluir a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Preparación de valoración—Reconstituir la Suspensión Oral según se indica en la etiqueta. Transferir una porción medida con exactitud de la suspensión oral reconstituida, recién mezclada y libre de burbujas de aire, que equivalga aproximadamente a 100 mg de doxiciclina, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de *Diluyente de edetato*, someter a ultrasonido durante aproximadamente 15 minutos, y luego agitar mecánicamente durante aproximadamente 15 minutos. Diluir a volumen con *Diluyente de edetato* y mezclar. Pasar a través de papel de filtro, desechando los primeros 10 mL del filtrado, y a continuación pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 µm o menor.

Procedimiento—Proceder según se indica en el *Procedimiento* de la *Valoración en Hiclato de Doxiciclina*. Calcular la cantidad, en mg, de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) en cada mL de la Suspensión Oral tomada, por la fórmula:

$$0,1(CP/V)(r_v/r_s)$$

en donde V es el volumen, en mL, de la Suspensión Oral tomada para preparar la *Preparación de valoración*; y los otros términos son los definidos en la citada *Valoración*.

Hiclato de Doxiciclina

($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$)₂ · $C_2H_5O \cdot H_2O$ 1025,89

2-Naphthacenicarboxamide, 4-(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-, monohydrochloride, compd. with ethanol (2:1), monohydrate, [4*S*-(4*α*,4*α*,5*α*,5*α*,6*α*,12*α*)]-

Monoclorhidrato de 4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenicarboxamida, compuesto con alcohol etílico (2:1), monohidrato [24390-14-5].

» El Hiclato de Doxiciclina tiene una potencia equivalente a no menos de 800 µg y no más de 920 µg de doxiciclina ($C_{22}H_{24}N_2O_8$) por mg.

Envasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz.

Etiquetado—Cuando se destina a la preparación de formas farmacéuticas inyectables, la etiqueta declara que es estéril o que debe someterse a procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Hiclato de Doxiciclina USP*. *ER Endotoxina USP*. *ER Clorhidrato de Metaciclina USP*.

Identificación, *Absorción en el Infrarrojo* (197K)

Cristalinidad (695): cumple con los requisitos.

pH (791): entre 2,0 y 3,0 en una solución que contenga 10 mg de doxiciclina por mL.

Agua, Método I (921): entre 1,4% y 2,8%.

Compuestos relacionados—

Fase móvil y *Diluyente*—Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema—Preparar según se indica en *Solución de resolución* en la *Valoración*.

Solución madre del estándar de metaciclina—Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Clorhidrato de Metaciclina USP en *Diluyente* y diluir cuantitativamente, si fuera necesario hacerlo en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 1,2 mg por mL.

Solución estándar 1—Preparar según se indica para la *Preparación estándar* en *Valoración*.

Solución estándar 2—Transferir 2,0 mL de *Solución estándar 1* y 2,0 mL de *Solución madre del estándar de metaciclina* a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con *Diluyente* y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0,024 mg de ER Hiclato de Doxiciclina USP y 0,024 mg de ER Clorhidrato de Metaciclina USP por mL.

Solución de prueba—Usar la *Preparación de valoración*, preparada según se indica en la *Valoración*.

Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía* (621))—Preparar según se indica en la *Valoración*. Cromatografiar la *Solución de aptitud del sistema* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,4 para 4-epidoxiciclina (el principal producto de degradación), 0,6 para metaciclina, 0,7 para 6-epidoxiciclina y 1,0 para doxiciclina; la resolución, R , entre 4-epidoxiciclina y doxiciclina no es menor de 3,0; y el factor de asimetría no es mayor de 2,0. Cromatografiar la *Solución estándar 1* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Solución estándar 2* y de la *Solución de prueba*, registrar los cromatogramas durante un período que sea 1,7 veces el tiempo de retención de doxiciclina y medir las áreas de los picos. Calcular el porcentaje de metaciclina en la porción tomada de Hiclato de Doxiciclina, por la fórmula:

$$10\,000(C_M/W)(r_v/r_M)$$

en donde C_M es la concentración, en mg por mL, de ER Clorhidrato de Metaciclina USP en la *Solución estándar 2*; W es el peso, en mg,

ANEXO N° 4
MONOGRAFÍA DE MEBENDAZOL, SEGUN FARMACOPEA DE
LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA EDICION 30 (USP 30)

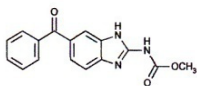
Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía* (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4 mm × 30 cm rellena con material L10. Inyectar tres porciones repetidas de la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: la resolución, R , no es menor de 2,0, y la desviación estándar relativa no es más de 3,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos de mazindol y de clorhidrato de amitriptilina. Calcular la cantidad, en mg, de mazindol ($C_{16}H_{13}ClN_2O$) en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$25C(R_U/R_S)$$

en donde C es la concentración, en mg por mL, de ER Mazindol USP en la *Preparación estándar*; y R_U y R_S son los cocientes entre las respuestas de los picos de mazindol y de clorhidrato de amitriptilina obtenidos a partir de la *Preparación de valoración* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

Mebendazol



$C_{16}H_{13}N_3O_3$ 295,29
Carbamic acid, (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl), methyl ester.
5-Benzoyl-2-benzimidazolcarbamato de metilo [31431-39-7].

» El Mebendazol contiene no menos de 98,0 por ciento y no más de 102,0 por ciento de $C_{16}H_{13}N_3O_3$, calculado con respecto a la sustancia seca.

Invasado y almacenamiento—Conservar en envases bien cerrados.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Mebendazol USP*.

Identificación, *Absorción en el Infrarrojo* (197K).

Pérdida por secado (731)—Secar a 105° durante 4 horas: no pierde más de 0,5% de su peso.

Residuo de incineración (281): no más de 0,1%.

Metales pesados, *Método II* (231): 0,002%.

Pureza cromatográfica—Disolver 50 mg en 1,0 mL de ácido fórmico al 96 por ciento en un matraz volumétrico de 10 mL, agregar cloroformo a volumen y mezclar. De manera similar, preparar una solución de ER Mebendazol USP en el mismo medio con una concentración de 5 mg por mL. Transferir 1,0 mL de esta Solución estándar a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar a volumen una mezcla de cloroformo y ácido fórmico al 96 por ciento (9:1) y mezclar (Solución estándar diluida). Aplicar porciones de 10 µL de la Solución de prueba, la Solución estándar y la Solución estándar diluida a una placa adecuada para cromatografía en capa delgada (ver *Cromatografía* (621)) recubierta con una capa de 0,25 mm de mezcla de gel de sílice para cromatografía. Dejar que las aplicaciones se sequen y desarrollar el cromatograma con una fase móvil constituida por una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico al 96 por ciento (90:5:5) hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil, dejar que la fase móvil se evapore y examinar la placa bajo luz UV de longitud de onda corta: el valor R_f de la mancha principal obtenida a partir de la solución de prueba se corresponde con el de la mancha principal obtenida a partir de la Solución estándar; ninguna otra mancha en el cromatograma de la

solución de prueba, excepto la mancha principal, es más grande o más intensa que la mancha principal obtenida a partir de la Solución estándar diluida.

Valoración—Disolver aproximadamente 225 mg de Mebendazol, pesados con exactitud, en 30 mL de ácido acético glacial. Valorar con ácido perclórico 0,1 N SV y determinar el punto final potenciométricamente con un sistema de electrodos de vidrio-calomel. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 N equivale a 29,53 mg de $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

Mebendazol, Suspensión Oral

» La Suspensión Oral de Mebendazol es Mebendazol en un vehículo acuoso. Contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de mebendazol ($C_{16}H_{13}N_3O_3$).

Invasado y almacenamiento—Conservar en envases impermeables a temperatura ambiente controlada.

Etiquetado—Etiquetar indicando que es sólo para uso veterinario.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Mebendazol USP*.

Identificación—Mezclar una cantidad de Suspensión Oral, que equivalga aproximadamente a 200 mg de mebendazol, con 20 mL de una mezcla de cloroformo y ácido fórmico al 96 por ciento (19:1). Proceder como se indica en *Identificación en Mebendazol, Tabletas*, comenzando donde dice "Entibiar la suspensión en un baño de agua durante algunos minutos". Se obtiene el resultado especificado.

pH (791): entre 6,0 y 7,0.

Valoración—

Preparación estándar—Transferir aproximadamente 10 mg de ER Mebendazol USP, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 100 mL y agregar 90 mL de cloroformo, 7 mL de alcohol isopropílico y 2 mL de ácido fórmico al 96 por ciento. Agitar hasta la disolución del sólido, agregar alcohol isopropílico a volumen y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con alcohol isopropílico y mezclar para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 5 µg por mL.

Preparación de valoración 1—Transferir una cantidad de Suspensión Oral, medida con exactitud, que equivalga aproximadamente a 1000 mg de mebendazol, a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con ácido fórmico al 96 por ciento y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta mezcla a un segundo matraz volumétrico de 100 mL, agregar 40 mL de ácido fórmico al 96 por ciento y calentar en un baño de agua a una temperatura de 50° durante 15 minutos. Enfriar, agregar agua a volumen, mezclar y pasar a través de un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media. Transferir 10,0 mL del filtrado a un separador de 250 mL y agregar 50 mL de agua y 50 mL de cloroformo. Agitar durante aproximadamente 2 minutos, dejar que las fases se separen y transferir la capa de cloroformo a un segundo separador de 250 mL. Lavar la capa acuosa con dos porciones de 10 mL de cloroformo, agregar los lavados de cloroformo al segundo separador y descartar la capa acuosa. Lavar las soluciones combinadas de cloroformo con una mezcla de 4 mL de ácido clorhídrico 1 N y 50 mL de una solución 1 en 10 de ácido fórmico al 96 por ciento en agua y transferir la capa de cloroformo a un matraz volumétrico de 100 mL. Extraer el lavado acuoso con dos porciones de 10 mL de cloroformo, agregar estos extractos de cloroformo a la solución cloroformica en el matraz volumétrico, agregar 2 mL de ácido fórmico al 96 por ciento y 7 mL de alcohol isopropílico, diluir a volumen con cloroformo y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a otro matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con alcohol isopropílico y mezclar.

Preparación de valoración 2 (cuando la Suspensión Oral se envasa en jeringas calibradas para dispensar porciones especificadas de mebendazol)—Expulsar una porción de Suspensión Oral en un matraz volumétrico de un volumen nominal apropiado de forma tal que cuando se diluya a volumen con ácido fórmico al 96 por ciento

se obtenga una mezcla que contiene aproximadamente 10 mg de mebendazol por mL. Transferir 10,0 mL de esta mezcla a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 40 mL de ácido fórmico al 96 por ciento y calentar en un baño de agua a una temperatura de 50° durante 15 minutos. Proceder como se indica en *Preparación de valoración 1*, comenzando donde dice "Enfriar y agregar agua a volumen".

Procedimiento—Mezclar 90 mL de cloroformo con 2 mL de ácido fórmico al 96 por ciento en un matraz volumétrico de 100 mL, agregar alcohol isopropílico a volumen y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con alcohol isopropílico y mezclar para obtener un blanco de reactivos. Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación de valoración* pertinente y de la *Preparación estándar* a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 247 nm, con un espectrofotómetro, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento. Calcular la cantidad, en mg, de mebendazol ($C_{16}H_{13}N_3O_3$) en la porción de Suspensión Oral tomada para preparar la *Preparación de valoración 1*, por la fórmula:

$$200C(A_V/A_S)$$

en donde C es la concentración, en μg por mL, de ER Mebendazol USP en la *Preparación estándar*; y A_V y A_S son las absorbancias de la *Preparación de valoración 1* y de la *Preparación estándar*, respectivamente. Cuando sea apropiado, calcular la cantidad, en mg, de mebendazol ($C_{16}H_{13}N_3O_3$) en la porción de Suspensión Oral tomada para preparar la *Preparación de valoración 2*, por la fórmula:

$$20\ 000(C/V)(A_V/A_S)$$

en donde V es el volumen, en mL, del matraz volumétrico donde se expulsó la porción de Suspensión Oral; A_V es la absorbancia de la *Preparación de valoración 2*; y los otros términos son los definidos más arriba en este *Procedimiento*.

Mebendazol, Tabletas

» Las Tabletas de Mebendazol contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de mebendazol ($C_{16}H_{13}N_3O_3$).

Invasado y almacenamiento—Conservar en envases bien cerrados.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Mebendazol USP*.

Identificación—Pulverizar finamente una cantidad de Tabletas, que equivalga aproximadamente a 200 mg de mebendazol, y mezclar el polvo con 20 mL de una mezcla de cloroformo y ácido fórmico al 96 por ciento (19:1). Calentar la suspensión en un baño de agua durante algunos minutos, enfriar y pasar por un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media. Aplicar 10 μL de esta solución y 10 μL de una Solución estándar de ER Mebendazol USP en una mezcla de cloroformo y ácido fórmico al 96 por ciento (19:1) que contenga 10 mg por mL en una placa adecuada para cromatografía en capa delgada (ver *Cromatografía* (621)) recubierta con una capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm. Dejar que se sequen las aplicaciones y desarrollar el cromatograma con una fase móvil constituida por una mezcla de cloroformo, metanol y ácido fórmico al 96 por ciento (90:5:5) hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil, dejar que la fase móvil se evapore y examinar la placa bajo luz UV de longitud de onda corta: el valor de R_f de la mancha principal obtenida de la solución de prueba se corresponde con el de la mancha principal obtenida a partir de la Solución estándar.

Disolución (711)—

Medio: ácido clorhídrico 0,1N que contenga 1,0% de lauril sulfato de sodio; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm.

Tiempo: 120 minutos.

Determinar la cantidad de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ disuelto utilizando el siguiente método.

Solución amortiguadora—Disolver 8,0 g de hidróxido de sodio en 2 L de agua, agregar 3,0 g de lauril sulfato de sodio y mezclar; luego agregar 20 mL de ácido fosfórico y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Fase móvil—Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (3:7). Hacer ajustes si fuera necesario (ver *Aptitud del Sistema en Cromatografía* (621)).

Solución estándar—Transferir 25 mg de ER Mebendazol USP a un matraz volumétrico de 50 mL; agregar 10,0 mL de ácido fórmico y disolver; diluir a volumen con metanol y mezclar. Diluir cuantitativamente y en diluciones sucesivas una porción de esta solución con *Medio de Disolución* para obtener una solución con una concentración similar a la concentración esperada en la solución en análisis.

Sistema cromatográfico (ver *Cromatografía* (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 254 nm y una columna de 4,6 mm \times 3 cm rellena con material L7. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1 mL por minuto. Cromatografiar la *Solución estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 μL) de porciones filtradas de la *Solución estándar* y de la solución en análisis, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.

Tolerancias—No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ se disuelve en 120 minutos.

Uniformidad de unidades de dosificación (905): cumplen con los requisitos.

PROCEDIMIENTO PARA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO—

Preparación estándar—Transferir aproximadamente 20 mg de ER Mebendazol USP, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 10 mL, agregar 4 mL de ácido fórmico al 96 por ciento y mezclar para disolver. Agregar alcohol isopropílico a volumen y mezclar. Pipetear 0,5 mL de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con alcohol isopropílico y mezclar.

Preparación de prueba—Mezclar 1 Tableta con 20 mL de ácido fórmico al 96 por ciento en un matraz volumétrico de 100 mL y calentar en un baño de vapor durante 15 minutos. Enfriar, agregar alcohol isopropílico a volumen, mezclar y pasar por un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media. Transferir una porción del filtrado, medida con exactitud, equivalente a 1 mg de mebendazol, a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con alcohol isopropílico y mezclar.

Procedimiento—Determinar concomitantemente las absorbancias de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de prueba* en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 310 nm, con un espectrofotómetro adecuado, empleando una solución 1 en 500 de ácido fórmico al 96 por ciento en alcohol isopropílico como blanco. Calcular la cantidad, en mg, de $C_{16}H_{13}N_3O_3$ en la Tableta tomada, por la fórmula:

$$(TC/D)(A_V/A_S)$$

en donde T es la cantidad declarada, en mg, de mebendazol por Tableta; C es la concentración, en μg por mL, de ER Mebendazol USP en la *Preparación estándar*; D es la concentración, en μg por mL, de mebendazol en la *Preparación de prueba*, basada en la cantidad declarada por Tableta y en el grado de dilución; y A_V y A_S son las absorbancias de las soluciones obtenidas a partir de la *Preparación de prueba* y de la *Preparación estándar*, respectivamente.

Valoración—

Fase móvil—Preparar una mezcla de metanol y fosfato monobásico de potasio 0,05 M (60:40), ajustar con ácido fosfórico 0,1 M o hidróxido de sodio 1 N a un pH de 5,5, filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si fuera necesario (ver *Aptitud del Sistema en Cromatografía* (621)).

Preparación estándar—Transferir aproximadamente 25 mg de ER Mebendazol USP, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 10 mL de ácido fórmico y calentar en un baño de agua a 50° durante 15 minutos. Agitar mecánicamente durante

ANEXO N° 5

**DOXICICLINA, SEGÚN CLARKE'S ANALYSIS OF DRUGS
AND POISONS**

>0.1 mg/L may be associated with toxic reactions and fatalities have been associated with blood concentrations of 1 to 18 mg/L (mean 8).

In 5 deaths due to overdosage of doxepin, the postmortem blood concentrations ranged from 9 to 19 mg/L (mean 13) and, in 3 of these cases, liver concentrations of 71, 75, and 500 µg/g were reported. [J. S. Oliver and A. A. Watson, *Med. Sci. Law*, 1974, 14, 280-283.]

In a report of 4 fatalities attributed to overdosage of doxepin, the following postmortem blood and tissue concentrations, mg/L or mg/kg (mean), were found:

	Doxepin	Monodesmethyldoxepin
Blood	0.7-29 (9.3)	0.1-6.2 (1.7)
Bile	38-195 (95)	1.0-19 (7.1)
Brain	9-21 (14)	1.5-22 (7.2)
Kidney	3.3-19 (12)	0.5-9.0 (3.0)
Liver	22-38 (32)	1.2-20 (7.5)
Urine	2.1-12 (7.5)	0.7-6.4 (2.8)

[G. de Groot *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 1978, 2, 18-20.]

In a young female fatality, femoral blood drug concentrations were: paroxetine 0.176 mg/L, doxepin 82.12 mg/L, and desmethyldoxepin 0.34 mg/L. [F. Musshoff *et al.*, *Arch. Kriminol.*, 1999, 204, 28-32.]

Bioavailability. 15 to 45%.

Half-life. Plasma half-life, doxepin 8 to 24 h (mean 17), desmethyldoxepin 33 to 80 h (mean 51).

Volume of distribution. About 20 to 24 L/kg.

Clearance. Plasma clearance, about 15 mL/min/kg.

Distribution in blood. Plasma:whole blood ratio, doxepin about 0.8 but there is considerable intersubject variation; monodesmethyldoxepin about 0.6.

Protein binding. In plasma, about 80%.

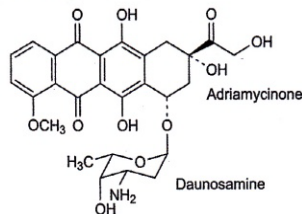
Note. For a review of the pharmacokinetics of tricyclic antidepressants, see G. Molnar and R. N. Gupta, *Biopharm. Drug Dispos.*, 1980, 1, 283-305.

Dose. The equivalent of 30 to 300 mg of doxepin daily by mouth.

Doxorubicin

Antineoplastic

Synonyms. Adriamycin; 14-Hydroxydaunorubicin. (8*S*-cis)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-naphthacenedione
 $C_{27}H_{29}NO_{11}$ = 543.5
 CAS—23214-92-8



An antibiotic isolated from *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. M.p. 229° to 231°.

Doxorubicin Hydrochloride

Proprietary names. Adriamycin; Adriblastin(a); Adriblastine; Adrim; Adrimedac; Caelyx; Doxil; DOXO-cell; Doxolem; Doxorubin; Doxotec; Farmiblastina; Fauldoxo; Ribodoxo-L; Rubex.

$C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ = 580.0
 CAS—25316-40-9

An orange-red, hygroscopic, crystalline powder. M.p. 204° to 205°, with decomposition.

Soluble in water, methanol, and aqueous alcohols; soluble 1 in 75 of ethanol; practically insoluble in acetone, benzene, chloroform, ethyl ether, petroleum ether, ether, and other organic solvents.

Caution. Doxorubicin hydrochloride is irritant; avoid contact with skin and mucous membranes.

Dissociation Constant. pK_a 8.2, 10.2.

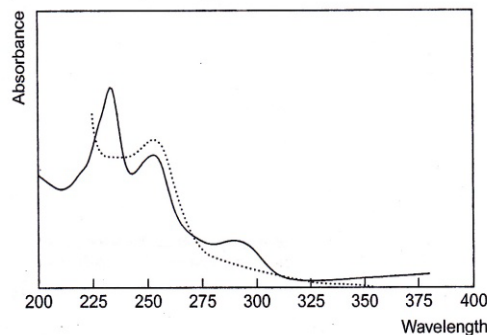
Partition Coefficient. Log *P* (octanol/water), 1.3.

Colour Tests. Mandelin's Test—green; Marquis Test—violet.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 12; system TE—Rf 00; system TF—Rf 00. (Visible red streak.)

High Performance Liquid Chromatography. System HX—RI 370; system HAA—retention time 12.1 min.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—233, 253, 290; aqueous alkali—253; methanol—233 ($A_1^1 = 702b$), 253, 290 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1282, 990, 1010, 1587, 1612, 1204 cm^{-1} (doxorubicin hydrochloride).

Quantification

High performance liquid chromatography. In plasma: doxorubicin and daunorubicin, limit of detection 10 µg/L, UV detection—A. Mikan *et al.*, *Biomed. Chromatogr.*, 1990, 4, 154-156. In plasma: doxorubicin and metabolites, fluorescence detection—J. H. Beijnen *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1991, 9, 995-1002. In plasma or tissues: limit of detection <25 µg/L, fluorescence detection—S. K. Cox *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1991, 564, 322-329. In plasma: doxorubicin and its metabolites, limits of detection 1 to 2 nM, fluorescence detection—A. Andersen *et al.*, *Ther. Drug Monit.*, 1993, 15, 455-461. In plasma: doxorubicin, epirubicin, and principal metabolites, limit of detection <1 µg/L, electrochemical detection—R. Ricciarello *et al.*, *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 1998, 707, 219-225. In plasma: doxorubicin and doxorubicinol, limit of detection <1 µg/L, fluorescence detection—P. de Bruijn *et al.*, *Anal. Biochem.*, 1999, 266, 216-221.

Dose. 1.2 to 2.4 mg/kg, IV, as a single dose every 3 weeks.

Doxycycline

Antibiotic

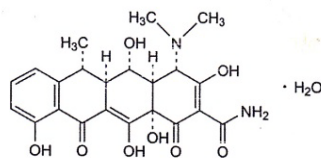
Synonym. Doxycycline Monohydrate

Proprietary names. Cyclodox; Doximed; Doxy; Doxybene; Doxycine; Doxyderma; Doxydoc; Doxy-HP; Doxymerck; Doxymono; Doxysol; Doxystad; Idocyclin; Vibradox; Vibramycin-D; Vibramycin N; Vibra-S; Vibravenös.

[4*S*-(4 α ,4 α ,5 α ,5 α ,6 α ,12 α)]-4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide monohydrate

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$ = 462.5

CAS—564-25-0 (anhydrous); 17086-28-1 (monohydrate)



A yellow crystalline powder.

Very slightly soluble in water; sparingly soluble in ethanol; practically insoluble in chloroform and ether; freely soluble in dilute acids and alkali hydroxides.

Doxycycline Hydrochloride

Synonyms. Doxycycline Hyclate; Doxycyclini Chloridum.

Proprietary names. Atridox; Demix; Doxi Crisol; Doxi Sergio; Doxibiotic; Doxiclat; Doxylar; Doximycin; Doxin(a); Doxine; Doxatab; Doxiten; Doxitin; Doxy; Doxybene; Doxybiocin; Doxycap; Doxychel; Doxycyclin(e); Doxycyl; Doxylar; Dumoxin; Idocyclin; Periostat; Ramysis; Vibramycin(e); Vibra-Tabs; Vibraveinuse; Vibravenos.

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl, \frac{1}{2}C_2H_5OH, \frac{1}{2}H_2O = 512.9$
CAS—10592-13-9 (C₂₂H₂₄N₂O₈·HCl); 24390-14-5 (C₂₂H₂₄N₂O₈·HCl, $\frac{1}{2}C_2H_5OH, \frac{1}{2}H_2O$)

A yellow crystalline powder. M.p. about 200°, with decomposition. Soluble 1 in 3 of water, 1 in 60 of ethanol, and 1 in 4 of methanol; practically insoluble in chloroform and ether.

Dissociation Constant. pK_a 3.5, 7.7, 9.5 (20°).

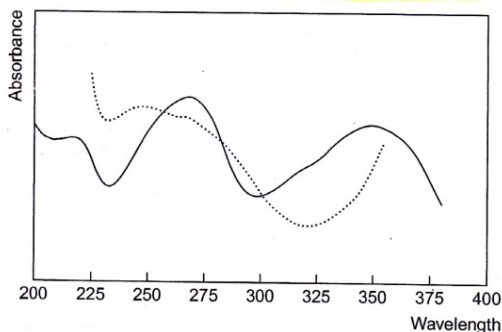
Partition Coefficient. Log *P* (octanol/water), -0.02.

Colour Tests. Benedict's Reagent—red; Formaldehyde—Sulfuric Acid—yellow; Mandelin's Test—green→yellow; Marquis Test—yellow; Sulfuric Acid—yellow.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 12, streaking; system TAE—Rf 88. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

High Performance Liquid Chromatography. System HY—RI 291.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—269 ($A_1^1=412b$), 346 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1580, 1613, 1660, 1244, 1220, 1040 cm^{-1} (doxycycline hydrochloride, KBr disk).

Quantification

High performance liquid chromatography. In serum or urine: limit of detection 50 $\mu g/L$ in serum, UV detection—A. P. De Leenheer and H. J. C. Nelis, *J. Pharm. Sci.*, 1979, 68, 999–1002. In plasma or urine, limit of detection <25 $\mu g/L$, UV detection—J. M. Prevosto *et al.*, *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 1995, 53, 29–32. In plasma or tissue: limit of detection in plasma 0.125 mg/L —B. Axisa *et al.*, *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 2000, 744, 359–365. In plasma: limit of detection 3 $\mu g/L$, UV detection—A. Zarghi *et al.*, *Boll. Chim. Farm.*, 2001, 140, 112–114.

Disposition in the Body. Readily and almost completely absorbed after oral administration; peak plasma concentrations are attained in about 2 h. It does not appear to be significantly metabolised. About 40% of a dose is excreted in the urine unchanged in 72 h (about 24% in the first 24 h).

Half-life. Plasma half-life, about 22 h.

Protein binding. In plasma, about 82 to 90%.

Note. For a review of doxycycline see B. A. Cunha *et al.*, *Ther. D. Monit.*, 1982, 4, 115–135.

Dose. The equivalent of 100 to 200 mg of doxycycline daily; a 1-day course of 300 to 600 mg has also been given.

Doxylamine

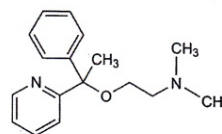
Antihistamin

Synonym. Histadoxylamine

N,N-Dimethyl-2-[1-phenyl-1-(2-pyridinyl)ethoxy]ethanamine

$C_{17}H_{22}N_2O = 270.4$

CAS—469-21-6



A liquid. B.p. about 140°.

Soluble in acids.

Doxylamine Succinate

Synonym. Doxylamine Hydrogen Succinate

Proprietary names. Decapryn; Donormyl; Dormidina; Dozile; Duebien; Gitalun; Hewedormir forte; Hoggar N; Lidene; Mereprine; Munleit; Noct Restavit; Restwel; Sanalepsi N; Sedaplus; Somnil; Unisom.

It is an ingredient of many proprietary preparations—see *Martindale, complete drug reference*, 33rd Edn., London, Pharmaceutical Press, 2002. $C_{17}H_{22}N_2O, C_4H_6O_4 = 388.5$

CAS—562-10-7

A white or creamy-white powder. M.p. 100° to 104°.

Soluble 1 in 1 of water, 1 in 2 of ethanol, 1 in 2 of chloroform, and 1 in 370 ether; slightly soluble in benzene.

Dissociation Constant. pK_a 4.4, 9.2.

Partition Coefficient. Log *P* (octanol/water), 2.4.

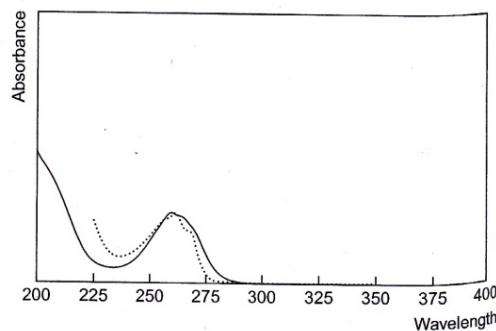
Colour Tests. Cyanogen Bromide—orange-pink; Liebermann's Test red-orange; Marquis Test—violet; Sulfuric Acid—pink.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 48; system TB—Rf 10; system TC—Rf 10; system TE—Rf 60; system TL—Rf 09; system TAE Rf 12; system TAJ—Rf 00; system TAK—Rf 00; system TAL—Rf 00 (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

Gas Chromatography. System GA—doxylamine RI 1910, M (carbinol)- H_2O RI 1560, M (OH)-AC RI 2300, M (OH-carbinol)-AC RI 2910, M (OH-methoxy)-AC RI 2320, M (bis-nor)-AC RI 2280, M (desamit OH)-AC RI 1960, M (nor)-AC RI 2340; system GB—doxylamine 1970, M (nor-) RI 1974, M (carbinol)- H_2O RI 1670; system GF—RI 2170.

High Performance Liquid Chromatography. System HA—k 4 system HY—RI 259; system HAA—retention time 11.1 min.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—261 nm ($A_1^1=335a$). No alkali shift.



TRADUCCION AL ESPAÑOL DE DOXICICLINA, SEGÚN CLARKE'S

Antibiótico

Sinónimo. Doxiciclina monohidrato

Los nombres de propiedad. Cyclodox; Doximed; Doxy; Doxybene; doxyclyne; Doxyderma; Doxydoc; Doxy-HP; Doxymerck; Doxymono; Doxysol; Doxystad; Idocyklin; Vibradox; Vibramycin-D; Vibramycine N; Vibra-S; Vibravenös.

[4S-(4 α , 4a α , 5 α , 5a α , 6 α , 12a α)]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro -3,5,10,12,12a- pentahidroxi -6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida monohidrato C₂₂H₂₄N₂O₈,H₂O=462.5

CAS—564–25–0 (anhidro); 17086–28–1 (monohidrato)

Un polvo cristalino de color amarillo.

Muy ligeramente soluble en agua; escasamente soluble en etanol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter; libremente soluble en ácidos diluidos y los hidróxidos alcalinos.

CLORHIDRATO DE DOXICICLINA

Sinónimos. Doxycycline Hyclate; doxiciclina chloridum.

Los nombres de propiedad. Atridox; Demix; Doxi Crisol; Doxi Sergo; Doxibiotic; Doxiclat; Doxylar; Doximycin; Doxin (a); SDX; Doxstab; Doxiten; Doxitin; Doxy; Doxybene; Doxybiocin; Doxycap; Doxychel; Doxyclin (e); Doxycyl; Doxylar; Dumoxin; Idocyklin; Periostat; Ramysis; Vibramycin (e); Vibra-Tabs; Vibraveineuse; Vibravenos.

C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl, ½C₂H₅OH, ½H₂O = 512.9

CAS—10592–13–9 (C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl); 24390–14–5 (C₂₂H₂₄N₂O₈, HCl, ½C₂H₅OH, ½H₂O)

Un polvo cristalino de color amarillo. Punto de fusión alrededor de 200 °, con descomposición.

Soluble 1 en 3 de agua, 1 en 60 de etanol, y 1 en 4 de metanol; prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Constante de disociación. pKa3.5, 7.7, 9.5 (20 °).

Coefficiente de partición. Log P (octanol / agua), -0.02.

Las pruebas de color. Benedicto reactivo de color rojo, formaldehído y ácido sulfúrico-amarillo; prueba de Mandelin -verde → amarillo; prueba de Marquis-amarillo; Ácido Sulfúrico-amarillo.

Cromatografía en capa fina. Sistema TA-Rf 12, rayas, sistema TAE-Rf 88. (Solución iodoplatinate acidificado, positivo.)

Cromatografía Líquida de Alto rendimiento. Sistema de HY-RI 291.

Espectro ultravioleta. Acuosa de ácido-269 (A11 = 412b), 346 nm.

Espectro infrarrojo. Picos principales en números de onda 1580, 1613, 1660, 1244, 1220, 1040 cm⁻¹ (clorhidrato de doxiciclina, KBr disco).

CUANTIFICACION

Cromatografía líquida de alto rendimiento. En el suero o la orina: límite de detección de 50 µg / L en el suero, la detección de UV-A. P. De Leenheer y H. J. C. Nelis, J. Pharm. Sci., 1979, 68, 999-1002. En el plasma o en la orina, límite de detección <25 µg / L, detección UV-J. Prevosto M. et al., Ann. Biol. Clin. (París), 1995, 53, 29-32. En el plasma o tejido: límite de detección en plasma de 0,125 mg / L-B. Axisa et al., J. Chromatogr. B Biomed. Ciencia. Appl., 2000, 744, 359-365. En el plasma: límite de detección de 3 µg/L, detección UV-A. Zarghi et al., Boll. Chim. Granja., 2001, 140, 112-114.

Disposición en el Cuerpo. Fácilmente y casi completamente absorbido tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 2 h. No parece que se metabolizan de manera significativa. Alrededor del 40% de la dosis se excreta en la orina sin cambios en 72 h (aproximadamente un 24% en las primeras 24 h).

La vida media. Vida media en plasma, aproximadamente 22 h.

La unión a proteínas. En el plasma, de un 82 a 90%.

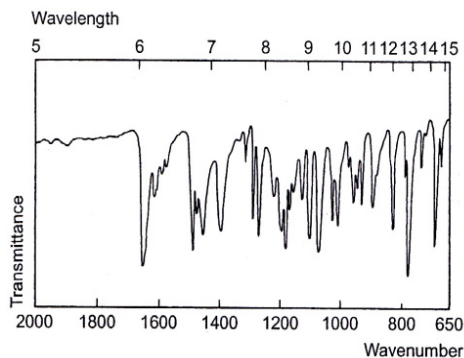
Nota. Para una revisión de doxiciclina ver BA Cunha et al., Ther. Drogas Monit., 1982, 4, 115-135.

Dosis. El equivalente de 100 a 200 mg de doxiciclina diaria; un curso de 1 día de 300 a 600 mg también se ha dado.

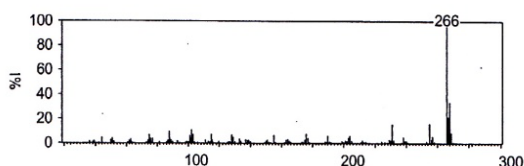
ANEXO N° 6

**MEBENDAZOL, SEGÚN CLARKE'S ANALYSIS OF DRUGS AND
POISONS**

Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 763, 1656, 1063, 1175, 674, 1093 cm^{-1} (KBr disk).



Mass Spectrum. Principal ions at m/z 266, 268, 267, 255, 231, 102, 88, 176.



Quantification

High performance liquid chromatography. In plasma: mazindol and its major metabolite, limit of detection for mazindol 0.07 $\mu\text{g/L}$, UV detection—A. Kaddoumi *et al.*, *Analyst*, 2001, 126, 1963–1968.

Disposition in the Body. Mazindol is absorbed after oral administration and slowly excreted in the urine, partly unchanged and partly as metabolites.

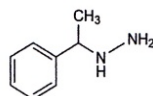
Half-life. About 12 to 24 h.

Dose. 2 to 3 mg daily.

Mebanazine

Antidepressant

α -Methylbenzylhydrazine
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2=136.2$
 CAS—65-64-5



Practically insoluble in water, ethanol and ether; soluble in chloroform.

Colour Tests. Nessler's Reagent—black; Palladium Chloride—black; Sulfuric Acid—orange.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 70; system TB—Rf 48; system TC—Rf 69; system TL—Rf 63.

Gas Chromatography. System GA—RI 1240.

High Performance Liquid Chromatography. System HA— k 0.2.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—251, 257, 261, 267 nm.

Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 699, 1175, 760, 1199, 1292, 1070 cm^{-1} (Nujol mull).

Dose. Mebanazine has been given in doses of 5 to 30 mg daily.

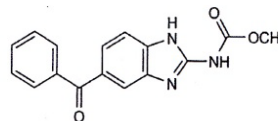
Mebendazole

Anthelmintic

Synonym. R-17635

Proprietary names. Anthex; Banteno; Chanazole (vet.); Cipex; D-Worm; Lomper; Madicure; Menbandan; Mindol; Ovex; Ovitelmin (vet.); Oxitover; Pantelmin; Pharmamin (vet.); Pripsen; Sufil; Surfout; Telmin (vet.); Toloxim; Vermox; Wormgo; Wormstop.

Methyl-(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3=295.3$
 CAS—31431-39-7



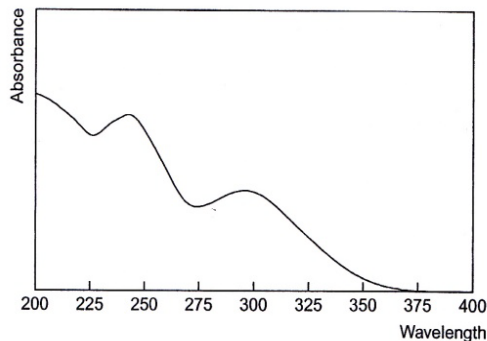
A white to slightly yellow amorphous powder. M.p. about 290°. Practically insoluble in water, ethanol, chloroform, ether and dilute mineral acids; soluble in formic acid.

Partition Coefficient. Log P (octanol/water), 2.8.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 65; system TB—Rf 00; system TC—Rf 59; system TE—Rf 60; system TL—Rf 49; system TAE—Rf 80; system TAF—Rf 84; system TAJ—Rf 58; system TAK—Rf 57; system TAL—Rf 93. (Dragendorff spray.)

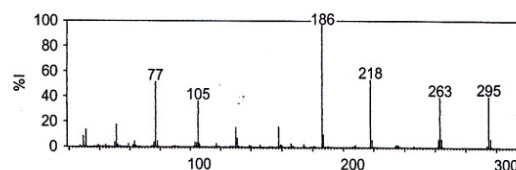
High Performance Liquid Chromatography. System HX—RI 438; system HY—RI 322; system HAA—Retention time(s), 16.1 min.

Ultraviolet Spectrum. Acid isopropyl alcohol—234 ($A_1^1=1000b$), 288 nm ($A_1^1=524b$); alkaline isopropyl alcohol—270 ($A_1^1=802b$), 355 nm ($A_1^1=653b$).



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1635, 1260, 1590, 1730, 1230, 705 cm^{-1} (KBr disk).

Mass Spectrum. Principal ions at m/z 186, 218, 77, 295, 263, 105, 51, 158.



Quantification

High performance liquid chromatography. In plasma: limit of detection 10 $\mu\text{g/L}$ for mebendazole, 60 $\mu\text{g/L}$ for the 5-(α -hydroxy) metabolite and 30 $\mu\text{g/L}$ for the 2-amino metabolite, UV detection—R. J. Allan *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1980, 183; *Biomed. Appl.*, 9, 311–319. In serum: mebendazole and its metabolites, coulometric detection—P. Betto *et al.*, *J. Chromatogr.*, 1991, 563, 115–123.

Disposition in the Body. Mebendazole is poorly absorbed after oral administration. It is metabolised to the 5-(α -hydroxy) derivative and by decarboxylation to the 2-amino metabolite, both of which are detectable in plasma at concentrations higher than those of unchanged mebendazole. Less than 10% of a dose is excreted in the urine; the major urinary metabolite is the 2-amino-5-(α -hydroxy) derivative. Biliary excretion and enterohepatic circulation have been reported.

Therapeutic concentration

Following single oral doses of 10 mg/kg to 5 subjects, peak plasma concentrations of 0.018 to 0.116 (mean 0.07) mg/L were attained in 2.5 to 7 (mean 5) h. [P. A. Braithwaite *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 22, 161-169].

Half-life. Plasma half-life, 1.5 to 9 h.

Volume of distribution. About 2 L/kg.

Distribution in Blood. Plasma : whole blood ratio, about 1.2.

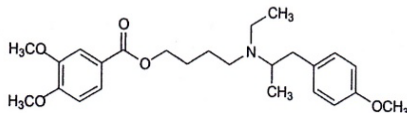
Protein binding. In plasma, about 95%.

Dose. Usually 200 mg daily for 3 days.

Mebeverine

Antispasmodic

3,4-Dimethoxybenzoic acid 4-[ethyl[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]-butyl ester
 $C_{25}H_{35}NO_5=429.6$
CAS—3625-06-7



Soluble in chloroform.

Mebeverine Hydrochloride

Synonym. CSAG 144

Proprietary names. Bevispas; Colese; Colofac; Colopriv; Cololat; Duspatal; Duspatalin; Equilon; Mebemerk; Mebetin; Monosor; Spasmonal; Spaspropiv.

$C_{25}H_{35}NO_5 \cdot HCl=466.0$

CAS—2753-45-9

A white crystalline powder. M.p. 131° to 136°.

Soluble in water and ethanol; sparingly soluble in ether.

Partition Coefficient. Log *P* (octanol/water), 5.1.

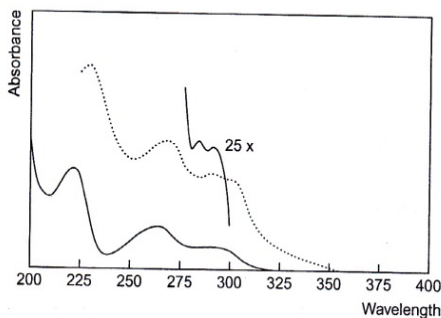
Colour Test. Liebermann's Test—black.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 63; system TB—Rf 40; system TC—Rf 53; system TE—Rf 86; system TL—Rf 49; system TAE—Rf 32. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

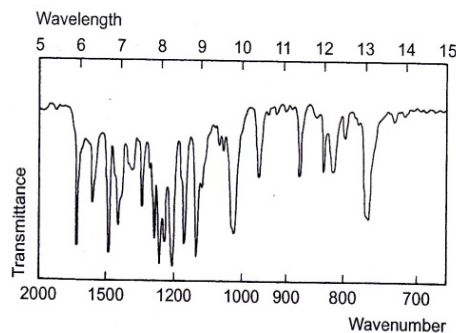
Gas Chromatography. System GA—RI 3045.

High Performance Liquid Chromatography. System HA—*k* 1.9; system HX—RI 448; system HZ—Retention time(s), 7.1 min.

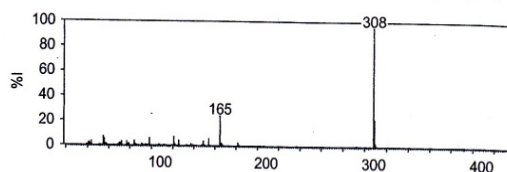
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—262 nm ($A_1^1=307b$); aqueous alkali—269, 290 nm.



Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 1216, 1266, 1132, 1510, 1715, 1174 cm^{-1} (mebeverine hydrochloride, KBr disk).



Mass Spectrum. Principal ions at *m/z* 308, 165, 309, 121, 55, 154, 98, 56.



Quantification

Gas chromatography-mass spectrometry. In plasma: mebeverine alcohol and desmethylmebeverine alcohol, limit of detection 0.5 $\mu g/L$, SIM—L. J. Tulich *et al.*, *J. Chromatogr.* 1996, 682; *Biomed. Appl.*, 273-281.

Disposition in the Body. Mebeverine is metabolised to 4-methoxyethylamfetamine.

Toxicity

In a fatality attributed to the ingestion of mebeverine and thioridazine, the following postmortem concentrations were reported: mebeverine, blood 36 mg/L, liver 15 $\mu g/g$, urine 24 mg/L; thioridazine, not detected in blood and urine, liver 2 $\mu g/g$ [G. del Villar, *Bull. Int. Assoc. Forensic Toxicol.*, 1977, 13(1&2), 23-24].

Dose. 405 mg of mebeverine hydrochloride daily.

Mebezonium iodide

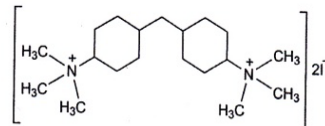
Muscle Relaxant

Proprietary name. It is an ingredient of Tanax (vet.).

4,4'-Methylenebis(cyclohexyltrimethylammonium)diiodide

$C_{19}H_{40}I_2N_2=550.3$

CAS—7681-78-9



A white crystalline powder. M.p. 260°, with decomposition. Soluble in water.

Thin-layer Chromatography. System TA—Rf 00. (Acidified iodoplatinate solution, positive.)

Infra-red Spectrum. Principal peaks at wavenumbers 961, 888, 831, 1621, 985, 1020 cm^{-1} (KBr disk).

Quantification

Thin-layer chromatography-ultraviolet spectrophotometry. In blood or urine—E. Bertol *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1983, 1, 373-377.

TRADUCCION AL ESPAÑOL DE MEBENDAZOL, SEGÚN CLARKE'S

Sinónimo. R-17635

Nombres propietarios. Anthex; BantenoI; Chanazole (Vet.); CIPEX, D-Worm; Lomper; Madicure; Menbandan; Mindol; Ovex; Ovitelmin (Vet.); Oxitover; Pantelmin; Pharmamin (Vet.); Pripsen; Sufil; Surfont; Telmin (vet). Toloxim; Vermox; Wormgo; Wormstop

Metil-(5-benzoil-1*H*-benzimidazol-2-il) carbamato

$C_{16}H_{13}N_3O_3=295.3$

CAS—31431-39-7

Un polvo blanco amorfo ligeramente amarillo. Punto de fusión alrededor de 290°.

Prácticamente insoluble en agua, etanol, cloroformo, éter y ácidos minerales diluidos; soluble en ácido fórmico.

Coefficiente de Partición. Log P (octanol / agua), 2.8.

Cromatografía en capa fina. Sistema TA-Rf 65, sistema TB-Rf 00, sistema de TC-Rf 59, sistema TE-Rf 60, sistema de TL-Rf 49, sistema TAE-Rf 80, sistema de TAF-Rf 84, sistema de TAJ-Rf 58; sistema de TAK-Rf 57; sistema de TAL-Rf 93. (Dragendorff aerosol.)

Cromatografía Líquida de alto rendimiento. Sistema HX-RI 438; sistema de HY-RI 322; tiempo HAA-Sistema de retención (s), 16,1 min.

Espectro Ultravioleta. Acido alcohol isopropílico-234 (A11 = 1000b), 288 nm (A11 = 524b); alcalino alcohol isopropílico-270 (A11 = 802b), 355 nm (A11 = 653b).

Espectro de infrarrojos. Picos principales en números de onda 1635, 1260, 1590, 1730, 1230, 705 cm⁻¹ (KBr disco).

Espectro de masas. Principales iones am / z 186, 218, 77, 295, 263, 105, 51, 158.

Cuantificación. Cromatografía líquida de alto rendimiento. En el plasma: límite de detección 10 mg / L de mebendazol, 60 mg / L para el 5 - (α -hidroxi) metabolito mg / L 30 para el 2-amino metabolito, detección UV-R. J. Allan et al., J. Chromatogr, 1980, 183; Biomed. Appl., 9, 311-319. En el suero: mebendazol y sus metabolitos, coulombimétrica detección-P. Betto et al., J. Chromatogr., 1991, 563, 115-123.

Disposición en el Cuerpo. Mebendazol se absorbe bien tras la administración oral. Se metaboliza en el 5 - (α -hidroxi) derivado y por descarboxilación para el metabolito 2-amino, ambos de los cuales son detectables en el plasma en concentraciones más altas que las de mebendazol sin cambios. Menos de 10% de la dosis se excreta en la orina, el principal metabolito urinario es el derivado de 2-amino-5-(α -hidroxi). Se han reportado la excreción biliar y circulación enterohepática.

Concentración terapéutica. Después de una dosis oral única de 10 mg / kg a 5 sujetos, las concentraciones plasmáticas máximas de 0,018 a 0,116 (promedio 0,07) se alcanzó mg / L en 2,5-7 (media 5) h. [P. A. Braithwaite et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 22, 161-169].

La vida media. La vida media plasmática, 1,5-9 h.

El volumen de distribución. Acerca de 2 l / kg.

Distribución en Blood. Plasma: relación de sangre completa, alrededor de 1,2.

La unión a proteínas. En el plasma, aproximadamente el 95%.

Dosis. Generalmente es 200 mg al día durante 3 días.

ANEXO N° 7

**APARTADO <731> PERDIDA POR SECADO, SEGUN FARMACOPEA
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA EDICION 30 (USP 30)**

Mezclar y pesar con exactitud la sustancia a analizar y, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, realizar la determinación en 1 a 2 g. Si la muestra de prueba estuviera en forma de cristales grandes, reducir el tamaño de las partículas aproximadamente a 2 mm triturando rápidamente. Tarar un frasco para pesada con tapón de cristal, de poca profundidad, que se haya secado durante 30 minutos en las mismas condiciones que deben emplearse en la determinación. Colocar la muestra a analizar en el frasco, volver a colocar el tapón y pesar con exactitud el frasco y el contenido. Distribuir la muestra a analizar tan uniformemente como sea posible agitando suavemente hacia los lados, hasta lograr una profundidad de aproximadamente 5 mm por lo general, y no más de 10 mm en caso de materiales voluminosos. Colocar el frasco cargado en la cámara de secado, retirando el tapón y dejándolo también en la cámara. Secar la muestra de prueba a la temperatura y durante el tiempo especificado en la monografía. [NOTA—La temperatura especificada en la monografía debe considerarse comprendida en el intervalo de $\pm 2^\circ$ la cifra especificada.] Al abrir la cámara, cerrar rápidamente el frasco, permitiendo que llegue a temperatura ambiente en un desecador antes de pesarlo.

Si la sustancia se funde a una temperatura inferior a la que se especifica para la determinación de la *Pérdida por secado*, mantener el frasco y sus contenidos durante 1 a 2 horas a una temperatura de 5° a 10° inferior a la temperatura de fusión y luego secar a la temperatura especificada.

Si se deben analizar Cápsulas, utilizar una porción del contenido mezclado de no menos de 4 cápsulas.

Si se deben analizar Tabletas, utilizar no menos de 4 tabletas trituradas hasta convertirlas en polvo fino.

En caso de que la monografía individual indique que la pérdida por secado debe determinarse mediante análisis termogravimétrico, utilizar una electrobalanza sensible.

En el caso de que la monografía individual indique secado al vacío sobre un desecador, utilizar un desecador al vacío, una pistola de secado al vacío u otro aparato de secado al vacío adecuado.

En el caso de que se especifique secado en un desecador, debe tenerse especial cuidado para asegurarse de que el desecante se mantiene siempre completamente eficaz mediante su recambio frecuente.

En caso de que la monografía individual indique secar en un frasco con tapón de perforación capilar,* utilizar un frasco o tubo con un tapón con un capilar de $225 \pm 25 \mu\text{m}$ de diámetro y mantener la cámara de calentamiento a una presión de 5 mm o menos de mercurio. Al final del periodo de calentamiento, dejar entrar aire seco a la cámara de calentamiento, retirar el frasco con el tapón de perforación capilar todavía en su sitio, permitir que se enfríe en un desecador antes de pesar.

(733) PÉRDIDA POR INCINERACIÓN

Este procedimiento tiene como objeto determinar el porcentaje del material de prueba que se volatiliza y se elimina en las condiciones especificadas. El procedimiento, tal como se aplica generalmente, no es destructivo para la sustancia que se analiza; sin embargo, la sustancia puede transformarse, por ejemplo, produciendo un anhídrido.

Realizar la prueba sobre material finamente pulverizado y deshacer los grumos, si fuera necesario, con ayuda de un mortero antes de pesar la muestra. Pesar la muestra a analizar sin aplicar más tratamientos, a menos que se especifique un secado preliminar a una temperatura inferior u otro pretratamiento especial en la monografía individual. A menos que se especifique otro equipo en la monografía individual, efectuar la incineración en una muffa o un horno adecuado que pueda mantener la temperatura dentro de los 25° de variación con respecto a la temperatura requerida para la prueba, y

* Disponible como "antibiotic moisture content flask" de Kontes, 1022 Spruce St., Vineland, NJ 08360-2841.

emplear un crisol adecuado, completo con su tapa, previamente incinerado durante 1 hora a la temperatura especificada para la prueba, enfriado en un desecador y pesado con exactitud.

A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, transferir al crisol tarado una cantidad pesada con exactitud, en g, de la sustancia que se va a analizar, aproximadamente igual a la calculada por la fórmula:

$$10/L$$

en donde L es el límite (o el valor de la media de los límites) para la *Pérdida por incineración*, en porcentaje. Incinerar el crisol destapado cargado y cubrir a la temperatura ($\pm 25^\circ$) y durante el periodo de tiempo indicado en la monografía individual. Incinerar durante periodos sucesivos de 1 hora cuando se indique incineración hasta peso constante. Una vez completada cada incineración, cubrir el crisol y dejar enfriar en un desecador hasta temperatura ambiente antes de pesar.

(736) ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Un espectrómetro de masas genera iones a partir de la sustancia en análisis, los separa en función de su relación masa/carga (m/z) y registra la abundancia relativa de cada especie iónica presente. El instrumento consta de tres componentes principales (ver *Figura 1*): una fuente de iones para producir iones gaseosos a partir de la sustancia en estudio, un analizador para resolver los iones en función de sus masas características según la razón entre sus masas y sus cargas, y un sistema de detección para detectar los iones y registrar la abundancia relativa de cada una de las especies iónicas resueltas. Además, se necesita un sistema de introducción de muestras que permita el ingreso de las mismas al generador de iones, mientras se mantienen las exigencias de alto vacío ($\sim 10^{-6}$ a 10^{-8} mm de mercurio) que la técnica requiere, y se necesita una computadora para controlar el instrumento, obtener y manipular los datos y comparar los espectros con bibliotecas de referencia.

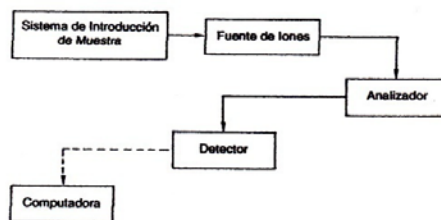


Fig. 1. Componentes principales de un espectrómetro de masas.

Este capítulo brinda una perspectiva general de la teoría, construcción y uso de los espectrómetros de masas. La discusión se limita a aquellos instrumentos y medidas con aplicación real o potencial a los requisitos farmacopeicos y otros requisitos farmacéuticos: generalmente, la identificación y cuantificación de compuestos específicos.

INTRODUCCIÓN DE LA MUESTRA

Las muestras se pueden introducir en estado gaseoso en una cámara de ionización, o por expulsión de especies moleculares cargadas desde la superficie de un sólido o desde una solución. En algunos casos, la introducción de la muestra y la ionización tienen lugar en un único proceso, lo que hace que la diferenciación entre ellas sea un tanto artificial.

ANEXO N° 8

**CRISTALERÍA, MATERIALES, EQUIPO Y REACTIVOS
USADOS EN LAS PRUEBAS PARA EVALUAR LA
CALIDAD FISICOQUÍMICA**

Tabla N° 41: Listado de materiales y equipo a utilizar en cada metodología para el análisis de Doxiciclina y Mebendazol.

Pruebas	Cristalería, Materiales y Equipo	
	Doxiciclina	Mebendazol
Identificación y Valoración	Agitador de vidrio Beaker de 10, 50 y 100 mL Probetas de 10 mL y 100 mL Balones volumétrico de 50 mL y 100.0 mL Pipeta volumétrica de 2.0 mL y 10.0 mL Espátula Pipeteador Brocha Balanza analítica Agitador magnético Celdas de cuarzo de 1 cm Espectrofotómetro UV	Agitador de vidrio Beaker de 10, 25 y 100 mL Probetas de 10 mL y 100 mL Balones volumétrico de 100.0 mL Pipeta volumétrica de 1.0 mL y 5.0 mL Embudo de vidrio Espátula Trípode Pipeteador Brocha Balanza analítica Celdas de cuarzo de 1 cm Espectrofotómetro UV
Perdida por secado	Capsula de porcelana Desecador Espátula Brocha Estufa Balanza analítica	Capsula de porcelana Desecador Espátula Brocha Estufa Balanza analítica
Apariencia y Color	Vidrio de reloj Espátula Brocha Lente de aumento o lupa	Vidrio de reloj Espátula Brocha Lente de aumento o lupa
Contenido neto	Vidrio de reloj Espátula Brocha Balanza analítica	Vidrio de reloj Espátula Brocha Balanza analítica

Reactivos a utilizar en la identificación y valoración de Doxiciclina

- Doxiciclina HCL
- Agua destilada
- Ácido Clorhídrico 0.1 N

Reactivos a utilizar en la identificación y valoración de Mebendazol

- Mebendazol
- Cloroformo
- Alcohol isopropílico
- Acido fórmico al 96%
- Agua destilada

Preparación de HCL 0.1 N

Materiales

- Beaker de 50 y 100 mL
- Probeta de 100 mL
- Balón volumétrico de 1000 mL
- Pipeta de mohr
- Agitador de vidrio
- Pipeteador

Reactivos

- Acido Clorhídrico concentrado
- Agua Destilada

Procedimiento (Para preparar 1.0 Litro de solución)

1. Agregar 500 mL de agua destilada en un frasco volumétrico de 1000 mL debidamente identificado.
2. Medir 8.5 mL de Acido clorhídrico concentrado con una pipeta mohr.
3. Transferir los 8.5 mL de Acido clorhídrico concentrado al frasco de 1000 mL por las paredes.
4. Mezclar y dejar enfriar a temperatura ambiente.
5. Aforar con agua destilada y homogenizar.

ANEXO N° 9

**FIGURAS DE EQUIPOS USADOS EN EL CONTROL DE CALIDAD
FISICOQUÍMICA**



Figura N° 15. Balanza analítica



Figura N° 16. Estufa



Figura N° 17. Agitador Magnético



Figura N° 18. Espectrofotómetro UV

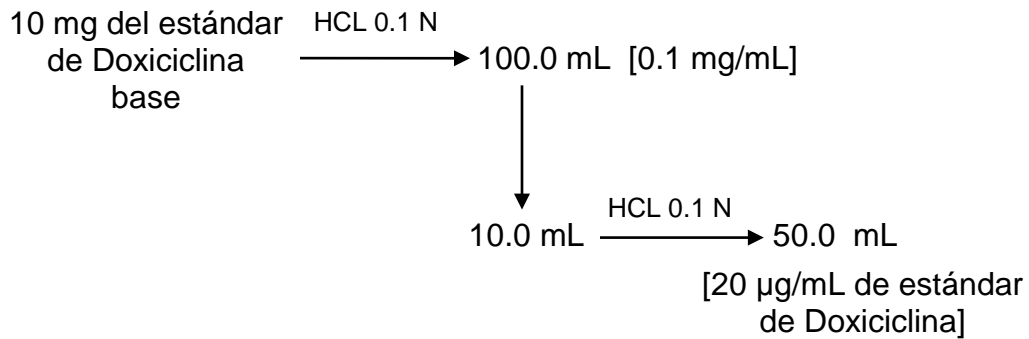


Figura Nº 19. Cámara extractora de gases

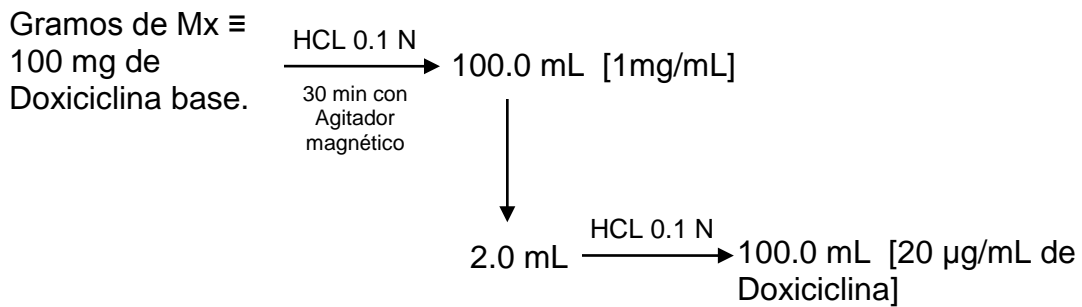
ANEXO N° 10

**ESQUEMAS DE DILUCIÓN PARA MUESTRA Y
ESTÁNDAR DE MEBENDAZOL Y DOXICICLINA**

ESQUEMA DE DILUCION TEÓRICO PARA EL ESTÁNDAR DE DOXICICLINA:
IDENTIFICACIÓN Y VALORACIÓN

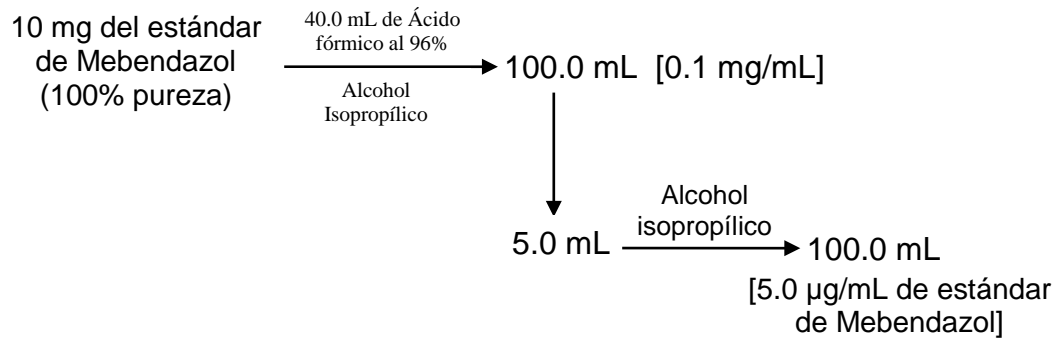


ESQUEMA DE DILUCIÓN TEÓRICO PARA LA MUESTRA DE DOXICICLINA:
IDENTIFICACIÓN Y VALORACIÓN

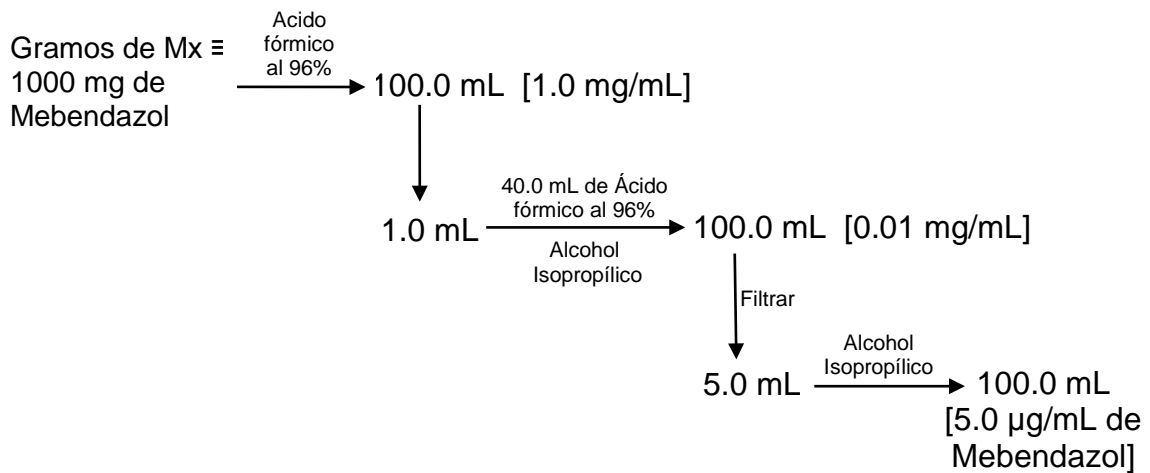


$$FD_{\text{mx}} = \frac{100.0 \text{ mL} \times 100.0 \text{ mL}}{2.0 \text{ mL}} = 5,000$$

ESQUEMA DE DILUCION TEÓRICO PARA EL ESTÁNDAR DE MEBENDAZOL:
IDENTIFICACIÓN Y VALORACIÓN



ESQUEMA DE DILUCIÓN TEÓRICO PARA LA MUESTRA DE MEBENDAZOL:
IDENTIFICACIÓN Y VALORACIÓN



$$FD_{mx} = \frac{100.0 \text{ mL} \times 100.0 \text{ mL} \times 100.0 \text{ mL}}{1.0 \text{ mL} \times 5.0 \text{ mL}} = 200,000$$

ANEXO N° 11
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACIÓN PRECIO Y CALIDAD FISICOQUÍMICA DE MEBENDAZOL Y
DOXICICLINA PARA USO VETERINARIO COMERCIALIZADOS EN
AGROSERVICIOS DEL MUNICIPIO DE SAN MARTÍN, AÑO 2013

Tabla N° 42: Tabla de recolección de datos para Valoración.

Identificación de la muestra	Absorbancia estándar	Concentración estándar	Absorbancia muestra	Factor de Dilución de la Muestra
D ₁₋₁				
D ₁₋₂				
D ₂₋₁				
D ₂₋₂				
M ₁₋₁				
M ₁₋₂				
M ₂₋₁				
M ₂₋₂				

Nombre del principio activo: _____ Fecha análisis: _____

Nombre del principio activo: _____ Fecha análisis: _____

ANEXO N° 12

**ESPECTROS DE ABSORCION DE ESTANDARES Y MUESTRAS
PARA PRUEBA DE IDENTIFICACION**

Overlay Spectrum Graph Report

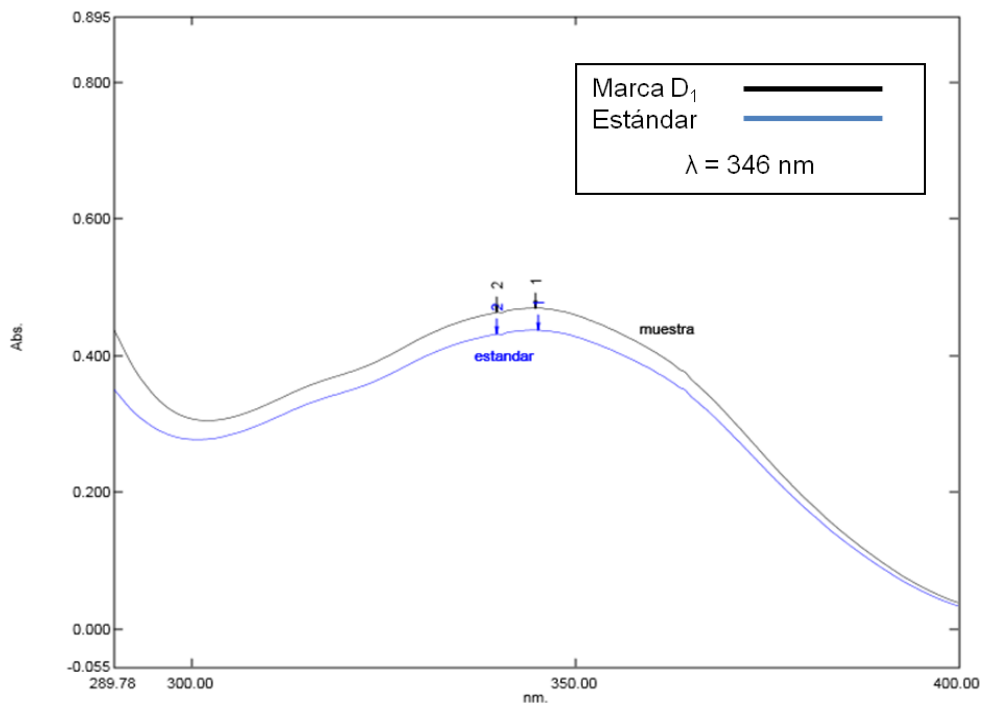


Figura N°20: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de la Muestra D₁ y el Estándar de Doxiciclina.

Overlay Spectrum Graph Report

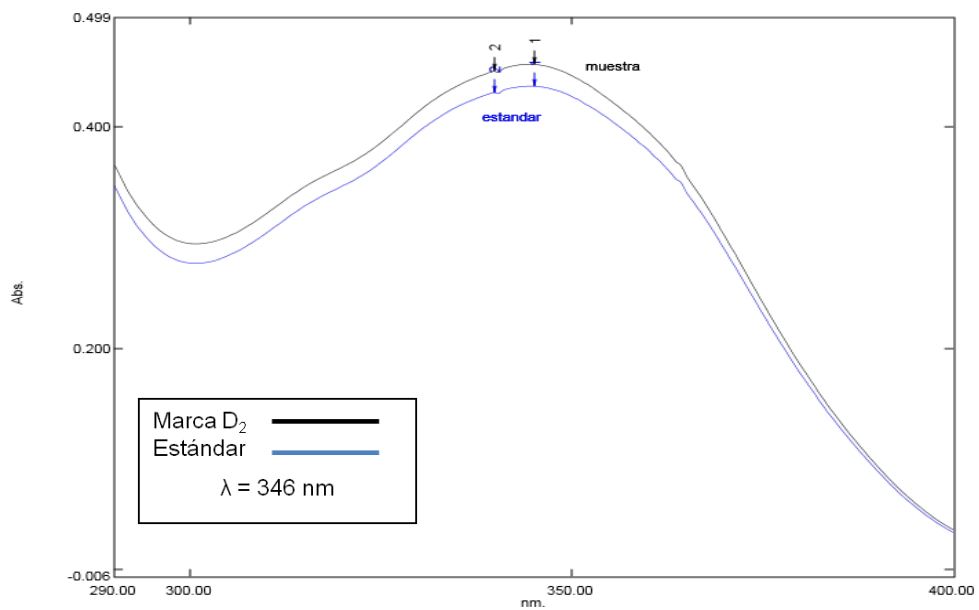


Figura N°21: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de la Muestra D₂ y el Estándar de Doxiciclina.

Overlay Spectrum Graph Report

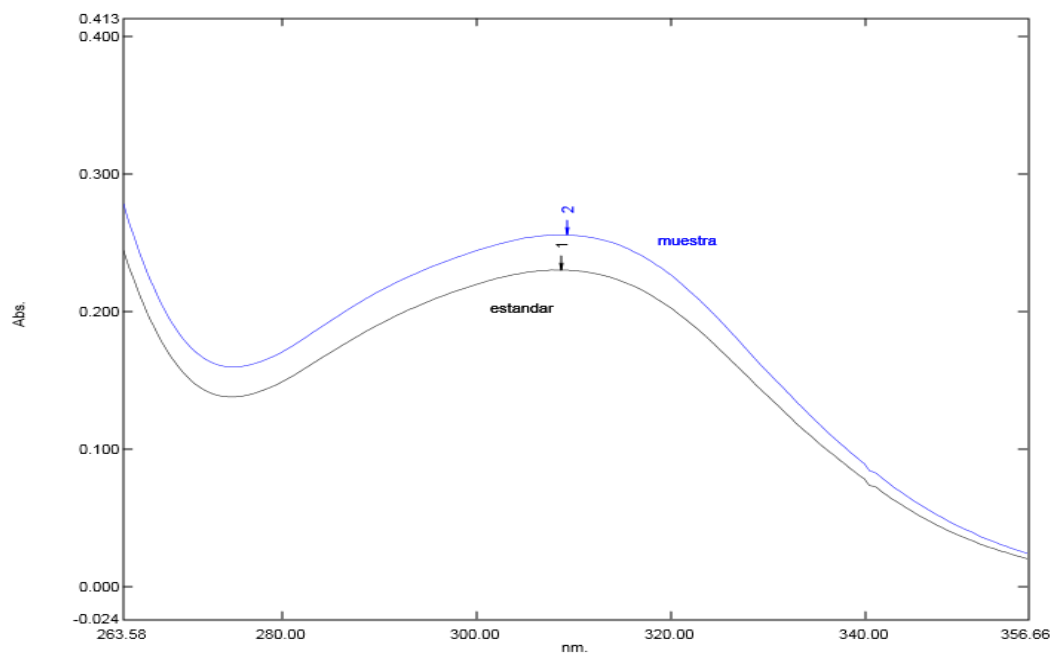


Figura N°22: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de la Muestra M₁ y el Estándar de Mebendazol.

Overlay Spectrum Graph Report

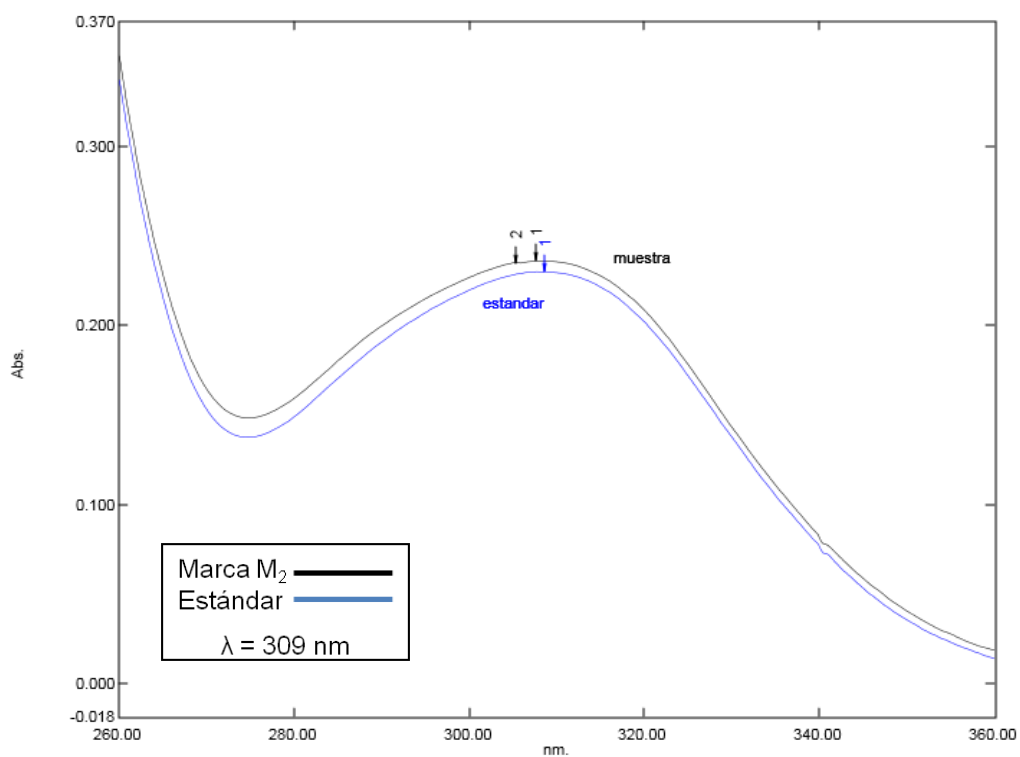


Figura N°23: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de la Muestra M₂ y el Estándar de Mebendazol.

ANEXO N°13

CERTIFICADOS DE ANALISIS DE LOS ESTANDARES DE TRABAJO

GMP Certificate No. YU 10043 Issue Date: Dec. 26, 2008 Validity 12616 Dec. 23, 2013
 The batch has been manufactured in full compliance with GMP requirements of the local regulatory authority
 Batch production record checked and approved, no deviation, no reworking and reprocessing

CERTIFICATE OF ANALYSIS
KAIFENG PHARMACEUTICAL (GROUP) CO., LTD.
开封制药(集团)有限公司检验报告



Product Name 品名		Doxycycline Hyclate 盐酸多西环素					
Report No. 报告编号	0000473	Batch No. 批号	K12-274	Manufacture date 生产日期	2012.10.17	Re-test period 复验期	2016.09
Sampling date 取样日期	2012.10.18	Release date 报告日期	2012.10.20	Contents 规格	25kg/drum 25kg/桶	Quantity 数量	1000kg
Manufacture unit 生产单位		Stuff one 原料一		The purpose of sending inspection 送验目的		Full review 全检	
Analysis Results 检验结果							
Tests Carried Out 试验项目	Limits 标准	Observations 测定	Analysis Result 检验结论				
Characteristics 性状	A yellow crystalline powder 黄色结晶性粉末	A yellow crystalline powder 黄色结晶性粉末	Complies 合格				
Solubility 溶解度	conforms to Ph.Eur. 7 符合 Ph.Eur. 7	meets the requirements 符合规定	Complies 合格				
Identification 鉴别	A.B.C.Positive reaction A.B.C.应呈正反应	meets the requirements 符合规定	Complies 合格				
pH	2.0-3.0	2.4	Complies 合格				
Absorbance 吸收系数(349nm)	300-335	322	Complies 合格				
Specific optical rotation 比旋度	-105~-120°	-112°	Complies 合格				
Heavy metals 重金属	≤50ppm	<50ppm	Complies 合格				
Light-absorbing impurities 杂质吸收度(490nm)	≤0.07	0.01	Complies 合格				
Impurity A 杂质A	≤2.0%	1.3%	Complies 合格				
Impurity B 杂质B	≤2.0%	0.44%	Complies 合格				
Impurity C 杂质C	≤0.5%	Not detected 未检出	Complies 合格				
Impurity D 杂质D	≤0.5%	Not detected 未检出	Complies 合格				
Impurity E 杂质E	≤0.5%	Not detected 未检出	Complies 合格				
Impurity F 杂质F	≤0.5%	0.45%	Complies 合格				
Any other impurity 其余杂质	≤0.10%	Not detected 未检出	Complies 合格				
Residual solvents 残留溶剂	Methanol 甲醇 ≤3000ppm	100ppm	Complies 合格				
Ethanol 乙醇	4.3-6.0%	4.6%	Complies 合格				
Sulphated ash 硫酸盐灰分	≤0.4%	0.1%	Complies 合格				
Water 水分	1.4-2.8%	2.0%	Complies 合格				
Assay: It contains not less than 95.0 per cent and not more than 102.0 per cent of Doxycycline hydrochloride (C ₂₂ H ₂₆ ClN ₂ O ₄), calculated with reference to the anhydrous, ethanol-free substance. 含量: 按无水无乙醇物计算, 含盐酸多西环素为 95.0% ~ 102.0%				97.5%		Complies 合格	
Conclusion: 结论:				Complies with Ph.Eur.7 符合欧洲药典7版 (NO.RO-CEP 2001-038-Rev 02)			

Tested by (检验人): 李长勃

Checker(复核人): 可江华

Director of QC(检验主任): 单日霞

地址: 中国河南开封禹南街1号 Add: 1Yunan Street, Henan Province, China 邮编 (Zip): 475003

Figura N°24: Certificado de análisis de Estándar de Doxiciclina.

Krishnadham
 LS Raheja Marg, Raheja Township
 Malad East, Mumbai 400097, India



(Govt. Recognised Export House)

CERTIFICATE OF ANALYSIS			
Product	MEBENDAZOLE USP -31	Q.C. Report No. : QC / FP /163	
Batch No.	1631111 - OW	Date of Receipt : 11.11.2011	
Date of Mfg:	NOVEMBER -2011.	Date of analysis : 12.11.2011	
Date of Exp.	OCTOBER - 2016.	Batch Size :1000.0KGS	
		Sample Qty : 25.0 Gms	
RESULT OF ANALYSIS			
Sr. NO.	TEST	OBSERVATION	SPECIFICATION
1	Appearance	Slight yellow amorphous powder almost odourless It shows polymorphism	White to slight yellow powder amorphous Powder almost odourless It shows polymorphism
2	Solubility	Complies	Practically insoluble in water, in dilute solution of mineral acid in alcohol, in ether and chloroform. freely soluble in formic acid.
3	Identification (IR)	Complies	The IR spectrum of the sample should be concordent with the standard spectrum of the Mebendazole W.S.
4	Melting point	Complies	Melt at about 290 ° c
5	Loss on drying	0.30%	Dry@105 ° c For 4Hrs;NMT0.5%w/w
6	Heavy metals	Complies	Not more then 0.002%
7	Chromatography Purity	Complies	As per USP -31
8	Residue on ignition	0.068%	NMT: 0.10 %
9	Assay	99.84%w/w	NLT-98% and NMT-102%
10	Particle size	Complies	90% < 75.0 Microns
11	Residual solvent	Complies	
	i)Methanol	Complies	NMT:3000,0 PPM
	ii)Acetic acid	Not detected	NMT:5000,0 PPM
	iii) N,N,DMF	Not detected	NMT:880,0 PPM
Remarks	PASS / FAIL		
Report;	In the opinion of the undersigned the sample referred to above is standard quality is not of standard quality as defined in the Act & Rules Made there under of USP-31		
	<i>[Signature]</i> Analysed By	<i>[Signature]</i> Checked By	<i>[Signature]</i> Approved By

Plant : 6005, GIDC, Ankleshwar 393002, Dist. Bhoruch, Gujarat - India



Figura N°25: Certificado de análisis de Estándar de Mebendazol.

ANEXO N° 14
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CORRELACIÓN PRECIO Y CALIDAD FISICOQUÍMICA DE MEBENDAZOL
Y DOXICICLINA PARA USO VETERINARIO COMERCIALIZADOS EN
AGROSERVICIOS DEL MUNICIPIO DE SAN MARTÍN, AÑO 2013

Tabla N° 43: Formato de informe de análisis.

Identificación de la muestra		Forma Farmacéutica		Presentación	
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación		Fecha de Vencimiento	
Método de Análisis		Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación	
Descripción					
Determinaciones		Especificaciones		Resultados	
Fecha de Análisis		Observaciones:			
Fecha de Emisión					
Analista			Analista		