

74/113

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



METODOS COMPARATIVOS PARA LA
DETERMINACION DE KETOCONAZOL EN
MATERIA PRIMA Y EN TABLETAS



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
D A L I A T O L E D O

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.,

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pág.
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	4
1. Micosis	4
2. Ketoconazol, Nomenclatura y fórmula desarrollada	14
3. Método de preparación	
4. Propiedades Físicoquímicas	
5. Mecanismos de acción	26
6. Farmacocinética, toxicología y usos	28
7. Método de Valoración:	37
- Método Espectrofotométrico	41
- Método Titulación No Acuoso	
8. Validación de Métodos Analíticos	44
III. PARTE EXPERIMENTAL	50
IV. RESULTADOS	59
V. DISCUSION	106
VI. CONCLUSIONES	109
VII. BIBLIOGRAFIA	110

OBJETIVO:

1. *Desarrollar un método analítico para Ketoconazol en materia prima y en producto -- terminado.*

I. INTRODUCCION

En nuestro país se encuentran un gran número de enfermedades causadas por hongos (26) como: Tiñas, Cromomicosis, Coccidioidomicosis y por levaduras como: Candidiasis, para el tratamiento de estas enfermedades es necesario contar con un antimicótico de amplio espectro, dentro de este grupo se distinguen el Econazol y el Isoconazol que son derivados de la serie Fenilimidazoles (Miconazol).

El Miconazol fue el primer imidazol seleccionado para uso clínico y no fue sino hasta finales de la década pasada en que se sintetizó un derivado imidazólico denominado: Ketoconazol, considerado como un agente antimicótico de amplio espectro (20), el cual presenta la ventaja de que es activo por vía oral, fácilmente soluble en el pH gástrico (28) y tóxico en el humano a concentraciones mayores de -- 100 microgramos por mililitro.

Por tales razones en la fabricación de un medicamento es necesario tener controles que nos ayuden a garantizar la dosificación que se requiere, para este efecto es necesario contar con un método analítico para determinar Ketoconazol tanto en materia prima como en producto terminado.

El desarrollo del método analítico del Ketoconazol se realizó en las instalaciones de los Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.; en los departamentos de Desarrollo de Nuevos Productos y Control de Calidad, y consiste en trabajar a diferentes concentraciones y con lotes diferentes; los métodos empleados son:

Método Espectrofotométrico

Método de Titulación No Acuoso

También se describe la validación en ambos métodos en donde se evalúan los siguientes parámetros: especificidad, linealidad, precisión y exactitud.

II. GENERALIDADES

1. MICOSIS

Muchos hongos provocan enfermedades en las plantas, - pero sólo 100 de los miles de especies conocidas de levaduras y mohos provocan enfermedades en los humanos. (21)

LEVADURAS Y HONGOS: Se manifiestan clínicamente como micosis oportunistas, mismas que son desencadenadas por -- factores intrínsecos y extrínsecos propios del huésped, en tre Estos destacan los siguientes: (26)

a) FACTORES INTRINSECOS

Hormonales: Síndrome de Cushing

Fisiológicos: Embarazo

Metabólicos: Diabetes mellitis, prematur--
rez, uremia.

Enfermedades Sistémicas: Neoplasias, leucemia, -
tuberculosis, silicosis, des
nutrición.

b) FACTORES EXTRINSECOS

Terapéuticos: Corticosteroides, inmunode--
presores, antibióticos de am

plio espectro (uso indiscriminado), citostáticos.

Quirúrgicos: Viscerotomías, transplantes de tejidos, cirugía cardíaca.

Otros: Aplicación de catéteres, venoclisis, exceso de humedad local, drogadicción.

LEVADURAS: Las infecciones causadas por levaduras, - se manifiestan por cambios superficiales o profundos en la piel y membranas mucosas como lo es la granulomatosis, la cual puede llegar a generalizarse e involucrar a órganos - internos.

Las infecciones micóticas en el humano pueden agruparse en: MICOSIS SUPERFICIALES, MICOSIS SUBCUTANEAS y MICOSIS PROFUNDAS (generalizadas).

MICOSIS SUPERFICIALES: Hongos que invaden sólo tejido superficial queratinizado (piel, cabello, pelo y uñas).

Los más importantes son los DERMATOFITOS, que se clasifican en tres géneros:

1. *Epidermophyton*. *E. floccosum*: invade la piel y las uñas, nunca el cabello. Pie de atleta.

2. *Microsporum*: Infeccion habitualmente la piel y el cabello, pero rara vez las uñas.
3. *Trichophyton*: Pie de atleta.

Otras micosis superficiales son: Tiña negra, tiña pie dra, pitiriasis versicolor en donde el agente etiologico es *Pityrosporum ovale*. Habitad saprofito de piel normal, - predomina en regiones tropicales y subtropicales.

MICOSIS SUBCUTANEAS: En general las lesiones se diseminan lentamente desde la zona de implantación.

- a) *Esporotricosis*. Es una infeccion granulomatosa - crónica, el agente es *Sporothrix schenckii*, causa nódulos, ulceraciones y abscesos en la piel (micetoma) y mucosas, afecta también a los ganglios -- linfáticos, articulaciones y al pulmón. Es común en los floristas, la mayor prevalencia es en los estados de Morelos, Guanajuato, Michoacán y Distrito Federal.
- b) *Cromomycosis*. Infeccion granulomatosa progresiva-- mente lenta de la piel provocada por diversas especies de mohos negros. Con cierta frecuencia se ha aislado:

Phialophora verrucosa

Fonsecaea pedrosoi

Cladosporium carrionii

Los hongos son introducidos mediante trauma al interior de la piel, a menudo de las piernas o de los pies.

- c) Micetoma. Las causas más comunes de micetoma actinomicótico son: *Nocardia brasiliensis* y *Actinomyces madurae*. Se caracteriza por lesiones supurativas o con secreción abundante, puede localizarse en piel y es una causa de micetoma. Es frecuente en los estados de Morelos, Guanajuato, Michoacán, Veracruz y en el Distrito Federal. Es más frecuente en el sexo masculino entre los campesinos (debido a que andan descalzos).

MICOSIS PROFUNDAS. La infección se adquiere por inhalación y la mayoría de las lesiones son asintomáticas, se caracterizan por ser poco frecuentes, con zonas endémicas más o menos bien definidas, algunas de ellas no contagiosas, de difícil curación y de pronóstico grave para la vida.

- a) BLASTOMICOSIS. Existen dos formas de esta:

- i) Blastomycosis sudamericana, producida por el *Blastomyces brasiliensis*.
- ii) Blastomycosis norteamericana, causada por el *Blastomyces dermatitidis*.

Es una afección grave, del tipo granulomatoso, que afecta a piel, mucosa bucal, pulmón, ganglios linfáticos y vísceras abdominales pudiendo conducir a la muerte.

- b) COCCIDIOIDOMICOSIS. Esta es causada por *Coccidioides immitis*, que se inicia con un cuadro de infección respiratoria-bronquitis o neumonía, para luego generalizarse afectando huesos, vísceras abdominales y a veces al cerebro.

La Coccidioidomycosis es una enfermedad del Continente Americano fundamentalmente del Norte de la República Mexicana, (8) el área endémica más extensa comprende principalmente a los estados de: Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sinaloa, Nayarit y Durango. Además existen las zonas endémicas del centro y la del litoral del Pacífico.

En estas zonas las condiciones ecológicas de semi-aridez favorecen la persistencia de *Coccidioides immitis*.

- c) HISTOPLASMOSIS. Es causada por *Histoplasma capsulatum*, es una micosis intracelular del sistema retículo endotelial.

La infección con *Histoplasma capsulatum* ocurre a través del sistema respiratorio.

El sistema retículoendotelial se encuentra afectado en particular con linfadenopatía, bazo crecido y hepatomegalia, fiebre alta, anemia. Pueden ocurrir úlceras de la nariz, boca, lengua e intestinal.

La transmisión es por inhalación de esporas del hongo, el cual se reproduce en excremento (guano) de murciélagos, aves; en sótanos de casas abandonadas, granjas, gallineros, cavernas, palomares.

Se han encontrado casos de esta enfermedad en los estados de la República ubicados en diversas regiones y latitudes (Colima, Yucatán, Durango, Guerrero, etc.) y la mayoría de las veces han tomado el carácter de epidemias. {22}

MICOSIS OPORTUNISTAS

- a) **CANDIDIASIS.** Es una enfermedad causada por *Candida albicans* y otras especies del género *Candida*. Es una levadura oval gemante que produce un pseudomicelio en cultivo, en los tejidos y en los exudados. Su distribución geográfica es cosmopolita, --

puede afectar a todos los grupos de edad y sexo.

La transmisión puede ser por contacto directo o -- por vía aérea.

Las manifestaciones clínicas van a depender de la localización de las lesiones y de sus características, ya que afecta a mucosa bucal, piel, intestino, vagina, bronquios y pulmones, pudiendo invadir el torrente circulatorio para generalizarse y afectar el endocardio o las meninges.

Se presenta particularmente en diabéticos, durante el embarazo y en pacientes inmunosuprimidos (SIDA), tuberculosis o en aquellos que reciben dosis masivas de antibióticos. También es considerada como una micosis oportunista.

- b) CRIPTOCOCOSIS. Llamada también torulosis, es una infección crónica producida por *Cryptococcus neoformans*, se halla en las heces de pichones, es una levadura que se caracteriza por una amplia cápsula de carbohidratos en cultivo y en los líquidos de los tejidos.

La enfermedad en el humano es oportunista; ocurre a través del sistema respiratorio y es asintomática.

ca o está asociada con signos pulmonares no específicos y con síntomas vagos.

La infección pulmonar puede diseminarse en forma general, estableciéndose en el SNC produciendo meningitis y encefalitis; frecuentemente es mortal y generalmente se presenta como un oportunista en pacientes inmunosuprimidos (SIDA), desnutridos, etc.

- c) ASPERGILLOSIS. Es causada por el género *Aspergillus* y las especies que destacan son *la fumigatus, niger, flavus*, son hongos considerados como causantes de Otomicosis, generalmente se localizan en -- pulmón causando nódulos que pueden confundirse con una neoplasia (cáncer).

Clinicamente existen procesos bronquiales o tos -- crónica acompañada de expectoración abundante.

Por lo expuesto, existe la necesidad de contar con un agente antifúngico de amplio espectro, que sea capaz de curar a los pacientes que tienen estas micosis en nuestro país.

FARMACOS CON ACTIVIDAD ANTIFUNGICO

En estudios previos se encontraron simultáneamente dos derivados imidazólicos con actividad antifúngico: (25) CLO--

TRIMAZOL y MICONAZOL. Ellos difieren de los polienos llamados Flucitosina y Griseofulvina por ser de amplio espectro, pues además atacan a los dermatofitos, hongos dimórficos y a las levaduras, ya que poseen prominentemente actividad antibacterial.

Existen otros fungicidas como el ECONAZOL y el ISOCONAZOL que son derivados de la serie de Fenilimidazoles (MICONAZOL). (23)

El MICONAZOL fue el primer imidazol seleccionado para uso clínico, debido a su actividad contra especies de Candida.

En 1976 se sintetizó un derivado imidazólico denominado: KETOCONAZOL considerado como nuevo agente antimicótico, activo por vía oral y fácilmente soluble en el pH gástrico. (31) Sin embargo, en condiciones que impone un tratamiento curativo es casi 100 veces más potente que el MICONAZOL, ya que este no se absorbe bien por vía oral, lo cual le pone en desventaja frente al KETOCONAZOL.

Estudios realizados informan que el KETOCONAZOL se absorbe bien, administrado en dosis orales de 200 mg y los niveles sanguíneos son detectables aún después de 8 horas. (11)

Posee alta eficacia en micosis superficiales, profundas y oportunistas. Los estudios realizados en 30 pacien-

tes con Onicomycosis (afección de las uñas), demostraron -- que la administración de una tableta de 200 mg de KETOCÓNAZOL inmediatamente antes de ingerir el alimento o con el -- mismo, es óptima ya que la biodisponibilidad durante un lapso de 2 horas, es significativamente más alta que cuando la tableta se administra después del alimento. (18)

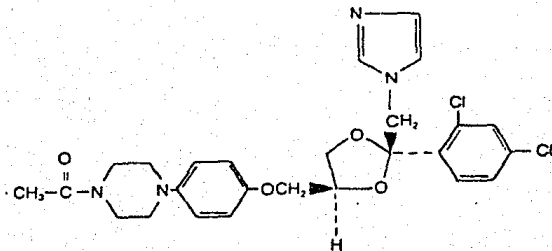
11.2. KETOCONAZOL

1. Nomenclatura y fórmula desarrollada.

KETOCONAZOL es un producto de origen sintético.

Nombre químico: 1 - Acetil - 4 - { 4 - [2 - (2,4 - dicloro-
fenil) - 2 - (1 H - imidazol - 1 - il-
metil) - 1, 3 - dioxolan - 4 - il - meto
xi] fenil } piperazina.

Fórmula química



2. Obtención del Ketoconazol

- a) Se mezclan 33,8 partes de dibromhidrato de N-(4-hidroxiifenil)piperazínico, 11,2 partes de anhídridoacético,-

42 partes de carbonato de potasio y 300 partes de 1,4-dioxano, se agitan y se hierve a reflujo durante 3 - - días.

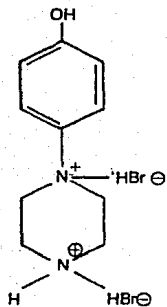
La mezcla de la reacción resultante es filtrada y evaporada. Al residuo sólido se le añade agua y bicarbonato de sodio (NaHCO_3), se agita durante 30 minutos y nuevamente se vuelve a filtrar. Al nuevo residuo se le añade una solución de ácido clorhídrico diluido - - (HCl IN.), esta solución es extraída con cloroformo - - (CHCl_3). La fase acuosa ácida es separada y neutralizada con hidróxido de amonio (NH_4OH) y el producto es filtrado y cristalizado en etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), obteniéndose 5.7 partes de 1 - acetil - 4 (4-hidroxi**fenil**)- piperazina. Figura 1.

- b) El subsiguiente paso consiste en mezclar 2.4 partes de 1-acetil - 4 (4-hidroxi**fenil**) - piperazina, 0.4 partes de hidruro de sodio (NaH) al 78%, 75 partes de dimetil sulfóxido y 22.5 partes de benceno, se agitan durante una hora a una temperatura de 40°C . Después se añaden 4.2 partes de cis - 2-(2,4 - dicloro**fenil**) - 2- (1 H - imidazol - 1- ilmetil) - 1,3 - dioxolan - 4- ilmetilme tanosulfonato y se continúa agitando durante toda la - noche a 100°C .

La mezcla obtenida se enfría y se diluye con agua, y -

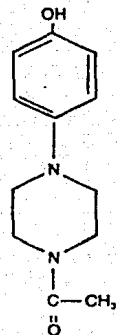
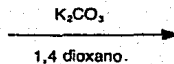
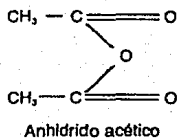
el producto es extraído con etileter ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$). El extracto es secado, filtrado y evaporado, después - de esto se obtiene un residuo que es cristalizado con isopropilcetona ($\text{CH}_3\text{-C} \begin{matrix} \text{||} \\ \text{O} \end{matrix} \text{-CH}_2\text{-CH} \begin{matrix} \text{|} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{-CH}_3$).

El producto se filtra y se seca obteniéndose 3.2 partes (59%) de cis - 1 - acetil - 4 - { 4 - [2 - (2,4 - di clorofenil) - 2 - (1 H - imidazol - 1 - ilmetil) - 1,3 - dioxolan - 4 - ilmetoxi] fenil } piperazina. Figura 2.



dibromhidrato
de N-(4-hidroxi-
fenil) piperazínilo

+



1-Acetil-4-[4-hidroxi-
fenil]-piperazina

Fig. 1.- Obtención de 1-acetil-4-[4-hidroxi-fenil] piperazina

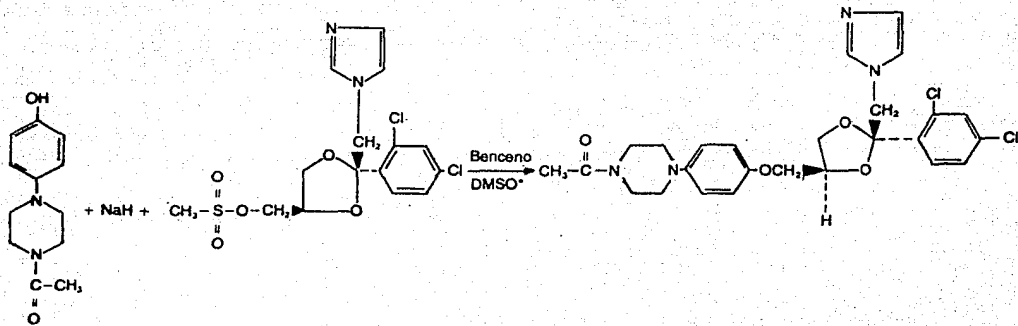


Fig. 2.- Obtención de *cis*-1-acetil-4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H imidazol-1-imetil)-1,3-dioxolan-4-amilos] lenil] piperazina.

* DMSO: Dimetilsulfóxido

3. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

3.1. *Peso molecular* 531.43

3.2. *Descripción.* Polvo microcristalino de color blanco o ligeramente crema, inodoro.

3.3. *Identificación:*

a) *CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA*

Sobre una placa de *Silica gel HF254* de 20 x 20 cm. y de un espesor de 0.25 mm. se depositan 100 mc1 de una solución muestra de 1 mg. de principio activo por analizar, en 1 ml. de metanol y 100 mc1 (microlitros) de una solución a la misma concentración, pero conteniendo sustancia de referencia.

Disolvente revelador: M - hexano, acetato de etilo, Metanol, agua, ácido acético glacial (42: 40 : 15 : 2 : 1).

La cámara cromatográfica se satura con la mezcla del solvente de elución durante un lapso de 30 minutos.

Se saca la placa, se seca con aire caliente y se revela con luz U.V. a 254 nm. se observa una sola mancha en la muestra de contornos bien definido y un *Rf* semejante al de la sustancia de referencia, el cual es aproximadamente de 0.40.

b) ESPECTRO DE ABSORCION AL ULTRAVIOLETA (U.V.)

Se prepara una muestra a una concentración del 1 mg. - de Ketoconazol por analizar en 100 ml. de una solución 0.1N de ácido clorhídrico, y se prepara otra solución conteniendo sustancia de referencia a la misma concentración.

Concentración teórica 10 mcg/ml.

La lectura de las absorbancias se efectúa en un espectrofotómetro, a la longitud de onda entre 220 a 350 nm, utilizando una solución 0.1 N de ácido clorhídrico como blanco de reactivo.

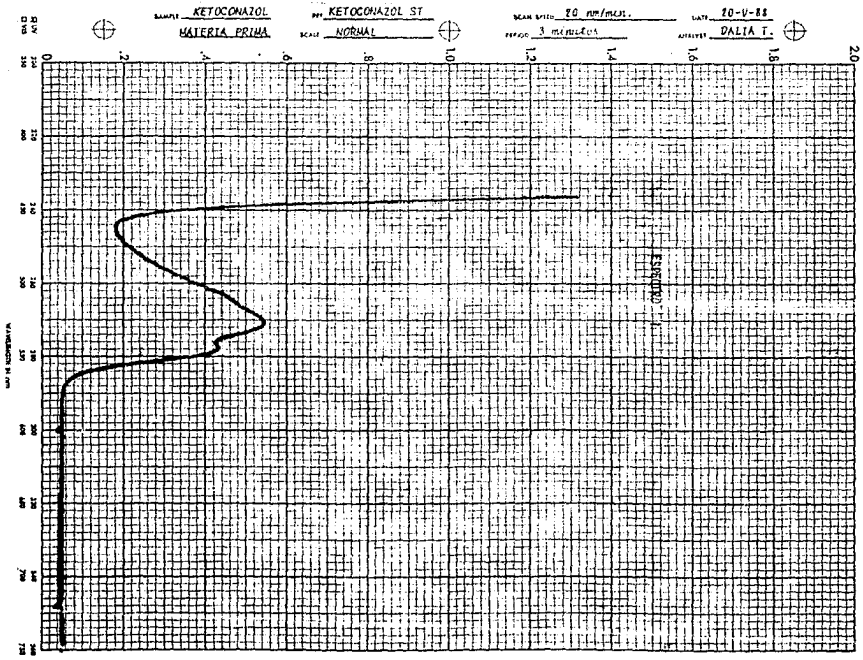
Los espectros de absorción deben ser semejantes entre sí y presentar un pico máximo de absorbancia a 269 nm \pm 2nm (ESPECTRO 1).

c) ESPECTRO DE ABSORCION AL INFRARROJO (I.R.)

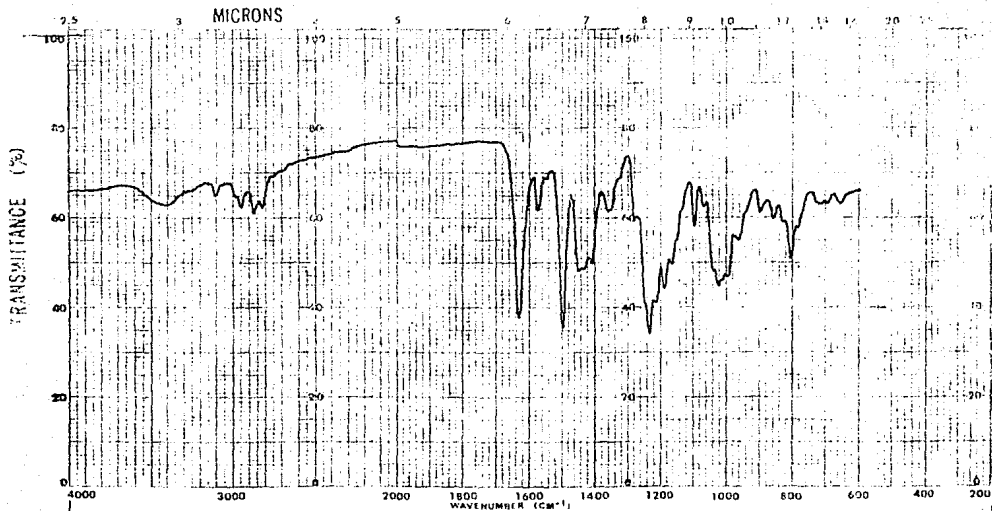
La materia prima se dispersa en bromuro de potasio, - presenta picos máximos de absorbancia a las mismas longitudes de onda (1640, 1580, 1500, 1360) que el espectro obtenido con Ketoconazol sustancia de referencia. (ESPECTRO 2)

3.4. Solubilidad

Es soluble en cloroformo, metanol y ácido clorhídrico diluido e insoluble en agua.



HECOM SPECTROSCOPY INC. ANALYST: DALIA T. MODEL: 8000A
 PHOENIX, AZ, U.S.A.



SAMPLE <i>Ketoconazol (Estándar secundario)</i> ORIGIN	SOLVENT <i>Bromo de Potasio</i> CONC. <i>0.01%</i> CELL PATH REFERENCE <i>PERKIN ELMER</i>	SCAN <i>3 minutos</i> SLIT <i>wide</i> OPERATOR <i>DALIA TOLEDO</i> DATE No. <i>5102.1000</i>	SINGLE B. TD. SPEED. ORD EXP. I. (CONJ) REF. No.	REMARKS ESPECTRO 2
---	---	---	--	---------------------------

3.5. Rango de fusión

La muestra presenta un rango de fusión entre 145°C - - 149°C, aplicando el método del tubo capilar, subiendo la -- temperatura en un grado por minuto a partir de los 140°C.

3.6. Pérdida al secado

No pierde más del 0.5% de su peso, usando las condiciones de secado al vacio y a una temperatura de 80°C.

3.7. Rotación específica

La rotación específica se calcula con ayuda de un polarimetro, la muestra debe contener una concentración de 400-mg por cada 10 ml de metanol y se obtiene un valor de -1 y- +1 grado a una temperatura de 20°C, calculado en base seca.

Se realizará un blanco empleando un tubo seco y vacio- para realizar las correcciones necesarias.

3.8. Residuo de ignición

Debe presentar no más de 0.1% en 2.0 gramos de muestra.

3.9. Metales pesados

El método a seguir es el método II, que indica el con- tenido de impurezas metálicas coloreadas con sulfuro de hi-

drógeno y no debe ser mayor al límite de 20 p.p.m. de plomo.

Procedimiento:

Solución A. En un tubo de Nessler de 50 ml, se coloca un volumen medido con pipeta de una solución tipo de plomo, que contenga la cantidad de plomo correspondiente al límite de metales pesados, especificados para la muestra por ensayar, diluir con agua a 25 ml, se agrega solución reactivo - hidróxido de amonio hasta obtener un pH entre 3 y 4 usando papel indicador; se diluye nuevamente con agua hasta un volumen de 40 ml y se mezcla.

Solución B. Se utiliza 1 gramo de la muestra por ensayar, colocarla en un crisol, agregar suficiente ácido sulfúrico para humedecerla y con cuidado se incinera a baja temperatura hasta que se carbonice totalmente, durante la carbonización el crisol puede cubrirse parcialmente, dejar enfriar y agregar: 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido - sulfúrico.

Calentar cuidadosamente hasta liberación de humos blancos, incinerar de preferencia en una mufla entre 500 - 600°C, hasta que el carbón esté quemado, dejar enfriar a temperatura de laboratorio y agregar: 4 ml de solución de ácido clorhídrico diluido (1:2), tapar con un vidrio de reloj y ponerlo en un Baño María a 37°C durante 15 minutos, quitar la ta

pa y dejar que se evapore hasta sequedad, agregar:

1 gota de ácido clorhídrico, 10 ml de agua caliente y digerir durante 2 minutos.

Adicionar gota a gota solución reactivo de amoníaco, - hasta que la solución viere el papel tornasol a pH alcalino, diluir con agua a 25 ml y ajustar el pH 3 - 4 con solución diluida de ácido acético; lavar el crisol y el filtrado con 10 ml de agua, reunirlos en un tubo de Nessler de 50 ml y diluir con agua hasta 40 ml y mezclar. A cada uno de los - tubos que contienen la solución A y B agregarles 10 ml de - solución reactivo de sulfuro de hidrógeno, mezclar con un - agitador de vidrio que contenga un doblez en el extremo inferior y dejar reposando durante cinco minutos, al cabo de este tiempo hacer la comparación observando los dos tubos - de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

El color de la solución B no deberá ser más oscuro que el de la solución A.

3.10. Valoración [27]

Muestra. Pesar aproximadamente 200 mg de Ketoconazol y pasarlos a un matraz Erlenmeyer de 250 ml, agregar 50 ml de ácido acético glacial para disolver la muestra, titular con solución 0.1 N de ácido perclórico en ácido acético y adicionar solución indicadora de cristal violeta hasta punto final.

Cada ml de solución 0.1 N de ácido perclórico en ácido acético es equivalente a 26.57 mg de Ketoconazol.

Nota: Puede también ser titulado potenciométricamente.

II.4. MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción de varios derivados azólicos en este caso el Ketoconazol ha sido investigado sobre todo en cultivos como la levadura de *C. albicans*. (23) La microscopía electrónica de transmisión y de barrido revelaron que - tras la exposición a dosis bajas de imidazoles (10 - 100 μ g/ml) se producen cambios peculiares en - la pared celular que es un polímero de N-acetilglucosamina - formándose en éster en posiciones 1-4, las cuales se hidrolizan con ácidos o bases y en la membrana plasmática que es una barrera semipermeable que existe entre el medio interno y el externo de la célula, que está constituida por una doble capa de lípidos, los cuales se unen a las proteínas por enlaces hidrofílicos o hidrofóbicos.

El Ketoconazol, actúa sobre las células afectadas y lo manifiesta con la salida de iones potasio y compuestos fosforados (16), ya que se provoca una interposición de los - - imidazoles con la biosíntesis de lípidos en la célula fúngica, especialmente con la síntesis de esteroides.

Los esteroides son compuestos de múltiples membranas biológicas, una alteración en la composición y cantidad de esteroides afectan la estructura y función celular, principalmente el ergosterol.

Van den Bossche y colaboradores mencionan que a concentraciones bajas el Ketoconazol, (16) inhibe la incorporación del acetato (^{14}C), del ergosterol en *C. albicans*. Esta inhibición coincide con el acúmulo del metil esterol (^{14}C), originando cambios de la permeabilidad e inhibición de crecimiento fungal, así como también influye en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos, los fosfoglicéridos por ejemplo la fosfatidilcolina son los constituyentes principales de los sistemas de las membranas celulares provocando cambios en las actividades de peroxidasa y oxidasas. De forma simultánea, aumenta la actividad catalasa. Este aumento es interpretado como una reacción defensiva para mantener niveles normales de peroxidasa intracelular.

Con dosis mayores de 5 mcg/ml de Ketoconazol continúa la producción de $\text{H}_2\text{O}_2\text{NADH}$ (peróxido de hidrógeno - Nicotina dinucleótido reducido) - dependiente, mientras que la catalasa experimenta una inhibición progresiva.

Desde el punto de vista morfológico, se presentan alteraciones en las células fungicas como en la membrana, el volumen y defectos en la división celular, con deformación de

los organelos (mitocondrias, aparato de Golgi, ribosomas, lisosomas y centriolos).

Estas alteraciones ocurren después de exponerlos a concentraciones mayores de 50 mcg/ml de Ketoconazol, ya que la vacuola central llega a dilatarse presentándose en forma angular debido a una alteración de la presión osmótica, la vacuola se llena con material citoplasmático degradable y permite que el Ketoconazol penetre e interfiera con el ácido ribonucleico (RNA) y deteriore el metabolismo celular (aumento de peroxidadas bloqueando la actividad del citocromo-C- peroxidasa de las membranas mitocondriales de *C. albicans*) y la degeneración liposa del citoplasma llevando consigo a la necrosis celular. (23)

5. FARMACOCINETICA

Absorción. La absorción del Ketoconazol tritiado, se ha evaluado al marcarlo con tritio que es el isótopo del hidrógeno, de número de masa 3. (23) La absorción de este a través del tracto gastrointestinal es más rápida en ratas y en cobayos, y se han encontrado concentraciones plasmáticas máximas durante un lapso de 15 minutos a una hora, en comparación con los conejos y perros en donde encontraron las concentraciones en un lapso de una a dos horas.

Después de una dosis de 10 mg por Kg, las concentracione

nes máximas fueron de 1, 3.7, 8.9 y 16.5 microgramos por mililitro en conejos, cobayos, perros y ratas respectivamente.

En las ratas se observó una diferencia de la tasa de absorción relacionada con el sexo; la absorción fue más rápida en los machos, concentraciones máximas en un lapso de 15 a 60 minutos, en comparación de las hembras que el lapso fue de 1 hora a 4 horas.

En las personas sanas, una sola dosis de 200 mg de Ketoconazol por vía oral y en forma de tableta, (23) produjo concentraciones plasmáticas máximas, aproximadamente de 3 a 4.5 microgramos por mililitro en un lapso de una a dos horas después de su administración, indicando una velocidad de absorción comparable a la observada en perros tratados por vía oral, con una solución acuosa en una dosis de 10 -- mg/Kg. Las concentraciones plasmáticas de Ketoconazol a -- las 24 horas después de la dosis eran de sólo 1% de las concentraciones máximas, (12) lo cual indica que en ese lapso de tiempo las cantidades de fármaco intacto en el cuerpo -- eran insignificantes y que además los niveles plasmáticos -- fueron más altos y consistentes cuando el fármaco se administra durante la comida.

Puesto que el Ketoconazol es lipofílico (afcción a -- las grasas), su biodisponibilidad es más alta y consistente cuando se administra inmediatamente antes de las comidas --

o con ellas. Puesto que se trata de una sustancia ácida, la acidez del estómago tiene un papel importante; el Ketoconazol requiere de secreción gástrica suficiente para su disolución y absorción posterior.

DISTRIBUCION

En ratas la distribución del Ketoconazol tritiado después de una dosis oral de 20 mg/Kg, (23) se encontró que -- los niveles histicos más altos de radioactividad fueron en el hígado (125 microgramos por gramo) y en las glándulas suprarrenales (93 y 156 microgramos por gramo en los machos y en las hembras, respectivamente). Con niveles moderados en pulmón, riñón, vejiga, médula ósea, dientes, miocardio y diversos tejidos glandulares. Los niveles histicos más bajos correspondieron, al testículo y al cerebro; los niveles cerebrales máximos (2.3 a 2.7 microgramos/gramo) fueron aproximadamente la décima parte de las concentraciones plasmáticas correspondientes; la radioactividad también se extendió por el tejido subcutáneo.

En las ratas y los cobayos, el pelo presenta actividad antimicótica persistente después de la administración de Ketoconazol y se ha sugerido que el fármaco puede ser excretado por el sebo.

En estudios realizados a voluntarios sanos, informan -- que la distribución en el hombre después de una dosis oral--

de 200 mg de Ketoconazol, produce concentraciones detectables en orina, saliva, sebo y cerumen.

En varios pacientes con micosis profundas se estudió al líquido cefalorraquídeo (LCR) y en él se detectaron concentraciones de 2 microgramos/ml en un lapso de 3 a 4 horas, después de la administración de 200 mg de Ketoconazol y con una dosis de 400 mg de Ketoconazol se obtuvieron concentraciones de 7 microgramos/ml en líquido cefalorraquídeo, en un lapso de 1 a 2 horas.

Las concentraciones de Ketoconazol en el LCR fueron detectados durante 5 a 6 horas a una concentración de 1 microgramo/ml, por lo que al igual que sucede con otros imidazoles antimicóticos, parece que la penetración del Ketoconazol en el LCR es relativamente bajo.

Empleando una dosis única de 200 miligramos por vía oral la autorradiografía de cuerpo entero ha revelado niveles altos de Ketoconazol en la superficie corporal, tracto gastrointestinal, pulmones, hígado, riñones, tejido conectivo, miocardio y médula ósea.

El Ketoconazol está ampliamente ligado (99%) a las proteínas plasmáticas y a las células sanguíneas.

METABOLISMO

En perros y ratas el Ketoconazol sufre un intenso metabolismo, transformándose en un gran número de metabolitos - inactivos.

Las principales vías metabólicas en estas especies incluyen: Oxidación y degradación del anillo imidazol, degradación y escisión del anillo de piperazina, escisión del -- anillo dioxolano y O-desalquilación oxidativa.

En el hombre el Ketoconazol se metaboliza ampliamente en el hígado, la administración crónica en humanos o animales no induce la actividad enzimática microsomal.

Las principales rutas metabólicas son la oxidación del anillo de imidazol, escisión y degradación del imidazol oxidado, O-desalquilación oxidativa, y degradación oxidativa - del anillo de piperazina.

EXCRECIÓN

Las ratas macho presentan en un lapso de 24 horas una excreción del 90% de radioactividad, tras recibir una sola dosis de Ketoconazol marcado con tritio (10 mg/Kg) por vía oral. (23) Las hembras excretaron alrededor del 78% en ese mismo lapso de tiempo. Después de los 4 días siguientes a la administración, los animales de ambos sexos excretaron -

más del 95% de la radioactividad. En las ratas tanto macho como hembras, la eliminación transcurrió en un lapso de 26 horas.

Los machos excretaron el 17% de la radioactividad en la orina y las hembras el 5%. La excreción biliar representó la mayor parte de la dosis en las ratas, que eliminaron con la bilis el 60% en un lapso de 24 horas.

De forma similar, las perras eliminaron alrededor del 80% de la radioactividad administrada antes de las 48 horas y 92% antes de 7 días, en perras la orina contenía alrededor del 9% de la radioactividad administrada y las heces -- aproximadamente el 83%, se recuperó una proporción mayor -- del fármaco sin alterar en las heces de perros (55%) en comparación con las ratas que se encontró de 4 a 6%.

En el hombre la principal vía de excreción, tanto de los metabolitos inactivos como del medicamento no modificado es a través de la bilis. La eliminación del Ketoconazol se realiza en forma rápida (57% dentro de un lapso de 24 horas), la mayor parte se excreta por materia fecal y una pequeña proporción (18.3%) en la orina.

TOXICIDAD

En ratas y perros tratados durante períodos de 3 a 12 meses con Ketoconazol oral, no se produjeron cambios con do

sis de hasta 10 mg/Kg/dla.

Las dosis diarias de 20 y 40 mg/Kg de peso administrado en la dieta a ratas Wistar, produjeron cambios ligeros - que se acentuaron con dosis mayores de 80 ó 160 mg/Kg/dla.- Murieron 2 de 20 ratas hembras con 80 mg/Kg y 2 de 10 machos con 160 mg/Kg. Los signos de toxicidad incluyeron: menor consumo de alimentos por lo tanto menor peso, con pocos cambios en el comportamiento; la anatomía patológica macroscópica y la histopatología revelaron lesiones en hígado, riñones, glándulas suprarrenales y ovarios, que reflejaban -- concentraciones séricas aumentadas de sodio y nitrógeno -- ureico sanguíneo y disminuciones del potasio sérico. La -- creatinina urinaria y la densidad de la orina con aparente -- tendencia del aumento de fragilidad ósea en las ratas hembras, posiblemente estaba relacionada, sin embargo todas -- las fracturas fueron secundarias a manipulación y el examen histopatológico, así como las radiografías no mostraron evidencias de osteoporosis. En los perros, el hígado presentó una clara toxicidad aún mayor. Con dosis diarias de 40 mg/Kg de Ketoconazol durante 1 año (administrado en forma de cápsulas), no se produjeron muertes pero disminuyó el apetito, aparecieron vómitos y descendió el aumento de peso, el hígado pesaba más de lo normal, las concentraciones séricas de transaminasa glutaminopirúvica (TGP) y fosfatasa alcalina (FAS) estaban aumentadas y en el examen histopatológico-

era evidente la formación y depósito de lipofuscina. Con dosis de 60 mg/Kg/día durante 20 semanas se produjeron aumentos más relacionados con la TGP y la FAS, junto con la elevación del peso del hígado y reducción del peso del timo. Sin embargo, todos estos cambios, fueron reversibles al suspender el tratamiento. Con 80 mg/Kg/día ocurrieron los mismos cambios, además de gastritis severa, ictericia y muerte al cabo de 2 a 4 semanas.

Las dosis de hasta 80 mg/100 g de alimentos (alrededor de 80 mg/Kg/día) en ratas machos y de hasta 40 mg/100 g en las hembras, no tuvieron efecto sobre la fertilidad. A dosis de 80 mg/100g de alimentos, en las hembras disminuyó la tasa de gestaciones. La administración durante el periodo posnatal, de dosis altas con los alimentos (100-mg/100 g) - produjo una tasa baja de embarazos con tamaño pequeño de las crías y menos fetos vivos, las crías nacieron pequeñas y no aumentaron de peso y la mayoría fallecieron al cabo de pocos días. Administrando una dosis de 10 mg/Kg/día no tuvo efectos adversos, pero con 40 mg/Kg/día se produjo toxicidad materna, el 50% de los fetos nacieron muertos y el resto murieron poco después del nacimiento. Con una dosis de 80 mg/Kg/día todos los fetos nacieron muertos. Se observó oligodactilia (falta congénita de algunos dedos) y sindactilia (adherencia congénita o accidental de 2 o más de-

dos), en la mayoría de las crías de las ratas hembras que -
habían recibido alimentos con 100 y 160 mg/100g de Ketoconazol. No se produjeron anomalías con dosis menores.

Estudios de seguridad en el hombre indican que no hubo toxicidad sobre el sistema hematológico, función renal, -
equilibrio electrolítico, ni en ojos, ni cambios adversos -
en la formación ni en la densidad ósea, así como tampoco se
observaron elevaciones anormales del calcio sérico o de FAS,
y de fósforo sérico, tampoco se encontró alteración en la -
fertilidad, hígado, riñón, ni efectos teratogénicos, sin em-
bargo se encontró que el Ketoconazol, es tóxico en humanos-
sólo a concentraciones mayores de 100 microgramos por mili-
litro.

Ketoconazol es antimicótico oral de amplio espectro; -
(22) su utilidad es en casi todas las micosis tanto superfi-
ciales por ejemplo:

Dermatofitos: *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*.

Levaduras: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, -
Candida krusei.

Y en las sistémicas principalmente coccidioidomicosis -
y paracoccidioidomicosis.

7. Dosis: 200 mg/día.

7. METODOS DE VALORACION

A) METODO VOLUMETRICO

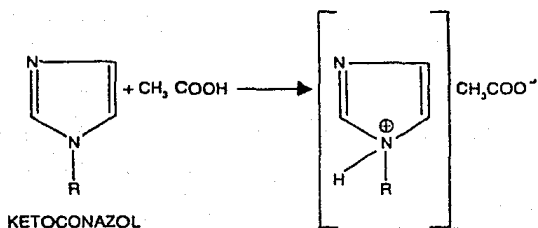
El análisis volumétrico es el método de valoración más frecuentemente empleado en la química analítica y se basa en la determinación del volumen de una solución de concentración conocida necesaria para efectuar una reacción química con la sustancia que se analiza. Para determinar el punto final de la reacción se utilizan soluciones indicadoras que tienen la propiedad de cambiar de color cuando se llega al punto final de equivalencia o muy cerca de él.

Dentro de este método se encuentran las valoraciones ácido-base en medio no acuoso.

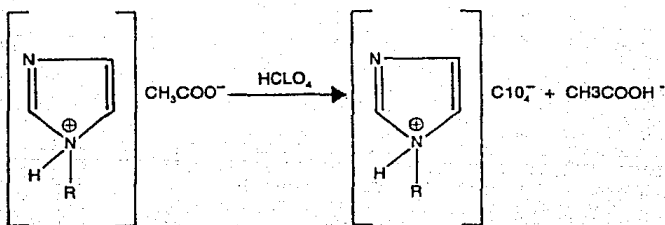
El fundamento se basa en la dificultad que se presenta al titular ácidos y bases débiles en agua ocasionada por la característica anfotérica de la misma ya que al ser valorados, compiten por el protón del agua y entonces es difícil detectar el punto final.

Por tal razón se requiere utilizar un solvente mucho más débilmente básico que el agua en la titulación de bases (como lo es el ácido acético), así como también se requiere de un indicador como cristal violeta (que como base es aún más débil que el Ketoconazol) y requiere de un medio fuertemente ácido para protonarlo.

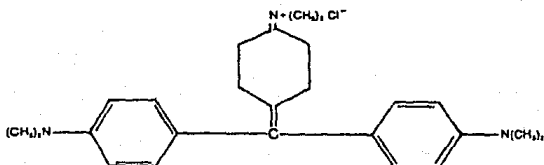
El equilibrio entre el ácido acético y el Ketoconazol:



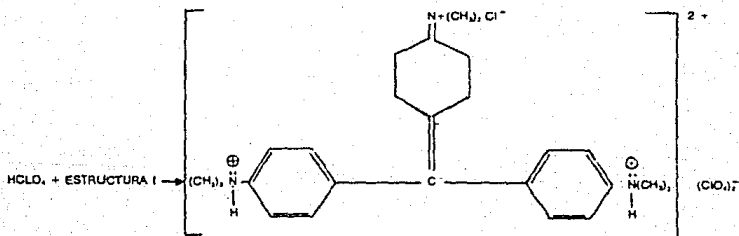
Al empezar a titular el Ketoconazol con HClO_4 , el acetato es desplazado como se puede observar en la siguiente reacción:



El indicador en su forma básica da el color violeta -
(estructura 1)



y la primera gota de $HClO_4$ después del punto de equivalencia,
sucede la siguiente reacción:



En esta última reacción es donde sucede el viraje de morado a verde esmeralda.

El punto final podría determinarse simultáneamente - por métodos potenciométricos.

Las valoraciones potenciométricas se aplican midiendo el potencial de un sistema en que la energía química se - - transforma en eléctrica en el curso de una valoración em- - pleando la variación del potencial para localizar el punto final. Para medir la diferencia de potencial se necesita - un puente llamado "puente Salino" que consta de un gel que contiene un electrolito que permite el paso de corriente, - pero evita que se mezclen las soluciones, por lo que se con sidera como límite de dos soluciones de diferente potencial. Como se mencionó anteriormente la valoración del potencial - es usado como punto de equivalencia, indicado por el cambio brusco producido al final de la reacción.

Estos cambios en el potencial son detectados por un po tenciómetro adecuado por medio de electrodos de vidrio y ca lomel, los cambios son representados en milivoltios.

La curva de titulación potenciométrica es producida al reaccionar una molécula del agente titulante con una molécula de la muestra y al graficar estas lecturas en milivol- - tios contra el volumen añadido se produce una sigmoideal.

En esta curva el punto de equivalencia corresponde al punto de inflexión y si el punto de equivalencia coincide - en el punto de inflexión, también debe coincidir con el pun

to máximo de la primera derivada $\Delta mv/v$, graficada otra vez contra el volumen. Otro método que se utiliza para determinar el punto de equivalencia es graficando la segunda derivada $\Delta^2 mv/v^2$ contra el volumen, la cual es igual a cero - al volumen al punto de inflexión de la curva.

El ketoconazol puede ser cuantificado por Titulación - no Acuosa empleando $HClO_4$ como titulante y ácido acético como disolvente (23) dado que su molécula presenta carácter - básico debido al nitrógeno con hibridación Sp^3 (14).

b) Método Espectrofotométrico

El fundamento del análisis espectrofotométrico es la medición de la cantidad de luz absorbida por una solución, - la espectrofotometría requiere la medición de la capacidad de una sustancia disuelta, para absorber radiación electro magnética de intervalos de longitud de onda definidos y estrechos.

Se miden estas absorciones a longitud de onda característica de la configuración química de la sustancia, las mediciones de absorbancia hechas a diferentes longitudes de onda permiten identificar la sustancia disuelta y determinar su concentración.

Generalmente la unidad de medición usada es la milímetro o nanómetro. Las ondas de energía radiante que son de

importancia en la espectrofotometría, son de 200 a 400 nm - en la región ultravioleta, de 400 a 750 nm en la región visible y de 750 a 2500 nm en la región infrarrojo. Por lo general, los disolventes que se utilizan para la dilución - requieren purificación especial.

Los espectrofotómetros que se usan en la valoración de ben ser cuidadosamente calibrados.

El poder de emisión radiante disminuye en relación a - la distancia recorrida a través de un medio absorbente, tam bién disminuye en relación a la concentración de las moléculas absorbentes o de iones encontrados en ese medio. Esos - dos factores determinan la proporción de la energía total - incidente que emerge, en una relación conocida como la Ley - de Beer.

$$A = \text{Log} (I / T)$$

Donde la absorbancia (A) es el logaritmo de la base 10, de la recíproca de la transmitancia (T).

En la mayoría de los casos se usa una solución de refe rencia, junto con la muestra que se está valorando. La solución de referencia se prepara y observa de igual manera - que la muestra, el objeto es evitar errores debido a la lon gitud de onda o a la variación de la anchura de la rendija - entre varios espectrofotómetros y evitar errores producidos

por las diferencias de la transmitancia y colocación de las celdillas.

El Ketoconazol puede ser valorado por espectro al U.V. dado que presenta un grupo cromóforo (cualquier grupo funcional que absorbe en el ultravioleta) sencillo (C = N) con una longitud de onda igual a 265 nm en agua [17], por lo -- que en ácido clorhídrico 0.1 N presenta un efecto batocrómico (cuando se desplaza la absorción máxima hacia una longitud de onda mayor) por la acidez.

8. VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

Para validar un método analítico se necesita conocer:

La Especificidad, Linearidad, Precisión y Exactitud.

ESPECIFICIDAD: Un método analítico es específico si al terminar sus mediciones, éstas se deben sólo a la sustancia por analizar y no a otras sustancias que estén presentes en el producto.

LINEARIDAD: Es una medida del grado en el cual la curva de calibración analítica se aproxima a una línea recta o el grado en el cual la sensibilidad es constante. Esta línea se obtiene al graficar; el número de muestras obtenidas en el procedimiento de referencia. La línea tiene una pendiente (b) cercana a la unidad y un intercepto a la ordenada (a) de cero; y todos los puntos caerán sobre la línea. X indica las concentraciones de las muestras. Y indica las Absorbancias de las muestras. En este caso se presenta la relación

$$Y \propto X$$

De esta relación se llega a definir la siguiente ecuación:

$$Y = m x + b$$

Idealmente los resultados estarán correlacionados y el coeficiente de correlación (r) será igual a la unidad o muy cercano a ella.

PRECISION Y EXACTITUD. La precisión y la exactitud de terminan simultáneamente el error de una determinación individual. Y su magnitud es uno de los criterios más importantes para juzgar un procedimiento analítico y así obtener -- una opinión válida de los resultados.

Categoría de errores en Química Analítica.

- a) Errores al azar (indeterminados), la causa son mediciones imprecisas y por eso se imponen medidas de precisión o imprecisión.
- b) Errores sistemáticos (determinados) los resultados están en términos de exactitud.

PRECISION. La precisión se refiere al grado de concordancia de mediciones repetidas de una misma propiedad y se expresa en términos de Repetibilidad y Reproducibilidad.

i) Repetibilidad

Se expresa como la concordancia entre los resultados sucesivos obtenidos con el mismo método bajo las mismas condiciones (analista, aparato, laboratorio y tiempo).

li) Reproducibilidad

Se expresa como la concordancia entre los resultados - individuales obtenidos con el mismo método pero bajo condiciones diferentes (analista, aparato, laboratorio y tiempo).

EXACTITUD. La exactitud se define como el grado de -- concordancia entre el promedio o de los resultados obtenidos experimentalmente y el valor verdadero. La exactitud - de un método Analítico, se puede determinar por el método - de Adición o por el método de Recobro.

1. Método de Recobro:

Se realiza por placebos cargados y consiste en la adición de una cantidad conocida del principio activo a una -- mezcla de excipientes del producto y después se valora esta mezcla. Los resultados obtenidos se comparan con el resultado esperado.

2. Método de Adición:

Este método consiste en valorar antes la muestra, se -- le adiciona una cantidad conocida del principio activo y se vuelve a valorar la mezcla. La diferencia entre los resultados de las dos valoraciones se comparan con la respuesta esperada. Ambas cantidades serán idénticas pero debido a -- la presencia de errores al azar, generalmente esa no ocurre;

los procedimientos mencionados pueden ser examinados por diferentes caminos:

- 2.1. Se pueden comparar las pendientes de la regresión lineal obtenida en la curva de calibración de la sustancia de referencia; con el propósito de observar si ambas difieren significativamente o si la sensibilidad es diferente.
- 2.2. Se pueden comparar los resultados obtenidos de la adición con los obtenidos en la determinación directa.

Los puntos anteriores son analizados estadísticamente para determinar su grado de confiabilidad. Para eso se utilizan los siguientes parámetros:

MEDIA: Se define como la suma de todos los valores de una población muestra, dividida entre el número de valores que se sumarán.

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

DESVIACION ESTANDAR: Es la raíz cuadrada de la (suma de los cuadrados de las desviaciones individuales resultantes de la media) dividida entre el número de resultados menos uno.

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

ERROR ESTANDAR: Es una medida de la variabilidad de la media. Estadísticamente igual a la desviación estándar de los datos, dividida por \sqrt{N} , donde N es el número de muestras.

$$S_{\bar{X}} = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

INTERVALO DE CONFIANZA: Representa los límites de confianza cuando se usa una probabilidad del 95% y por lo tanto tenemos:

$$I.C. = \bar{X} \pm e \quad (T_{95\%} = 2.093)$$

COEFICIENTE DE VARIACION: Expresa la desviación estándar como un porcentaje de la media.

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

DONDE:

S = Desviación Estándar

\bar{X} = Media aritmética de las observaciones.

e = Error estándar

t = Valor de la distribución t de Student con $n - 1$ grados de libertad y una probabilidad acumulada de 0.975 los que corresponde a una confianza -- del 95%. Obteniéndose un valor de tablas igual a 2.093.

ANALISIS DE VARIANZA: Este tipo de análisis nos sirve para la comparación de diferentes variables en un mismo experimento.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Es posible valorar el Ketoconazol por dos métodos, los cuales son:

- Método Espectrofotométrico
- Método de titulación no acuoso.

En este trabajo se determinó el Ketoconazol (materia prima) pesando las cantidades de 50 y 100 mg. por ambos métodos, para posteriormente determinar la exactitud y precisión de estos, correspondiéndoles los lotes:

Materia Prima	50 mg.	Lote	21	=	M.P.L. 21
Materia Prima	100 mg.	Lote	21	=	M.P.L. 21C
Materia Prima	50 mg.	Lote	23	=	M.P.L. 23
Materia Prima	100 mg.	Lote	23	=	M.P.L. 23C

Siguiendo el Diagrama 1.

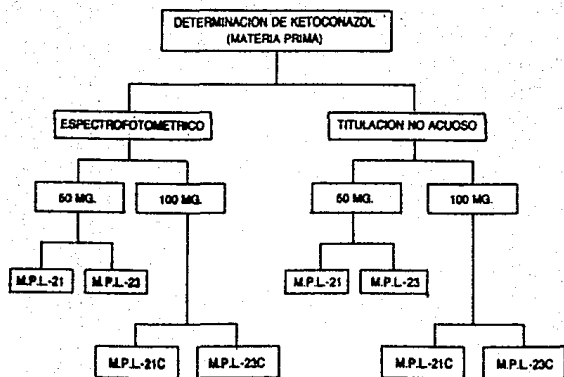


DIAGRAMA 1.

También se realizó en forma de tabletas pesando el equivalente a 50, 100 y 200 mg de Ketoconazol para posteriormente determinar la exactitud y precisión en ambos métodos, correspondiéndoles los lotes.

- Producto terminado equivalente a:

50 mg. de Ketoconazol Lote 02 = PTA - 02
100 mg. de Ketoconazol Lote 02 = PTN - 02C
200 mg. de Ketoconazol Lote 02 = PTS - 02D
200 mg. de Ketoconazol Lote 03 = PTS - 03D
200 mg. de Ketoconazol Lote 04 = PTS - 04D

Siguiendo el Diagrama 2.

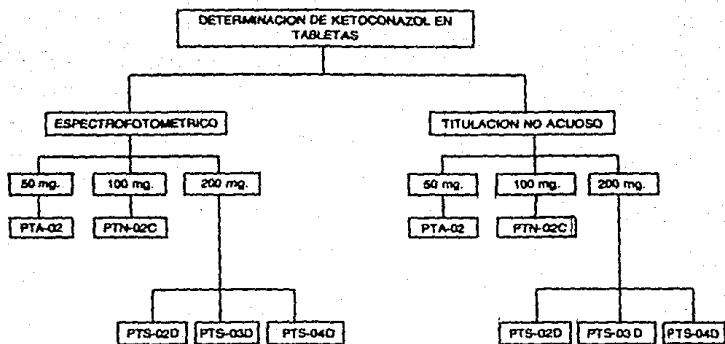


DIAGRAMA 2

a) MATERIALES

- ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N (R.A.) SIGMA
- ACIDO ACETICO GLACIAL (R.A.) MERCK
- ACIDO PRECLORICO EN ACIDO ACETICO (R.A.)
0.0995N MERCK**
- CRISTAL VIOLETA (S.7.)**

Nota** : TITULACION Y PREPARACION SEGUN U.S.P. XXI

b) MUESTRAS

- KETOCONAZOL (ESTANDAR SECUNDARIO) POTKOVA ESTABLISHMENT
- KETOCONAZOL (MATERIA PRIMA) LABS. CHINOIN, S.A. de C.V.
- KETOCONAZOL (TABLETAS) CONTENIENDO
200 mg. LABS. LIONONT, S.A. de C.V.

c) EQUIPO

- POTENCIOMETRO CON GRAFICADOR MODELO E 536 METROM
HERISAN
- ESPECTROFOTOMETRO BECKMAN MODELO 35
- AGITADOR MECANICO THERMOLYNE TYPE 1000-
STIR PLATE.
- BALANZA ANALITICA SAUTER MOD. 414/18
- MATRACES ERLLENMEYER (250 mL.)
- MATRACES VOLUMETRICOS (100 mL.)
- BARRAS MAGNETICAS
- PAPEL FILTRO WHATMAN # 1
- EMBUDOS DE FILTRACION
- PROBETAS DE 250 mL.
- PIPETAS VOLUMETRICAS DE 1 mL.

I. METODO NO ACUOSO

Valoración de Ketoconazol

Muestra: Pesar aproximadamente 100 mg. de KETOCONAZOL o el peso del polvo de las tabletas equivalente a 100 mg y - colocarlos en un matraz Erlenmeyer de 250 ml. Disolver en - 50 ml. de ácido acético previamente neutralizados con solu- ción 0.1N de ácido perclórico en ácido acético, utilizando - cristal violeta (S.I). en ácido acético y titular potenciomé- tricamente hasta punto de inflexión.

Cálculos:

$$\frac{\text{ml} \times N \times \text{meq} \times 100}{\text{p.m.}} = \% \text{ Pureza}$$

Donde:

ml = mililitros de la solución 0.1N de ácido perclóri- co en ácido acético.

N = Normalidad de la solución de ácido perclórico (0.0995).

meq = Miliequivalente de Ketoconazol.

p.m. = Peso de la muestra en gramos.

100 = Factor de por ciento.

Cada mililitro de ácido perclórico 0.1N equivale a 26.571 mg de Ketoconazol.

2). Método Espectrofotométrico al U.V.

Procedimiento:

Muestra. Pesar aproximadamente 50 mg. de Ketoconazol - Materia Prima o el equivalente a 50 mg. de Ketoconazol Producto Terminado (tabletas), pasarlos a un matraz volumétrico de 50 ml. llevar a volumen con solución 0.1 N de ácido clorhídrico. De esta solución tomar una alícuota de 10 ml, pasarlos a un matraz volumétrico de 100 ml. y llevar a volumen nuevamente con la misma solución.

Concentración final 100 mcg/ml.

Solución de referencia. Pesar aproximadamente 25 mg. - de Ketoconazol (Estándar secundario), pasarlos a un matraz - volumétrico de 25 ml. llevar a volumen con solución 0.1N de ácido clorhídrico. De esta solución y llevar a volumen nuevamente con la misma solución.

Concentración final 100 mcg/ml.

Leer ambas soluciones en un espectrofotómetro adecuado a una longitud de onda de 269 nm.

Cálculos:

Fórmulas:

$$\frac{D.O. Pb \times F \times 100}{D.O. S. ref.} = \% \text{ Pureza de Ketoconazol}$$

$$\frac{D.O. Pb \times F \times 100 \times P.T}{D.O. S. ref. p.m.} = \% \text{ de Ketoconazol por tableta.}$$

Donde:

- D.O. Pb = Densidad óptica del problema.
 D.O. S ref = Densidad óptica de la sustancia de referencia.
 F = Factor de dilución
 p.m. = Peso de la muestra (mg.)
 P.T. = Peso promedio de la tableta (mg.)
 100 = Factor de por ciento.

IV. RESULTADOS

a) *Linealidad de la curva de Absorbancia contra la concentración de la sustancia de referencia.*

La linealidad se realiza bajo las siguientes condiciones:

- a.1) *Se presenta con un mínimo de 5 puntos; dentro de un intervalo de concentración de Ketoconazol de 50 a 200 mcg/mL (50, 75, 100, 150, 200).*
- a.2) *La linealidad se efectúa por duplicado para obtener el promedio de cada punto.*
- a.3) *Se grafica la respuesta absorbancia contra las concentraciones respectivas de Ketoconazol. Gráfica # 3 (Ver tabla 1).*

Esta presenta los siguientes datos:

Análisis de regresión de la sustancia de referencia.

$$m = 2.43172 \times 10^{-3}$$

$$b = 0.01255$$

$$r = 0.9999$$

Ecuación de la recta ajustada.

$$Y = m x + b$$

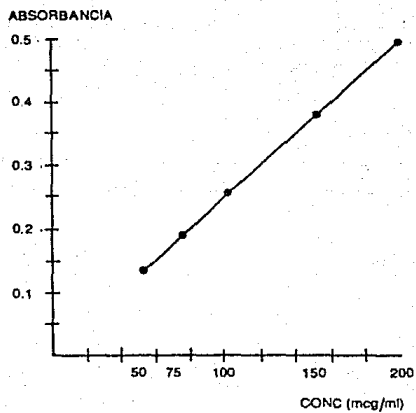
$$Y = 2.43172 \times 10^{-3} x + 0.01255$$

Obteniendo los siguientes valores:

Absorbancia	Concentración (mcg/ml)
0.400	200
0.377	150
0.256	100
0.195	75
0.134	50

Tabla 1

Como se puede observar en la gráfica 3, la curva de calibración de la sustancia de referencia (Ketoconazol) sigue una línea recta con coeficiente de correlación cercano a la unidad.



Gráfica 3.- Linealidad del Ketoconazol. Sustancia de Referencia

En las tablas de resultados que se presentan se realizó lo siguiente:

Nombre del Producto:	Ketoconazol Materia Prima
Cantidad:	50 Mg.
Métodos:	- Espectrofotométrico - Titulación No Acuoso
Lotes:	- M.P.L. - 21 - M.P.L. - 23
No. de Determinaciones	20*

*De forma independiente en cada método

TABLA 2.

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

MATERIA PRIMA 50 mg de Ketoconazol

LOTE M.P.L-21

MUESTRA	%	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$	ABSORBANCIA	ST
1	100.00	0.101	0.0102	0.256	0.256
2	100.00	0.101	0.0102	0.256	
3	99.60	0.294	0.0894	0.255	
4	100.00	0.101	0.0102	0.256	
5	99.60	0.294	0.0894	0.255	
6	99.60	0.294	0.0894	0.255	
7	99.60	0.294	0.0894	0.255	
8	100.39	0.491	0.2410	0.257	
9	100.00	0.101	0.0102	0.256	
10	100.00	0.101	0.0102	0.256	
11	100.39	0.491	0.2410	0.257	
12	99.60	0.294	0.0894	0.255	
13	99.60	0.294	0.0894	0.255	
14	100.00	0.101	0.0102	0.256	
15	100.00	0.101	0.0102	0.256	
16	99.60	0.299	0.0894	0.255	
17	100.00	0.101	0.0102	0.256	
18	100.00	0.101	0.0102	0.256	
19	100.00	0.101	0.0102	0.256	
20	100.00	0.101	0.0102	0.256	
TOTAL	1 997.9800		1.2200		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1997.9800}{20} = 99.8990$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{(n-1)}} = \sqrt{\frac{1.2200}{(20-1)}} = 0.2533$$

$$T = 2.093$$

$$N = n - 1 = 19$$

$$T.C. = \bar{X} \pm e.T.$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.2533}{\sqrt{20}} = \frac{0.2533}{4.4721}$$

$$e = 0.0566$$

$$I.C. = 99.8990 + (0.0566) (2.093) = 100.0174$$

$$I.C. = 99.8990 - (0.0566) (2.093) = 99.7805$$

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.2533}{99.8990} = 0.2535$$

TABLA 3.

METODO NO ACUOSO

MATERIA PRIMA: 50 mg de Ketoconazol

Lote: M. P. L-21

64

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	99.93	0.29	0.0841
2	100.46	0.24	0.0576
3	100.46	0.24	0.0576
4	100.99	0.77	0.5929
5	101.52	1.30	1.6900
6	99.93	0.29	0.0841
7	99.40	0.82	0.6724
8	98.87	1.35	1.8225
9	100.46	0.24	0.0576
10	100.46	0.24	0.0576
11	100.46	0.24	0.0576
12	99.93	0.29	0.0841
13	100.46	0.24	0.0576
14	99.93	0.29	0.0841
15	99.93	0.29	0.0841
16	100.99	0.77	0.5929
17	100.46	0.24	0.0576
18	99.40	0.82	0.6724
19	100.46	0.24	0.0576
20	99.95	0.29	0.0841
TOTAL	2 004.43		7.0135

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2004.43}{20} = 100.2215$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{7.0135}{19}} = 0.6075$$

$$T \ 45\% = 2.093$$

$$N = n - 1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T.$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.6075}{\sqrt{20}} = 0.1358$$

$$I.C. = 100.2215 + (0.1358) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 100.2215 + 0.2842 = 100.5057$$

$$I.C. = 100.2215 - 0.2842 = 99.9373$$

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} = 100 = \frac{0.6075}{100.22} \times 100 = 0.6061$$

TABLA 4.

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

MATERIA PRIMA: 50 mg de Ketoconazol

Lote: M.P.L-23

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$	ABSORBANCIA	ST
1	99.60	0.417	0.1738	0.255	0.256
2	101.17	1.155	1.3294	0.259	0.259
3	100.40	0.383	0.1466	0.257	0.257
4	99.60	0.417	0.1738	0.255	0.255
5	99.60	0.417	0.1738	0.255	0.255
6	100.40	0.383	0.1466	0.257	0.257
7	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
8	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
9	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
10	99.60	0.417	0.1738	0.255	0.255
11	100.40	0.383	0.1466	0.257	0.257
12	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
13	100.78	0.763	0.5821	0.258	0.258
14	99.60	0.417	0.1738	0.255	0.255
15	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
16	99.22	0.797	0.6351	0.254	0.254
17	99.95	0.067	0.0044	0.255	0.255
18	100.02	0.003	0.0000	0.256	0.256
19	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
20	100.00	0.017	0.0002	0.256	0.256
TOTAL	2 000.34		3.8613		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2000.34}{20} = 100.0170$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{3.8613}{19}} = 0.4508$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n - 1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e \cdot T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.4508}{\sqrt{20}} = 0.1008$$

$$I.C.^+ = 100.0170 + (0.1008) (2.093) = 100.2279$$

$$I.C.^- = 100.0170 - (0.1008) (2.093) = 99.8060$$

$$\text{Coeficiente de variación: } \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.4508}{100.0170} \times 100 = 0.4507$$

TABLA 5.

METODO NO ACUOSO

MATERIA PRIMA: 50 mg de Ketoconazol

Lote: M.P.L. - 23

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	99.93	0.3445	0.1186
2	99.40	0.8745	0.7647
3	99.93	0.3445	0.1186
4	100.46	0.1855	0.0344
5	100.46	0.1855	0.0344
6	98.87	1.4045	1.9726
7	100.99	0.0155	0.0002
8	99.40	0.8745	0.7647
9	99.93	0.3445	0.1186
10	99.93	0.3445	0.1186
11	100.46	0.1855	0.0344
12	100.46	0.1855	0.0344
13	100.99	0.0155	0.0002
14	99.93	0.3445	0.1186
15	101.52	1.2455	1.5512
16	100.99	0.0155	0.0002
17	100.46	0.1855	0.0344
18	100.46	0.1855	0.0344
19	100.46	0.1855	0.0344
20	100.46	0.1855	0.0344
TOTAL	2 005.49		5.922

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2005.49}{20} = 100.2745$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{5.922}{19}} = 0.5582$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.5582}{\sqrt{20}} = 0.1248$$

$$I.C.^+ = 100.2745 + (0.1248) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 100.2745 + 0.2612 = 100.5357$$

$$I.C.^- = 100.2745 - 0.2612 = 100.0133$$

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.5582}{100.2745} = 0.5566$$

TABLA 6

AGRUPAMIENTO DE DATOS

MATERIA PRIMA : 50 MG. KETOCONAZOL

DETERMINACIONES	METODO ESPECTROFOTOMETRICO		METODO TITULACION NO ACUOSO	
	LOTES		LOTES	
	M. P. L. - 21	M. P. L. - 23	M. P. L. - 21	M. P. L. - 23
M	1997.9800	2000.3400	2004.4300	2005.4900
X	99.8990	100.0170	100.2215	100.2745
S	0.2533	0.4508	0.6075	0.5582
e	0.0566	0.1008	0.1358	0.1248
I.C. +	100.0174	100.2279	100.5057	100.5357
I.C. -	99.7805	99.8060	99.9373	100.0133
C.V.	0.2535	0.4507	0.6061	0.5566

En las próximas tablas de resultados se presenta lo siguiente:

Nombre del Producto: Ketoconazol Materia Prima

Cantidad: 100 mg.

Métodos: -Espectrofotométrico
-Titulación no acuoso

Lotés: -M.P.L. - 21C

-M.P.L. - 23C

No. de Determinaciones: 20*

*De forma independiente en cada método.

TABLA 7.

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

MATERIA PRIMA: 100 mg de Ketoconazol

Lote: M.P.L-21C

69

<u>MUESTRA</u>	<u>% PUREZA</u>	<u>(X-\bar{X})</u>	<u>(X-\bar{X})²</u>	<u>ABSORBANCIA</u>	<u>ST</u>
1	100.19	0.1745	0.0304	0.256	0.256
2	100.36	0.3445	0.1186	0.257	
3	99.75	0.2600	0.0676	0.255	
4	99.32	0.6955	0.4837	0.254	
5	100.58	0.5645	0.3186	0.257	
6	100.97	0.9545	0.9110	0.258	
7	99.01	1.0055	1.0110	0.253	
8	99.64	0.1755	0.0308	0.257	
9	100.55	0.5345	0.2856	0.257	
10	99.75	0.2655	0.0704	0.255	
11	99.26	0.7555	0.5707	0.254	
12	100.19	0.1745	0.0304	0.256	
13	99.67	0.1455	0.0211	0.255	
14	99.75	0.2655	0.0704	0.257	
15	100.58	0.5645	0.3186	0.257	
16	100.36	0.3445	0.1186	0.257	
17	100.36	0.3445	0.1186	0.257	
18	99.32	0.6955	0.4837	0.254	
19	99.75	0.2655	0.0704	0.255	
20	100.55	0.5345	0.2856	0.257	
TOTAL	2 000.5100		5.4156		

$$\bar{X} = \frac{2000.3100}{20} = 100.0155$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{5.4156}{19}} = 0.5338$$

$$T95\% = 2.093$$

$$N = n - 1 = 19$$

$$I.C. = X \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.5338}{\sqrt{20}} = \frac{0.5338}{4.4721} = 0.1193$$

$$I.C.^+ = 100.0155 + (0.1193) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 100.0155 + 0.2496 = 100.2651$$

$$I.C.^- = 100.0155 - 0.2496 = 99.7659$$

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.5338}{100.0155} \times 100 = 0.5337$$

TABLA 8

METODO NO ACUOSO

MATERIA PRIMA: 100 mg de Ketoconazol

Lote: M.P.L-21C

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	100.72	0.57	0.3249
2	100.46	0.31	0.0961
3	100.72	0.57	0.3249
4	100.2	0.05	0.0025
5	99.93	0.22	0.0484
6	99.67	0.48	0.2304
7	99.63	0.22	0.0484
8	99.40	0.75	0.5625
9	99.67	0.48	0.2304
10	99.63	0.22	0.0484
11	100.46	0.31	0.0961
12	99.63	0.22	0.0484
13	99.63	0.22	0.0484
14	100.2	0.05	0.0025
15	100.2	0.05	0.0025
16	100.46	0.31	0.0961
17	100.46	0.31	0.0961
18	100.20	0.05	0.0025
19	100.46	0.31	0.0961
20	100.20	0.05	0.0025
TOTAL	2 003.13		2.4081

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2003.13}{20} = 100.1565$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{2.4081}{19}} = 0.3560$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n - 1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T.$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.3560}{\sqrt{20}} = 0.0796$$

$$I.C.^+ = 100.1565 + (0.0796) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 100.1565 + 0.1666 = 100.3166$$

$$I.C.^- = 100.1565 - 0.1666 = 99.9834$$

$$C.V. = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.3560}{99.94} = 0.3562$$

TABLA 9

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

MATERIA PRIMA: 100 mg de Ketocanazol

Lote: M.P.L-23C

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$	ABSORBANCIA	ST
1	101.51	1.546	2.3963	0.259	0.256
2	99.75	0.212	0.0449	0.255	
3	98.59	1.072	1.1491	0.253	
4	101.92	1.956	3.8357	0.260	
5	98.26	1.702	2.8933	0.251	
6	100.36	0.598	0.3584	0.256	
7	100.19	0.228	0.0519	0.256	
8	99.32	0.642	0.4121	0.254	
9	102.14	2.178	4.7456	0.261	
10	100.58	0.618	0.3819	0.257	
11	98.46	1.502	2.2560	0.252	
12	100.97	1.008	1.0160	0.258	
13	98.42	1.542	2.3777	0.251	
14	99.01	0.952	0.9063	0.255	
15	99.84	0.122	0.0148	0.255	
16	100.55	0.588	0.3457	0.257	
17	99.75	0.212	0.0449	0.255	
18	99.26	0.702	0.4928	0.254	
19	100.19	0.228	0.0519	0.256	
20	99.87	0.092	0.0084	0.255	
TOTAL	1 999.2400		23.5832		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1999.2400}{20} = 99.9620$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{23.5832}{19}} = 1.1141$$

$$T95\% = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm c.T$$

$$c = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{1.1141}{\sqrt{20}} = \frac{1.1141}{4.4721} = 0.2491$$

$$I.C.^+ = 99.9620 \pm (0.2491) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 99.9620 + (0.2491) (2.093) = 100.4833$$

$$I.C.^- = 99.9620 - (0.2491) (2.093) = 99.4403$$

$$\text{Coeficiente de variación: } \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{1.1141}{99.9620} \times 100 = 1.1141$$

TABLA 10

METODO NO ACUOSO

MATERIA PRIMA: 100 mg de Ketoconazol

Lote: M.P.L- 23C

MUESTRA	% PUREZA	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²
1	100.46	0.62	0.3844
2	100.20	0.36	0.1296
3	99.93	0.09	0.0081
4	99.67	0.17	0.0289
5	99.63	0.21	0.0441
6	99.40	0.44	0.1936
7	99.63	0.21	0.0441
8	99.40	0.44	0.1936
9	100.20	0.36	0.1296
10	100.20	0.36	0.1296
11	100.46	0.62	0.3844
12	100.20	0.36	0.1296
13	99.63	0.21	0.0441
14	99.63	0.21	0.0441
15	100.20	0.36	0.1296
16	100.46	0.62	0.3844
17	99.63	0.21	0.0441
18	99.63	0.21	0.0441
19	99.20	0.64	0.4096
20	99.20	0.64	0.4096
TOTAL	1 996.9600		3.3092

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1996.9600}{20} = 99.8480$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{3.3092}{19}} = 0.4173$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.4173}{\sqrt{20}} = 0.0933$$

$$I.C.^+ = 99.8480 \pm (0.0933) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 99.8480 + 0.1952 = 100.0352$$

$$I.C.^- = 99.8480 - 0.1952 = 99.6448$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} = \frac{0.4173}{99.84} \times 100 = 0.4179$$

TABLA 11

AGRUPAMIENTO DE DATOS

MATERIA PRIMA : 100 MG. KETOCONAZOL

DETERMINACIONES	METODO ESPECTROFOTOMETRICO		METODO TITULACION NO ACUOSO	
	LOTES		LOTES	
	M.P.L. - 21C	M.P.L. - 23C	M.P.L. - 21C	M.P.L. - 23C
	M	2000.3100	1999.2400	2003.1300
X	100.0155	99.9620	100.1565	99.8480
S	0.5338	1.1141	0.3560	0.4173
e	0.1193	0.2491	0.0796	0.0933
I.C. ⁺	100.2651	100.4833	100.3166	100.0352
I.C. ⁻	99.7659	99.4406	99.9834	99.6448
C.V.	0.5337	1.1141	0.3562	0.4179

TABLA A

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

Nombre del Producto:	Ketocanazol Materia Prima
Cantidad:	50 y 100 mg.
Métodos:	Espectrofotométrico y Titulación: No Acuosa
Lotes:	M.P.L. - 21 M.P.L. - 23 M.P.L. - 21 C M.P.L. - 23C

Fuente de Variación	=	Métodos	
Grados de Libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.76313	
Media de cuadrados	=	.76313	
F _{cal}	=	2.10925	P (F _{cal} > F) = .144725

Fuente de Variación	=	Concen	
Grados de Libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.35815	
Media de cuadrados	=	.35815	
F _{cal}	=	.98992	P (F _{cal} > F) = .653078

Fuente de Variación	=	Lotes	
Grados de Libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.04658	
Media de cuadrados	=	.04658	
F _{cal}	=	.12875	P (F _{cal} > F) = .7565916

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

Nombre del Producto:	Ketoconazol Materia Prima
Cantidad:	50 y 100 mg.
Métodos:	Espectrofotométrico y Titulación No Acuosa
Lotes:	M.P.L. - 21
	M.P.L. - 23
	M.P.L. - 21 C
	M.P.L. - 23 C

Fuente de variación	=	Métodos concen	
Grados de libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.62877	
Media de cuadrados	=	.62877	
Fcal	=	1.73788	P (Fcal > F) = .186342

Fuente de variación	=	Métodos lotes	
Grados de libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.17623	
Media de cuadrados	=	.17623	
Fcal	=	.48708	P (Fcal > F) = .5065656

Fuente de variación	=	Concen. lotes	
Grados de libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.8541	
Media de cuadrados	=	.8541	
Fcal	=	2.26069	P (Fcal > F) = .1225781

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

Nombre del Producto: Ketoconazol Materia Prima
 Cantidad: 50 y 100 mg.
 Métodos: Espectrofotométrico y Titulación No Acuosa
 Lotes: M.P.L. - 21
 M.P.L. - 23
 M.P.L. - 21 C
 M.P.L. - 23 C

Fuente de Variación = Métodos concen lotes
 Grados de libertad = 1
 Suma de cuadrados = .14581
 Media de cuadrados = .14581
 Fcal = .403 P (Fcal F) = .5336627

Fuente de variación = Error
 Grados de libertad = 152
 Suma de cuadrados = 54.79385
 Media de cuadrados = 36.18

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Nombre del Producto:	Ketoconazol Materia Prima
Cantidad:	50 y 100 mg.
Métodos:	Espectrofotométrico y Titulación No Acuosa
Lotes:	M.P.L. - 21
	M.P.L. - 23
	M.P.L. - 21 C
	M.P.L. - 23 C

No existe efecto del factor métodos en la valoración

No existe efecto del factor concen en la valoración

No existe efecto del factor lotes en la valoración

No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor métodos con los niveles del factor concen en la valoración

No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor métodos con los niveles del factor lotes en la valoración

No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor con con los niveles del factor lotes en la valoración

No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor métodos con los niveles del factor concen y con los niveles del factor - lotes en la valoración.

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS Y VARIANZAS

METODOS	NIVEL DEL FACTOR CONCEN	LOTES	MEDIA ARITMETICA	VARIANZA
1	1	1	99.899	.06435
1	1	2	100.017	.20359
1	2	1	100.0155	.2848
1	2	2	99.962	1.24116

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS Y VARIANZAS

METODOS	NIVEL DEL FACTOR CONCEN	LOTES	MEDIA ARITMETICA	VARIANZA
2	1	1	100.1685	.39844
2	1	2	100.2745	.39253
2	2	1	100.155	.1361
2	2	2	99.848	.17414

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
METODOS	CONCEN	MEDIA ARITMETICA
1	1	99.958
1	2	99.98875

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
METODOS	CONCEN	MEDIA ARITMETICA
2	1	100.2215
2	2	100.0015

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
METODOS	LOTES	MEDIA ARITMETICA
1	1	99.95725
1	2	99.9895

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
METODOS	LOTES	MEDIA ARITMETICA
2	1	100.16175
2	2	100.06125

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
CONCEN	LOTES	MEDIA ARITMETICA
1	1	100.03375
1	2	100.14575

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
CONCEN	LOTES	MEDIA ARITMETICA
2	1	100.08525
2	2	99.905

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
METODOS		MEDIA ARITMETICA
1		99.97338
2		100.11115

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR		
LOTES		MEDIA ARITMETICA
1		100.0595
2		100.02537

En las tablas de resultados que se presenta se realizó lo siguiente:

Nombre del Producto: Ketoconazol Producto Terminado.

Cantidad: Equivalente a 50 mg.

Métodos: -Espectrofotométrico
-Titulación No Acuoso

Lotes: PTA - 02

No. de Determinaciones: 20*

* De forma independiente en cada método.

TABLA 12

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 50 mg. de KETOCONAZOL

Lote: PTA-02

MUESTRA	% PUREZA	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²	ABSORBANCIA	ST
1	100.40	0.25	0.0625	0.257	0.256
2	100.50	0.65	0.4225	0.258	
3	100.40	0.25	0.0625	0.257	
4	101.50	1.15	2.1025	0.260	
5	101.57	1.12	2.0164	0.260	
6	100.96	0.81	0.6561	0.258	
7	99.63	0.52	0.2704	0.255	
8	99.42	0.73	0.5329	0.255	
9	99.85	0.50	0.0900	0.256	
10	99.42	0.73	0.5329	0.255	
11	99.81	0.34	0.1156	0.256	
12	100.78	0.63	0.3969	0.258	
13	100.39	0.24	0.0576	0.257	
14	99.96	0.19	0.0361	0.256	
15	99.25	0.90	0.8100	0.254	
16	100.06	0.09	0.0081	0.256	
17	100.39	0.24	0.0576	0.257	
18	99.08	1.07	1.1449	0.254	
19	99.63	0.52	0.2704	0.255	
20	99.79	0.36	0.1296	0.255	
TOTAL	2 003.1900		9.7755		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2003.19}{20} = 100.1595$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{9.7755}{19}} = 0.7172$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n - 1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.7172}{\sqrt{20}} = \frac{0.7172}{4.4721} = 0.1603$$

$$I.C. \pm = 100.1595 \pm (0.1603) (2.093)$$

$$I.C. + = 100.1595 + 0.3355 = 100.4950$$

$$I.C. - = 100.1595 - 0.3355 = 99.8240$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.7172}{100.1595} \times 100 = 0.7172$$

TABLA 13

METODO TITULACION NO

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 50 mg. DE KETOCONAZOL

Lote: PTA-02.

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	99.40	0.318	0.1011
2	98.87	0.848	0.7191
3	99.40	0.318	0.1011
4	98.34	1.378	1.8988
5	99.93	0.212	0.0449
6	99.40	0.318	0.1011
7	98.87	0.848	0.7191
8	100.46	0.742	0.5505
9	99.40	0.318	0.1011
10	99.40	0.318	0.1011
11	100.46	0.742	0.5505
12	100.46	0.742	0.5505
13	99.93	0.212	0.0449
14	99.93	0.212	0.0449
15	100.46	0.742	0.5505
16	100.46	0.742	0.5505
17	99.93	0.212	0.0449
18	99.93	0.212	0.0449
19	99.93	0.212	0.0449
20	99.40	0.318	0.1011
TOTAL	1 994.3600		6.9655

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1994.3600}{20} = 99.7180$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{6.9655}{19}} = 0.6054$$

$$N = n-1 = 19$$

$$T 95\% = 2.093$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.6054}{4.4721} = 0.1353$$

$$I.C.^+ = 99.7180 \pm (0.1353) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 99.7180 + 0.2831 = 100.0011$$

$$I.C.^- = 99.7180 - 0.2831 = 99.4349$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.6054}{99.7180} = 0.6071$$

TABLA 14

AGRUPAMIENTO DE DATOS

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 50 mg. DE KETOCONAZOL

Determinación	METODO ESPECTROFOTOMETRICO	METODO TITULACION NO ACUOSO
	LOTE: PIA-02	
\bar{x}	2003,1900	1994,3600
S	100,1595	99,7180
s	0,7172	0,6057
e	0,1603	0,1353
I.C ⁺	100,4950	100,0011
I.C. ⁻	99,8240	99,1349
C.V.	0,7160	0,6071

En tablas de resultados que se presentan se realizó lo siguiente:

Nombre del Producto:	Ketoconazol Producto Terminado
Cantidad	: Equivalente a 100 mg.
Métodos	: -Espectrofotométrico -Titulación no Acuoso
Lote	: PTN- 02C
No. de Determinaciones	: 20*

*De forma independiente en cada método.

TABLA 15

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

PRODUCTO TERMINADO EQUIVALENTE A 100 mg. DE KETOPROFENOLOL

LOTE: P.T.N. - 02C

MUESTRA	% PUREZA	(X-X)	(X-X) ²	ABSORBANCIA	ST
1	100.20	0.23	0.0529	0.256	0.256
2	100.50	0.53	0.2809	0.257	
3	99.61	0.36	0.1296	0.255	
4	98.46	1.51	0.2801	0.252	
5	99.23	0.74	0.5476	0.254	
6	100.50	0.53	0.2809	0.257	
7	100.76	0.79	0.6241	0.258	
8	99.23	0.74	0.5476	0.254	
9	101.53	1.56	2.4336	0.260	
10	100.76	0.79	0.6241	0.258	
11	99.23	0.74	0.5476	0.254	
12	100.20	0.23	0.0529	0.257	
13	99.16	0.81	0.6561	0.255	
14	99.79	0.13	0.0169	0.255	
15	100.22	0.25	0.0625	0.257	
16	100.60	0.63	0.3969	0.258	
17	100.08	0.11	0.0121	0.256	
18	99.16	0.81	0.6561	0.255	
19	99.78	0.19	0.0361	0.255	
20	100.47	0.50	0.2500	0.257	
TOTAL	1999.4700				

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1999.4700}{20} = 99.9735$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{5.5041}{19}} = 0.5690$$

$$t_{95\%} = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e \cdot t$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.5690}{\sqrt{20}} = \frac{0.5690}{4.4721} = 0.1272$$

$$I.C. \pm = 99.9735 \pm (0.1272) (2.093)$$

$$I.C. + = 99.9735 + 0.3129 = 100.2864$$

$$I.C. - = 99.97 - 0.3129 = 99.6576$$

$$\text{Coeficiente de variación: } \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.5690}{99.9735} \times 100 = 0.5691$$

TABLA 16

METODO NO ACUOSO

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 100 MG. DE KETOCONAZOL

Lote: PTN-02C

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	99.93	0.1735	0.0301
2	99.93	0.1735	0.0301
3	100.46	0.3565	0.1270
4	100.20	0.0965	0.0093
5	100.20	0.0965	0.0093
6	100.72	0.6165	0.3800
7	99.67	0.4335	0.1879
8	99.93	0.1735	0.0301
9	100.46	0.3565	0.1270
10	100.72	0.6165	0.3800
11	100.46	0.3565	0.1270
12	99.67	0.4335	0.1879
13	99.40	0.7035	0.4949
14	99.93	0.1735	0.0301
15	100.20	0.0961	0.0093
16	99.67	0.4335	0.1879
17	100.20	0.0965	0.0093
18	99.93	0.1735	0.0301
19	99.93	0.1735	0.0301
20	100.46	0.3565	0.1270
TOTAL	2 002.0700		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2002.0700}{20} = 100.1035$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{2.5444}{19}} = 0.3659$$

$$T \ 95\% = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = 0.0818$$

$$I.C.^+ = 100.1035 \pm (0.0818)(2.093)$$

$$I.C.^+ = 100.1035 + 0.1712 = 100.2747$$

$$I.C.^- = 100.1035 - 0.1712 = 99.9323$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.3659}{100.1035} \times 100 = 0.3655$$

TABLA 17

AGRUPAMIENTO DE DATOS

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 100 MG. DE KETOCONAZOL

Determinación	METODO ESPECTROFOTOMETRICO	METODO TITULACION NO ACUOSO
	LOTE: PTN - 02C	
Σ	1999.4700	2002.0700
\bar{X}	99.9735	100.1035
S	0.6690	0.3659
e	0.1495	0.0818
I.C. ⁺	100.2864	100.2747
I.C. ⁻	99.6606	99.9323
C.V.	0.6692	0.3655

En las tablas de resultados que se presentan se realizó lo siguiente:

Nombre del Producto: Ketoconazol Producto Terminado.

Cantidad: Equivalente a 200 mg.

Métodos :
-Espectrofotométrico
-Titulación No Acuoso

Lote: PTS- 02 D

No. de Determinaciones:
20*

* De forma independiente en cada método.

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 200 MG. DE KETOCONAZOL

LOTE: PTS - 02D

MUESTRA	% PUREZA	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²	EQUIVALENCIA	ST
1	99.2	0.58	0.3364	0.254	0.256
2	99.0	0.78	0.6084	0.253	
3	100.8	1.02	1.0404	0.258	
4	99.6	0.18	0.0324	0.255	
5	102.6	2.82	7.9524	0.262	
6	100.4	0.62	0.3844	0.257	
7	98.6	1.18	1.3924	0.252	
8	98.2	1.58	2.4964	0.251	
9	101.8	2.02	4.0804	0.261	
10	99.4	0.38	0.1444	0.254	
11	99.4	0.38	0.1444	0.254	
12	99.0	0.78	0.6084	0.253	
13	98.6	1.18	1.3924	0.252	
14	100.6	0.82	0.6724	0.257	
15	100.4	0.62	0.3844	0.257	
16	99.2	0.58	0.3364	0.254	
17	100.2	0.42	0.1764	0.256	
18	99.2	0.58	0.3364	0.254	
19	99.2	0.58	0.3364	0.254	
20	100.2	0.42	0.1764	0.256	
TOTAL	1 995.6000	23.0320			

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1995.6000}{20} = 99.7800$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{23.0320}{19}} = 1.2122 = 1.1010$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{1.1010}{4.4721} = 0.2461$$

$$I.C.^+ = 99.7800 \pm (0.2461)(2.093)$$

$$I.C.^+ = 99.7800 + (0.2461)(2.093) = 100.2950$$

$$I.C.^- = 99.7800 - (0.2461)(2.093) = 99.2649$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{1.1010}{99.7800} \times 100 = 1.1034$$

METODO NO ACUOSO

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 200 mg. DE KETOCONAZOL

Lote: PTS-02D

MUESTRA	% PUREZA	$(x-\bar{x})$	$(x-\bar{x})^2$
1	100.20	0.2425	0.0588
2	99.93	0.0275	0.0007
3	99.80	0.1575	0.0248
4	100.06	0.1025	0.0105
5	99.80	0.1575	0.0248
6	99.93	0.0275	0.0007
7	100.06	0.1025	0.0105
8	100.06	0.1025	0.0105
9	100.20	0.2425	0.0588
10	99.67	0.2875	0.0826
11	100.06	0.1025	0.0105
12	99.80	0.1575	0.0248
13	99.80	0.1575	0.0248
14	99.93	0.0275	0.0007
15	100.20	0.2425	0.0588
16	100.06	0.1025	0.0105
17	100.06	0.1025	0.0105
18	99.93	0.0275	0.0007
19	99.80	0.1575	0.0248
20	99.80	0.1575	0.0248
TOTAL	1 999.1500		0.4736

$$\bar{x} = 99.9575$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0.4736}{19}} = 0.1578$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = 0.0353$$

$$I.C.^{\pm} = 99.9575 \pm (0.0353)(2.093)$$

$$I.C.^{+} = 99.9575 + 0.0738 = 100.0313$$

$$I.C.^{-} = 99.9575 - 0.0738 = 99.8837$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{x}} \times 100 = \frac{0.1578}{99.9575} \times 100 = 0.1578$$

TABLA 20

AGRUPAMIENTO DE DATOS

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 200 MG. DE KETOCONAZOL

Determinación	METODO ESPECTROFOTOMETRICO	METODO TITULACION NO ACUOSO
	LOTE: PTS - 020	
N	1995.6000	1999.1500
\bar{x}	99.7800	99.9575
S	1.1010	0.1578
e	0.2461	0.0353
I.C. ⁺	100.2950	100.0313
I.C. ⁻	99.2699	99.8837
C.V.	1.1034	0.1578

TABLA B.

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

Nombre del Producto: Ketoconazol Producto Terminado

Métodos: Espectrofotométrico

Titulación No Acuoso

Lotes: Cantidad equivalente a:

PTA-02 50 mg.

PTN-02C 100 mg.

PTS-02D 200 mg.

Fuente de Variación	=	Método	
Grados de Libertad	=	1	
Suma de cuadrados	=	.875	
Media de cuadrados	=	.875	
Fcal	=	1.88652	P(Fcal > F) = .1689309

Fuente de Variación	=	Concentración	
Grados de Libertad	=	2	
Suma de cuadrados	=	1	
Media de cuadrados	=	.5	
Fcal	=	1.07801	P(Fcal > F) = .3446177

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Fuente de variación	=	Métodos * Concentración	
Grados de libertad	=	2	
Suma de cuadrados	=	1.75	
Media de cuadrados	=	.875	
F _{cal}	=	1.88652	P(F _{cal} > F) = .1543536
Fuente de variación	=	Error	
Grados de libertad	=	114	
Suma de cuadrados	=	52.875	
Media de cuadrados	=	.46382	

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE
LA VARIANZA

No existe efecto del factor método en la valoración.

No existe efecto del factor concentración en la valoración.

No existe efecto debido a la combinación de los niveles del factor método con los niveles del factor concentración en la valoración.

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS Y VARIANZAS

NIVEL DEL FACTOR

METODO	CONCENTRACION	MEDIA ARITMETICA	VARIANZA
1	1	100.1595	.51398
1	2	99.9735	.55181
1	3	99.77998	1.21546

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS Y VARIANZAS

NIVEL DEL FACTOR

METODO	CONCENTRACION	MEDIA ARITMETICA	VARIANZA
2	1	99.74452	.3602
2	2	100.1035	.13158
2	3	99.95752	.02138

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR METODO

MEDIA ARITMETICA

1	99.97102
2	99.93516

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR CONCENTRACION

MEDIA ARITMETICA

1	99.95198
2	100.0385
3	99.86876

En las tablas de resultados que se presentan se realizó lo siguiente:

Nombre del Producto: Ketoconazol Producto Terminado

Cantidad: Equivalente a 200 mg.

Métodos: - Espectrofotométrico
- Titulación no acuoso

Lotes: -PTS - 030

-PTS - 040

No. de Determinaciones:

20*

*De forma independiente en cada método.

TABLA 21

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

PRODUCTO TERMINADO: EQUIVALENTE A 200 mg. DE KETOCONAZOL.

Lote: PTS-03D

MUESTRA	% PUREZA	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²	ABSORBANCIA	ST
1	100.47	0.32	0.1024	0.257	0.256
2	99.70	0.45	0.2025	0.255	
3	100.31	0.19	0.0361	0.256	
4	100.57	0.42	0.1764	0.257	
5	99.82	0.33	0.1089	0.255	
6	100.08	0.07	0.0049	0.256	
7	100.25	0.10	0.0100	0.256	
8	101.17	1.02	1.0404	0.258	
9	101.47	1.32	1.7424	0.259	
10	100.65	0.50	0.2500	0.257	
11	100.82	0.67	0.4489	0.258	
12	101.07	0.92	0.8464	0.258	
13	100.04	0.11	0.0121	0.256	
14	99.96	0.19	0.0361	0.255	
15	98.68	1.47	2.1609	0.252	
16	99.01	1.14	1.2996	0.253	
17	99.06	1.09	1.3881	0.253	
18	100.08	0.07	0.0049	0.256	
19	99.73	0.42	0.1764	0.255	
20	100.03	0.12	0.0144	0.256	
TOTAL	2 003.0000		9.8618		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{2003.0000}{20} = 100.1500$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{9.8618}{19}} = 0.7204$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.7204}{4.4721} = 0.1610$$

$$I.C.^+ = 100.1500 \pm (0.1610) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 100.1500 + (0.1610) (2.093) = 100.4869$$

$$I.C.^- = 100.1500 - (0.1610) (2.093) = 99.8130$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.7204}{100.1500} = 0.7193$$

TABLA 22

METODO NO ACUOSO

PRODUCTO TERMINADO EQUIVALENTE A 200 MG. DE KETOCONAZOL

Lote: PTS-03D

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$
1	100.20	0.26	0.0676
2	99.80	0.14	0.0196
3	99.93	0.01	0.0001
4	99.93	0.01	0.0001
5	100.06	0.12	0.0144
6	100.20	0.26	0.0676
7	99.80	0.14	0.0196
8	99.80	0.14	0.0196
9	99.93	0.01	0.0001
10	99.93	0.01	0.0001
11	99.93	0.01	0.0001
12	99.67	0.27	0.0729
13	99.80	0.14	0.0196
14	99.80	0.14	0.0196
15	99.93	0.01	0.0001
16	99.93	0.01	0.0001
17	100.06	0.12	0.0144
18	99.93	0.01	0.0001
19	100.06	0.12	0.0144
20	100.20	0.26	0.0676
TOTAL	1 998.8900		0.4177

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = 99.9445$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0.4177}{19}} = 0.1482$$

$$T95\% = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.1482}{\sqrt{20}} = \frac{0.1482}{4.4721} = 0.0331$$

$$I.C.^+ = 99.9445 \pm (0.0331) (2.0931)$$

$$I.C.^+ = 99.9445 + 0.0692 = 100.0137$$

$$I.C.^- = 99.9445 - 0.0692 = 99.8753$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.1482}{99.9445} \times 100 = 0.1482$$

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

PRODUCTO TERMINADO EQUIVALENTE A 200 MG. KETOCANAZOL

Lote: PTS-04D

MUESTRA	% PUREZA	$(X-\bar{X})$	$(X-\bar{X})^2$	ABSORBANCIA	ST
1	99.16	0.6965	0.4851	0.251	0.256
2	99.79	0.0665	0.0044	0.255	
3	99.42	0.4365	0.1905	0.254	
4	99.85	0.0265	0.0007	0.256	
5	99.85	0.0065	0.0004	0.255	
6	100.22	0.3665	0.1321	0.257	
7	99.78	0.0765	0.0058	0.255	
8	100.4	0.5465	0.2953	0.257	
9	100.62	0.7665	0.5829	0.257	
10	98.76	1.0965	1.2025	0.255	
11	100.62	0.7465	0.5527	0.255	
12	99.70	0.1565	0.0244	0.255	
13	100.47	0.6165	0.3763	0.257	
14	100.82	0.9665	0.9283	0.258	
15	99.96	0.1035	0.0107	0.256	
16	99.01	0.8465	0.7182	0.253	
17	100.08	0.2265	0.0499	0.256	
18	99.16	0.6965	0.4851	0.254	
19	99.78	0.0765	0.0058	0.255	
20	99.42	0.2365	0.0559	0.254	
TOTAL	1 997.1300		6.1062		

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1997.1300}{20} = 99.8565$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{6.1062}{19}} = 0.5669$$

$$T95\% = 2.093$$

$$N = n-1 = 19$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.5669}{\sqrt{20}} = \frac{0.5669}{4.4721} = 0.1267$$

$$I.C.^+ = 99.8565 \pm (0.1267) (2.093)$$

$$I.C.^+ = 99.8565 + (0.1267) (2.093) = 100.1213$$

$$I.C.^- = 99.8565 - (0.1267) (2.093) = 99.5913$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.5669}{99.8565} \times 100 = 0.5677$$

TABLA 24

METODO NO ACUOSO

PRODUCTO TERMINADO EQUIVALENTE A 200 mg DE KETOCONAZOL

Lote: PTS-04D

MUESTRA	% PUREZA	(X- \bar{X})	(X- \bar{X}) ²
1	99.80	0.19	0.0361
2	100.20	0.21	0.0441
3	99.93	0.06	0.0036
4	100.06	0.07	0.0049
5	99.80	0.19	0.0361
6	99.93	0.06	0.0036
7	100.06	0.07	0.0049
8	100.06	0.07	0.0049
9	100.20	0.21	0.0441
10	100.20	0.21	0.0441
11	99.67	0.32	0.1024
12	100.06	0.07	0.0049
13	99.80	0.19	0.0361
14	99.80	0.19	0.0361
15	99.93	0.06	0.0036
16	100.20	0.21	0.0441
17	100.06	0.07	0.0049
18	100.06	0.07	0.0049
19	100.06	0.07	0.0049
20	100.06	0.07	0.0049
TOTAL	1 999.9400		0.4732

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{1999.9400}{20} = 99.9970$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{0.4732}{19}} = 0.1578$$

$$N = n-1 = 19$$

$$T_{95\%} = 2.093$$

$$I.C. = \bar{X} \pm e.T$$

$$e = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{0.1578}{\sqrt{20}} = 0.0352$$

$$I.C. \pm = 99.9970 \pm (0.0352) (2.093)$$

$$I.C. \pm = 99.9970 + 0.0736 = 100.0706$$

$$I.C. \pm = 99.9970 - 0.0736 = 99.9234$$

$$\text{Coeficiente de variación} = \frac{S}{\bar{X}} \times 100 = \frac{0.1578}{99.9970} \times 100 = 0.1578$$

TABLA 25

AGRUPAMIENTO DE DATOS

PRODUCTO TERMINADO : EQUIVALENTE A 200 MG. DE KETOCONAZOL

DETERMINACION	METODO ESPECTROFOTOMETRICO		METODO TITULACION NO ACUOSO	
	LOTES		LOTES	
	PTS - 03D	PTS - 04D	PTS - 03D	PTS - 04D
\bar{M}	2003.0000	1997.1300	1998.8900	1999.9400
\bar{X}	100.1500	99.8565	99.9445	99.9970
S	0.7204	0.5669	0.1482	0.1578
e	0.1610	0.1267	0.0331	0.0352
I.C. +	100.4859	100.1216	100.0137	100.0706
I.C. -	99.8130	99.5913	99.8753	99.9234
C.V.	0.7193	0.5677	0.1482	0.1578

TABLA C
TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA

Nombre del Producto:	Ketoconazol Producto Terminado	
Métodos:	Espectrofotométrico	
	Titulación No Acuoso	
Lotes:		Cantidad equivalente a:
	PTS-03D	200 mg.
	PTS-04D	200 mg.
Fuente de variación	=	Métodos
Grados de libertad	=	1
Suma de cuadrados	=	.0375
Media de cuadrados	=	.0375
Fcal	=	1.922631 P (Fcal - F) = .670013
Fuente de variación	=	Lotes
Grados de libertad	=	1
Suma de cuadrados	=	.3125
Media de cuadrados	=	.3125
Fcal	=	1.602193 P (Fcal - F) = .206975

TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

Fuente de variación	*	Métodos*Lotes
Grados de libertad	*	1
Suma de cuadrados	*	.7875
Media de cuadrados	*	.7875
Fcal	*	4.037525 P (Fcal F) = 4.534047E-02
Fuente de variación	*	Error
Grados de libertad	*	76
Suma de cuadrados	*	14.8234375
Media de cuadrados	*	.1950452

INTERPRETACION DE LA TABLA DE ANALISIS DE LA VARIANZA

No existe efecto del factor métodos en la valoración

No existe efecto del factor lotes en la valoración

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS Y VARIANZAS

NIVEL DEL FACTOR MÉTODOS	LOTES	MEDIA ARITMETICA	VARIANZA
1	1	100.2	.4144223
1	2	99.8665005	.3191303

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS Y VARIANZAS

NIVEL DEL FACTOR MÉTODOS	LOTES	MEDIA ARITMETICA	VARIANZA
2	1	99.9445	.0218956
2	2	99.996999	.0258906

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR	MÉTODOS	MEDIA ARITMETICA
1		100.0332502
2		99.9707495

LISTA DE MEDIAS ARITMETICAS

NIVEL DEL FACTOR LOTES

MEDIA ARITMETICA

1

100.07225

2

99.9817497

V. DISCUSION DE RESULTADOS

El desarrollo de un método analítico para la cuantificación espectrofotométrica de Ketoconazol está basado en la característica que presenta su máximo de absorción a 269 nm, utilizando como solvente una solución 0.1N de ácido clorhídrico (27).

Observando la linealidad que presenta se recomienda -- utilizar una concentración de 100 microgramos por mililitro, debido a que tiene una sensibilidad del rango de 50 a 200 microgramos por mililitro.

Para el desarrollo del método analítico por Titulación No Acuosa se consideró la técnica reportada en la referencia (27).

En base a los resultados obtenidos en las tablas de -- agrupamiento de datos y las tablas de análisis de varianzas se realizan los siguientes comentarios:

Lotes M.P.L. - 21 y M.P.L. - 23 presentan una menor -- desviación estándar y un menor coeficiente de variación -- cuando se emplea el método Espectrofotométrico a una cantidad de 50 mg. de Ketoconazol y cuando se utiliza el análisis de varianzas en combinación con los lotes M.P.L. - 21C -- y M.P.L. - 23C se obtiene:

- No existe efecto del factor métodos en la valoración.
- No existe efecto del factor concentración en la valoración.
- No existe efecto del factor lotes en la valoración.

En el caso de los lotes PTA-02, PTN-02C, PTS-02D. Se obtuvo un coeficiente de variación menor al utilizar el método de Titulación No Acuoso y al aplicar el análisis de varianza se obtiene:

- No existe efecto del factor métodos en la valoración.
- No existe efecto del factor concentración en la valoración.
- No existe efecto debido a que la combinación de los niveles del factor concentración en la valoración.

Para los lotes: PTS-03D y PTS-04D, también se reporta un coeficiente de variación menor en el caso de usar el método de Titulación No Acuoso y al aplicar el análisis de varianza se obtiene:

- No existe efecto del factor método en la valoración.
- No existe efecto del factor concentración en la valoración.
- No existe efecto del factor lotes en la valoración.

Tomando en consideración que el valor del coeficiente de variación en métodos analíticos es aceptable hasta un 2%

(24), ninguno de los lotes en ambos métodos presenta un valor superior a ésta, por lo que se puede decir que tanto la desviación estándar como el coeficiente de variación se relacionan con la precisión del método.

La exactitud la cual es la concordancia entre los resultados obtenidos y el valor verdadero se puede referir a los intervalos de confianza, en donde todos los valores obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones de la U.S.P., tanto para materia prima como producto terminado.

VI. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se concluye que para la valoración de Ketoconazol como Materia Prima y Producto Terminado:

1. -- No existe efecto del factor métodos en la valoración.
-- No existe efecto del factor concentración en la valoración.
-- No existe efecto del factor lotes en la valoración.
2. El método analítico más conveniente para valorar Ketoconazol Materia Prima es el método Espectrofotométrico.
3. El método analítico más conveniente para valorar Ketoconazol en Producto Terminado es el método por Titulación No Acuoso.

BIBLIOGRAFIA

1. Ajello, L., George, L., Kaplan, W.: *Laboratory for Medical Micrology*, U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. C.D.C. Atlanta 22, -- Georgia 1978.
2. Ayres, G.H.: *Análisis Químico Cuantitativo*. Harper and Row Publisher, Inc. Segunda edición. Impreso en España. 1968. Págs: 129-145.
3. Conn, E., Stumpf, K.: *Bioquímica Fundamental*. Ed. Limusa, 1978. México 3a. edición. Págs: 71-88, 154-155.
4. Connors, K.A. *Curso de Análisis Farmacéutico*. Ed. Reverté. 1980. Impreso en España. Págs: 3-52, 125-171, 195-258.
5. Charlot. *Química Analítica General (Soluciones Acuosas y no Acuosas)*. Masschencie. Editeurs. Paris VI. Segunda edición. Junio 1975. Impreso en España. Págs:- 188-228.
6. Flaschka, H.A., Barnard, A.J., Sturrock, P.E.: *Química Analítica Cuantitativa*. Vol. I. Cla. Editorial Continental. Junio 1982. Págs: 130-134.
7. Garrat, D.C. *The Quantitative Analysis of Drugs*. Ed.-

- Chapman and Hall. L.T.D. Third Edition. Págs: 792- -
795.
8. González-Ochoa, A.: *Coccidioidomycosis en México*. Rev. Salud Pública (Méx) 26; 1966. Págs: 245-262.
 9. H.B. Levine. *Levaduras y Dermatoftitos: Ketoconazol en el tratamiento de las Micosis*. Cap. III, VI, VIII. Ediciones Doyma, Págs: 23-44.
 10. H. Scheijgrond, J. Van Cutsen y J. Brugmans: *Estudio de Seguimiento de un año del tratamiento con Ketoconazol oral en onicomycosis crónicas*. Departamento de Investigaciones Clínicas y Quimioterapia, Janssen Pharmaceutica. B-2340 Beerse (Bélgica) 1978.
 11. Heinz Grimmer, M.D.: *Tratamiento oral de micosis cutáneas y mucocutáneas con Ketoconazol*. Departamento de Dermatología. J. Pharm. B-2340 Beerse (Bélgica) 1978.
 12. Heykants, J., Michiels, M. and Woestenborghs, R: *Comparative study on the absorption and elimination of R - 41400-3H in rats, guinea pigs, rabbits and dogs*, Janssen Preclinical Research Report, R 41400/23. June 1978.
 13. Híguchi. Brochmann-Hanssen. *Pharmaceutical Analysis*. - A Wiley-Interscience publication. 1961. Imprinted in U.S.A. Cap. XIII. Págs: 805-826.

14. Index Merck; Tenth edition. Pag. 762. frac. 5139.
15. Infections diseases. Vol. 2 # 4. July-August 1980. -
Sección I. Págs: 520-533.
16. J. Brugmans, M.D., J. Van Cutsemm, C. Hermans. Determi
nación del tiempo óptimo de administración y la influen
cia de la presentación farmacéutica de Ketoconazol. --
Janssen Pharmaceutica. Octubre 1978.
17. J. Williams, M. Shaw: Micro-organisms. Series Editor -
M. K. Sands. Lecturer in Education, University of - -
Nottingham. First published in Great Britain 1976, by -
Mills and Boon Limited. 17-19 Foley Street, London W -
1 A. I D R. Cap. 6.
18. Jan Heeres, Vosselaar, Leo, J. J.: Novel 1- (1,3-dioxo-
lan 2-ylmethyl) -1H-imidazoles. Janssen Pharmaceutica
N.V.; Beerse, Belgium, 853, 758. Nov. 21, 1977. exam-
ple XX.
19. Jawetz, E, Melnick, L., J. Adelberg, : A.E. Micología -
Médica. En: Manual de Microbiología Médica. Novena --
edición. Editorial EL Manual Moderno. 1981. Págs: 1-
4, 5-28, 275-294.
20. Latapl Fernando. Ketoconazol en el tratamiento de las-
micosis. Edición Mexicana. Págs: VIII y IX.

21. M. Borgers: Mecanismo de Acción de Fármacos Antifúngicos. *Reviews of Infections Diseases. Volumen II.* Julio-Agosto-1984. Págs: 520.
22. Manual del Curso Monográfico. Teórico de Micología. - Lab. Liomont 1987.
23. Manual del Curso Monográfico Teórico-Práctico de Micología Médica. Fac. Medicina. U.N.A.M. 1980.
24. Monografía de Ketoconazol. Lab. Liomont 1986.
25. Raab, W.P.E. *The Treatment of Mycosis with Imidazole Derivates.* Springer - Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 1980. Págs: 6-18, 96-99.
26. Saúl, A. *Lecciones de Dermatología.* Ed. Fco. Méndez - Cervantes. Novena edición. 1979. Págs: 76-99.
27. U.S.P. XXI. Págs: 580-581.
28. Van Cutsen y J. Brugmans: Ketoconazol (R 41400), a new orally active antifungal agent. *Departamento de Investigación Clínica y Quimioterapia.* Janssen Pharmaceutica, October 1978. B-2340 Beerse (Bélgica).
29. W. Meudermans, R. Huekmans, J.J. Hendrickx. *Absorción, Excreción y Biotransformación de Ketoconazol en el hombre.* Departamento de Metabolismo de Fármacos y Departa

mento Analítico. Janssen Pharmaceutica. B-2340 Beer--
se, Bélgica.