

078003

~~045307~~

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

9.3

T
615.42
P657d
1971
FCC.PQ

DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE SALES DE PIPERAZINA EN JARABES ELABORADOS EN CENTRO AMERICA



TESIS

PRESENTADA POR

Bertha Alicia Pino de Bellegarrigue

PREVIA OPCION AL TITULO DE

Doctor en Química y Farmacia

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, OCTUBRE DE 1971.



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector

Dr. Rafael Menjívar

Secretario General

Dr. Miguel Sáenz Varela

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Decano

Dr. Raúl Arévalo

Secretario

Dra. Amelia Rodríguez de Cortez

JURADOS.

PRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO.

Dr. Carlos Montes de Oca

Dra. Rosa Hernández de Díaz

Dra. Rosa María P. de Rivas

SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO.

Dr. Julio C. Morán Ramírez

Dr. Carlos Mata Gavidia

Dr. Mauricio Alvarez.

TESIS:

Dra. María Olimpia Bolaños de Recinos

Dr. José Antonio Recinos

Dr. Franklin G. López

D E D I C A T O R I A:

A mis queridos padres:
Carlos Alfonso Pino V. y
Berta González de Pino.

A mi querido esposo:
Dr. Anselmo Bellegarrigue M.

A mi adorado hijito:
Carlos Anselmo Bellegarrigue.

A mi querido hermano:
Roberto Orlando Pino González

A mis familiares y amigos.

I N D I C E

I-	INTRODUCCION.....	Pág.	1
II	PROPIEDADES FISICO QUIMICAS DE PIPE- RAZINA.....	"	3
III	PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.....	"	7
IV	HELMINTIASIS.....	"	11
V	MATERIALES Y METODOS.....	"	19
VI	RESULTADOS.....	"	20
VII	CONCLUSIONES.....	"	22
VIII	BIBLIOGRAFIA.....	"	23

INTRODUCCION

Por las condiciones ambientales, económicas y sociales, estos países Centroamericanos, se favorecen las infestaciones por parásitos.

La transmisión de las enfermedades parasitarias depende de tres factores: 1o.) de la fuente de infección; 2o.) agente portador; y 3o.) de la presencia del huésped susceptible.

El efecto combinado de estos factores establece la existencia de un parásito en un momento y un lugar determinados y su tendencia a la diseminación.

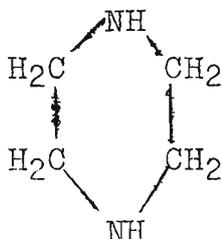
El hombre es la principal fuente de casi todas las enfermedades parasitarias humanas, pero en ciertas infecciones, algunos animales actúan como reservorios o huéspedes intermediarios. Puesto que las infecciones parasitarias tienden a menudo a ser crónicas, con pocos síntomas, o ninguno, el sujeto infectado puede transformarse en portador sin mostrar signos clínicos, volviéndose así fuente potencial de infección para otros. (2)

Las infecciones por gusanos representan la enfermedad parasitaria más frecuente en el hombre. Se han utilizado varios medicamentos para tratar la helmintiasis; sobre todo con base empírica, algunos de los primeros antihelmínticos eran muy tóxicos; años recientes se ha prestado mayor atención a la seguridad de los medicamentos. Quizás los mayores adelantos en este campo en los últimos años depende de la introducción de la "piperazina" para tratar enterobiasis y ascariasis. (7)

El objetivo de este trabajo es determinar la concentración de sales de Piperazina en diferentes jarabes elaborados en Centroamérica y comprobar si corresponde a la cantidad rotulada, la cual sería beneficioso para la salud de las personas ya que es un medicamento de uso muy frecuente como antihelmíntico y además toxicológico en cantidades mayores de la dosis terapéutica. Este análisis también puede llevarnos a la comprobación de la necesidad de un Laboratorio de Control de Calidad en nuestro país.

PROPIEDADES FISICO QUIMICAS

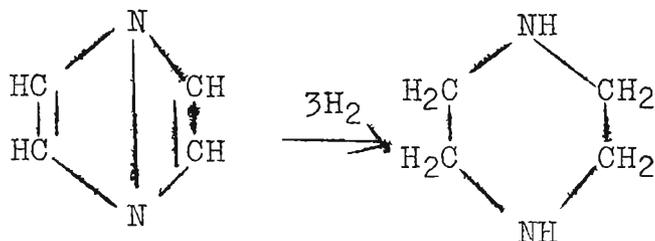
PIPERAZINA O DIETILENDIAMINA



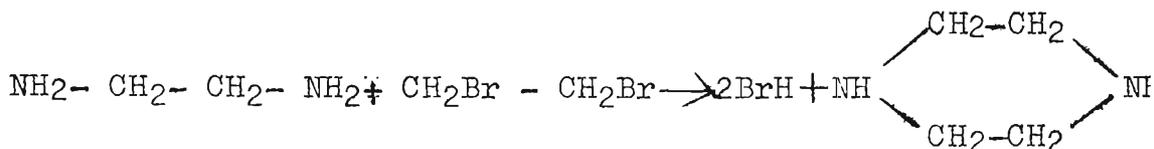
Se deriva de la Piperidina (CH₂)₅ NH por sustitución de un grupo CH₂ por un grupo NH ; de ahí la denominación de Piperazina o Piracidina. (20-18-13-12-9-8)

SE OBTIENE DE VARIAS FORMAS:

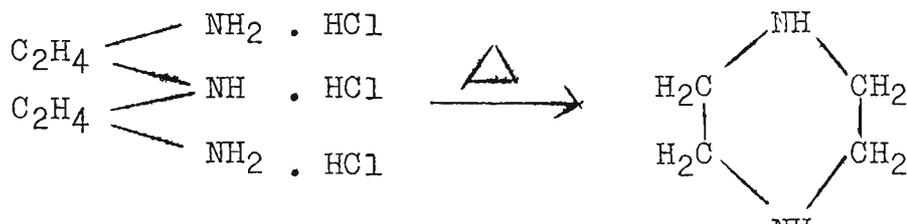
1.- Hidrogenando la Paradiazina



2.- Calentando el Bromuro de Etileno con la Etilendiamina.

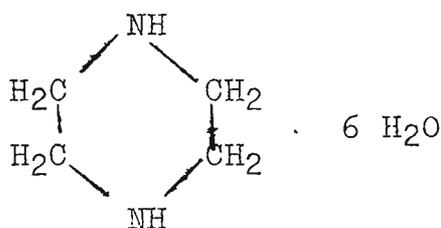


3.- Descomponiendo por el calor el Clorhidrato de Dietilentriar



Se presenta en forma de cristales incoloros higroscópicos que funden a 105° cuando esta anhidra. Su punto de ebullición es de 145° a 146°, y es muy soluble en agua o gliserina, menos soluble en alcohol e insoluble en éter.

La Piperazina cristaliza con seis moléculas de agua (6 H₂O) llamándose Piperazina Hidratada.

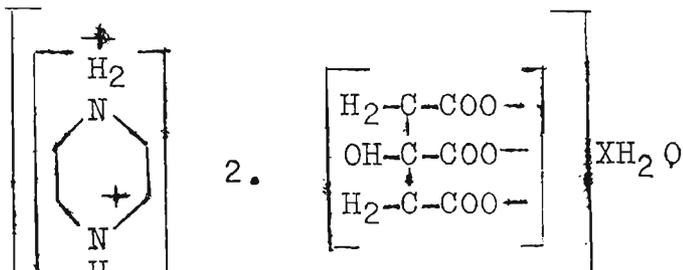


Se presenta en forma de cristales incoloros, vidriosos, delicuescentes, con un ligero olor característico y un sabor salino. Su punto de fusión es 43° a 45° y ebulle entre 125° a 130°. Absorbe dióxido de carbono del aire. Una solución en agua es alcalina al litmus. Su solubilidad es 1 (una) parte en 3 (tres) partes de agua y una parte en una parte de alcohol; insoluble en éter. Incompatible con la Acetanilida, sales alcaloidales, salicilato de sodio, sales de metales pesados, fenacetina y nitritos. Debe protegerse del aire, de la luz y de la humedad. (13-12-9)

Las sales de Piperazina mas empleadas son:

Citrato, Adipato, Calcio edetato y Fosfato de Piperazina. (12)

CITRATO DE PIPERAZINA



$3 C_4 H_{10} N_2 \cdot 2 C_6 H_8 O_7$. P.M. 642.68 $C_{24} H_{46} N_6 O_{14}$.

C: 44.85%. - H: 7.21 %. - N: 13.08%. - O: 34.85%

Se le llama también Tripiperazina Dicitrato, por estar formado por tres moles de Piperazina y dos moles de Acido Cítrico.

La Piperazina en solución acuosa se hace reaccionar con $2/3$ de una cantidad equimolecular de ácido cítrico para formar el citrato de Piperazina.

La Piperazina se presenta como un polvo cristalino blanco que no tiene mas que un ligero olor. Sus soluciones (1 en 10) son ácidas al litmus. Tiene un pH de 5 a 6. Su punto de fusión es de 182° a 187° y transformado a Piperazina Tricloro Acetato, funde entre 115° a 121° (13-12-9)

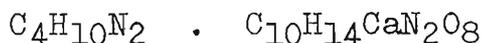
PIPERAZINA ADIPATO



La sal se forma al reaccionar cantidades equimoleculares de Piperazina y ácido adípico.

Se presenta como un polvo cristalino blanco inodoro, con un ligero gusto ácido. Una solución en agua tiene un pH entre 5 y 6. Soluble una parte en 8 partes de agua, insoluble en alcohol. Debe protegerse de la luz. (13-12-9)

PIPERAZINA CALCIO EDETATO



Es un quelato compuesto, producido por reacción entre el ácido

Edítico con Carbonato de Calcio y Piperazina.

Se presenta como cristales que tienen un ligero gusto salino, soluble en agua, muy debilmente soluble en alcohol y cloroformo. Insoluble en éter. (13-12-9)

FOSFATO DE PIPERAZINA



La sal monohidratada está formada por interacción de cantidades equimoleculares de Piperazina y ácido fosfórico.

Es un polvo cristalino blanco inodoro, con un suave gusto ácido.

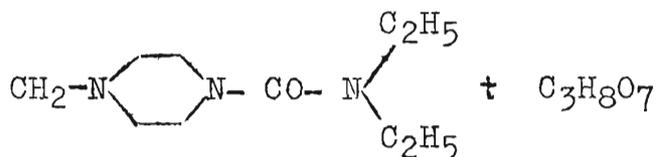
Una solución en agua tiene un pH de aproximadamente de 6 a 7 .

Soluble una parte en 60 partes de agua. Insoluble en alcohol. Debe protegerse de la luz. (13-12-9)

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La Piperazina fue usada a principios del presente siglo en el tratamiento de la gota. Se introdujo para éste porque la solución de Piperazina es un buen disolvente del ácido úrico. Aunque resultó que la Piperazina no tenía utilidad como uricosúrico; la experiencia clínica indicó que era un medicamento inócuo. (20-6-5) Los trabajos de Deschiens y colaboradores (1944-1954) y a continuación de una observación de Giroud (enfermo gotoso tratado con Piperazina que curó de su oxiuriasis) pusieron en claro sus acciones vermífugas en oxiuriasis. Fayard (1949-1950) marcó su eficacia en la ascariasis. Otros muchos trabajos han venido a confirmar estas acciones beneficiosas; (Mouriquand-1951); Cavier-1955; Aparicio Garrido -1955; Neto y Cornea-1955; Nadar 1956. Hewitt en 1947 descubrió la Dietilcarbamazina como antihelmíntico llamada también Hetrazan. Después del éxito de la Dietilcarbamazina, se estudió la eficacia de diversos derivados de la Piperazina en el tratamiento de la oxiuriasis experimental. (20-6-5).

DIETIL CARBAMAZINA O HETRAZAN



En el citrato ácido de la dietilcarbamil-1 metil-4 Piperazina El modo de acción de este producto se desconoce. Este derivado de la Piperazina es eficaz al tratar infecciones de filaria causada por diversas especies de gusanos. También es un compuesto activo en la ascariasis humana, con eliminación de parásitos muertos---

inferior a la Piperazina, expulsando solo un 50% de los parásitos (Faust y Russell-1957) . (11-5)

Los derivados de la Piperazina son muy bien tolerados, insensibles y su eficacia es indiscutida. (Turpin y Cavier). (19)

La Piperazina y sus sales son antihelmínticos seguros y efectivos para la expulsión de los gusanos redondos y gusanos en forma de hilo; pero no tienen efectos significativos sobre gusanos ganchudos, tricuriasis, estrongiloidiasis, cestodiasis, esquistosomiasis, filiariasis.

La amplia investigación de la relación estructura actividad de una gran cantidad de derivados sustituidos de la Piperazina seguramente proporcionará un medicamento mas activo que la base sustituida. (6)

Las sales de Piperazina son las dorgas de elección para las tricuriasis y ascariasis. Talvez se encuentren después otras aplicaciones. Los primeros resultados clínicos indican que producen pocas reacciones molestas.

La Piperazina es administrada usualmente como Adipato, Citrato, o Fosfato, o como Quelato compuesto con Calcio Edetato pero sus dosis se dan usualmente en términos de Hexahidrato, (Piperazina Hidratada). El Sebacato y Tartrato como también el Estearato son usados. Pero ciertas sales de esta base como el Dilauro Adipato o Cinamato de Piperazina son menos solubles y por lo tanto menos tóxicos. (19-12)

La acción sobre áscaris y oxiuros depende de la base Piperazina.

El Citrato de Piperazina demostró ser muy eficaz para tratar

tar la ascariasis y otras infestaciones por gusanos. (6)

La Piperazina se usa en dosis bastante elevadas hasta de 3 gr. al día en el adulto. El trabajo de Brown proporciona planes exactos de dosificación. (1).

En los gusanos redondos, la Piperazina produce narcosis, cual toma hasta 5 horas para desarrollarse.

Los estudios sobre el modo de acción de la Piperazina indican que causa parálisis de gusanos sensibles por efecto selectivo sobre la unión mioneural. La acción tipo curare es muy débil en músculos de mamíferos, pero los gusanos parecen ser mucho más sensibles; los gusanos son fácilmente desalojados del lugar por el movimiento peristáltico del intestino y son expelidos por las heces fecales, ya que la actividad del gusano no está estimulada. Los gusanos eliminados siguen vivos, pero están en relajación. Hay un pequeño peligro de bloqueo de los intestinos o del conducto biliar. (6-7-12)

Una característica interesante de la Piperazina resulta de que el alimento en el intestino no interfiere con su eficacia; no es necesario administrar ninguna purga, si el paciente tiene sus movimientos intestinales normales, pero si el paciente está constipado, una purga debe dársele en la mañana después de la dosis de Piperazina, así los gusanos son expelidos antes de que produzca el efecto de la droga. (5-7-12)

Se conoce muy poco acerca del modo de acción de la Piperazina sobre los oxiuros. (12)

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.

La Piperazina se absorbe rápidamente por el tracto gastro intestinal.

nal. Por lo tanto es sorprendente que el compuesto sea eficaz contra un parásito que se alberga en el intestino grueso. Parte de la sustancia absorbida, se metaboliza en el organismo; el resto se elimina por la orina. (5-6)

Los efectos tóxicos colaterales son raros y se deben usualmente a la acumulación, después de dosis muy largas. Ellos incluyen diarrea moderada, vértigo, incoordinación muscular, calambres abdominales, cefalea, urticaria, visión borrosa, en raros casos trastornos neurológicos. Se han señalado efectos adversos en pacientes con nefritis crónica. (5-10-20)

La Piperazina administrada por vía intravenosa provoca un descenso temporal de la presión sanguínea. (6)

Se requieren dosis muy elevadas en los animales para producir convulsiones, coma y muerte por parálisis respiratoria. (11)

La Piperazina afecta todos los estados del parásito en el intestino; pero parece tener poco efecto o ninguno sobre las larvas en los tejidos. (12)

HELMINTIASIS.

El término antihelmíntico frecuentemente se restringe a las drogas que actúan localmente para sacar parásitos del tracto gastrointestinal. Sin embargo hay muchos tipos de gusanos que penetran en otros tejidos; tales drogas que actúan sobre estas infestaciones parasitarias también son conocidas como antihelmínticos. Por otra parte las drogas que matan los gusanos son conocidas comúnmente como vermicidas; pero hay otras drogas que afectan al gusano de tal manera que son expulsados por la actividad peristáltica o mediante catárticos, del tracto intestinal y éstas se conocen como VERMIFUGOS. (13-11)

Muchos antihelmínticos manifiestan ambas acciones de acuerdo a las dosis empleadas. Por esta razón los antihelmínticos se definen propiamente como drogas usadas para combatir cualquier tipo de Helminthiasis. (13)

Se ha calculado que en diversas partes del mundo más de 800 millones de personas están infectadas por helmintos(7)

Aunque muchas especies importantes de parásitos se encuentran en todo el mundo, la supervivencia, el desarrollo larvario y la transmisión son más fáciles en los países tropicales, donde reinan condiciones óptimas de temperatura y humedad.(2)

Actualmente se han introducido además de la Piperazina para tratar enterobiasis y ascariasis; algunos colorantes de cianina como ditiazanina para tratar tricuriasis, estrombiloidiasis, ascariasis y enterobiasis.

También constituyen un desarrollo terapéutico muy importante la introducción de la mebendazol en el tratamiento de la

cestodiasis.(7)

La actividad antihelmíntica de un compuesto puede ser caracterizada; sea in vitro fuera del organismo infectado; sea en los animales de laboratorio o en el ser humano.(19)

La mayoría de los antihelmínticos de uso corriente son tóxicos no solo para el parásito sino también para los tejidos huésped. Por lo tanto su valor terapéutico estará condicionado al valor del coeficiente quimioterapéutico: $\frac{T}{C}$ entre la dosis mínima mortal T y la dosis curativa C; C y T deben ser determinados en lo posible en la misma especie animal.(19)

Las condiciones de un Antihelmíntico ideal son:

- 1.- La droga debe alcanzar al parásito donde existe, en la posición intestinal correspondiente (helminths intestinales) o en el sangre y tejidos (helminths tisulares)
- 2.- Debe penetrar en el organismo del helminto y ejercer en él eficaz su acción deletérea sobre el mismo.
- 3.- La droga administrada por vía bucal, no ha de irritar el tracto digestivo del paciente.
- 4.- Absorbida la droga, ha de ser de poca toxicidad; como en todas las drogas quimioterápicas, su índice quimioterápico debe ser alto, es decir, muy tóxica para el parásito y muy poco para el huésped.
- 5.- Debe ser barata, ya que dada la frecuencia de la helmintiasis, muchas veces deben efectuarse tratamientos en masa en los sectores pobres de la población.
- 6.- La droga debe ser fácil de tomar y agradable al gusto, ya que muchas veces los sujetos parasitados son niños.

Desde luego, no se ha llegado a la droga antihelmíntica ideal las investigaciones prosiguen hacia este fin. (11)

Las sales de Piperazina que son las drogas de elección para ascariasis y enterobiasis, cumplen en su mayoría estas condiciones y serán analizadas en este estudio.

Los helmintos se clasifican en:

1o.- Platelmintos, gusanos planos.

Cestodos - tenias

Trématodos - distomas o duelas

2o.- Nematelmentos, gusanos redondos. Nemátodos

3o.- Anélidos - gusanos segmentados

Los gusanos que las sales de Piperazina atacan son los oxiuros ascaris que pertenecen a los nemátodos o gusanos redondos. (2-3)

ENTEROBIASIS

La enfermedad producida por los oxiuros es la enterobiasis y el parásito que la produce es el Enterobius Vermicularis.

El hombre es el único huésped conocido del Enterobius Vermicularis. Los perros y los gatos no albergan este parásito. No requiere huéspedes intermediarios ni prolongada incubación externa para completar su ciclo vital. El hábitat común es el ciego y las porciones adyacentes del intestino delgado y grueso. Probablemente se alimenta del contenido intestinal, aunque puede consumir material celular. Ocasionalmente invade el sistema génito urinario femenino.

Los gusanos adultos del intestino tienen poca o ninguna acción sobre el huésped, sin embargo existen en el apéndice y como parece que se encuentran más frecuentemente en apéndices enfermos que en los normales se ha sospechado que tengan papel causal en la apendicitis.

Durante la salida nocturna de la hembra y la postura de huevecillos en la porción perianal, se produce prurito que puede ser intenso y provocar rascado, escoriaciones, eczema húmedo e infección bacteriana. Los gusanos pueden introducirse en los genitales femeninos provocando en ellos una irritación semejante, ocasionalmente emigran hasta la cavidad peritoneal a través de trompas de falopio. En los niños es más frecuente el prurito acompañado con insomnio e irritabilidad.

La infección puede acompañarse de eosinofilia ligera y no se sabe que produce inmunidad.

hombre y su ambiente. Aunque este parásito prevalece en grupo económicamente débiles, Instituciones para enfermos mentales fanatorios, no es raro en comunidades bien dotadas y aún rica. Los niños se infectan con mayor frecuencia que los adultos, y blancos mas que los negros.

La infección en la misma u otra persona puede efectuarse

1o.- La importante transmisión mano a boca, después de rascar las áreas perianales o manejar fomites contaminados;

2o.- Inhalación de huevos transportados por el polvo.

y

3o.- Retroinfección a través del ano.

Los huevos que se abren en la región perianal originan la que emigran hacia arriba, a lo largo del intestino grueso, Los huevecillos que son resistentes a la desecación y pueden contar vestidos, ropa de cama y polvo casero conservando en esa forma una fuente constante de infección en los hogares e instituciones. El mayor número de huévos se encontró en las recámaras

El diagnóstico se hace identificando los gusanos adultos y los huevos. A menudo el primer síntoma de infección es la aparición de gusanos adultos en heces, particularmente después de enema bien en región en región perianal.

El método de Graham con cinta adhesiva proporciona el porcentaje mas elevado de pruebas positivas y el mayor número de huévos. Se aplica una tira de cinta "Scotch" sobre la región periana luego se extiende en un portaobjetos para examinarla. (2-3-4)

A S C A R I A S I S.

La enfermedad producida por los áscaris es la Ascariasis y el parásito que la produce es el Ascaris Lumbricoides.

Los gusanos adultos normalmente viven en la luz del intestino delgado. Obtienen su nutrición de la comida semidigerida por el huésped y probablemente de las células de la mucosa intestinal; es uno de los parásitos grandes del intestino delgado. Los gusanos macho o hembra se encuentran solos en personas muy ligeramente infectadas. Los huevecillos no están desarrollados cuando se eliminan en las materias fecales. En el suelo o el agua se hacen infecciones en 9 días o más, según las condiciones ambientales. Pueden sobrevivir varios años a pesar de la desecación, la contaminación bacteriana o condiciones químicas adversas. Cuando ingeridos en los alimentos o el agua, se abren en el intestino pero los embriones no desarrollan directamente la fase adulta en este sitio sino que penetran en la circulación, siendo arrastrados hacia los pulmones y pasan a las vías aéreas. Ascendiendo por la tráquea, llegan a la faringe y son deglutidos. Durante esta migración se produce un desarrollo parcial que se completa en el intestino delgado, donde se encuentran los adultos, unos dos meses y medio después de la infección y viven de doce a dieciocho meses (14-12).

El paso de las larvas en migración por el pulmón puede provocar bronconeumonía intensa. Las larvas que abandonan la circulación en sitios anormales producen lesiones inflamatorias.

Los gusanos adultos del intestino a menudo no provocan

cirse trastornos intestinales y nerviosos y ocasionalmente otrucción intestinal.

Es un parásito prominente en zonas templadas y tropical pero abunda mas en países cálidos y sobre todo/^{donde} la sanidad es eficiente. La ascariasis ocurre a todas las edades, pero la mas frecuente, en los grupos de 5 a 9 años de edad y escolares jnes que están mas frecuentemente expuestos al parásito en el contaminádo, que los adultos. Los negros la sufren tres veces que los blancos, y la intensidad es mayor.

Las clases urbanas y rurales mas pobres, por la polución suelo y la mala sanidad son las mas afectadas. La infección e un problema de familia, ya que toda ella es unidad de diseminación.

Los huevos infectantes son principalmente transmitidos mano a boca por niños, aljugar o comer tierra.

Donde se utilizan aguas negras para fertilizar tierras, vegetales se tornan fuentes de infección para todas las edade del hombre. Rara vez el agua es vehículo de infección.

Los huevos de áscaris son susceptibles a la desecación. La infección usual consiste de 10 a 20 gusanos; a menudo pasa in tida para el huésped y solo se descubre en estudios sistemáti de materias fecales o por observación de un gusano adulto exp do expontaneamente en las heces.

En los trópicos se producían bastantes defunciones ante emplearse la Piperazina.

En consecuencia los métodos quimioterápicos actuales so eficaces para infecciones que anteriormente necesitaban inter

ción quirúrgica para la obstrucción intestinal provocada por nos.

La migración de los gusanos adultos a otros varios orga produce lesiones en el apéndice, vías biliares, vías digestiv o respiratorias superiores, sistema genito-urinario o a través d pared intestinal, en la cavidad abdominal. (2-3-4).

M A T E R I A L E S Y M E T O D O S .

El material es el corrientemente usado en un Laboratorio de análisis de Medicamentos.

El método es el descrito por la Farmacopea de los Estados Unidos.

JARABE DE CITRATO DE PIPERAZINA.

Determinar la gravedad específica del jarabe de Citrato de Piperazina y transferir una porción exactamente pesada del jarabe equivalente aproximadamente 200 mgrs. de Citrato de Piperazina a un erlenmeyer de 250 ml. Añadir 100 ml. de Acido Acético Glacial y calentar la mezcla, si es necesario para efectuar la solución. Añadir Cloruro de Metil Rosanilina T.S. y Titular con Acido Perclorhico en Dioxano O. IN. Hacer un ensayo en blanco y corregir si es necesario. Cada ml. de Acido Perclorhico O.IN equivale a 10.71 mgr. de $C_{12}H_{30}N_6$ - $C_{12}H_{16}O_{14}$.

El Citrato de Piperazina contiene en cada 100 ml., Citrato de Piperazina equivalente a no menos de 10 grms. y no mas de 12 grs. de Piperazina Citrato anhidra. (15-16-17)

R E S U L T A D O S

Fórmulas analizadas	Concentraciones	Rotula
	mgrs/ 5 cc.	%
#1 - Piperazina Citrato.....	500 mgrs.	10
#2 - Piperazina Citrato.....	500 "	10%
#3 - Piperazina Citrato.....	500 "	10
#4 - Piperazina Citrato.....	500 "	10
#5 - Hexahidrato de Hexahidro Piperazina	500 "	10
#6 -Piperazina Citrato.....	500 "	10
#7 - Piperazina Citrato.....	550 "	11
#8 - Piperazina Citrato.....	500 "	10
#9 - Piperazina Citrato.....	500 "	10
#10- Piperazina Citrato.....	500 "	10
#11- Piperazina Citrato.....	500 "	10
#12- Piperazina Citrato.....	500 "	10
#13- Piperazina Hexahidrato.....	500 "	10
#14- Piperazina Citrato.....	550 "	11
#15- Piperazina Hexahidrato.....	500 "	10

E Q U I V A L E N C I A S

Se tiene que 100 mgrs. de Hidrato de Piperazina es aproximadamente equivalente a 120 mgrs. de Adipato de Piperazina; a 214 de Calcio Edetato de Piperazina; 125 mgrs. de Citrato de Piperazina y a 104 mgrs. de Fosfato de Piperazina.

Fórmulas Analizadas	Concentraciones Prácticas	
	mgrs./5cc.	%
# 1 - Piperazina Citrato.....	700 mgrs.	14.0
# 2 - Piperazina Citrato.....	435 "	8.7
# 3 - Piperazina Citrato.....	580 "	11.6
# 4 - Piperazina Citrato.....	410 "	8.2
# 5 - Hexahidrato de Hexahidro Piperazina...	488 "	9.76
# 6 - Piperazina Citrato.....	485 "	9.7
# 7 - Piperazina Citrato.....	527.5"	10.55
# 8 - Piperazina Citrato.....	405 "	8.1
# 9 - Piperazina Citrato.....	630 "	12.6
#10 - Piperazina Citrato.....	420 "	8.4
#11 - Piperazina Citrato.....	335 "	6.7
#12 - Piperazina Citrato.....	525 "	10.5
#13 - Piperazina Hexahidrato.....	465 "	9.3
#14 - Piperazina Citrato.....	495 "	9.9
#15 - Piperazina Hexahidrato.....	525 "	10.5

C O N C L U S I O N E S

- 1- La muestra #1 y 9 contienen mayor concentración de la permitida por la farmacopea de los Estados Unidos.
- 2- Las muestras #2, #4, #5, #6, #8, #10, #11, #13, #14, contienen menor concentración de la permitida por la farmacopea de los Estados Unidos.
- 3- De las 15 muestras analizadas solamente las #3, #7, #12 y están en el rango permitido.
- 4- De las 15 muestras analizadas solamente 4 tenían la concentración rotulada.
- 5- Los resultados obtenidos demuestran que las sales de Piperezina en jarabes elaborados en Centro América, el 74% no cumplen los requisitos que manda la farmacopea y por lo tanto se hace necesario un Laboratorio de control de calidad que garantice la efectividad de estos medicamentos.

B I B L I O G R A F I A

- 1- BROWN H. W. The Actions and Uses of Anthelmintic, Clin. I macol. & Therap. 1:87. 1960.
- 2- BROWN H. W. BELDING D. L. Parasitología Clínica. 2a. Edic Editorial Interamericana S.A. México 1965. Pág. 1-2-88-116-118-119-121-122-124-126.
- 3- BURROWS W. MOULDER J. W. LEWERT R. M. Tratado de Microbiolo 18a. Edición Editorial Interamericana. Pág. 721 a 760. Méxi 1965.
- 4- CRAIG Y FAUST. Parasitología Clínica. Traducida de la 4a. E ción en Inglés. México 1951. Págs. 252-255-315- 321.
- 5- GARCIA F. SANTAMARIA V. Farmacología Experimental y Terapéu ca General. 4a. Edición. DAES. Editorial Barcelona 1962 Pág 566 - 567.
- 6- GOODMAN Y GILLAN. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. T mo II 2a. Edición. Unión Tipográfica. Editorial Hispanoa ricana. México 1962. Pág. 1298.
- 7- GOTH A. Farmacología Médica. 3a. Edición. Editorial Intera ricana S. A. México 1966. Págs. 573 a 578.
- 8- HAGER. Tratado de Farmacia Práctica. Tomo II Editorial La S. A. Barcelona 1950. Pág. 2393.
- 9- HOOVER G. W. Remington'S Pharmaceutical Sciences. Fourteent Editorial 1970 Mack Publishing Company. Easton Pensilvania Págs. 1264 a 1270.

- 10- KASTRUP E. K. Facts and Comparisons. Shwach G. H. Assistant Editor. Facts and Comparisons Inc. Fourth Edition St. Louis Missouri. Pág. 381.
- 11- LITTER M. Farmacología. Editorial el Ateneo Argentina 1967. Págs. 1289- 1294- 1311.
- 12- MARTINDALE. Extra Pharmacopeia. Twenty Fifth Edition Editorial The Pharmaceutical Press. London 1967. Págs. 1106- 1109.
- 13- MARTIN E. W. Reminto's . Pharmaceutical Sciences. Thurtell Edition 1965 Mack Publishing Company Easton Pennsylvania. Págs. 1318 a 1323.
- 14- MORAN RAMIREZ J. C. Farmacia Química Orgánica. 1934
- 15- PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA. Sixteen Revision. U. S. P XVI Prepared by the Committee of Revision and Published by the Board of Trustees 1960. Pág.
- 16- PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA. Seventeenth Revision U. S. P. XVII. Prepared by the Committee of Revision and Published by the Board of Trustees 1965. Pág. 472.
- 17- PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA. Eighteenth Revision U. S. P. XVIII Prepared by the Committee of Revision and Published by the Board of Trustees. 1970. Pág. 508.
- 18- THE MERCK INDEX AND ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL AND DRUGS. 8 Edition Published by Merck & Co. Inc. Rahway N. S. U.S.A. Pág. 837.

- 19- VALETTE G. Manual de Farmacodinamia. 1a. Edición Editor Toray- Masson S. A. Barcelona 1966. Págs. 436 a 447.
- 20- VELAZQUEZ B. L. Terapéutica con sus Fundamentos de Farmacología Experimental. 9a. Edición. Totalmente reformada. Editorial Científico-Médico. Barcelona. 1963. Págs. 98 .