

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

Mebendazol, Proposición de Monografía a la  
Farmacopea Nacional de los  
Estados Unidos Mexicanos

T E S I S  
Q U E P A R A O B T E N E R  
E L T I T U L O D E  
Q U I M I C O F A R M A C E U T I C O B I O L O G O  
P R E S E N T A :  
M A R I A D E L C A R M E N S E P U L V E D A B O O N E

336



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Tesis

1975

FECHA

PROC

~~319~~

319

HE ZENO



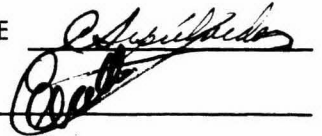
JIJONA

Jurado asignado originalmente según el tema.	PRESIDENTE	Q.F.B.	RAMON ULACIA ESTEVE
	VOCAL	Q.F.B.	MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL
	SECRETARIO	Q.F.B.	LUZ DEL CARMEN CAMACHO SUSUNAGA
	1er. SUPLENTE	Q.F.B.	MARIO MIRANDA CASTRO
	2do SUPLENTE	Q.F.B.	HUGO GALVAN FELIX

Sitio donde se desarrolló el tema :      APLICACIONES FARMACEUTICAS S. A.  
LABORATORIOS MIDY.

Sustentante : MARIA DEL CARMEN SEPULVEDA BOONE

Asesor del tema : MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL



Con el amor que nos unió.

A mi esposo Rogelio  
por su gran ayuda, fe  
y entusiasmo.

A mi Hijo.

Con todo mi cariño a mis Padres :

Francisco y Julieta,

por su apoyo y entusiasmo que me

brindaron durante toda mi carre--

ra.

A mis queridos Hermanos y Abuelita.

A los Laboratorios Midy.

Al Sr. Dn. Emilio Courtial,

por las facilidades que me brindaron

para realizar el presente trabajo.

A mi Director y asesor de tesis,  
el Q.F.B. Miguel Angel Cevallos Leal  
con profundo agradecimiento y estimación.

Al Q.F.B. Ramón Ulacia  
Con admiración y respeto.

A la Q.F.B. Luz del Carmen Camacho  
Con agradecimiento.



MEBENDAZOL. PROPOSICION DE  
MONOGRAFIA A LA FARMACOPEA-  
NACIONAL DE LOS ESTADOS UNI-  
DOS MEXICANOS.

Pág.

I. INTRODUCCION.

- . Conveniencia de establecer normas generales de calidad a fármacos novedosos de gran interés terapéutico.
- . El Mebendazol como fármaco novedoso.
- . Necesidad de reglamentar su calidad.

II. CONCEPTOS GENERALES SOBRE HELMINTOS Y ANTIHEL--  
MINTICOS.

1. Helmintos.
  - 1.1.- Mecanismos de transmisión.
  - 1.2.- Elementos clínicos de diagnóstico.
2. Antihelmínticos.
  - 2.1.- Quimioterapia.

III. GENERALIDADES SOBRE EL MEBENDAZOL.

- . Nombres químicos y sinónimos.
- . Fórmula desarrollada y condensada.
- . Peso molecular.
- . Obtención.
- . Descripción y constantes físicas como :  
Solubilidad, punto de fusión, pH, estabilidad.

IV. FARMACOLOGIA DEL MEBENDAZOL.

- 1.- Acción farmacológica. Mecanismos de acción.
- 2.- Farmacología experimental.
- 3.- Absorción, excreción y metabolismo.
- 4.- Efectos del Mebendazol en diversos helmintos.
- 5.- Toxicidad.
- 6.- Efectos secundarios.
- 7.- Teratología.
- 8.- Posología recomendada.
- 9.- Estudios clínicos.
- 10.- Estudios clínicos en otros helmintos en animales.

#### V. ASPECTOS ANALITICOS.

- 1.- Determinaciones usuales de que constan las monografías para el control de la calidad.
- 2.- Consideraciones sobre el fundamento de las diversas de terminaciones.
- 3.- Posibles métodos de valoración.
- 4.- Determinación del coeficiente de variación y del error - de la técnica de cada uno de los métodos de valoración.
- 5.- Selección de la técnica de valoración que reúna mayor - número de ventajas.
- 6.- Variación de las constantes físicas y físico-químicas del Mebendazol de diversas procedencias.
- 7.- Establecimiento de límites adecuados para las constantes físicas y físico-químicas.

#### VI. MONOGRAFIA PROPUESTA.

#### VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

## I.- INTRODUCCION.

Se pensó en realizar el presente trabajo tomando en consideración que todo esfuerzo encaminado a fijar normas para el control de calidad de fármacos nuevos de eficacia comprobada es digno de estímulo.

Es sin duda el Mebendazol un moderno quimioterápico de acción antiparasitaria que ha demostrado ser de gran efectividad y de escasa toxicidad. Es por esto que su reciente introducción en el campo de la terapéutica ha sido tomada con gran interés por el H. Cuerpo Médico y su uso se ha venido generalizando cada vez más. Son ahora ya varias industrias químicas que lo sintetizan y ofrecen a los fabricantes farmacéuticos.

Este trabajo de tesis tiene por objeto hacer un proyecto de reglamentación oficial, para fijar las normas de calidad que debe reunir el fármaco para poder ser empleado en la elaboración de las distintas formas farmacéuticas que lo contengan.

Es interesante observar que el conocimiento de los parásitos se remonta hasta la antigüedad. Muchos años atrás antes de Jesucristo eran ya conocidos los macroscópicos, tales como ascaris, tenias y otros.

Durante la edad media, el oscurantismo imperante se extendió a los inci-

pientes trabajos de parasitología por lo cual no se encontraron hechos dignos de mencionarse, no fué sino hasta el renacimiento cuando el entusiasmo por las investigaciones de este tipo empezaron a tomar auge.

Siendo las helmintiasis intestinales, parasitosis extremadamente frecuentes, se ha creado en la mente de algunas personas la imagen de que estas forman parte de su vida normal, sobre todo cuando se trata de personas que viven en lugares cálidos o templados o bien en pueblos subdesarrollados.

Se ha estimado en forma por demás conservadora que más de 800 millones de seres humanos ( más de la tercera parte de la población mundial ) padecen uno o varios tipos de helmintiasis. Esto se debe principalmente a varios factores ecológicos y a las medidas de sanidad inadecuadas de manera que las formas medicinales de prevención han resultado hasta la fecha insatisfactorias.

El tratamiento quimioterápico de las helmintiasis intestinales ha realizado avances muy importantes, al punto de que ha ocurrido una renovación completa que ha dado origen a la aparición de fármacos más activos y mejor tolerados como lo es por ejemplo el Mebendazol, el cual es un potente antihelmíntico polivalente, que fue desarrollado por Janssen Pharmaceutical de Bélgica y cuyo espectro de actividad antiparasitaria supera al de todos los compuestos actualmente conocidos. En todos los estudios realizados con este fármaco se ha observado una ausencia de efectos secundarios y tóxicos, lo cual ha permitido establecer dosis iguales tanto para niños como para adultos, es decir, un esquema único de tratamiento, sin distinción de edad o peso corporal y sin necesidad de ayunos, dietas o laxantes.

El Mebendazol, se utiliza para combatir diversas helmintiasis intestinales que son frecuentes en México como lo son por ejemplo los casos de infecciones por *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Necator Americanus* (que frecuentemente acompaña al *Trichuris trichiura* para asociarse en parasitosis mixta), *Ancylostoma duodenales*, *Trichuris trichiura* (una de las helmintiasis más importantes por su difícil erradicación y por la gravedad de los síntomas que llegan a presentar los sujetos sobreinfectados) *Taenia solium* y *Taenia saginata*, así como en infecciones mixtas una dosis de 100 mg. al día durante tres días consecutivos ha mostrado ser efectiva en oxiuriasis, ascariasis, tricocefalosis, uncinariasis, teniasis y — otras infestaciones mixtas.

## II.- CONCEPTOS GENERALES SOBRE HELMINTOS Y ANTIHELMINTICOS.

### 1.- HELMINTOS.-<sup>1</sup>

TAENIA SOLIUM : es un parásito que alcanza de 3 a 10 metros de longitud. El excóles se encuentra en la parte más delgada de su cuerpo y se nota a simple vista como un ensanchamiento terminal. Es globuloso y mide poco más o menos 1 mm de diámetro. En su parte anterior tiene una parte saliente que se llama rostro en el cual se inserta una doble corona de ganchos con un total de 25 a 50 de ellos. Estos ganchos miden unas 180 micras los mayores y 140 micras los menores. A los lados del excóles existen 4 ventosas circulares y salientes. El cuello es corto, delgado y no segmentado. El estrobilo está formado por una gran cantidad de anillos o proglótidos que se suceden los unos a los otros en número de 1000 aproximadamente. Los primeros son más anchos que largos. Los medios son cuadrados y los últimos, ya grávidos, son más largos que anchos. Los poros genitales están en los bordes y son regularmente alternos. El útero, situado en la parte media de los anillos tiene de 5 a 10 ramas laterales que a su vez dan pequeñas ramificaciones dendríticas. Los huevecillos son esféricos u ovoideos con un diámetro de 30 a 45 micras.

TAENIA SAGINATA ; mide de 4 a 12 metros de longitud. El excóles se nota a simple vista como un ensanchamiento terminal del cuello. Es alargado y

cuadrangular en su parte más ancha. Tiene de 1 a 2 mm de diámetro y se encuentra desprovisto de rostro y ganchos, posee 4 ventosas elípticas que le sirven como órganos de fijación.

El estróbilo continúa al cuello y está formado de gran cantidad de anillos o proglótidos, siendo los primeros más anchos que largos. Los medios cuadrados y los maduros más largos que anchos, pudiendo medir estos hasta 2 centímetros de longitud. Los últimos una vez desprendidos tienen contracciones que les hacen cambiar de forma, adoptando a veces la de una semilla de calabaza, por lo cual se llama "cucurbitinos". Los poros genitales son irregularmente alternos. El útero, situado en la parte media tiene de 15 a 30 ramificaciones delgadas y generalmente dicotómicas. Los anillos maduros se desprenden aisladamente y no por grupos, tienen movimientos que les permiten salir al exterior, no solo pasivamente con las materias fecales, sino en forma activa atravesando el esfínter y deslizándose por las regiones cercanas al ano, por lo cual se encuentran frecuentemente en las ropas de los enfermos. Los huevos, son ovoides, con 30 a 40 micras de longitud por 20 a 30 micras de anchura. Tienen, una pared exterior, muy transparente y en el interior se encuentra el embrioforo con un embrión hexacanto.

HYMENOLEPIS NANA : Es un céstodo que tiene de 25 a 40 mm de longitud por 0.5 a 0.7 de anchura. El escólex posee 4 ventosas y un rostro corto y retráctil que tiene en su parte anterior una sola corona con 25 a 30 ganchos. El cuello es bastante largo y se continúa con el estróbilo que tiene una gran cantidad de

anillos, los cuales van aumentando de tamaño a medida que se alejan del escólex, pero siempre son más anchos que largos. Los poros genitales están situados todos del mismo lado. Los anillos maduros se desprenden del estróbilo y son digeridos en parte, dejando en libertad a los huevecillos.

Los huevos son elípticos y tienen dos cubiertas. En su interior se encuentra el embrión hexacanto. Miden de 40 a 50 micras de diámetro en su envoltura externa. La interna tiene un diámetro de 30 micras y posee 2 polos con una ligera salientes en forma de mamelones, de las cuales parten filamentos que siguen un trayecto irregular entre las dos cubiertas.

HYMENOLEPIS DIMINUTA : mide de 20 a 60 cm. de longitud oor 3 a 4 mm de ancho. El escólex tiene un rostro rudimentario, sin ganchos, que se retrae para ocultarse en un infundibulum. El cuello es muy pequeño y los anillos muy cortos y anchos son de forma trapezoidal. Los últimos anillos fecundados, se desprenden del estróbilo y son digeridos en parte, por lo cual dejan en libertad a los huevecillos en el intestino, pudiendo, ser encontrados en las materias fecales. Los huevos son esféricos, de 60 a 80 micras de diámetro. Tienen una cubierta exterior amarillenta, gruesa y estriada radialmente. La cubierta interna es lisa, incolora, y contiene un embrión hexacanto de 35 micras de diámetro.

ASCARIS LUMBRICOIDES : son los más grandes de los nemátodos que viven en el intestino pues llegan a tener una longitud de 25 a 30 cm. y en el caso de la hembra aún mayor. Son de forma cilíndrica con extremidades afiladas, sobre to



do la posterior. Esta extremidad se enrolla en el macho en forma de espiral y es --  
 recta u ondulada en la hembra. Su color es rosado cuando estan vivos, haciéndose  
 blancos después de muertos. Poseen una cutícula quitinosa estriada transversalmen\_  
 te. En la extremidad anterior se encuentra la boca formada por 3 labios dotados de  
 finos dientes de ellos uno es dorsal y dos laterales de modo que al juntarse y cerrarse\_  
 forman una Y.

En la boca se inicia el aparato digestivo, tubular, formado por un esófa\_  
 go corto y un intestino aplanado que se estrecha para formar el recto, que termina\_  
 en la cloaca en el macho. En la hembra se abre en un ano subterminal independien\_  
 te de la vulva. Los órganos genitales del macho están formados por un tubo testicu\_  
 lar largo y replegado muchas veces en la cavidad célomica. Se continua con la --  
 vesícula seminal de la que parte el canal eyaculador que se abre en la cloaca, jun\_  
 to al ano. De esta cloaca emergen dos espículas que sirven para la fijación duran\_  
 te la cópula.

Los órganos reproductores de la hembra están formados por dos ovarios tu\_  
 bulares, largos, que se continuan con dos úteros. Estos se unen para formar una so\_  
 la vagina que se abre en la vulva, situada en la parte ventral del tercio anterior de\_  
 su cuerpo, donde existe un estrechamiento llamado cintura. Los huevos son ovoï--  
 des de 50 a 70 micras de largo por 40 a 50 micras de ancho. Están rodeados de una  
 cubierta irregularmente mamelonada, clara al principio y café oscuro después de al\_  
 gún tiempo de haber sido arrojadas al exterior. Los huevecillos no estan embriona-  
 dos en el momento de la puesta, por lo tanto no es posible la autoinfección.

ENTEROBIUS VERMICULARIS : son gusanos de pequeñas dimensiones y color blanco. Están recubiertos de una cutícula que se engruesa a los lados para formar dos bordes prismáticos que recorren el cuerpo bajo la forma de crestas longitudinales. Esta cutícula se ensancha en la parte anterior para formar dos expansiones vesiculares estriadas, una dorsal y otra ventral, que sirven de órganos de fijación. La boca está dotada de tres labios, no dentados y retráctiles. El macho mide de 2 a 6 mm de longitud y tiene su parte posterior enrollada en espiral. En la zona terminal está situada la cloaca que tiene una sola espícula larga e incurvada. La hembra mide de 9 a 12 mm de longitud y tiene la parte posterior afilada, larga y ondulada. La vulva está situada en el tercio anterior y el ano en el tercio posterior del cuerpo.

El aparato genital del macho está formado por un testículo tubular que se continúa con el canal deferente, la vesícula seminal y el canal eyaculador que desemboca en la cloaca. En la hembra existen dos ovarios y dos úteros que se unen para formar la vagina, la cual desemboca en la vulva. Los huevecillos son ovoides y asimétricos pues presentan una cara plana y otra abombada. Tienen una doble pared, clara y transparente a través de la cual puede verse el embrión en forma de renacuajo.

STRONGYLOIDES ESTERCORALIS : estos parásitos al estado adulto presentan dos formas :

- 1.- La forma parásita, intestinal o estrongiloide que vive en el interior.

del organismo y se localiza en la mucosa del intestino, especialmente en el duodeno.

2.- La forma libre, estercoral o rabditoide llamada también filariforme que efectúa su desarrollo en el exterior de las materias fecales.

Forma estrongiloide : se le conoce también con el nombre de partenogénica. Las hembras miden poco más de 2 mm. de largo por 34 micras de ancho, -- son cilíndricas con una extremidad anterior adelgazada y la posterior cónica. Se encuentran cubiertas por una cutícula estriada transversalmente. Su aparato digestivo está formado por una boca trilabiada seguida de un esófago largo y cilíndrico.- Este esófago se continua con un intestino que desemboca en el ano, situado cerca de la extremidad posterior. El aparato genital está formado por dos ovarios y dos úteros que se abren en la vulva situada en el tercio posterior del cuerpo. En el interior de los úteros existen huevecillos en número de 5 a 9. Son estos ovoideos, amarillentos de 50 a 58 micras de largo por 30 a 34 micras de ancho.

Forma Rabditoide : llamadas también libres estercoreales. Los machos tienen 0.7 mm de largo por 36 micras de ancho. Poseen una cloaca situada en la parte posterior y dotada de dos espículas y dos papilas preanales. Las hembras miden 1 mm de largo por 50 micras de ancho. Tienen el esófago con dos ensanchamientos o bulbos separados por un corto tramo cilíndrico. Los úteros de estas hembras desembocan directamente en la vulva y tienen en su interior cerca de 30 huevecillos un poco más grandes que las hembras intestinales. Los huevecillos más próximos a la vulva son embrionados y pueden dar salida a la larva en el útero mismo. --

Estos huevecillos son embrionados, elipsoides y miden de 50 a 60 micras de largo por 30 a 40 micras de ancho.

ANCYLOSTOMA DUODENALE : son gusanos blanquecinos o rosados, cilíndricos, recubiertos de una cutícula estriada. El macho mide aproximadamente 1 cm de largo por 0.5 mm de ancho y la hembra de 10 a 13 mm por 0.6 mm de ancho. Son ligeramente adelgazados en su parte anterior en donde está situada una cápsula bucal, vuelta hacia la parte dorsal. Esta se encuentra provista de dos pares de dientes en forma de ganchos, implantados en el borde de la pared ventral y dos pequeños dientes rudimentarios cónicos situados en la pared dorsal. En el fondo de la cavidad existen un par de lancetas triangulares. La extremidad posterior de la hembra termina en espina.

En el macho existe una bolsa caudal formada por una expansión membranosa de los tegumentos, sostenida por varias costillas situadas 6 de cada lado y una en el dorso, en la parte anterior de la bolsa existen dos espículas largas y delgadas que sirven para ser introducidas en la vagina de la hembra durante la cópula.

El aparato digestivo se inicia en la cavidad bucal y se continúa por una faringe musculosa que principia en el fondo de la misma, para formarse después un esófago ensanchado hacia atrás en forma de pera. Le sigue el estómago corto y musculoso, terminado en un sistema valvular que los separa del intestino ancho y rectilíneo, el cual va a finalizar en la cloaca en el macho y en un ano independiente en la hembra. Presentan además una glándula esofágica situada en el dorso del esófago para verter su secreción en la cavidad bucal.

El aparato genital masculino está constituido por un testículo tubular, largo y ondulado que se ensancha para formar la vesícula seminal, de donde parte el canal eyaculador que termina en la cloaca. El femenino está formado por dos ovarios tubulares, finos y ondulados. Estos se continúan con dos úteros, que al unirse dan lugar a una sola vagina la cual desemboca en la vulva, situada en el tercio posterior del cuerpo. Los huevos elipsoidales miden 60 micras de longitud por 40 de anchura, son transparentes y presentan en su interior células llamadas blastómeros.

NECATOR AMERICANUS : son muy parecidos a *Ancylostoma*, al grado de que a simple vista es difícil distinguirlos, el macho mide de 5 a 10 mm de longitud por 0.30 mm de anchura y la hembra tiene de 7 a 12 mm de largo por 0.4 mm de anchura. En lugar de tener ganchos ventrales posee dos láminas cortantes de forma semilunar. En la parte dorsal tiene una saliente en forma de diente que tiene a los lados dos lancetas triangulares. La vulva en la hembra, está situada hacia la parte media de su cuerpo. La bolsa copulatrix, en el macho, tiene la costa posterior dividida desde su base, en dos ramas que a su vez son bipartidas. La terminación caudal en la hembra es en forma de cono, sin espina terminal. Los huevecillos miden 70 micras de largo por 40 micras de ancho, y tienen 8 blastómeros.

TRICHIURIS TRICHIURA : son parásitos de un color blanco rosado. Tienen la parte anterior de su cuerpo, delgada y filiforme y la posterior mucho más gruesa. Las hembras miden 4 ó 5 cm de longitud y en ellas la porción gruesa es li-

geramente incurvada, siendo la concavidad la que corresponde a la parte ventral, - el ano es subterminal. El aparato genital está compuesto de un ovario tubular unido por medio del oviducto a un útero ancho y repleto de huevos, que se estrecha después para formar la vagina. Esta desemboca en la vulva, situada en la parte ventral, cerca de la unión de la porción delgada con la gruesa del cuerpo parasitario.

El macho es más pequeño que la hembra pues solo mide 3 o 4 cm de longitud, el aparato genital masculino se encuentra situado en el segmento ensanchado - y está formado por un testículo tubular, largo y flexuoso, que se continua con un canal deferente que se ensancha para formar la vesícula seminal, de donde parte el canal eyaculador que termina en la cloaca junto con el ano. De esta cloaca emerge una espícula larga de 2.5 mm de longitud, la cual se encuentra recubierta de pequeñas espinas. El aparato digestivo tanto en el macho como en la hembra tienen caracteres semejantes.

Los huevecillos de estos nemátodos tienen una forma característica que - los hace inconfundibles. Son ovoides, alargados, con dos polos formados por unos tapones albuminosos en forma de mamelones. Están recubiertos por una pared gruesa en la cual resalta el contorno interior, miden 50 micras de largo por 25 de ancho, son de un color pardo amarillento, a veces bastante moreno. En su interior existe solo una célula de protoplasma granuloso, no están embrionados en el momento de la puesta. Se forma el embrión algún tiempo después de haber sido arrojado al exterior, por lo cual no es posible la autoinfección.

### 1.1. MECANISMOS DE TRANSMISION.

Aún cuando en el caso de todos estos parásitos intestinales, la fuente de infección es común, los mecanismos de transmisión son muy variados, pues la infección se puede adquirir mediante cinco procedimientos diferentes que son: por autoinfección, por contagio, por fecalismo, por el suelo y por ingestión de carne.

La autoinfección se presenta en la himenolepiasis nana y en la estrongiloides. En el primer caso las oncoesferas pueden oclasionar en el propio intestino antes de que los huevos sean eliminados; el embrión penetra en la mucosa intestinal haciendo ahí su metamorfosis hasta ser adulto.

Por contagio, o sea de contacto directo de persona a persona se transmite solo la enterobiasis, dado que los huevos con larvas infectantes son depositadas en los márgenes del ano y se mantienen en el cuerpo o en las ropas.

Por fecalismo son transmitidas únicamente la himenolepiasis y la estrongiloidosis.

La tricocefalosis, la ascariasis y la uncinariasis, son transmitidos únicamente por el suelo, pues los huevos expulsados por el portador requieren de una maduración que tarda algunos días o semanas y tiene lugar solo en el suelo.

Finalmente, por la ingestión de carne parasitada se adquieren las teniasis. 2,3

### 1.2. ELEMENTOS CLINICOS DE DIAGNOSTICO.<sup>4,5,6</sup>

En cada cuadro clínico atribuible a helmintiasis intestinales se han obser\_

vado lo siguiente :

En la Teniasis se observan con frecuencia significativa : dolor abdominal, palidez y cefalea, además del signo de expulsión de proglóttidos que frecuentemente constituyen el motivo directo de la consulta, en los pacientes que presentan este tipo de enfermedad es común que se quejen de cansancio, somnolencia e irritabilidad, síntomas posiblemente de origen psicológico, se ha registrado en la literatura que la teniasis puede originar suboclusión intestinal y colecistitis por penetración del parásito a las vías biliares.

En la Himenolepiasis se puede observar dolor abdominal, anorexia, meteorismo, diarrea, palidez y cefalea síntomas excepcionales en los casos con infecciones leves pero que aumentan su incidencia generalmente cuando el paciente presenta cuentas de 15000 huevos por gramo de heces o mayores.

La Enterobiasis es la más común en los niveles higiénicos más elevados y también es la que deja menos casos asintomáticos. Su molestia es el prurito anal, de periodicidad nocturna, lo cual ocasiona el rascado, grietas y fisuras anales, la patología anorrectal llega a manifestarse con tenesmo e incluso disentería, además se puede presentar dolor abdominal, cefalea y palidez. A lo anterior debe añadirse también insomnio e irritabilidad así como disminución en el rendimiento escolar.

La Tricocefalosis es extramadamente interesante desde el punto de vista clínico, sus manifestaciones guardan una estrecha correlación con el número de huevos por gramo de heces, los síntomas que se originan son: dolor abdominal, diarrea,



disentería, rectoragia, melena, prolapso rectal, tenesmo, palidez y cefalea. Las evacuaciones con sangre solo aparecen en pacientes con más de 1000 hgh y la diarrea y prolapso rectal, en pacientes con más de 5000 hgh, que llegan a ser un problema clínico muy serio que requiere hospitalización y llega a ocasionar la muerte.

La Ascariasis a veces es diagnosticada por el paciente al observar la expulsión de helmintos. Los síntomas con ella relacionados son: dolor abdominal, meteorismo, y más bien otros no relacionados con el tubo digestivo, como dolor en área hepática, tos, fiebre, palidez y cefalea. Indudablemente la mayor importancia patológica de esta helmintiasis estriba en sus complicaciones quirúrgicas como son: obstrucción intestinal con peritonitis, volvulos con invaginación intestinal, apendicitis, diverticulitis, absceso hepático, ictericia por obstrucción del colédoco, pancreatitis, empiema, absceso pulmonar y otras.<sup>7</sup>

La Uncinariasis es la helmintiasis intestinal mejor acreditada en cuanto a su poder patógeno y su sintomatología; también guarda una estrecha relación con el número de hgh, mostrándose sintomática en general por arriba de 5000 hgh. Debe recordarse que su distribución es estrictamente tropical y en zonas templadas solamente en relación con las minas. Los síntomas que pueden originar son: dolor abdominal, náusea, vómito, anorexia, diarrea, melena, dolor en área hepática, dolor muscular, palidez, tos y edema.<sup>8</sup>

La Estrongiloidosis si bien menos común, es la que requiere menor número de parásitos para producir un cuadro clínico; la gravedad puede ser tal que se han registrado casos de muerte en que la autopsia mostró a este helminto como el

agente causante. Los síntomas relacionables a este helminto son: meteorismo, diarrea, melena, evacuaciones con sangre, dolor en área hepática, dolores musculares, palidez, edema, tos, fiebre y cefaleas.

## 2.- ANTIHELMINTICOS.

El término "antihelmíntico" se utiliza frecuentemente para referirse solamente a los medicamentos destinados a actuar localmente para expeler los parásitos del tracto gastro intestinal. Sin embargo es conveniente hacer notar, que existen muchos otros tipos de helmintos que penetran a otros tejidos.

Los medicamentos destinados al tratamiento de este tipo de infestaciones parasitarias son también denominadas antihelmínticos. Por otra parte hay autores que distinguen entre "vermicidas" y "vermifugos", siendo los primeros los medicamentos que matan a los helmintos y los segundos los que provocan actividad peristáltica o catarsis para expeler a estos parásitos del tracto intestinal.

Esta división arbitraria no sirve a ningún propósito, más aún si consideramos que muchos antihelmínticos manifiestan las dos propiedades según sea la dosis administrada. Por este motivo los antihelmínticos pueden ser más propiamente definidos como medicamentos que se usan para combatir cualquier tipo de helmintiasis.

Las lombrices parásitas son grandemente dañinas al huésped humano por un buen número de razones, le merman su alimentación, lastiman y dañan sus órganos y obstruyen sus ductos, pueden elaborar sustancias tóxicas para el huésped y facilitar la entrada a otros organismos. Es por tanto deseable aún en individuos que

carezcan de los síntomas de la presencia de estos parásitos, erradicarlos una vez -- que estos son descubiertos.

La elección apropiada del agente antihelmíntico adecuado es de suma importancia pues la mayor parte de estos agentes son más efectivos para unas especies que para otras. Los antihelmínticos más antiguamente empleados son más efectivos cuando no hay materiales en el tracto intestinal. Por esta razón la alimentación -- debe retirarse 24 horas antes de administrarse el medicamento. Se administra un catártico salino aproximadamente media hora antes que el antihelmíntico. No deben administrarse catárticos oleosos porque pueden aumentar la absorción del antihelmíntico y aumentar su toxicidad. El purgante suele administrarse media hora después -- que el antihelmíntico con el objeto de que tanto las lombrices entorpecidas como el agente antihelmíntico permanente sean expulsados.

La mayor parte de los más recientes quimioterápicos antihelmínticos no -- requieren demasiados cambios o muy pocos en las rutinas normales de los pacientes.

Casi todos los medicamentos antihelmínticos que son fatales para las lombrices son tóxicos para el paciente, por lo tanto el método recomendado para cada quimioterápico en particular debe ser cuidadosamente vigilado así como el estado -- del paciente si mostrase cualquier signo indeseable.

A continuación se mencionan los antihelmínticos más ampliamente usa-- dos :

Tartrato de antimonio potásico U.S.P. Hidroxinaftoato de befenium. -- Fosfato de cloroquina U.S.P. Citrato de dietilcarbamazina U.S.P. Hexilresorci--

no1 N.F. Clorhidrato de Lucanthone U.S.P. Edetato de piperazina cálcica. Citrato de piperazina U.S.P. Pamoato de Pyrvinium U.S.P. Stibofen U.S.P. Tetracloro etileno U.S.P. Tiabendazol U.S.P. Aspidium U.S.P. Cloruro de butilo -- N.F. Tetracloruro de carbono N.F. Aceite de Chenopodium N.F. Difenan B.P. -- Drocabil N.F. Tanato de Pelletierine. Fenotiazina N.F. Adipato de piperazina -- B.F. y otros.<sup>9.10</sup>

## 2.1. QUIMIOTERAPIA.

Notable ha sido ver que fármacos aparentemente óptimos e insuperables, como la piperazina, han sido abatidos por otros fármacos aún mejores, durante algún tiempo se habló de antiparasitarios de amplio espectro pero cada vez ha quedado mejor demostrado que, si bien un fármaco puede mostrar acción contra varios parásitos, generalmente ésta es acentuada en contra de uno y débil en contra de otros helmintos, así tenemos :

En la teniasis, la droga de elección puede ser la niclosamida, la mecrapina o el diclorofen. En el primero de los casos se administra por vía bucal, después de un desayuno ligero, indicando al paciente que debe de masticar los comprimidos, pues esto aumenta el efecto tenicida, los efectos secundarios que se presentan en forma excepcional pueden ser : ligero dolor abdominal y náusea. No debe emplearse en pacientes con cuadros de oclusión intestinal o vómito persistente. En el segundo de los casos se recomienda iniciar el tratamiento con dieta blanda y enema -- evacuante el día anterior. Con frecuencia se observa náusea y vómito en los días --

subsiguientes puede aparecer un ligero color amarillo en la piel, que no corresponde a ictericia, sino que es debido al color del fármaco.

Debido al fuerte sabor amargo, en niños se administra por sonda gástrica; su introducción por sonda duodenal disminuye la frecuencia de los vómitos. Finalmente el Diclorofen también podrá emplearse en la teniasis pero como este fármaco produce lisis del estróbilo, no es aconsejable usarlo en casos de teniasis solium, por existir cierto riesgo de autoinfección interna que ocasionaría cisticercosis.

En la himenolepiasis se obtienen resultados aceptables con la niclosamida aunque también puede usarse el diclorofén.

En la enterobiasis el fármaco de elección puede ser el pamoato de pirvinió; ocasionalmente produce náusea y vómito; no debe sorprender que las heces tomen el color rojo del medicamento. La segunda posibilidad en el tratamiento de la enterobiasis es la piperazina, sin embargo este medicamento presenta como efectos secundarios; urticaria, visión borrosa, somnolencia, convulsiones, etc. Esta contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

En la ascariasis, el fármaco de elección es el tetramizol, administrado por vía bucal y sin restricciones de dieta, excepcionalmente se puede observar: dolor abdominal, náusea y vómito. Otra posibilidad en la ascariasis es la piperazina.

La tricocefalosis sigue siendo la helmintiasis intestinal más rebelde al tratamiento. Los mejores resultados se obtienen con los enemas de hexilresorcinol. Otra buena alternativa lo sería el toscanato o bien el tiabendazol.

En la uncinariasis, el medicamento de elección es el toscanato el cual — se administra después de un alimento abundante. Las cápsulas deben de ingerirse — íntegras, pues el medicamento es irritante para la mucosa bucal. Como reacciones secundarias pueden presentarse : náusea, vómito, mareo, dolor abdominal, diarrea y cefalea. Como segunda alternativa se tiene al befenio el cual presenta como reacciones secundarias: náusea, vómito, diarrea y visión borrosa.

La estrogiloidosis cede notablemente ante el tratamiento con tiabendazol, los comprimidos tienen que ser disueltos en la boca después de los alimentos. — Los fenómenos secundarios que se observan son: náusea, vómito, mareo, cefalea y — sensación de debilidad; está contraindicado en la úlcera péptica. La segunda posibilidad sería la ditiazanina, la cual presenta como reacciones secundarias: náu— sea, vómito, dolor abdominal, diarrea y cefalea. No debe de sorprender el color— azul de las heces; se han registrado unos cuantos casos de muerte que, si bien son — excepcionales han ido haciendo disminuir el uso de este antihelmíntico.<sup>2.10</sup>

### III.- GENERALIDADES SOBRE EL MEBENDAZOL.

#### Nombres Químicos.-

N-5 (6) benzoil-2-bencimidazolil carbamato de metilo

N-Metil, 5- (6)-benzoil-2-bencimidazolil carbamato

5-benzoil-2-bencimidazol-carbamato de metilo

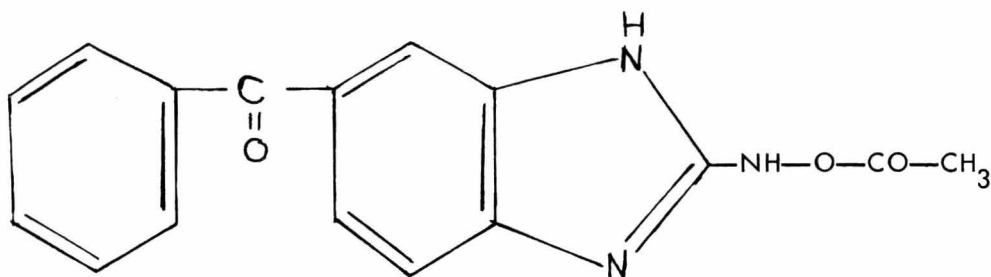
Benzoil-5 bencimidazol-carbamato-2 de metilo

Metil 5-benzoilbencimidazol-2-ilcarbamato

Sinónimo.- R 17635

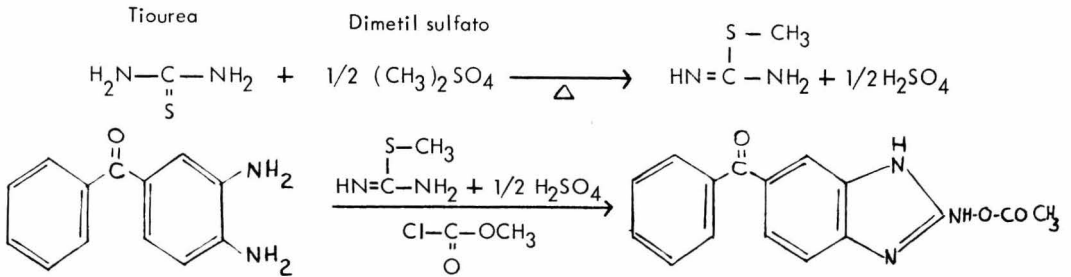
Fórmula Condensada.-  $C_{16}H_{13}N_3O_3$

Fórmula Desarrollada.-



Peso Molecular.- 295.29

Obtención.-



### Diamino benzofenona

Descripción.- Polvo amorfo blanco o ligeramente amarillento.

Solubilidad.- Soluble en ácido fórmico, poco soluble en morfalina, benzaldehído, insoluble en agua, etanol, éter, cloroformo.

Punto de Fusión.- Alrededor de 290°C con descomposición. El producto puede oscurecer dentro de la zona de fusión.

pH.- De una suspensión al 1% en agua es entre 4 y 7. El pH debe encontrarse dentro de este rango, ya que la sustancia no es estable si el pH es mayor de 7 ó menor de 4 debido a que es un ester.

Estabilidad.- El Mebendazol es estable al aire y a la luz, con el tiempo no sufre ninguna alteración. No es higroscópica.



#### IV.- FARMACOLOGIA.-

##### 1.- ACCION FARMACOLOGICA.- MECANISMO DE ACCION.-

El Mebendazol es un nuevo antihelmíntico, que ha sido estudiado farmacológicamente por Van den Bosshe<sup>1</sup> y sus efectos clínicos han sido evaluados en muchos países.

En estos estudios se ha demostrado que el Mebendazole inhibe la absorción de la glucosa en los nemátodos y céstodos, conduciendo así a un agotamiento del glicógeno y por lo tanto una reducción en la formación del ATP.

La inhibición de la absorción de la glucosa no afecta la motilidad de estos parásitos. Como un resultado de la inhibición de la absorción de la glucosa exógena, el glicógeno endógeno reservado en el tejido muscular es utilizado, teniendo por consecuencia una disminución en la generación de uniones fosfato (ATP).

El Mebendazol, también inhibe la absorción y/o transporte de fructosa, 3-0-metilglucosa, glicina, metionina, prolina y ácido palmítico en los nemátodos y céstodos. Por otro lado, la energía suministrada a los nemátodos y céstodos depende completamente del catabolismo de la glucosa.

Debido a esto, se ha sugerido que la inhibición de la absorción de la glucosa inducida por el Mebendazol puede ser más complicada en el mecanismo de acción de este antihelmíntico que el efecto inhibitorio sobre otros nutrientes.

Al mismo tiempo se ha demostrado que el Mebendazol aún a altas dosis — no afecta el metabolismo de la glucosa en los mamíferos.<sup>11, 12, 13, 14</sup>

## 2.- FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL.-

### A) Efectos del Mebendazol en las condiciones generales de Ratones.

El Mebendazol suspendido al 1% en goma arábica fue administrado oralmente a ratones JCL-ICR de 5 semanas de vida (pesando entre 23 a 26 g los machos y de 20 a 23 g las hembras). Se utilizaron 10 animales en cada prueba.

Los efectos sobre el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo fueron observados durante las siguientes 72 horas, después de la administración del Mebendazol a diferentes dosis de 50, 200, 800 y 2000 mg/kg.

No se observó ninguna anomalía significativa ni en machos ni en hembras en las funciones del sistema nervioso central y en las funciones del sistema nervioso autónomo, que fueron buenas a dosis de 50, 200 y 800 mg/kg. Un solo animal de los 10 a los cuales se les administró 2000 mg/kg indicó una ligera reducción en el movimiento espontáneo y una pequeña restricción en la respuesta al toque durante 20 a 180 minutos después del tratamiento.<sup>15, 16, 17</sup>

### B) Efectos del Mebendazol sobre el efecto narcótico del Pentobarbital en ratones.

Una suspensión al 1% de Mebendazol les fué administrada a ratones machos JCL-ICR de 5 semanas de vida (pesando entre 22 a 26 g). Los animales fueron inyectados intraperitonealmente con pentobarbital sódico a dosis de 30 mg/kg --

después del tratamiento con el Mebendazol a dosis de 20, 50, 100 y 200 mg/kg. - Su tiempo de sueño fue medido por la desaparición de los reflejos normales.

Ningún aumento significativo sobre el efecto narcótico del pentobarbital fue observado como se demuestra en la siguiente tabla :

DOSIS	Tiempo de sueño en minutos		% Incremento
	Media $\pm$	Vr	
Goma arábica	29.7 $\pm$	2.9	100
200 mg/kg	31.6 $\pm$	3.8	106.4
100 mg/kg	24.9 $\pm$	3.7	83.8
50 mg/kg	34.3 $\pm$	11.5	115.5
20 mg/kg	27.0 $\pm$	4.0	90.9

### C) Efecto del Mebendazol sobre la temperatura del cuerpo en perros.

A tres grupos de perros adultos, machos y hembras, pesando entre 8 a 15 kg, se les fijaron las cabezas y se les tomo la temperatura 60, 30 y 15 min antes de la administración oral del Mebendazole, siendo la variación de 1°C o menos. La temperatura fué medida por el recto, durante esta el animal estuvo quieto y prácticamente durante 5 min después de la inserción del termómetro. La temperatura fue medida a intervalos de 15 min durante 120, 150 y 180 min después del tratamiento. Las dosis administradas de Mebendazol fueron de 20, 100 y 200 mg/kg.

Se observó un ligero aumento en la temperatura del cuerpo 15 min después de la administración tanto en el grupo de control como en los grupos tratados y

ningún cambio significativo se observó dentro de los 90 y 120 min. Después de los 105 hasta los 150 min la temperatura tendió a caer  $0.7^{\circ}\text{C}$  en ambos grupos.

Por lo tanto se concluye que a dosis menores de 200 mg/kg no hay ningún efecto significativo sobre la temperatura.

D) Efectos del Mebendazol sobre la Presión sanguínea, la velocidad de respiración y la velocidad del corazón en Perros.

A 12 perros de ambos sexos, pesando entre 8 y 12 kg fueron divididos en cuatro grupos, los animales fueron fijados y anestesiados. La presión sanguínea fué medida en la carótida, la velocidad de respiración se tomó por la ventana de la nariz y la velocidad del corazón fue guiada por un electrodo. Las observaciones fueron hechas durante 5 hrs después de la administración del Mebendazol a dosis de 50, 100, 200 y 300 mg/kg.

Con respecto a la presión sanguínea, se puede decir que los cambios que se observaron no son atribuibles a la administración del Mebendazol, debido a que no están de acuerdo a la dosis.

En la Velocidad del corazón se observaron ligeros cambios a dosis de 100 y 200 mg/kg y a dosis de 50 y 300 mg/kg fué aumentando de 30 a 45 veces/min durante 120 min después de la administración. Pero en el grupo de control también se observó variación, por lo tanto la tendencia de variación no es atribuible a la administración del Mebendazol.

La velocidad de respiración sufre cambios, pero debidos a la administra-

ción del anestésico, ya que se observaron tanto en el grupo de control como en los tratados, por lo cual se concluye que no se observa ningún cambio considerable debida a la administración del Mebendazol.

#### E) Efectos del Mebendazol en electrocardiogramas en perros.

Perros adultos pesando alrededor de 10 kg de ambos sexos, fueron anestesiados y fijados, se les administró la suspensión del Mebendazol en dosis de 50, 100, 200 y 300 mg/kg y se les tomó un electrocardiograma durante 5 horas después de la administración del Mebendazol.

La administración del Mebendazol a dosis de no más de 300 mg/kg no causa ningún efecto significativo en las amplitudes de onda en todos los animales incluyendo al grupo de control, excepto que en algunos se observa un pequeño aumento o disminución, pero no se observa algún cambio significativo en el carácter de las ondas, disfunción en la conducción existente, PQ interna, QT interna, y la amplitud P de las ondas.

Consecuentemente a dosis de 300 mg/kg o menos no hay ningún efecto sobre los electrocardiogramas.

#### F) Efectos del Mebendazol sobre fragmentos de intestino de ratas.

El experimento se llevó a cabo usando pequeños fragmentos de intestino de ratas Wistar-Imamichi de 8 a 10 semanas de edad, pesando de 240 a 340 g. Se utilizaron diferentes concentraciones de Mebendazol, desde  $5 \times 10^{-4}$  g/ml a  $10^{-3}$  g/ml en el medio.

No se observó ningún efecto sobre la construcción o el tono del extracto de intestino de ratas.

### G) Efecto del Mebendazol en fragmentos de útero de ratas.

El experimento se llevó a cabo usando fragmentos de útero de ratas Wistar-Imamichi de 9 a 11 semanas de edad, pesando de 250 a 320 g, que tuvieran estrógenos pero sin estar preñadas, de acuerdo al método de Magnus en solución de ringer a 28°C.

En este experimento se observó la actividad del útero con la administración del Mebendazol. No se observó alguna actividad marcada en el útero a una concentración de  $10^{-6}$  g/ml. Mientras que a concentraciones de  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ , y  $10^{-3}$  g/ml cada útero demostró temporalmente una disminución en amplitud o prolongación en el intervalo de movimiento.<sup>15, 16, 17, 18</sup>

### 3.- ABSORCION, EXCRECION Y METABOLISMO.

Se siguió la distribución del Mebendazol marcado específicamente con carbono 14, en la sangre, aparato gastrointestinal y algunos órganos de la rata Wistar en relación al tiempo y a la dosis.

Se utilizaron ratas Wistar machos de aproximadamente 250 g y se colocaron en jaulas metabólicas. Se les mantuvo en ayuno nocturno y cada rata recibió por vía oral 2.5 ml de la suspensión preparada con 0.063, 0.25 o 1.0 mg de Mebendazol- $C^{14}$ , cada mililitro correspondiente a una dosis de 0.63, 2.5 o 10 mg/kg

respectivamente.

Después de la dosificación se les permitió a las ratas tomar agua y alimento. A intervalos variados desde 1 a 32 hrs después de la administración, se sacrificaron grupos de ratas decapitándolas. La sangre se heparinizó. Se disecaron los siguientes órganos: hígado, estómago, intestino, pulmones, riñones y gónadas. La orina y las heces se colectaron separadamente.

Para determinar la radioactividad, se reunieron los órganos de 5 ratas y se homogeneizaron en una mezcla de alcohol isopropílico acidificado-agua, se trataron también las heces, la sangre y la orina y se midió la radioactividad.

Los resultados que se encontraron de la distribución del Mebendazol fueron: más del 80% de la radiactividad recuperada de diferentes órganos se encontró en el tracto gastrointestinal y/o en las heces. Ocho horas después del tratamiento el Mebendazol había desaparecido casi completamente del estómago.

Las más altas concentraciones en el intestino delgado y en el intestino grueso se encontraron antes de una hora y aproximadamente después de 4 horas de la dosis, respectivamente. Se encontraron muy bajas cantidades (menos del 2% de la dosis administrada) en todo el tracto gastrointestinal 32 horas después de la administración y se encontró principalmente Mebendazol inalterado durante el período de 32 horas.

En el hígado se encontró no más del 4% de la radioactividad administrada al máximo nivel hepático entre 2 y 4 horas después de la dosis. La radioactividad en el hígado se debió principalmente a metabolitos especialmente después de 2

horas. Solo se encontró 0.05% de la dosis administrada en la sangre 32 horas después de la administración. Los niveles de radioactividad en órganos como pulmones riñones y gónadas fueron bajos y ninguno excedió al 1.2% de la dosis radioactiva.

Cuando se aumentó la dosis, se encontraron porcentajes menores de radioactividad en la sangre, en el hígado y también en otros órganos como los riñones, pulmones y gónadas. Los niveles urinarios fueron consecuentemente más bajos. Esto puede ser explicado por la baja solubilidad de la droga. Ya que está fue administrada como microcristales, su absorción está limitada por su solubilidad en los líquidos del tracto gastrointestinal, de manera que a bajas dosis puede ser absorbido relativamente más que a dosis altas. Se encontró que la droga absorbida fue metabolizada intensamente por el hígado.

Una gran porción de la radioactividad excretada con las heces se debió a Mebendazol inalterado, mientras que en la orina se encontraron casi únicamente metabolitos.<sup>18</sup>

Realizados estos estudios como seguridad para el hombre, se estudió el metabolismo del mebendazol en hombres antes de poner en tratamiento a un gran número de personas.

Tres voluntarios adultos en buen estado de salud, recibieron oralmente 0.1 mg/kg de peso de cuerpo de Mebendazol-C<sup>14</sup>.

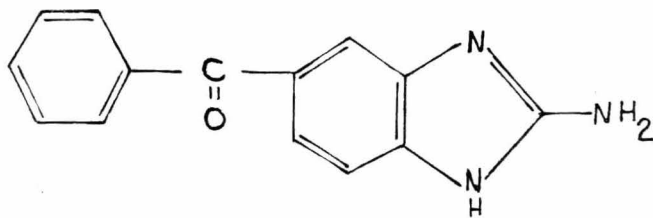
Aproximadamente 5 ml de sangre venosa fué obtenida de cada uno de los tres sujetos y heparinizada inmediatamente antes de la administración del Mebendazol (muestra de control) y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después. La vejiga fue vaciada in-



mediatamente antes de la ingestión del Mebendazol (muestra de control) y después la orina fue recogida por períodos de 12 horas durante 72 hr después de la ingestión.

Alícuotas conteniendo 0.2 ml de sangre, 1.0 ml de plasma y 10 ml de orina de cada muestra fueron ensayadas por espectrofotometría de centelleo. Las determinaciones cualitativas fueron hechas por el método de isotopos de dilución inversa.

La radioactividad total de la sangre fué demasiado baja como para tener una medida exacta. Los niveles de plasma de Mebendazol y sus metabolitos radioactivos fueron siempre porcentajes muy pequeños de la dosis administrada; ellos alcanzaban un máximo 2 a 4 hr después de la ingestión. El material radioactivo total fué eliminado dentro de 24 hr en dos sujetos y dentro de 48 hr en el tercer sujeto, principalmente como derivado descarboxilado del Mebendazol (Fig. 1).



2-amino-5 (6)-Benzimidazolil fenil cetona

Como se ha visto por los bajos niveles de plasma y la rápida disminución de la radioactividad absorbida por la vía renal; una desviación enterohepática puede no tomarse en cuenta.<sup>19</sup>

#### 4.- EFECTO DEL MEBENDAZOL EN DIVERSOS HELMINTOS.

Se han realizado estudios para observar el efecto del Mebendazol sobre la absorción y/o transporte de glucosa, fructuosa, 3-0-metilglucosa, glicina, prolina, metionina y ácido palmítico en *Ascaris suum* incubada a concentraciones que no afectan la motilidad de estos parásitos. Se observa como el Mebendazol inhibe la absorción de glucosa, seguida de una marcada disminución del contenido de glicógeno del músculo del *Ascaris*, y esto se lleva por consiguiente a una disminución de la generación de uniones fosfatos ricos en energía.

En este caso los *Ascaris suum* fueron colectados de un rastro local y transportados a un medio adecuado manteniendo entre 30 y 35°C y en atmósfera de nitrógeno, para que se desarrollasen adecuadamente.

Se observó la absorción de prolina, metionina, glicina, ácido palmítico, 3-0metilglucosa y fructuosa (marcadas) en ausencia o presencia de glucosa.

El Mebendazol-C<sup>14</sup> fué disuelto en dimetil sulfóxido (0.5 mcg/ml) y se adicionó al medio en donde se incubaban las lombrices, después de esto los animales fueron lavados y homogeneizados, y se contó la radioactividad de la solución.

Se observó la distribución del Mebendazol en los diferentes órganos del *Ascaris suum*, que después de haberse incubado se segmentaron y los diferentes órganos se colectaron y se homogeneizaron en isopropanol-agua-HCl, al igual que el fluido pseudocelómico.

En los resultados se observó que la distribución del Mebendazol y/o sus metabolitos, en los diferentes órganos y fluido pseudocelómico fué altamente especí

fico ya que se encontró en todo el sistema digestivo ( desde farínge hasta intestino ). Pero la actividad más alta se encontró en el fluido pseudocelómico y el músculo.

Se observó que el Mebendazol no afecta el contenido de glicógeno en las células del músculo cuando la glucosa no está presente. Pero aumentando la dosis de Mebendazol y glucosa se observa después de 48 horas un agotamiento significativo de glicógeno en las células del músculo pero no en las del intestino.

También se observó que el Mebendazol disminuye significativamente el paso de la glucosa, 3-0-metilglucosa, fructuosa, aminoácidos como prolina, glicina y metionina como también del ácido palmítico.

En este estudio también se observó el paso del Mebendazol a través de pequeños segmentos de intestino de rata, observándose que no afecta el paso de la glucosa en la rata.<sup>20</sup>

Se realizaron estudios sobre la larva de la *Trichinella spiralis* para observar si también el Mebendazol inhibe la absorción y/o transporte de la glucosa en estos.

Para este estudio se recopilaron larvas de *T. spiralis* y se incubaron durante 40 días en ratas Wistar. Para recuperarlas las ratas fueron decapitadas y se recopilaron todos sus órganos y músculos, se trituraron y se lavaron obteniendo así a la larva de *T. spiralis*.

Se hicieron estudios "in vitro" e "in vivo" para lo cual in vitro la larva se mantuvo en un medio adecuado en condiciones aeróbicas y anaeróbicas, e in vivo se infectaron ratas con las larvas.

Se vieron los resultados sobre la absorción de la glucosa en la larva de *Trichinella spiralis*, efectos sobre el glicógeno y el efecto del Mebendazol sobre la absorción de la glucosa en las ratas.

En los resultados se observó que la recuperación del Mebendazol en la larva de *T. spiralis* y en el músculo y sangre de las ratas, los días 1,2,3,4 y 7 después del tratamiento oral con 80 mg de Mebendazol marcado, se vió que muy bajas cantidades del compuesto llegaba a la sangre y músculo del huésped, encontrándose mayor cantidad en la larva (17% 7 días después).

Se observó que el Mebendazol afecta la absorción de la glucosa in vitro cuando la *T. spiralis* fué incubada en condiciones aeróbicas y anaeróbicas. Pero se observa que la absorción de glucosa en la larva es significativamente más alta en condiciones anaeróbicas que en las aeróbicas.

Se demostró también que la absorción de la glucosa en la larva de *Trichinella spiralis* se inhibe cuando la rata huésped es tratada con una sola dosis del Mebendazol, además se observa una disminución significativa en el contenido de glicógeno endógeno de la larva después del tratamiento oral con varias dosis.

Las larvas obtenidas de las ratas se encontraron enrolladas en espiral y una parte de ellas sin movimiento, se observó que aún con el tratamiento oral de 40 mg/kg en una sola dosis de Mebendazol no influye en el movimiento de la larva. Pero con 80 mg/kg movimientos vigorosos fueron observados, al igual que administrando 40 mg/kg durante 3 días.

Estos estudios demostraron que el Mebendazol llega a la larva y se detie

ne por un gran período en ella, sin afectar así el metabolismo de las ratas. 21

## 5.- TOXICIDAD.

Debido a estudios que se han realizado sobre el Mebendazol se ha visto - que es una sustancia totalmente atóxica debido a su insolubilidad en los fluidos del cuerpo.

Estudios de toxicidad aguda y crónica, llevados a cabo en varias especies de animales, así como en voluntarios humanos, nos demuestran la inocuidad total -- del producto, incluso a dosis excedentes de las usadas en la terapéutica.

La DL<sub>50</sub> es de más de 1.280 mg/kg en la rata, de 640 mg en el perro, co\_ nejo y en el gato. (Thienpont, Marsboom et Brugmans). 13

## 6.- EFECTOS SECUNDARIOS.

Se han llevado a cabo estudios clínicos para evaluar los efectos colatera\_ les del Mebendazol.

Se observó que el antihelmíntico no produce ningún cambio hematológi-- co, hepático o renal basado en pruebas extensivas de laboratorio.

La droga fue bien tolerada aún en pacientes con parasitosis múltiples, en\_ presencia de una marcada anemia y malnutrición. No se observó ninguna reacció\_ n alérgica y los signos vitales aún a altas dosis no cambiaron.

La droga no induce ningún cambio en los parámetros bioquímicos y hema\_ tológicos, ni en la orina.

## RESULTADOS DE LAS CAMADAS

Fetos totales	159	187	184	171	118
No. de fetos vivos	158	177	182	158	72
No. de fetos muertos	1	10	2	13	46
Por ciento de vivos	99.4	94.7	98.9	92.4	61.0
Por ciento de muertos	0.6	5.3	1.1	7.6	39.0
Tamaño medio de la camada	9.4	9.8	10.2	10.1	8.4
Rango de la camada	2-13	4-14	6-14	6-13	2-13
Peso promedio de los recién nacidos	6.1	6.2	6.1	5.6	5.2
Peso promedio a las 2 semanas					
machos	18.8	23.9	21.0	21.9	---
hembras	18.2	20.9	19.3	20.6	---

Peso promedio a las 3 semanas					
machos	28.0	29.2	26.8	26.8	---
hembras	27.0	24.8	25.5	25.6	---
Por ciento de sobrevivientes después de 3 semanas	34.8	61.0	51.1	58.2	---
Malformaciones	0	0	0	0	0
Canibalismo	1	0	0	1	5

Como puede observarse en las tablas anteriores, a dosis de 40 mg toda la camada muere antes de las 2 semanas de vida y aumenta el canibalismo y dosis menores no se observa ningún cambio en las camadas.

Tampoco se observa alguna pérdida o ganancia de peso atribuible al Mebendazol.<sup>23,24,25,22</sup>

## 7.- TERATOLOGIA.

Los estudios realizados de teratología fueron hechos en ratas Wistar de 3 meses de edad, pesando de 200 a 220 g. El período de tratamiento en las ratas preñadas fué del día 16 antes del nacimiento hasta 3 semanas después, durante el período de lactancia. Las dosis administradas fueron de 5, 10, 20 y 40 mg/100 gr de comida y un grupo de control. Se utilizaron 20 ratas en cada grupo.<sup>26</sup>

Los resultados obtenidos son :

### RESULTADOS DE LAS RATAS ADULTAS

Dosis en mg/100 g de comida		0	5	10	20	40
No. de ratas tratadas	No.	20	20	20	20	20
Ratas preñadas	No.	18	19	18	18	19
Cambio de peso promedio de las ratas madres la 3a. semana de preñez.	gm	1292/18	1593/19	1397/18	1280/18	782/19
	gm	71.8	83.8	77.6	71.1	41.2
Consumo de comida días 1-16	gm	417	417	422	401	410
	gm	234	241	235	229	208
Período de lactación	gm	563	850	847	773	512
Promedio de duración de la gestación	días	23.3	23.1	23.0	23.2	23.8
Mortalidad	No.	0	0	0	0	0
Sobrevivientes	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

## 8.- POSOLOGIA RECOMENDADA.

De acuerdo a los estudios realizados en Bélgica se ha observado, que una dosis única de 100 mg de Mebendazol para niños y adultos atacados por oxiuros, tiene un éxito terapéutico del 90 al 100%.

Ensayos preliminares en escolares nos demuestran que dosis únicas de Mebendazol poseen una actividad considerable contra *Ascaris lumbricoides*, así como un efecto discreto contra los anquilostomas y tricocéfalos. La repetición de la dosis acentúa la actividad teniendo una eficacia marcada sobre los nemátodos.

Pero investigaciones efectuadas en Brasil en India nos confirman resultados que conducen a la adopción de una posología uniforme de 600 mg repartidos en 2 dosis diarias de 100 mg durante 3 días consecutivos, como un tratamiento estandar de parasitosis intestinales con nemátodos, tales como oxiuriasis, ascariasis, tricocefalosis, uncinariasis e infecciones mixtas y en el caso de la Teniasis se recomiendan 1200 mg repartidos en 2 dosis diarias de 200 mg durante 3 días consecutivos.<sup>13</sup>

La inocuidad del Mebendazol permite una posología uniforme independientemente de la edad o peso corporal del paciente.

Se considera que el Mebendazol es un elemento terapéutico de gran valor, puesto a la disposición lo mismo del pediatra, que del médico general o del gastroenterólogo.<sup>27</sup>

Como medida de precaución, no deberá administrarse este agente antihelminético en el embarazo, especialmente durante los tres primeros meses de la gestación.



## 9.- ESTUDIOS CLINICOS.

Progresos considerables se han realizado en contra de las parasitosis intestinales producidas por los nemátodos, por lo cual se ha buscado un tratamiento simple, de corta duración, atóxico y eficaz contra estos helmintos.

Para confirmar esto, se han realizado estudios clínicos en diversas partes del mundo para poder estar seguros de la eficacia del Mebendazol en las diferentes helmintiasis. (Burgmans y cols., Biagi y cols., Chavarria y Swartzwelder, Chaia y Cunha, Fierlafijn, Gatti y cols., Krubwa, Van de Pitte, Wagner y Neves).

En este estudio se trataron 281 escolares, niños y niñas, de escuelas rurales de Kinshasa y se repartieron en 4 grupos: 3 fueron tratados con Mebendazol y 1 como grupo de control.

Grupo 1.- 109 niños seleccionados de la escuela primaria de Kimwensa. A los cuales se les administró 100 mg dos veces al día durante 4 días consecutivos.

Grupo 2.- 52 niños de la escuela primaria de Kimwensa que presentaban 10 000 o más huevecillos de trichuris por gramo de heces, a los cuales se les administraron 2 dosis de 100 mg al día por 3 días consecutivos.

Grupo 3.- Compuesto de 64 escolares de ambos sexos de la escuela Levulu, la edad aproximada era de 7 años y el peso de 18 kg. Se les administró dos dosis de 100 mg por día durante 3 días consecutivos.

Grupo 4.- 56 escolares, los cuales sirvieron de grupo testigo. La edad

de estos niños era alrededor de 7 años, 3 meses y 21 kg de peso.

La mayoría de los niños tratados tenían helmintiasis mixtas.

### RESULTADOS

Número de escolares	ASCARIS				ANQUILOSTOMAS			
	P.E.I.	H.G.H.	P.C.	P.R.	P.E.I.	H.G.N.	P.C.	P.R.
109	6.15	36 104	100	100	77.9	5 935	94.1	98.4
52	67.3	81 710	100	100	76.3	5 110	94.3	99.4
64	65.6	50 238	100	100	92.2	8 729	89.9	99.1
56	69.6	40 577	12.8	10	85.7	6 635	10.4	18.3
	STRONGYLOIDES				TRICHURIS			
109	11.9	2 307	46.2	76.7	89.0	8 736	99.0	99.1
52	9.6	3 300	100.0	100	100	34 460	98.1	99.9
64	37.5	8 875	41.7	90.9	98.4	11 429	96.8	99.7
56	23.2	1 808	0	92.8	92.8	12 596	3.8	7.0

P.E.I. = Por ciento de escolares infestados  
 H.G.H. = Número de huevecillos por gramo de heces.

P.C. = Por ciento de Curación.  
 P.R. = Por ciento de Reducción.

Esto demuestra la actividad antihelmíntica polivalente del Mebendazol y el interés principal de la superioridad de la droga.

Se hicieron análisis 1,2, y 3 meses después del tratamiento y se observó-

que la infestación ya no se había desarrollado nuevamente. Este fenómeno hace suponer la existencia de una cierta inmunidad residual, que es muy interesante en las campañas en masa para la erradicación de nemátodos intestinales.<sup>13</sup>

En otro de los estudios realizado en el Asilo de Nuestros Pequeños Hermanos, se trataron 82 casos de niños con parasitosis intestinales, su edad oscilaba entre los 7 y 15 años. El Mebendazol se utilizó en forma de comprimidos de 100 mg, administrando un comprimido cada 12 horas durante 3 días y no se guardó ninguna dieta especial. Se realizaron 3 exámenes coproparasitológicos para exactitud del diagnóstico y tres semanas después del tratamiento se realizaron otros 3 exámenes.

Por el tipo de clima y las condiciones sanitarias del asilo, solo lograron encontrar un caso de estrongiloidosis y otro de uncinariasis; éste último curó; en cambio, el caso de estrongilosis no se vió modificado por la acción del Mebendazol. Fué posible observar que todos los casos de enterobiasis, ascariasis y trichuriasis curaron parasitológicamente.

Aún cuando la literatura no da mucha información sobre el efecto terapéutico en la himenolepiasis, nos parece interesante hacer la observación de que el 50% de los casos de esta parasitosis resultaron curados con un tratamiento.<sup>23</sup>

Se realizó otro estudio en el que se hizo una comparación de diferentes medicamentos contra el Mebendazol, para lo cual se trataron 72 pacientes con trichuriasis y 92 pacientes con enterobiasis, la mayoría de estos vivían alrededor de Nueva Orleans y tenían un rango de edad de 2 años a adultos jóvenes.

Los sujetos con trichuriasis fueron seleccionados de acuerdo al número de

huevecillos por gramo de heces que tenían, ligero de 500 hph o menos, moderado-- de 5000 a 19 500 hph y fuerte de 20 000 o más hph.

La enterobiasis se diagnosticó por medio del análisis de la cinta adhesi-- va.

El Tratamiento que se siguió para la Trichuriasis fue : 1) Mebendazol da\_ do oralmente, 100 mg dos veces al día por tres días consecutivos y una sola dosis de 300 mg. 2) Tiabendazol dado oralmente, 25 mg/kg dos veces al día durante 2 - -- días consecutivos y una sola dosis de 50 mg/kg.

El tratamiento para la enterobiasis fué llevado a cabo con Mebendazol y\_ Pamoato de Pirvinio y se administró como sigue : 1) Mebendazol, una sola dosis -- oral de 100 mg sin tener en cuenta el peso. 2) Pamoato de pirvinio, una sola dosis oral calculada sobre 5 mg/kg de peso.

Los resultados en trichuriasis fueron :

DOSIS	INFECCION	No. de Media de huevos				Curados	
		NIÑOS	ANTES	DESPUES	%	No.	%
Mebendazol 100 mg 2 veces al día, 3 días	Fuerte	14	35 500	2 500	93	9	64
	Moderado	14	14 000	500	96	11	79
	Ligero	7	2 000	300	85	4	67
Total		35	20 500	1 200	94	24	69
Mebendazol 300 mg una sola dosis	F	3	26 300	17 400	34	0	--
	M	3	9 800	7 800	20	0	--
	L	4	2 700	1 800	33	0	--
Total		10	11 900	8 300	30	0	--

(Cont.)

Tiabendazol 25 mg/kg 2 veces al día 3 días	Fuerte	3	67 300	35 000	48	0	--
	Moderado	5	13 000	6 700	48	0	--
	Ligero	10	2 600	2 400	8	0	--
Total		18	16 300	9 000	45	0	--
Tiabendazol 50 mg/kg en una sola dosis	F	1	22 400	20 000	--	0	--
	M	3	11 700	13 000	--	0	--
	L	4	3 000	5 500	--	0	--
Total		8	8 700	10 100	--	0	--

Por lo que se puede observar, que el Mebendazol en la dosis de 100 mg dos veces al día por 3 días consecutivos tiene una alta efectividad y en cambio el Tiabendazol tiene menos del 50% de cura.

En Enterobiasis los resultados fueron :

MEDICAMENTO	NO. NIÑOS	CURADOS	
		No.	%
Mebendazol 100 mg una dosis	74	71	96
Pamoato de Pirvinio 5mg/ kg en una dosis	19	17	90

En este caso se observa como ambas drogas son altamente efectivas en una sola dosis.<sup>28</sup>

El siguiente estudio se realizó en 4 hospitales de Costa Rica, Hospital General San Juan de Dios en San José y en la Sección pediátrica del Hospital Regional de Alajuela y Heredia cerca de San José.

Un total de 108 pacientes con infecciones severas y moderadas de Trichuriasis, Ascariasis y uncinariasis. 61 pacientes eran hombres y 47 mujeres, entre los 2 y 24 años.

103 tenían Trichiuris trichiura, 70% tenían Ascaris lumbricoides y 60% tenían Uncinariasis.

El Mebendazol se administró en tabletas de 100 mg: a) 200 mg una sola dosis, b) 300 mg una sola dosis, c) 100 mg 2 veces al día durante 2 días, d) 100 mg 2 veces al día durante 3 días e) 100 mg 2 veces al día durante 4 días.

Los resultados obtenidos fueron :

DOSIS	P	ANQUILOSTOMIASIS		ASCARIASIS			TRICHURIASIS		
		M	%	P	M	%	P	M	%
A	--	--	--	11	11.9	100.0	10	5.4	98.3
B	9	3.7	90.1	15	31.8	97.7	18	13.3	96.4
C	8	3.6	99.7	10	21.0	99.9	20	7.8	99.6
D	21	9.4	99.9	22	19.0	99.7	28	23.6	99.3
E	21	8.7	99.9	16	7.9	100.0	27	27.9	99.6

P = Pacientes

M = Medía de huevos antes del tratamiento ( en miles )

% = Porcentaje de reducción de huevos.

En esta evaluación del antihelmíntico, demuestra una marcada actividad en las tres infecciones mayores de nemátodos: Trichuriasis, ascariasis y anquilostomiasis.

miasis (uncinariasis).<sup>25</sup>

El presente estudio se llevó a cabo en las afueras de Nassau, Bahamas en el Hardecker Children's Clinic y el laboratorio asociado Agnes Hardecker Research.

Se examinaron a 107 niños (58 niñas y 49 niños) que estaban infestados con *Trichiuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides*. La edad de los niños era entre los 3 1/2 y 14 años.

A todos los niños se les administró tabletas de 100 mg de Mebendazol dos veces al día durante tres días consecutivos y no se siguió ninguna dieta en especial.

Los resultados del Mebendazol en Ascariasis fueron :

DAD ACIONES	No. DE PACIENTES		CURA %	MEDIA DE HUEVOS		
	PRETRATAMIENTO	POSTTRATAMIENTO		PRET.	POST.	%
	16	0	100	13 071	0	100
	19	0	100	16 680	0	100
	26	1	96	22 273	363	98
	12	0	100	30 154	0	100
	12	0	100	28 793	0	100
	3	0	100	18 532	0	100
	88	1	98.8	21 102	105	99.5

Eficacia del Mebendazol en Trichuriasis

	19	3	84	4 188	29	99
	25	7	72	7 908	76	99
	31	11	65	17 467	222	99
	16	3	81	7 396	833	87
	12	7	42	65 638	858	99
	4	3	25	50 814	2881	94
TOTAL	107	34	68.2	18 025	430	97.6

Comose puede observar el Mebendazol en este caso tiene efectividad -- contra Trichuriasis y Ascariasis teniendo buenos resultados y sin ningún efecto secundario.<sup>24</sup>

El presente estudio se llevó a cabo en la Universidad pediátrica de Lady Ridgeway Hospital, Colombo y Colombo North Hospital, Ragama.

Se realizaron análisis de conteo de huevos por gramo de heces y se escogieron 100 niños, con Trichuriasis, de los cuales 68 tenían más de 10 000 huevecillos por gramo de heces. 62 niños con Ascariasis, de los cuales 39 tenían más de 10 000 hpg. - 36 niños con Anquilostomiasis y trichuriasis, de estos 17 excedían de 10 000 hpg.

El Mebendazol se administró en tabletas de 100 mg dos veces al día durante 3 días, sin tomar en cuenta la edad.

Los resultados fueron: en el caso de Trichuriasis 70 de los 100 casos fueron curados. Se observó en este caso que los pacientes con una gran infección se le repitió el tratamiento 4 y 9 semanas después y fueron completamente curados.

De los 62 pacientes con infecciones asociadas fueron curados 60 (96.7 %) con una reducción de huevecillos mayor del 90%.

36 de los pacientes con anquilostomiasis (*Necator americanus*) fueron curados todos. (100 %).<sup>29</sup>

Porciento de Reducción de Huevecillos

TIPO DE INFECCION	MEDIA DE H. ANTES TRATAMIENTO	MEDIA DE H. DESPUES TRATAMIENTO	% REDUCCION
Trichuriasis	44 825	948	97.9
Ascariasis	26 010	427	98.4
Anquilostomiasis	8 317	0	100.0



Estudios clínicos realizados en Bélgica han demostrado que una de las helmintiasis más frecuentes en climas templados es la enterobiasis, los síntomas de esta es prurito en el ano e inquietud.<sup>30,31</sup>

Debido a esto se realizó un estudio para ver la eficacia del nuevo antihelmíntico que es el Mebendazol. Se estudiaron adultos y niños en diferentes grupos:

- Grupo A.- 145 adultos residentes de un hospital de rehabilitación crónica.
- Grupo B: 202 reclutas de la armada.
- Grupo C.- 391 niños internos de la escuela.
- Grupo D, E, F.- Niños internos de escuela, de 3 a 21 años de edad.

El Mebendazol fue administrado en cápsulas conteniendo 25, 50, 75 ó 100 mg. Además se administró Pamoato de pirvinio en jarabe y un placebo con la misma apariencia que el Mebendazol.

La presencia de *Enterobius vermicularis* fue determinada por identificación de los huevos en la piel anal y perianal sobre muestras de cintas adhesivas y obtenidas al microscopio. La incidencia de la infección no se relacionó ni con la edad o sexo de los pacientes. Los estudios fueron realizados con 950 personas (145 adultos y 805 niños).

Los resultados de la evaluación del Mebendazol en Enterobiasis son :

TRATAMIENTO	DOSIFICACION	No. DE PERSONAS	% CURA
<b>ADULTOS</b>			
Placebo	1 X 0	49	6
Mebendazol	1 X 100 mg	51	88
Mebendazol	1 X 200 mg	45	89
<b>NIÑOS</b>			
Placebo	1 X 0	172	13
Pamoato de Pirvinio	1 X 5 mg/kg	27	88
Mebendazol	1 X 25 mg	73	77
Mebendazol	1 X 50 mg	215	62
Mebendazol	1 X 75 mg	63	92
Mebendazol	1 X 100 mg	148	91
Mebendazol	1 X 200 mg	56	100
Mebendazol	2 X 100 mg	27	93
Mebendazol	3 X 100 mg	24	88

En los niños la velocidad de cura fue más alta a una sola dosis de 75 mg de Mebendazol. Dosis más altas o repetidas no aumentan substancialmente su cura. Por otro lado el efecto de la dosis no depende de la edad, peso o sexo de los niños. En adultos, 100 y 200 mg de Mebendazol son efectivos y equitativos. El porcentaje de curación a una dosis de 75 mg de Mebendazol fue de 92% y de 88% -- con 5 mg/kg de Pamoato de Pirvinio, pero este último tiene la desventaja de manchar la ropa de los niños, las heces y la ropa blanca.

Por lo tanto, el Mebendazol es altamente efectivo para erradicar la Ente

robiasis.<sup>19</sup>

El presente estudio se realizó en niños retardados mentales del Psychiatric Center't Honk. Se estudiaron 87 niños y 67 niñas entre 5 y 25 años, y de 13 a 72 kg de peso.

Todos los pacientes recibieron 100 mg de Mebendazol al empezar la prueba, además 2 semanas, 1, 2 y 3 meses después, y 19 pacientes 4 y 5 meses después de la primera toma.

La presencia de *E. vermicularis* fué realizada con cintas adhesivas de cefalofán en la piel anal y perianal y en la punta de los dedos antes del tratamiento y después de 1,3 y 6 meses.

Se encontró que en 94 (63%) de los 150 pacientes tenían *E. vermicularis* y de ellos 26 tenían huevecillos sobre sus dedos.

La primera examinación después de 1 mes, 8 pacientes no estaban presentes, y de los 142 presentes, no tenían huevecillos ni en la región anal, ni en los dedos, la curación fué del 100%.

Un segundo análisis se realizó 3 meses después se examinaron 148 pacientes y solo 3 niños tuvieron resultados positivos en la piel anal (98% de curación). Y el examen final 6 meses después, los 19 pacientes tratados con Mebendazol 4 y 5 meses después de la primera toma, estaban curados y los demás se mantuvieron igual.

Los exámenes de la punta de los dedos se realizaron para ver si esto produce un esparcimiento de huevecillos que provoca nuevamente la incidencia de la

### Enterobiasis.

Los resultados del 100% confirma la eficacia del Mebendazol. <sup>32</sup>

El presente estudio se realizó en el Holy Spirit Hospital, en Andheri, -- Bombay, ya que se vió que la trichuriasis es una infestación muy común en algunas -- partes del mundo, sobre todo en países de clima caliente y húmedo, como India, -- Taiwan, Indonesia, Puerto Rico, Sur América.

Se escogieron 59 niños con trichuriasis, 41 niños y 18 niñas, entre 3 y -- 42 años de edad. 29 niños tenían asociada Ascariasis y 4 tenían ascariasis y anqui -- lostomiasis..

De los 59 niños, 13 no tenían síntomas, pero 46 tenían síntomas asocia-- dos como :

Diarrea recurrente 27 niños, dolor abdominal 16 niños, sangre y moco en -- la evacuación 23 niños, prolapso del recto 2 niños y anemia 16.

Estos síntomas desaparecieron con el tratamiento.

Los resultados con las diferentes dosis fueron :

DOSIS	No. DE PACIENTES	No. DE CURADOS	%
25 mg/2 veces X 4 días	4	3	75
50 mg/2 veces X 4 días	31	25	80.6
75 mg/2 veces X 4 días	7	6	85.7
100 mg/2 veces X 4 días	13	13	100
200 mg/2 veces X 4 días	4	4	100

Por lo que se observa, el Mebendazol es 100% efectivo a dosis de 100 -- mg 2 veces al día durante 4 días y 200 mg. Los que tenían helmintiasis asociadas también fueron curados.<sup>33</sup>

Para este estudio se seleccionaron 19 pacientes de Ciudad Madero, - - - Tamps., con más de 5 000 huevecillos por gramo de heces, 10 hombres y 9 mujeres, de 2 a 11 años de edad. Se les administró Mebendazol en tabletas de 100 mg dos veces al día por 3 días consecutivos.

Los resultados obtenidos fueron :

CASO	HUEVECILLOS/G PRETRATAMIENTO	HUEVECILLOS/G VIGILANCIA	DISMINUCION %
1	45 600	0	100
2	42 800	200	99.5
3	17 800	600	97
4	17 200	0	100
5	8 400	0	100
6	8 000	0	100
7	53 600	30 800	43
8	152 600	36 800	76
9	44 000	7 600	82.8
10	5 000	0	100
11	5 800	0	100
12	21 400	12 000	44
13	9 200	0	100
14	30 000	2 700	91
15	51 600	7 200	86.1
16	64 000	3 000	95.4
17	99 800	17 000	83
18	152 000	24 000	84.3
19	10 000	0	100

Como se observa, en el cuadro anterior, hubo un mínimo de 43% y un má

ximo de 100%, el promedio fue de 88%. Uno de los dos únicos casos en que la disminución de los huevecillos fue inferior al 50% corresponde a un niño que ingirió — solamente 2 tabletas del Producto.<sup>27</sup>

Debido a que uno de los grandes problemas de Carolina del Sur es la Trichuriasis, se seleccionó este lugar para el estudio. Se escogieron 115 pacientes — mentalmente incapacitados, 61 hombres y 54 mujeres, entre 8 y 37 años. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la edad, sexo y grado de infección. El grado de infección se hizo por conteo de los huevecillos por la técnica de Mc Master : ligera, menos de 10 000 hpg; Moderada, de 10 000 a 30 000 hpg y más de 30 000 — hpg, Fuerte.

GRUPO	DOSIFICACION	No. PACIENTES TOTAL (H/M)	MEDIA HGH
A	placebo X 4	29 (15/14)	6 950
B	100 mg X 2, 2 días	30 (17/13)	8 540
C	100 mg X 2, 3 días	29 (16/13)	8 888
D	100 mg X 2, 4 días	27 (13/14)	10 470

Para ver los resultados se colectaron las evacuaciones 14 y 42 días — después del tratamiento y se demuestra en las siguientes tablas :

GRUPO	PRETRATAMIENTO			POSTTRATAMIENTO									
				DIA 14				DIA 42					
	L	M	F	L	M	F	% CURA	RED %	L	M	F	CURA %	RED %
A	23	4	2	27	2	0	0/0	51.9	27	2	0	0/0	53.4
B	22	4	4	16	0	0	14/46.7	93.8	14	0	0	16/53.5	94.9
C	23	3	3	11	0	0	18/62.1	94.4	10	0	0	18/64.3	87.3
D	21	4	2	9	0	0	17/65.4	93.2	9	0	0	18/66.7	96.1

Los resultados indican que el Mebendazol tiene una eficacia relativamente alta en el tratamiento de Trichuriasis.<sup>12</sup>

Estudios en Zaire con 479 niños negros de 4 a 14 años, con dosis de 600- a 800 mg divididas en 3 y 4 días, produce 96.2% de curación en 185 casos de Trichuriasis, 99.2% de curación en 120 casos de ascariasis y 79.9% de curación en 154 casos de anquilostomiasis.<sup>34</sup>

Un estudio similar en Brasil y la India, con dosis de 100 y 200 mg dos veces al día 4 días consecutivos, indican un gran rango de cura en Trichuriasis (85-99%) con una reducción de huevecillos del 99%.<sup>35,36</sup>

#### 10.- ESTUDIOS CLINICOS EN OTROS HELMINTOS EN ANIMALES.

A) Actividad del Mebendazol sobre Syphacia muris en ratas.

DOSIS DE MEBENDAZOL mg/kg	No. DE RATAS	No. DE LOMBRICES EXPELIDAS	No. DE LOMBRICES EN AUTOPSIA	EFICACIA
0.16	2	155	113	33 %
0.31	6	183	194	49 %
0.63	6	80	15	84 %
1.25	6	162	5	97 %

B) Actividad del Mebendazol sobre *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris* y *Uncinaria* -  
en Perros.

Se utilizaron perros adultos, cuyo peso era entre 4.5 y 18 kg, se les administró el mebendazol a una sola dosis y dosis repetidas.

A una sola Dosis

ESPECIES	DOSIS ORAL MG/KG	No. DE ANIMALES	No. DE LOMBRICES EXPELIDAS	No. LOM. EN AUTOPSIA	%
Toxocara	2.5	3	8	<u>6</u>	57
	10	10	227	28	89
Toxascaris	2.5	3	203	18	92
	10	3	67	0	100
	40	4	188	0	100
Trichuris	40	1	16	168	9
Uncinaria	5	1	31	310	9



## A Dosis repetidas.

ESPECIES	DOSIS mg/kg	TIEMPO ENTRE LAS DOSIS	No. de ANIMALES	No. LOM. EXPELIDAS	No. LOM. AUTOPSIA	%
Toxocara	2 x 10	10 hr	3	5	0	100
	2 x 40	12 hr	7	178	5	97
	3 x 40	24 hr	5	81	1	99
Toxoascaris	2 x 10	10 hr	3	29	0	100
	2 x 40	12 hr	3	19	0	100
Trichuris	5 x 200	12 hr	1	5	0	100
Uncinaria	2 x 10	10 hr	2	4	2	67
	3 x 40	24 hr	2	6	0	100

C) Actividad del Mebendazol sobre Ascaris, Oesophagotomun y Trichuris en Puer-  
cos.

ESPECIES	DOSIS mg/kg	No. de Animales	No. LOMBRICES EXPELIDAS	No. LOMBRICES AUTOPSIA	EFICACIA
Ascaris suum	1.25	1	1	0	100 %
	2.5	3	3	0	100 %
	5	1	1	0	100 %
	10	8	21	0	100 %
Oesophagos- tomun	0.63	4	5 871	5 257	53 %
	1.25	3	3 384	57	98 %
	2.5	6	2 372	0	100 %
	5	5	6 053	0	100 %
	10	3	2 673	0	100 %
Trichuris	0.63	1	0	36	0 %
	2.5	1	0	2	0 %
	5	1	5	0	100 %
	10	1	15	0	100 %

D) Actividad del Mebendazol sobre *Oxyuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Parascaris* y *Triodontophorus* en Caballos.

Los caballos utilizados fueron caballos adultos de pura sangre, mestizos, potros, adultos pesados y ponies adultos.

Eficacia del Mebendazol a varias dosis.

ESPECIES	No. DE ANIMALES	TOTAL ACUMULADOS HPG		% REDUCCION HPG
		ANTES	DESPUES 2 DIAS	
		2.5 mg/kg		
<i>Trichonema</i> spp	52	31 700	650	98
<i>Strongylos</i> spp	40	5 950	150	97
<i>Parascaris</i> equor	6	2 450	0	100
<i>Triodontophorus</i>	2	150	0	100
5.0 mg/hg				
<i>Trichonema</i> spp	50	39 700	0	100
<i>Strongylos</i> spp	37	11 150	0	100
<i>Parascaris</i> equor	4	300	0	100
<i>Triodontophorus</i>	1	50	0	100
10.0 mg/kg				
<i>Trichonema</i> spp	36	26 150	0	100
<i>Strongylos</i> spp	27	4 800	0	100
<i>Parascaris</i> equor	1	50	0	100
<i>Triodontophorus</i>	4	400	0	100

En las tablas anteriores se puede observar como el Mebendazol tiene tam-

bién una gran eficacia sobre especies de helmintos en animales.<sup>37</sup>

## V.- ASPECTOS ANALITICOS.

### 1.- DETERMINACIONES USUALES DE QUE CONSTAN LAS MONOGRAFIAS PARA EL CONTROL DE CALIDAD.

- 1.- Nomenclatura.
- 2.- Fórmula estructural y fórmula condensada.
- 3.- Peso molecular.
- 4.- Definición oficial.
- 5.- Rúbrica de pureza.
- 6.- Descripción oficial.
- 7.- Solubilidad.
- 8.- Pruebas para la identidad y la pureza.
- 9.- Ensaye.
- 10.- Empaque y almacenamiento.
- 11.- Categoría.
- 12.- Dosis Usual.

### 2.- CONSIDERACIONES SOBRE EL FUNDAMENTO DE LAS DIVERSAS DETERMINACIONES.

Conviene aquí hacer algunas consideraciones de carácter general sobre –

el concepto y la finalidad de las farmacopeas y sobre el tipo de ensayos que se utilizan para comprobar la calidad de los fármacos que describen.

Aunque la palabra farmacopea significa, si atendemos a sus raíces griegas, "hacer medicinas" (pharmakon : medicina y "poieo" : hacer), la aceptación moderna de este término, se refiere a una publicación que contiene una lista de fármacos y preparaciones medicinales con descripciones, ensayos y en ocasiones inclusive con fórmulas e indicaciones para prepararlas, y que ha sido seleccionada por alguna autoridad competente. Todas las naciones civilizadas reconocen la necesidad de legalizar estandares para definir el carácter, establecer la pureza y regular la potencia o concentración de las sustancias que se emplean en la elaboración de las medicinas. Así pues el objetivo básico de las farmacopeas es establecer uniformidad en la calidad, pureza y potencia de los productos medicinales.

Casi todas las farmacopeas (la nuestra incluida) distinguen una sección que está destinada a las descripciones y ensayos de las sustancias oficiales en forma de monografías arregladas alfabéticamente. A su vez cada monografía está ordenada siguiendo una secuencia definida de manera que la información que presenta se ajusta a un patrón uniforme. Sin embargo es pertinente aclarar que no todas las monografías tienen la misma clase de información. Es obvio que esta depende de la estructura química de la sustancia y de su origen principalmente.

El contenido de la monografía hace mención de algunos de los siguientes puntos :

### 1.- Nomenclatura.-

Se suele indicar primeramente el nombre correspondiente a la denominación común internacional, DCI, seguido en ocasiones de otras denominaciones oficiales, del nombre en latín, frecuentemente en forma abreviada, del nombre genérico o botánico que generalmente se inspira en el nombre latino, así como de otros sinónimos reconocidos.

Deben tomarse medidas para perfeccionar un sistema de nomenclatura farmacopeica que sea al mismo tiempo breve, simple, expresivo, distinto y conveniente,

### 2.- Fórmula estructural y fórmula condensada.-

### 3.- Peso molecular.-

### 4.- Definición oficial.-

Es indispensable con objeto de que no queden dudas sobre el exacto significado del nombre oficial o de cualquier otro nombre mediante el cual se conoce una sustancia oficial, es necesario establecer explícitamente que clase o variedad de sustancia debe usarse; por ejemplo: la Accia es un "exudado gomoso y seco proveniente de tallos y ramas de la acacia senegal".

### 5.- Rúbrica de pureza.-

Es costumbre establecer en términos de porcentaje la cantidad de sustancia pura que debe estar presente.

Aunque a primera vista los quimioterápicos deberían contener siempre el

100 por ciento del producto puro, la experiencia práctica muestra que la pureza absoluta no es obtenible y que se admite la presencia de pequeñas cantidades de impurezas que no afecten el valor del medicamento.

#### 6.- Descripción oficial.

Consiste usualmente en el establecimiento conciso de sus características físicas, tales como color, estructura cristalina, olor, sabor y el resultado de su exposición al aire, para poder conocer si pierden o ganan humedad y si son estables en este sentido. La reacción al tornasol o a otros indicadores también se indica.

#### 7.- Solubilidad.

La solubilidad en agua o en otros solventes se verifica a la temperatura indicada y el grado de solubilidad se expresa usando la terminología previamente convenida relacionando las partes de solvente con las de soluto empleadas, y según la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, una substancia poco soluble" requiere de 30 a 100 partes de solvente por una de soluto. La determinación de la solubilidad está relacionada con la estructura química del compuesto, lo cual permite descubrir en algunas ocasiones bien sea adulteraciones o alteraciones del mismo.

#### 8.- Pruebas para la identidad y la pureza.

En la U.S.P. las pruebas que se establecen para la identidad de una substancia química, así como aquellas que aseguran el grado de pureza requerido se listan bajo encabezados apropiados.

Las pruebas de identidad son muy variadas e incluyen la identificación de grupos funcionales mediante reacciones químicas específicas o bien establecen sus características espectroscópicas en las regiones del ultravioleta o el infrarrojo. También son útiles las determinaciones de los valores  $R_f$  en la técnica de cromatografía.

La temperatura de fusión aporta información importante con respecto a la identidad y a la pureza de las sustancias. Debe informarse en cada caso el método que deberá emplearse para su determinación, pues dependerán de si los puntos de fusión son muy elevados (300 - 500°C), o de si existe una descomposición definida o una transición de un estado cristalino a otro. Generalmente se obtienen puntos de fusión más bajos para sustancias mezclas o con impurezas.

En ocasiones es necesario recurrir también a la obtención de los puntos de congelación y de ebullición que se ven alterados si están presentes sustancias solubles y extrañas que puedan alterar las presiones de vapor y por consecuencia las propiedades coligativas.

No se debe pasar por alto determinaciones como las cenizas o el residuo de ignición que muestran la presencia de impurezas inorgánicas no volátiles y que pueden afectar grandemente un compuesto dado.

Los metales pesados y en algunos específicos como el Arsénico y el plomo deben determinarse, y estos por afectar a la salud deben por tanto mantenerse en proporciones suficientemente bajas y atóxicas.

Una de las impurezas más frecuentes es la presencia de agua o de disol-



ventes solvatados que son fácilmente determinados por la pérdida al secado o mediante reacciones específicas (Karl-Fischer).

Densidad específica, a menudo puede usarse la densidad específica de un líquido para excluir ciertos compuestos de una lista de posibilidades. La densidad varía tanto con la composición como con la estructura del compuesto. Si en los hidrocarburos que son más ligeros que el agua se asciende en una determinada serie homóloga, aumenta la densidad específica de sus miembros, pero el incremento por radical metileno disminuye gradualmente. La posición que ocupa un enlace no saturado también influye en la densidad, desplazando el enlace doble hacia la parte media de la molécula produciendo un aumento en la densidad específica. La sustitución de un átomo por otro de mayor peso atómico ordinariamente aumenta la densidad y lo mismo la introducción de grupos funcionales que contienen oxígeno.

Índice de Refracción de los líquidos. El valor del índice de refracción es útil también (como la determinación de la densidad) para excluir determinados compuestos entre los probables durante la identificación de una substancia conocida, como la substancia debe ser pura es aconsejable determinar esta constante física sobre una parte del destilado empleado para la determinación del punto de ebullición.

Rotación específica. Se determina solo si el compuesto contiene las características para las substancias ópticamente activas. Deberá tomarse en cuenta que la rotación específica es bastante sensible a la naturaleza del disolvente y, en determinados casos aún hasta la concentración de la substancia que se examina. La

longitud de onda de la luz usada en la medición puede, también afectar tanto la -- magnitud como el signo de la rotación.

Las pruebas de pureza se realizan pues para poner de manifiesto si estas \_ son o no permisibles y en este último caso si se ajustan a las concentraciones admitti\_ das en cada caso. Concentraciones mayores a las permitidas indican obviamente - un proceso defectuoso de purificación. La importancia de la presencia de impure-- zas depende principalmente de la medida en que pueden afectar la acción terapéuti\_ ca, la estabilidad del producto, la toxicidad o bien si invalidan al producto para -- usarse por una determinada vía de administración.

#### 9.- Ensayo.-

Las farmacopeas deben proveer procedimientos para el ensayo de la ma-- yor parte de la sustancias medicinales tanto de origen animal o vegetal como sinté\_ tico y mineral, así como de preparados medicinales, para fijar sus valores y límites -- de aceptación. Este trabajo requiere de la pericia, conocimientos y experiencia -- de profesionales competentes, y cada proceso requiere de un cuidadoso estudio.

La valoración de un fármaco se lleva a cabo en una forma ideal en la - - parte de la molécula responsable de la actividad farmacológica, siendo adecuado en algunos casos determinar solo un elemento de su estructura o bien salificando algún\_ ión presente. El método de valoración que debe elegirse debe ser aquel que sea -- sencillo, preciso, reproducible, rápido y económico.

Los métodos usados para el ensayo son de muy diversos tipos y pueden ser \_

ensayos químicos volumétricos o gravimétricos y más comunmente espectrofotométricos, fluorométricos, cromatográficos, biológicos y otros.

#### 10.- Empaque y almacenamiento.-

Las farmacopeas suelen describir el método más adecuado para el empaque y almacenamiento de las sustancias con el fin de prevenir o retardar su deterioración. Las influencias que causan el deterioro tales como humedad, luz, calor, deben advertirse para tomar las medidas adecuadas.

#### 11.- Categoría.-

Aquí se establece de una manera clara, breve y concisa el uso o la acción farmacológica principal.

#### 12.- Dosis usual.-

Deben establecerse la dosis usual para adultos en 24 horas y el rango en el que la dosis puede fluctuar sin perjudicar la salud ni aminorar su acción.

### 3.- POSIBLES METODOS DE VALORACION.

De acuerdo a la fórmula estructural del Mebendazol se escogieron varios métodos de valoración.

- A) Volumétrico
- B) Potenciométrico
- C) Valoración del Nitrógeno total
- D) Espectrofotométrico de Ultravioleta.

ensayos químicos volumétricos o gravimétricos y más comunmente espectrofotométricos, fluorométricos, cromatográficos, biológicos y otros.

#### 10.- Empaque y almacenamiento.-

Las farmacopeas suelen describir el método más adecuado para el empaque y almacenamiento de las sustancias con el fin de prevenir o retardar su deterioración. Las influencias que causan el deterioro tales como humedad, luz, calor, deben advertirse para tomar las medidas adecuadas.

#### 11.- Categoría.-

Aquí se establece de una manera clara, breve y concisa el uso o la acción farmacológica principal.

#### 12.- Dosis usual.-

Deben establecerse la dosis usual para adultos en 24 horas y el rango en el que la dosis puede fluctuar sin perjudicar la salud ni aminorar su acción.

### 3.- POSIBLES METODOS DE VALORACION.

De acuerdo a la fórmula estructural del Mebendazol se escogieron varios métodos de valoración.

- A) Volumétrico
- B) Potenciométrico
- C) Valoración del Nitrógeno total
- D) Espectrofotométrico de Ultravioleta.

## E) Espectrofotométrico de Infrarrojo.

Se efectuaron 10 determinaciones con cada método y se utilizaron materias primas de diferente procedencia.

Clave	Procedencia	Lote
M-1	Ethachem S. A.	P - 974
M-2	Ethachem S. A.	P - 1074
M-3	Janssen Pharmaceutical de Bélgica	S/L
M-4	Harris Pharmaceuticals Limited	P - 674

Para la valoración espectrofotométrica se utilizó una materia prima estandarizada.

## A) Método Volumétrico.-

Esté método es una titulación en medio no acuoso y su fundamento se basa en que tanto las bases como los ácidos débiles, no es posible titularlos en medio acuoso debido al carácter anfóterico del agua.

El equilibrio ácido-base es una competencia entre dos bases y un protón, una de las bases es el agua, si la otra base es relativamente débil no habrá efectiva competencia con el solvente por el protón, por lo tanto no será titulable. Así ni sustancias débilmente ácidas ni débilmente básicas pueden ser fácilmente tituladas en solución acuosa por el efecto del solvente que actúa como competidor ácido o base débil. La titulación solo puede hacerse reemplazando el solvente; si el so

luto es un compuesto débilmente básico se debe usar un solvente relativamente no básico, así el efecto indeseable de competencia es eliminado efectivamente o al menos reducido.

Para los solutos débilmente ácidos, se deberán usar solventes que no tengan propiedades ácidas.

El Mebendazol es una base débil por lo cual esté método es aplicable.

La valoración se efectúa como sigue :

Disolver aproximadamente 300 mg de Mebendazol, previamente secado - 1 hora a 105°C, en 50 ml de una mezcla de ácido acético : dicloroetano 1:1 - - - (v/v), calentando ligeramente hasta disolución completa. Enfriar a temperatura ambiente. Agregar 5 ml de anhídrido acético y 3 gotas de verde de malaquita S.I. y titular con ácido perclórico 0.1 N. Se considera el punto de equivalencia el vi\_ re de verde a amarillo. Hacer un blanco y titularlo, haciendo la corrección necesaria.

Cada ml. de ácido perclórico 0.1 N equivale a 29.53 mg de Mebenda-- zol.

Cálculos :

$$\% = \frac{(V - V_0) \times N \times \text{meq} \times 100}{\text{PM}}$$

V = Volumen en ml. gastados por la muestra

V<sub>0</sub> = Volumen en ml. gastados por el blanco.

N = Normalidad del ácido perclórico 0.1 N.

meq = miliequivalente (29.53 mg)

PM = peso de la muestra expresado en mg.

#### B.- Método Potenciométrico.-

Este método al igual que el anterior es una titulación en medio no acuoso. Su fundamento es el mismo que el anterior, pero se utiliza el potenciómetro -- con electrodos de vidrio-calomel para detectar el punto final, ya que en algunas -- ocasiones el indicador visual nos puede dar error en el cambio de color.

La valoración se efectúa como sigue :

Pesar exactamente 100 mg de Mebendazol, previamente secado y disol-- verlos en 50 ml de ácido acético glacial, calentar ligeramente hasta completa diso-- lución, enfriar y titular con ácido perclórico 0.1 N, usando una microbureta. Pa-- ra determinar el punto de equivalencia se utiliza un potenciómetro con electrodos - de vidrio-calomel.

Cada ml de ácido perclórico 0.1 N equivale a 29.53 mg de Mebendazol.

Cálculos :

Los cálculos se hicieron por el método de la segunda derivada.

$$\begin{array}{cccc} V & E & \Delta E/\Delta V & \Delta^2 E/\Delta V^2 \\ (ml) & (mv) & (mv/ml) & (mv/ml^2) \end{array}$$

Después de haber sacado el volumen correspondiente al punto de equiva-- lencia, se aplica la siguiente fórmula para sacar la pureza :

$$\% = \frac{V \times meq \times 100}{PM}$$

### C.- Valoración del Nitrógeno total.-

Este método está basado en la digestión del compuesto en ácido sulfúrico, cada átomo de nitrógeno en la molécula original produce una molécula de amoníaco.

La digestión es seguida por la neutralización del ácido con hidróxido de sodio, y el amoníaco libre es removido de la mezcla por destilación. El destilado es recibido en una solución de ácido bórico, y el amoníaco es fijado en la solución como borato de amonio, el cual puede ser titulado directamente como una base con algún ácido estandarizado.

La valoración se efectúa como sigue :

Pesar exactamente 100 mg de Mebendazol, pasarlos a un matraz de Kjeldhal de 800 ml, añadir 10 g de sulfato de potasio, 0.5 g de sulfato de cobre y 20 ml de ácido sulfúrico, calentar en una parrilla con una posición aproximada de 45° y bajo campana. Calentar primero suavemente y luego a ebullición. Una vez que toda la materia orgánica ha sido destruída continuar calentando 1 hr. Se deja enfriar y se agregan poco a poco con precaución 100 ml de Hidróxido de sodio al 40% y unas granallas de zinc. Se conecta al aparato destilador y el líquido que se destila se recoge en 50 ml de una solución de ácido bórico al 4% con 5 gotas de rojo de metilo azul de metileno S. I.

Cuando se han destilado las 2/3 partes del volumen, se suspende el calentamiento sacando el tubo colector del seno de la solución.

El destilado se titula con una solución de ácido sulfúrico 0.1 N.



Cada ml de ácido sulfúrico 0.1 N equivale a 1.401 mg de nitrógeno.

El contenido de nitrógeno del Mebendazol es de 14.231 %.

Este es un método indirecto de valoración que determina el contenido de nitrógeno en la muestra. Este método no es recomendable usarlo como método de valoración, sino como índice del contenido de nitrógeno.

#### D.- Método espectrofotométrico al Ultravioleta.

Este método se fundamenta en que cuando una radiación monocromática pasa a través de una celdilla que contiene una solución de una sustancia absorbente; los efectos producidos son reflexión en las paredes de la celdilla, absorción por el soluto y transmisión de la radiación no absorbida. Lambert estudió la relación entre la luz incidente y la transmitida y encontró que el ritmo de disminución de la intensidad de la luz con el espesor del medio era proporcional a la intensidad de la luz incidente.

Beer estudiando el efecto de la concentración de la sustancia en la absorción, encontró que la absorción es proporcional al número de moléculas absorbentes en la trayectoria de la luz.

Las leyes de Lambert y Beer se pueden combinar y expresar matemáticamente usando una celdilla de espesor unitario de la siguiente manera :

$$\text{Log } \frac{I_0}{I_t} = KcT$$

$I_0$  = Luz incidente,  $I_t$  = luz transmitida;  $K$  = constante;  $c$  = constante

$T$  = espesor.

La ley de Lambert siempre se obedece pero la Ley de Beer debe confirmarse en cada caso.

El estudio de las últimas farmacopeas revela la importancia del espectro de absorción en las evaluaciones de sustancias medicinales tanto cualitativas como cuantitativas, lo que refleja las tendencias generales en el análisis. Las características de la absorción de la luz de varios compuestos medicinales pueden servir - también como pruebas de identidad.

Una vez que se conocen las características de absorción de la luz de una sustancia en la que la validez de la ley de Beer se ha confirmado, puesta la sustancia en solución con un solvente adecuado junto con la medida de absorción, es todo lo que se necesita para los fines analíticos que ha menester.

$$\log \frac{I_0}{I_t} = \text{absorbancia} = KcT = \text{Extinción molecular.}$$

El Mebendazol que es un compuesto aromático tiene un máximo de absorción a 234 nm; usando como solvente una mezcla de metanol-ácido clorhídrico 1 N (9:1), comparándose las lecturas con una materia prima estandarizada.

El método se lleva a cabo como sigue :

Se prepara el solvente para la determinación adicionando 100 ml de ácido clorhídrico 1N a alcohol metílico para obtener un volumen de 1000 ml.

Se pesan exactamente 85 mg de Mebendazol previamente secado a 105° durante 1 hora, se transfieren a un matraz volumétrico de 100 ml, se agregan 50 ml del solvente y se calienta en baño de vapor hasta su disolución completa, se enfría-

y se afora a 100 ml. De esta solución se toman 10 ml, y se llevan a un matraz volumétrico de 100 ml, se afora con el solvente. De esta solución se toman 5 ml, llevándose a un matraz volumétrico de 100 ml y se afora.

De la misma manera se prepara la solución patrón con la materia prima estandarizada, teniendo una concentración final aproximada de 4.265 mcg/ml.

Teniendo las dos soluciones, patrón y muestra, se determina la absorbancia de ellas a una longitud de onda de 234 nm con un espectrofotómetro adecuado, usando como blanco el solvente metanol-ácido clorhídrico 1 N.

Cálculos :

$$\frac{A_m}{A_p} \times \frac{P_p}{P_m} \times 100 = \%$$

$A_m$  = Absorbancia muestra;  $A_p$  = Absorbancia patrón;  $P_p$  = Peso del patrón expresado en mg.;  $P_m$  = Peso de la muestra expresado en mg.

E.- Método espectrofotométrico al Infrarrojo.

La absorción de la radiación en la región del infrarrojo es el resultado de la excitación de la molécula, ésta, está formada por átomos que a modo de resortes están en movimiento continuo, (moléculas iguales están sujetas a vibraciones iguales). Cuando la molécula absorbe energía, aumenta su vibración normal. Los cambios de energía en la molécula resultan en realidad de distintos tipos de movimientos, además del movimiento vibracional existen movimientos rotacionales y translacionales. Las energías de todos estos movimientos son cuantizadas y poseen cier

tos valores discretos. Estos valores son de diversa magnitud (varían entre  $10^{-11}$  erg y  $10^{-28}$  erg). Es posible calcular las longitudes de onda del espectro resultante de los cambios de energía mediante la ley de Planck.

En la región infrarroja del espectro electromagnético que corresponde a longitudes de onda que van desde 0.8 micras hasta 400 micras, operan energías del orden de  $5.0 \times 10^{-1}$  electrón volts (infrarrojo cercano),  $5.0 \times 10^{-12}$  electrón volts (infrarrojo) y  $5.0 \times 10^{-3}$  electrón volts (infrarrojo lejano) producidas principalmente por vibraciones y rotaciones moleculares. La frecuencia es directamente proporcional a la energía radiante, mientras más pequeña sea la longitud de onda, mayor será la energía absorbida.

En la región correspondiente al infrarrojo cercano, las bandas espectrales resultan de cambios vibracionales, siendo asociada cada línea a una fina estructura de líneas originadas de cambios rotacionales. En la región del infrarrojo lejano solamente ocurren cambios rotacionales que proveen valiosa información concerniente a la dimensión de las moléculas. Enlaces simples de moléculas orgánicas de átomos iguales como C-C, muestran absorción solamente en la región infrarroja, mientras que grupos de enlaces dobles o triples y algunos sencillos como el C-Cl absorben tanto en la región infrarroja, como en el visible y ultravioleta.

La mayor parte de los espectrofotómetros infrarrojos comerciales tienen rangos de 2 a 15 micrones. Es dentro de esta última región que aparecen las más importantes bandas de absorción de las moléculas orgánicas.

Los espectrofotómetros registran las longitudes de onda a las que se absor-

vieron las energías vibracionales características de un compuesto dado. El campo de acción más ampliamente usado del I.R. es pues en la identificación de la estructura de la molécula de los compuestos orgánicos.

La identificación se puede efectuar con muestras en estado sólido, líquido o gaseoso. Por regla general las sustancias por analizar en el I.R. deben ser puras, pues de otra manera la absorción registrada en el espectrograma es una mezcla de componentes. Solo el analista experimentado puede reconocer las absorciones debidas a las impurezas. Para la rápida identificación de compuestos orgánicos hay disponibles espectrogramas patrones de muchos compuestos para su comparación.

Las muestras sólidas se pueden disolver en tetracloruro de carbono o disulfuro de carbono o bien mezclarlas en forma micronizada con KBr de alta impureza y comprimiendo la mezcla a alta presión para formar un cristal adecuado.

Si la muestra sigue la ley de Beer es posible hacer también determinaciones cuantitativas siempre y cuando se separe suficientemente el componente por analizar de la mezcla.

En este caso el análisis cuantitativo al I.R. no pudo ser llevado a cabo debido a la falta de un equipo adecuado.

#### 4.- DETERMINACION DEL COEFICIENTE DE VARIACION Y DEL ERROR DE LA TECNICA DE CADA UNO DE LOS METODOS DE VALORACION.

De acuerdo a lo especificado en los métodos de valoración, se llevaron a cabo solo tres de estos, ya que como se explicó en el método de valoración del Ni-

trógeno total no es específico para obtener la pureza, sino como un dato adicional - simplemente, y en el método espectrofotométrico al Infrarrojo no se tenía un equipo adecuado.

Por lo tanto de los otros métodos se realizaron 10 determinaciones con cada materia prima, sacándose los datos estadísticos de cada uno, estos datos son los siguientes : media, desviación estandar, coeficiente de variación, error estandar y valor real. Se obtienen de la manera siguiente :

$$\text{Media} = \bar{X} = \frac{\sum x}{n}$$

$n = 10$  determinaciones realizadas.

$$\text{Desviación estandar} = \sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$n - 1 = 10 - 1 = 9$  grados de libertad

$$\text{Coeficiente de variación} = C_v = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100$$

$$\text{Error estandar} = E = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n (n - 1)}}$$

$$\text{Valor real} = V_r = \bar{x} \pm E t.$$

$t = 3.25$  con 0.01 % de Probabilidad.

En los tres métodos realizados se aplicaron cada una de las ecuaciones -- anteriores para poder encontrar el método más adecuado en la valoración del Meben dazol.

La tabla No. 1 nos demuestra los valores obtenidos en el método volumé

trico.

La tabla No. 2 nos demuestra los valores obtenidos en el método potenciométrico.

La tabla No. 3 nos demuestra los valores obtenidos en el método espectrofotométrico.

TABLA No. 1

METODO VOLUMETRICO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Sigma X$	$\bar{X}$	$S$	$C_v$	E	$V_R$
M-1	98.04	97.97	98.35	98.54	98.10	98.00	97.95	97.87	98.66	98.10	981.58	98.15	0.267	0.272	0.084	98.15+0.27 98.42-97.87
M-2	99.87	99.69	99.08	98.74	99.55	99.64	99.24	98.60	99.00	99.52	992.93	99.29	0.427	0.430	0.138	99.29+0.45 99.74-98.84
M-3	100.79	100.25	99.76	99.84	100.02	99.49	100.98	99.99	99.76	100.25	1001.13	100.11	0.469	0.468	0.148	100.11+0.48 100.59-99.63
M-4	99.86	99.56	99.75	100.24	99.25	100.31	99.29	99.98	100.02	99.01	997.27	99.72	0.438	0.439	0.138	99.72+0.45 100.17-99.27



TABLA No. 2

METODO POTENCIOMETRICO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\sum X$	$\bar{X}$	$S$	$C_v$	E	$V_R$
M-1	97.91	98.63	98.96	98.25	97.58	97.83	98.25	99.04	97.60	98.25	982.30	98.23	0.520	0.529	0.164	$98.23 \pm 0.53$ $98.76 - \bar{97.70}$
M-2	99.83	100.83	99.28	99.25	97.74	99.98	98.81	99.20	99.83	99.00	993.75	99.37	0.822	0.827	0.259	$99.37 \pm 0.84$ $100.21 - \bar{98.53}$
M-3	99.50	100.52	100.98	100.86	100.40	99.59	100.76	99.98	99.16	101.40	1003.15	100.31	0.730	0.728	0.230	$100.31 \pm 0.75$ $100.06 - \bar{99.56}$
M-4	98.86	99.29	99.63	100.25	99.89	100.10	99.56	99.17	100.00	99.86	996.61	99.66	0.444	0.446	0.140	$99.66 \pm 0.45$ $100.11 - \bar{99.21}$

TABLA No. 3

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\Sigma X$	$\bar{X}$	$S$	$C_v$	E	$V_R$
M-1	98.92	98.35	97.76	98.25	97.50	98.74	97.23	97.90	98.20	98.00	980.85	98.08	0.522	0.532	0.165	98.08 + 0.53 98.61 - 97.55
M-2	99.80	99.29	98.49	99.40	99.43	98.88	98.44	99.22	98.92	99.69	991.56	99.15	0.453	0.457	0.143	99.15 + 0.46 99.61 - 98.68
M-3	99.34	100.25	99.85	99.36	100.50	100.35	100.85	100.76	100.12	100.45	1001.83	100.18	0.525	0.524	0.166	100.18 + 0.54 100.72 - 99.64
M-4	99.76	99.20	99.66	99.63	98.93	98.97	98.35	99.98	99.56	98.76	992.75	99.27	0.527	0.526	0.165	99.27 + 0.53 99.80 - 98.74



DOMINGO

5.- SELECCION DE LA TECNICA DE VALORACION QUE REUNA MAYOR NUMERO DE VENTAJAS.

Como puede observarse en los datos estadísticos de las tablas anteriores, la variación entre los valores de los errores de cada uno de los métodos es muy pequeña, casi insignificante.

Por lo tanto, para seleccionar el método de valoración más eficaz, se sacó un promedio del error de cada método y un promedio de las medias, cuyos datos se dan a continuación :

	Promedio del error	Promedio de las medias ( $\bar{x}$ )
Método volumétrico	0.127	99.31
Método potenciométrico	0.198	99.17
Método espectrofotométrico	0.159	99.39

Para llevar a cabo la selección del método, se compararon los valores anteriores de acuerdo a la prueba de Student's ó Prueba de t, cuya fórmula es la siguiente :

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}_1}{\sqrt{E^2 + E_1^2}}$$

Comparación de los métodos volumétrico y potenciométrico.

$$t = \frac{99.31 - 99.17}{\sqrt{(0.127)^2 + (0.198)^2}} = \frac{0.14}{\sqrt{0.055333}} = \frac{0.14}{0.2352} = 0.5952$$

$$t_{\text{teórica}} = 2.88$$

$$t_{\text{experimental}} = 0.5952$$

$$t_{\text{teórica}} > t_{\text{experimental}}$$

Por lo tanto la diferencia no es significativa.

Comparación de los métodos volumétricos y espectrofotométrico

$$t = \frac{99.39 - 99.31}{\sqrt{(0.159)^2 + (0.127)^2}} = \frac{0.08}{\sqrt{0.04141}} = \frac{0.08}{0.2042} = 0.391$$

$$t_{\text{teórica}} = 2.88$$

$$t_{\text{experimental}} = 0.391$$

$$t_{\text{teórico}} > t_{\text{experimental}}$$

Comparación de los métodos potenciométrico y espectrofotométrico.

$$t = \frac{99.39 - 99.17}{\sqrt{(0.159)^2 + (0.198)^2}} = \frac{0.22}{\sqrt{0.064485}} = \frac{0.22}{0.254} = 0.866$$

$$t_{\text{teórica}} = 2.88$$

$$t_{\text{experimental}} = 0.866$$

$$t_{\text{teórica}} > t_{\text{experimental}}$$

Por lo tanto la diferencia no es significativa.

Como puede observarse, no existe una diferencia significativa en los valores promedio obtenidos de los tres métodos estudiados. De tal manera que cualquiera de ellos se puede considerar como aceptable y reproducible, ya que su dispersión es muy pequeña.

Debido a la facilidad con que el método volumétrico se realiza, y a que es uno de los métodos más prácticos para llevarse a cabo, en este trabajo es el método que se propone.

## 6.- VARIACION DE LAS CONSTANTES FISICAS Y FISICOQUIMICAS DEL ME- - BENDAZOL DE DIVERSAS PROCEDENCIAS.

Para llevar a cabo las pruebas físicas y físico-químicas del Mebendazol, se siguieron las normas establecidas la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos - Mexicanos 1974.

Como se menciona en los métodos de valoración, las pruebas se realizaron con materias primas de diferente procedencia.

A continuación se mencionan las determinaciones que se realizaron y sus resultados :

- 1.- Descripción
- 2.- Solubilidad
- 3.- Identificación
- 4.- Punto de fusión
- 5.- Residuo de ignición
- 6.- Metales pesados
- 7.- Pérdida al secado.

1.- Descripción.- Al analizar una materia prima, lo primero que se observa son las características organolépticas de la misma: color, textura, olor y sabor.

El Mebendazol aún de diversas procedencias se observaron las mismas características físicas.

Polvo blanco o ligeramente amarillento, microcristalino.

2.- Solubilidad.- Las solubilidades aproximadas para sustancias farmacopéicas se indican por los siguientes términos descriptivos :

Términos Descriptivos	Partes del solvente requeridos para una parte del soluto.
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Poco soluble	De 30 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 100 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10000 partes.

Para la prueba de solubilidad se emplearon los siguientes solventes: agua, etanol, metanol, acetona, éter, benceno, cloroformo, dimetilformamida, ácido fórmico, morfina, benzaldehído, hexano, ácido clorhídrico 0.1 N, hidróxido de sodio 0.1 N. Todas estas solubilidades se realizaron a una temperatura de 25°C.

Las muestras se comportaron en términos generales de manera similar, con los siguientes resultados :

Muy soluble en ácido fórmico, poco soluble en morfina, ligeramente soluble en benzaldehído, muy ligeramente soluble en hexano, insoluble en todos los demás solventes utilizados.

3.- Identificación.- La identificación del Mebendazol se --  
llevó a cabo tomando en cuenta las constantes de absorción en la zona del ultravio\_  
leta y del infrarrojo. Además se determinó el valor Rf en la técnica de cromatogra\_  
fía en capa delgada.

A) Para la identificación al espectro de ultravioleta se corrió  
una muestra de la substancia disuelta en metanol-ácido clorhídrico 1N, determinan\_  
do el espectro contínuo entre 220 y 390 nm, en celdas de 1 cm usando como blanco\_  
el mismo solvente, observando sus máximos y mñimos y calculando el valor de E - -  
1% 1 cm a un máximo definido.

Se graficó la absorbancia contra longitud de onda y se observó un máxi--  
mo a 234 nm y una inflexión de 260 a 290 nm. Calculando los valores de  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  se\_  
tienen los siguientes resultados :

$$M-1 = E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1010.69$$

$$M-2 = E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1006.36$$

$$M-3 = E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1015.22$$

$$M-4 = E_{1\text{cm}}^{1\%} = 998.15$$

También se corroboró si el Mebendazol cumple con la Ley de Lambert y -  
Beer, haciéndose una curva estandar en la que se graficó en las abscisas las concen\_  
traciones y en las ordenadas las absorbancias leídas a una longitud de onda de 234 -  
nm, obteniéndose una línea recta, lo cual nos indica que la substancia sigue la Ley



de Beer.

B) Para la identificación del espectro de Infrarrojo se corrió una muestra con bromuro de potasio en un espectrofotometro adecuado, presentando las siguientes bandas principales : 1090, 1270, 1430, 1590, 1640, 1700, 2700 y 3340-3350  $\text{cm}^{-1}$ .

Como se muestra en el espectrograma que aparece en la página siguiente.

C) La cromatografía en capa delgada se utilizó como técnica de identificación sacando los Rf de cada muestra.

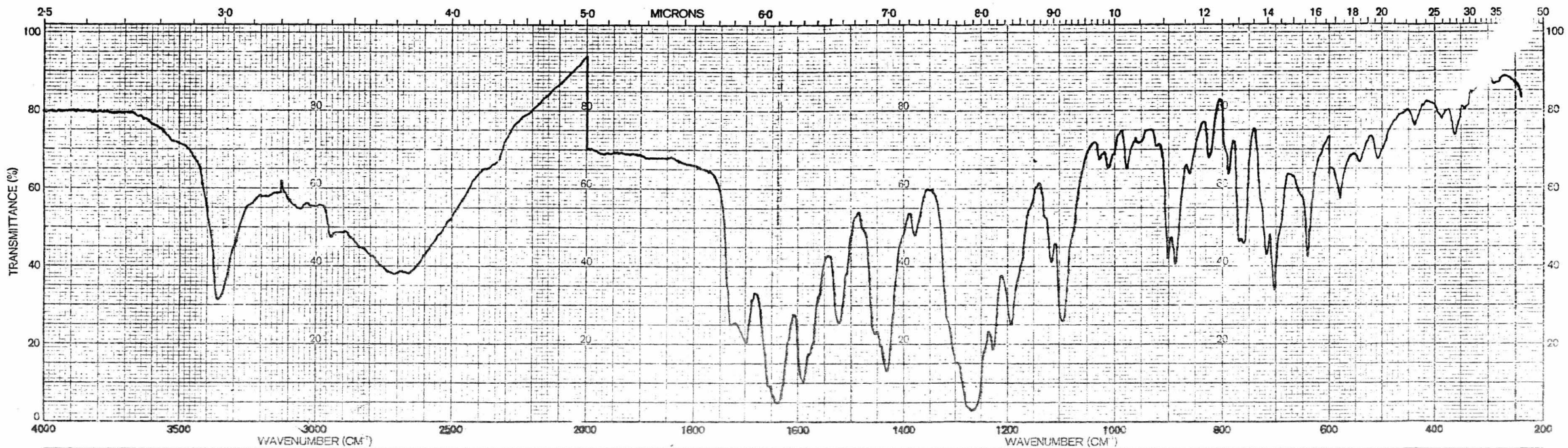
Para esto se utilizaron placas de silica gel GF<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor, de 20 x 20 cm, y se activaron durante 1 hora a 105°C.

Se disolvieron alrededor de 20 mg de Mebendazol en 20 ml de una mezcla de ácido acético-dicloroetano (1:1) calentando ligeramente para su disolución.

Se coloca en banda sobre la placa de 5 a 10  $\mu\text{l}$  de la solución y se deja secar perfectamente, se pone la placa en una cámara con tolueno-etanol absoluto-ácido acético (80-20-1), se saca la placa hasta un frente del solvente de 12 cm. Se seca la placa y se observa bajo una lámpara de luz ultravioleta de onda corta. Las manchas de las muestras son de color violeta oscuro y con los siguientes Rf. Se corrieron 5 placas de cada muestra.

Muestras	Rf					Promedio
M-1	0.45	0.47	0.50	0.465	0.46	0.469
M-2	0.455	0.47	0.49	0.47	0.45	0.467
M-3	0.46	0.48	0.485	0.465	0.455	0.469
M-4	0.44	0.465	0.48	0.46	0.47	0.463





SAMPLE <u>Mebendazole</u>	SOLVENT <u>KBr</u>	REMARKS	SCAN MODE <u>Med</u>	OPERATOR <u>W.S.</u>
ORIGIN <u>Janssen Pharmaceutica</u>	CONCENTRATION <u>1 mg / 300 mg KBr</u>		SLIT <u>N</u> TIME CONSTANT <u>1</u>	DATE <u>1/15/67</u>
CELL PATH <u>-</u>	REFERENCE <u>air</u>		PERKIN ELMER PART No. 5100 4367	REF No. _____

Las placas también se pueden revelar para la identificación del Mebendazol, utilizando como reveladores: el reactivo de Dragendorff (para bases nitrogenadas) queda una mancha café, y con vapores de iodo, las manchas aparecen solas y con los Rf mencionados.

4.- Punto de fusión.- Está constante se sacó por el método del tubo capilar marcado en la F.N.E.U.M. 1974.

Se carga el tubo capilar con la muestra, se calienta el baño hasta una temperatura cerca de  $30^{\circ}$  antes del punto de fusión que se espera. Se inserta el tubo capilar al aparato y se va aumentando la temperatura poco a poco hasta llegar  $5^{\circ}$  antes, entonces se reduce el calentamiento a una velocidad de  $1^{\circ}$  o  $2^{\circ}$  por minuto, se continúa calentando hasta que la fusión sea completa.

El Mebendazol aún de diversos procedentes se comporta en forma similar presentando una zona de fusión amplia, debido a que presenta descomposición, por lo cual las muestras empiezan a oscurecer a una temperatura de  $290 - 295^{\circ}\text{C}$  y llega a una temperatura de descomposición total de  $310 - 315^{\circ}\text{C}$ .

M-1	$291^{\circ}$	$311^{\circ}$
M-2	$294^{\circ}$	$315^{\circ}$
M-3	$290^{\circ}$	$310^{\circ}$
M-4	$294^{\circ}$	$314^{\circ}$

5.- Residuo de ignición.- Está es una prueba de pureza que se realizó de acuerdo a lo establecido en la F.N.E.U.M. 1974.

Se pesa exactamente 1 g de Mebendazol en un crisol tarado. Se incinera a 800°C, se saca y se enfría. Se le agrega poco a poco 1 ml de ácido sulfúrico calentando hasta que desaparezcan los humos blancos y se incinera hasta que todo el carbón es consumido. Se enfría en un desecador, se pesa y se calcula el porcentaje del residuo.

Los resultados obtenidos son :

M-1	0.39 %	0.40 %	0.35 %	0.45 %	0.30 %	0.378 %
M-2	0.40 %	0.45 %	0.27 %	0.29 %	0.35 %	0.353 %
M-3	0.17 %	0.21 %	0.32 %	0.12 %	0.25 %	0.214 %
M-4	0.42 %	0.38 %	0.35 %	0.40 %	0.28 %	0.366 %

6.- Metales pesados.- Para sacar los límites de estas impurezas se realizó de acuerdo al Método II de la F.N.E.U.M. 1974.

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes :

M - 1	6 p.p.m.
M- 2	8 p.p.m.
M - 3	2 p.p.m.
M - 4	5 p.p.m.

En las 6 pruebas que se realizaron repitieron los mismos resultados de turbidez.

7.- Pérdida al secado.- Para llevar a cabo esta prueba se utilizaron pesafiltros y estufa calentada a 105° C.

Se pesó 1 g de substancia en un pesafiltros tarado y se puso a secar en -- una estufa a 105° C durante 1 hora.

Los resultados fueron :

M-1	0.44%	0.42 %	0.40 %
M-2	0.10%	0.06 %	0.11 %
M-3	0.05%	0.09 %	0.10 %
M-4	0.25%	0.24 %	0.22 %

## 7.- ESTABLECIMIENTO DE LIMITES ADECUADOS PARA LAS CONSTANTES FISICAS Y FISICOQUIMICAS.

De acuerdo a los resultados obtenidos anteriormente, y al comportamiento del producto de diversas procedencias, se establecieron los límites adecuados a estas materias primas. Siendo los resultados los siguientes :

### 1.- Descripción.-

Polvo blanco o ligeramente amarillento, microcristalino.

### 2.- Solubilidad.-

Muy soluble en ácido fórmico, poco soluble en morfalina, ligeramente soluble en benzaldehído, muy ligeramente soluble en hexano. Insoluble en agua, etanol, metanol, acetona, éter.

### 3.- Identificación.-

A.- Espectro de absorción al ultravioleta; en una solución en metanol-ácido clorhídrico 1 N (9:1) conteniendo 8.5 mcg/ml se determina el espectro con

tinuo de 220 a 390 nm en celdas de 1 cm. Presenta un máximo a 234 nm y una inflexión a 260 - 290 nm. Teniendo una  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1000 \pm 15$ .

B.- Espectro de absorción del Infrarrojo; secado en cristales con bromuro de potasio, presenta las siguientes bandas principales: 1090, 1270, 1430, 1590, 1640, 1700, 2700 y 3340-3350  $\text{cm}^{-1}$ .

C.- Cromatografía en capa delgada; El mebendazol disuelto en ácido-acético: dicloroetano, sobre placas de silica gel GF<sub>254</sub> en un sistema de tolueno-etanol absoluto-ácido acético (80:20:1) presenta un Rf de  $0.47 \pm 0.03$ , y se revela con el reactivo de Dragendorff y vapores de yodo.

#### 4.- Punto de fusión.-

El mebendazol presenta un punto de fusión de alrededor de 290°C con -- descomposición.

#### 5.- Residuo de ignición.-

El mebendazol presenta un residuo de ignición no mayor de 0.5% en peso.

#### 6.- Metales pesados.-

El mebendazol no presenta un contenido de metales pesados mayor de -- 10 pp.m.

#### 7.- Pérdida al secado.-

El mebendazol secado en la estufa a 105°C durante 1 hora no pierde más del 0.5% de su peso.

## NOTA .-

El nombre de Mebendazol corresponde a la denominación común internacional recomendada. El nombre Mebendazolium, es el nombre adoptado por los Estados Unidos de Norteamérica y aprobado por la Gran Bretaña.

El nombre químico : benzoil 5-benzimidazol-carbamato-2 de metilo.

Debido a los distintos valores obtenidos al estar llevando a cabo las pruebas de los incisos 5, 6, y 7, se creyó conveniente establecer un límite superior, mediante el cual se pueda aceptar o rechazar la materia prima.

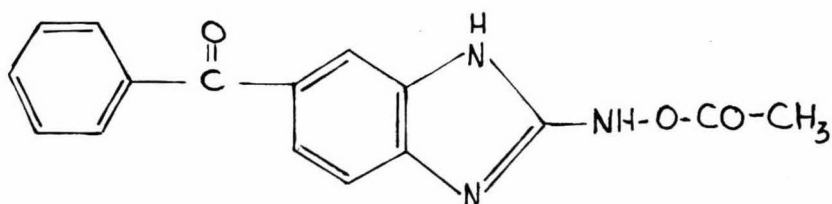
## VI.- MONOGRAFIA PROPUESTA.-

### MEBENDAZOL

Benzoil 5-benzimidazol-carbamato-2 de metilo

N-5 (6) benzoil-2 bencimidazolil carbamato de metilo

N-metil, 5-(6)-benzoil-2-bencimidazolil carbamato



$C_{16}H_{13}N_3O_3$

P.M. 295.29

El Mebendazol contiene no menos de 98% y no más de 102% de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ , calculado sobre base seca.

Descripción.- Polvo blanco ligeramente amarillento, microcristalino.

Solubilidad.- Muy soluble en ácido fórmico, poco soluble en morfalina, ligeramente soluble en benzaldehído, muy ligeramente soluble en hexano, insoluble en agua, etanol, metanol, acetona, - - éter.

## Identificación.-

A.- Espectro de absorción al Infrarrojo en bromuro de potasio presenta las siguientes bandas principales : 1090, 1270, - - - 1430, 1590, 1640, 1700, 2700, 3340-3350  $\text{cm}^{-1}$ .

B.- Espectro de absorción al Ultravioleta : a una solución -- con 8.5 mcg/ml en metanol-ácido clorhídrico (9:1), se le de-- termina el espectro continuo de 220 a 390 nm en celdas de 1 - cm en un espectrofotometro adecuado, y presenta un máximo a 234 nm y una inflexión de 260 a 290 nm, con una  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = - 1000 \pm 15$ .

C.- Cromatografía en capa delgada.- Se prepara una solu-- ción de Mebendazol con 20 mg en 20 ml de una mezcla de áci-- do acético-dicloroetano (1:1) (v/v). Aplicar de 5 a 10 -- mcl de la solución sobre una placa cromatográfica preparada - con sílica gel GF<sub>254</sub> como fase estacionaria y usar una mez-- cla de tolueno-etanol absoluto-ácido acético (80-20-1) co-- mo eluyente. Cuando el eluyente ha recorrido aproxima-- mente 12 cm del punto de partida, sacar la placa de la cámara y dejar secar. La placa se puede revelar con una lámpara de luz ultravioleta de onda corta, o con S.R. de Dragendorff's ó con vapores de iodo, presentando un valor de Rf de 0.47  $\pm$  0.03.

## Rango de fusión.-

Alrededor de 290°C con descomposición.



Pérdida al secado.- Secada en estufa a 105°C durante 1 hora: no pierde más del -  
0.5 % de su peso.

Residuo de Ignición.- El Mebendazol no da un residuo superior a 0.5% en peso.

Metales pesados.- Según el Método II. 1 g de Mebendazol tiene un límite de --  
10 p.p.m.

Valoración.- Disolver aproximadamente 300 mg de Mebendazol, previamen-  
te secado, en 50 ml de una mezcla de ácido acético: diclo-  
roetano 1:1 (v/v), calentando ligeramente hasta disolución -  
completa. Enfriar a temperatura ambiente.

Agregar 5 ml de anhídrido acético y 3 gotas de S.I. de verde-  
de malaquita y titular con ácido perclórico 0.1 N.

Tomar el vire de verde a amarillo. Hacer un blanco en igua-  
les condiciones, y hagáanse la corrección necesaria.

Cada ml. de ácido perclórico 0.1 N equivale a 29.53 mg de\_  
 $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

Empaque y almacenamiento.- Consérvese en envases bien cerrados.

Categoría.- Antihelmíntico.

Dosis Usual.- 600 mg repartidos en dos dosis diarias de 100 mg durante 3 - -  
días consecutivos.

## VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Pelaez Fernández, Dionisio y Soberon y Parra Galo.  
Nociones de Parasitología Médica y Patología Tropical.  
Librería de Medicina. México, D.F. 1964.
- 2.- Biagi Francisco.  
Helmintiasis intestinales. Gaceta Médica de México. Vol. 101.  
No. 6, págs. 641-660. Junio 1971.
- 3.- Robledo, E. y Biagi F. Significación de las cifras de frecuencia de la ascariasis, en relación a su importancia en salud pública.  
Parasitología 4:1, 1962.
- 4.- Biagi F. Nuevos enfoques en el estudio de las parasitosis intestinales.  
Gaceta Médica de México. 97; 1408, 1967.
- 5.- Biagi F. El estudio epidemiológico en el diagnóstico.  
Gaceta Médica de México. 98: 1152, 1968.
- 6.- Biagi, F.; López R y Viso F.; Análisis de los Síntomas y signos relacionados con parásitos intestinales.  
Revista Mexicana de Pediatría. 36: 10, 1967.
- 7.- Cañedo, L.; González, M.A.; Márquez H. y Biagi F.; Complicaciones Quirúrgicas de la ascariasis en niños. Revista Mexicana de Pediatría, 37; 89, 1968.
- 8.- Delgado y Garnica, R. Biagi F. y González C.; Valoración de la sintomatología de la uncinariasis. Medicina (México) 45; 427, 1975.

- 9.- Remington's Pharmaceutical Science, Thirteen Edition. Mack Publishing — Company. Easton, Pennsylvania 1965.
- 10.- Goodman, L. S.; Gilman, A.; The Pharmacology Basis of Therapeutical.- The Mc Millan Co. 4th Edition. 1970.
- 11.- Van Den Bossche, H. 1972 Biochemical effects of the anthelmintic drug -- mebendazole. In : Comparative Biochemistry of Parasites. (Edited by -- Van den Bossche, H.) pp. 139-157 Academic Press, New York.
- 12.- Van den Bossche, H.; Y Borgers, M. 1972. Subcellular distribution of digestive enzyme in ascaris suum intestine. International Journal of Parasitology (in press).
- 13.- Vandepitte, F., Gatti, M., Lontie, Krubwa, Nguete-kikilela et D. Thienpont. Le Mebendazole, un nouvel anthelminthique a large spectre tres actif contre le Trichocephale. Bulletin de la societe de pathologie exotique. No, 66. pp. 165-78, January-February 1973.
- 14.- Saz, H.J. 1970. Comparative energy metabolism of some parasitic helminths. J. Parasitology. 56; 634-642.
- 15.- Fumiaki Akabori, Toshio Masacka and Yuko Yamanaka. Department of Veterinary Pharmacology, Azabu Veterinary College, Kanagawa, Japan. -- (No publicado).
- 16.- Van del Bosche.; Biochemical Effects of the Anthelmintic Drug Mebendazole. Proceeding of an international symposium organized by Janseen Research foundation and held at Janssen Pharmaceutica. September 1-3, 1971. Academic Press, N.Y.
- 17.- Nakamura, J. Of the Veterinary Medicine, No. 441, Pág. 185-192, -- 1967.

- 18.- Departamento radioquímico. La distribución del Mebendazole (R-17635) - en diferentes órganos de la rata. Septiembre 1970. (Bibliografía facilitada por Johnson and Johnson).
- 19.- Brugmans Jo P, MD; Denis C. Thienpont, DVM; Ineke van Wijngaarden, - PH D; Oscar F. Vanparijs; Viviane L. Schuermans; and Herman L. Lau- - wers. Mebendazole in enterobiasis. Radio chemical and clinical study in 1278 subjects. J.A.M.A. July 19, 1971, Vol. 217 No. 3, pp. 313-316.
- 20.- H. Van Den Bosshe and De nollin. Effects of Mebendazole on the absorp- - tion of low molecular weight nutrients, by ascaris suum. Accepted for pu- - blication in International Journal for parasitology. (Running title : Effects of Mebendazole on ascaris).
- 21.- Sonja De Nollin and Hogo Van den Bosshe. Biochemical Effects of Meben- - dazole on trichinella spiralis larvae. The Journal of Parasitology. Vol. - - 59, No. 6, December 1973, pp. 970-976.
- 22.- Sargent, Roger G.; Savory, Ardis M; Mina Azar and Lee, Peter. A cli- - nical Evaluation of Mebendazole in the treatment of trichuriasis. The ame- - rican Journal of Tropical Medicine and higiene. Vol. 23, No. 3. pp. - - 375-377. May 1974.
- 23.- Biagi Francisco, John Smyth y Clementina González. Mebendazol en hel- - mintiasis intestinales. Prensa médica. Mex., Vol. XXXIX, Nos. 1-2, - - pp 51-53. Enero-Febrero 1974.
- 24.- Martín S., Wolfe, MD; Julie M. Wershing, MD. Mebendasole, Treatment of trichuriasis and Ascariasis in Bahamian Children. J.A.M.A., Vol 230 - - No. 10, pp. 1408-1411, December 9, 1974.
- 25.- A. Peña Chavarria, J. Clyde Swartzwelder, Victor M. Villarejos and Rodri- - go Zeledon. Mebendazole, an effective broad-spectrum anthelmintic. - - The medical Journal of tropical Medicine and Hygiene. Vol. 22, No. 5, - - pp 592-595, September 1973.

- 26.- Effects of R 17635 in rats after oral administration during the peri and postnatal period. Janssen Pharmaceutical. Research Laboratoria, Confidential. (No publicados).
- 27.- Ramírez Martínez, Jesús Dr., Maya Ugalde, Rodolfo Dr.; Tricocefalosis, - valoración clínica de un nuevo antihelmíntico. *El Médico*, año 23, No. - 9. pp. 59-62, Diciembre 1973.
- 28.- Max J. Miller, PhD; Carlos Santos, MD. Mebendazole an effective anthelmintic for trichuriasis and enterobiasis. *J.A.M.A.*, Vol. 230, No. 10, -- pp 1412-1414, December 9, 1974.
- 29.- N.D.W. Lionel, Lalani Rajapakse, Priyani Soysa, J.E.J. Aiyathurai. -- Mebendazole in the tratment on intestinal Helmintiasis with special referen- ce to whipworm infections. April 1974 (No publicados).
- 30.- Faust E.C. Russell P.F., Craig and Faust's clinical parasitology, ed. 7. -- Philadelphia, Lea and Febiger 1964.
- 31.- Cuckler A.C., Mezey K.C., The therapeutic efficacy of Thiabendazole for helminthic infections in man. *Arzneimittelforschung* 16; 411-428. 1966.
- 32.- J.A.G. Lormans, M.D. (Paedriatician), A.J.T. Wesel and O.F. Vanpa\_rijs. Mebendazole (R 17635) in enterobiasis, a clinical trial in mental re\_ tardates. Institution for mental retardates "T Honk" (Medical director: - - J.A.G. Lormans, M.D.) Veldhoven, The Netherland. (No publicado).
- 33.- Dr. Meenakshi Shah, M.D. D.C.H. Clinical evaluation of Mebendazole- in trichuriasis in children. *Status Report Ethnor India*, April 1974. (No - publicados).
- 34.- Gatti, F., Krubwa, I., Lontie, M., Vandepitte, J. and Thienpont, D., - 1971. Clinical experience with Mebendazole, a new broad spectrum anthel\_ mintic. Paper presented at the Congress on Tropical Pathology, Prage.

- 35.- Chaia, G. and Cunha, A.S., Instituto Nacional de endemias Rurais, Bele horizonte, Brasil. Therapeutic action of Mebendazole against human helminthiasis. (No publicado).
- 36.- Vakil, B.W., and Fisher, K., 1972. Intestinal parasites at certain State-operated institutions in South Carolina. J. South Carolina Med. Assoc., - 68; 279-283.
- 37.- This paper reports on the anthelmintic activity of Mebendazole (R 17635) - obtained in various species at Janssen Pharmaceutica, Beerse Belgium. (No publicado).
- 38.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Cuarta Edición. - 1974.
- 39.- The United States Pharmacopeia XIX. Nineteenth revision official from July 1, 1975. United States Pharmacopeial Convention, Inc.
- 40.- Higuchi Takeru and Brochmann-Hanssen E. Pharmaceutical Analysis Interscience Publishers. New York. London (1962).
- 41.- Connors Kenneth A. A textbook of Pharmaceutical Analysis. John Wiley and Sons, Inc.