



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“EVALUACION DEL CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE LA FARMACIA DE UN HOSPITAL”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ALMA ROSA MIRANDA PAZ Y PUENTE



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

JURADO ASIGNADO

- PRESIDENTE: PROF: ISAURA LUISA CARRERA GARCIA
VOCAL: PROF: INES FUENTES NORIEGA
SECRETARIO: PROF: HELGI HELEN JUNG COOK
1er. SUPLENTE: PROF: GABRIEL RENE GUZMAN MARTINEZ
2do. SUPLENTE: PROF: PEDRO ALFREDO GORGONIO HERNANDEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA, DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA: M. en C. HELGI JUNG COOK

SUSTENTANTE: ALMA ROSA MIRANDA PAZ Y PUENTE

DEDICATORIAS

A dios por ponerme en este camino.

**A mi padre Jesus Miranda Ramirez
por ser mi ejemplo a seguir, por su
apoyo en todo momento para salir
adelante.**

**A mi madre Elia Paz y Puente de Miranda
por sus consejos, amor y confianza, por
alentarme para lograr presentar este trabajo.**

**Mi eterno agradecimiento a la maestra Helgi
por su amistad, apoyo y valiosas aportaciones
para la presentación de este trabajo.**

**A las maestras Isaura e Ines
por la ayuda proporcionada para
la presentación de este trabajo.**

A mis hermanas Rocio y Patricia.

**A mis sobrinos Javier, Viridiana y Jesus
por enseñarme a ver la vida de otra manera.**

A la Facultad de Química.

INDICE

	Página
CAPITULO I	
Introducción.....	1
CAPITULO II	
Generalidades	
Ampicilina Triteratada.....	2
Cefalexina.....	5
Cloranfenicol.....	7
Dicloxacilina Sodica.....	10
Metronidazol.....	12
Acido Valproico.....	16
Diazepam.....	19
Fenitofna.....	22
Carbamazepina.....	25
Primidona.....	28
Clorhidrato de Trihexifenidilo.....	31
Iudometacina.....	33
CAPITULO III	
Parte experimental.....	36
CAPITULO IV	
Resultados.....	71
CAPITULO V	
Discusión.....	82
CAPITULO VI	
Conclusiones.....	88

CAPITULO VII

Bibliografía.....89

CAPITULO VIII

ApéndiceA

CAPITULO IX

Apéndicea

ABREVIATURAS UTILIZADAS .

S.N.C = Sistema Nervioso Central .

G . I = Gastro-Intestinal .

G , U = Genitourinario .

C . V = Cardiovascular .

O.O.N.G.= Oídos , Ojos , Nariz , Garganta .

p.o = per os

LISTA DE TABLAS

		Página
TABLA I.	Antibióticos y Antiparasitarios Antiepilépticos , Antiparkinsonianos Analgésicos y Antiinflamatorios	36 37
TABLA II.	Método de Disolución	43
TABLA III.	Curvas de Calibración de Disolución	44
TABLA IV.	Resultados pruebas desintegración y disolución de antibióticos y anti- parasitarios .	71
TABLA V.	Resultados pruebas de friabilidad y dureza de antibióticos y antiparasi- tarios .	72
TABLA VI.	Resultados variación de peso y uni- formidad de contenido de antibióti- y antiparasitarios .	73
TABLA VII.	Resultados prueba de valoración de principio activo de antibióticos y antiparasitarios .	74
TABLA VIII.	Resultados pruebas desintegración y disolución de antiepilépticos .	75
TABLA IX.	Resultados pruebas friabilidad y dureza de antiepilépticos .	76
TABLA X.	Resultados variación de peso y uniformidad de contenido de an- tiepilépticos .	77

		Página
TABLA XI.	Resultados prueba de valoración de principio activo de antiepilépticos .	78
TABLA XII.	Resultados prueba desintegración de antiparkinsonianos .	79
TABLA XIII.	Resultados prueba de friabilidad y dureza de antiparkinsonianos .	79
TABLA XIV.	Resultados variación de peso y uniformidad de contenido de antiparkinsonianos .	80
TABLA XV.	Resultados prueba de valoración de principio activo de antiparkinsonianos .	81
TABLA XVI.	Resultados pruebas desintegración y disolución de analgésicos y antiinflamatorios .	82
TABLA XVII.	Resultados variación de peso y uniformidad de contenido de analgésicos y antiinflamatorios .	83
TABLA XVIII.	Resultados prueba de valoración de principio activo de analgésicos y antiinflamatorios .	84

LISTA DE DIAGRAMAS

		Página
DIAGRAMA 1	Método utilizado para la cuantificación de cápsulas conteniendo 500 mg de ampicilina trihidratada .	59
DIAGRAMA 2	Método utilizado para la cuantificación de tabletas conteniendo 500 mg de cefalexina .	60
DIAGRAMA 3	Método utilizado para la cuantificación de cápsulas conteniendo 500 mg de cloranfenicol .	61
DIAGRAMA 4	Método utilizado para la cuantificación de cápsulas conteniendo 500 mg de dicloxacilina sodica .	62
DIAGRAMA 5	Método utilizado para la valoración de tabletas conteniendo 250 mg de metronidazol .	63
DIAGRAMA 6	Método utilizado para la valoración de tabletas conteniendo 200 mg de valproato de magnesio .	64
DIAGRAMA 7	Método utilizado para la valoración de tabletas conteniendo 2 mg de diazepam .	65
DIAGRAMA 8	Método utilizado para la cuantificación de tabletas conteniendo 200 mg de difenilhidantoina .	66

		Página
DIAGRAMA 9	Método utilizado para la cuantificación de tabletas conteniendo 200 mg de carbamacepina .	67
DIAGRAMA 10	Método utilizado para la valoración de tabletas conteniendo 250 mg de primidona .	68
DIAGRAMA 11	Método utilizado para la cuantificación de tabletas conteniendo 5 mg de clorhidrato de trihexifenidilo .	69
DIAGRAMA 12	Método utilizado para la valoración de cápsulas conteniendo 250 mg de indometacina .	70

LISTA DE FIGURAS

		Página
FIGURA 1	Curva patrón de ampicilina en solución amortiguadora de fosfatos .	A-1
FIGURA 2	Curva patrón de cefalexina en agua .	A-2
FIGURA 3	Curva patrón de cloranfenicol en agua .	A-3
FIGURA 4	Curva patrón de metronidazol en acetona .	A-4
FIGURA 5	Curva patrón de diazepam (cromatografía de líquidos) .	A-5
FIGURA 6	Curva patrón de difenilhidantofna en solución alcohol-acido .	A-6
FIGURA 7	Curva patrón de carbamacepina en etanol .	A-7
FIGURA 8	Curva patrón de primidona en etanol .	A-8
FIGURA 9	Curva patrón de clorhidrato de trihexifenidilo en cloroformo .	A-9
FIGURA 10	Curva patrón de indometacina en cloruro de metileno .	A-10

CAPITULO I

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía cuenta con 16 servicios hospitalarios, de los cuales, los cinco que muestran mayor demanda en el consumo de medicamentos son: urgencias, terapia intensiva e intermedia, neurocirugía, neurología y psiquiatría.

De estos servicios se recopilaron las entradas y salidas mensuales de medicamentos encontrándose que en total se utilizaron 227 medicamentos distintos en 11 diferentes presentaciones, predominando el consumo en la presentación de tabletas.

Al clasificar los medicamentos por grupo terapéutico se encontró que los de mayor demanda fueron antibióticos y Antiparasitarios, Antiepilepticos, Antiparkinsonianos, Analgésicos y Antiinflamatorios.

Los fármacos predominantes de acuerdo al grupo farmacológico fueron:

Antibióticos y Antiparasitarios (Ampicilina Trihidratada, Cefalexina, Cloranfenicol, Dicloxacilina Sodica, Metronidazol), dentro de los Antiepilepticos: Acido Valproico, Diazepam, Difenhidantoína, Carbamazepina, Primidona, como Antiparkinsoniano: Clorhidrato de Trihexifenidilo, y en la clasificación de Analgésico y Antiinflamatorio: Indometacina.

Dada la gran cantidad de medicamentos utilizados en el hospital y considerando que no existe un departamento de Control de Calidad dentro del mismo, además de que los fármacos se compran a quien otorga el mejor precio, se consideró importante evaluar la calidad de los medicamentos más utilizados, por lo que el objetivo del presente trabajo fué evaluar la calidad farmacéutica de los productos de mayor consumo dentro del hospital.

CAPITULO II

GENERALIDADES

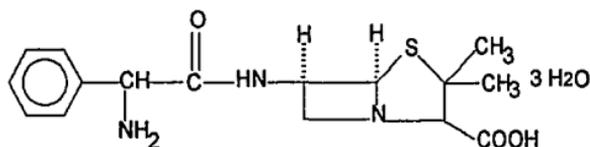
MONOGRAFIAS DE LOS FARMACOS ESTUDIADOS

Ampicilina Trihidratada.

NOMBRES QUIMICOS: 6-((Aminofenilacetil) amino)-3, 3-dimetil-7-oxo-4 -tia-1 -azabicyclo (3,2,0) heptano-2-ácido carboxílico; D (-) - alfa -aminobenzilpenicilina (11) (18).

NOMBRES COMERCIALES: Am-an, Ampesid anhidro, Anglopen, Binotal, Diliacilina, Diferin, Expicin, Flamicina Fustery, Ifecin 250 y 500, Lampicin, Linapen, Marovilina, Penbritin, Pentrexyl, Prodifer, Promecilina, Rayepen, Riganpil, Sinaplin, Uniclin (19).

FORMULA DESARROLLADA (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$

PESO MOLECULAR: 403.5

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Polvo blanco cristalino, una solución 0.25 % en agua tiene un pH de 3.5 a 5.5. Un gramo de ampicilina es equivalente a 1.15 gr de ampicilina trihidratada.

Soluble 1 en 150 de agua; insoluble en alcohol, cloroformo, éter y aceites. Se disuelve en soluciones diluidas de ácidos y de hidróxidos (3).

USO CLINICO.

La ampicilina es bactericida porque inhibe la síntesis de la pared celular durante la multiplicación activa (9).

Es usada en el tratamiento de una variedad de infecciones, debidas a microorganismos susceptibles (grampositivos y gramnegativos)

Su uso incluye infecciones del tracto respiratorio, tracto urinario, gonorrea, infecciones entéricas, meningitis y septicemia. Los alimentos interfieren con la absorción de ampicilina por lo que se debe administrar 30 min a 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos (18,15).

DOSIS: En infecciones generalizadas graves y crónicas del aparato urinario provocadas por cepas sensibles de microorganismos gram-positivo y gram-negativos sensibles:

Adultos: 1 a 4 g *p.o diarios, en dosis divididas cada 6 horas; 2 a 12 g IM ó IV diarios, divididos en dosis cada 4 a 6 horas.

Niños: 50 a 100 mg/Kg p.o diarios divididos en dosis cada 6 horas; ó 100 a 200 mg/kg IM ó IV diarios divididos en dosis cada 6 horas (9).

Meningitis:

Adultos: 8 a 14 g IV diarios por 3 días, después IM en dosis administradas cada 3 a 4 horas.

Niños: hasta 300 mg / Kg IV al día durante 3 días, después IM cada 4 horas.

Gonorrea no complicada:

Adultos: 3.5 g por vía p.o con 1 g de probenecid en dosis unica (9).

EFECTOS O REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos secundarios que se pueden presentar por la administración de ampicilina son:

Hematológicos: anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia.

* G.I: náuseas, vómitos, diarrea, glositis, estomatitis.

Locales: dolor en el sitio de inyección, irritación de la vena, tromboflebitis

Otro: hipersensibilidad(exantema critematoso maculopapular urticaria, anafilaxis); crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles (9).

FARMACOCINETICA.

La ampicilina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y es relativamente estable en la secreción del ácido gástrico. La máxima concentración en el plasma se obtiene en aproximadamente 1 a 2 hr y después de una dosis de 500 mg se reportan niveles en el rango de 2 a 6 mcg/ml.

Si se administran 500 mg por vía intramuscular como sal sódica, la máxima concentración plasmática se obtiene aproximadamente en 1 hr y el rango de concentración reportada es de 7 a 14 mcg/ml.

La ampicilina se distribuye en líquidos como el pleural y ocular, se difunde a la placenta y se pueden detectar concentraciones en la leche materna.

El 20 % se une a proteínas plasmáticas y la vida media es alrededor de 1 a 2 hr.

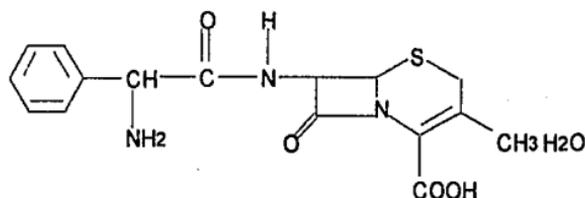
La ampicilina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular, alrededor de 20 a 40 % de una dosis oral se elimina inalterada en la orina en 6 horas. Si se administra por vía parenteral del 60 a 80 % es excretada en la orina en 6 horas, también se encuentran altas concentraciones en bilis y parte del fármaco es excretado en las heces (15).

CEFALEXINA
(monohidrato)

NOMBRES QUIMICOS: (7 R)-3-metil-7-(alfa -D-fenilglicilamino)-3- cefem-4-ácido carboxílico .

NOMBRES COMERCIALES: Ceporex, Keflex, Novolexin (9)

FORMULA DESARROLLADA.



FORMULA CONDENSADA: $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot H_2O$

PESO MOLECULAR: 365.4

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS .

Polvo blanco-crema, con olor característico. La solubilidad en agua es de 1 a 2 mg/ml a 37 °C, es soluble en ácido clorhídrico al 0.2 % (1 : 30), poco soluble en dioxano, dimetil acetamida y dimetil formamida, muy poco soluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter. La Farmacopea Británica especifica que una suspensión al 0.5 % en agua tiene un pH de 3.5 a 5.5. La USP especifica que una suspensión al 5 % en agua tiene un pH de 3.0 a 5.5 (15).

USO CLINICO.

La cefalexina esta indicada como antibiotico sustituto alternativo de las penicilinas. Está considerada con prioridad clínica, después de la penicilina G, sola o asociada con la estreptomocina, en el tratamiento de la endocarditis o bacteremia, producida por streptococcus bovis o streptococcus del grupo viridans.

Esta indicada en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (amigdalitis, faringitis, otitis, sinusitis, neumonía), infecciones de la piel y tejidos blandos, en casos de ostiomielitis y artritis séptica, y algunas infecciones del tracto urinario (9).

DOSIS: Adultos: 250 mg a 1 g por vía p.o cada 6 horas.

Niños: 6 a 12 mg / Kg p.o cada 6 horas. Máximo 25 mg/Kg cada 6 horas (9).

EFFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos secundarios se clasifican en:

Hematológicos: neutropenia transitoria, eosinofilia, anemia.

*S.N.C: mareos, cefaleas, malestar.

* G.I: colitis pseudomembranosa, náuseas, anorexia, vómito, diarrea, glositis, dispepsia, prurito anal, candidiasis bucal (algodoncillo).

* G.U: prurito genital, vaginitis.

Piel: exantemas maculopapular y eritematoso, urticaria.

Otros: hipersensibilidad, disnea.

FARMACOCINETICA.

La cefalexina se absorbe bien en el tracto gastro-intestinal y produce una concentración máxima 1 hora después de su administración.

Si la cefalexina se toma con alimentos, la absorción se vuelve lenta.

El 15 % de una dosis se une a proteínas plasmáticas, la cefalexina se distribuye en los tejidos del cuerpo principalmente riñones e hígado, se encuentra en menor proporción en apéndice, estómago y bilis, se difunde a través de la placenta y en pequeñas cantidades se encuentra en la leche materna. Un 80 % de la dosis se elimina en la orina en las primeras 6 horas por filtración glomerular y secreción tubular. No se metaboliza en el organismo (15).

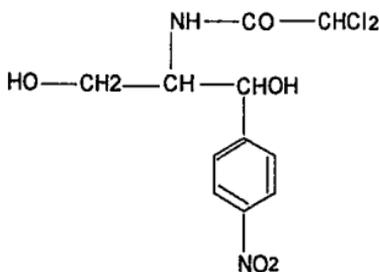
*Abreviaturas pág..ii

CLORANFENICOL

NOMBRE QUIMICOS: D-treo-N-dicloroacetil-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol 2,2-dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4 nitrofenil) etil]acetamida (11).

NOMBRES COMERCIALES: Chloromycetin, Clorafen, Cloranfeni, Cloranfenicol, Furocloran, Italmicin, Naxo, Palmiclor, Paraxin.S, Quemicetina, Solufen (19).

FORMULA DESARROLLADA: (1)



FORMULA CONDENSADA: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

PESO MOLECULAR: 323.1

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Se presenta en forma de cristales alargados de color blanco, punto de fusión $150^\circ\text{a } 153^\circ\text{C}$.

Es soluble 1 en 400 de agua y 1 en 2.5 de etanol, es poco soluble en éter y cloroformo.

USO CLINICO

El cloranfenicol tienen un espectro de actividad antimicrobiana bastante amplio, es bacteriostático, pero en condiciones especiales puede actuar como bactericida en

ciertas especies.

A concentraciones bajas del antibiótico son inhibidas in vitro *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Hemophilus influenzae*, *Salmonella typhi* y otras especies, a concentraciones más altas son afectados algunos estreptococos y estafilococos.

Son sensibles a concentraciones moderadas: *Actinomyces*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium*, y en general diversos microorganismos gram-negativos.

Debido a sus graves defectos adversos, el cloranfenicol debe emplearse únicamente para el tratamiento de infecciones graves causadas por germen susceptibles que no puedan ser tratadas con otros agentes más seguros. En la práctica sus indicaciones son: meningitis, bacteremia, fiebre tifoidea aguda, infecciones producidas por *Rickettsias* cuando están contraindicadas las tetraciclinas, y en infecciones producidas por bacterias anaeróbicas (1).

DOSIS: Adultos y niños: 50 a 100 mg/Kg/día p.o ó IV cada 6 horas. Dosis máxima 100 mg/Kg/día.

Prematuros y neonatos (de dos semanas o menores):

25 mg/Kg/día p.o ó IV divididos cada 6 horas. La vía IV es la que se debe emplear para tratar la meningitis (9).

EFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Hematológicos: anemia aplásica, anemia hipoplásica granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia.

* S.N.C: cefaleas, depresión leve, confusión, delirio, neuropatía periférica en tratamientos prolongados.

Sistema Ocular: neuritis óptica (en personas con fibrosis quística), glositis, disminución de la agudeza visual.

Otros: infecciones por microorganismos no sensibles, reacción

de hipersensibilidad (fiebre exantema, urticaria, anafilaxia), síndrome del niño gris en prematuros y recién nacidos (distensión abdominal, cianosis gris, colapso vasomotor, trastorno respiratorio, muerte a las pocas horas del comienzo de los síntomas) (9).

FARMACOCINETICA.

Se absorbe rápidamente por vía oral, a las 2 horas se alcanza la concentración máxima (20 a 40 mcg/ml) después de la ingestión de 4 g.

El cloranfenicol se distribuye bien en los líquidos corporales y alcanza rápidamente concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo y cerebro.

El fármaco se encuentra en bilis y en la leche materna, y atraviesa fácilmente la barrera placentaria, penetra en el humor acuoso del ojo después de la inyección subconjuntival.

Se inactiva en el hígado por acción de la glucuronil transferasa y sus metabolitos son rápidamente eliminados por la orina. En un plazo de 24 hrs se excreta el 80 a 90 % de una dosis administrada por vía oral de la cual el 5 al 10 %, aproximadamente se encuentra en forma inalterada, mientras que el resto comprende el metabolito hidroxilado y su conjugado de ácido glucurónico.

El antibiótico inalterado se elimina principalmente por filtración glomerular; los productos inactivos son eliminados por secreción tubular.

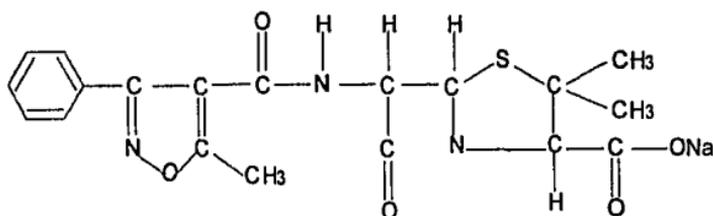
El tiempo de vida media es de 1 1/2 a 3 1/2 horas. Después de 12 a 18 hr no se detecta en sangre. Aproximadamente el 60 % del fármaco está unido a la albumina plasmática. Se absorbe rápidamente por vía oral. Una dosis de 1 g produce una concentración plasmática de 10 a 13 mcg/ml en 2 hrs, y los niveles terapéuticos (3 - 4 mcg/ml) se mantienen durante 8 hrs.

DICLOXACILINA SODICA

NOMBRES QUIMICOS: 3-(2,6-Diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil penicilina (11).

NOMBRES COMERCIALES: Brispen, Cloxipen, Dilopen, Ditterolina, Posipen(19)

FORMULA DESARROLLADA: (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{19}H_{16}O_5N_3Cl_2NaS$

PESO MOLECULAR: 492.3

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Los cristales de dicloxacilina sódica se descomponen a 222-223 °C .Es soluble en agua y metanol; poco soluble en butanol, acetona y disolventes orgánicos en general.

USO CLINICO.

La dicloxacilina está indicada en el tratamiento de infecciones estafilocócicas de piel, de vías respiratorias, de órganos genitourinarios, de articulaciones y de tejidos blandos en general, se usa en casos de infecciones múltiples por estafilococos resistentes a la penicilina G, neumococos y estreptococos beta hemolíticos, se usa también en casos de ostiomielitis y artritis séptica (18).

DOSIS: Adultos: 1 a 2 g p.o diarios, divididos en dosis cada 6 horas.

Niños: 25 a 50 mg/Kg/día p.o divididos en dosis cada 6 horas (9).

EFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Entre las reacciones adversas que se pueden presentar se mencionan:

Hematológicas: eosinofilia.

* G.I: náuseas, vómitos, malestar epigástrico, flatulencia, diarrea.

Otros: hipersensibilidad (prurito, urticaria, exantema, anafilaxia)
proliferación excesiva de microorganismos no sensibles (9).

FARMACOCINETICA.

La absorción de la dicloxacilina del tracto gastrointestinal es rápida, pero variable; los alimentos reducen la absorción y consecuentemente disminuyen los niveles de la concentración plasmática que se obtiene después de administrar una dosis oral, por lo que se recomienda que el fármaco se administre 1 a 2 horas antes ó 2 a 3 horas después de las comidas (9) (18).

La dicloxacilina es relativamente estable en medios ácidos, sin embargo, una parte de ésta se degrada en el estómago; el nivel de concentración plasmática máxima se presenta 1 hora después de haberse tomado la dosis oral inicial.

Este fármaco se distribuye en todo el cuerpo pero las concentraciones mayores se localizan en el hígado y en riñón. Se une a las proteínas plasmáticas entre un 80 - 95 % y el 60 % se puede recuperar en la orina (18).

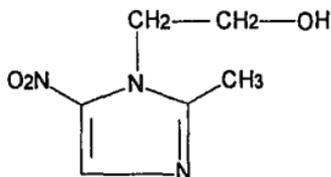
Su eliminación es rápida a través del riñón, normalmente del 30 al 50 % se elimina en la orina en las primeras 6 horas que siguen a la toma de una dosis oral usual. También hay una eliminación hepática importante. La vida media de eliminación es de 30 a 60 minutos. Las diferencias de concentraciones plasmáticas que puedan existir, guardan relación principalmente con diferencias en la eliminación urinaria (18).

METRONIDAZOL

NOMBRES QUIMICOS: 1-(2-Hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazole; 2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol (11)

NOMBRES COMERCIALES: Amiyodazol, Antral comprimidos, Flagenase, Flagyl, Fusanidazol, Gíatricol, Labitrix, Metricom, Metronidazol Valdecasas, Metroson, Milezzol, Otrazol, Retofar, Silegil Verticalal (19).

FORMULA DESARROLLADA: (10)



FORMULA CONDENSADA: $C_6H_9N_3O_3$

PESO MOLECULAR: 171.2

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

El metronidazol se presenta en forma de cristales ligeramente amarillos, es poco soluble en agua (1 en 100), en alcohol (1 en 200), en cloroformo (1 en 250) es escasamente soluble en éter, su punto de fusión es de 158 a 160 °C (11).

USO CLINICO

El metronidazol es el medicamento de elección (prototipo) en el tratamiento de la tricomoniasis del hombre y de la mujer.

También es efectiva en el tratamiento de la lambliasis. Por su elevada eficacia se le considera como medicamento de primera elección en todo tipo de amebiasis, intra y extraintestinal (8).

DOSIS: Abseso hepático amibiano:

Adultos: 500 a 750 mg p.o ,3 veces al día , por 5 a 10 días.

Niños: 35 a 50 mg/Kg al día (en 3 dosis) por 10 días.

Amibiasis intestinal:

Adultos: 750 mg p.o, 3 veces día, por 10 días.

Niños: 35 a 50 mg/Kg al día (en 3 dosis) durante 10 días. Seguir la terapéutica con yodoquinol bucal.

Tricomoniasis:

Adultos (ambos sexos): 250 mg p.o 3 veces día durante 7 días o 2 g por la misma vía, en dosis única: deberán transcurrir 4 a 6 semanas entre los cursos de tratamiento.

Tricomoniasis refractaria:

Mujeres: 250 mg p.o, 2 veces al día, durante 10 días.

Tratamiento de infecciones bacterianas producidas por microorganismos anaerobios:

Adultos: la dosis de carga es de 15 mg/Kg en venoclisis durante 1 hora más o menos (1 g para adulto de 70 Kg, aproximadamente). La dosis de mantenimiento es de 7.5 mg/Kg IV ó p.o cada 6 horas (aproximadamente 500 mg para un adulto de 70 Kg). La primera dosis de mantenimiento se dará 6 horas después de la dosis de carga. La máxima no deberá exceder de 4 g diarios.

Giardiasis:

Adultos: 250 mg p.o, 3 veces al día, por 5 días.

Niños: 5 mg / Kg p.o, 3 veces al día, por 5 días.

Prevención de la infección posoperatoria en la cirugía colorrectal contaminada o potencialmente contaminada:

Adultos: 15 mg / Kg por venoclisis durante 30 a 60 minutos que deberá terminar casi 1 hora antes de la cirugía. Luego 7.5 mg/Kg por venoclisis durante 30 a 60 minutos, 6 y 12 horas después de la dosis inicial.

EFFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Se ha mostrado que este medicamento es carcinógeno en ratones y posiblemente en ratas. Deberá evitarse su uso innecesario.

Dentro de los efectos secundarios se encuentran:

Hematológicos: leucopenia transitoria, neutropenia.

*S.N.C: vértigo, cefaleas, ataxia, falta de coordinación, confusión, irritabilidad, depresión, inquietud, debilidad, fatiga, somnolencia, insomnio, neuropatía sensorial, estimulación psíquica.

Sistema ocular: visión borrosa, dificultad para enfocar.

*G.I: cólicos, estomatitis, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, estreñimiento, proctitis, boca seca.

*G.U: orina oscura, poliuria, disuria, piuria, cistitis, sequedad de la vagina y vulva, sensación de presión pélvica.

Piel: prurito, rubor.

Locales: tromboflebitis después de la venoclisis.

Otros: proliferación de microorganismos no sensibles, en especial *Candida* (glositis, lengua sarrosa), sabor metálico, fiebre, ginecomastia (9).

FARMACOCINETICA.

El metronidazol generalmente se absorbe en forma rápida y adecuada después de su administración oral, alcanzando concentraciones en el plasma de aproximadamente 10 mcg/ml, 1 hora después de la administración de una dosis única de 500 mg. Existe una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática con dosis entre 200 y 2000 mg.

La concentración efectiva media del fármaco es de 8 mcg/ml ó menos para la mayor parte de protozoarios y bacterias susceptibles. La biodisponibilidad del metronidazol se aproxima al 100 %; su vida media en el plasma es de 8 a 10 horas, y su volumen de distribución es de aproximadamente 1 litro por Kg.

Alrededor del 10 % del fármaco se encuentra unido a proteínas plasmáticas.

El metronidazol penetra adecuadamente en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo las secreciones vaginales, el líquido seminal, la saliva y la leche materna, alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo.

El hígado es el sitio principal del metabolismo y los metabolitos producidos son el resultado de la oxidación de las cadenas laterales y de la formación de glucurónidos.

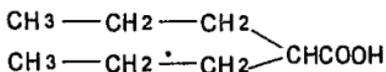
La orina de algunos pacientes puede mostrar una coloración pardo rojiza debido a la presencia de pigmentos no identificados del fármaco(8).

ACIDO VALPROICO

NOMBRES QUIMICOS: Acido 2-propil pentanoico; Acido n-dipropilacetico; Acido 2-propil valerico (13).

NOMBRES COMERCIALES: Cryoval, Depakene, Epival, Leptilan, Valprosid (19).

FORMULA DESARROLLADA: (13).



FORMULA CONDENSADA: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$

PESO MOLECULAR: 144.2

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

El ácido valproico es un líquido viscoso, con olor característico, sus sales se presentan como polvo cristalino color blanco. Su solubilidad está determinada por sus sales, las cuales son solubles en 0.4 ml de agua y en 1.5 ml de etanol, en metanol (1 en 5), insoluble en solventes como éter, cloroformo, benceno, heptano etc (15).

USO CLINICO.

Aumenta los valores cerebrales de ácido gamma-amino-butírico, que transmite impulsos nerviosos inhibidores en el S.N.C.(9).

Es un agente antiepiléptico usado en el tratamiento de varias formas de epilepsia: crisis de ausencia simples y complejas, tipos de ataques mixtos, en investigación de convulsiones motoras mayores.

La dosis se ajusta a las necesidades individuales del paciente. Para tener un adecuado control, la concentración terapéutica es de 40 a 100 mcg/ml (15).

DOSIS: Adultos y niños: al inicio, 15 mg/Kg/día p.o, divididos en 2 ó 3 dosis: después puede aumentarse en 5 a 10 mg/Kg/día, a intervalos semanarios hasta un máximo de 60 mg/Kg/día, divididos en 2 ó 3 dosis (9).

EFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Hay que tomar en cuenta que este medicamento se emplea en combinación con otros anticonvulsivos por lo que es probable que los efectos adversos no los cause el medicamento solo.

Hematológicos: inhibe la agregación plaquetaria, trombocitopenia
aumento del tiempo de hemorragia.

* S.N.C.: sedación; trastornos emocionales, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad, deterioro de la conducta, debilidad muscular, temblores.

* O.O.N.G: estomatitis.

* G.I: náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, cólicos abdominales, estreñimiento, aumento de apetito y peso, anorexia, pancreatitis.

Hepáticos: elevación de enzimas, hepatitis tóxica.

Metabólicos: elevación de los valores séricos de amoníaco.

* Otros: alopecia (9).

FARMACOCINETICA.

El ácido valproico y sus sales se absorben rápidamente del tracto gastro-intestinal, y se metabolizan en el hígado, penetra el líquido cefalorraquídeo, se une a proteínas plasmáticas en un 90 % aproximadamente.

La vida media se encuentra en el rango de 5 a 20 horas, la cual puede modificarse por el uso de antiácidos, ó aspirina, los cuales pueden causar toxicidad.

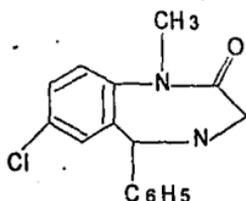
Puede tomarse con alimentos para reducir los efectos secundarios en el tracto gastro-intestinal (9).

DIAZEPAM

NOMBRES QUIMICOS: 7-cloro-1, 3 - dihidro - 1 - metil - 5 fenil - 2 H - 1 , 4 - benzodiazepin 2 - ona.
7 - cloro - 1 , 2 - dihidro - 1 - metil - 2 oxo - 5 -fenil - 3 H- 1 4 - benzodiazepina (3).

NOMBRES COMERCIALES: Alboral, Ortopsiq, Valium (19).

FORMULA DESARROLLADA: (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{16}H_{13}ClN_2O$

PESO MOLECULAR: 284.7

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Se presenta como polvo cristalino incoloro, es insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y en propilenglicol, su punto de fusión es de 131.5° a 134.5 °C (3).

Al igual que otras benzodiazepinas, tiene propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivantes, sus efectos autonómicos son modestos y su administración repetida induce tolerancia y dependencia física.

USO CLINICO.

El diazepam deprime el S.N.C a los niveles límbico y subcortical del cerebro. Como anticonvulsivante, suprime la diseminación de la actividad convulsiva producida por focos epileptógenos en corteza, tálamo y estructuras límbicas (9).

El diazepam se utiliza para el alivio sintomático de la tensión, la ansiedad, la aprensión, fátiga, síntomas de depresión ó de agitación, de los espasmos del músculo esquelético y en estados convulsivos.

Por vía endovenosa, es el fármaco de elección en el control inicial del Status epilepticus. Por vía oral es útil en combinación con otros fármacos en los espasmos mioclónicos y en las convulsiones acinéticas (8).

DOSIS: Para el tratamiento de tensión, ansiedad, como auxiliar en trastornos convulsivos o espasmo del musculo esquelético:

Adultos: 2 a 10 mg p.o 3 ó 4 veces al día, ó 15 a 30 mg en la cápsula de liberación prolongada, durante el día.

Niños mayores de 6 meses: 1 a 2.5 mg p.o 3 ó 4 veces al día.

Para el tratamiento de tensión, ansiedad, espasmo muscular, procedimientos endoscópicos, ataques:

Adultos: al inicio, 5 a 10 mg IV, hasta 30 mg en 1 hora para cardioversión o estado epiléptico, dependiendo de la respuesta.

Niños de 5 años y más: 1 mg IV ó IM, lentamente, cada 2 a 5 min, hasta un máximo de 10 mg, repetir cada 2 a 4 horas.

Niños de 30 días a 5 años: 0.2 a 0.5 mg IV ó IM, lentamente, cada 2 a 5 minutos hasta un máximo de 5 mg, repetir cada 2 a 4 horas.

Espasmos musculares tetánicos:

Niños mayores de 5 años: 5 a 10 mg IM ó IV, cada 3 ó 4 horas, según se necesite.

Lactantes mayores de 30 días: 1 a 2 mg IM ó IV, cada 3 ó 4 h, según se requerirá (8).

Estado epiléptico:

Adultos: 5 a 20 mg lentamente por infusión IV de 2 a 5 mg/min; puede repetirse hasta una dosis máxima total de 60 mg, utilizar 2 a 5 mg en pacientes de edad avanzada ó débiles.

Puede repetirse su tratamiento en 20 a 30 min con precaución si recurren las convulsiones.

Niños: 0.1 a 0.3 mg / Kg IV masiva lenta (1 mg / min en 3 min) puede repetirse cada 15 min por 2 dosis.

Dosis única máxima: 5 mg en niños menores de 5 años y 10 mg en mayores de esa edad.

Auxiliar en trastornos convulsivos:

Adultos y niños: 2 a 10 mg p.o 2 a 4 veces al día, 6 15 a 30 mg de la cápsula de liberación prolongada, 1 vez al día (9).

REACCIONES ADVERSAS.

Debido a la administración de diazepam pueden presentarse los siguientes efectos secundarios:

*S.N.C.: somnolencia, letargo, resaca, ataxia, desmayo, lenguaje cercenado, temblor.

* C.V: hipotensión pasajera, bradicardia, colapso cardiovascular.

*O.O.N.G: diplopía, visión borrosa, nistagmo.

* G.I: náuseas, vómitos, molestia abdominal.

Piel: exantema, urticaria.

Locales: descamación, dolor, flebitis en el sitio de inyección.

Otros: depresión respiratoria (8) (9).

FARMACOCINETICA.

El diazepam se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza concentraciones máximas en 60 minutos en adultos, siendo su absorción más rápida en los niños (15 a 30 minutos).

Se metaboliza en el hígado por acción del sistema microsomal, dando lugar a metabolitos N - dealquilados que se conjugan con ácido glucurónico y son eliminados por la orina. La magnitud de la unión de las benzodiazepinas a las proteínas plasmáticas concuerda con su liposolubilidad y es del 99 % para el diazepam.

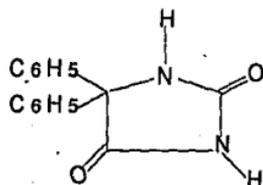
El metabolito principal del diazepam, el N - desmetil diazepam, posee más o menos la misma actividad que el fármaco original. La vida media plasmática del diazepam es de 1 a 2 días y la del N - desmetildiazepam es de 60 horas (8).

FENITOÍNA

NOMBRES QUIMICOS: 5, 5 -Difenil - 2, 4 - imidazolidinediona.

NOMBRES COMERCIALES: Epamin, Epamin S P, Fenidantoin S 10.(19).

FORMULA DESARROLLADA: (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{15}H_{12}N_2O_2$

PESO MOLECULAR: 252 . 3

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

La fenitoína (difenilhidantoína) es un polvo cristalino de sabor amargo, insoluble en agua, con un peso molecular de 252 . 3 g y una constante de disociación (pK) de 9.2.

Su sal sodica es altamente soluble en agua y en alcohol.

USO CLINICO.

Estabiliza las membranas neuronales y limita la actividad convulsiva, aumentando la salida o disminuyendo la entrada de iones sodio a través de las membranas celulares en la corteza motora, durante la generación de impulsos nerviosos (9).

La dosis de fenitofna debe ajustarse individualmente con el fin de obtener un control adecuado de las crisis convulsivas.

Es efectiva en el tratamiento de las arritmias producidas por los digitálicos no se considera un antiarrítmico de primera elección, se prefiere como agente alternativo ó combinado con otros fármacos (15).

DOSIS: Para estado epiléptico, y convulsiones no epilépticas:

Adultos: dosis de carga, 900 mg a 1.5 g IV , a velocidad de 50 mg por min. ó p.o dividida en 3 dosis al día;

Niños: dosis de carga, 15 mg / Kg IV, a velocidad de 50 mg / min ó p.o dividida en dosis cada 8 a 12 h.

La dosis de carga varía si el paciente ha estado o no recibiendo fenitofna.

Para dolor neuríco(migraña, neuralgia del trigémino, parálisis de Bell):

Adultos: 200 a 400 mg / día p.o.

Para arritmias ventriculares y supraventriculares por glucósidos cardiacos:

Adultos: dosis de carga, 1 g p.o, dividido en las primeras 24 h y seguido de 500 mg / día por 2 días; después, dosis de mantenimiento de 300 mg / día p.o; 250 mg IV en 5 min (velocidad venoclisis no mayor 50 mg / min).

Niños: 3 a 8 mg / Kg p.o ó IV lenta diario, ó 250 mg / min al día en 1 ó 2 dosis (9).

EFFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos tóxicos de la fenitofna dependen de la vía de administración, la duración del tratamiento y la dosificación.

Los efectos tóxicos se clasifican en:

Hematológicos: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, macrocitosis, anemia megaloblástica

*S.N.C: ataxia, dificultad de hablar, confusión, mareos, insomnio, nerviosismo, espasmo muscular, cefaleas.

* C V: hipotensión, fibrilación ventricular.

* O.O.N.G.: nistagmo, diplopía, visión borrosa.

*Abreviaturas pág.ii

* G.I.: náuseas, vómitos, hiperplasia gingival
(especialmente en niños)

Hepáticos: hepatitis tóxica.

Piel: exantema escarlatíniforme o morbiliforme;
dermatitis.

Locales: dolor, necrosis e inflamación en el sitio de
inyección.

Otros: hiperglucemia, osteomalasia (9).

FARMACOCINETICA.

Cuando este medicamento se administra por vía intramuscular, se precipita en el sitio de inyección y es absorbido en forma lenta e irregular.

La absorción luego de la administración por vía oral es lenta, a veces variable y ocasionalmente incompleta. Se han detectado diferencias significativas en la biodisponibilidad de distintos preparados farmacéuticos orales. Las concentraciones plasmáticas máximas pueden presentarse entre las 3 y 12 horas.

La fenitoína se distribuye en todos los tejidos. Aproximadamente el 90 por ciento se une a proteínas plasmáticas.

Menos del 5 % de la fenitoína se excreta inalterada por la orina, el resto se metaboliza en el retículo endoplasmático hepático.

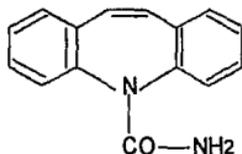
Si las concentraciones plasmáticas son inferiores a 10 mcg / ml, la eliminación es exponencial (de primer orden) y la vida media varía entre 6 y 24 horas, si las concentraciones son más elevadas, la eliminación depende de la dosis, y la vida media plasmática aumenta con la dosis (8; 15).

CARBAMAZEPINA

NOMBRES QUIMICOS: 5 - Carbamoyl - 5 H - dibenz [b, f] azepina (3).

NOMBRES COMERCIALES: Carbazep, Carbazina, Neugeron, Tegretol (19).

FORMULA DESARROLLADA: (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{15}H_{12}N_2O$

PESO MOLECULAR: 236 . 3

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

La carbamazepina es un polvo blanco, punto de fusión 190 °C a 193 °C, es soluble en solventes orgánicos polares (propilenglicol, etanol, acetona), es practicamente insoluble en agua (3).

USO CLINICO.

La carbamazepina estabiliza las membranas neuronales y limita la actividad convulsiva, aumentando la salida ó disminuyendo la entrada de iones sodio a través de las membranas celulares en la corteza motora durante la generación de impulsos nerviosos (9).

La carbamazepina es un agente antiepiléptico usado en el control de las convulsiones tónico-clónicas y en el ataque (focal) parcial ó psicomotor, es el agente de

elección para el tratamiento de las neuralgias del trigémino y en casos de migraña y psicosis (8).

DOSIS: Para convulsiones mixtas:

Adultos y niños mayores de 12 años: 200 mg p.o 2 veces por día, el primer día. Puede darse la misma dosis en un día, en intervalos de 6 a 8 horas.

Niños menores de 12 años: 10 a 20 mg / Kg p.o al día, divididos en 2 a 4 dosis.

Neuralgia del Trigémino:

Adultos: 100 mg p.o 2 veces día, con las comidas, el primer día.

Aumentar 100 mg cada 12 h si es necesario, sin exceder 1.2 g por día.

Dosis de sostén: 200 a 400 mg p.o 2 veces al día (9).

EFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos que se pueden presentar son:

Hematológicos: anemia aplásica, agranulocitosis, eosinofilia leucocitosis, y trombocitopenia.

* S.N.C: mareos, vértigo, somnolencia, fatiga, ataxia, empeoramiento de las convulsiones.

* C.V: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hipotensión, agravamiento de las coronariopatías.

*O.O.N.G: conjuntivitis, boca y faringe secas, visión borrosa diplopía, nistagmo.

* G.I: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia, estomatitis, glositis, boca seca.

* G.U: frecuencia ó retención urinarias, impotencia
Piel: exantema, urticaria.

Otros: fiebre, escalofrío, hipersensibilidad pulmonar (9).

FARMACOCINETICA.

La carbamazepina se absorbe a través del tracto gastrointestinal, se metaboliza en el hígado, y uno de sus metabolitos primarios, es (carbamazepina-10, 11 - epóxido)

La carbamazepina se distribuye en todo el cuerpo, atraviesa la barrera placentaria

Se estima una vida media de aproximadamente 20 horas después de una administración repetida. El rango de concentración terapéutica en el plasma es de 4 a 12.5 mcg / ml.

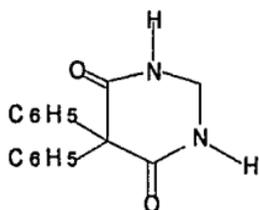
Se elimina a través de la orina en forma inalterada y de su principal metabolito, pequeñas cantidades se detectan en heces y saliva (15).

PRIMIDONA

NOMBRES QUIMICOS: 5-Etilhexahidro-4, 6-dioxo-5-fenilpirimidina (3) (18).

NOMBRES COMERCIALES: Mysoline (19).

FORMULA DESARROLLADA: (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{12}H_{14}N_2O_2$

PESO MOLECULAR: 218 . 3

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Polvo blanco cristalino, inodoro, con sabor ligeramente amargo, su punto de fusión es de 279 °C - 281 °C.

Solubilidad: Soluble 1 en 2000 de agua y 1 en 170 de alcohol, insoluble en éter y cloroformo (3) (11).

USO CLINICO.

La eficacia antiepiléptica clínica de la primidona fué informada inicialmente por Handley y Stewart (1952).

La primidona es útil en el tratamiento de crisis parciales simples y complejas. Si bien puede ser efectiva cuando se usa sola en pacientes refractarios a otras medicaciones, la primidona se emplea en general junto con fenitofina y carbamazepina, es ineficaz contra las crisis de ausencia, pero a veces es útil contra las crisis mioclónicas en niños pequeños (8).

DOSIS: Adultos y niños mayores de 8 años: 250 mg / día p.o.

Aumentar 250 mg cada semana, a un máximo de 2 g / día divididos en 4 dosis.

Niños menores de 8 años: 125 mg / día p.o, aumentar 125 mg cada semana, hasta un máximo de 1 g / día, divididos en 4 dosis (9).

EFFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos que se pueden presentar se clasifican en:

Hematológicos: leucopenia, eosinofilia.

- * S.N.C: somnolencia, ataxia, trastornos emocionales, vértigo, hiperirritabilidad, fatiga.
- * O.O.N.G: diplopía, nistagmo, edema de párpados.
- * G.I: anorexia, náuseas, vómitos.
- * G.U: impotencia, poliuria.

Piel: exantema morbiliforme, alopecia.

Otros: edema, sed (9).

FARMACOCINETICA.

Se absorbe rápida y casi completamente después de su administración oral, aunque la variabilidad individual puede ser grande. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan generalmente después de 3 horas de su ingestión. La vida media plasmática de la primidona es variable, se mencionan valores entre 7 a 14 horas.

La primidona se convierte en 2 metabolitos activos, fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA). La primidona y la PEMA no se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas.

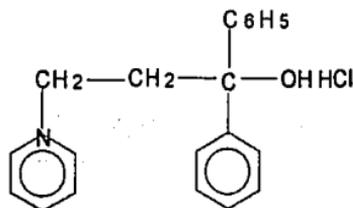
La vida media de la PEMA en el plasma es de 16 horas; ella y el fenobarbital se acumulan durante la medicación crónica. Alrededor del 40 % del fármaco se excreta inalterado en la orina; el resto corresponde en PEMA no conjugada y, en menor medida, fenobarbital y sus metabolitos (8).

CLORHIDRATO DE TRIHEXIFENIDILO

NOMBRES QUIMICOS: 1 - Ciclohexil - 1 - fenil - 3 - piperidinopropan - 1 - ol (3).

NOMBRES COMERCIALES: Artane, Hipokinon (19).

FORMULA DESARROLLADA. (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$

PESO MOLECULAR: 337.9

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Es un polvo blanco, blanco - cremoso, con un sabor amargo que deja una sensación de hormigueo. Su punto de fusión es de 250 °C, con descomposición.

Se disuelve 1 en 22 partes de alcohol, 1 en 15 partes de cloroformo 1 en 100 partes de agua a 20 °C (3).

USO CLINICO.

Es el medicamento de elección en la enfermedad de Parkinson con manifestaciones mínimas: también está indicado en pacientes que no responden a la L-DOPA y en quienes esta última está contraindicada.

El clorhidrato de trihexifenidilo es efectivo en el parkinsonismo postencefálico, arterioesclerótico idiopático y en en síndrome parkinsoniano que produce el uso de antipsicóticos (8).

DOSIS: Para el Parkinsonismo inducido por medicamentos:

Adultos: 1 mg p.o el primer día, 2 mg el segundo, después aumentar 2 mg cada 3 a 5 días hasta administrar diariamente un total de 6 a 10 mg. Por lo general, se toma 3 veces día con los alimentos ó 4 veces, si es necesario (la última dosis deberá darse antes de dormir) ó puede cambiar a la forma de liberación prolongada 2 veces día. El parkinsonismo postencefálico puede requerir una dosis diaria de 12 a 15 mg (9).

EFFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas se clasifican en:

- * S.N.C: nerviosismo, mareos, cefaleas, inquietud, agitación, alucinaciones, euforia, delirio, amnesia.
- * C.V: taquicardia.
- * O.O.N.G : midriasis, visión borrosa, presión intraocular aumentada.
- * G.I: estreñimiento, boca seca, náuseas.
- * G.U: retención urinaria (9).

FARMACOCINETICA.

El clorhidrato de trihexifenidilo se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Se distribuye rápidamente en todos los tejidos, atravieza la barrera hematoencefálica.

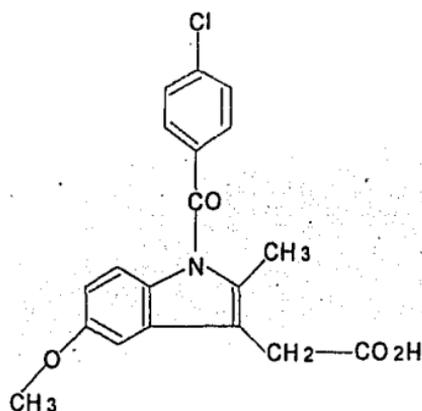
Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen luego de 1 a 2 horas de una dosis oral y la vida media de eliminación es de 10 a 12 horas (15).

INDOMETACINA

NOMBRES QUIMICOS: (1 - p - clorobenzoil - 5 - metoxi - 2 - metilindol - 3 - il)
ácido acético (3).

NOMBRES COMERCIALES: Antalgín, Indídex, Indocíd, Malival, (19).

FORMULA DESARROLLADA: (11)



FORMULA CONDENSADA: $C_{19}H_{16}ClNO_4$

PESO MOLECULAR: 357.8

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Pólvo blanco - amarillento, punto de fusión 153°C a 154°C , es insoluble en agua, soluble en alcohol y éter.

USO CLINICO.

No se justifica el empleo de la Indometacina como analgésico ó antipirético general. Se emplea en el tratamiento en la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis

anquilosante, artritis psoriásica, artritis gotosa aguda, alivia el dolor, reduce la tumefacción, e hipersensibilidad de las articulaciones y disminuye la duración de la rigidez. Es útil en el tratamiento de lesiones de tejidos blandos (tenditis); en el manejo del dolor y la inflamación consecutiva a la cirugía oftálmica (13).

Produce sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, posiblemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas (9).

DOSIS: Para artritis, espondilitis anquilosante, moderadas o graves:

Adultos: 25 mg p.o ó vía rectal 2 ó 3 veces día, con alimentos ó antiácidos; puede aumentarse la dosis en 25 mg / día cada 7 días hasta 200 mg por día.

De manera alternativa se administran cápsulas de liberación sostenida (75 mg); 75 mg para iniciar por la mañana ó al acostarse, seguidos, si es necesario, de 75 mg 2 veces al día.

Para artritis gotosa aguda: 50 mg 3 veces día. Reducir la dosis tan pronto sea posible, después, suspenderla.

Para este trastorno no deben usarse cápsulas de liberación sostenida.

Para cerrar un conducto arterioso permeable hemodinámicamente importante en prematuros (sólo la forma IV):

Menos de 48 horas de edad: 0.2 mg / Kg IV seguidas por 2 dosis de 0.1 mg / Kg a intervalos de 12 a 24 h.

De 2 a 7 días de edad: 0.2 mg / Kg IV seguidos por 2 dosis de 0.2 mg / Kg a intervalos de 12 a 24 h.

Más de 7 días: 0.2 mg / Kg IV seguidos por 2 dosis de 0.25 mg por Kg a intervalos de 12 a 24 h (8).

EFFECTOS O REACCIONES ADVERSAS.

Para la forma oral se pueden presentar los siguientes efectos:

Hematológicos: anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, púrpura trombocitopénica, anemia por deficiencia de hierro.

* S.N.C: cefaleas, mareos, depresión, somnolencia, confusión,

neuropatía periférica, convulsiones, trastornos psíquicos, síncope, vértigo.

* C.V: hipertensión, edema.

* O.O.N.G: visión borrosa, lesión en córnea y retina, pérdida de la audición.

* G.I: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, hemorragia gastrointestinal grave.

* G.U: insuficiencia renal aguda.

Piel: prurito, urticaria.

Otros: hipersensibilidad.

Para la forma I.V:

Hematológicos: disminución de la agregación plaquetaria.

* G.I: hemorragia, vómitos.

* G.U: disfunción renal.

Metabólicos: hipoglucemia (9).

FARMACOCINETICA.

La indometacina se absorbe rápida y casi totalmente del tracto gastro intestinal. Después de su ingestión oral, la concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas.

Como es sumamente irritante para la mucosa gastrointestinal, deberá tomarse con alimentos.

Se une en un 90 % a las proteínas plasmáticas y también se une a los tejidos. Se convierte gran parte en metabolitos inactivos, que se eliminan por la orina, la bilis y las heces, del 10 al 20 % de la indometacina se excreta inalterada en la orina, en parte por secreción tubular.

La vida media plasmática es extremadamente variable, de 2 a 11 horas quizá debido a la recirculación enterohepática.

Los efectos adversos están relacionados con la dosis (8) (15).

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1.-SELECCION DE PRODUCTOS

En el Instituto de Neurología y Neurocirugía se realizó una investigación para establecer el consumo de medicamentos en los servicios del hospital, encontrándose que los fármacos más utilizados por grupo farmacológico fueron los siguientes: Antibióticos y Antiparasitarios: Ampicilina Trihidratada, Cefalexina, Cloranfenicol, Dicloxacilina, Metronidazol, Antiepilépticos: Valproato de Magnesio, Diazepam, Difenilhidantoina, Carbamazepina, Primidona, Antiparkinsonianos Clorhidrato de Trihexifenidilo y Analgésicos y Antiinflamatorios: Indometacina, por lo que se considero de interés determinar si cumplían con los requerimientos que marca la Farmacopea.

En base a ello se solicitarón 60 unidades de un lote de cada uno de los productos estudiados, excepto de Difenilhidantoina y de Carbamazepina de los cuales se solicitarón 2 lotes de cada uno, directamente a la farmacia. En la tabla I se presentan los productos estudiados con su presentación respectiva y la clave asignada.

TABLA I.- PRODUCTOS ESTUDIADOS

FARMACO	PRESENTACION	LOTE	CLAVE
Ampicilina Trihidratada	Cápsulas	056644	A
Cefalexina	Tabletas	38397W	B
Cloranfenicol	Cápsulas	307762	C
Dicloxacilina Sodica	Cápsulas	8AU284	D
Metronidazol	Tabletas	688037	E

TABLA I PRODUCTOS ESTUDIADOS (CONTINUACION)

FARMACO	PRESENTACION	LOTE	CLAVE
Valproato de Magnesio	Tabletas	H702567	F
Diazepam	Tabletas	85K52	G
Difenilhidantoína Sodica	Cápsulas	502670	H - 1
Difenilhidantoína Sodica	Cápsulas	506875	H - 2
Carbamazepina	Tabletas	L602156	I - 1
Carbamazepina	Tabletas	H702611	I - 2
Primidona	Tabletas	113CA	J
Clorhidrato de Trihehifenidilo	Tabletas	412254	K
Indometacina	Cápsulas	900426	L

3.2-PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Las pruebas de Control de Calidad que se realizaron a cada uno de los lotes fueron las siguientes:

- 1) Variación de Peso
- 2) Desintegración
- 3) Dureza (excepto cápsulas)
- 4) Friabilidad (excepto cápsulas)
- 5) Disolución
- 6) Uniformidad de Contenido
- 7) Valoración

3.2.1.-METODOLOGIA REACTIVOS Y TECNICAS EMPLEADAS

Los procedimientos que se siguieron para realizar las pruebas de control de calidad enlistadas fueron las que se describen en la USP XXI para pruebas generales.

- 1) Variación de Peso.

Equipo: Balanza Analítica Mettler H 54AR

Para verificar la uniformidad del peso de tabletas o cápsulas, La USP XXI establece, que el peso de no más de 2 unidades deberá diferir del peso promedio de acuerdo con la siguiente tabla

PESO PROMEDIO (mg)	DIFERENCIA (%)
De 130 o menos	10
De 131 a 324	7.5
De 324 o más	5

2) Desintegración.

Equipo: Desintegrador E L E C S A.(Modelo D. S. E. 30)

Colocar en cada uno de los tubos de la cesta, una cápsula o tableta, adicionar un disco para tabletas y un tamiz de alambre removible malla No.10 para cápsulas en la parte superior en la canastilla.

Operar el aparato durante media hora como tiempo límite, empleando como medio de inmersión agua destilada a $37 \pm 2^\circ\text{C}$.

3) Dureza.(17)

Equipo: Durrómetro Schleunniger (Modelo 2 E/ 106)

Se coloca la tableta en el aparato especificado, accionar y observar la escala de lectura correspondiente, la escala mide la resistencia a la ruptura.

4) Friabilidad.(13)

Equipo: Balanza analítica, Mettler (Modelo H 54 AR)

Friabilizador E L E C S A (Modelo D.S.E. 30)

Consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir al manejo, sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillado en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

La prueba se realiza sometiendo un peso aproximado de 6 g de tabletas, las cuales se introducen al friabilizador, dejándose rodar a una velocidad de 30 ± 2 r.p.m durante 4 minutos.

El resultado por pérdida de peso, esta dado en por ciento y no debe exceder de 1.

5) Disolución

Equipo: Disolutor Hanson Research Corp.(Modelo 64 - 600 - 000)

Espectrofotómetro Beckman U V - VIS (Modelo DU - 50)

Potenciómetro Corning pH meter (Modelo 7)

Balanza Analítica Metter (Modelo H 54 AR)

Reactivos y Soluciones:

Los reactivos y soluciones, para cada uno de los principios activos se presentan a continuación de forma individual, las condiciones de equipo se resumen en la TABLA II.

Ampicilina Trihidratada .

Reactivos:

Ampicilina Trihidratada estándar secundario 859 mcg/ml

Fosfato dibásico anhidro (J. T. Baker R. A)

Acido Cítrico (J. T. Baker R. A)

Sulfato de Cobre 5 H₂O (Química J V C)

Medio de Disolución.- Solución Amortiguadora de Sulfato de Cobre pH 5.2

Cefalexina.

Reactivos:

Cefalexina estándar secundario 980 mg / g

Acetato de Sodio Trihidratado (MERCK)

Acido Acético Glacial (LAITZ)

Medio de Disolución.- Solución Amortiguadora de Acetatos.

Mezclar 2.99 g de Acetato de Sodio Trihidratado y 1.66 ml de Acido Acético Glacial con agua para obtener 1000 ml de solución, medir el pH = 4.5

Cloranfenicol.

Reactivos:

Cloranfenicol estándar secundario 100 %

Acido Clorhídrico, grado reactivo. (J. T. Baker)

Medio de Disolución.- Acido Clorhídrico 0.1 N.

Medir 8.5 ml de Acido Clorhídrico concentrado y aforar a 1000 ml con agua.

Dicloxacilina Sodica.

Reactivos:

Monohidrato de Dicloxacilina Sodica estándar F.N.E.U.M 100.0%

Medio de Disolución.- Agua desgasificada

Diazepam.

Diazepam estándar secundario 100.0%

Reactivos:

Acido Clorhídrico, grado rectivo (J. T. Baker)

Medio de Disolución.- Acido Clorhídrico 0.1 N.

Medir 8.5 ml de Acido Clorhídrico concentrado y aforar a 1000 ml con agua.

Difenilhidantoina Sodica.

Reactivos:

Difenilhidantoina Sodica estándar secundario 98.1 %

Medio de Disolución.- Agua Desgasificada

Primidona.

Reactivos:

Primidona estándar secundario 98.8 %

Medio de Disolución.- Agua Desgasificada

Indometacina.

Reactivos:

Indometacina estándar secundario 100.4 %

Fosfato de Potasio monobásico

Hidroxido de Sodio.1N

Medio de Disolución.- Solución Amortiguadora de Fosfatos pH = 7.2

Disolver 27.22 g de Fosfato de Potasio Monobásico en agua y aforar a 1000 ml (concentración 0.2 M).

Transferir 50 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 200 ml y adicionar 34.7 ml de Hidroxido de Sodio, aforar con agua destilada. Mezclar 1 volumen de la Solución Amortiguadora de Fosfatos con 4 volúmenes de agua a obtener 750 ml.

La prueba de Disolución se basa en la determinación cuantitativa de principio activo que se encuentra en solución.

El procedimiento a seguir fué:

A cada uno de los 6 vasos del aparato de Disolución, se añadieron los volúmenes de medio de disolución descritos en la TABLA II de acuerdo al fármaco en

turno. Cuando la temperatura del baño se estabilizó en 37 ± 0.5 °C, se colocó una muestra del fármaco correspondiente.

Una vez dispuesto de esta manera el aparato, se procedió a efectuar la prueba, se tomó una alícuota al tiempo especificado en la tabla II, *se realizaron las diluciones correspondientes de acuerdo con los rangos de concentración de la curva patrón, y se leyó directamente al espectrofotómetro a la longitud de onda especificada en la tabla III.

Así mismo en la tabla II se presentan los rangos de concentración utilizados para de esta manera extrapolar el valor de absorbancia en la curva patrón de cada uno de los fármacos.

TABLA II.- METODO DE DISOLUCION .

FARMACO Presentación	APARATO U.S.P *	MEDIO DE DISOL.	VOL. (ml)	VEL. DE AGIT r.p.m	t (min)
Ampicilina Trihidratada (cápsulas)	1	Sol. Amortig.de Sulfato de Cobre	900	100	45
Cefalexina (tabletas)	1	Sol Amortig. de Acetatos	900	100	45
Cloranfenicol (cápsulas)	1	Acido- Clorhídrico 0.1N	900	100	30
Dicloxacilina (cápsulas)	1	Agua	900	100	30
Metronidazol (tabletas)	1	Acido Clorhídrico 0.1N	900	100	60
Diazepam (tabletas)	1	Acido Clorhídrico 0.1N	900	100	30
Difenilhidan- toina (cápsulas)	1	Agua	900	50	30 60 120
Primidona (tabletas)	2	Agua	900	50	60
Indometacina (cápsulas)	1	Sol.Amortig. de Fosfatos	750	100	20

*1 canastilla , 2 paletas

TABLA III - CURVAS DE CALIBRACION DE DISOLUCION .

FARMACO	CONCENTRACION (mcg / ml)	LONGITUD DE ONDA (nm)
Ampicilina Trihidratada	2, 4, 9, 13, 18, 22	316
Cefalexina	10,15,20,30,40,50,60	262
Cloranfenicol	5,10,20,30,40	276
Dicloxacilina Sodica	3,6,12,24	219
Metronidazol	3,9,12,15,30	276
Diazepam	1.5,3,6,9	241
Difenilhidantofna	50,100,160,200, 320,400	259
Primidona	160,240,320,400	258
Indometacina	30,60,90,120,150	318

6) UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Para realizar la prueba de Uniformidad de Contenido se siguieron los lineamientos especificados en la monografía individual correspondiente de acuerdo con la referencia enlistada en la prueba de valoración. En todos los casos la prueba será aceptada si 9 de 10 unidades cumplen con los límites de 85 a 115 % de la cantidad de principio activo, y la desviación estándar relativa (D. E. R) deberá ser igual o menor al 6.0 %.

7) VALORACION.

Para la prueba de valoración de principio activo de cada uno de los lotes, se utilizaron los métodos enlistados a continuación:

FARMACO	METODO	REFERENCIA
Ampicilina Trihidratada	Espectrofotométrico	(2)
Cefalexina	Espectrofotométrico	(10)
Cloranfenicol	Espectrofotométrico	(2)
Dicloxacilina Sodica	Titulación Iodométrica	(4)
Metronidazol	Espectrofotométrico	(2)
Valproato de Magnesio	Titulación no acuosa	(5)
Diazepam	Cromatografía de Líquidos	(6)
Difenilhidantoína Sodica	Espectrofotométrico	(24)
Carbamazepina	Espectrofotométrico	(16)
Primidona	Espectrofotométrico	(22)
Clorhidrato de Trilixifenidilo	Espectrofotométrico	(22)
Indometacina	Espectrofotométrico	(24)

3.3.- METODOLOGIA REACTIVOS Y TECNICAS EMPLEADAS PARA LA VALORACION DE PRINCIPIO ACTIVO.

El equipo, reactivos, soluciones, así como los métodos empleados para cada uno de los principios activos se presentan a continuación de forma individual.

En el apéndice a se encuentran anotados los pesos exactos de los estándares, así como las concentraciones a las que se trabajaron para la curva patrón de cada uno de los fármacos.

3.3.1.-METODOS ESPECTROFOTOMETRICOS

3.3.1.1) Ampicilina Trihidratada.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54AR)

Espectrofotometro Beckman (DU - 50)

Potenciómetro Corning (Modelo 7)

Parrilla eléctrica

Termómetro

Reactivos y Soluciones:

Solución amortiguadora de sulfato de cobre pH=5.2

Fosfato dibásico anhídrido (J. T. Baker R. A)

Acido Cítrico (J. T. Baker R. A)

Sulfato de Cobre 5H₂O (Química J V C)

Agua Destilada

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 25 mg de estándar secundario, transferir a un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con agua (conc. teórica 500 mcg/ml). De esta solución tomar las alícuotas para preparar la curva patrón como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Teórica (mcg/ml)
3	50	30
5	100	25
4	100	20
3	100	15
1	50	10
1	100	5

En todas las diluciones aforar con solución amortiguadora de sulfato de cobre, una vez obtenidas las concentraciones de la curva patrón se colocan en tubos de ensaye con tapón de rosca y se mantienen en baño María a 75 °C durante 30 minutos, enfriar rápidamente, leer, utilizando como blanco 2 ml de agua con 10 ml de solución amortiguadora de sulfato de cobre. Leer en el espectrofotómetro a 316 nm.

Preparación de la muestra se presenta en el diagrama No.1.

3.3.1.2) Cefalexina

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54 AR)

Espectrofotómetro Beckman (DU - 50)

Reactivos y Soluciones:

Agua destilada

Acido clorhídrico 1 N (8.5 ml de ácido concentrado, se afora a 100 ml con agua).

Solución amortiguadora de acetatos

(pesar 5.45 g de acetato de sodio, aforar a 500 ml con agua, en otro matraz aforado de 500 ml, transferir 4 g de ácido acético glacial, disolver con agua y aforar a la marca con el mismo disolvente, las dos soluciones anteriores se mezclan en volúmenes iguales para obtener una solución amortiguadora de pH=4.5)

Preparación de la Curva de Calibración .

Pesar aproximadamente 25 mg de estandar de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver en 10 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y aforar con agua (conc.teórica 1 mg/ml). De esta solución tomar las alícuotas necesarias para obtener la curva patrón como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Teórica (mcg/ml)
3	50	60
5	100	50
4	100	40
3	100	30
2	100	20
1	100	10

En todas las diluciones aforar con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5. Leer en el espectrofotómetro a 262 nm.

Preparación de la muestra se presenta en el diagrama No.2.

3.3.1.3) Cloranfenicol.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54 A R)

Espectrofotómetro Beckman (D U - 50)

Reactivos y Soluciones: Agua destilada

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 25 mg de estandar secundario, transferir el polvo a un matraz de 25 ml, aforar con agua (conc.teórica 1mg/ml). De esta solución tomar las alícuotas necesarias para tener la curva patrón como se indica a continuación:

Alicuota (ml)	Aforo (ml)	Conc.Teórica (mcg/ml)
1	25	40
3	100	30
1	50	20
4	250	16
1	100	10
2	250	8
0.5	100	5

En todos los casos se aforo con agua, leer en el espectrofotómetro a 276 nm.

Preparación de la muestra.- Se presenta en el diagrama No.3.

3.3.1.4) Metronidazol.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54 AR)

Espectrofotómetro Beckman (D U - 50)

Reactivos y Soluciones: Acetona

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 25 mg de estandar secundario, transferir a un matraz de 25 ml y aforar con acetona (conc.teórica 1 mg/ml). Solución A

De la solución anterior, se transfiere una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 100 ml obteniéndose una concentración de 100 mcg/ml (solución B).

De la solución B tomar las alícuotas, y aforar como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc.Teórica (mcg/ml)
3	10	30
15	100	15
3	25	12
1	10	10
4	100	4
3	100	3

Aforar en todos los casos con acetona. En el espectrofotómetro leer las concentraciones anteriores y la solución B a 275 nm.

Preparación de la muestra.- Se presenta en el diagrama No.4.

3.3.1.5) Diazepam.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54 AR)

Cromatógrafo de Líquidos

Reactivos y Soluciones:

Alcohol Metílico R .A. (MERCK)

Fase Móvil Metanol - Agua (60 : 40 v/v)

Condiciones de Equipo:

Fase Móvil: Metanol - Agua (60 : 40 v/v)

Detector: Ultravioleta

Longitud de Onda: 254 nm

Columna: C 18 Novapak Waters

Registrador: S E 120 C

Veloc. Carta: 0.25 cm/min

Vol. de inyección: 15 µl

Preparación del estándar interno.

Pesar 10 mg de nitrazepam estándar secundario en un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con metanol R.A (concentración 400 mcg/ml). Tomar 5 ml de esta solución y llevarla a 10 ml con metanol R.A (200 mcg/ml).

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 20 mg de estándar secundario de diazepam en un matraz volumétrico de 50 ml, llevar al aforo con metanol R.A (conc. Teórica 400 mcg/ml). Tomar una alícuota de 25 ml de esta solución y llevarla a 100 ml con metanol R.A (conc. teórica 100 mcg/ml). Solución A

De la solución A, tomar las alícuotas respectivas y llevar al aforo como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	*Aforo (ml)	Conc.Teórica (mcg/ml)
5	25	20
4	25	16
3	25	12
2	25	8
1	25	4

* Antes de aforar agregar 1 ml de estándar interno, y aforar con una mezcla de metanol-agua (1: 1 v/v), inyectar en el cromatógrafo estándar interno y muestra por separado (vol de inyección 15 µl) y leer a 254 nm.

Preparación de la muestra:- Se presenta en el diagrama No.5.

3.3.1.6) Difenilhidantofna.

Equipo: (Mismo del método No.3.3.1.2)

Reactivos y Soluciones:

Etol absoluto, para análisis.(MERCK)

Acido Clorhídrico, grado reactivo. (J. T. Baker)

Solución alcohol-ácido (mezclar 96 ml de metanol absoluto con 4 ml de ácido clorhídrico al 1 %, agitar para obtener una solución homogénea)

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 50 mg de estandar de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con solución alcohol-ácido (conc. teórica 500 mcg/ml). Solución A

De la solución A transferir 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml aforar con solución alcohol-ácido (conc.teórica 250 mcg/ml). Solución B

De las soluciones A y B tomar las alícuotas respectivas para obtener concentraciones de 75, 125, 150, 200 y 250 mcg por ml como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc.Teórica (mcg/ml)
De A 5	10	250
De A 4	10	200
De A 3	10	150
De B 5	10	125
De B 3	10	75

Preparación de la muestra:- Se presenta en el diagrama No.6.

3.3.1.7) Carbamazepina.

Equipo: (El mismo del método No.3.3.1.2)

Reactivos y soluciones: Etanol R.A (MERCK)

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 15 mg de estandar de referencia, transferir a un matraz de 25 ml (conc.teórica 600 mcg/ml) aforar con etanol, tomar las alícuotas respectivas para hacer las diluciones correspondientes para obtener concentraciones de 3.0, 6.0, 12.0, 18.0, 24.0 mcg/ml, aforando en todos los casos con etanol, de la manera siguiente:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Teórica (mcg/ml)
4	100	24
3	100	18
2	100	12
1	100	6
0.5	100	3

Leer en el espectrofotómetro a 284 nm.

Preparación de la muestra.- Se presenta en el diagrama No.7.

3.3.1.8) Primidona.

Equipo: (Mismo del método No.3.3.1.2)

Reactivos y Soluciones: Etanol R.A (MERCK)

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 80 mg de estandar de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con etanol (conc.teórica 800 mcg/ml). De la solución anterior tomar las alícuotas respectivas para hacer las diluciones correspondientes y

obtener concentraciones de 160, 240, 320, 400, 640, 800 mcg / ml aforando en todos los casos con el mismo disolvente, como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Teórica (mcg/ml)
20	25	640
5	10	400
10	25	320
3	10	240
10	50	160

Leer en el espectrofotómetro a 257 nm.

Preparación de la muestra.- Se presenta en el diagrama No.8

3.3.1.9) Clorhidrato de Trihexifenidilo.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H54 AR)

Espectrofotómetro Beckman (DU-50)

Reactivos y Soluciones:

Cloroformo

Fosfato de Potasio dibásico anhidro (J.T.Baker .R.A)

(pesar 8.7 g de fosfato de potasio dibásico anhidro aforar a 100 ml con agua)

Ácido Cítrico (J.T.Baker.R.A)

(pesar 9.6 g de ácido cítrico anhidro, aforar a 100 ml con agua)

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=5.3

(mezclar 55 ml de la solución de fosfato de potasio dibásico y 20 ml de la solución de ácido cítrico)

Solución púrpura de Bromocresol (disolver 400 mg en 30 ml de agua. Adicionar 6.3 ml de hidróxido de sodio 0.1 N y diluir con agua a 500 ml)

Agua destilada

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar aproximadamente 100 mg de estandar secundario, previamente secado a 105 °C por tres horas, transferir a una matraz volumétrico de 100 ml y aforar con agua (conc. teórica (1 mg/ml). Solución A

De la solución anterior transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con agua (conc.teórica 30 mcg/ml). Solución B

De la solución A y B tomar las alícuotas correspondientes para obtener concentraciones de 3, 5, 6, 10 mcg / ml. aforando con el mismo disolvente, como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc.Teórica (mcg/ml)
0.5	50	10
* 2	10	6
0.5	100	5
* 1	10	3

*Alícuotas que se tomarán de la solución B.

Leer en el espectrofotómetro a 480 nm.

Preparación de la muestra.- Se presenta en el diagrama No.9

3.3.10) Indometacina.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54 AR)

Espectrofotómetro Beckman (DU - 50)

Reactivos y Soluciones: Metanol R . A (Merck)

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH = 7.0

(disolver 27.22 g de fosfato de potasio monobásico en agua y aforar a 1000 ml, transferir 50 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 200 ml y adicionar 29.7 ml de hidróxido de sodio 1N.)

Preparación de la Curva de Calibración.

Pesar alrededor de 25 mg de estándar secundario, transferirlo a un matraz volumétrico de 200 ml, disolver en 2 ml de metanol, aforar con una mezcla de volúmenes iguales de metanol-solución amortiguadora de fosfatos pH=7.0 (conc. teórica 125 mcg/ml). Solución A

De esta solución tomar las alícuotas necesarias para hacer la curva patrón como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Teórica (mcg/ml)
20	50	50
* 20	25	40
* 15	25	30
5	25	25
4	25	25
2	25	10

*Estas alícuotas se toman de la primera solución de la curva patrón con una concentración teórica de 50 mcg/ml

Leer en el espectrofotómetro a 320 nm.

Preparación de la muestra.- Se presenta en el diagrama No. 10.

3.3.2.-METODOS VOLUMETRICOS.

3.3.2.1) Dicloxacilina Sódica.

Equipo:

Balanza Analítica Mettler (H 54 AR)

Bureta de 50 ml

Soporte Universal

Pinza de tres dedos con nuez

Reactivos y Soluciones:

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=6.0

(pesar 2 g de fosfato de potasio dibásico y 8 g de fosfato de potasio monobásico, aforar con agua destilada a 1000 ml)

Hidróxido de sodio 1 N

(pesar 40 g de Hidróxido de Sodio y aforar a 1000 ml con agua)

Ácido Clorhídrico 1.2 N

Solución de Yodo 0.01 N

(disolver 1.4 g de Iodo en una solución de 3.6 g de Ioduro de Potasio en 100 ml de agua, diluir con agua a 1000 ml.)

Tiosulfato de Sodio 0.01 N

(disolver 26 g de tiosulfato de sodio y 200 mg de Carbonato de Sodio en 1000 ml de agua recientemente hervida, tomar 100 ml y aforar a 1000 ml con agua destilada)

Almidón Soluble.

Preparación de la Muestra y Blanco :- Se presenta en el diagrama No. 4

3.3.2.2.) Valproato de Magnesio.

Equipo: (El mismo para el método No. 1 de Titulaciones)

Reactivos y Soluciones:

Acido Perclórico 0.1 N en Dioxano

(mezclar 8.5 ml de ácido perclórico con suficiente dioxano, aforando a 1000 ml)

Mezcla Isopropanol-propilenglicol

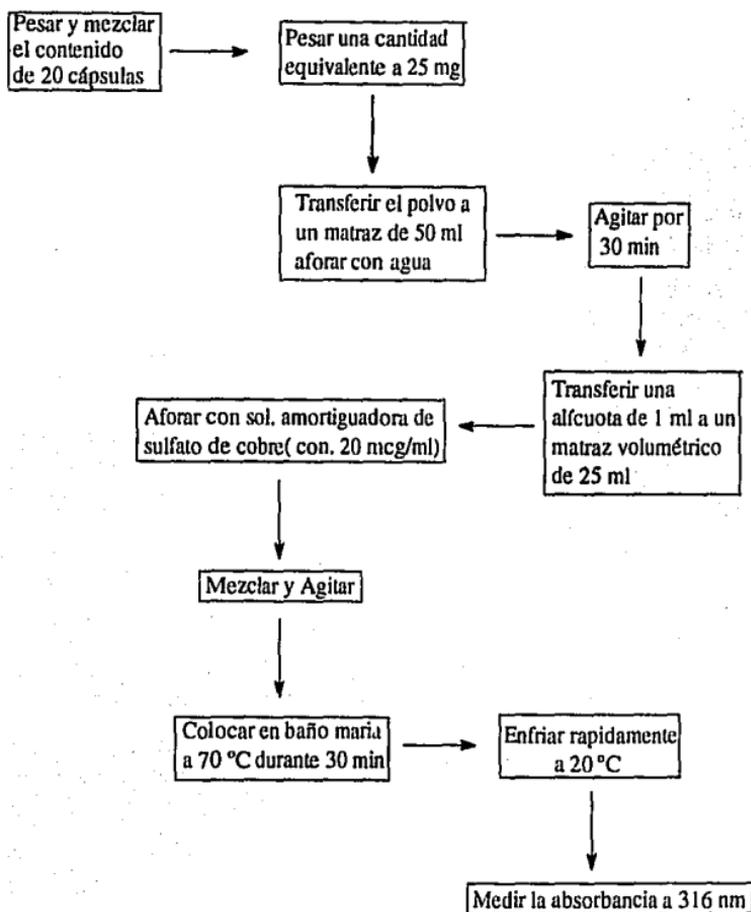
(35 : 25 ml)

Indicador rojo de metilo-fenol en cloroformo

(250 mg de rojo de metilo + 2 g de fenol en 100 ml de cloroformo)

Preparación de la Muestra y Blanco .-Se presenta en el diagrama No .6.

DIAGRAMA 1
METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE AMPICILINA
(CAPSULAS CONTENIENDO 500 mg)



Como blanco se utiliza una mezcla de 2 ml de agua y 10 ml de solución reactivo de cobre.

DIAGRAMA 2

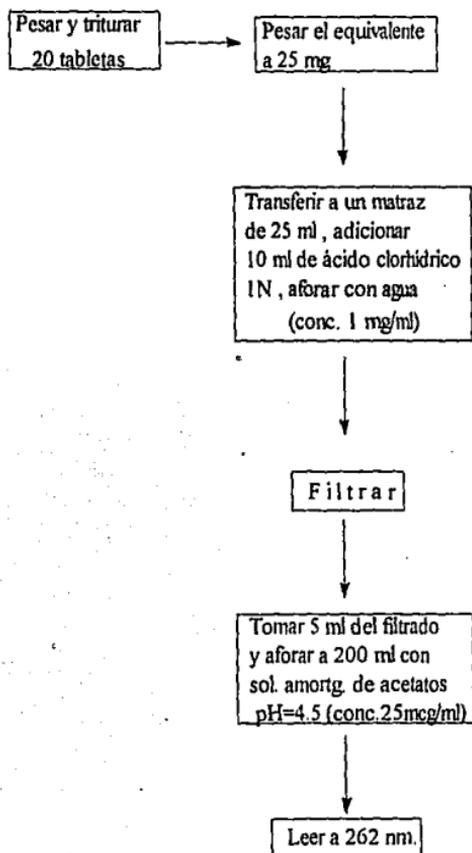
METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE CEFALEXINA
(TABLETAS CONTENIENDO 500 mg)

DIAGRAMA 3

METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE CLORANFENICOL
(CAPSULAS CONTIENIENDO 500 mg)

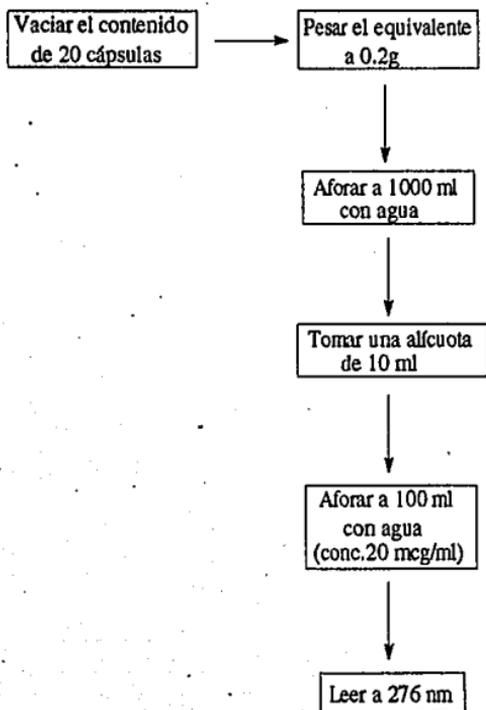
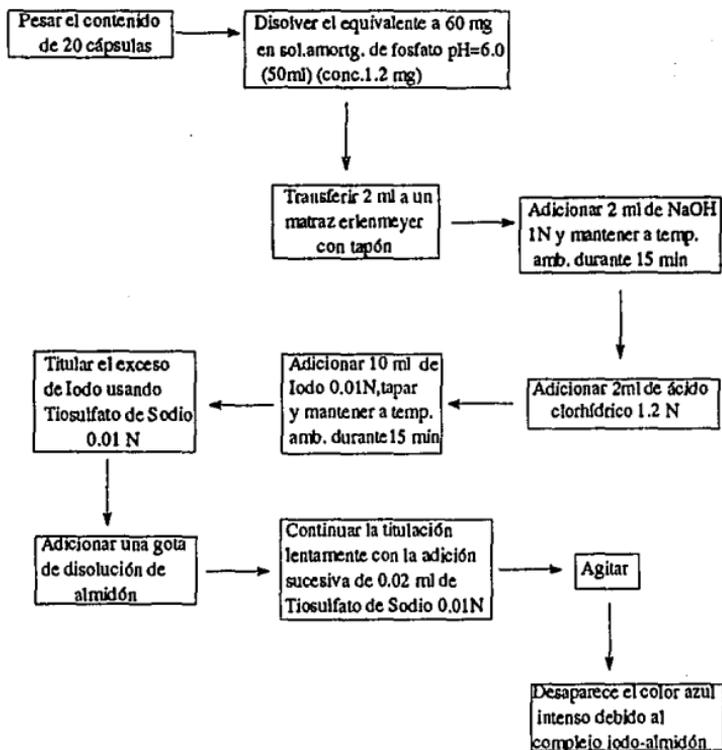


DIAGRAMA 4

METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE DICLOXACILINA SODICA
(CÁPSULAS CONTENIENDO 500 mg)

*Determinación del blanco: Transferir 2.0 ml tanto de la solución patrón como de la solución problema a un matraz de Iodo respectivamente. Adicionar 10.0 ml de solución de iodo 0.01 N a cada matraz y proceder a titular.

El análisis se hace por triplicado.

DIAGRAMA 5

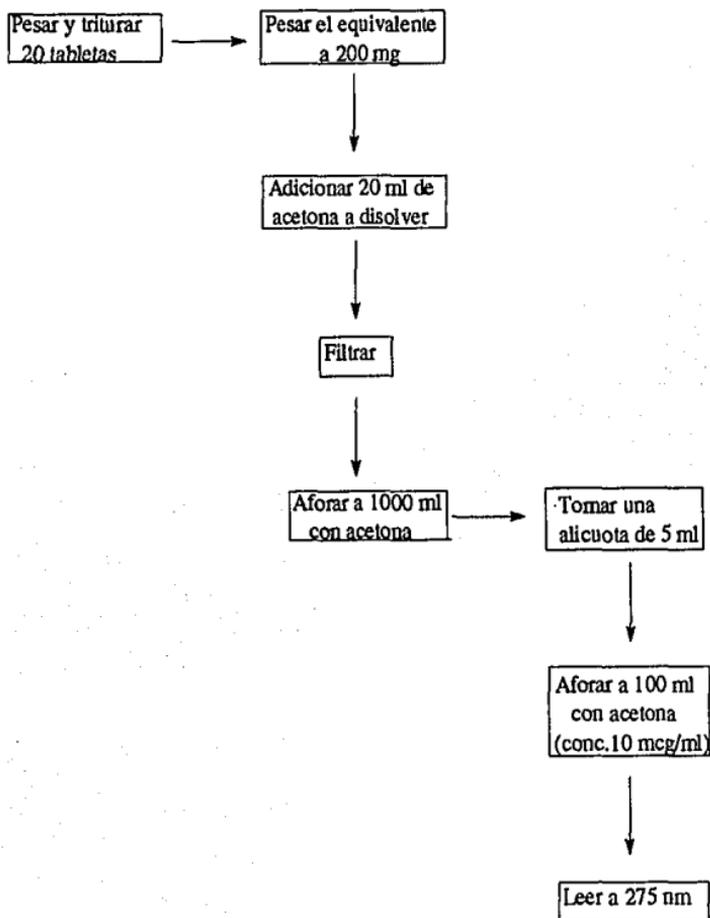
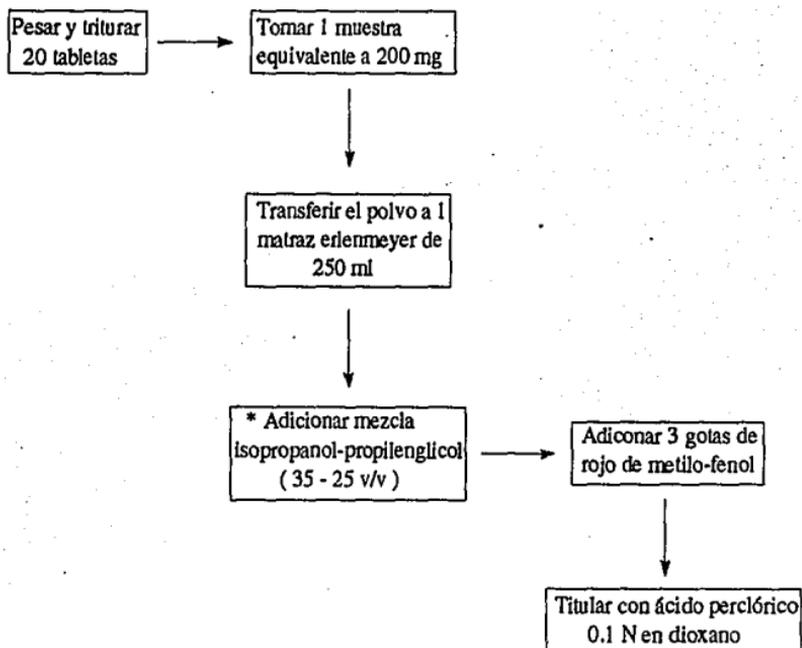
METODO UTILIZADO PARA LA VALORACION DE METRONIDAZOL
(TABLETAS CONTENIENDO 250 mg)

DIAGRAMA 6

METODO UTILIZADO PARA LA VALORACION DE
VALPROATO DE MAGNESIO
(TABLETAS CONTENIENDO 200 mg)

*El procedimiento se realiza por triplicado, se prepara un blanco en las mismas condiciones sin el principio activo

DIAGRAMA 7

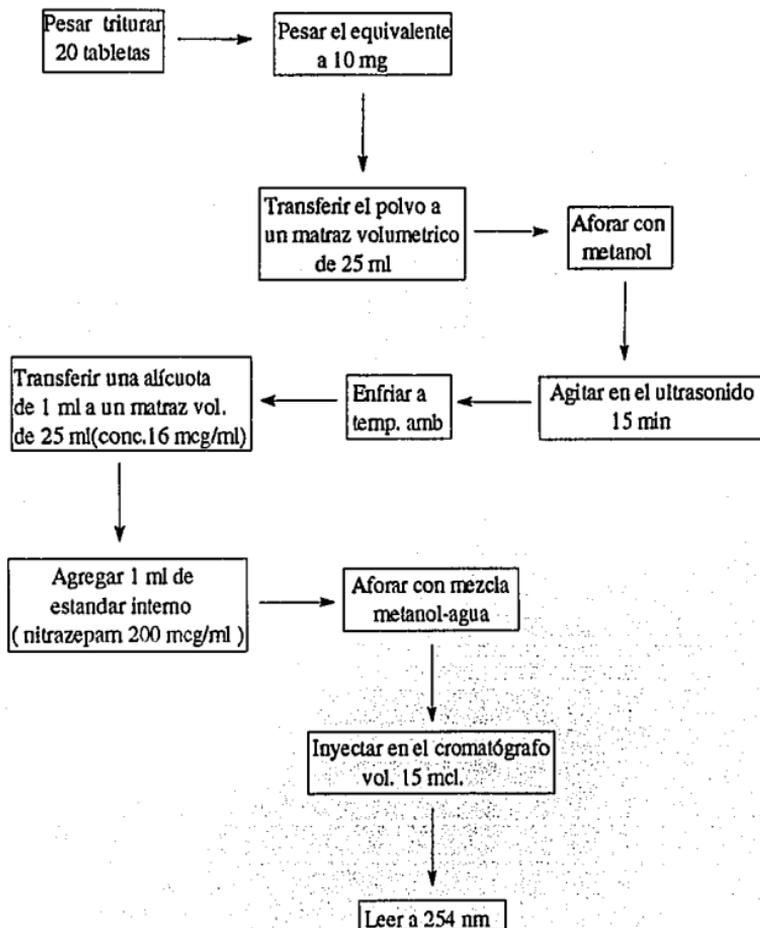
METODO UTILIZADO PARA LA VALORACION DE DIAZEPAM
(TABLETAS CONTIENENDO 10 mg)

DIAGRAMA 8

METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE DIFENILHIDANTOINA
(TABLETAS CONTIENIENDO 200 mg)

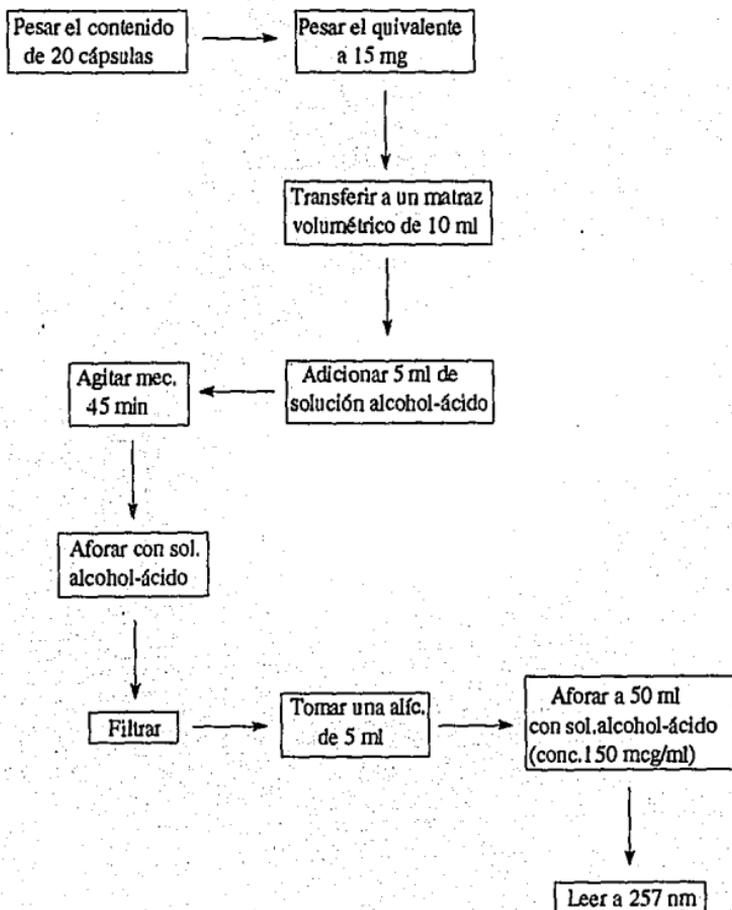


DIAGRAMA 9

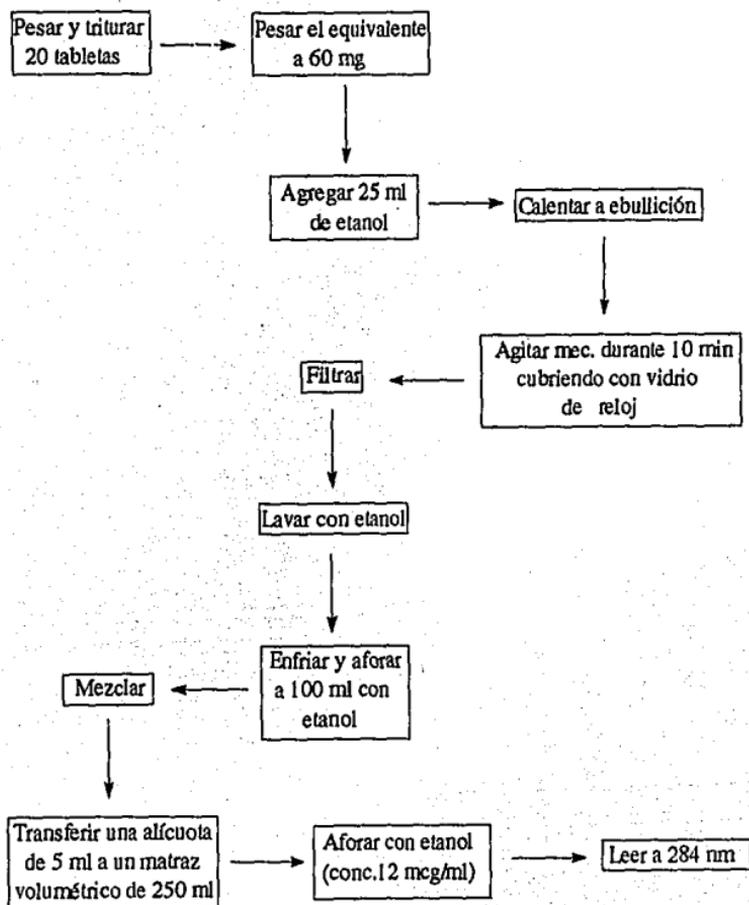
METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE CARBAMAZEPINA
(TABLETAS CONTENIENDO 200 mg)

DIAGRAMA 10

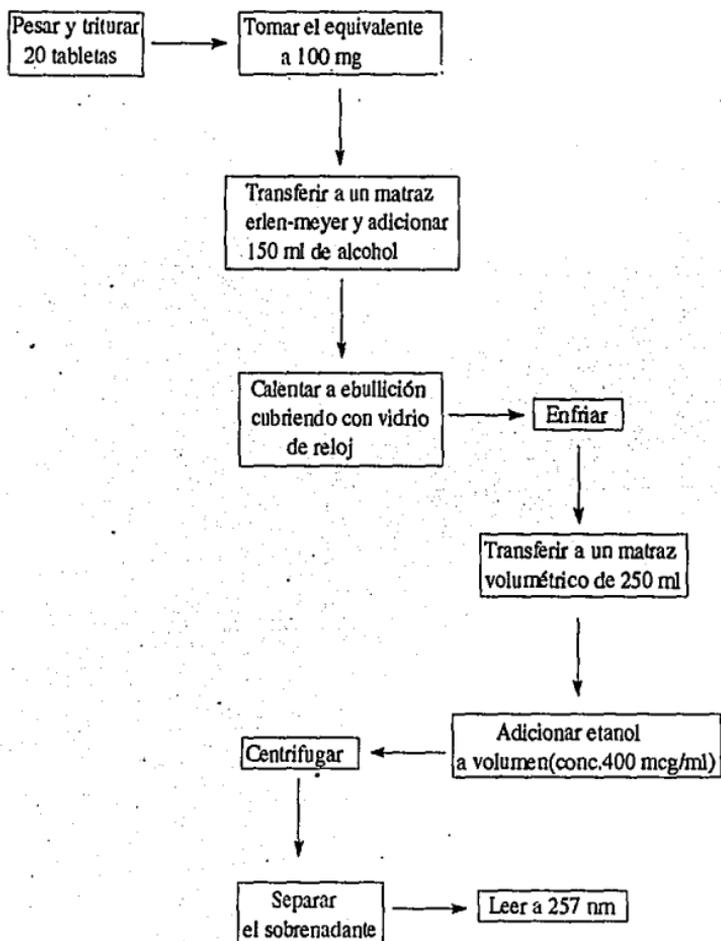
METODO UTILIZADO PARA LA VALORACION DE PRIMIDONA
(TABLETAS CONTENIENDO 250 mg)

DIAGRAMA 11

METODO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACION DE
CLORHIDRATO DE TRIHEXIFENIDIL
(TABLETAS CONTENIENDO 5 mg)

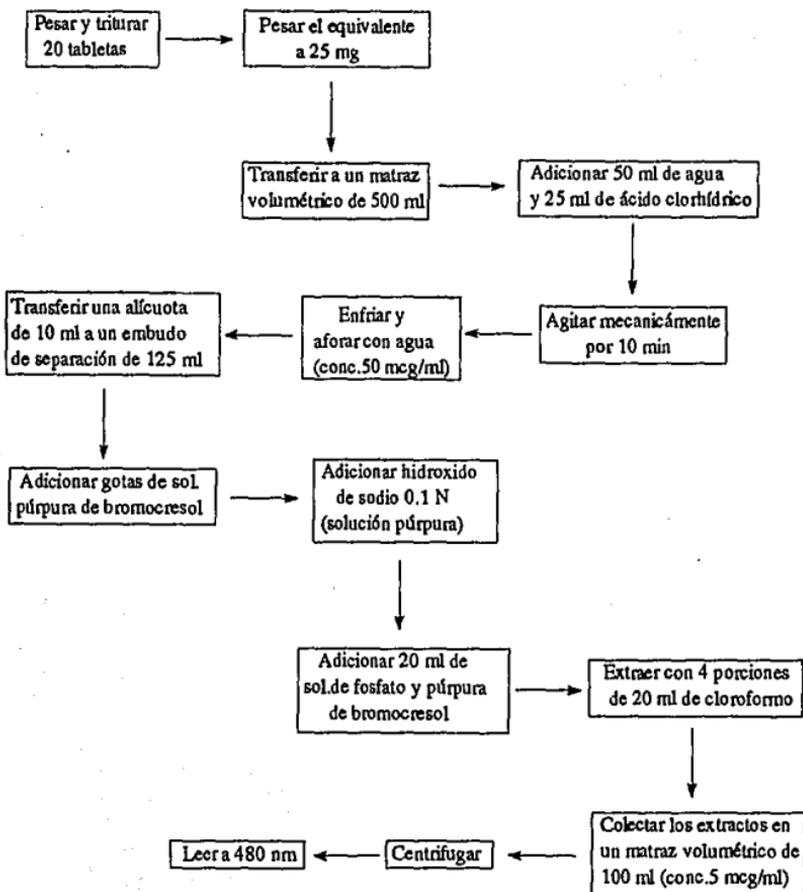
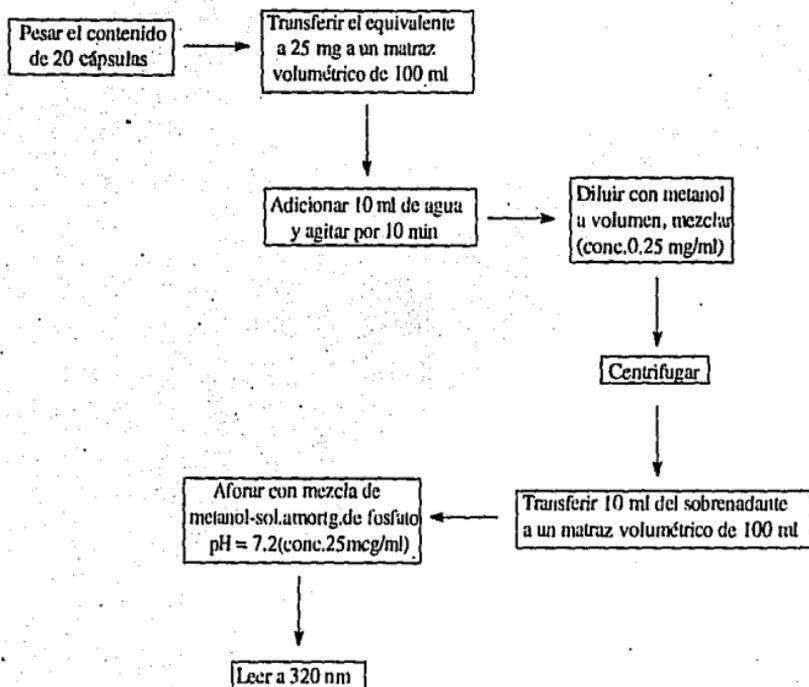


DIAGRAMA 12

METODO UTILIZADO PARA LA VALORACION DE INDOMETACINA
(TABLETAS CONTENIENDO 250 mg)

CAPITULO IV

RESULTADOS

En las tablas IV a XVIII se presentan los resultados de las pruebas de Control de Calidad, las que se han dividido en tablas de acuerdo con el grupo farmacológico.

Las longitudes de onda seleccionadas para las valoraciones se obtuvieron realizando los barridos, para encontrar la adecuada a cada fármaco.

Para cada una de las valoraciones y disoluciones se realizó la curva patrón correspondiente, las que se presentan en el apéndice A.

**TABLA IV.-RESULTADOS PRUEBAS
DESINTEGRACION Y DISOLUCION
ANTIBIOTICOS Y ANTIPARASITARIOS**

CLAVE	FARMACO	DESINTEG. (min)	DISOLUCION (%) \bar{X}
A	Ampicilina Trihidratada	*No se desin'tegró	*18.6
B	Cefalexina	8	97
C	Cloranfenicol	4	108.8
D	Dicloxacilina Sodica	12	108.5
E	Metronidazol	1.5	93.1

*No cumple

**TABLA V .- RESULTADOS PRUEBAS FRIABILIDAD Y DUREZA
ANTIBIOTICOS Y ANTIPARASITARIOS**

CLAVE	FARMACO	FRIABILIDAD (%) n=6	DUREZA (Kp) n=6 \bar{X}
A	Ampicilina Trihidratada	*	*
B	Cefalexina	0.2	16.1
C	Cloranfenicol	*	*
D	Dicloxacilina Sodica	*	*
E	Metronidazol	0.2	7.8

* No se realizan las pruebas en cápsulas

TABLA VI .- RESULTADOS VARIACION DE PESO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO ANTIBIOTICOS Y ANTIPARASITARIOS

CLAVE	FARMACO	VARIACION DE PESO (% C.V) n=20	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO **(% D.E.R) n=10
A	Ampicilina Trihidratada	0.92	3.80
B	Cefalexina	0.96	0.82
C	Cloranfenicol	2.43	1.77
D	Dicloxacilina Sodica	5.43	3.54
E	Metronidazol	0.97	1.57

**Límite D.E.R menor o igual al 6.0 %

**TABLA VII. - RESULTADOS PRUEBA DE VALORACION DE PRINCIPIO
ACTIVO
ANTIBIOTICOS Y ANTIPARASITARIOS**

CLAVE	FARMACO	PRINCIPIO ACTIVO (mg)	ENCONTRADO (%)	LIMITE (%)
A	Ampicilina Tribidratada	500	119.2	90.0-120.0
B	Cefalexina	500	108	90.0-120.0
C	Cloranfenicol	250	117.7 *	95.0-105.0
D	Dicloxacilina Sodica	250	104.8	90.0-120.0
E	Metronidazol	250	100.8	95.0-120.0

* No cumple

**TABLA VIII .-RESULTADOS PRUEBAS
DESINTEGRACION Y DISOLUCION
ANTIEPILEPTICOS**

CLAVE	FARMACO	DESINTG. (min) n=6	DISOLUCION (%) n=6 \bar{X}
F	Valproato de Magnesio	30	* *
G	Diazepam	1.5	86.4
H - 1	Difenilhidantofna	20	34.1***
H - 2	Difenilhidantofna	10	40.3***
I - 1	Carbamazepina	3	*
I - 2	Carbamazepina	1	*
J	Primidona	2.5	80.1

* * La prueba no se realiza en este fármaco

* No se realizó por falta de unidades

*** No cumple con las especificaciones

**TABLA IX .- RESULTADOS PRUEBAS FRIABILIDAD Y DUREZA
ANTIPILEPTICOS**

CLAVE	FARMACO	FRIABILIDAD (%) n=6	DUREZA (Kp) n=6 \bar{X}
F	Valproato de Magnesio	0.32	7.4
G	Diazepam	0.87	3.1*
H - 1	Difenilhidantoína	* *	* *
H - 2	Difenilhidantoína	* *	* *
I - 1	Carbamazepina	1.31	6.8
I - 2	Carbamazepina	0.06	11.5
J	Primidona	0.27	6.6

* No cumple

* * No se realiza la prueba en cápsulas

TABLA X.- RESULTADOS VARIACION DE PESO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO ANTIEPILEPTICOS

CLAVE	FARMACO	VARIACION DE PESO (% C.V) n = 20	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO **(% D.E.R) n = 10
F	Valproato de Magnesio	2.59	2.34
G	Diazepam	1.49	6.01
H - 1	Difenilhidantoína	8.99*	7.79*
H - 2	Difenilhidantoína	8.97*	9.62*
I - 1	Carbamazepina	1.54	5.46
I - 2	Carbamazepina	0.97	3.64
J	Primidona	0.72	0.53

* No cumple

**Limite D.E.R menor o igual a 6.0%

**TABLA XI .-RESULTADOS PRUEBA DE VALORACION DE PRINCIPIO
ACTIVO
ANTIEPILEPTICOS**

CLAVE	FARMACO	PRINCIPIO ACTIVO (mg)	PRINCIPIO ACTIVO ENCONT(%)	LIMITE (%)
F	Valproato de Magnesio	200	108.8	90.0-110.0
G	Diazepam	10	106	90.0-110.0
H - 1	Difenilhidantofna	100	116.2*	93.0-107.0
H - 2	Difenilhidantofna	100	114.1*	93.0-107.0
I - 1	Carbamazepina	200	97	95.0-105.0
I - 2	Carbamazepina	200	96.3	95.0-105.0
J	Primidona	250	98	95.0-105.0

* No cumple

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA⁹

**TABLA XII.-RESULTADOS PRUEBA DE DESINTEGRACION
ANTIPARKINSONIANOS**

CLAVE	FARMACO	DESINTG. (seg) n=6	LIMITE
K	Clorhidrato de Tribexifenidilo	50	máximo 30 minutos

**TABLA XIII.- RESULTADOS PRUEBA FRIABILIDAD Y DUREZA
ANTIPARKINSONIANOS**

CLAVE	FARMACO	FRIABILIDAD (%) n=6	DUREZA (Kp) n=6 \bar{X}
K	Clorhidrato de Tribexifenidilo	0.25	8.1

TABLA XIV .- RESULTADOS VARIACION DE PESO Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO ANTIPARKINSONIANOS

CLAVE	FARMACO	VARIACION DE PESO (% C.V) n = 20	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (% D.E.R) n = 10
K	Clohidrato de Tribexifenidilo	2.55	2.51

*Límite D. E. R menor o igual al 6.0%

TABLA XV .- RESULTADOS PRUEBA DE VALORACION DE PRINCIPIO ACTIVO ANTIPARKINSONIANOS

CLAVE	FARMACO	PRINCIPIO ACTIVO (mg)	PRINCIPIO ACTIVO ENCONT.(%)	LÍMITE (%)
K	Clohidrato de Tribexifenidilo	5	94.8	90.0-110

**TABLA XVI.-RESULTADOS PRUEBAS
DESINTEGRACION Y DISOLUCION
ANALGESICOS Y ANTIINFLAMATORIOS**

CLAVE	FARMACO	DESINTG. (min) n=6	DISOLUCION (%) n=6 \bar{X}
L	Indometacina	3.5	88.8

**TABLA XVII.- RESULTADOS VARIACION DE PESO Y UNIFORMIDAD DE
CONTENIDO
ANALGESICOS Y ANTIINFLAMATORIOS**

CLAVE	FARMACO	VARIACION DE PESO (% C.V) n = 20	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO **(% D. E. R) n = 10
L	Indometacina	4.22	4.45

**TABLA XVIII.- RESULTADOS DE PRUEBA DE VALORACION DE
PRINCIPIO ACTIVO
ANALGESICOS Y ANTIINFLAMATORIOS**

CLAVE	FARMACO	PRINCIPIO ACTIVO (mg)	PRINCIPIO ACTIVO ENCONT.(%)	LIMITE (%)
L	Indometacina	250	107.9	90.0-110.0

CAPITULO V

· DISCUSIÓN DE RESULTADOS

DISCUSION DE RESULTADOS

Dado que en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se encontraban reportes de que algunos pacientes, no respondían al tratamiento, se decidió evaluar la calidad de los productos farmacéuticos de mayor uso y que se encontraban en la farmacia del hospital.

A continuación se analizarán los resultados de Control de Calidad obtenidos para cada uno de los productos estudiados.

Ampicilina Trihidratada.

El método analítico utilizado para la cuantificación de ampicilina fué lineal a concentraciones de 4.7 a 28.2 mcg/ml, como se observa en la curva patrón (fig. 1), obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.9988.

De los resultados obtenidos en las tablas IV, V, VI, VII, se encontró que la ampicilina cumple con las pruebas de Control de Calidad correspondientes a variación de peso, uniformidad de contenido, y valoración de principio activo, pero de acuerdo a la tabla VII, no cumple con las pruebas de disolución y desintegración, la especificación para la prueba de desintegración es de no más de 30 minutos. A este tiempo las cápsulas se habían desintegrado, no así las seis pequeñas tabletas que se encontraban en cada cápsula, se continuó con la prueba hasta 1 hora 36 minutos, y las tabletas no se desintegraron.

En relación a la prueba de disolución, el límite especificado es de no menos de 80 % en 45 minutos y el porcentaje encontrado fué de 18.6 % a ese tiempo, es decir que al tiempo especificado por la U.S.P XXI se disuelve menos de la cuarta parte del límite.

Cefalexina.

El método espectrofotométrico utilizado para cuantificar Cefalexina en solución amortiguadora de acetatos $\text{pH}=4.5$ resultó ser lineal a concentraciones de 10.2 a 61.1 mcg/ml encontrándose un coeficiente de correlación de 0.9999 (figura 2).

El fármaco cumple con las pruebas de Control de Calidad (tablas IV, V, VI, VII) que corresponden a las pruebas de desintegración, disolución, friabilidad, dureza, variación de peso, uniformidad de contenido y valoración de principio activo.

Cloranfenicol.

El método analítico utilizado para la cuantificación de cloranfenicol fué el descrito en la Farmacopea Británica (1).

En la fig. 3 se observó que existe linealidad en el rango de concentraciones de 4.96 a 39.68 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.995.

En relación a la prueba de uniformidad de contenido, este fármaco cumple con los límites especificados de 85.0 a 115.0 % y D.E.R menor o igual a 6.0 %, pero al observar los resultados por separado de cada una de las cápsulas, todas las unidades se encuentran cerca del límite superior. La prueba de disolución la cumple el fármaco en el tiempo establecido de acuerdo con la USP XXII (30 minutos) obteniéndose como resultado un 108.8 %.

Al realizar las pruebas de Control de Calidad (tablas IV, V, VI, VII) se observa que este fármaco no cumple con la prueba de valoración de principio activo (tabla VII), la que muestra un resultado de 117.7 % y los límites especificados van del 95.0 al 105.0 %, este aumento en el contenido de principio activo, podría representar un peligro para los pacientes bajo tratamiento prolongado con este fármaco.

Dicloxacilina Sódica.

Para cuantificar éste antibiótico se utilizó el método de titulación iodométrica que se encuentra descrito en el C.F.R (3). Este fármaco cumple con las pruebas de Control de Calidad: (tabla IV) desintegración y disolución, (tabla VI) variación de peso y uniformidad de contenido, (tabla VII) valoración de principio activo.

Metronidazol.

El método utilizado fué lineal en el rango de concentraciones de 3.0 a 30.2 mcg/ml obteniéndose una correlación de 0.9992 (fig 4).

Este fármaco cumple con las pruebas de Control de Calidad realizadas (tablas IV, V, VI, VII), todos los límites están dentro de las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXI.

Valproato de Magnesio.

EL método que se utilizó para la valoración de principio activo y la prueba de uniformidad de contenido fue proporcionado por Laboratorios Armstrong.

Este antiepiléptico cumple con las pruebas de Control establecidas (tablas XI, XII, XIII, XIV). En la tabla XI, se presentan los resultados de la prueba de desintegración, en la que se observa que este fármaco está en el límite de tiempo para ser aceptado, el cual fué exactamente de 30 minutos.

La prueba de disolución no se encuentra establecida oficialmente para este fármaco.

Diazepam.

EL método utilizado para cuantificar el diazepam fué por cromatografía de líquidos de alta resolución (método especificado en la USP XXI) dicho método demostró ser lineal en concentraciones de 4.2 a 20.9 mcg/ml, como se observa en la curva patrón (fig 5) la cual presentó un coeficiente de correlación de 0.9991.

El fármaco cumple con la mayoría de la pruebas de Control de Calidad efectuadas (tablas VIII, IX, X, XI). La tabla XII que se refiere al resultado de la prueba de dureza, muestra que las tabletas de este fármaco no la cumplen, debido a que tomando el valor para la prueba de dureza que reporta el Remington (16), establece como límite inferior 4 Kilopound, y este fármaco muestra un resultado de 3.1 Kp, por lo tanto queda fuera del límite permitido.

Difenilhidantoina.

El método que se utilizó para cuantificar este fármaco fué espectrofotométrico, el cual resultó ser lineal a concentraciones de 73.4 a 244.8 mcg/ml.

Este fármaco no cumple con la prueba de variación de peso la cual da como límite permitido de acuerdo al peso promedio un coeficiente de variación no mayor al 7.5 % y los resultados obtenidos son de 8.99 % para el lote H-1 y de 8.97 % para el lote H-2, lo cual da idea de que existe una variación mayor a la permitida.

En relación a la prueba de valoración de principio activo los resultados obtenidos fueron altos (tabla XI). El fármaco cumple con la prueba de desintegración no así con la prueba de disolución, la USP XXII establece que para las cápsulas de acción rápida el porcentaje disuelto será no menor de 85 % de la cantidad especificada en el marbete en 30 min, y para cápsulas de liberación lenta el porcentaje deberá ser no más del 40 % en 30 min, 50 % en 60 min, y no menos de 70 % en 120 min, en los lotes en estudio no se indicaba en el marbete si eran de acción rápida o lenta.

Los lotes que fueron objeto de estudio quedan fuera de límites si están clasificados como fármacos de acción rápida, si se clasifican como fármacos de acción lenta el lote H-1 tiene un porcentaje promedio disuelto de 34.12 % a los 30 min, a los 60 min es de

60 % y a los 120 min 79,75 %. En el caso del lote H-2 los resultados son 40,35 % en 30 min, 69,85 % en 60 min y 84,40 % en 120 min, al comparar los resultados se observa que los 2 lotes cumplen la prueba a los 30 y 60 y 120 min, indicando que existe un aumento en el límite a los 30 min en relación al lote H-2, sin embargo está muy cercano al límite permitido.

Así mismo se puede observar una variabilidad entre lotes del mismo fabricante.

Con estos resultados se observa que los productos deberán clasificarse como de liberación lenta de manera que el paciente deberá ingerirla una vez al día en lugar de las 3 dosis recomendadas en forma de liberación rápida.

Carbamazepina.

Para cuantificar este fármaco se utilizó el método descrito en la Norma del I.M.S.S, encontrándose que el lote I-1 presentó problemas en la prueba de friabilidad cuyo límite debe ser menor de 0.8 % de pérdida de peso y se observa en la tabla XII que este lote no la cumple, obteniendo como resultado 1.31 %, es decir un valor mayor al permitido sin embargo las tabletas de este lote no presentaron laminaciones.

Los lotes I-1 e I-2 cumplen con las pruebas de Control de Calidad cuyos resultados se presentan en las tablas VIII, IX, X, XI, hay que señalar que en la prueba de dureza, siendo los 2 lotes del mismo proveedor al comparar los resultados se observa una gran diferencia (tabla IX), pero ambos se encuentran dentro del valor límite (mayor de 4 Kp).

Primidona.

Para cuantificar la primidona se siguieron los lineamientos establecidos en la USP XIX (18).

El método de cuantificación de principio activo resultó lineal en las concentraciones utilizadas (160.1 a 800.5 mcg/ml) obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.9996 (fig 8).

Los resultados que se obtuvieron para la pruebas de Control de Calidad (tablas VIII, IX, X, XI), establecen que cumple con las pruebas de Control de Calidad requeridas.

Clorhidrato de Tribexifenidilo.

Este fármaco no presentó ningún problema en el cumplimiento de las pruebas de Control de Calidad (tablas XII, XIII, XIV, XV).

Indometacina.

El método para cuantificar indometacina fué el descrito en la USP XXI, el cual es espectrofotométrico y resulto ser lineal en el rango de 10.0 a 50.1 mcg/ml (fig 10).

Este analgésico y antiinflamatorio cumple con todas las pruebas establecidas (tablas XVI, XVII, XVIII).

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

Se analizaron 14 productos, 5 en presentación cápsulas y 9 en presentación tabletas, encontrándose que no todos los productos cumplen con los requerimientos mínimos de control de calidad.

Los fármacos que no cumplieron con alguna de las pruebas fueron los siguientes:

FARMACO	PRUEBA
Ampicilina Trihidratada	Desintegración y Disolución.
Cloranfenicol	Valoración de Principio activo
Diazepam	Dureza
Difenilhidantoina	Variación de peso Disolución Uniformidad de contenido Valoración de Principio activo
Carbamazepina(I-I)	Friabilidad

Los resultados obtenidos demuestran la necesidad de contar con un control más estricto para garantizar la calidad de los medicamentos que son adquiridos y de esta manera garantizar la equivalencia farmacéutica de los mismos.

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Beman A John; Fundamentos de Farmacología; Editorial Haria 2ª edición 1990.
- 2.-British Farmacopeia.1988
- 3.-Clarke, Isolación e Identificación de Drugs; The Pharmaceutical, Press, Vol I y II,1978.
- 4.-Code of Federal regulations (C.F.R) 1986.
- 5.-Comunicación personal, Laboratorios Armstrong.
- 6.-Cotler S. Journal of Chromatography 222:95 (1981)
- 7.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Quinta edición 1988.
- 8.-Goodman y Gilman; Las bases Farmacológicas de la terapéutica; Octava edición; Editorial Medica Panamericana 1991.
- 9.-Gufa Profesional de Medicamentos; El Manual Moderno S.A de C.V 1989.
- 10.-Hernandez Hernandez Francisca Lucia, Perez Mejia Rosaura,Tesis UNAM: Estudio de Bioequivalencia de Monohidrato de Cefalexina 1987.
- 11.-Index Merck : Decima edición 1983.
- 12.-Klaus Florey: Analytical Profiles of Drug substances, Academic. Press (volúmenes 2, 4, 5, 8, 9, 13, 15, 17) 1974 - 1980.
- 13.-Lachman, L., Lieberman. H A and Kanig, J. L. : The theory and Practice of Industrial Pharmacy.

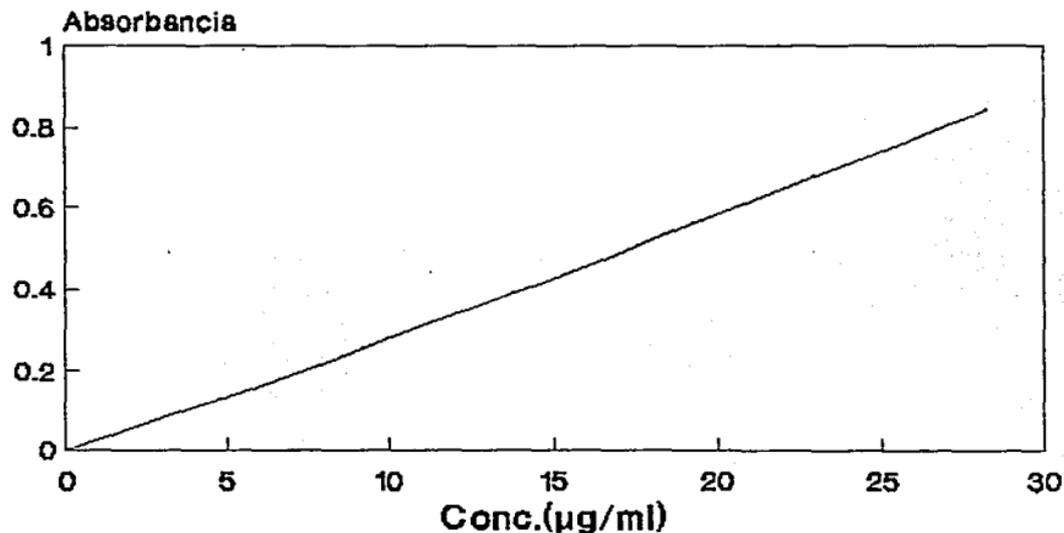
- 14.-Loebl Suzanne, Sprato George; Manual de Farmacología; Ediciones Orientación S.Ade C.V (volúmenes 1, 2, 3, 4) 1988.
- 15.-Martindale: The Extra Pharmacopeia 29. Edición: London. The Pharmaceutical Press 1989.
- 16.-Norma I.M.S.S
- 17.-Remington, Anderson, Bendush, Chose, Gennaro; Remington Pharmaceutical Science. Mack. Publishing Company 1985.
- 18.-Rodríguez Carranza Rodolfo; Vademecum Académico de Medicamentos Tomo I y II; Publicaciones UNAM 1984.
- 19.-Rosentein Emilio; Diccionario de Especialidades Farmaceuticas 37ª edición Mexicana, Ediciones P.L.M, S.A de C.V. México 1991.
- 20.-The Pharmaceutical Codex; XI edición, London; Pharmaceutical Press 1979.
- 21.-The United States Pharmacopeia U.S.P XIX, 19 th. Revisión Washington, D. C.USA. United States Pharmacopeia Convención 1975.
- 22.-The United States Pharmacopeia USP XX. 20 th. Revisión Washington, D. C. USA. United States Pharmacopeia Convención 1980.
- 23.-The United States Pharmacopeia USP XXI, 21 th Revisión Washington, D. C. USA. United States Pharmacopeia Convención 1985.
- 24.-The United States Pharmacopeia USP XXII, 22 th, Revisión Washington, D. C. USA. United States Pharmacopeia Convención,1990.

CAPITULO VIII

APENDICE

A

CURVA PATRON DE AMPICILINA EN SOL. AMORTG. DE SULFATO DE COBRE

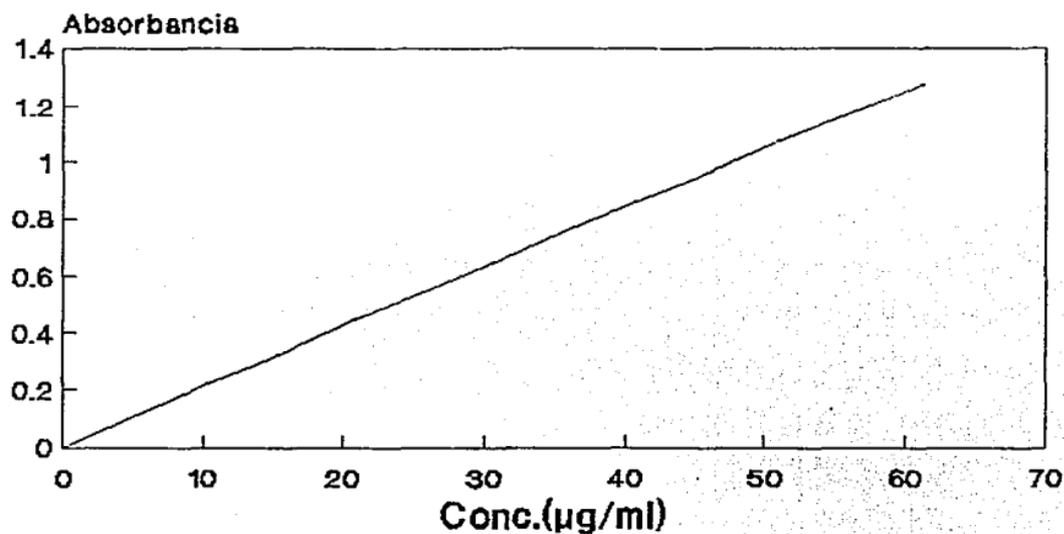


— FIGURA 1

$r=0.9988$
 $I=-0.02666$
 $m=0.4728$

CONC. DE 4.7-28.2 µg/ml.

CURVA PATRON DE CEFALEXINA EN SOL. AMORTG. DE ACETATOS pH=4.5.

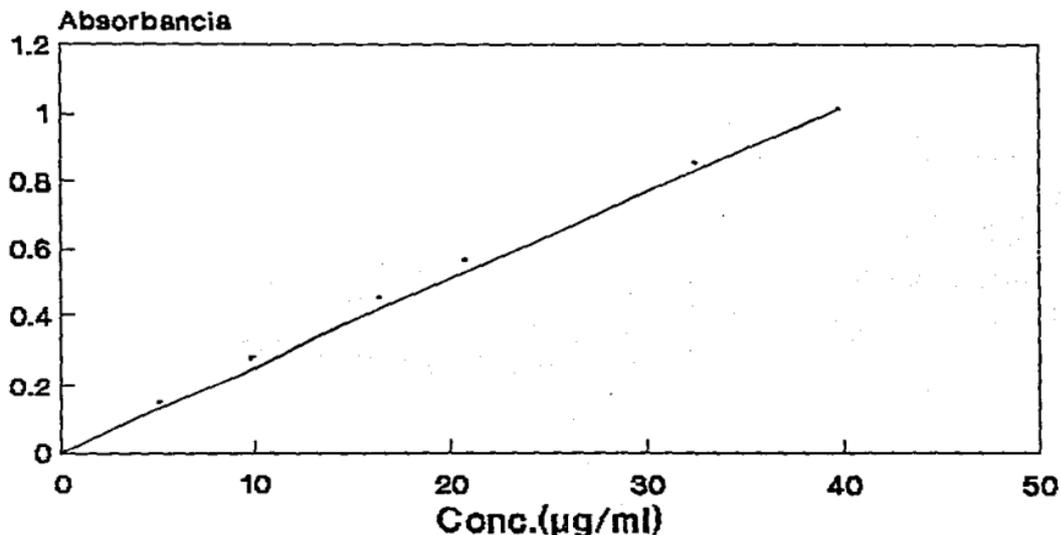


— FIGURA 2

$r=0.9971$
 $I=0.02776$
 $m=0.6762$

CONC. DE 10.2 -61.2 µg/ml.

CURVA PATRON DE CLORANFENICOL EN AGUA.



— FIGURA 3

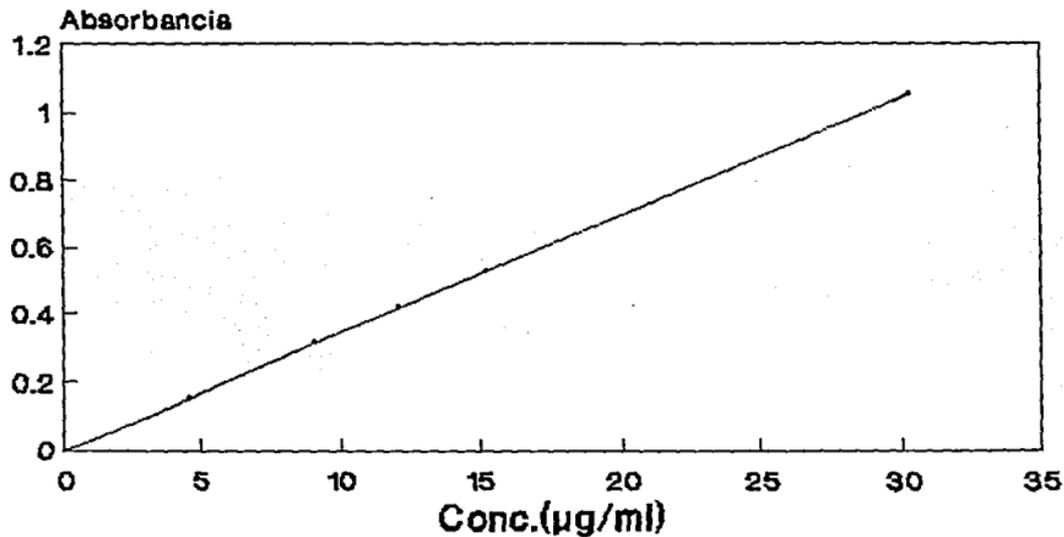
$r=0.9954$

$I=0.0338$

$m=0.5035$

CONC. DES.0 -39.7 µg/ml.

CURVA PATRON DE METRONIDAZOL EN ACETONA.

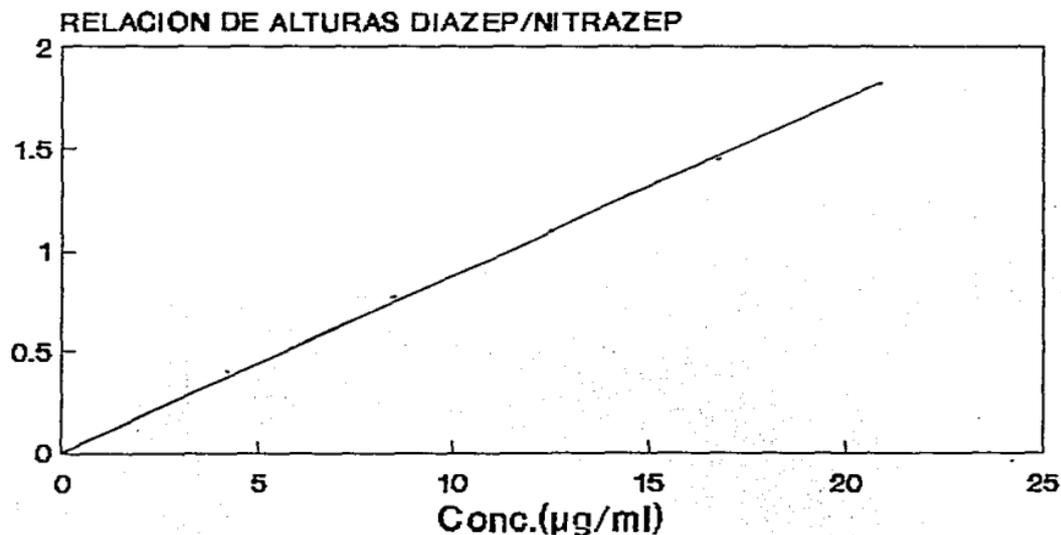


— FIGURA 4

$r=0.9998$
 $I=-0.00193$
 $m=0.03472$

CONC. DE 3.0.-30.2 µg/ml.

CURVA PATRON DE DIAZEPAM (EN CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS)



— FIGURA 5

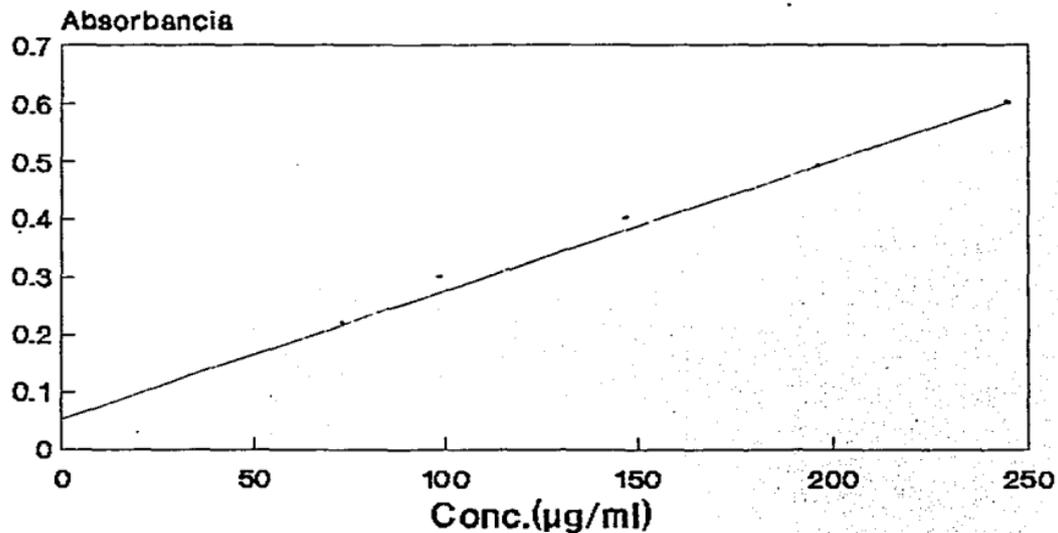
$r=0.9992$

$I=0.0288$

$m=0.08832$

CONCENTRACION 4.2 -20.9 µg/ml

CURVA PATRON DIFENILHIDANTOINA. EN ALCOHOL-ACIDO.



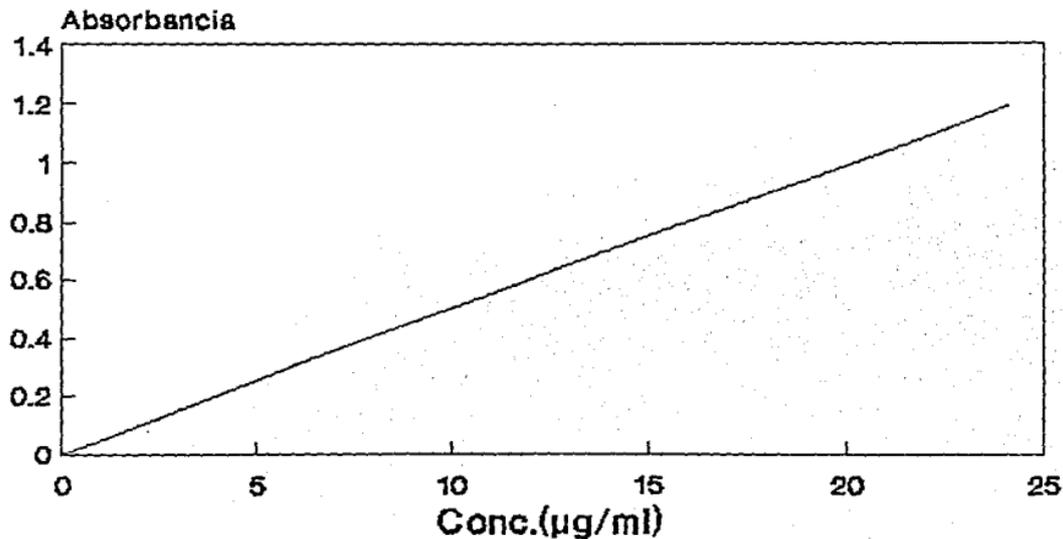
— figura 6

$r=0.9997$

$I=0.02296$

CONC. DE 73.4 -244.8 µg/ml.

CURVA PATRON CARBAMAZEPINA. EN ETANOL.



— FIGURA 7

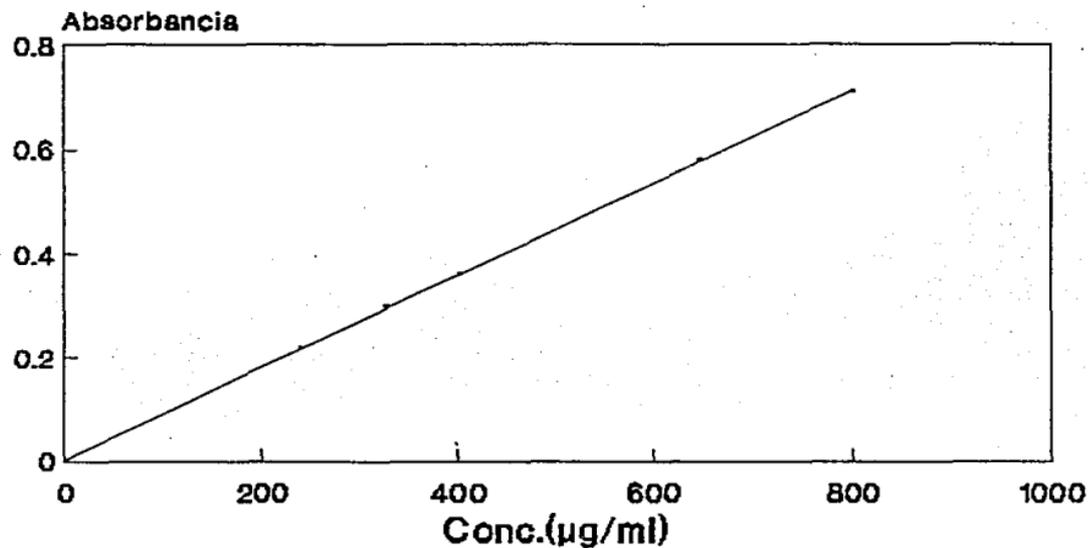
$r=0.9991$

$I=0.0137$

$m=0.04921$

CONC. DE 3.0-24.0 µg/ml.

CURVA PATRON DE PRIMIDONA EN ETANOL

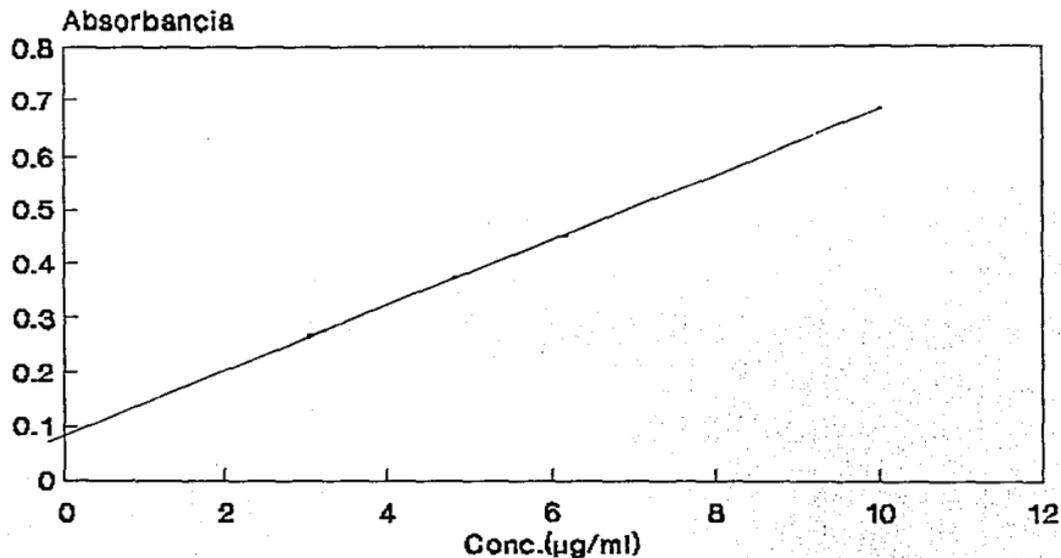


— FIGURA 8

$r=0.9997$
 $I=0.0085$
 $m=0.386$

CONC. DE 160.1 -800.5 µg/ml.

CURVA PATRON DE CLORHIDRATO DE TRIHEXIFENIDILO EN CLOROFORMO



— FIGURA 9

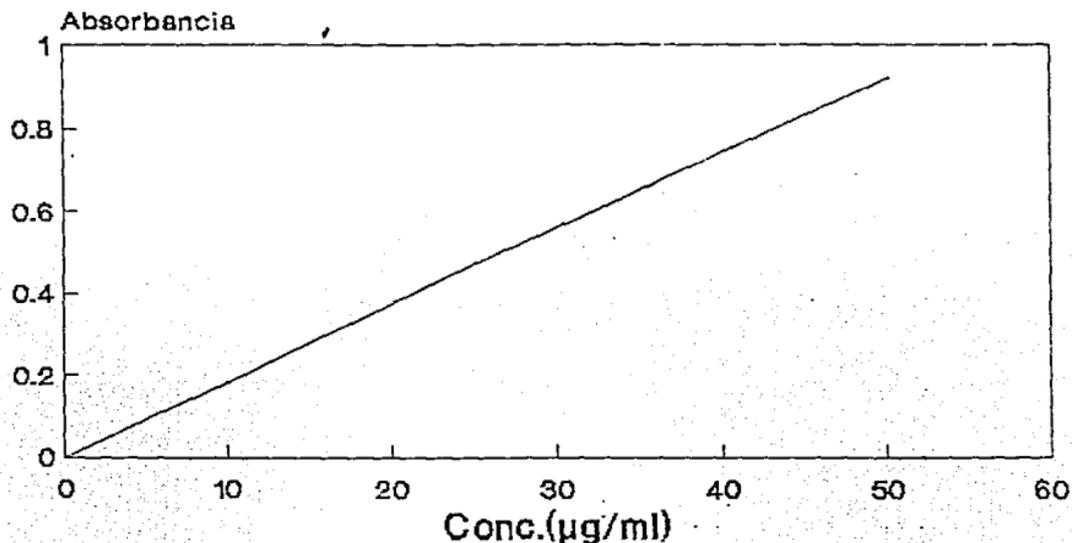
Conc. de 3.0 - 10.0 µg/ml.

$r=0.9988$

$I=0.0820$

$m=0.068$

CURVA PATRON DE INDOMETACINA EN METANOL-SOL. AMORTG DE FOSFATOS



— FIGURA 10

$r=0.9994$

$I=0.0042$

$m=0.0184$

CONC. DE 10.0-50.1 µg/ml.

CAPITULO IX

APENDICE

a

CALCULOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Para cada uno de los fármacos se realizarán las disoluciones para la curva patrón de la siguiente forma:

AMPICILINA TRIHIDRATADA.

Curva Patrón:

Se pesó 23.2 mg de estándar secundario de ampicilina, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con solución amortiguadora de sulfato de cobre pH 5.2 (concentración 464 mcg/ml).

La solución anterior se utilizó para preparar la curva estándar de Ampicilina como se indica a continuación:

Transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 50 ml (concentración 27.8mcg/ml).

Transferir una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 18.6 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 13.9 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml (concentración 9.3 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 4.6 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 0.5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 2.3 mcg/ml).

En todas las diluciones aforar con solución amortiguadora de sulfato de cobre pH 5.2

Preparación de la muestra.

Presentación: Cápsulas conteniendo 500 mg de Ampicilina.

Medio de Disolución: 900 ml de agua descalcificada.

Después de cumplir con el tiempo de prueba, transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml aforando con solución amortiguadora de sulfato de cobre (concentración Teórica 16.7 mcg/ml). Leer en el espectrofotómetro a la longitud de onda indicada en la tabla III.

CEFALEXINA

Curva Patrón

Pesar 25 mg de estándar secundario de cefalexina, transferir el polvo a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con agua (concentración 1 mg/ml).

De la solución anterior tomar las siguientes alícuotas:

3 ml y aforar a 50 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 60 mcg/ml.

5 ml y aforar a 100 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 50 mcg/ml.

4 ml y aforar a 100 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 40 mcg/ml.

3 ml y aforar a 100 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 30 mcg/ml.

2 ml y aforar a 100 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 20 mcg/ml.

3 ml y aforar a 200 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 15 mcg/ml.

1 ml y aforar a 100 ml con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para tener una concentración de 10 mcg/ml.

Preparación de la muestra.

Presentación: tabletas conteniendo 500 mg de Cefalexina.

Medio de Disolución: agua descalcificada 900 ml.

De cada uno de los vasos del disolutor, transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 obteniéndose una concentración teórica de 27.8 mcg/ml, la cual se leyó en el espectrofotómetro a la longitud de onda indicada en la tabla III.

CLORANFENICOL.

Curva Patrón:

Transferir 25 mg de estándar secundario de Cloranfenicol a un matraz volumétrico de 25 ml, aforando con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 1 mg/ml).

Esta solución se utilizó para preparar la curva estándar de Cloranfenicol como se indica a continuación:

Transferir una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 40 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 30 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml (concentración 20 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 100 ml (concentración 10 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 200 ml (concentración 5 mcg/ml).

En todos los casos se aforó con ácido clorhídrico 0.1 N.

Preparación de la muestra.

Presentación: Cápsulas conteniendo 250 mg de Cloranfenicol.

Medio de Disolución: 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N.

Después de cumplir con el tiempo de prueba, de cada uno de los vasos del disolutor, transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, para obtener una concentración teórica de 27.8 mcg/ml, la cual se leyó directamente en el espectrofotómetro a la longitud de onda indicada en la tabla III.

DICLOXACILINA SODICA.

Curva Patrón:

Pesar 15 mg de estándar secundario de Dicloxacilina Sódica, transferir el polvo a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con agua (concentración 300 mcg/ml) solución A.

Tomar una alícuota de la solución A de 2 ml y transferirla a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con agua (concentración 24 mcg/ml).

Tomar una alícuota de 1 ml de la solución A y transferirla a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con agua (concentración 12 mcg/ml).

Transferir una alícuota de la solución A de 2 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volúmen con agua (concentración 6 mcg/ml).

Transferir una alícuota de la solución A de 1 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volúmen con agua (concentración 3 mcg/ml).

Preparación de la muestra:

Presentación.-Cápsulas conteniendo 250 mg.

Medio de Disolución.-900 ml de agua desgasificada.

Al terminar la prueba de la solución resultante, en cada uno de los vasos del disolutor, transferir una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y se afora con agua, obteniéndose una concentración teórica de 11.10 mcg/ml, la cual se leyó en el espectrofotómetro a la longitud de onda indicada en la tabla III.

METRONIDAZOL.

Curva Patrón:

Pesar 15 mg de estándar secundario, transferir el polvo a un matraz volumétrico de 50 ml, agregar ácido clorhídrico 0.1 N a volumen (concentración 300 mcg/ml).

Esta solución se utilizó para preparar la curva patrón de la siguiente forma:

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 10 ml y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 30 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 15 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 12 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 9 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 3 mcg/ml).

Preparación de la Muestra.

Presentación: Tabletas conteniendo 250 mg.

Medio de Disolución : 900 ml de Acido Clorhídrico 0.1 N

De la solución resultante en cada uno de los vasos del disolutor, transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml quedando una concentración, teórica de 13.9 mcg/ml.

DIAZEPAM.

Curva Patrón:

Pesar y transferir 15 mg de estándar secundario de Diazepam a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 300 mcg/ml).

La solución anterior se utilizó para preparar la curva estándar de diazepam como se indica a continuación:

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 25 ml y aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 12 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 9 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 6 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 3 mcg/ml).

Transferir una alícuota de 0.5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con ácido clorhídrico 0.1 N (concentración 1.5 mcg/ml).

Preparación de la muestra.

Presentación: Tabletas conteniendo 10 mg de Diazepam.

Medio de Disolución: 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N.

De cada uno de los vasos del disolutor, después de terminada la prueba, transferir una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 10 ml y aforar con ácido clorhídrico, para obtener una concentración teórica de 4.4 mcg/ml la cual se lee en el espectrofotómetro a una longitud de 241 nm.

DIFENILHIDANTOINA.

Curva Patrón:

a) Transferir 40 mg de estándar secundario de Difenilhidantoína a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con agua (concentración 400 mcg/ml) SOLUCION A.

b) Transferir a un matraz volumétrico de 25 ml, una alícuota de 20 ml de la solución A y aforar con agua (concentración 320 mcg/ml).

c) De la solución A, transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con agua (concentración 200 mcg/ml).

d) Transferir a un matraz volumétrico de 50 ml una alícuota de 20 ml de la solución A, aforando con agua (concentración 160 mcg/ml).

e) De la solución del inciso c, transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con agua (concentración 100 mcg/ml).

f) De la solución del inciso e, transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con agua (concentración 50 mcg/ml).

Preparación de la muestra.

Presentación: Cápsulas conteniendo 100 mg de Difenilhidantoína.

Medio de Disolución: 900 ml de agua desgasificada.

La muestra se leyó directamente a la longitud de onda indicada en la tabla III.

PRIMIDONA.

Curva Patrón:

Transferir 80 mg de estándar secundario de Primidona a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con agua (concentración 800 mcg/ml). SOLUCION A

de la solución anterior transferir una alícuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con agua (concentración 400 mcg/ml).

De la solución A, transferir una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con agua (concentración 320 mcg/ml).

De la solución A, transferir una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con agua (concentración 240 mcg/ml).

De la solución A, transferir una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con agua (concentración 160 mcg/ml).

Preparación de la muestra.

Presentación: Tabletas conteniendo 250 mg de Primidona

Medio de Disolución: 900 ml de agua desgasificada.

La muestra se leyó directamente en el espectrofotómetro (tabla III)

INDOMETACINA.

Curva Patrón:

Transferir 30 mg de estándar secundario de Indometacina a un matraz de 100 ml aforar con solución amortiguadora de fosfatos pH = 7.2 (concentración 300 mcg/ml).

La solución anterior se utilizó para preparar la curva patrón de Indometacina como se indica a continuación:

Transferir 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforando con solución amortiguadora de fosfatos (concentración 150 mcg/ml).

Transferir 4 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforando con solución amortiguadora de fosfatos (concentración 120 mcg/ml).

Transferir 3 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforando con solución amortiguadora de fosfatos (concentración 90 mcg/ml).

Transferir 2 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforando con solución amortiguadora de fosfatos (concentración 60 mcg/ml).

Transferir 1 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforando con solución amortiguadora de fosfatos (concentración 30 mcg/ml).

Preparación de la Muestra.

Presentación: Cápsulas conteniendo 250 mg de Indometacina.

Medio de Disolución: 750 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH=7.2

De la solución anterior transferir una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar con solución amortiguadora de fosfatos, para obtener una concentración teórica de 66.7 mcg/ml, la cual se leyó en el espectrofotómetro a la longitud de onda indicada en la tabla III.

METODOS DE VALORACION

A continuación se especifica, dependiendo de cada fármaco por separado, el peso exacto utilizado para el estándar, así como las concentraciones en la curva patrón respectiva.

Ampicilina Trihidratada.

Preparación de la Curva de Calibración.

En la práctica se pesaron 23.50 mg de estándar secundario, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 50 ml y se afora con agua (conc. 470 mcg/ml). De esta solución tomar las alcuotas respectivas para preparar la curva patrón de la forma siguiente:

Alcuota (ml)	Aforo (ml)	Conc.Real (mcg/ml)
3	50	28.2
5	100	23.5
4	100	18.8
3	100	14.1
1	50	9.4
1	100	4.7

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.1

Cefalexina.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 25.46 mg de estándar secundario de cefalexina, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 25 ml, se disuelve en 10 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se afora con agua (conc. 1.02 mg/ml). De esta solución tomar las alcuotas necesarias para obtener la curva patrón como se indica a continuación:

Alfucota	Aforo	Conc. Real
(ml)	(ml)	(mcg/ml)
3	50	61.2
5	100	51.0
4	100	40.8
3	100	30.6
5	200	25.5
2	100	20.4
1	100	10.2

En todos los casos se aforo con solución amortiguadora de acetatos pH = 4.5

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.2

Cloranfenicol.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 24.80 mg de estándar secundario, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 25 ml (conc. 992 mcg/ml). De esta solución tomar las alfucotas, y llevar al aforo, como se indica a continuación:

Alfucota	Aforo	Conc. Real
(ml)	(ml)	(mcg/ml)
1	25	39.7
3	100	29.8
1	50	19.8
4	250	15.9
1	100	9.9
2	250	7.9
0.5	100	5.0

En todos los casos se afora con agua, se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.3.

Metronidazol.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 25.17 mg de estándar secundario de metronidazol, transferir a un matraz de 25 ml y se aforó con acetona a volumen (conc. 1.001 mg/ml). Solución A

De esta solución tomar una alícuota de 10 ml y aforar a 100 ml con acetona (conc. 100.7 mcg/ml). Solución B

A partir de la solución B se toman las siguientes alícuotas y se aforó al volumen especificado como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
3	10	30.2
15	100	15.1
3	25	12.1
1	10	10.1
4	100	4.0
3	100	3.0

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.4

Diazepam.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 20.86 mg de estándar secundario, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 50 ml, se aforó con metanol R.A (conc. 417.2 mcg/ml). De la solución

anterior transferir una alcuota de 25 ml a un matraz volumétrico de 100 ml para obtener una concentración de 104.3 mcg/ml. (Solución A)

De la solución A tomar las alcuotas respectivas y llevar al aforo como se indica a continuación:

Alcuota (ml)	*Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
5	25	20.9
4	25	16.7
3	25	12.5
2	25	8.3
1	25	4.2

*Antes de aforar se agrega 1 ml de estándar interno y se afora con una mezcla de metanol-agua (1:1, v/v)

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.5

Difenilhidantoina

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 48.96 mg de estándar secundario, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 100 ml y se aforó con solución alcohol-ácido (conc. 489.6 mcg/ml).

Solución A

De la solución anterior transferir una alcuota de 5 ml a un matraz volumétrico de 10 ml (conc. 244.8 mcg/ml). Solución B

De la solución A se obtienen concentraciones de 244.8, 195.8, 146.9, de la solución B se obtienen 122.4, 73.4, realizándose las diluciones de la siguiente forma:

Alcuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
*5	10	244.8
*4	10	195.8
*3	10	146.9
**5	10	122.4
**3	10	73.4

*De A

**De B

Se siguió el mismo procedimiento que para 3.3.1.6

Carbamazepina

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 15.01 mg de estándar secundario, se transfirió el polvo a un matraz de 25 ml y se aforó con etanol, se tomaron y aforaron las siguientes alcuotas como se indica a continuación:

Alcuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
4	100	24.0
3	100	18.0
2	100	12.0
1	100	6.0
0.5	100	3.0

En todos los casos se aforó con etanol a volúmen.

Se siguió el mismo procedimiento que para 3.3.1.7

Primidona.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 80.05 mg de estándar de referencia, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforo con etanol (conc.800.5 mcg/ml).

De esta solución tomar las alícuotas y aforar como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
20	25	640.4
5	10	400.3
10	25	320.2
3	10	240.2
10	50	160.1

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.8

Clorhidrato de Trihexifenidilo.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 100 mg de estándar secundario, se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforó con agua (conc.1 mg/ml).Solución A

De esta solución transferir una alícuota de 3 ml a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar al aforó con agua (conc. 30 mcg/ml). Solución B

De la solución A se toman las alícuotas correspondientes para obtener concentraciones de 10, 5, 3 mcg/ml, de la solución B se toma la alícuota correspondiente para obtener la concentración de 6, 3 mcg/ml, las alícuotas y el aforo se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
0.5	50	10
*2	10	6
0.5	100	5
*1	10	3

*Alícuotas que se tomarán de la solución B

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.9

Indometacina.

Preparación de la Curva de Calibración.

Se pesaron 25.06 mg de estándar de referencia y se transfirió el polvo a un matraz volumétrico de 200 ml, se aforó con una mezcla de volúmenes iguales de metanol-solución amortiguadora de fosfatos pH = 7.0 (conc. 125.3 mcg/ml). De esta solución tomar las alícuotas necesarias para preparar la curva patrón como se indica a continuación:

Alícuota (ml)	Aforo (ml)	Conc. Real (mcg/ml)
20	50	50.1
*20	25	40.1
*15	25	30.1
5	25	25.1
4	25	20.0
2	25	10.0

*Estas alícuotas se toman de la primera solución de la curva patrón con una concentración teórica de 50 mcg/ml

Se siguió el mismo procedimiento especificado en 3.3.1.10