

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



**ESTUDIO DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE UN MEDICAMENTO
ANTIPARASITARIO, COMERCIALIZADO EN EL MERCADO CENTRAL DE
SAN SALVADOR Y SUS ALREDEDORES.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
VICTORIA JUDITH CEA PALACIOS**

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

MARZO, 2014

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZA VALETA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

LIC. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

COMITE DE TRABAJOS DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

COORDINADORES DEL AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

DOCENTE DIRECTORA

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

AGRADECIMIENTOS

A MI DOCENTE DIRECTORA: Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez por su tiempo, disponibilidad, esfuerzo y apoyo en todo momento durante la realización de este trabajo de graduación.

AL PERSONAL DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD: MSc. Rocío Ruano de Sandoval, por permitirme el uso de las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Humanos y Veterinarios ya que sin su ayuda esta investigación no se hubiese podido realizar. Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez y MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía por su apoyo, dedicación y paciencia durante el trabajo en el laboratorio. Don Jesús Antonio Raymundo Lemus (Don Toñito) por su colaboración desinteresada en todo momento.

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO: Por haberme dado la fuerza, el coraje y la paciencia necesaria para ayudarme a finalizar una de las metas propuestas en mi vida, por ser mí apoyo en momentos de debilidad, por hacer lo imposible posible en mi vida.

A MIS PADRES: Sofía Yolanda Palacios Pérez y Jaime Roberto Cea Espinoza, a mi madre por estar en todo momento a mi lado y darme el apoyo necesario en cada momento de mi vida, por dejar de lado sus propias necesidades poniendo las nuestras como prioridades, por ese amor incondicional y por ser mi inspiración para querer ser una mejor persona, muchas gracias. A mi padre por brindarme la oportunidad de poder seguir estudiando para ser una persona con futuro profesional, por el cariño, amor y afecto que durante este tiempo me ha brindado, por siempre dejarme tomar mis propias decisiones estoy infinitamente agradecida a mis amados padres.

A MIS ABUELOS: Por ser mis segundos padres, siempre velando por mi bienestar y apoyándome en todo momento para hacer de mí una persona de bien, por tomar los roles necesarios en mi vida para fortalecerme y por ser un ejemplo a seguir.

A MIS HERMANOS Y AMIGOS: Por darme su cariño animándome a seguir mis metas, porque cada día quiero ser mejor para estar para ustedes cuando me necesiten gracias por esos mágicos momentos en los que estamos juntos que me hacen tan feliz.

A MI NOVIO: Irvin Guevara, por compartir conmigo esta experiencia y por el apoyo en momentos difíciles, pero sobre todo por amarme en cada momento.

INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xxii
Capítulo II	
2.0 Objetivos	24
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	
3.1 Buenas Practicas de Almacenamiento	28
3.2 Requerimientos Técnico Administrativo por tipo de establecimiento	35
3.2.1 Requerimientos Técnico Administrativos para apertura y funcionamiento de Farmacia	36
3.2.2 Requerimientos Técnico Administrativos para apertura y funcionamiento de puestos de ventas de medicina en Mercados	39
3.3 Almacenamiento de medicamentos	42
3.3.1 Proceso de Almacenamiento	42
3.3.1.1 Recepción de medicamentos	42
3.3.1.2 Ordenamiento de los medicamentos o insumos	44
3.3.1.3 Como conservar la calidad de los medicamentos	46
3.3.1.4 Como reconocer los medicamentos dañados	47
3.4 Control de Calidad	48
3.4.1 Conservación y control de algunas formas farmacéuticas	50
3.4.1.1 Suspensiones	50

3.4.2	Lapso de vigencia de los medicamentos	52
3.5	Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA), Productos Farmacéuticos, medicamentos para uso humano, verificación de la calidad código 11.03.47.07	53
3.6	Medicamentos Esenciales	54
3.7	Listado Oficial de Medicamentos	56
3.8	Antiparasitarios	57
3.9	Antihelmínticos	58
3.10	Monografía Farmacológica	59
3.10.1	Medicamento	59
3.10.2	Farmacología	59
3.10.2.1	Mecanismo de acción	59
3.10.2.2	Farmacocinética	60
3.10.2.3	Efectos Adversos	61
3.10.2.4	Sobredosificación	61
3.10.2.5	Precauciones	61
3.10.2.6	Interacciones	62
3.10.2.7	Indicaciones y administración	63
3.10.2.8	Envasado y almacenamiento	64
3.11	Fundamentos de métodos de Análisis Físicoquímicos	65
3.11.1	Parámetros Farmacopéicos	65
3.11.1.1	Identificación	65
3.11.1.2	pH	66
3.11.1.3	Ensayo o Valoración por Ultravioleta	67
3.11.1.4	Uniformidad de Unidades de Dosificación	71
3.11.1.5	Volumen de Entrega/Deseable	72
3.11.2	Parámetros Físicos No Farmacopéicos	74
3.11.2.1	Apariencia	74
3.11.2.2	Color	74

3.11.2.3	Dispersabilidad	75
Capítulo IV		
4.0	Diseño Metodológico	
4.1.	Tipo de Estudio	77
4.2.	Investigación Bibliográfica	77
4.3.	Investigación de Campo	78
4.3.1.	Universo	78
4.3.2.	Toma de Muestra	78
4.3.3.	Investigación sobre las condiciones de almacenamiento y marcas comerciales del Albendazol en suspensión oral, en las farmacias y los puestos de venta de medicamentos del Mercado Central de San Salvador	80
4.3.4.	Elección de las farmacias y los puestos de venta de medicamentos dentro del mercado central de San Salvador y las marcas más comercializadas de Albendazol suspensión oral	81
4.3.5.	Adquisición de las muestras de una marca de Albendazol suspensión 100mg/5mL para frasco de 20mL y una marca de Albendazol suspensión 200mg/5mL para frasco de 10mL de igual lote	82
4.4.	Parte Experimental	84
4.4.1.	Metodologías de análisis fisicoquímico para Suspensión oral de Albendazol 200mg/5mL para frasco de 10mL y en presentación de 100mg/5mL en frascos de 20mL	84
4.4.2.	Metodología del análisis fisicoquímico para Marca Comercial 1 fabricado por el Laboratorio "A": Suspensión oral de Albendazol 200mg/5mL para frasco de 10mL	86
4.4.2.1	Identificación de Albendazol Suspensión: Marca Comercial 1	86

4.4.2.2	Determinación de pH	89
4.4.2.3	Ensayo de Albendazol Suspensión	90
4.4.2.4	Volumen de entrega/deseable	91
4.4.2.5	Uniformidad de Unidad de Dosificación	92
4.4.2.6	Apariencia	96
4.4.2.7	Color	96
4.4.2.8	Dispersabilidad	97
4.4.3	Metodología del análisis fisicoquímico para Marca Comercial 2 fabricado por el Laboratorio "B": Suspensión oral de Albendazol 100mg/5mL para frasco de 20mL	97
4.4.3.1	Identificación de Albendazol Suspensión: Marca Comercial 2	98
4.4.3.2	Determinación de pH	100
4.4.3.3	Ensayo de Albendazol Suspensión	101
4.4.3.4	Volumen de entrega/deseable	103
4.4.3.5	Uniformidad de Unidad de Dosificación	103
4.4.3.6	Apariencia	106
4.4.3.7	Color	107
4.4.3.8	Dispersabilidad	107

Capítulo V

5.0 Resultados y Discusión de Resultados

5.1	Determinación de los parámetros de calidad fisicoquímicos farmacopéicos de Identificación, pH, Ensayo, Uniformidad de Unidad de Dosificación y Volumen de entrega/deseable, así como pruebas físicas de Apariencia, Color y Dispersabilidad	115
5.1.1.	Marca Comercial 1, fabricado en Laboratorio "A": Suspensión oral de Albendazol 400mg/10mL en Farmacia N° 1 y Puesto de venta de medicinas N° 1	115
5.1.1.1.	Identificación	115

5.1.1.2. pH	116
5.1.1.3. Ensayo	118
5.1.1.4. Volumen Entrega/Deseable	122
5.1.1.5. Uniformidad de Unidades de Dosificación	127
5.1.1.6. Apariencia	135
5.1.1.7. Color	136
5.1.1.8. Dispersabilidad	137
5.1.2. Marca Comercial 2, fabricado en Laboratorio "B": Suspensión oral de Albendazol 400mg/20mL en Farmacia N° 2 y Puesto de venta de medicinas N° 2	143
5.1.2.1. Identificación	143
5.1.2.2. pH	144
5.1.2.3. Ensayo	145
5.1.2.4. Volumen Entrega/Deseable	150
5.1.2.5. Uniformidad de Unidades de Dosificación	154
5.1.2.6. Apariencia	162
5.1.2.7. Color	164
5.1.2.8. Dispersabilidad	165

Capítulo VI

6.0 Conclusiones	173
-------------------------	------------

Capítulo VII

7.0 Recomendaciones	177
----------------------------	------------

Bibliografía

Anexos

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

1. Entrevista del Pre-Sondeo
2. Formato de encuesta para diagnóstico de comercialización de Antiparasitarios y Condiciones de Almacenamiento
3. Cuadro de Evaluación de Condiciones de Almacenamiento
4. Esquemas de dilución de Estándar de Albendazol y Muestra de Albendazol Suspensión Oral
5. Material, Equipos y Reactivos a utilizar en la Evaluación de parámetros Farmacopéicos y parámetros Físicos no Farmacopéicos
6. Figuras de equipos utilizados en el Control de Calidad Físicoquímico de Suspensión oral
7. Monografía de Albendazol Suspensión oral, según USP 30
8. Apartado <197> Pruebas de Identificación Espectrofotométrica, según USP 30
9. Preparación de reactivos a utilizar en la identificación, ensayo y uniformidad de unidad de dosificación
10. Apartado <791> pH, según USP 30
11. Apartado <851> Espectrofotometría y dispersión de luz, según USP 30
12. Apartado <11> Estándar de Referencia, según USP 30
13. Apartado <905> Uniformidad de Unidades de Dosificación, según USP 30
14. Apartado <698> Volumen de entrega, según USP 30
15. Albendazol, según Clarke's y su correspondiente traducción al español
16. Tablas de Recolección de Resultados de Análisis
17. Formato de Informe de Análisis de Resultados
18. Codificación de Marcas Comerciales encontradas durante el estudio
19. Espectros de Absorción estándares y muestras de identificación.

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	N° Pág.
1. Proceso de revisión para la recepción de medicamentos	43
2. Ubicación de estantería para el correcto almacenamiento de medicamentos	44
3. Identificación de medicamentos con su respectiva etiqueta	45
4. Colocación de medicamentos en la estantería	46
5. Identificación de olores	47
6. Identificación de color en medicamentos	47
7. Transparencia de viales inyectables	48
8. Albendazol en suspensión	50
9. Dispersabilidad del soluto en una suspensión	51
10. Parásitos	57
11. Estructura química del Albendazol	59
12. Espectros de comparación	65
13. pHmetro	66
14. Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible	67
15. Dispersión de una suspensión	75

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	N° Pág
1. Requerimiento general N°1 “Infraestructura”, para apertura y funcionamiento de un farmacia comercial	36
2. Requerimiento general N° 2 “Mobiliario, Equipo y otros”, para apertura y funcionamiento de una farmacia comercial	38
3. Requerimiento general N° 3 “Personal”, para apertura y funcionamiento de una farmacia comercial	39
4. Requerimiento general N°1 “Infraestructura”, para apertura y funcionamiento de ventas de medicina	40
5. Requerimiento general N° 2 “Mobiliario, Equipo y otros”, para apertura y funcionamiento de ventas de medicina	41
6. Requerimiento general N° 3 “Otros”, para apertura y funcionamiento de ventas de medicina	42
7. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas	53
8. Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de los medicamentos para uso humano	54
9. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Revisada en marzo de 2007)	55
10. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas	69
11. Antiparasitarios de mayor elección por el consumidor	78
12. Antiparasitarios que más se venden	79
13. Formas farmacéuticas de mayor preferencia	79
14. Cantidad de muestras por establecimientos	80
15. Forma de codificación de las muestras de Albendazol Suspensión Oral	83
16. Cantidad de muestras por establecimientos	83

17. Codificación de laboratorios fabricantes	83
18. Tabla resumen de los parámetros fisicoquímicos para la evaluación de la calidad del Albendazol en suspensión oral y las referencias del método con sus especificaciones	85
19. Marcas más usadas y vendidas del Albendazol en suspensión oral en los 38 puestos de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador	110
20. Marcas más usadas y vendidas del Albendazol en suspensión oral en las 6 farmacias ubicadas dos cuadras a la redonda	111
21. Evaluación de Puntos Críticos de la apertura y funcionamiento de los 38 puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador	112
22. Evaluación de Puntos Críticos de la apertura y funcionamiento de las 6 farmacias comerciales dos cuadras a la redonda del Mercado Central de San Salvador	112
23. Cantidad de muestras por establecimientos y marca comercial	114
24. Tabla de Recolección de valores de pH para marca comercial 1 de Albendazol Suspensión Oral	117
25. Resultados de lectura de Absorbancia Solución estándar y muestras de Albendazol Suspensión para la Marca Comercial 1 de 400mg/10mL	119
26. Resultados del Porcentaje Sobre lo Rotulado de Albendazol suspensión oral, Marca Comercial 1 de 400mg/10mL	121
27. Resultados de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca comercial 1 de 400mg/10mL provenientes de farmacia	123
28. Resultados de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca comercial 1 de 400mg/10mL provenientes de puesto de Mercado	125

29. Resultados de absorbancias para las muestras provenientes De farmacias de la marca comercial 1	127
30. Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes de farmacia con presentación de 400mg/10mL	130
31. Datos para la obtención del valor de aceptación	131
32. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes de farmacia de la Marca Comercial 1	132
33. Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador con presentación de 400mg/10mL	133
34. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 1	134
35. Resultados de Apariencia, muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca comercial 1	135
36. Resultados de Color, muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca comercial 1	137
37. Resultados de Dispersabilidad, muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca comercial 1	138
38. Informe de Análisis de resultados en muestras provenientes de Farmacia para la Marca Comercial 1	139
39. Informe de Análisis de resultados en muestras provenientes del Puesto de ventas de medicinas en el Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 1	141
40. Tabla de Recolección de valores de pH para Marca Comercial	

2 de Albendazol Suspensión oral	145
41. Resultados de lectura de Absorbancia soluciones estándar y muestras de Albendazol Suspensión para la Marca Comercial 2 de 400mg/20mL	147
42. Resultados Porcentaje Sobre lo Rotulado de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial de 400mg/20mL	149
43. Recolección de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 2 de 400mg/20mL provenientes de farmacia	151
44. Recolección de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 2 de 400mg/20mL provenientes de puesto de Mercado	153
45. Recolección de absorbancias para las muestras provenientes de farmacias de la Marca Comercial 2	155
46. Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes de farmacia de la Marca Comercial 2 con presentación de 400mg/20mL	158
47. Datos para la obtención del valor de aceptación	159
48. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes de farmacia de la Marca Comercial 2	160
49. Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 2 con presentación de 400mg/20mL	161
50. Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 2	162
51. Resultados de Apariencia Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para	

la Marca Comercial 2	163
52. Resultados de Color en Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador dela Marca Comercial 2	164
53. Resultados de Dispersabilidad en Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 2	165
54. Informe de Análisis de resultados muestras provenientes de Farmacia para la Marca Comercial 2	167
55. Informe de Análisis de resultados muestras provenientes del Puesto de ventas de medicinas en el Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 2	169
56. Resumen de Resultados de Análisis de Control de Calidad Fisicoquímico para Suspensión oral de Albendazol de la Marca Comercial 1 y 2	171

ABREVIATURAS

CSSP: Consejo Superior de Salud Pública

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

JVPQF: Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica

MINSAL: Ministerio de Salud Pública

MSPAS: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

OMS: Organización Mundial de la Salud

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio de la calidad fisicoquímica de un medicamento antiparasitario, comercializado en el mercado central de San Salvador y sus alrededores su importancia es debido a la falta de recursos adecuados por parte de las entidades reguladoras responsables de la verificación de la calidad de los medicamentos y de los puntos críticos para la apertura y funcionamiento de las farmacias y puestos de venta de medicinas en los mercados en El Salvador, lo cual ha dificultado que puedan realizar adecuado monitoreo para dar seguimiento a la verificación de la calidad en las condiciones reales de almacenamiento al momento de su comercialización, para lo cual se hizo necesario realizar una investigación donde se analizó un producto antiparasitario Albendazol 400mg/10mL y Albendazol 400mg/20mL en suspensión oral de dos marcas comerciales Proveniente de farmacia y de puesto de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador. Primero se investigó las condiciones de almacenamiento que se presentan en los puestos de venta de medicinas del Mercado Central de San Salvador, farmacias cercanas, así como las marcas más comercializadas de Albendazol en suspensión oral para escoger las dos marcas a analizar. La investigación se realizó en 38 puestos de venta de medicinas del Mercado central de San Salvador y 6 farmacias ubicadas en sus alrededores, de las cuales se seleccionó 2 farmacias y 2 puestos de venta de medicamentos debido a sus condiciones de almacenamiento. Se muestrearon 26 frascos de suspensión oral de cada marca seleccionada según lo establecido por el Reglamento Técnico Centroamericano Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad 11.03.47:07, posteriormente se realizó el análisis de control de calidad fisicoquímico de suspensión oral en frascos unidosis: identificación, pH, valoración de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación por uniformidad de contenido, volumen de entrega, y los parámetros físicos no farmacopéicos de apariencia, color, y Dispersabilidad.

Como resultado de esta investigación se encontró que la marca comercial 1 (400mg/10mL) y la marca comercial 2(400mg/20mL), tanto la proveniente de farmacia como la del puesto de venta de medicinas, cumplieron con los parámetros farmacopéicos. En el caso de los parámetros físicos no farmacopéicos la marca comercial 1(400mg/10mL) cumplió con todos los parámetros mientras que la marca comercial 2(400mg/20mL) no cumplió con el parámetro de Dispersabilidad, se concluye que debido a que este antiparasitario es muy demandado y consumido por la población, su tiempo de permanencia en los establecimientos comerciales es muy corto debido a su rotación, por lo que se puede decir que la calidad fisicoquímica de este producto no se ve afectada por las condiciones de almacenamiento en las que se encuentra para su comercialización, sino que depende del laboratorio fabricante y se recomienda que en futuras investigaciones, ampliar las muestras en cuanto a principio activo, mayor número de marcas y de lotes de medicamentos de venta libre, así como también tomar en cuenta el tiempo que estos permanecen en los establecimientos que los comercializan y que la Dirección Nacional de Medicamentos vigile la calidad de los medicamentos en las condiciones reales de comercialización.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

En El Salvador la falta de recursos adecuados por parte de las entidades reguladoras responsables de la verificación de la calidad de los medicamentos y de verificar los puntos críticos para la apertura y funcionamiento de las farmacias y puestos de venta de medicinas en los mercados en El Salvador, ha dificultado que puedan realizar adecuado monitoreo para dar seguimiento a la verificación de la calidad en las condiciones reales de almacenamiento al momento de su comercialización. Motivo por el cual se pretende verificar si la calidad fisicoquímica de un medicamento es afectada por las condiciones de almacenamiento en las que se comercializan, y para la cual se hizo necesario realizar una investigación donde se analizó un producto antiparasitario (Albendazol 400mg/10mL y Albendazol 400mg/20mL en suspensión oral) de dos marcas comerciales (Proveniente de farmacia y de puesto de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador), el cual fue elegido debido a que es un antiparasitario muy demandado, de accesibilidad económica y su metodología analítica presenta menor impacto al medio ambiente y menor costo.

En El Salvador no existen antecedentes de estudios de este tipo, solo existen estudios relacionados al Control de Calidad de Medicamentos y reglamentos que dictaminan los requisitos generales para los establecimientos farmacéuticos. A nivel internacional se encontraron tres estudios, los cuales dictaminan directrices para la elaboración y el almacenamiento de los medicamentos.

Esta investigación se dividió en cinco fases: En la primera fase se realizó una investigación de las condiciones de almacenamiento que se presentan en los puestos de venta de medicamentos del Mercado Central de San Salvador, farmacias cercanas, así como las marcas más comercializadas de Albendazol suspensión oral. La segunda fase consistió en seleccionar dos farmacias por presentar condiciones óptimas de almacenamiento y dos puesto de venta de

medicinas por presentar las condiciones menos optimas de almacenamiento. La tercera fase consistió en seleccionar las dos marcas comerciales que son aquellas que son comercializadas tanto en farmacias como en puestos de ventas de medicinas y luego se procedió a la adquisición de 26 frascos de suspensión de cada marca seleccionada, número establecido por el RTCA Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Verificación de la calidad 11.03.47:07. En la cuarta fase a las marcas del medicamento seleccionados se les evaluaron los parámetros farmacopéicos de identificación, pH, valoración de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación, volumen de entrega y los parámetros físicos no farmacopéicos de apariencia, color y dispersabilidad para conocer su calidad fisicoquímica. Finalmente en la quinta fase, con los resultados obtenidos en los análisis, se elaboró un informe que corresponde a la calidad fisicoquímica del producto. Como resultado de esta investigación se encontró que la marca comercial 1 (400mg/10mL) y la marca comercial 2(400mg/20mL), tanto la proveniente de farmacia como la del puesto de venta de medicinas, cumplieron con los parámetros farmacopéicos de identificación, pH, valoración de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación, mientras que para el parámetro de volumen de entrega se debe realizar un nuevo análisis con 20 frascos más. En el caso de los parámetros físicos no farmacopéicos la marca comercial 1(400mg/10mL) cumplió con todos los parámetros mientras que la marca comercial 2(400mg/20mL) no cumplió con el parámetro de dispersabilidad. Por lo que se concluyó que debido a que este antiparasitario es muy demandado y consumido por la población, su tiempo de permanencia en los establecimientos comerciales es probablemente muy corto, por lo que se puede decir que la calidad fisicoquímica de este producto no se ve afectada por las condiciones de almacenamiento en las que se encuentra para su comercialización, sino que depende del laboratorio fabricante. Este estudio se realizó en el periodo de Enero del 2013 a Octubre del 2013.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Estudiar la calidad fisicoquímica de un medicamento antiparasitario, comercializado en el mercado central de San Salvador y sus alrededores.

2.2 Objetivos específicos:

- 2.2.1 Investigar las condiciones de almacenamiento que se presentan en los puestos de venta de medicamentos del Mercado Central de San Salvador, farmacias cercanas, así como las marcas más comercializadas de Albendazol suspensión oral.
- 2.2.2 Seleccionar las farmacias y los puestos de venta de medicamentos dentro del mercado central de San Salvador.
- 2.2.3 Adquirir las muestras de dos marcas de Albendazol Suspensión oral más comercializadas de 100mg/5mL por frascos de 20mL y 200mg/5mL por frascos de 10mL de igual lote, en las farmacias y puestos de ventas de medicamento seleccionados, de acuerdo al número de muestras recomendadas por el RTCA, Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la Calidad Código 11.03.47:07.
- 2.2.4 Determinar los parámetros de calidad fisicoquímicos farmacopéicos de Identificación, pH, Ensayo, Uniformidad de Unidad de Dosificación y Volumen deseable/entrega, así como pruebas físicas de Apariencia, Color, y Dispersabilidad.

2.2.5 Elaborar un informe que corresponda a la calidad fisicoquímica del producto, determinada por la evaluación de parámetros farmacopéicos y no farmacopéicos a partir de las muestras para análisis adquiridas en los diferentes establecimientos.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO. ⁽⁷⁾

Definición de medicamento:

Sustancia simple o compuesta, natural, sintética o mezcla de ellas con forma farmacéutica definida empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

Para que los medicamentos mantengan sus características de calidad durante el almacenamiento, se deben de tomar en cuenta las recomendaciones establecidas en las “Buenas Prácticas de Almacenamiento”, cuya finalidad principal es la de garantizar la calidad de los medicamentos almacenados hasta el momento de su uso.

Los parámetros establecidos en las Buenas Prácticas de Almacenamiento corresponden:

- I. Área de almacenamiento
- II. Personal
- III. Saneamiento ambiental
- IV. Condiciones ambientales
- V. Productos que requieren Condiciones especiales de almacenamiento
- VI. Rotación de medicamentos

I. **ÁREA DE ALMACENAMIENTO.** ⁽⁷⁾

Esta debe de cumplir con los requisitos mínimos establecidos para proteger los materiales y productos almacenados, manteniendo de esta manera su periodo

de vida útil.

El área de almacenamiento debe ser amplia, poseer iluminación adecuada, estar dispuesta y equipada de manera que permitan mantener los materiales y productos almacenados, en un ambiente seco, limpio, ordenado y cuando sea necesario en condiciones reguladas de temperatura y humedad. Las áreas deben permitir una separación adecuada y eficaz de los materiales y productos.

En el almacenamiento deben estar separados:

- Sustancias inflamables o que presenten riesgos especiales de explosión.
- Medicamentos muy tóxicos. Estupefacientes y otros medicamentos peligrosos.
- Materiales y productos rechazados o vencidos.

II. PERSONAL. ⁽⁷⁾

Los establecimientos cuentan con diferentes tipos de recursos:

- Humanos
- Materiales
- Financieros

Los recursos humanos son los más importantes, ya que son los que le dan vida al establecimiento.

Es importante que el personal que trabaje en los establecimientos farmacéuticos supervise todas las áreas del mismo, a fin de velar por el cumplimiento del principal objetivo: “Asegurar que la población reciba medicamentos de alta calidad”.

Cada persona involucrada en el área de almacenamiento, debe poseer experiencia y ética para desempeñar correctamente su trabajo.

III. SANEAMIENTO AMBIENTAL. ⁽⁷⁾

Otra actividad de importancia considerable es el saneamiento ambiental, que comprende:

- Erradicación de plagas
- Limpieza

Erradicación de plagas.

Se debe de evitar la presencia de insectos y roedores (ratones, cucarachas, alacranes, etc) para esto se requiere de la elaboración de un programa de fumigación y la utilización de plaguicidas, cuya toxicidad sea sumamente baja en animales de sangre caliente.

Limpieza.

La limpieza se hace a todas las instalaciones, equipo y mobiliario ya sean en farmacia, bodega, etc. Se debe organizar un programa de saneamiento con el personal responsable, en el que se indique:

- Las zonas que deben limpiarse.
- Los procedimientos de limpieza y frecuencia.
- El personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza,

Recomendaciones.

- No alojar medicamentos vencidos en los rincones del establecimiento y bodega.

- Guardar el material de limpieza en un lugar apropiado.
- Limpiar los pisos diariamente.
- Eliminar los depósitos de basura que se encuentren dentro del establecimiento y bodega al finalizar la jornada de trabajo.
- Recolectar la basura en recipientes tapados para evitar contaminación.
- No colocar basura en áreas próximas al almacén de medicamentos.
- Comprobar la eficacia de la fumigación.

IV. CONDICIONES AMBIENTALES.⁽⁷⁾

Los medicamentos al igual que nosotros se ven afectados por condiciones ambientales del medio que los rodea.

Entre las condiciones ambientales que afectan a los medicamentos almacenados podemos mencionar:

- a. Temperatura
- b. Humedad
- c. Luz
- d. Radiación
- e. Vibraciones
- f. Presión
- g. Polvo
- h. Ventilación

Cada medicamento tiene su propia composición y de acuerdo a ella va a ser afectado por una o más de las condiciones ambientales.

Cuando un medicamento se expone a una de las condiciones que lo pueden afectar pueden darse dos casos:

1. Disminución del efecto del medicamento.
2. Pueden formarse otros productos al reaccionar los elementos que forman el medicamento, estos nuevos productos pueden ser tóxicos y se denominan productos de degradación.

Los casos anteriores también se dan cuando se utilizan materias primas o medicamentos vencidos.

a. TEMPERATURA.

Para almacenar medicamentos existen varias temperaturas que deben considerarse, estas temperaturas se deben controlar en forma constante, esto en especial en el caso de vacunas, productos biológicos y todo producto que el fabricante lo especifique.

Temperaturas de almacenamiento.

Temperatura ambiente: Es la temperatura que existe en el área de trabajo donde se elabora el producto.

Temperatura ambiente controlada: Es cuando la temperatura de un área se mantiene constante entre 15° y 30°C.⁽⁷⁾

Frio: Cualquier temperatura que no exceda de los 8°C. Un refrigerador es un lugar frio en el que la temperatura se mantiene entre 2° y 8°C.

Congelamientos: La temperatura del área se mantiene entre -20° y -10°C.

b. Humedad

Entre los medicamentos almacenados existen algunos que pueden contener determinada cantidad de agua en su composición pudiendo tolerar un exceso de la misma. Pero otros medicamentos deben tener una cantidad establecida, al sobrepasarse el agua, da lugar a que se descompongan los elementos que lo forman.

Podemos decir que la humedad que afecta a los medicamentos, puede originarse de dos fuentes: residual y ambiental.

Humedad residual: Es la que queda en el producto farmacéutico como consecuencia del proceso de elaboración.

Humedad ambiental: Es la del medio ambiente. Es importante conservarlos desecantes dentro de los recipientes de los medicamentos en el almacén.

c. Luz

Cuando los medicamentos están expuesto a la luz solar (natural) o a la luz artificial (lámparas, bombillos) pueden descomponerse o disminuir su efecto.

Deben tenerse presente diversos recursos de protección de medicamentos, como lo son las cajas, las cuales no deben de destruirse pues protegen de la luz. Lo mismo que los frascos de vidrio ámbar, etc.

d. Radiación o Calor.

Cuando los medicamentos se colocan sobre refrigeradores, cerca del cielo falso, o sobre estantes expuestos al sol directo a través de las ventanas o hendiduras, puede haber transmisión de calor a los productos almacenados, pudiendo deteriorarse con el tiempo. No colocar el estante pegado a la pared que recibe diariamente el calor del sol.

e. Ventilación

Al almacenar medicamentos se producen vapores propios de cada producto, por lo que es necesario que exista una ventilación que permita la salida de esos vapores mediante un intercambio entre el medio externo que los rodea y el área de la bodega.

Para facilitar la salida, es necesario abrir las ventanas todos los días, y además ubicar los estantes de tal forma que el aire pueda circular libremente arrastrando al exterior los vapores acumulados y si existen extractores que estos funcionen todo el tiempo que sea posible.

En la farmacia o bodega la ubicación de los medicamentos se hace en estantes con facilidad de acceso, identificados por grupos, con buena ventilación entre cada grupo y a una temperatura adecuada, que son requisitos para una buena conservación de los medicamentos. Además deben usarse tarimas dejando pequeños espacios entre una y otra caja, para mejor distribución del peso y facilitar la ventilación.

V. PRODUCTOS QUE REQUIEREN CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO. ⁽⁷⁾

Condiciones especiales de almacenamientos: Son aquellas con temperatura y /o humedad controladas.

Entre estos productos tenemos:

- Antineoplásicos.
- Inflamables
- Gases a presión

- Vacunas
- Corrosivos
- Tóxico
- Explosivo.

VI. ROTACION DE MEDICAMENTOS.⁽⁷⁾

Todo producto farmacéutico debe presentar la fecha de vencimiento o expiración que es establecido por el fabricante en base a la estabilidad.

La fecha de expiración limita el tiempo durante el cual el medicamento debe ser dispensado o usado. Es conveniente recordar que las fechas de expiración o vencimiento son válidas si el medicamento se conserva en las condiciones de almacenamiento adecuadas.

El consumidor debe ser instruido sobre la forma de como conservar el medicamento en su hogar.

3.2 REQUERIMIENTOS TECNICO ADMINISTRATIVO POR TIPO DE ESTABLECIMIENTO.⁽⁷⁾

Los requerimientos técnico administrativos y que son verificados en las inspecciones que se realizan a los establecimientos pueden clasificarse en dos grandes grupos: Requerimiento Critico y Requerimiento Mayor.

Los Requerimientos Críticos:

Son aquellos cuya ausencia o incumplimiento puede poner en riesgo la salud de la población o incumplir las disposiciones legales establecidas. Todos estos requerimientos deberán de ser cumplidos en su totalidad (100%) para obtener el informe favorable para la apertura y funcionamiento de dicho establecimiento.

Los Requerimientos Mayores:

Son aquellos requeridos para la atención de la población; su ausencia o incumplimiento no pone en riesgo la salud de la misma. El 70% de este conjunto de requerimientos deberá de ser cumplido por el establecimiento para obtener el informe favorable para la apertura y funcionamiento de dicho establecimiento.

3.2.1 Requerimientos Técnico Administrativos para apertura y funcionamiento de Farmacia. ⁽⁷⁾

Este requerimiento ha sido tomado del Acuerdo General N° 1 sesión 21 de fecha 06/06/07 pero actualmente se encuentra en vigencia en el Reglamento general de la Ley de medicamentos desde el Año 2012. En este reglamento se encuentra dentro del Título V “De los establecimientos farmacéuticos”, Capítulo 1 “Requisitos generales” y debido a que no ha sufrido ninguna variación se puede decir que son equivalentes.

Tabla N° 1: Requerimiento general N° 1 “Infraestructura”, para apertura y funcionamiento de una farmacia comercial. ⁽⁷⁾

INFRAESTRUCTURA			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
1.Área de sala de ventas	El establecimiento deberá contar con una sola área (sin divisiones) para sala de ventas que mida 30 metros cuadrados como mínimo	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
2. Bodega	El establecimiento deberá contar con bodega para el almacenamiento de productos (medicamentos), se requiere que el tamaño de esta sea de 5 metros cuadrados como mínimo.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
3.Servicio Sanitario y lavamanos	Que cuente con agua potable y desagüe funcionando. Si el establecimiento no cuenta con el servicio de ANDA, deberá contar con agua potable (pozo) y con fosa.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21	CRITICO

Tabla N° 1 (Continuación)

REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
4.Paredes exteriores	Las paredes exteriores del establecimiento (aquellas que delimitan el local con otros establecimientos o infraestructuras) deberán ser de concreto o adobe, debidamente pintadas y limpias.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
5.Paredes interiores	Las paredes interiores del establecimiento (aquellas que delimitan las diversas áreas del local al interior del mismo) podrán ser de concreto, adobe, tabla roca, plywood o madera. Deberán estar debidamente pintadas y limpias.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
6.Pisos	El piso del establecimiento deberá ser de ladrillo de cemento o cerámica (no se admitirá pisos de tierra, ladrillo de galleta, o ladrillo de barro)	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
7.Techo	Deberá ser de plafón o cielo falso	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
8.Acceso	Fácil acceso para la población en cuanto al ingreso al establecimiento. El local no debe tener acceso a clínicas, es decir que no deben existir puertas internas que comuniquen con ellas.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
9.Ventilación	Sistema de control de temperatura que garantice temperatura máxima 30° C.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
10.Iluminación	El establecimiento deberá contar con luz natural y artificial (amarilla y/o blanca)	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
11.Puertas	Estas deberán abrirse hacia afuera	Ministerio de Trabajo	MAYOR

Tabla N° 2: Requerimiento general N° 2 “Mobiliario, Equipo y otros”, para apertura y funcionamiento de una farmacia comercial. ⁽⁷⁾

MOBILIARIO, EQUIPO Y OTROS			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
1.Estantes y vitrinas	Estos deberán estar colocados de forma que permitan la circulación del personal. El material no deberá dañar los productos (no hay restricción en cuanto al tamaño). Los productos siempre deben estar en los estantes protegidos de la luz solar directa	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
2.Recetario (preparaciones farmacéuticas por receta médica)	Si la farmacia elaborará preparaciones farmacéuticas (por receta médica), deberá contar con un mueble exclusivo para este fin	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
3.Recetario (preparaciones farmacéuticas para inventario de ventas)	Si la farmacia elaborará preparaciones farmacéuticas (para inventario de ventas), deberá contar con un área exclusiva para este fin. Deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
4. Libros de Consulta:	El establecimiento deberá contar con Diccionario de Especialidades Farmacéuticas reciente (PLM). Así mismo, se recomienda contar con Farmacología y Manual del ejercicio profesional	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
5. Extintor	Se requerirá de un extintor de 2 Kg. de capacidad por cada 30 metros cuadrados. Se deberá contar con un extintor exclusivo para la bodega.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
6. Botiquín de emergencia	Se deberá contar con un botiquín de emergencia para uso del personal, este deberá contener medicamentos de primeros auxilios como mínimo.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR

Tabla N° 2 (Continuación)

MOBILIARIO, EQUIPO Y OTROS			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
7. Refrigeradora	Se requerirá de una refrigeradora en caso que la farmacia comercialice medicamentos que tengan que estar refrigerados: vacunas, supositorios, biológicos, etc.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO

Tabla N° 3: Requerimiento general N° 3 “Personal”, para apertura y funcionamiento de una farmacia comercial. (7)

PERSONAL			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
Regente	Se requiere de un profesional Químico Farmacéutico para la regencia de la farmacia.	Art. 14 literal “u” del Código de Salud	CRITICO
Identificación	El establecimiento deberá contar con el nombre del regente visible para los usuarios, así como su número de autorización de la JVPQF (cuando esté autorizado el establecimiento)	Acuerdo del Consejo Superior de Salud Publica	MAYOR
Licencia de funcionamiento	El establecimiento deberá contar con la licencia de funcionamiento visible para los usuarios (cuando esté autorizado el establecimiento)	Acuerdo del Consejo Superior de Salud Publica	MAYOR

3.2.2 Requerimientos Técnico Administrativos para apertura y funcionamiento de puestos de ventas de medicina en mercados. (7)

Este requerimiento ha sido tomado del Acuerdo General N° 1 sesión 21 de fecha 06/06/07 pero actualmente se encuentra en vigencia en el Reglamento general de la Ley de medicamentos desde el Año 2012. En este reglamento se

encuentra dentro del Título V “De los establecimientos farmacéuticos”, Capítulo 1 “Requisitos generales” y debido a que no ha sufrido ninguna variación se puede decir que son equivalentes.

Tabla N° 4: Requerimiento general N° 1 “Infraestructura”, para apertura y funcionamiento de ventas de medicina.

INFRAESTRUCTURA			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
1. Área de sala de ventas	El establecimiento deberá contar con un área para sala de ventas que mida 5 metros cuadrados como mínimo	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
2. Servicio Sanitario y lavamanos	Se requiere que cuente con agua potable y desagüe funcionando. Si el establecimiento no cuenta con el servicio de ANDA, deberá contar con agua potable (pozo) y con fosa séptica.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
3. Paredes exteriores	Las paredes exteriores del establecimiento (aquellas que delimitan el local con otros establecimientos o infraestructuras) deberán ser de concreto o adobe, debidamente pintadas y limpias.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
4. Paredes interiores	Las paredes interiores del establecimiento (aquellas que delimitan las diversas áreas del local al interior del mismo) podrán ser de concreto, adobe, tabla roca, plywood o madera. Deberán estar debidamente pintadas y limpias.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
5. Pisos	El piso del establecimiento deberá ser de ladrillo de cemento o cerámica (no se admitirá pisos de tierra, ladrillo de galleta, o ladrillo de barro)	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR

Tabla N° 4(Continuación)

INFRAESTRUCTURA			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
6. Techo	Deberá ser de plafón o cielo falso	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
7. Acceso	Fácil acceso para la población en cuanto al ingreso al establecimiento.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO
8. Ventilación	Temperatura de 30° C centígrados como máximo.	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
9. Iluminación	El establecimiento deberá contar con luz natural y artificial (amarilla y/o blanca)	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR
10. Puertas	Estas deberán abrirse hacia afuera	Ministerio de Trabajo y Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	MAYOR

Tabla N° 5: Requerimiento general N° 2 “Mobiliario, Equipo y otros”, para apertura y funcionamiento de ventas de medicina. (7)

MOBILIARIO, EQUIPO Y OTROS			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
1. Estantes y vitrinas	Estos deberán estar colocados de forma que permitan la circulación del personal.	Acuerdo General de JVPQF N°1 sesión 21 de fecha 06/06/07	CRITICO

Tabla N° 6: Requerimiento general N° 3 “Otros”, para apertura y funcionamiento de una farmacia comercial. (7)

OTROS			
REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS	DESCRIPCION	NORMATIVA QUE FUNDAMENTA LA SOLICITUD DEL REQUISITO	CLASIFICACIÓN DEL REQUERIMIENTO
1. Licencia de funcionamiento	Ubicar en lugar visible licencia otorgada por la antes CSSP ahora DNM, cuando ya esté autorizado	Acuerdo del Consejo Superior de Salud Publica	CRITICO

3.3 ALMACENAMIENTO DE MEDICAMENTOS.^(6, 15)

El proceso de almacenamiento tiene como objetivo asegurar la calidad de los insumos de salud para que cumplan su función, estableciendo las condiciones locativas, físicas, higiénicas y de infraestructura necesarias. Unas condiciones adecuadas de almacenamiento deben garantizar:

- La calidad de los medicamentos hasta su utilización
- La eficacia terapéutica
- Evitar el deterioro o envejecimiento acelerado de los medicamentos

3.3.1 PROCESO DE ALMACENAMIENTO

3.3.1.1. Recepción de medicamentos.

Cuando se reciben los medicamentos, se debe hacer lo siguiente:

- Asegurar de que haya espacio de almacenamiento suficiente.
- Preparar y limpiar las áreas para recibir y almacenar los productos.
- Inspeccionar los paquetes para determinar si hay productos dañados o vencidos.



Figura N° 1: Proceso de revisión para la recepción de medicamentos.

Al hacer este proceso pueden existir 2 situaciones que el producto este dañado o vencido y el otro es que los productos no estén dañados o vencidos, para ello a continuación se explica que hacer en cada uno de los casos.

Caso 1

Si los productos están dañados o vencidos:

1. Separe las existencias dañadas o vencidas de las existencias utilizables.
2. Si se descubren productos dañados o vencidos mientras el distribuidor todavía se encuentra allí, se deben rechazar los productos y registrar los problemas observados en la nota de envío.
3. Si se descubren productos dañados o vencidos después de que el distribuidor haya partido, se deberá seguir el procedimiento establecido para el manejo de las existencias dañadas o cuya fecha de caducidad esta vencida.

Caso 2

Si los productos no están dañados o vencidos:

1. Contar el número de unidades de cada producto recibido y compararlo con la nota de remisión.

2. Registrar la fecha y cantidad recibida en una tarjeta de existencias y una tarjeta de control en estante (según corresponda).
3. Asegurarse de que la fecha de caducidad sea visible en cada paquete o unidad.
4. Ordenar los productos en la zona de almacenamiento para facilitar la aplicación del procedimiento primeros en expirar, primero en entregar.

3.3.1.2. Ordenamiento de los medicamentos o insumos.⁽¹⁰⁾

a. Acomodar el lugar.⁽¹⁰⁾

1. Escoger, si es posible, un lugar separado, fresco, ventilado y sin humedad.
2. Ese lugar tiene que ser seguro para evitar robos, y práctico para el despacho y la limpieza.
3. Ubicar los medicamentos en estantes. Las cajas de medicamentos que no caben en los estantes deben ponerse en polines para evitar que se mojen y estén directamente en el suelo.
4. Mantener la farmacia bien limpia para prevenir plagas de insectos, ratones, etc.



Figura N°2: Ubicación de estantería para el correcto almacenamiento de medicamentos.

b. Ordenar los medicamentos. ⁽¹⁰⁾

1. Ordenarlos correctamente según sean:

- De uso oral.
- Inyectables.
- De uso externo.

Luego clasificarlos por orden alfabético (es la forma más sencilla en el puesto de salud) o por acción farmacológica (por código).

2. Cada medicamento tiene un lugar establecido en el estante identificado con una etiqueta. La etiqueta debe llevar el nombre genérico, la presentación y eventualmente el código del medicamento.



Figura Nº 3: Identificación de medicamentos con su respectiva etiqueta.

3. Ubicar los medicamentos más antiguos, los que vencen primero, a primera fila para despacharlos de primero. Cuando entran los últimos medicamentos pedidos, averiguar siempre las fechas de vencimiento y llevar registro de los mismos.
4. Si se conservan ciertas tabletas en un bote, lata o frasco, se debe de asegurar que esté vacío antes de añadir las tabletas nuevas. Si no se acumulan en el fondo las tabletas viejas.

5. Si existen medicamentos que tienen poca utilidad en la unidad de salud, hay que regresarlos lo más pronto posible, para evitar que se deterioren por vencimiento y se puedan usar en otra unidad de salud.



Figura N° 4: Colocación de medicamentos en la estantería.

3.3.1.3. Cómo conservar la calidad de los medicamentos. ⁽¹⁰⁾

Para evitar que los medicamentos se deterioren y pierdan su calidad es importante protegerlos de la humedad, del sol y del agua al trasladarlos y almacenarlos.

Humedad

- Mantener el local de la farmacia ventilado.
- Tapar bien los frascos de los medicamentos. No dejarlas destapadas aunque sean de uso frecuente.
- Cuanto más calor hay en el local o la farmacia más húmedo es el aire.

Sol

- La luz fuerte puede dañar los medicamentos.
- Poner cortinas en las ventanas o pintarlas.
- Conservar los medicamentos en sus envases.

- No almacenarlos al sol.

Calor

- El calor afecta a muchos medicamentos especialmente los ungüentos, cremas, supositorios.
- Ciertos medicamentos deben conservarse en la refrigeradora, sin congelar.

3.3.1.4. Cómo reconocer los medicamentos dañados. ⁽¹⁰⁾

a. Olor

Algunos medicamentos, cuando han sido afectados por el calor y la humedad, tienen un olor diferente al habitual.

Ejemplo: la ASPIRINA adquiere un olor muy ácido, a vinagre.



Figura N° 5: Identificación de olores.

b. Color

Algunos medicamentos cambian de color o se cubren de manchas.

Ejemplo: la VITAMINA C.



Figura N° 6: Identificación de color en medicamentos.

c. Humedecimiento

Se reconoce que un medicamento está humedecido cuando pierde firmeza y tiende a desbaratarse fácilmente. Ejemplo: NO DEBEN USARSE las sales de rehidratación oral cuando tienen un color oscuro, están pegajosas o no se disuelven, eso significa que las cerraron mal y fueron afectadas, por la luz, la humedad y el calor.

d. Transparencia

En los medicamentos inyectables si observamos partículas, el líquido está turbio o no tiene su color habitual, NO DEBEMOS INYECTARLO.

Se debe aprender a conocer el aspecto y el olor normal de los medicamentos.



Figura N° 7: Transparencia de viales inyectables.

3.4 CONTROL DE CALIDAD.

Definición: Es la parte de las buenas prácticas de manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, metodología, procedimientos de organización, documentación y aprobación de tal forma que los materiales sean autorizados para su uso y los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.⁽¹⁰⁾

Concepto de Calidad: Naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina. En un medicamento, la calidad está determinada por

sus características de identidad, pureza, contenido, potencia, estabilidad, seguridad y presentación. (21)

El análisis de medicamentos constituye un área de importancia fundamental. La necesidad de garantizar la eficacia, seguridad y la calidad de los medicamentos requiere de sistema de comprobación, supervisión y control cada vez más sofisticados, además es una normativa rigurosa.(10)

Un medicamento comercializado tiene que reunir tres características básicas: eficacia, seguridad y calidad. La eficacia se relaciona con la presencia de un principio activo provisto de acción farmacológica de intensidad adecuada y que se adecua a una forma farmacéutica, determinada por su vía de administración. La seguridad está relacionada con la correcta dosificación del fármaco y la reducción al mínimo de sus efectos secundarios; y la calidad, con la suma de todos los factores que contribuyen, directa o indirectamente, a su seguridad, eficacia y aceptabilidad.(10)

La calidad debe de garantizarse ya que es una de las principales cualidades que debe de poseer un producto debido a que un medicamento defectuoso o equivocado puede producir daños, o incluso la muerte. Además porque es prácticamente imposible que el enfermo, a quien se destina el medicamento, detecte los fallos o defectos de este.(10)

El conjunto de ensayos, procedimientos y criterios de aceptación empleados para asegurar la calidad de los medicamentos, desde su fabricación hasta su caducidad, se recoge en las especificaciones del producto.

Estas incluyen una serie de pruebas, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados, que serán los límites para la aprobación del mismo.(10)

3.4.1 Conservación y control de algunas formas farmacéuticas. ⁽⁵⁾

3.4.1.1 Suspensiones



Figura N° 8: Albendazol en suspensión.

Se dice que una suspensión es estable, cuando puede re-dispersarse con agitación moderada y fácilmente dividida en dosis uniformes y homogéneas con adecuada distribución de tamaño de partículas. No deberá ofrecer un cambio en la forma cristalina de sus constituyentes, y de la disponibilidad biológica de sus principios activos no se modificara con el tiempo.

a. Para administración bucal en General, Pociones, Gotas

Sin pretender incursionar en los aspectos fármaco técnicos de las suspensiones ni en sus bases fisicoquímicas, conviene señalar sin embargo, que a pesar de lo poco que se conoce sobre las condiciones energéticas en la superficie de las partículas sólidas, es preciso conocer sus condiciones termodinámicas para obtener una suspensión estable. Para reducir un sólido a pequeñas partículas y dispersarlas en un medio continuo, se debe realizar un trabajo. La gran superficie de las partículas, que surge como consecuencias de la pulverización del sólido, va asociada con una energía libre superficial que hace el sistema termodinámicamente inestable, es decir, que las partículas, al disponer de una alta energía, tenderán a reagruparse para que decrezca su área total y con ella su energía superficial libre. Por lo tanto, las partículas en suspensión en un líquido tenderán a flocular, formando conglomerados livianos y esponjosos, unidos por fuerzas de van der Waals. En determinadas condiciones, las partículas pueden adherirse unas a otras por fuerzas de naturaleza superior,

formando los agregados, como ocurre cuando una suspensión llega a formar un sedimento en forma de torta en el fondo. Este fenómeno tiene lugar, a veces, por crecimiento y unión de los cristales en los precipitados, produciéndose así un agregado sólido.

La formación de cualquier tipo de aglomerados, sean flóculos o agregados, se considera como una medida de la tendencia del sistema de alcanzar un estado termodinámicamente más estable. En tanto el líquido sobrenadante de la suspensión, o el subyacente, sean de reducido volumen, es posible entonces lograr la adecuada re suspensión del polvo. Como consecuencia debe de controlarse en las suspensiones antes que todo:

- Que el líquido sobrenadante o subyacente sea reducido y que los polvos sedimentados puedan re suspenderse por moderada agitación,
- Que las condiciones fisicoquímicas del medio no permitan la formación de aglomerados o el crecimiento de cristales.

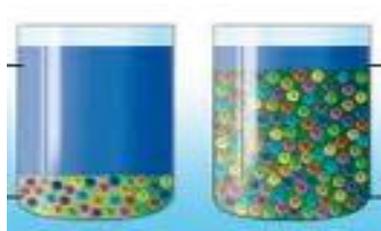


Figura N° 9: Dispersabilidad del soluto en una suspensión.

Luego deberán verificarse los siguientes ensayos:

- **Viscosidad.** Esta tiende a aumentar. A 30°C este aumento se registra rápidamente. Por lo tanto, deben mantenerse las muestras a esta temperatura y determinar la viscosidad cada 7 días hasta la obtención de un valor constante.

- **Sedimentación y re suspensión.** Esta prueba, que se realiza con moderada agitación de las muestras, se colocan los frascos en posición vertical invertidos y otros acostados, al cabo de dos días, por lo menos, producida la sedimentación. Se colocan los frascos, sin agitarlos, en su posición normal dejándolos así durante siete días, después de este tiempo se verifica si el polvo se ha re suspendido en la fase líquida, como corresponde.

-**Concentración.** Debe controlarse la concentración de los agentes activos de las suspensiones, del mismo modo que para las otras formas.

-Deberá verificarse el mantenimiento del aroma, color y sabor.

-pH

-Absorción

-Toxicidad

3.4.2 LAPSO DE VIGENCIA DE LOS MEDICAMENTOS. ⁽⁵⁾

Puede haberse atribuido a un producto, un lapso determinado de validez en forma provisoria por un examen reducido de lotes, cuya fabricación industrial aún puede mejorarse.

Se pueden realizar estudios en condiciones relativamente normales y otros en condiciones climáticas artificiales.

Se entiende por estudio normal o envejecimiento natural, el que se realiza sobre las muestras almacenadas en un local sin equipo especial pero protegido de variaciones externas. El local debe ser lo suficientemente espacioso como para no tener que mover las muestras durante los periodos establecidos de vigencia, de modo que deberá tenerse en cuenta el tamaño de las muestras, su número, cantidad de lotes. Se admite que su temperatura puede hallarse entre 15°C y 25°C y la humedad relativa entre 40 y 70%.

3.5 REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO (RTCA), PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, VERIFICACIÓN DE LA CALIDAD CÓDIGO 11.03.47:07.⁽¹⁹⁾

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

Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos los medicamentos importados y fabricados en los países de la región Centroamericana.

La vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico Centroamericano corresponde a la Autoridad Reguladora de cada país.

Las pruebas indicadas en la Tabla N° 7 se realizarán cuando apliquen, de acuerdo a las especificaciones individuales de cada producto según lo indiquen las farmacopeas oficiales o lo declarado por el fabricante o el titular en el registro sanitario. Las pruebas declaradas a continuación, son los parámetros indicados para evaluar la calidad de las diferentes formas farmacéuticas

Tabla N° 7: Pruebas físicas, químicas y microbiológicas.⁽¹⁹⁾

FORMA FARMACÉUTICA	PRUEBAS
Suspensiones (orales y tópicas)	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas - Volumen de entrega - pH - Densidad relativa o peso específico - Viscosidad* - Identificación de (los) principio(s) activo(s) - Uniformidad de Unidades de Dosificación - Valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s) - Disolución - Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas - Recuento microbiano

Tabla N° 8: Cantidad de muestras requeridas para la verificación de la calidad de los medicamentos para uso humano.⁽¹⁹⁾

PRODUCTOS	CANTIDAD (unidades)		
	Muestra	Muestra de retención/contra muestra	Total de muestras
Aerosoles, atomizadores e inhaladores (sin antibiótico)	10	10	20
Cápsulas, grageas, tabletas	60	60	120
Líquidos orales (suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones)	13	13	26
Líquidos tópicos (soluciones, suspensiones y emulsiones)	13	13	26
Líquidos orales empacados en contenedores de dosis unitaria	13	13	26
Polvos y granulados (frascos/sobres) con menos 150 g	20	20	40
Polvos y granulados (frascos/sobres) con más 150 g	10	10	20
Inyectables menor e igual a 3 mL	50	50	100
Inyectable de 5 a 10 mL	50	50	100

3.6 MEDICAMENTOS ESENCIALES.⁽¹⁷⁾

Según la OMS, se consideran medicamentos esenciales a los que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población. Se seleccionan teniendo en cuenta la prevalencia de las enfermedades, seguridad, eficacia terapéutica, y su eficacia comparativa en relación con el costo.

Los medicamentos esenciales deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con garantía de la calidad e información adecuada, a un precio accesible para los pacientes y la comunidad.

La selección de de los medicamentos esenciales debe ser uno de los principios

fundamentales de una política farmacéutica nacional, porque ayuda a establecer prioridades para todos los aspectos del sistema farmacéutico.

Como el costo de los medicamentos cambia con el tiempo, el precio de un medicamento no es motivo para excluirlo de la Lista Modelo de la OMS, siempre que cumpla los demás criterios de selección estipulados. Las comparaciones de la costo-eficacia se hacen con medicamentos alternativos del mismo grupo terapéutico.

El beneficio de la existencia de este listado es que es capaz de identificar un número limitado de medicamentos esenciales de esta manera puede permitir una mejora del suministro, un uso más racional y una reducción de los costos. La selección de los medicamentos tiene un impacto considerable en la calidad de la atención y el costo del tratamiento, y es por consiguiente una de las esferas en las que la intervención resulta más costo eficaz. Combinada con directrices terapéuticas clínicas y un seguimiento y evaluación de las prescripciones, la selección cuidadosa de los medicamentos puede contribuir a mejorar la atención sanitaria.

Tabla N° 9: Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Revisada en marzo de 2007).⁽¹⁶⁾

6. ANTIINFECCIOSOS	
6.1 Antihelmínticos	
6.1.1 Antihelmínticos intestinales	
Albendazol	Comprimidos (masticables): 400 mg.
Levamisol	Comprimidos: 50 mg; 150 mg (como clorhidrato).
Mebendazol	Comprimidos (masticables): 100 mg; 500 mg. Líquido oral: 100mg /30mL
Nicosamida*	Comprimidos (masticables): 500 mg. *Incluida en la lista para ser utilizada cuando fracase el tratamiento con prazicuantel

3.7 LISTADO OFICIAL DE MEDICAMENTOS. ⁽¹³⁾

En el marco de la Política Nacional de Salud que se propone “Mejorar el acceso a medicamentos esenciales e insumos médicos de calidad, seguros y eficaces, promoviendo la disponibilidad, uso racional e investigación” el Ministerio de Salud Pública (MINSAL) pone a disposición del personal responsable de la regulación, gestión del suministro, prescripción y dispensación de los medicamentos, la 10ª versión del Listado Oficial de Medicamentos, el cual surge como respuesta a la necesidad de contar con los productos farmacéuticos esenciales con la finalidad de dar una adecuada prestación en los servicios de salud y que respondan al perfil epidemiológico; asegurando la calidad, seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos.

El Listado Oficial de Medicamentos tiene como finalidad favorecer la accesibilidad y oportunidad de los medicamentos bajo la premisa de un uso racional, así como también mejorar la cobertura y la calidad de atención en los establecimientos de salud del MSPAS hoy MINSAL con criterio costo/beneficio..

Este documento se convierte en una herramienta técnica para la toma de decisiones en lo referente a los medicamentos, siendo aplicable de acuerdo al nivel de complejidad de los establecimientos de salud.

Los medicamentos que conforman el Listado Oficial, están clasificados de acuerdo a sus propiedades terapéuticas, lo que facilita su uso racional y gestión administrativa.

El Listado Oficial de Medicamentos 10ª Versión contiene:

- 35 grupos terapéuticos que incluyen:
- 331 Principios activos

La estructura del listado oficial de medicamentos se basa en la elección de un código para cada medicamento, su nombre genérico, concentración, forma farmacéutica, vía de administración, presentación, prioridad, unidad de medida y nivel de uso, por lo que se puede decir que el Albendazol es un medicamento de administración oral, es esencial y es un medicamento autorizado a promotores de salud para ser entregado en los Programas de Atención en Salud Pública y es un medicamento para ser prescritos por Médicos especialistas e Hospitales.

3.8 ANTIPARASITARIOS.⁽⁸⁾

Las enfermedades parasitarias constituyen un problema sanitario de primera magnitud, debido a su morbilidad y mortalidad, especialmente en países del tercer mundo, ya que son raras en países desarrollados. Sin embargo, las personas que visitan países en desarrollo pueden ser infectados y retornar con una infección. Los fármacos antiparasitarios se pueden describir de acuerdo a su vía en el caso de internos (frente a protozoos y helmintos) y externos (frente a artrópodos) que desempeñan un papel importante no solo en el tratamiento de los pacientes parasitados sino también en las medidas conjuntas de salud pública y de control de vectores, para reducir la transmisión de infecciones parasitarias.

Clasificación:

- Anti protozoarios
- Antihelmínticos
- Ectoparasitidas



Figura N° 10: Parásitos.

3.9 ANTIHELMINTICOS.^(8,12)

Los helmintos tienen un ciclo de vida más complejo que los protozoos. Pueden encontrarse a nivel intestinal y en otros órganos y tejidos (hígado, pulmón...). Estos compuestos deben poder ser absorbidos bien y deben tener una amplia distribución en el organismo.

Los parásitos son cestodos, trematodos y nemátodos.

Estos parásitos pueden afectar a muchas especies, pero sobre todo a especies de producción y consumo humano. Son importantes por manifestaciones clínicas y subclínicas (disminución de la producción).

Es un parasitismo con interés económico importante y hay muchos compuestos.

Estos compuestos deben seguir ciertas condiciones:

- Tener amplio espectro de actividad.
- Tener un elevado margen terapéutico.
- Efectivos frente a las diferentes fases del desarrollo (huevos, larvas y adultos).
- Capacidad para desarrollar la inmunidad natural.
- No alterar el desarrollo normal del animal.
- Aceptable por los animales y fácil de administrar.-
- Económicamente aceptable.
- No deja residuos en los tejidos.

Estos compuestos requieren un periodo de supresión previo al sacrificio.

Clasificación de los antihelmínticos:

- Benzimidazoles
- Imidatiazoles
- Tetrahidropirimidinas

- Organofosforados
- Piperazinas
- Avermectinas

El albendazol también presenta un efecto anti protozario pero este es de uso alterno ya que hay medicamentos que presentan mayor eficacia contra los protozoarios, por lo que es de mayor importancia su efecto antihelmíntico.

3.10 MONOGRAFÍA FARMACOLOGICA DE ALBENDAZOL.^(8,12,,20)

3.10.1 Medicamento: Sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.



Figura N°11: Estructura química del Albendazol.

El albendazol es un carbamato benzoimidazólico con efectos antihelmínticos y antiprotozoarios frente a los parásitos tisulares e intestinales.

El albendazol muestra actividad larvicida, ovidica y vermícida, y se cree que ejerce el efecto antihelmíntico inhibiendo la polimerización de la tubulina.

3.10.2 Farmacología.⁽¹²⁾

3.10.2.1 Mecanismo de acción: Vermícida; también puede ser letal para los huevos de la mayoría de helmintos: el albendazol produce degeneración de los micro túbulos citoplasmáticos del parásito y así bloquea de forma selectiva e irreversible la captación de glucosa en los helmintos adultos sensibles que

habitan en el intestino y de sus larvas que habitan en los tejidos; la inhibición de la captación de glucosa aparentemente da lugar a depleción de los depósitos de glucógeno del parásito. Este hecho, a su vez, reduce la formación de fosfato de adenosina (ATP) necesario para la supervivencia y reproducción del helminto; los niveles de energía correspondientes se reducen gradualmente hasta llegar a la muerte del parásito; sin embargo, el albendazol no parece afectar a la concentración sérica de glucosa en los seres humanos. ⁽¹²⁾

3.10.2.2 Farmacocinética. ⁽¹²⁾

Absorción y metabolismo: En el hombre, el albendazol se absorbe poco (<5%) tras la administración oral. El fármaco sufre rápidamente un metabolismo de primer paso en hígado y no se detecta generalmente en plasma.

El sulfóxido de albendazol es el metabolito primario, el cual se considera la fracción activa en la eficacia frente a las infecciones tisulares sistémicas. La semivida plasmática del sulfóxido de albendazol es de 8,5 horas. Después de una administración oral única de 400 mg de albendazol tomado en el desayuno, se ha comunicado que el metabolito farmacológicamente activo, el sulfóxido de albendazol, alcanza concentraciones plasmáticas desde 1,6 a 6,0 mmol/l. El efecto farmacológico sistémico de albendazol aumenta si la dosis se administra con una comida rica en grasas, que aumenta aproximadamente 5 veces la absorción.

Distribución: Se distribuye en el suero, líquido quístico, hígado, grasa omental y quistes pélvicos, pulmonares y hepáticos. Las concentraciones más elevadas se encuentran en el hígado; también se encuentran concentraciones relativamente elevadas en el músculo enquistado por larvas de *Trichinella spiralis*; también atraviesa la placenta. ⁽¹³⁾

Excreción: Albendazol y sus metabolitos parece que se eliminan principalmente por la bilis, apareciendo sólo una pequeña proporción en orina. Se ha demostrado que la eliminación de los quistes ocurre después de varias semanas de tratamiento prolongado.

3.10.2.3 Efectos Adversos. ⁽²⁰⁾

Posee los mismos efectos que el mebendazol se absorbe mal en el aparato digestivo a las dosis terapéuticas habituales, los efectos adversos se limitan generalmente a trastornos digestivos, como dolor abdominal transitorio y diarrea, y suelen producirse en pacientes tratados por una infestación intestinal masiva.

Se ha descrito dolor de cabeza, vértigo.

Los efectos adversos se observan con mayor frecuencia con dosis elevadas, consisten en reacciones alérgicas, aumento de enzimas hepáticas, alopecia y depresión de la medula ósea. ⁽²⁰⁾

3.10.2.4 Sobredosificación. ⁽¹²⁾

Se han descrito que pueden ocasionar paro respiratorio, taquicardia y convulsiones continuas en un niño de 8 semanas después de una intoxicación accidental con albendazol. Para el tratamiento de la sobredosis con albendazol, se pueden producir síntomas gastrointestinales y pueden durar hasta varias de horas. Se debe inducir el vómito y administrar un purgante. ⁽¹⁹⁾

3.10.2.5 Precauciones. ⁽²⁰⁾

Albendazol es teratogénico y embriotóxico en ratas y conejos. Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo en ratones y ratas.

En el estudio realizado en ratones, Albendazol se administró en la dieta en dosis de 25, 100 y 400 mg/kg/día durante 108 semanas. En el estudio realizado en ratas, albendazol se administró en la dieta en dosis de 3.5, 7 y 20 mg/kg/día durante 117 semanas.

En los ratones y las ratas tratadas, en comparación con el grupo control, no hubo evidencia de aumento en la incidencia de tumores.

En las pruebas de genotoxicidad, Albendazol resultó negativo en la prueba de Ames de mutación en placa para *Salmonella*/microsoma, con y sin activación metabólica; o en la prueba de aberración cromosómica en ovarios de hámster chino, mediada por células con y sin incubación previa; y en la prueba *in vivo* en micronúcleos de ratón.

En la prueba de transformación de células BALB/3T3 *in vitro*, albendazol exhibió una débil actividad en presencia metabólica, aunque no exhibió actividad en ausencia metabólica. Albendazol no afectó de manera adversa la fertilidad de ratas hembras o machos con una dosis oral de 30 mg/kg/día (0.32 veces la dosis recomendada para humanos, con base en el área de superficie corporal en mg/m²).

No mostró formación tumoral en ratas y ratones con dosis diarias por arriba de 30 veces la dosis estándar.

3.10.2.6 Interacciones. ⁽²⁰⁾

Se ha observado que el praziquantel y la dexametasona aumentan los niveles plasmáticos del metabolito activo de albendazol, el albendazol-sulfóxido en un 50%. De igual forma, las concentraciones de albendazol-sulfóxido aumentaron en bilis y fluido quístico unas dos veces en los pacientes tratados de quiste hidatídico que recibieron cimetidina.

Ritonavir: Aumenta las concentraciones séricas del albendazol.

Teofilina: Aunque se ha demostrado que dosis únicas de albendazol no inhiben el metabolismo de la teofilina, albendazol induce al citocromo P-450 1A en los hepatocitos humanos.

Por tanto, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de teofilina durante y después del tratamiento con albendazol.

La biodisponibilidad oral del albendazol aumenta significativamente cuando se administra con una comida rica en grasas en comparación con la absorción en ayunas.

3.10.2.7 Indicaciones y administración. (8, 12,20)

El albendazol es un derivado del carbamato de benzimidazolico que tiene relación con el mebendazol y posee una actividad similar a este.

El albendazol se emplea en el tratamiento de las infestaciones por cestodos, como la cisticercosis y la hidatidosis (equinococosis), a dosis relativamente elevada.

Se utiliza en el tratamiento de las infecciones intestinales por nematodos, como ascariasis (infestaciones por áscaris), oxiuriasis (infestaciones por oxiuros o lombriz de los niños), anquilostomiasis (anquilostoma y necátor) y tricuriasis (infestación por tricocéfalo); también es útil en infestaciones mixtas. Algunos pacientes con una infestación importante por *Ascaris* expulsan gusanos por la boca y la nariz durante el tratamiento con mebendazol. También se utiliza en el tratamiento de la capilariasis, la gnastotomiasis y la tricostrongiliasis.

Puede ser eficaz en el tratamiento de las infestaciones tisulares por nematodos, como larva migrans cutánea, la toxocariasis y la triquinosis y, además en combinación con otros antihelmínticos, en el tratamiento de filarías linfática.

En el tratamiento de la hidatidosis, el albendazol se administra por vía oral con las comidas, a la dosis de 400mg dos veces al día durante 28 días, en los pacientes que pesan más de 60 Kg. En los enfermos con un peso inferior a 60 kg, la dosis es de 15mg/kg/día fraccionada en 2 tomas (hasta una dosis total diaria máxima de 800mg).

En la hidatidosis quística, se puede dar en 28 días, se puede repetir después de 14 días de descanso, hasta un total de tres ciclos de tratamiento, separados por 14 días de descanso, tengan que repetirse durante meses o años.

En el tratamiento de la neurocisticercosis, se administra por vía oral 400mg de albendazol 2 veces al día durante 8 a 30 días a los pacientes que pesan más de 60kg (o 15 mg/kg/día fraccionados en 2 tomas, hasta una dosis total diaria máxima de 800mg, a los que pesan menos de 60kg).

El albendazol se administra por vial oral, en general en forma de dosis única, en el tratamiento de las infestaciones por nematodos intestinales, únicas o mixtas. La dosis habitual para los adultos y niños mayores de 2 años con ascariasis, oxiuriasis o tricuriasis es de 400mg en dosis única. En la oxiuriasis, se repite la dosis al cabo de 1 a 2 semanas. Algunos autores consideran que los niños de 1 a 2 años pueden recibir 200mg para la oxiuriasis. En la estrongiloidiasis, se administran 400mg 1 o 2 veces al día durante 3 días consecutivos; en caso necesario, se puede repetir la pauta transcurridas 3 semanas.

También se ha utilizado para tratar a niños con padecimiento de giardiasis, la dosis es de 400mg por vía oral durante 5 días.

3.10.2.8 Envasado y almacenamiento. ⁽¹²⁾

Mantener preferiblemente a una temperatura entre 15 y 30°C, al menos que el fabricante lo especifique de otra manera. Conservar en envases bien cerrados.

3.11 FUNDAMENTOS DE MÉTODOS DE ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO.

3.11.1 Parámetros Farmacopéicos

3.11.1.1 Identificación. (21)

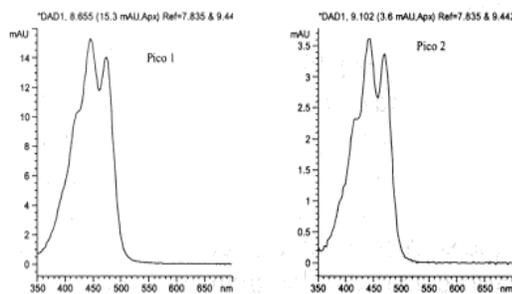


Figura N° 12: Espectros de comparación.

Las pruebas espectrofotométricas son las de mayor importancia en la identificación de muchas de las sustancias químicas en estudio. Por lo general, los espectros Ultravioleta y Visible de las sustancias no tienen un alto grado de especificidad.

Sin embargo, son muy apropiados para realizar valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias, son útiles como medios adicionales de identificación.

La identificación de una sustancia a través de espectrofotometría Ultravioleta, se refiere a que una solución de prueba y una solución estándar se examinan espectrofotométricamente, en celda de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200nm a 400nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Para realizar este proceso se deben de registrar y comparar los espectros obtenidos concomitantemente por la solución de prueba y la solución estándar. Los cocientes de absorptividad y/o absorbancia se calculan solo si estos criterios están incluidos en la monografía individual.

Si llegara a ser necesario calcularlas se puede decir que las absorbancias indicadas serian aquellas que se miden a la absorbancia máxima, aproximadamente a la longitud de onda especificada en la monografía individual.

Cuando la absorbancia se deba medir aproximadamente a la longitud de onda especificada en lugar de la máxima absorbancia, las abreviaturas (min) y (sh) se utilizan para indicar un mínimo y un hombro (shoulder), respectivamente, en un espectro de absorción.

Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción Ultravioleta de la solución de prueba y de la Solución Estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda y los cocientes de absortividad y/o absorbancia están dentro de los límites especificados. (Ver Anexo N° 8)

3.11.1.2 pH. ⁽²¹⁾



Figura N° 13: pHmetro.

El pH se puede definir como el valor dado por un instrumento potencio métrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0,02 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidrógeno, el electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado.

Las mediciones se hacen a $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, para normalizar o estandarizar un instrumento

potencio métrico (medidor de pH) se utilizan diferentes sustancias llamadas soluciones amortiguadoras.

Los principios generales a seguir para llevar a cabo la correcta toma de pH depende mucho del fabricante del instrumento, pero en general se puede hacer de la siguiente manera: Se examinan los electrodos y, si está presente, el puente salino antes de usar. Para normalizar el medidor de pH, se seleccionan dos Soluciones Amortiguadoras de Normalización cuya diferencia de pH no exceda de 4 unidades y de tal manera que el pH esperado del material en análisis se encuentre entre este rango.

Se Llenara la celda con una de las Soluciones Amortiguadoras de Normalización a la temperatura a la que se medirá el material de prueba. Ajustar el control “temperatura” a la temperatura de la solución y ajustar el control de calibración para que el valor de pH observado sea idéntico al valor tabulado. Enjuagar los electrodos y la celda con varias porciones de la segunda Solución Amortiguadora de Normalización, luego llenar la celda con esa solución a la misma temperatura que el material a medir.

Cuando el sistema esté funcionando satisfactoriamente, se enjuagan los electrodos y la celda varias veces con unas pocas porciones del material de prueba, llenar la celda con el material de prueba y se hace la lectura del valor de pH que aparece en la pantalla eléctrico del instrumento. (Ver anexo N° 10)

3.11.1.3 Ensayo o Valoración por Ultravioleta. (21,11)



Figura N° 14: Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible.

La valoración por espectrofotometría ultravioleta en una monografía significa que una solución de prueba y una solución estándar se examinan espectrofotométricamente, en celdas de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200 nm a 400 nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

En el caso de muchas sustancias farmacéuticas, las mediciones pueden hacerse con mayor exactitud y sensibilidad en las regiones del Ultravioleta y visible del espectro que en las del Infrarrojo cercano e Infrarrojo.

Cuando se observan soluciones en celdas de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10 µg de muestra por mL a menudo producen absorbancias entre 0.2 y 0.8 en la región Ultravioleta o Visible.

- Aparatos:

Existen instrumentos disponibles que se pueden utilizar en la región visible del espectro; en las regiones visibles y UV del espectro; en las regiones visibles, UV e IR cercano del espectro; y en las regiones IR del espectro. La elección del tipo de análisis espectrofotométrico y del instrumento a emplear dependerá de factores tales como la composición y cantidad de la muestra de prueba disponible, el grado de exactitud, sensibilidad y selectividad deseado y la manera en la que se manipula la muestra. (Ver Anexo N° 11).

Para hacer los cálculos correspondientes se puede utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de la muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar

A_{st} = Absorbancia de Estándar

3.11.1.4 Uniformidad de Unidades de Dosificación por Uniformidad de Contenido^{.(21)}

Esta prueba sirve para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad. El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos: Uniformidad de Contenido o Variación de peso. La prueba de Uniformidad de Contenido se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados.

Tabla N° 10: Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas.

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥25mg y ≥25%	<25mg o <25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubierta	Películas	VP	UC
		otras	UC	UC
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		otros	UC	UC
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases unitarios			UC	UC

En este caso se aplicara el método de la Uniformidad de Contenido por lo que especifica que para suspensiones orales en envases unitarios se debe de valorar 10 unidades individualmente como se indica en la Valoración en la monografía individual, a menos que se especifique algo diferente en el Procedimiento para uniformidad de contenido en la monografía individual. Calcular el valor de aceptación como se indica a continuación:

1. Calcular la cantidad, en mg/mL, de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ presente en la muestra de Suspensión Oral, utilizando las absorbancias obtenidas de muestra y estándar aplicando la ley de Beer con la fórmula siguiente:

$$\text{Concentración de la muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar

A_{st} = Absorbancia de Estándar

2. Calcular la cantidad en mg, de Albendazol suspensión oral en la muestra, utilizando el factor de dilución de la muestra, con la siguiente formula:

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

Dónde:

C_{mx} = Concentración de Muestra

FD_{mx} = Factor de Dilución de la muestra

3. Calcular el porcentaje sobre lo rotulado de la muestra de Albendazol suspensión oral, haciendo uso de una regla de tres donde se deberá de

tomar en cuenta los mg que rotula la presentación de la muestra de Albendazol suspensión y eso equivale a nuestro 100%, para poder decir que los mg encontrados, a cuanto porcentaje sobre lo rotulado equivale.

4. Calcular la desviación estándar haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Dónde:

X_i : Porcentajes sobre lo rotulado individuales o contenido de ingrediente activo en cada una de las unidades.

\bar{X} : Promedio de X_i

n: Número de muestras

5. Calcular el valor de aceptación (AV)

Para la realización de este cálculo, existen dos casos:

Caso 1: $T \leq 101.5\%$

Caso 2: $T > 101.5\%$

Donde T es un valor de referencia deseado en el momento de la fabricación. Sin embargo, la farmacopea de los Estados Unidos edición 30, establece que a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir que se usa el caso 1, para el cual la formula a utilizar para calcular el Valor de aceptación es la siguiente:

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dónde:

S= Desviación estándar

k= Constante de aceptabilidad

a) Si $n=10$, entonces $k=2.4$

b) Si $n=30$, entonces $k=2.0$

\bar{X} = Promedio de X_i

6. Comparar el resultado obtenido para AV y determinar si las muestras de suspensión oral de Albendazol cumplen con el criterio de uniformidad de unidades de dosificación

- Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$

- No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$

- Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individual es $< (1 - L_2 * 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1 + L_2 * 0.01)M$.

Dónde: $L_1 = 15\%$ $L_2 = 25\%$.

3.11.1.5 Volumen de Entrega/Deseable. ⁽²¹⁾

Las siguiente prueba está diseñada para garantizar que las preparaciones líquidas orales, cuando se transfieren desde su envase original, entreguen el volumen de la forma farmacéutica que se declara en la etiqueta del artículo.

Estas pruebas se aplican a productos cuyas etiquetas declaren contener no más de 250.0 mL, ya sea que se suministren como preparaciones líquidas o como preparaciones líquidas reconstituidas a partir de sólidos mediante el agregado del volumen determinado del diluyente especificado. Estas pruebas no son obligatorias para los artículos envasados en envases unitarios cuando la monografía incluye la prueba de Uniformidad de Unidades de Dosificación.

Para determinar el volumen de entrega, seleccionar no menos de 30 envases y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica correspondiente.

Soluciones Orales, Suspensiones Orales y Otras Formas Farmacéuticas Líquidas Orales—Agitar individualmente el contenido de 10 envases.

Polvos en Cuya Etiqueta se Declara el Volumen de la Preparación Líquida Oral que Resulta cuando el Polvo se Reconstituye con el Volumen de Diluyente Declarado en el Etiquetado—Reconstituir 10 envases con el volumen de diluyente declarado en el etiquetado, medido con exactitud, y agitar individualmente.

Criterios de Aceptación.

Usar los siguientes criterios para determinar el cumplimiento con esta prueba.

Para Envases Unitarios: El volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menos de 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 envases se encuentra dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.

Realizar la prueba en 20 envases adicionales si A, el volumen promedio es menos de 100% del declarado en el etiquetado pero el volumen de ningún envase se encuentra fuera del intervalo de 95% a 110%, o si B, el volumen promedio no es menos de 100% y el volumen de no más de 1 envase se encuentra fuera del intervalo de 95% a 110%, pero dentro del intervalo de 90% a 115%.

El volumen promedio de líquido obtenido de los 30 envases no es menos de 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen obtenido de no más de 1 de los 30 envases se encuentra fuera del intervalo de 95% a 110% pero dentro del intervalo de 90% a 115% del volumen declarado en el etiquetado

3.11.2 Parámetros Físicos No Farmacopéicos

3.11.2.1 Apariencia ⁽⁴⁾

Desde el punto de vista de la Apariencia, las formas farmacéuticas pueden ser subdivididas en 3 categorías:

- i. Formas farmacéuticas con una unidad de dosificación fácil de manejar: Formas farmacéuticas que pueden ser manejados directamente (Tabletas, Cápsulas, etc.).
- ii. Unidad de dosificación en un contenedor inmediato: Formas farmacéuticas, que no pueden ser retiradas del contenedor sin modificar algunas de sus características (Viales).
- iii. Multidosis en contenedor inmediato: Formas farmacéuticas que pueden ser extraídas extemporáneamente de una presentación multidosis (Jarabes, emulsiones, polvos, gotas, suspensiones, aerosoles, etc.).

La Apariencia consiste en una observación visual del producto en este caso las suspensiones, el parámetro a evaluar sería la homogeneidad.

- Homogeneidad de la suspensión: Las partículas suspendidas deben estar homogéneamente distribuidas en el seno del líquido y no debe observarse grumos, flóculos o sedimentación instantánea, además verifícase que el olor y sabor sea característico de acuerdo a las especificaciones de fabricación.

3.11.2.2 Color. ⁽⁴⁾

El color es una propiedad muy específica para cada producto terminado, en la cual el fabricante es el que selecciona este tipo de característica, la colocación

del color a un preparado farmacéutico puede ser por diversos motivos, dentro de los cuales se pueden mencionar:

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

Esta prueba consiste en una comparación visual, en la que se debe de ir verificando que el color de la suspensión esté distribuido homogéneamente en toda la superficie visible y corresponda al color de un estándar de comparación o según las especificaciones del fabricante.

3.11.2.3 Dispersabilidad. ⁽⁴⁾



Figura N° 15: Dispersión de una suspensión.

La dispersabilidad es la capacidad que tiene un sólido de dispersarse en un líquido instantáneamente al comenzar una agitación.

Por lo que esta propiedad se puede tomar como referencia para la forma farmacéutica de suspensión, para ello se debe de someter el producto a fuerzas mecánicas (agitación) y de esta manera observar la dispersión del polvo en el líquido.

CAPITULO IV
DISEÑO
METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio

Este estudio es de carácter Experimental, Transversal y Prospectivo.

Experimental: Se debe a que es un estudio de laboratorio ya que se realizara el análisis de parámetros de calidad fisicoquímicos en suspensión oral de un antiparasitario, éstos se realizaron en las instalaciones del Laboratorio de la asignatura de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos (Humanos y Veterinarios I y II) en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Transversal: El estudio del medicamento se llevó a cabo en un tiempo determinado, el cual fue en el año 2013.

Prospectivo: Se debe a que el estudio a realizar puede servir de antecedente para investigaciones futuras, además porque busca la demostración de una relación de asociación o causal, en este caso que la calidad del antiparasitario en forma farmacéutica de suspensión, sea afectado por las condiciones de almacenamiento.

4.2 Investigación Bibliográfica

La recopilación de la información para esta investigación se hizo a través de diferentes fuentes bibliográficas como lo son los libros de texto, trabajos de graduación nacionales e internacionales, artículos científicos, entre otros, los cuales se obtuvieron en los siguientes lugares:

- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca “Doctor Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña “Alberto Masferrer.”

- Internet.

4.3 Investigación de Campo

4.3.1 Universo

El universo para la realización de este estudio, lo constituyen todos los medicamentos antiparasitarios comercializados en los sesenta y cuatro (64) puestos de venta de medicamentos en el mercado central de San Salvador y las seis (6) farmacias de sus alrededores.

4.3.2 Toma de Muestra.

En esta investigación, para poder determinar que el medicamento a analizar es el Albendazol, se realizó un pre-sondeo el cual consistió en una entrevista para preguntar a los consumidores, vendedores o encargados de ventas de medicamentos en el mercado central de San Salvador y sus alrededores, cuáles eran los antiparasitarios de su elección, los más vendidos y su forma farmacéutica respectiva, por lo que a continuación se presentan los resultados de la entrevista utilizada como pre-sondeo para saber que antiparasitario con su respectiva forma farmacéutica someter a estudio. (Ver tabla N° 11, N° 12 y N° 13)

Tabla N° 11: Antiparasitarios de mayor elección por el consumidor

Respuestas	Cantidad	Porcentaje
Albendazol	10	40.0%
Mebendazol	12	48.0%
Metronidazol	4	16.0%
Total	25	100%

Tabla N° 12: Antiparasitarios que más se venden.

Respuestas	Cantidad	Porcentaje
Albendazol	12	48.0%
Mebendazol	11	44.0%
Metronidazol	2	8.0%
Total	25	100%

Tabla N° 13: Formas farmacéuticas de mayor preferencia.

Respuestas	Cantidad	Porcentaje
Suspensión oral	12	48.0%
Tableta orales	11	44.0%
Tabletas masticables	2	8.0%
Total	25	100%

Los resultados obtenidos permitió saber que los antiparasitarios en forma de suspensión oral más demandados son el Albendazol y Mebendazol, pero se seleccionará el Albendazol en suspensión oral, debido a que su metodología analítica presenta menos costos económicos y menor daño al medio ambiente debido a los solventes y reactivos que se utilizaran. (Ver anexo N° 1: Entrevista)

Por lo que, este estudio se dirigió a dos puestos de los sesenta y cuatro puestos de medicinas aprobados por la Dirección Nacional de Medicamentos en el mercado Central de San Salvador, que comercialicen el Albendazol suspensión oral y que presentaron las condiciones de almacenamiento menos apropiadas según el cuadro de observaciones para puntos críticos de apertura y funcionamiento del establecimiento y a dos farmacias que cumplan con los requerimientos para las condiciones de almacenamiento, tomando ésta como condiciones óptimas, siguiendo así mismo la evaluación que se hará por medio del cuadro de observación de puntos críticos. (Ver contenido 4.3.3)

Muestra: La cantidad de muestras adquiridas fue según lo sugerido en el RTCA Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la

calidad 11.03.47:07, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímica de un medicamento, veintiséis (26) muestras para cada una de las dos marcas comerciales de Albendazol en suspensión en el cual se especifica que son 13 muestras provenientes del puesto de venta de medicamentos y 13 muestras provenientes de la farmacia, dando un total de 26 muestras para cada Marca Comercial de un mismo lote de fabricación, estas marcas serán seleccionadas debido a la accesibilidad económica y su existencia, tanto en farmacias como en los puestos de medicinas.

Tabla N° 14: Cantidad de muestras por establecimientos.

Establecimiento	Cantidad de muestra	Total de muestra por marca
Farmacia 1 (Marca comercial 1)	13	26
Puesto 1 (Marca comercial 1)	13	
Farmacia 2 (Marca comercial 2)	13	26
Puesto 2 (Marca comercial 2)	13	

4.3.3 Investigación sobre las condiciones de almacenamiento y marcas comerciales del Albendazol en suspensión oral, en las farmacias cercanas y puestos de venta de medicamentos del Mercado Central de San Salvador.

Para saber cuáles son las marcas comerciales del albendazol en suspensión oral en puestos de venta de medicamentos en el Mercado Central y farmacias cercanas en San Salvador, y obtener dicha información, se utilizó un instrumento de estudio (Ver anexo N° 2), el cual se basó en las siguientes preguntas: Edad, Sexo, Nivel de estudio, Nombre del puesto o Farmacia (se identificarán con números correlativos 1, 2, 3, etc.). Si han usado, usan o venden antiparasitarios en forma de suspensión oral si la respuesta es afirmativa mencionar el nombre del antiparasitario, por qué los ha usado, qué marcas de antiparasitarios es la más usada o vendida para el Albendazol en suspensión oral, cuál es el motivo de la elección del antiparasitario para su uso

o venta, conoce cuál es la forma correcta para el almacenamiento de un antiparasitario, en el cual especificaron cuáles son las condiciones adecuadas para el buen almacenamiento y si poseía conocimiento de qué factores pueden alterar la calidad de un medicamento en general. Se llevó a cabo un recorrido por sesenta y cuatro (64) puestos de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador y seis (6) farmacias comerciales que se encuentren en los alrededores del Mercado Central (2 cuadras a la redonda).

De la misma manera se llevó un cuadro de observaciones (Ver anexo N° 3, Tabla N° 57), en el cual se anotaron los resultados para los parámetros críticos de las condiciones de almacenamiento, por lo que se obtuvo la siguiente información: Temperatura, Humedad relativa del pabellón en el que se encuentran los puestos de venta de medicinas, Material de la estantería en la que se almacena el producto, condiciones de limpieza del local, venta de los locales contiguos, si poseía ventilación, material de la infraestructura del puesto o de la farmacia.

4.3.4 Elección de las farmacias y los puestos de venta de medicamentos, dentro del Mercado Central de San Salvador y las marcas más comercializadas de Albendazol suspensión oral.

Para la elección de las farmacias y los puestos de venta de medicamentos se utilizó la información obtenida en la etapa de Investigación sobre las condiciones de almacenamiento que se presentan en las farmacias cercanas y puestos de venta de medicamentos del Mercado Central de San Salvador. En este caso los puestos de ventas de medicamentos a seleccionar fueron aquellos dos puestos cuyas “condiciones de almacenamiento sean las menos óptimas” y las dos farmacias comerciales que cumpla con las “condiciones de almacenamiento óptimas”.

Se tomó en cuenta que los puestos de ventas de medicina aprobados según la Dirección Nacional de Medicamentos en el mercado Central de San Salvador son sesenta y cuatro (64), se verificó que para poder ser los dos puestos de medicamentos y las dos farmacias en las que se adquirieron y se evaluaron las condiciones de almacenamiento, éstos debían de vender el Albendazol en suspensión oral de la misma marca comercial, presentación y concentración, de lo contrario el establecimiento no podrá someterse a estudio.

Para hacer la elección de las marcas comerciales a analizar se hizo por medio de las respuestas a la pregunta: que marcas de antiparasitarios es la más usada o vendida para el albendazol en suspensión oral y las dos marcas que sean las más mencionadas por el consumidor y vendedores, esas fueron las marcas elegidas para su correspondiente análisis, además que dichas marcas cuenten con existencias tanto en las farmacias como en los puestos de venta de medicinas seleccionados para la adquisición de las mismas.

4.3.5 Adquisición de las muestras de una marca de Albendazol Suspensión 100mg/5mL para frasco de 20 mL y una marca de Albendazol Suspensión 200mg/5mL para frasco de 10 mL de igual lote.

Las codificación de las muestras de los medicamentos se hizo de forma alfanuméricamente de manera que las muestras provenientes de los puestos de venta del Mercado Central se representaran por la letra P en mayúscula acompañado de un número 1 para el caso de la Marca Comercial 1 y un número 2 en el caso de que sea de la Marca Comercial 2, seguido de un número correlativo; de igual manera en el caso de las muestras proveniente de farmacias en las cuales la diferencia será que llevaran la F mayúscula.

Tabla N° 15: Forma de codificación de las muestras de Albendazol Suspensión oral.

Principio activo	Codificación	Condiciones de almacenamiento
Albendazol 400mg	P1	Bajas
	P2	Bajas
	F1	Optimas
	F2	Optimas

La cantidad de muestras adquiridas fue según lo sugerido en el RTCA Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la calidad 11.03.47:07, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímica de un medicamento, veintiséis (26) muestras para cada una de las dos marcas comerciales de Albendazol en suspensión en el cual se especifica que son 13 muestras provenientes del puesto de venta de medicamentos y 13 muestras provenientes de la farmacia, dando un total de 26 muestras para cada Marca Comercial de un mismo lote de fabricación, de la siguiente manera:

Tabla N° 16: Cantidad de muestras por establecimientos.

Establecimiento	Codificación	Cantidad de muestras	Total de muestras por marca
Farmacia 1 (Marca comercial 1)	F1	13	26
Puesto 1 (Marca comercial 1)	P1	13	
Farmacia 2 (Marca comercial 2)	F2	13	26
Puesto 2 (Marca comercial 2)	P2	13	

Se seguirá también una codificación para los laboratorios fabricantes de donde provienen las muestras de elección, el cual se realizará de la siguiente manera:

Tabla N° 17: Codificación de laboratorios fabricantes.

Laboratorios fabricante	Presentación	Codificación
Laboratorio Farmacéutico Vides	400mg/10mL	Laboratorio "A"
Laboratorio ENMILEN	400mg/20mL	Laboratorio "B"

4.4 Parte Experimental.

4.4.1 Metodologías de análisis fisicoquímico para Suspensión oral de Albendazol 200mg/5mL para frasco de 10mL y en presentación de 100mg/5mL en frascos de 20mL.

Para el análisis fisicoquímico del Albendazol en suspensión se tomaron en cuenta parámetros farmacopéicos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos de América, edición 30 ya que corresponde a la misma información que se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 34, en el caso del ensayo del Albendazol Suspensión oral, la Farmacopea especifica que debe de ser por HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) pero debido a que los altos costos que conllevaría realizarlo por este método y además porque el Laboratorio de la asignatura de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos (Humanos y Veterinarios) no cuentan con este equipo, se hará uso de la metodología que aparece en la monografía de Albendazol Suspensión oral donde se refiere al parámetro de Identificación.

También se utilizó como referencia en la obtención de los espectros para la identificación, saber el medio de disolución y la longitud de onda de máxima absorbancia para realizar el análisis por el método de espectrofotometría Ultravioleta Visible. ⁽¹¹⁾ (Ver Anexo N° 11)

Los parámetros farmacopéicos que manda la monografía de Albendazol Suspensión oral de la USP30 son: Identificación, Ensayo y pH, pero adicionalmente se hicieron los parámetros de Uniformidad de Unidad de dosificación y Volumen de entrega, debido a que este medicamento es unidosis, también se verificaron los parámetros físicos no oficiales como la apariencia, color y dispersabilidad tomando la metodología correspondiente a partir de Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms que detalla cada uno de

los procesos a seguir para cada prueba, por lo que en la tabla N° 18 se detallan cuáles son las pruebas realizadas y su referencia bibliográfica correspondiente.

Todos los parámetros tanto farmacopéicos como no farmacopéicos sus análisis respectivos se hicieron por duplicado para darle una mayor confiabilidad a los resultados a obtener.

Tabla N° 18: Tabla resumen de los parámetros fisicoquímicos para la evaluación de la calidad del Albendazol suspensión oral y las referencias del método con sus especificaciones.

Prueba	Referencia del Método	Referencia de Especificación
Identificación	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30, Clarke`s
pH	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30
Valoración de principio activo	*Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	*Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30
Uniformidad de Unidad de Dosificación	*Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30, Clarke`s.	*Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30
Volumen de entrega	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30
Apariencia, color y Dispersabilidad	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms.

* La metodología utilizada para la valoración de principio activo y la uniformidad de unidad de dosificación es una adaptación de la identificación de la monografía de Albendazol en Suspensión oral.

4.4.2 Metodología del análisis fisicoquímico para Marca Comercial 1 fabricado por el Laboratorio “A”: Suspensión oral de Albendazol 200mg/5mL para frasco de 10mL.

PARÁMETROS FARMACOPEICOS.

Materiales, equipos y reactivos a utilizar en la evaluación de parámetros farmacopéicos (Ver Anexo N° 5).

Para la preparación de los reactivos a utilizar en la identificación, ensayo y uniformidad de dosificación (Ver anexo N° 9).

4.4.2.1 Identificación de Albendazol Suspensión: Marca Comercial 1. ⁽²¹⁾

Preparación de estándar.

1. Colocar en una cápsula de porcelana el estándar puro de Albendazol USP.
2. Colocar el estándar puro de Albendazol USP en una estufa a temperatura de 105°C por 4 horas (Ver anexo N° 12).
3. Pesar 10.1 mg del estándar de Albendazol USP ya secado, para realizar la pesada correctamente verificar que la balanza se encuentre limpia y calibrada. Realizar los cálculos necesarios de compensación.

Pureza Real del estándar de Albendazol: 99.04%

Cantidad de estándar a pesar: 10.0mg=0.01g de estándar de Albendazol al 100%.

Compensación del estándar:

99.0400 g de Albendazol puro	→	100.0 g de estándar de trabajo
0.0100g de Albendazol puro	→	X

X= 0.0101 g real a pesar de estándar de trabajo al 99.04% de pureza

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.0101 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado.

4. Transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado la cantidad de estándar pesada y agregar 25.0 mL de una mezcla de metanol-ácido (99:1) y agitar.
5. Aforar con la mezcla de metanol-ácido (99:1) y mezclar.
6. Pipetear 2.0 mL de la solución obtenida anteriormente y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado.
7. Aforar con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar. Se obtuvo una solución con una concentración de 8.0 µg/mL. (Ver anexo N° 4: Esquema de dilución real del estándar de Albendazol)

Preparación de Muestra para Marca Comercial 1 que rotula 200mg/5mL en frascos de 10mL.⁽²¹⁾

1. Seleccionar dos frascos de Albendazol suspensión oral de Marca Comercial 1 y agitar
2. Medir una alícuota de muestra equivalente a 80mg de Albendazol Suspensión Oral (alícuota de 2.0 mL).
3. Transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado, adicionar 25.0mL de una mezcla de metanol-ácido (99:1).
4. Agitar por 5 minutos, aforar con el mismo solvente, mezclar y filtrar para obtener una solución transparente.

5. Transferir por medio de una pipeta 1.0 mL del filtrado a un segundo balón volumétrico de 10.0 mL debidamente identificado y llevar a volumen con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar.
6. Transferir por medio de una pipeta 5.0 mL de la solución obtenida en el paso cuatro a un tercer balón volumétrico de 100.0 mL debidamente identificado y llevar a volumen con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar. Se obtuvo una solución con una concentración de 8.0 µg/mL.

(Ver Anexo N° 4: Esquema de dilución real para parámetros de Identificación y Ensayo de muestra de Albendazol Suspensión oral Marca Comercial 1)

Preparación de Blanco₍₂₁₎

1. Pipetear 1.0 mL de la mezcla de metanol-ácido (99:1) y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL.
2. Aforar con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar para obtener un blanco de reactivos.
3. Determinar los espectros del principio activo de Albendazol presente en la muestra y estándar haciendo uso de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento, luego registrar y comparar los espectros obtenidos a un intervalo de longitud de onda de 250 a 350 nm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 309 nm (Ver Anexo N° 8).

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

4.4.2.2 Determinación de pH. ⁽²¹⁾

1. Encender el pHmetro
2. Estandarizar el pHmetro como sigue a continuación a temperatura de 25°C con los siguientes buffer pH=4.0, pH=7.0 y pH=10.0.
3. Colocar los electrodos en buffer pH=4.0 ajustar.
4. Retirar los electrodos del buffer pH=4.0 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
5. Lavar y colocar los electrodos en buffer pH=7.0.
6. Retirar el buffer pH=7.0 hasta que sea lea el valor correcto del buffer.
7. Lavar y colocar los electrodos en buffer pH=10.0.
8. Retirar el buffer pH=10.0 hasta que sea lea el valor correcto del buffer.
9. Enjuagar el electrodo con agua destilada libre de CO₂.
10. En un vaso de precipitado, colocar 30mL de la muestra (3frascos).
11. Llevar la muestra a temperatura de 25°C ± 2°C.
12. Leer pH de la muestra.

Especificación: El pH de la muestra debe encontrarse en un rango entre 4.5 y 5.5. (Ver anexo N° 10 y Anexo N° 16, Tabla N° 65: Tabla de recolección de datos de pH)

4.4.2.3 Ensayo de Albendazol Suspensión. ⁽²¹⁾

1. Preparar una solución Estándar de Albendazol a una concentración de 8 µg/mL y una solución muestra de Albendazol suspensión oral de 8 µg/mL, para ello seguir los pasos especificados en Identificación de Albendazol, para la preparación de las muestras se utilizaron dos frascos de los cuales se procedió a tomar la alícuota de 2.0mL.

Ver Anexo N° 4: Esquema de dilución real de estándar de Albendazol y muestra de Albendazol suspensión oral para la Marca Comercial 1.

2. Realizar la lectura de las absorbancias de la muestra de Albendazol suspensión oral y de su correspondiente estándar a la longitud de onda de máxima absorción, a 309nm, con un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento.

Ver anexo N° 16, Tabla N° 64: Tabla de recolección de datos de Valoración.

3. Calcular la cantidad en mg/mL de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$. presente en la muestra de Suspensión oral, utilizando las absorbancias obtenidas de muestra y estándar aplicando la ley de Beer con la fórmula siguiente:

$$\text{Concentración de la muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar

A_{st} = Absorbancia de Estándar

4. Calcular la cantidad en mg, de Albendazol suspensión oral en la muestra, utilizando el factor de dilución de la muestra, con la siguiente formula:

$$\text{Cantidad de principio activo en la muestra} = [C_{mx}] \times FD_{mx}$$

Dónde:

C_{mx} = Concentración de Muestra

FD_{mx} = Factor de Dilución de la muestra

6. Calcular el porcentaje sobre lo rotulado de la muestra de Albendazol suspensión oral, haciendo uso de una regla de tres donde se deberá de tomar en cuenta los mg que rotula la presentación de la muestra de Albendazol suspensión y eso equivale a nuestro 100%, para poder decir que los mg encontrados en la valoración a cuanto porcentaje sobre lo rotulado equivale.

La especificación de la monografía es: La Suspensión oral de Albendazol debe contener no menos de 90.0 por ciento y no más de 110.0 por ciento de la cantidad declarada de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

4.4.2.4 Volumen de Entrega/deseable. ⁽²¹⁾

1. Seleccionar no menos de 30 contenedores de suspensión oral de albendazol.
2. Agitar el contenido de 10 frascos de suspensión oral de albendazol.
3. Verter suavemente el contenido de cada frasco en probetas graduadas de 25.0mL debidamente secas. (Evitar la formación de burbujas)
4. Dejar que el líquido fluya durante 5 segundos.
5. Cuando el líquido quede exento de burbujas de aire, medir el volumen de cada uno de los contenidos de los frascos. (Ver anexo N° 14 y Anexo N° 16, Tabla N° 66)

Especificación para envases de dosis única:

- A. El volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 contenedores se encuentra dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.

4.4.2.5 Uniformidad de Unidad de Dosificación por Uniformidad de Contenido.⁽²¹⁾

Se utilizó el método de Uniformidad de Contenido que propone la USP 30⁽²¹⁾, debido a que las muestras en estudio son una suspensión contenida en envases unitarios, y poseen una cantidad de principio activo superior a 25 mg (400 mg de Albendazol/frasco) (Ver Anexo N° 13).

Preparación de estándar.

1. Preparar una solución Estándar de Albendazol a una concentración aproximada de 8 µg/mL, para ello seguir los pasos especificados en Identificación de Albendazol.

Preparación de Muestra para Marca Comercial 1 que rotula 200mg/5mL en frascos de 10mL. ⁽²¹⁾

Debido a que esta prueba no estaba contemplada dentro del presupuesto para la utilización de reactivos, se realizó una modificación en el esquema de dilución de la muestra, ya que se debería de seguir el esquema del ensayo, además esta prueba se realizó con 10 frascos y para cada muestra se tuvo que usar el siguiente procedimiento:

1. Medir una alícuota de muestra equivalente a 80 mg de Albendazol Suspensión Oral (alícuota de 2.0 mL).

2. Transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL debidamente identificado, adicionar 12.5mL de una mezcla de metanol-ácido (99:1).
3. Agitar por 5 minutos, aforar con el mismo solvente, mezclar y filtrar para obtener una solución transparente.
4. Transferir por medio de una pipeta 2.0 mL del filtrado a un segundo balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado y llevar a volumen con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar.
5. Transferir por medio de una pipeta 3.0 mL de la solución obtenida en el paso cuatro a un tercer balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado y llevar a volumen con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar. Se obtuvo una solución con una concentración de 7.68 µg/mL. (Ver Anexo N° 4: Esquema de dilución real para uniformidad de unidad de dosificación de muestra de Albendazol suspensión, Marca Comercial 1)

Preparación de Blanco⁽²¹⁾

1. Pipetear 1.0 mL de la mezcla de metanol-ácido (99:1) y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL.
2. Aforar con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar para obtener un blanco de reactivos.
14. Realizar las lecturas de las absorbancias de cada dilución a una longitud de onda de 308nm para determinar la cantidad del principio activo de Albendazol presente en la muestra y estándar haciendo uso de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento. (Ver Anexo N° 16, Tabla N° 67)

Uniformidad de contenido.⁽²¹⁾

Realizar cálculos para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales (X_i) siguiendo los siguientes pasos:

1. Calcular la cantidad, en mg/mL, de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ presente en la muestra de Suspensión Oral, utilizando las absorbancias obtenidas de muestra y estándar aplicando la ley de Beer con la fórmula siguiente:

$$\text{Concentración de la muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar

A_{st} = Absorbancia de Estándar

2. Calcular la cantidad en mg, de Albendazol suspensión oral en la muestra, utilizando el factor de dilución de la muestra, con la siguiente formula:

$$\text{Cantidad de principio activo en la muestra} = [C_{mx}] \times FD_{mx}$$

Dónde:

C_{mx} = Concentración de Muestra

FD_{mx} = Factor de Dilución de la muestra

3. Calcular el porcentaje sobre lo rotulado de la muestra de Albendazol suspensión oral, haciendo uso de una regla de tres donde se deberá de tomar en cuenta los mg que rotula la presentación de la muestra de

Albendazol suspensión y eso equivale a nuestro 100%, para poder decir que los mg encontrados, a cuanto porcentaje sobre lo rotulado equivale.

4. Calcular la desviación estándar haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Dónde:

X_i : Porcentajes sobre lo rotulado individuales o contenido de ingrediente activo en cada una de las unidades.

\bar{X} : Promedio de X_i

n: Número de muestras

5. Calcular el valor de aceptación (AV)

Para la realización de este cálculo, existen dos casos:

Caso 1: $T \leq 101.5\%$

Caso 2: $T > 101.5\%$

Donde T es un valor de referencia deseado en el momento de la fabricación. Sin embargo, la farmacopea de los Estados Unidos edición 30^o, establece que a menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir que se usa el caso 1, para el cual la formula a utilizar para calcular el Valor de aceptación es la siguiente:

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dónde:

S= Desviación estándar

k= Constante de aceptabilidad

a) Si $n=10$, entonces $k=2.4$

b) Si $n=30$, entonces $k=2.0$

\bar{X} =Promedio de X_i

6. Comparar el resultado obtenido para AV y determinar si las muestras de suspensión oral de Albendazol cumplen con el criterio de uniformidad de unidades de dosificación

- Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$

- No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$

- Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individual es $< (1 - L_2 * 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1 + L_2 * 0.01)M$.

Dónde: $L_1 = 15\%$ $L_2 = 25\%$.

4.4.2.6 Apariencia. ⁽⁴⁾

1. Seleccionar 10 frascos de suspensión oral de Albendazol.
2. Agitar cuidadosamente el contenido dentro de cada uno de los frascos de 10mL de suspensión oral de Albendazol .
3. Verter el contenido de los frascos dentro de un beaker de 50mL.
4. Observar.

Especificación: Las partículas suspendidas deben estar homogéneamente distribuidas en el seno del líquido y no debe observarse grumos, flóculos o sedimentación instantánea.

4.4.2.7 Color. ⁽⁴⁾

1. Seleccionar 10 frascos de suspensión oral de Albendazol.
2. Agitar cuidadosamente el contenido dentro de cada frasco.

3. Verter el contenido de los frascos dentro de un beaker de 50mL.

4. Observar.

Especificación: El color debe de estar homogéneamente distribuido en toda la suspensión, sin mostrar variaciones en el tono de color.

4.4.2.8 Dispersabilidad. ⁽⁴⁾

1. Seleccionar 10 contenedores de 10mL de suspensión oral de Albendazol.

2. Agitar cuidadosamente el producto.

3. Depositar el contenido de cada contenedor dentro de un beaker de 50mL.

4. Observar una dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación.

4.4.3 Metodología del análisis fisicoquímico de la Marca Comercial 2, fabricada por el Laboratorio "B": Suspensión oral de Albendazol 100mg/5mL para frasco de 20mL.

PARÁMETROS FARMACOPEICOS.

Materiales, equipos y reactivos a utilizar en la evaluación de parámetros farmacopéicos (Ver Anexo N° 5).

Para la preparación de los reactivos a utilizar en la identificación, ensayo y uniformidad de dosificación (Ver anexo N° 9).

4.4.3.1 Identificación de Albendazol Suspensión para Marca Comercial 2 que rotula 100mg/5mL en frascos de 20mL. ⁽²¹⁾

Preparación de estándar.

1. Colocar en una cápsula de porcelana el estándar puro de Albendazol USP.
2. Colocar el estándar puro de Albendazol USP en una estufa a temperatura de 105°C por 4 horas (Ver anexo N° 12).
3. Pesar 10.1 mg del estándar de Albendazol USP ya secado, para realizar la pesada correctamente verificar que la balanza se encuentre limpia y calibrada. Realizar los cálculos respectivos de compensación si son necesarios.

Pureza Real del estándar de Albendazol: 99.04%

Cantidad de estándar a pesar: 10.0mg=0.01g de estándar de Albendazol al 100%.

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.0400 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow 100.0 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.0100 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow X \end{array}$$

$$X = 0.0101 \text{ g real a pesar de estándar de trabajo al } 99.04\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.0101 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado.

4. Transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado la cantidad de estándar pesada y agregar 25.0 mL de una mezcla de metanol-ácido (99:1) y agitar.

5. Aforar con la mezcla de metanol-ácido (99:1) y mezclar.
6. Pipetear 2.0 mL de la solución obtenida anteriormente y transferir a un balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado.
7. Aforar con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar. Se obtuvo una solución con una concentración de 8.0 µg/mL. (Ver anexo N° 4: Esquema de dilución real del estándar de Albendazol)

Preparación de Muestra para Marca Comercial 2 que rotula 400mg en 20mL. ⁽²¹⁾

1. Seleccionar dos frascos de muestra y agitar.
3. Medir una alícuota de muestra equivalente a 100 mg de Albendazol Suspensión Oral (alícuota de 5.0 mL).
4. Transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL debidamente identificado, adicionar 12.5 mL de una mezcla de metanol-ácido (99:1).
5. Agitar por 5 minutos, aforar con el mismo solvente, mezclar y filtrar para obtener una solución transparente.
6. Transferir por medio de una pipeta 5.0 mL de filtrado a un segundo balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado y llevar a volumen con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar.
7. Transferir por medio de una pipeta 1.0 mL de la solución obtenida en el paso seis a un tercer balón volumétrico de 50.0 mL debidamente identificado y llevar a volumen con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar. Se obtuvo una concentración de 8.0 µg/mL Ver Anexo N° 4: Esquema de dilución real de la muestra de suspensión oral de Albendazol para la marca comercial 2.

Preparación de Blanco⁽²¹⁾

1. Pipetear 1.0 mL de la mezcla de metanol-ácido (99:1) y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL.
2. Aforar con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar para obtener un blanco de reactivos.
3. Determinar los espectros del principio activo de Albendazol presente en la muestra y estándar haciendo uso de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento, luego registrar y comparar los espectros obtenidos a un intervalo de longitud de onda de 250 a 350 nm, a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 309 nm (Ver Anexo N° 16).

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

4.4.3.2 Determinación de pH.⁽²¹⁾

1. Encender el pHmetro
2. Estandarizar el pHmetro como sigue a continuación a temperatura de 25°C con los siguientes buffer pH=4.0, pH=7.0 y pH=10.0.
3. Colocar los electrodos en buffer pH=4.0 ajustar.
4. Retirar los electrodos del buffer pH=4.0 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
5. Lavar y colocar los electrodos en buffer pH=7.0.
6. Retirar el buffer pH=7.0 hasta que sea lea el valor correcto del buffer.

7. Lavar y colocar los electrodos en buffer pH=10.0.
8. Retirar el buffer pH=10.0 hasta que sea lea el valor correcto del buffer.
9. Enjuagar el electrodo con agua destilada libre de CO₂.
10. En un vaso de precipitado, colocar 40mL de la muestra (2frascos).
11. Llevar la muestra a temperatura de 25°C ± 2°C.
12. Leer pH de la muestra.

Especificación: El pH de la muestra debe encontrarse en un rango entre 4.5 y 5.5.

Ver anexo N° 10 y Anexo N° 16, Tabla N° 65: Tabla de recolección de datos de pH.

4.4.3.3 Ensayo de Albendazol Suspensión. ⁽²¹⁾

1. Preparar una solución Estándar de Albendazol a una concentración de 8 µg/mL y una solución muestra de Albendazol suspensión de 8 µg/mL, para ello seguir los pasos especificados en Identificación de Albendazol.

Ver Anexo N° 4: Esquema de dilución de estándar de Albendazol y muestra de Albendazol suspensión para la marca comercial 2.

2. Realizar la lectura de las absorbancias de la muestra de Albendazol suspensión y de su correspondiente estándar a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 309nm, con un espectrofotómetro de Ultravioleta Visible, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento.

Ver anexo N° 16, Tabla N° 64: Tabla de recolección de datos de Valoración.

3. Calcular la cantidad, en mg/mL, de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ presente en la muestra de Suspensión Oral, utilizando las absorbancias obtenidas de muestra y estándar aplicando la ley de Beer con la fórmula siguiente:

$$\text{Concentración de la muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar

A_{st} = Absorbancia de Estándar

4. Calcular la cantidad en mg, de Albendazol suspensión oral en la muestra, utilizando el factor de dilución de la muestra, con la siguiente formula:

$$\text{Cantidad de principio activo en la muestra} = [C_{mx}] \times FD_{mx}$$

Dónde:

C_{mx} = Concentración de Muestra

FD_{mx} = Factor de Dilución de la muestra

5. Calcular el porcentaje sobre lo rotulado de la muestra de Albendazol suspensión oral, haciendo uso de una regla de tres donde se deberá de tomar en cuenta los mg que rotula la presentación de la muestra de Albendazol suspensión y eso equivale a nuestro 100%, para poder decir que los mg encontrados en la valoración a cuanto porcentaje sobre lo rotulado equivale.

La especificación de la monografía es: La Suspensión Oral de Albendazol debe contener no menos de 90.0 por ciento y no más de 110.0 por ciento de la cantidad declarada de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

4.4.3.4 Volumen de Entrega/deseable. ⁽²¹⁾

1. Seleccionar no menos de 30 contenedores de suspensión oral de albendazol.
2. Agitar el contenido de 10 frascos de suspensión oral de albendazol.
3. Verter suavemente el contenido de cada frasco en probetas graduadas de 50.0mL debidamente secas. (Evitar la formación de burbujas)
4. Dejar que el líquido fluya durante 5 segundos.
5. Cuando el líquido quede exento de burbujas de aire, medir el volumen de cada uno de los contenidos de los frascos.

Ver anexo N° 14 y Anexo N° 16, Tabla N° 66.

Especificación para envases de dosis única:

- A.** El volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 contenedores se encuentra dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.

4.4.3.5 Uniformidad de Unidad de Dosificación por Uniformidad de Contenido. ⁽²¹⁾

Preparar una solución Estándar de Albendazol a una concentración de 8 µg/mL y una solución muestra de Albendazol suspensión de 8 µg/mL, para ello seguir los pasos especificados en Identificación de Albendazol, esta prueba se realizó con 10 frascos y para cada muestra se tuvo que usar el procedimiento

detallado anteriormente. (Ver Anexo N° 4: Esquema de dilución de estándar de Albendazol y muestra de Albendazol suspensión de la Marca Comercial 2).

Preparación de Blanco⁽²¹⁾

1. Pipetear 1.0 mL de la mezcla de metanol-ácido (99:1) y transferir a un balón volumétrico de 25.0 mL.
2. Aforar con Hidróxido de sodio 0.1N y mezclar para obtener un blanco de reactivos.
3. Realizar las lecturas de las absorbancias de cada dilución a una longitud de onda de 309nm para determinar la cantidad del principio activo de Albendazol presente en la muestra y estándar haciendo uso de un espectrofotómetro Ultravioleta Visible, usando el blanco de reactivos para ajustar el instrumento. (Ver Anexo N° 16, Tabla N° 67).

Uniformidad de contenido⁽²¹⁾

Realizar cálculos para obtener los porcentajes sobre lo rotulado individuales (X_i) siguiendo los siguientes pasos:

1. Calcular la cantidad, en mg/mL, de albendazol $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ presente en la muestra de Suspensión Oral, utilizando las absorbancias obtenidas de muestra y estándar aplicando la ley de Beer con la fórmula siguiente:

$$\text{Concentración de la muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la muestra.

C_{st} = Concentración de Estándar

A_{st} = Absorbancia de Estándar

2. Calcular la cantidad en mg, de Albendazol suspensión oral en la muestra, utilizando el factor de dilución de la muestra, con la siguiente formula:

$$\text{Cantidad de principio activo en la muestra} = [C_{mx}] \times FD_{mx}$$

Dónde:

C_{mx} = Concentración de Muestra

FD_{mx} = Factor de Dilución de la muestra

3. Calcular el porcentaje sobre lo rotulado de la muestra de Albendazol suspensión oral, haciendo uso de una regla de tres donde se deberá de tomar en cuenta los mg que rotula la presentación de la muestra de Albendazol suspensión y eso equivale a nuestro 100%, para poder decir que los mg encontrados, a cuanto porcentaje sobre lo rotulado equivale.
4. Calcular la desviación estándar haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Dónde:

X_i : Porcentajes sobre lo rotulado individuales o contenido de ingrediente activo en cada una de las unidades.

\bar{X} : Promedio de X_i

n: Número de muestras

5. Calcular el valor de aceptación (AV)

Para la realización de este cálculo, existen dos casos:

Caso 1: $T \leq 101.5\%$

Caso 2: $T > 101.5\%$

Donde T es un valor de referencia deseado en el momento de la fabricación. Sin embargo, la farmacopea de los Estados Unidos edición 30, establece que a

menos que se especifique lo contrario en la monografía individual, T es 100.0%, es decir que se usa el caso 1, para el cual la formula a utilizar para calcular el Valor de aceptación es la siguiente:

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dónde:

S= Desviación estándar

k= Constante de aceptabilidad

a) Si n=10, entonces k=2.4

b) Si n=30, entonces k=2.0

\bar{X} =Promedio de X_i

6. Comparar el resultado obtenido para AV y determinar si las muestras de suspensión oral de Albendazol cumplen con el criterio de uniformidad de unidades de dosificación

- Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$
- No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$
- Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individual es $< (1 - L_2 * 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1 + L_2 * 0.01)M$

Dónde: $L_1 = 15\%$ $L_2 = 25\%$.

PARÁMETROS FÍSICOS NO FARMACÓPEICOS

Materiales, equipos y reactivos a utilizar en la evaluación de parámetros físicos no farmacopéicos (Ver Anexo N° 5).

4.4.3.6 Apariencia. ⁽⁴⁾

1. Seleccionar 10 frascos de suspensión oral de Albendazol.

2. Agitar cuidadosamente el contenido dentro de cada uno de los frascos de 20mL de suspensión oral de Albendazol .
3. Verter el contenido de los frascos dentro de un beaker de 50mL.
4. Observar.

Especificación: Las partículas suspendidas deben estar homogéneamente distribuidas en el seno del líquido y no debe observarse grumos, flóculos o sedimentación instantánea.

4.4.3.7 Color. ⁽⁴⁾

1. Seleccionar 10 frascos de suspensión oral de Albendazol.
2. Agitar cuidadosamente el contenido dentro de cada frasco.
3. Verter el contenido de los frascos dentro de un beaker de 50mL.
4. Observar.

Especificación: El color debe estar homogéneamente distribuido en toda la suspensión, sin mostrar variaciones en el tono de color.

4.4.3.8 Dispersabilidad. ⁽⁴⁾

1. Seleccionar 10 contenedores de 20mL de suspensión oral de Albendazol.
2. Agitar cuidadosamente el producto.
3. Depositar el contenido de cada contenedor dentro de un beaker de 50mL.
4. Observar.

Especificación: Debe observarse una dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN
DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En la investigación de las condiciones de almacenamiento que se presentaron en los puestos de venta de medicamentos del Mercado Central de San Salvador y farmacias cercanas a través de una guía de observaciones, así como las marcas más comercializadas de Albendazol suspensión oral por medio de una encuesta, se visitaron 64 puestos de venta de medicamentos en el mercado central de San Salvador de las cuales solo se pudieron entrevistar 38, debido a que algunos puestos estaban cerrados, otros no vendían antiparasitarios y otros no quisieron dar la información que se necesitaba, por otro lado si se pudo entrevistar las 6 farmacias que se encuentran dos cuadras a la redonda.

A las personas encargadas tanto en los puestos de ventas como a los dependientes de farmacia se les manifestó que se estaba realizando una investigación acerca de los medicamentos antiparasitarios, en específico el albendazol en suspensión oral y que esto era con fines académicos, por lo cual aceptaron y se les pudo realizar la entrevista (Ver Anexo N° 2). Sin embargo, algunos encargados y dependientes mostraron apatía al brindar la información.

En la tabla N° 19 se observan cuáles han sido las marcas más usadas y vendidas del Albendazol en suspensión oral en los 38 puestos de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador.

Tabla N° 19: Marcas más usadas y vendidas del Albendazol en suspensión oral en los 38 puestos de venta de medicamentos en el Mercado Central de San Salvador.

Respuestas	Cantidad	Porcentaje
Marca 1 (400mg/10ml)	22	57.89%
Marca 2 (400mg/20ml)	12	31.58%
Marca 3 (200mg/10ml)	4	10.53%
Total	38	100.00%

*Ver anexo N° 18 para la codificación de cada marca comercial.

Por otro lado en la Tabla N° 20 se expresan cuáles han sido las marcas más usadas y vendidas del Albendazol en suspensión oral en las 6 farmacias que se encuentran dos cuadras a la redonda del Mercado Central de San Salvador.

Tabla N° 20: Marcas más usadas y vendidas del Albendazol en suspensión oral en las 6 farmacias ubicadas dos cuadras a la redonda.

Respuestas	Cantidad	Porcentaje
Marca 1 (400mg/10ml)	1	16.67%
Marca 2 (400mg/20ml)	1	16.67%
Marca 4 (4% =400mg/10ml)	2	33.33%
Marca 5 (400mg/20ml)	2	33.33%
Total	6	100.00%

*Ver anexo N° 18, Tabla N° 69 para la codificación de cada marca comercial.

Dichos datos reflejan que hay una amplia variedad de marcas comerciales de Albendazol en suspensión oral tanto en farmacias como en puestos de venta de medicamentos del mercado Central de San Salvador y farmacias, de las cuales se puede mencionar que las marcas que son comunes es: la Marca 1 con una presentación de 400mg/10mL y Marca 2 con una presentación de 400mg/20mL, por lo que estas dos marcas fueron las seleccionadas para realizar en ellas los análisis correspondientes.

En el caso de la investigación sobre las condiciones de almacenamientos se visitaron los mismos 38 puestos de venta de medicamentos en el mercado central de San Salvador y las 6 farmacias que se encuentran dos cuadras a la redonda, por lo que al mismo tiempo que se realizaba la encuesta a la persona que se encontraba como encargado en el puesto o el dependiente en la farmacia, simultáneamente se llenaba el cuadro de observaciones (Ver Anexo N° 3, Tabla N° 57), esto se llenó conforme a lo que se podía visualizar, por lo que se logró obtener la siguiente información presentadas en las tablas N° 21 y N° 22. Tomar en cuenta que los parámetros de Temperatura y Humedad Relativa se hicieron utilizando un Higrómetro.

Tabla N° 21: Evaluación de Puntos críticos de la apertura y funcionamiento de los 38 puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador.

Puntos críticos	SI cumplen	NO cumplen	OBSERVACION
Temperatura y Humedad Relativa	38	-----	T°= 28.5°C, HR%=55% T°= 29.7°C, HR%=58%
Posee ventilación y de qué tipo	22	16	Las únicos tipos de ventilación que estos poseen son de tipo natural o con ventiladores.
Material de la estantería en la que se almacena el producto	31	7	Son de madera, metálicos o de cemento pero no todos están en buenas condiciones.
Almacenan los medicamentos según alguna clasificación (antibióticos, analgésicos...)	-----	38	No hay una forma de clasificación de los medicamentos, están colocados aleatoriamente.
Condiciones de limpieza del local	34	4	El 90% de los locales se encuentran con una buena limpieza dentro del local, pero no a sus alrededores.
Venta de los locales contiguos	26	12	La mayoría tienen puestos de venta de medicamentos en los locales contiguos pero hay unos dentro del mismo sector en el que los locales están rodeados de lácteos y comida.
Material de la infraestructura del puesto o farmacia	34	4	De madera, cemento, láminas y cerámica.
Local exclusivo para venta de medicamentos	38	-----	

Tabla N° 22: Evaluación de Puntos críticos de la apertura y funcionamiento de las 6 farmacias comerciales dos cuadras a la redonda del Mercado Central de San Salvador.

Puntos críticos	SI cumplen	NO cumplen	OBSERVACION
Temperatura y Humedad Relativa	4	2	T°=27.7°C, HR%=51%
Posee ventilación y de qué tipo	6	-----	Solo 2 poseen aire acondicionado, las otras 4 solo es con ventiladores.
Material de la estantería en la que se almacena el producto	5	1	Son metálicos, de vidrio o de cemento con cerámica pero no todos están en buenas condiciones y hubo 1 que tenía muebles de madera en muy mal estado.

Tabla N° 22 (Continuación)

Almacenan los medicamentos según alguna clasificación (antibióticos, analgésicos...)	2	4	Solo 2 farmacias las clasifican de acuerdo a la acción farmacológica, los demás los colocan de acuerdo a lo que más se vende.
Condiciones de limpieza del local	2	4	La limpieza está dentro de lo normal, pero hay unas que no están ni ordenadas ni limpias.
Venta de los locales contiguos	6	-----	Como es un local bien separado de los demás, no hay mayor relevancia.
Material de la infraestructura del puesto o farmacia	3	3	De ladrillos y cemento, algunos tienen cielo falso.
Local exclusivo para venta de medicamentos	6	-----	

De acuerdo a la investigación de campo realizada debido a que el estudio es dirigido se hizo la elección de la Farmacia N° 1 y N° 2 ya que cumplían con cada uno de los parámetros críticos en las condiciones de almacenamiento para la apertura y funcionamiento del establecimiento presentadas en el cuadro de observaciones (Tabla N° 22), además por tener a la venta lo que son las presentaciones de Albendazol en suspensión oral requeridas para el estudio que se realiza, por lo que se tomó como un establecimiento de condiciones óptimas para la comercialización y almacenamiento de los medicamentos.

En el caso de la elección de los puestos de ventas de medicamentos se eligieron el puesto N° 5 y N° 30, ya que al hacer el llenado del cuadro de observaciones, se puede decir que las condiciones de almacenamiento a las que son sometidos los medicamentos en ellos no son las óptimas, ya que no poseen ventilación, los puestos que quedan contiguo a ellos y enfrente son de preparación de alimentos, jugos, licuados y ventas de lácteos, la limpieza del establecimiento no es adecuada, el material de la estantería es de metal y de vidrio pero no está debidamente ordenada, para lo cual se tomaran estos

establecimientos como los que presentan las condiciones de almacenamiento bajas. Para fines didácticos nos referiremos al puesto N° 5 como puesto N° 1 y al puesto N° 30 como puesto N° 2.

En la elección de las marcas comerciales a analizar se hizo por medio de las respuestas a las pregunta: que marcas de antiparasitarios es la más usada o vendida para el albendazol en suspensión oral y de acuerdo a los resultados obtenidos y expresados anteriormente, las dos marcas más usadas y vendidas son la marca comercial 1 con presentación de 400mg/10mL, y la marca comercial 2 con presentación de 400mg/20mL y estas son las concentraciones estipuladas para la realización de los análisis respectivos, además que dichas marcas cuentan con existencias tanto en las farmacias como en los puestos de venta de medicinas seleccionados para la adquisición de las mismas.

La cantidad de muestras adquiridas fue según lo sugerido en el RTCA Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano, Verificación de la calidad 11.03.47:07, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímica de un medicamento, veintiséis (26) muestras para cada una de las dos marcas comerciales de Albendazol en suspensión en el cual se especifica que son 13 muestras provenientes del puesto de venta de medicamentos y 13 muestras provenientes de la farmacia, dando un total de 26 muestras para cada Marca Comercial de un mismo lote de fabricación, para realizar el análisis de control de calidad fisicoquímico de la suspensión. Lo cual se hizo de la siguiente manera:

Tabla N° 23: Cantidad de muestras por establecimientos y marca comercial.

Establecimiento	Codificación	Cantidad de muestra	Total de muestra por marca
Farmacia 1 (Marca comercial 1)	F1	13	26
Puesto 1 (Marca comercial 1)	P1	13	
Farmacia 2 (Marca comercial 2)	F2	13	26
Puesto 2 (Marca comercial 2)	P2	13	

5.1 Determinación de los parámetros de calidad fisicoquímicos farmacopéicos de Identificación, pH, Ensayo, Uniformidad de unidades de dosificación y Volumen deseable/entrega, así como pruebas físicas de Apariencia, Color y Dispersabilidad. ^(21, 4)

5.1.1 Marca Comercial 1, fabricado en Laboratorio “A”: Suspensión oral de Albendazol 400mg / 10mL en Farmacia N°1 y Puesto de venta de medicinas N° 1.

5.1.1.1. Identificación.

Preparación del Estándar de Albendazol: 8.0 µg/mL

Pureza del Albendazol estándar: 99.04%

Cantidad de estándar a pesar: 10.0mg=0.01g de estándar de Albendazol al 100%.

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.0400 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow 100.0 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.0100 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow X \end{array}$$

$$X = 0.0101 \text{ g de estándar de trabajo al } 99.04\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.0101 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 0.0101 g). Esquema de Dilución real estándar de Albendazol: Ver Anexo N° 4.

En la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 2.0mL de muestra equivalentes a 80.0 mg de Albendazol en muestra y esto se determinó mediante el Esquema de Dilución para la muestra

de Albendazol Suspensión oral de la Marca comercial 1 (Ver Anexo N° 4) para obtener una concentración de 8.0 µg/ml.

Con las soluciones ya hechas se procedió a determinar los espectros de absorción en un Espectrofotómetro Ultravioleta Visible en un rango de 250nm a 350nm, presentando un máxima de absorción a 309nm.

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

Por lo especificado anteriormente, en el Anexo N° 19, en las Figuras N° 19 y N° 20, se observa que los espectros de cada una de las muestras de Albendazol suspensión oral para la Marca Comercial 1 coinciden con el espectro del estándar de trabajo utilizado; presentando un máximo de absorción a 309 nm aproximadamente como se indica en la referencia bibliográfica utilizada^(21,11), por lo tanto, se puede concluir que el principio activo presente en las muestras F1₁ y P1₁ corresponden al Albendazol y de esta manera se puede decir que cumplen con este parámetro. (Ver Anexo N° 19, para los espectros individuales de cada una de las muestras).

5.1.1.2 pH.

En la Tabla N° 24 se observan los datos de pH obtenidos por medio del pHmetro tanto para las muestras provenientes de la farmacia como para las provenientes del puesto de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador. Para la toma de cada pH se utilizaron tres frascos de muestras para poder obtener un volumen óptimo para la toma del mismo, esto se hizo para ambos establecimientos.

Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como F1₁₋₁, F1₁₋₂, P1₁₋₁ y P1₁₋₂; para calcular el promedio final de pH de las

muestras (por ejemplo de la muestra P1₁) se hizo a partir de cada una de sus dos repeticiones individuales (P1₁₋₁, P1₁₋₂).

Tabla N° 24: Tabla de Recolección de valores de pH para marca comercial 1 de Albendazol Suspensión Oral.

Identificación de la muestra	Temperatura	pH	$\overline{\text{pH}}$
P1 ₁₋₁	25.0°C	5.58	5.54
P1 ₁₋₂	25.0°C	5.50	
F1 ₁₋₁	25.0°C	5.51	5.49
F1 ₁₋₂	25.0°C	5.48	

Dónde:

$\overline{\text{pH}}$: Es el promedio final de los pH tomados por duplicado.

Especificación: El pH de la muestra debe encontrarse en un rango entre 4.5 y 5.5.

En esta prueba se observa para las muestras provenientes de puestos de venta de medicinas, debido a que presentan un pH de 5.54 y ya que este se encuentra dentro las especificaciones establecidas para el cumplimiento de esta prueba, por lo tanto, se puede concluir que la suspensión oral de Albendazol de la Marca Comercial 1, provenientes del puesto de venta de medicinas del Mercado Central de San Salvador cumple con este parámetro.

En el caso de las muestras provenientes de farmacia para la Marca Comercial 1, debido a que presentan un pH de 5.49 y ya que este se encuentra dentro las especificaciones establecidas para el cumplimiento de esta prueba, por lo tanto, se puede concluir que la suspensión oral de Albendazol provenientes de la farmacia ubicada dos cuerdas a la redonda del Mercado Central de San Salvador cumple con este parámetro.

5.1.1.3 Ensayo

A continuación, se presentan los cálculos de compensación del estándar empleado y un ejemplo del cálculo realizado para calcular la cantidad de Albendazol presente en la muestra F₁, además se enlistan los resultados obtenidos para las muestras provenientes de farmacia que es la muestra F₁ y de puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador como lo es la muestra P₁.

Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como F₁₋₁, F₁₋₂, P₁₋₁ y P₁₋₂; para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo de la muestra F₁) a partir de cada una de sus dos repeticiones (F₁₋₁, F₁₋₂) se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las dos repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

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

- Preparación del Estándar de Albendazol (8.0 µg/mL):

Pureza Real del estándar de Albendazol: 99.04%

Cantidad de estándar a pesar: 10.0mg=0.01g de estándar de Albendazol al 100%.

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.0400 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow 100.0 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.0100 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow X \end{array}$$

$$X = 0.0101 \text{ g real a pesar de estándar de trabajo al } 99.04\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.0101 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es

diferente a 0.0101 g).Esquema de Dilución real estándar de Albendazol: Ver Anexo N° 4.

Tabla N° 25: Resultados de lectura de Absorbancia Soluciones estándar y muestras de Albendazol Suspensión para la Marca Comercial 1de 400mg/10mL.

Identificación de la muestra	Absorbancia Estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia muestra
F1 ₁₋₁	0.577	8.0 µg/mL	0.625
F1 ₁₋₂			0.620
P1 ₁₋₁			0.589
P1 ₁₋₂			0.601

En la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 2.0mL de muestra equivalentes a 80.0 mg Albendazol y esto se determinó mediante el Esquema de Dilución para la muestra de Albendazol Suspensión oral de la Marca comercial 1 (Ver Anexo N°4) para obtener una concentración de 8.0 µg/ml.

- El Factor de dilución para todas las muestras es de: 10000

Lo mismo se aplica, en el resto de muestras, donde cada una de las cantidades de muestras fueron medidas.

Muestra F1₁

- **Muestra F1₁₋₁**

Concentración de Albendazol en peso muestra:

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{0.625 \times 8.0 \text{ µg/mL}}{0.577}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = 8.665\mu\text{g/mL} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000\mu\text{g}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en peso muestra} = 0.008665\text{mg/mL}$$

Cantidad de mg de Albendazol en muestra:

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = [C_{\text{mx}}] \times \text{FD}_{\text{mx}}$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 0.008665\text{mg} \times 10,000$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 86.65\text{mg de Albendazol}$$

Si tomamos en cuenta que en la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 2.0mL de muestra equivalentes a 80.0 mg de Albendazol en muestra, para lograr obtener la cantidad de principio activo equivalente al volumen que rotula la presentación de la marca comercial 1 que es de 10.0mL, se realizó lo siguiente:

-Ver Esquema de dilución real de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 1. Anexo N° 2

$$\begin{array}{l} 86.65 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 2.0\text{mL de muestra} \\ X \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 10.0\text{mL de muestra} \end{array}$$

X= 433.25 mg de Albendazol Suspensión están en 10.0mL de muestra.

Calculando el porcentaje sobre lo rotulado:

$$\begin{array}{l} 400.0 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 100\% \\ 433.25 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow X \end{array}$$

$$\text{X= 108.31\% sobre lo rotulado de Albendazol Suspensión}$$

- **Muestra F1₁**-

Los cálculos para la determinación del porcentaje sobre lo rotulado de esta muestra se realizan del mismo modo que la muestra F1₁₋₁.

% Sobre lo rotulado de Albendazol suspensión oral en muestra F1₁₋₂= 107.45%

Calculando el Porcentaje Sobre lo Rotulado promedio de las Muestra F1₁₋₁ y Muestra F1₁₋₂ para obtener el Porcentaje Sobre lo Rotulado de la Muestra F1₁:

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado de muestra F1}_1 = \frac{108.31\% + 107.45\%}{2}$$

Porcentaje sobre rotulado muestra F1₁= 107.88%

Tabla N° 26: Resultados del Porcentaje Sobre lo Rotulado de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 1 de 400mg/10mL.

Identificación de la muestra	Abs. Mx.	mg de Albendazol en alícuota tomada	mg de Albendazol para 400mg=10.0ml	%S/R	% $\overline{S/R}$
F1 ₁₋₁	0.625	86.65	433.25	108.31	107.88
F1 ₁₋₂	0.620	85.96	429.81	107.45	
P1 ₁₋₁	0.589	81.66	408.32	102.08	103.12
P1 ₁₋₂	0.601	83.33	416.65	104.16	

Dónde:

$\overline{\text{Absmx}}$ = Absorbancia de la muestra; %S/R= Porcentaje sobre lo rotulado;
% $\overline{S/R}$ = Porcentaje sobre lo rotulado promedio.

* Todas las alícuotas fueron tomadas con pipetas volumétricas de 2.0mL para obtener correctamente la cantidad deseada de muestra.

Especificación: La Suspensión oral de Albendazol debe contener no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Albendazol.

La declaración de potencia de la Suspensión oral de Albendazol establece que deben contener no menos del 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Albendazol.

Debido a que los resultados obtenidos para las muestras provenientes de Farmacia N° 1 de la Marca Comercial 1 es de 107.88% este se encuentra dentro del rango establecido, por lo tanto, cumplen con la declaración de potencia, indicándonos que estos medicamentos poseen la cantidad de principio activo declarado por suspensión oral.

Para los resultados obtenidos en las muestras provenientes del Puesto N° 1 de venta de Medicinas del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 1 es de 103.12% este se encuentra dentro del rango establecido, por lo tanto, cumplen con la declaración de potencia, indicándonos que estos medicamentos poseen la cantidad de principio activo declarado por suspensión oral.

5.1.1.4 Volumen Deseable/Entrega

A continuación, se presentan los cálculos para la obtención del volumen promedio y los volúmenes individuales para su comparación con el volumen declarado de esta presentación que rotula 10mL, además se enlistan los resultados obtenidos para las muestras provenientes de farmacias codificados con la letra F y el número 1 que significa marca comercial 1, seguida de su número correlativo (F1₁, F1₂, F1₃, F1₄,...) y de puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador codificados con la letra P y el número 1 que significa marca comercial 1, seguida de su número correlativo (P1₁, P1₂, P1₃, P1₄,...)

Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como F1₁₋₁, F1₁₋₂, P1₁₋₁ y P1₁₋₂; para calcular el volumen final de las muestras (por ejemplo de la muestra F1₁) a partir de cada una de sus dos repeticiones (F1₁₋₁, F1₁₋₂) se saca el promedio de los dos volúmenes individuales y ese es el que se expresa como resultado para cada muestra correspondiente

Tabla N° 27: Resultados de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 1 de 400mg/10mL provenientes de farmacia.

Identificación de la muestra	Volumen de muestra	Volumen de muestra promedio
F1 1-1	9.9 mL	9.8 mL
F1 1-2	9.7 mL	
F1 2-1	10.0 mL	9.9 mL
F1 2-2	9.9 mL	
F1 3-1	9.8 mL	9.6 mL
F1 3-2	9.5 mL	
F1 4-1	9.6 mL	9.5 mL
F1 4-2	9.4 mL	
F1 5-1	10.0 mL	9.9 mL
F1 5-2	9.8 mL	
F1 6-1	9.8 mL	9.7 mL
F1 6-2	9.7 mL	
F1 7-1	9.9 mL	9.9 mL
F1 7-2	9.9 mL	
F1 8-1	10.0 mL	9.9 mL
F1 8-2	9.8 mL	
F1 9-1	10.0 mL	9.9 mL
F1 9-2	9.8 mL	
F1 10-1	9.6 mL	9.5 mL
F1 10-2	9.5 mL	

Calcular el promedio de los volúmenes obtenidos:

$$\text{Volumen promedio} = \frac{\Sigma \text{Volúmenes obtenidos}}{\text{Número de envases analizados}}$$

$$\text{Volumen promedio} = \frac{(9.8 + 9.9 + 9.6 + 9.5 + 9.9 + 9.7 + 9.9 + 9.9 + 9.9 + 9.5)}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = \frac{97.6 \text{ mL}}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = 9.76 \text{ mL} = 9.8 \text{ mL}$$

Para calcular los equivalentes de volumen en porcentaje se debe hacer por la utilización de una regla de tres en la que se toma como 100% el volumen que rotula la presentación.

$$\begin{array}{rcl} 10.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol} & \longrightarrow & 100.0\% \\ X & \longrightarrow & 95.0\% \end{array}$$

$$X = 9.5 \text{ mL de Suspensión de Albendazol para el } 95.0\%$$

$$\begin{array}{rcl} 10.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol} & \longrightarrow & 100.0\% \\ X & \longrightarrow & 110.0\% \end{array}$$

$$X = 11.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol para el } 110.0\%$$

Especificación para envases de dosis única:

- A. El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.

En este caso al analizar los volúmenes de entrega con respecto a la marca comercial 1 provenientes de la farmacia N° 1; debido a que el volumen de entrega promedio es de 9.8 mL lo que resulta que es menor del 100.0% del volumen declarado en la etiqueta que es de 10.0 mL; mientras que todos los volúmenes individuales se encuentran dentro del rango de 95.0%-110.0%, se procede a tomar los volúmenes de 20 frascos más.

Ya que este segundo análisis no se llevó a cabo por falta de muestra, se recomienda hacerlo en próximas investigaciones, por lo que no se puede

establecer si esta prueba cumple o no cumple con las especificaciones establecidas.

En la Tabla N° 28 se muestran los resultados obtenidos para las muestras provenientes del puesto de Mercado seleccionado, los cálculos realizados son los mismos antes descritos.

Tabla N° 28: Resultados de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 1 de 400mg/10mL provenientes de puesto de Mercado.

Identificación de la muestra	Volumen de muestra	Volumen de muestra promedio
P1 ₁₋₁	9.5 mL	9.3 mL
P1 ₁₋₂	9.2 mL	
P1 ₂₋₁	9.7 mL	9.5 mL
P1 ₂₋₂	9.4 mL	
P1 ₃₋₁	10.0 mL	9.8 mL
P1 ₃₋₂	9.6 mL	
P1 ₄₋₁	9.4 mL	9.3 mL
P1 ₄₋₂	9.3 mL	
P1 ₅₋₁	9.9 mL	9.8 mL
P1 ₅₋₂	9.7 mL	
P1 ₆₋₁	9.6 mL	9.4 mL
P1 ₆₋₂	9.3 mL	
P1 ₇₋₁	10.0 mL	9.9 mL
P1 ₇₋₂	9.9 mL	
P1 ₈₋₁	9.3 mL	9.1 mL
P1 ₈₋₂	9.0 mL	
P1 ₉₋₁	10.0 mL	9.9 mL
P1 ₉₋₂	9.8 mL	
P1 ₁₀₋₁	10.0 mL	9.9 mL
P1 ₁₀₋₂	9.9 mL	

Calcular el promedio de los volúmenes obtenidos:

$$\text{Volumen promedio} = \frac{\Sigma \text{Volúmenes obtenidos}}{\text{Número de envases analizados}}$$

$$\text{Volumen promedio} = \frac{(9.3 + 9.5 + 9.8 + 9.3 + 9.8 + 9.4 + 9.9 + 9.1 + 9.9 + 9.9)}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = \frac{95.9 \text{ mL}}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = 9.59\text{mL} = 9.6 \text{ mL}$$

Especificación para envases de dosis única:

- A. El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.

En este caso al analizar los volúmenes de entrega con respecto a la marca comercial 1 provenientes del puesto N° 1 del mercado Central de San Salvador; debido a que el volumen de entrega promedio es de 9.6 mL lo que resulta que es menor del 100.0% del volumen declarado en la etiqueta que es de 10.0mL y 4 volúmenes se salen del rango de 95.0%-110.0%, se tendría que proceder a tomar los volúmenes de 20 frascos más, no se realizó por falta de muestras, por lo que debido a que este segundo análisis no se llevó a cabo se recomienda hacerlo en próximas investigaciones, por lo que no se puede establecer si esta prueba cumple o no cumple con las especificaciones establecidas.

5.1.1.5 Uniformidad de Unidad de Dosificación por Uniformidad de Contenido.

A continuación se presentan ejemplos de los cálculos necesarios para encontrar el Valor de Aceptación con 10 muestras, para el caso de las muestras provenientes de farmacia, tomando como ejemplo la muestra F1₁ y se enlistan los resultados para las muestras provenientes del puesto de mercado. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel.

Tabla N° 29: Resultados de absorbancias para las muestras provenientes de farmacias de la marca comercial 1.

Codificación	Absorbancia de la Muestra
F1 ₁₋₁	0.533
F1 ₁₋₂	0.534
F1 ₂₋₁	0.528
F1 ₂₋₂	0.530
F1 ₃₋₁	0.522
F1 ₃₋₂	0.521
F1 ₄₋₁	0.553
F1 ₄₋₂	0.553
F1 ₅₋₁	0.507
F1 ₅₋₂	0.508
F1 ₆₋₁	0.523
F1 ₆₋₂	0.524
F1 ₇₋₁	0.543
F1 ₇₋₂	0.543
F1 ₈₋₁	0.589
F1 ₈₋₂	0.584
F1 ₉₋₁	0.530
F1 ₉₋₂	0.529
F1 ₁₀₋₁	0.539
F1 ₁₀₋₂	0.536
Absorbancia del estándar	0.553

Muestra F1₁**- Muestra F1₁₋₁**

Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación, que en este caso será para 400mg:

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{0.533 \times 7.92 \mu\text{g/mL}}{0.553}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = 7.63 \mu\text{g/mL} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en peso muestra} = 0.00763 \text{ mg/mL}$$

Cantidad de mg de Albendazol en muestra:

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = [C_{mx}] \times FD_{mx}$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 0.00763 \text{ mg/mL} \times 10,416.6667$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 79.4792 \text{ mg de Albendazol}$$

Si tomamos en cuenta que en la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 2.0mL de muestra equivalentes a 80.0 mg de Albendazol en muestra, para lograr obtener la cantidad de principio activo equivalente al volumen que rotula la presentación de la marca comercial 1 que es de 10.0mL, se realizó lo siguiente:

-Ver Esquema de dilución de Albendazol Suspensión oral para uniformidad de dosificación, Anexo N° 4

79.47916692 mg de Albendazol → 2.0mL de muestra
 X mg de Albendazol → 10.0mL de muestra

X= 397.4mg de Albendazol Suspensión están en 10.0mL de muestra.

Calculando el porcentaje sobre lo rotulado que será equivalente al Xi:

400.0 mg de Albendazol → 100%
 397.3958mg de Albendazol → X

Xi_{F1-1}= 99.35 % sobre lo rotulado de Albendazol Suspensión

- **Muestra F1₁₋₂**

Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación, que en este caso será para 400mg:

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{0.534 \times 7.92 \mu\text{g/mL}}{0.553}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = 7.64 \mu\text{g/mL} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

Concentración de Albendazol en peso muestra = 0.00764 mg/mL

Cantidad de mg de Albendazol en muestra:

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = [C_{mx}] \times \text{FD}_{mx}$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 0.00764 \text{ mg/mL} \times 10,416.6667$$

mg de Albendazol en la muestra = 79.5833 mg de Albendazol

Si tomamos en cuenta que en la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 2.0mL de muestra equivalentes a 80.0 mg

de Albendazol en muestra, para lograr obtener la cantidad de principio activo equivalente al volumen que rotula la presentación de la marca comercial 1 que es de 10.0mL, se realizó lo siguiente:

-Ver Esquema de dilución real de Albendazol Suspensión oral para uniformidad de dosificación, Marca Comercial 1, Anexo N° 4

$$\begin{array}{l} 79.5833 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 2.0\text{mL de muestra} \\ X \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 10.0\text{mL de muestra} \end{array}$$

$X = 397.9\text{mg}$ de Albendazol Suspensión están en 10.0mL de muestra.

Calculando el porcentaje sobre lo rotulado que será equivalente al X_i :

$$\begin{array}{l} 400.0 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 100\% \\ 397.9167 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow X \end{array}$$

$$X_{iF_{1,2}} = 99.48 \% \text{ sobre lo rotulado de Albendazol Suspensión}$$

Para obtener el X_i que se tomara como resultado final se sacara el promedio de los resultados individuales de la siguiente forma:

$$\text{Promedio de } X_{iF_1} = \frac{X_{iF_{1-1}} + X_{iF_{1-2}}}{2} = \frac{99.35\% + 99.47\%}{2}$$

$$\text{Promedio de } X_{iF_1} = 99.41\%$$

Del mismo modo se calcularon los X_i para el resto de las muestras.

Tabla N° 30: Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes de farmacia con presentación de 400mg/10mL.

Codificación	Absorbancia de Muestra	mg de albendazol para 400mg	X_i	X_i promedio
F ₁₋₁	0.533	397.3958	99.35 %	99.41%
F ₁₋₂	0.534	397.9167	99.48 %	
F ₂₋₁	0.528	393.8517	98.46 %	98.65%
F ₂₋₂	0.530	395.3436	98.84 %	

Tabla N° 30 (Continuación)

Codificación	Absorbancia de Muestra	mg de albendazol para 400mg	Xi	Xi promedio
F1 ₃₋₁	0.522	389.3761	97.34 %	97.25%
F1 ₃₋₂	0.521	388.6302	97.16 %	
F1 ₄₋₁	0.553	412.5000	103.12 %	103.12%
F1 ₄₋₂	0.553	412.5000	103.12 %	
F1 ₅₋₁	0.507	378.1872	94.55 %	94.64%
F1 ₅₋₂	0.508	378.9331	94.73 %	
F1 ₆₋₁	0.523	390.1221	97.53 %	97.62%
F1 ₆₋₂	0.524	390.8679	97.72 %	
F1 ₇₋₁	0.543	405.0407	101.26 %	101.26%
F1 ₇₋₂	0.543	405.0407	101.26 %	
F1 ₈₋₁	0.589	439.3535	109.84 %	109.37%
F1 ₈₋₂	0.584	435.6239	108.91 %	
F1 ₉₋₁	0.530	395.3436	98.84 %	98.74%
F1 ₉₋₂	0.529	394.5976	98.65 %	
F1 ₁₀₋₁	0.539	402.0569	100.51 %	100.23%
F1 ₁₀₋₂	0.536	399.8192	99.95 %	

Tabla N° 31: Datos para la obtención del valor de aceptación.

Codificación	Xi promedio (%)	$ X_{i \text{ promedio}} - \bar{X} $	$ X_{i \text{ promedio}} - \bar{X} ^2$
F1 ₁	99.41	0.62	0.3844
F1 ₂	98.65	1.38	1.9044
F1 ₃	97.25	2.78	7.7284
F1 ₄	103.12	3.09	9.5481
F1 ₅	94.64	5.39	29.0521
F1 ₆	97.62	2.41	5.8081
F1 ₇	101.26	1.23	1.5129
F1 ₈	109.37	9.34	87.2356
F1 ₉	98.74	1.29	1.6641
F1 ₁₀	100.23	0.2	0.04
n= 10	$\bar{X} = 100.03$	$\Sigma = 27.73$	$\Sigma = 144.8781$

Calculo de la desviación estándar (S) haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Sustituyendo los valores obtenidos en la tabla anterior:

$$S = \sqrt{\frac{144.8781}{9}} = 4.0122$$

Cálculo del valor de aceptación (AV):

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dado que en este caso $\bar{X} = 100.03\%$, se utilizó el subcaso a)

$$98.5\% \leq 100.03\% \leq 101.5\%$$

$$M = \bar{X}, k = 2.4$$

$$AV = kS$$

Sustituyendo en la fórmula de AV:

$$AV = 2.4 * 4.0122 = 9.63\%$$

Tabla N° 32: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes de farmacia de la Marca Comercial 1.

Codificación	$X_{i \text{ promedio}} (\%)$	$ X_{i \text{ promedio}} - \bar{X} $	$ X_{i \text{ promedio}} - \bar{X} ^2$
F1 ₁	99.41	0.62	0.3844
F1 ₂	98.65	1.38	1.9044
F1 ₃	97.25	2.78	7.7284
F1 ₄	103.12	3.09	9.5481
F1 ₅	94.64	5.39	29.0521
F1 ₆	97.62	2.41	5.8081
F1 ₇	101.26	1.23	1.5129
F1 ₈	109.37	9.34	87.2356
F1 ₉	98.74	1.29	1.6641
F1 ₁₀	100.23	0.2	0.04
n= 10	$\bar{X} = 100.03$	$\Sigma = 27.73$	$\Sigma = 144.8781$
Valor de Aceptación			
Dado que en este caso $\bar{X} = 100.03\%$, se utilizó el sub-caso a): AV= kS y S= 4.0122 AV= 9.63 %			

Especificación:

- Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$
- No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$

- Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individual es $< (1-L_2 \cdot 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1+L_2 \cdot 0.01)M$
Dónde: $L_1=15\%$ $L_2= 25\%$.

Dado que el valor de aceptación (AV) de la Marca Comercial 1 de Albendazol suspensión oral, proveniente de la Farmacia N° 1 presenta un valor de AV de 9.63% y ya que es menor que $L_1\%(15\%)$ (Ver tabla N° 32), se puede decir que estas cumplen con Uniformidad de unidades de dosificación por uniformidad de contenido. Por lo tanto, poseen una cantidad de principio activo distribuido uniformemente en el lote.

Muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 1.

Tabla N° 33: Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador con presentación de 400mg/10mL.

Codificación	Absorbancia de Muestra	mg de albendazol para 400mg	Xi	Xi promedio
P1 1-1	0.556	414.7378	103.68%	105.08%
P1 1-2	0.571	425.9268	106.48%	
P1 2-1	0.588	438.6076	109.65%	108.90%
P1 2-2	0.580	432.6401	108.16%	
P1 3-1	0.550	410.2622	102.56%	102.29%
P1 3-2	0.547	408.0244	102.01%	
P1 4-1	0.547	408.0244	102.01%	103.22%
P1 4-2	0.560	417.7215	104.43%	
P1 5-1	0.524	390.8679	97.72%	100.70%
P1 5-2	0.556	414.7378	103.68%	
P1 6-1	0.539	402.0569	100.51%	100.61%
P1 6-2	0.540	402.8029	100.70%	
P1 7-1	0.552	411.7541	102.94%	103.03%
P1 7-2	0.553	412.5000	103.12%	
P1 8-1	0.519	387.1383	96.78%	96.88%
P1 8-2	0.520	387.8843	96.97%	

Tabla N° 33 (Continuación)

Codificación	Absorbancia de Muestra	mg de albendazol para 400mg	Xi	Xi promedio
P1 ₉₋₁	0.531	396.0895	99.02%	99.12%
P1 ₉₋₂	0.532	396.8354	99.21%	
P1 ₁₀₋₁	0.533	397.5814	99.39%	99.30%
P1 ₁₀₋₂	0.532	396.8354	99.21%	

Tabla N° 34: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 1.

Codificación	X _i promedio (%)	$ X_{i\text{ promedio}} - \bar{X} $	$ X_{i\text{ promedio}} - \bar{X} ^2$
P1 ₁	105.08	3.17	10.0489
P1 ₂	108.90	6.99	48.8601
P1 ₃	102.29	0.38	0.1444
P1 ₄	103.22	1.31	1.7161
P1 ₅	100.70	1.21	1.4641
P1 ₆	100.61	1.3	1.6900
P1 ₇	103.03	1.12	1.2544
P1 ₈	96.88	5.03	25.3009
P1 ₉	99.12	2.79	7.7841
P1 ₁₀	99.30	2.61	6.8121
n= 10	$\bar{X} = 101.91$	$\Sigma = 25.91$	$\Sigma = 105.0751$
Valor de Aceptación			
Dado que en este caso $\bar{X} = 101.91\%$, se utilizó el sub-caso c): $AV = \bar{X} - 101.5 + kS$ S= 3.4169			
AV= 8.61 %			

Dado que el valor de aceptación (AV) de la Marca Comercial 1 de Albendazol suspensión oral, proveniente del puesto N° 1 de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador presenta un valor de AV de 8.61% y ya que es menor que L₁%(15%) (Ver tabla N° 34), se puede decir que estas cumplen con Uniformidad de unidades de dosificación por uniformidad de contenido. Por lo tanto, poseen una cantidad de principio activo distribuido uniformemente en el lote.

5.1.1.6 Apariencia.

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para la Marca Comercial 1 de Suspensión de Albendazol que rotula 400mg/10mL.

Tabla N° 35: Resultados de Apariencia Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 1.

Identificación de la muestra	Parámetros	Descripción	Numero de frascos
Muestras F1	Color, olor y sabor.	Suspensión viscosa de color blanco de olor a champan y sabor a champan.	10
	Homogeneidad	Partículas suspendidas homogéneamente, sin presencia de grumos o flóculos.	
	Sedimentación	Con sedimentación a largo plazo.	
Muestras P1	Color, olor y sabor.	Suspensión viscosa de color blanco de olor a champan y sabor a champan.	10
	Homogeneidad	Partículas suspendidas homogéneamente, sin presencia de grumos o flóculos.	
	Sedimentación	Con sedimentación a largo plazo.	

Especificación:

Las partículas suspendidas deben estar homogéneamente distribuidas en el seno del líquido y no debe observarse grumos, flóculos o sedimentación instantánea, además debe poseer las características organolépticas según especificaciones del fabricante.

- Características organolépticas.

Debido a que esta presentación según lo especificado por el fabricante debía presentar olor a champán y sabor a champán, y ya que las muestras analizadas en su totalidad presentan dichas características se puede concluir que cumplen con el criterio de aceptación para las características organolépticas.

- Homogeneidad. Debido a que en las muestras analizadas en su totalidad presentan Partículas suspendidas homogéneamente, sin presencia de grumos o flóculos, se puede concluir que cumplen con el criterio de aceptación para Homogeneidad.

- Sedimentación. Debido a que el proceso de sedimentación que lleva a cabo esta Marca Comercial no es instantáneo, se puede concluir que cumple con el criterio de aceptación para sedimentación.

Según estos resultados, las muestras de la Marca Comercial 1 tanto las provenientes de farmacia como las del puesto de venta de medicinas del mercado Central cumplen con los criterios de homogeneidad, características organolépticas y sedimentación, se puede concluir que cumplen con el parámetro físico de Apariencia.

5.1.1.7 Color.

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Color para la Marca Comercial 1 de Suspensión de Albendazol que rotula 400mg/10mL.

Tabla N° 36: Resultados de Color en Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 1.

Identificación de la muestra	Parámetros	Descripción	Numero de frascos
Muestras F1	Color	Suspensión de color blanco.	10
	Homogeneidad	Color homogéneamente distribuido en toda la suspensión.	
Muestras P1	Color	Suspensión de color blanco.	10
	Homogeneidad	Color homogéneamente distribuido en toda la suspensión.	

Especificación:

El color debe de estar homogéneamente distribuido en toda la suspensión, sin mostrar variaciones en el tono de color.

Dado que todas las muestras analizadas tanto las provenientes de farmacia como las de puesto de venta en el mercado presentaron un color blanco homogéneamente distribuido en toda la suspensión, se puede concluir que cumplen con el parámetro físico de Color.

5.1.1.8 Dispersabilidad.

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Dispersabilidad para la Marca Comercial 1 de Suspensión de Albendazol que rotula 400mg/10mL.

Tabla N° 37: Resultados de Dispersabilidad en Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 1.

Identificación de la muestra	Parámetros	Descripción	Numero de frascos
Muestras F1	Dispersabilidad	Dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación, aproximadamente en un tiempo menor a 1 minuto para su dispersión total.	10
Muestras P1	Dispersabilidad	Dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación, aproximadamente en un tiempo menor a 1 minuto para su dispersión total.	10

Especificación:

Debe observarse una dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación.

Dado que todas las muestras analizadas tanto las provenientes de farmacia como las de puesto de venta en el mercado presentaron una dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación, aproximadamente en un tiempo menor a 1 minuto para su dispersión total, se puede concluir que cumplen con el parámetro físico de Dispersabilidad.

A continuación se presentan los informes de análisis respectivos para las Muestra comercial 1, provenientes de farmacia y puesto de venta de medicinas para el Laboratorio Fabricante "A", sobre los resultados obtenidos en el Estudio de la Calidad Físicoquímica de un Medicamento Antiparasitario Comercializado en el mercado Central de San Salvador y sus alrededores.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Tabla N° 38: Informe de Análisis de resultados muestras provenientes de Farmacia para la Marca Comercial 1 (F1).

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (F1)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 10 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L.31E	Laboratorio "A"	01/13	01/16
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 10 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color blanco. Olor a Champan, contenida en un frasco plástico color blanco, con tapón plástico de presión color blanco, etiqueta color blanco y amarillo, con letras de color azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- pH	Entre 4.5 y 5.5	5.49	
- mg de Albendazol por suspensión oral de 10mL	No menos de 360 mg y no más de 440 mg por 10mL de suspensión oral	431.52 mg/10 mL	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Albendazol	107.88%	
Pruebas farmacopéicas adicionales. -Uniformidad de Unidad de Dosis Uniformidad de contenido (USP 30 ⁽²¹⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L ₁ %(15.0%)	AV= 9.63%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²¹⁾ , establece que para la valoración y uniformidad de unidad de dosificación de Albendazol suspensión se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se acepta el lote L.31E debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
23/07/2013			
Fecha de Emisión			
18/08/2013			
Analista: Victoria Judith Cea Palacios		Reviso: Licda. Zenia Ivonne Arévalo	

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

Tabla N° 38(Continuación)

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (F1)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 10 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L.31E	Laboratorio "A"	01/13	01/16
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 10 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color blanco. Olor a Champan, contenida en un frasco plástico color blanco, con tapón plástico de presión color blanco, etiqueta color blanco y amarillo, con letras de color azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
-Volumen de Entrega	Para contenedores de dosis única: El volumen promedio de 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.	V ₁ =9.8; V ₆ =9.7 V ₂ =9.9; V ₇ =9.9 V ₃ =9.6; V ₈ =9.9 V ₄ =9.5; V ₉ =9.9 V ₅ =9.9; V ₁₀ =9.5 Vol=9.8	
Pruebas adicionales no farmacopéicas.			
- Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dispersabilidad	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: En el parámetro de volumen de entrega se realizó el análisis solo con 10 frascos, estos volúmenes no cumplen, por lo que se debe de realizar un análisis tomando 20 volúmenes más para poder concluir si esta prueba cumple o no cumple con dicho parámetro. Se acepta el lote L.31E debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica		
23/07/2013			
Fecha de Emisión			
18/08/2013			
Analista: Victoria Judith Cea Palacios Revisó: Licda. Zenia Ivonne Arévalo			

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Tabla N° 39: Informe de Análisis de resultados muestras provenientes del Puesto de ventas de Medicinas en el Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 1 (P1).

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (P1)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 10 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L.31E	Laboratorio "A"	04/13	04/16
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 10 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color blanco. Olor a Champan, contenida en un frasco plástico color blanco, con tapón plástico de presión color blanco, etiqueta color blanco y amarillo, con letras de color azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Conforme	
- pH	Entre 4.5 y 5.5	5.54	
- mg de Albendazol por suspensión oral de 10mL	No menos de 360 mg y no más de 440 mg por 10mL de suspensión oral	412.48 mg/10 mL	
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Albendazol	103.12%	
Pruebas farmacopéicas adicionales. - Uniformidad de Unidad de Dosis Uniformidad de contenido (USP 30 ⁽²¹⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L ₁ %(15.0%)	AV= 8.61%	
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²¹⁾ , establece que para la valoración y uniformidad de unidad de dosificación de Albendazol suspensión se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible. Se acepta el lote L.31E debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
23/07/2013			
Fecha de Emisión			
18/08/2013			
Analista: Victoria Judith Cea Palacios Revisó: Licda. Zenia Ivonne Arévalo			

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

Tabla N° 39 (Continuación)

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (P1)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 10 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L.31E	Laboratorio "A"	04/13	04/16
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 10 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color blanco. Olor a Champan, contenida en un frasco plástico color blanco, con tapón plástico de presión color blanco, etiqueta color blanco y amarillo, con letras de color azul.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
-Volumen de Entrega	Para contenedores de dosis única: El volumen promedio de 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.	V ₁ =9.3; V ₆ =9.4 V ₂ =9.5; V ₇ =9.9 V ₃ =9.8; V ₈ =9.1 V ₄ =9.3; V ₉ =9.9 V ₅ =9.8; V ₁₀ =9.9 Vol=9.6	
Pruebas adicionales no farmacopéicas. - Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dispersabilidad	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: En el parámetro de volumen de entrega se realizó el análisis solo con 10 frascos, estos volúmenes no cumplen, por lo que se debe de realizar un análisis tomando 20 volúmenes más para poder concluir si esta prueba cumple o no cumple con dicho parámetro.. Se acepta el lote L.31E debido a que cumple con las pruebas más importantes de calidad fisicoquímica.		
23/07/2013			
Fecha de Emisión			
18/08/2013			
Analista: Victoria Judith Cea Palacios Reviso: Licda. Zenia Ivonne Arévalo			

5.1.2 Marca Comercial 2: Suspensión oral de Albendazol 400mg / 20mL en Farmacia N° 2 y Puesto de venta de medicinas N° 2.

5.1.2.1 Identificación.

Preparación del Estándar de Albendazol: 8.0 µg/mL

Pureza del Albendazol estándar: 99.04%

Cantidad de estándar a pesar: 10.0mg=0.01g de estándar de Albendazol al 100%.

Compensación del estándar:

99.0400 g de Albendazol puro	→	100.0 g de estándar de trabajo
0.0100g de Albendazol puro	→	X

X= 0.0101 g de estándar de trabajo al 99.04% de pureza

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.0101 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 0.0101 g).Esquema de Dilución real estándar de Albendazol: Ver Anexo N° 4.

En la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 5.0 mL de muestra equivalentes a 100.0 mg Albendazol en muestra y esto se determinó mediante el Esquema de Dilución para la muestra de Albendazol Suspensión oral de la Marca comercial 2 (Ver Anexo N° 4) para obtener una concentración de 8.0 µg/mL.

Con las soluciones ya preparadas se procedió a la toma de los espectros de absorción en un Espectrofotómetro Ultravioleta Visible, en un rango de 250nm a 350nm presentando una longitud de máxima absorción a 309nm.

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

En el Anexo N° 19, en las Figuras N° 21 y N° 22 se observa que los espectros de cada una de las muestras de Albendazol suspensión oral para la Marca Comercial 2 coinciden con el espectro del estándar de trabajo utilizado; presentando un máximo de absorción a 309 nm aproximadamente como se indica en la referencia bibliográfica utilizada^(21,11), por lo tanto, se puede concluir que el principio activo presente en las muestras F2₁ y P2₁ corresponden al Albendazol y de esta manera se puede decir que cumplen con este parámetro. (Ver Anexo N° 19, para los espectros individuales de cada una de las muestras).

5.1.2.2 pH.

En la Tabla N° 40 se observan los datos de pH obtenidos por medio del pHmetro tanto para las muestras provenientes de la farmacia como para las provenientes del puesto de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador.

Para la toma de cada pH se utilizaron dos frascos de muestras para poder obtener un volumen óptimo para la toma del mismo, esto se hizo para ambos establecimientos.

Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como F2₁₋₁, F2₁₋₂, P2₁₋₁ y P2₁₋₂; para calcular el promedio final de pH de las muestras (por ejemplo de la muestra P2₁) se hizo a partir de cada una de sus dos repeticiones individuales (P2₁₋₁, P2₁₋₂).

Tabla N° 40: Tabla de Recolección de valores de pH para Marca Comercial 2 de Albendazol Suspensión Oral.

Identificación de la muestra	Temperatura	pH	$\overline{\text{pH}}$
P2 ₁₋₁	25.0°C	4.96	4.93
P2 ₁₋₂	25.0°C	4.90	
F2 ₁₋₁	25.0°C	5.08	5.09
F2 ₁₋₂	25.0°C	5.10	

Dónde:

$\overline{\text{pH}}$: Es el promedio final de los pH tomados por duplicado.

Especificación: El pH de la muestra debe encontrarse en un rango entre 4.5 y 5.5.

En esta prueba se observa para las muestras provenientes de Puestos de venta de medicinas, debido a que presentan un pH de 4.93 y ya que este se encuentra dentro de las especificaciones establecidas para el cumplimiento de esta prueba, por lo tanto, se puede concluir que la suspensión oral de Albendazol de la Marca Comercial 2, provenientes del Puesto de venta de medicinas del Mercado Central de San Salvador cumple con este parámetro.

En el caso de las muestras provenientes de Farmacia para la Marca Comercial 2, debido a que presentan un pH de 5.09 y ya que este se encuentra dentro las especificaciones establecidas para el cumplimiento de esta prueba, por lo tanto, se puede concluir que la suspensión oral de Albendazol provenientes de la Farmacia ubicada dos cuadras a la redonda del Mercado Central de San Salvador cumple con este parámetro.

5.1.2.3 Ensayo

A continuación, se presentan los cálculos de compensación del estándar empleado y un ejemplo del cálculo realizado para calcular la cantidad de

Albendazol presentes en la muestra $F2_1$, además se enlistan los resultados obtenidos para las muestras provenientes de farmacia de la marca comercial 2 codificado como F2 y de puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador como P2.

Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como $F2_{1-1}$, $F2_{1-2}$, $P2_{1-1}$ y $P2_{1-2}$; para calcular el porcentaje sobre lo rotulado final de las muestras (por ejemplo de la muestra $F2_1$) a partir de cada una de sus dos repeticiones ($F2_{1-1}$, $F2_{1-2}$) se calcularon los porcentajes sobre lo rotulado individuales de las dos repeticiones y luego se promedió el porcentaje sobre lo rotulado de ambas.

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

- Preparación del Estándar de Albendazol (8.0 $\mu\text{g/mL}$):

Pureza Real del estándar de Albendazol: 99.04%

Cantidad de estándar a pesar: 10.0mg=0.01g de estándar de Albendazol al 100%.

Compensación del estándar:

$$\begin{array}{l} 99.0400 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow 100.0 \text{ g de estándar de trabajo} \\ 0.0100 \text{ g de Albendazol puro} \longrightarrow X \end{array}$$

$$X = 0.0101 \text{ g real a pesar de estándar de trabajo al } 99.04\% \text{ de pureza}$$

Debido a que la cantidad real pesada de estándar, en la práctica fue de exactamente 0.0101 g, no es necesario calcular la cantidad real de estándar puro pesado (dicho cálculo se realiza cuando la cantidad de estándar pesado es diferente a 0.0101 g). Esquema de Dilución real del estándar de Albendazol: Ver Anexo N° 4.

Tabla N° 41: Resultados de lectura de Absorbancia Soluciones estándar y muestras de Albendazol Suspensión para la Marca Comercial 2 de 400mg/20mL.

Identificación de la muestra	Absorbancia Estándar	Concentración Real del estándar	Absorbancia muestra
F2 ₁₋₁	0.577	8.0 µg/mL	0.550
F2 ₁₋₂			0.556
P2 ₁₋₁			0.528
P2 ₁₋₂			0.520

Muestra F2₁

En la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 5.0mL de muestra equivalentes a 100.0 mg Albendazol en muestra y esto se determinó mediante el Esquema de Dilución real para la muestra de Albendazol Suspensión oral de la Marca comercial 2 (Ver Anexo N° 4) para obtener una concentración de 8.0 µg/ml.

- El Factor de dilución para todas las muestras es de: 12,500

Lo mismo se aplica, en el resto de muestras, donde cada una de las cantidades de muestras fueron medidas.

- Muestra F2₁₋₁

Concentración de Albendazol en peso muestra:

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{0.550 \times 8.0 \mu\text{g/mL}}{0.577}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = 7.6256\mu\text{g/mL} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000\mu\text{g}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en peso muestra} = 0.007626\text{mg/mL}$$

Cantidad de mg de Albendazol en muestra:

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = [C_{\text{mx}}] \times \text{FD}_{\text{mx}}$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 0.007626\text{mg/mL} \times 12,500$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 95.32\text{mg de Albendazol}$$

Si tomamos en cuenta que en la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 5.0mL de muestra equivalentes a 100.0 mg de Albendazol en muestra, para lograr obtener la cantidad de principio activo equivalente al volumen que rotula la presentación de la marca comercial 1 que es de 20.0mL, se realizó lo siguiente:

-Ver Esquema de dilución de Albendazol Suspensión oral para la Marca Comercial 2, Anexo N° 4

$$\begin{array}{l} 95.32 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 5.0\text{mL de muestra} \\ X \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 20.0\text{mL de muestra} \end{array}$$

X= 381.28 mg de Albendazol Suspensión están en 20.0mL de muestra.

Calculando el porcentaje sobre lo rotulado:

$$\begin{array}{l} 400.0 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 100\% \\ 381.28 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow X \end{array}$$

$$\text{X} = 95.32\% \text{ sobre lo rotulado de Albendazol Suspensión}$$

- **Muestra F2₁₋₂**

Los cálculos para la determinación del porcentaje sobre lo rotulado de esta muestra se realizan del mismo modo que la muestra F2₁₋₁.

% Sobre lo rotulado de Albendazol suspensión oral en muestra F2₁₋₁ = 96.36%

Calculando el Porcentaje Sobre lo Rotulado promedio de las Muestra F2₁₋₁ y Muestra F2₁₋₂ para obtener el Porcentaje Sobre lo Rotulado de la Muestra F2₁:

$$\text{Porcentaje sobre lo rotulado de muestra F2}_1 = \frac{95.32\% + 96.36\%}{2}$$

Porcentaje sobre rotulado muestra F2₁ = 95.84%

Tabla N° 42: Resultados Porcentaje Sobre lo Rotulado de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 2 de 400mg/20mL.

Identificación de la muestra	Abs. Mx.	mg de Albendazol en alícuota tomada	mg de Albendazol para 400mg=20.0ml	%S/R	% $\overline{S/R}$
F2 ₁₋₁	0.550	95.32	381.28	95.32	95.84
F2 ₁₋₂	0.556	96.36	385.44	96.36	
P2 ₁₋₁	0.528	91.51	366.04	91.51	90.81
P2 ₁₋₂	0.520	90.12	360.48	90.12	

Dónde:

Abs mx= Absorbancia de la muestra; %S/R= Porcentaje sobre lo rotulado; $\overline{\%S/R}$ = Porcentaje sobre lo rotulado promedio.

* Todas las alícuotas fueron tomadas con pipetas volumétricas de 5.0ml para obtener correctamente la cantidad deseada de muestra.

Especificación: La Suspensión oral de Albendazol debe contener no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Albendazol.

La declaración de potencia de la Suspensión oral de Albendazol establece que deben contener no menos del 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Albendazol. Debido a que los resultados obtenidos para las

muestras provenientes de Farmacia N° 2 de la Marca Comercial 2 es de 95.84% este se encuentra dentro del rango establecido, por lo tanto, cumplen con la declaración de potencia, indicándonos que estos medicamentos poseen la cantidad de principio activo declarado por suspensión oral.

Para los resultados obtenidos en las muestras provenientes del Puesto N° 2 de venta de Medicinas del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 2 es de 90.81% este se encuentra dentro del rango establecido, por lo tanto, cumplen con la declaración de potencia, indicándonos que estos medicamentos poseen la cantidad de principio activo declarado por suspensión oral.

5.1.2.4 Volumen Deseable/Entrega

A continuación, se presentan los cálculos para la obtención del volumen promedio y los volúmenes individuales para su comparación con el volumen declarado de esta presentación que rotula 20mL, además se enlistan los resultados obtenidos para las muestras provenientes de farmacias codificados con la letra F y el número 2 que significa marca comercial 2, seguida de su número correlativo (F₂₁, F₂₂, F₂₃, F₂₄,...) y de puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador codificados con la letra P y el número 2 que significa marca comercial 2, seguida de su número correlativo (P₂₁, P₂₂, P₂₃, P₂₄.)

Las muestras fueron analizadas por duplicado, designando cada repetición como F₂₁₋₁, F₂₁₋₂, P₂₁₋₁ y P₂₁₋₂; para calcular el volumen final de las muestras (por ejemplo de la muestra F₂₁) a partir de cada una de sus dos repeticiones (F₂₁₋₁, F₂₁₋₂) se saca el promedio de los dos volúmenes individuales y ese es el que se expresa como resultado para cada muestra correspondiente.

Tabla N° 43: Recolección de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 2 de 400mg/20mL provenientes de farmacia.

Identificación de la muestra	Volumen de muestra	Volumen de muestra promedio
F2 ₁₋₁	19.6 mL	19.7 mL
F2 ₁₋₂	19.8 mL	
F2 ₂₋₁	18.9 mL	19.0 mL
F2 ₂₋₂	19.1 mL	
F2 ₃₋₁	19.6 mL	19.5 mL
F2 ₃₋₂	19.4 mL	
F2 ₄₋₁	19.5 mL	19.4 mL
F2 ₄₋₂	19.3 mL	
F2 ₅₋₁	20.0 mL	20.0 mL
F2 ₅₋₂	20.0 mL	
F2 ₆₋₁	20.5 mL	20.4 mL
F2 ₆₋₂	20.3 mL	
F2 ₇₋₁	19.5 mL	19.5 mL
F2 ₇₋₂	19.5 mL	
F2 ₈₋₁	20.4mL	20.3mL
F2 ₈₋₂	20.2mL	
F2 ₉₋₁	20.5mL	20.5mL
F2 ₉₋₂	20.5mL	
F2 ₁₀₋₁	19.8mL	19.8mL
F2 ₁₀₋₂	19.8mL	

Calcular el promedio de los volúmenes obtenidos:

$$\text{Volumen promedio} = \frac{\Sigma \text{Volúmenes obtenidos}}{\text{Número de envases analizados}}$$

$$= \frac{\text{Volumen promedio} \quad (19.7 + 19.0 + 19.5 + 19.4 + 20.0 + 20.4 + 19.5 + 20.3 + 20.5 + 19.8)}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = \frac{198.1 \text{ mL}}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = 19.8 \text{ mL}$$

Para saber cuáles son los equivalentes en volumen a los límites de 95.0% y 110.0% se debe hacer por la utilización de una regla de tres en la que se toma como 100% el volumen que rotula la presentación.

$$\begin{array}{rcl} 20.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol} & \longrightarrow & 100.0\% \\ X & \longrightarrow & 95.0\% \end{array}$$

$$X = 19.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol para el } 95.0\%$$

$$\begin{array}{rcl} 20.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol} & \longrightarrow & 100.0\% \\ X & \longrightarrow & 110.0\% \end{array}$$

$$X = 22.0 \text{ mL de Suspensión de Albendazol para el } 110.0\%$$

Especificación para envases de dosis única:

- A. El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.

En este caso al analizar los volúmenes de entrega con respecto a la marca comercial 2 provenientes de la farmacia; debido a que el volumen de entrega promedio es de 19.8 mL lo que resulta que es menor del 100.0%, mientras que todos los volúmenes individuales se encuentran dentro del rango de 95.0%-110.0%, por lo que se recomienda proceder a tomar el volumen de 20 frascos.

Ya que este segundo análisis no se llevó a cabo por falta de muestras se recomienda hacerlo en próximas investigaciones, por lo que no se puede

establecer si esta prueba cumple o no cumple con las especificaciones establecidas.

En la Tabla N° 44 se muestran los resultados obtenidos para las muestras provenientes del puesto de Mercado seleccionado, los cálculos realizados son los mismos antes descritos.

Tabla N° 44: Recolección de volúmenes de muestras de Albendazol Suspensión oral, Marca Comercial 2 de 400mg/20mL provenientes de puesto de Mercado.

Identificación de la muestra	Volumen de muestra	Volumen de muestra promedio
P2 ₁₋₁	19.5 mL	19.4 mL
P2 ₁₋₂	19.3 mL	
P2 ₂₋₁	20.0 mL	19.9 mL
P2 ₂₋₂	19.8 mL	
P2 ₃₋₁	18.5 mL	18.5 mL
P2 ₃₋₂	18.5 mL	
P2 ₄₋₁	19.3 mL	19.3 mL
P2 ₄₋₂	19.3 mL	
P2 ₅₋₁	21.0 mL	20.9 mL
P2 ₅₋₂	20.8 mL	
P2 ₆₋₁	20.5 mL	20.4 mL
P2 ₆₋₂	20.3 mL	
P2 ₇₋₁	19.5 mL	19.5 mL
P2 ₇₋₂	19.5 mL	
P2 ₈₋₁	18.2 mL	18.1 mL
P2 ₈₋₂	18.0 mL	
P2 ₉₋₁	19.7 mL	19.7 mL
P2 ₉₋₂	19.7 mL	
P2 ₁₀₋₁	18.3 mL	18.4 mL
P2 ₁₀₋₂	18.5 mL	

Calcular el promedio de los volúmenes obtenidos:

$$\text{Volumen promedio} = \frac{\Sigma \text{Volúmenes obtenidos}}{\text{Número de envases analizados}}$$

$$\begin{aligned} &\text{Volumen promedio} \\ &= \frac{(19.4 + 19.9 + 18.5 + 19.3 + 20.9 + 20.4 + 19.5 + 18.1 + 19.7 + 18.4)}{10} \end{aligned}$$

$$\text{Volumen promedio} = \frac{194.1 \text{ mL}}{10}$$

$$\text{Volumen promedio} = 19.4 \text{ mL}$$

En este caso al analizar los volúmenes de entrega con respecto a la marca comercial 2 provenientes del puesto de mercado; debido a que el volumen de entrega promedio es de 19.4 mL lo que resulta que es menor del 100.0% y 3 volúmenes se salen del rango de 95.0%-110.0%, se debe proceder a tomar los volúmenes de 20 frascos más, por lo que debido a que este segundo análisis no se llevó a cabo por falta de muestras, se recomienda hacerlo en próximas investigaciones, por lo que no se puede establecer si esta prueba cumple o no cumple con las especificaciones establecidas.

5.1.2.5 Uniformidad de Unidad de Dosificación.

A continuación se presentan ejemplos de los cálculos necesarios para encontrar el Valor de Aceptación con 10 muestras, para el caso de las muestras provenientes de farmacia, tomando como ejemplo la muestra F2₁ y se enlistan los resultados para las muestras provenientes del puesto de mercado. Los cálculos fueron realizados utilizando hojas de cálculo de Microsoft Excel.

Tabla N° 45: Recolección de absorbancias para las muestras provenientes de farmacias de la Marca Comercial 2.

Codificación	Absorbancia de la Muestra
F2 ₁₋₁	0.548
F2 ₁₋₂	0.552
F2 ₂₋₁	0.571
F2 ₂₋₂	0.560
F2 ₃₋₁	0.694
F2 ₃₋₂	0.621
F2 ₄₋₁	0.573
F2 ₄₋₂	0.577
F2 ₅₋₁	0.553
F2 ₅₋₂	0.548
F2 ₆₋₁	0.548
F2 ₆₋₂	0.545
F2 ₇₋₁	0.546
F2 ₇₋₂	0.557
F2 ₈₋₁	0.582
F2 ₈₋₂	0.579
F2 ₉₋₁	0.549
F2 ₉₋₂	0.551
F2 ₁₀₋₁	0.579
F2 ₁₀₋₂	0.575
Absorbancia del estándar	0.577

Muestra F2₁

- Muestra F2₁₋₁

Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación, que en este caso será para 400mg:

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{0.548 \times 8.0 \mu\text{g/mL}}{0.577}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = 7.60\mu\text{g/mL} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000\mu\text{g}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en peso muestra} = 0.007597 \text{ mg/mL}$$

Cantidad de mg de Albendazol en muestra:

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = [C_{\text{mx}}] \times \text{FD}_{\text{mx}}$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 0.007597 \text{ mg/mL} \times 12,500$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 94.9740 \text{ mg de Albendazol}$$

Si tomamos en cuenta que en la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 5.0mL de muestra equivalentes a 100.0 mg de Albendazol en muestra, para lograr obtener la cantidad de principio activo equivalente al volumen que rotula la presentación de la marca comercial 2 que es de 20.0mL, se realizó lo siguiente:

-Ver Esquema de dilución de Albendazol Suspensión oral para uniformidad de dosificación de la Marca Comercial 2, Anexo N° 4

$$\begin{array}{l} 94.9740 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 5.0\text{mL de muestra} \\ X \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 20.0\text{mL de muestra} \end{array}$$

X= 379.8960 mg de Albendazol Suspensión están en 20.0mL de muestra.

Calculando el porcentaje sobre lo rotulado que será equivalente al Xi:

$$\begin{array}{l} 400.0 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 100\% \\ 379.8960 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow X \end{array}$$

$$\mathbf{Xi_{F21-1}} = 94.97 \% \text{ sobre lo rotulado de Albendazol Suspensión}$$

- **Muestra F2₁₋₂**

Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación, que en este caso será para 400mg:

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{A_{mx} \cdot [C_{st}]}{A_{st}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = \frac{0.552 \times 8.0 \mu\text{g/mL}}{0.577}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en muestra} = 7.653 \mu\text{g/mL} \times \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}}$$

$$\text{Concentración de Albendazol en peso muestra} = 0.00765 \text{ mg/mL}$$

Cantidad de mg de Albendazol en muestra:

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = [C_{mx}] \times \text{FD}_{mx}$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 0.00765 \text{ mg/mL} \times 12,500$$

$$\text{mg de Albendazol en la muestra} = 95.6672 \text{ mg de Albendazol}$$

Si tomamos en cuenta que en la preparación de la muestra, se realizó por medio de la toma de una alícuota de 5.0mL de muestra equivalentes a 100.0 mg de Albendazol en muestra, para lograr obtener la cantidad de principio activo equivalente al volumen que rotula la presentación de la marca comercial 2 que es de 20.0mL, se realizó lo siguiente:

-Ver Esquema de dilución de Albendazol Suspensión oral para uniformidad de dosificación de la Marca Comercial 2, Anexo N° 4

$$\begin{array}{l} 95.6672 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 5.0\text{mL de muestra} \\ X \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 20.0\text{mL de muestra} \end{array}$$

X= 382.6688 mg de Albendazol Suspensión están en 20.0mL de muestra.

Calculando el porcentaje sobre lo rotulado que será equivalente al X_i :

$$\begin{array}{l} 400.0 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow 100\% \\ 382.6688 \text{ mg de Albendazol} \longrightarrow X \end{array}$$

$$X_{iF_{21-2}} = 95.67 \% \text{ sobre lo rotulado de Albendazol Suspensión}$$

Para obtener el X_i que se tomara como resultado final se sacara el promedio de los resultados individuales de la siguiente forma:

$$\text{Promedio de } X_{iF_2} = \frac{X_{iF_{21-1}} + X_{iF_{21-2}}}{2} = \frac{94.97\% + 95.67\%}{2}$$

$$\text{Promedio de } X_{iF_2} = 95.32\%$$

Del mismo modo se calcularon los X_i para el resto de las muestras.

Tabla N°46: Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes de farmacia de la Marca Comercial 2 con presentación de 400mg/20mL.

Codificación	Absorbancia de Muestra	mg de albendazol para 400mg	X_i	X_i promedio
F2 ₁₋₁	0.548	379.8960	94.97	95.32
F2 ₁₋₂	0.552	382.6689	95.67	
F2 ₂₋₁	0.571	395.8405	98.96	98.01
F2 ₂₋₂	0.560	388.2149	97.05	
F2 ₃₋₁	0.694	481.1092	120.28	113.95
F2 ₃₋₂	0.621	430.5026	107.63	
F2 ₄₋₁	0.573	397.2270	99.31	99.65
F2 ₄₋₂	0.577	400.0000	100.00	
F2 ₅₋₁	0.553	389.3622	95.85	95.41
F2 ₅₋₂	0.548	379.8960	94.97	
F2 ₆₋₁	0.548	379.8960	94.97	94.71
F2 ₆₋₂	0.545	377.8163	94.45	
F2 ₇₋₁	0.546	378.5095	94.63	95.58
F2 ₇₋₂	0.557	386.1352	96.53	
F2 ₈₋₁	0.582	403.4662	100.87	100.61
F2 ₈₋₂	0.579	401.3865	100.35	
F2 ₉₋₁	0.549	380.5892	95.15	95.32
F2 ₉₋₂	0.551	381.9757	95.49	
F2 ₁₀₋₁	0.579	401.3865	100.35	100.00
F2 ₁₀₋₂	0.575	398.6135	99.65	

Tabla N° 47: Datos para la obtención del valor de aceptación.

Codificación	X_i promedio (%)	$ X_i \text{ promedio} - \bar{X} $	$ X_i \text{ promedio} - \bar{X} ^2$
F2 ₁	95.32	3.54	12.5316
F2 ₂	98.01	0.85	0.7225
F2 ₃	113.95	15.09	227.7081
F2 ₄	99.65	0.79	0.6241
F2 ₅	95.41	3.45	11.9025
F2 ₆	94.71	4.15	17.2225
F2 ₇	95.58	3.28	10.7584
F2 ₈	100.61	1.75	3.0625
F2 ₉	95.32	3.54	12.5316
F2 ₁₀	100.00	1.14	1.2996
n= 10	$\bar{X} = 98.86$	$\Sigma = 37.58$	$\Sigma = 298.3634$

Cálculo de la desviación estándar (S) haciendo uso de la siguiente fórmula:

$$S = \sqrt{\frac{\sum |X_i - \bar{X}|^2}{n - 1}}$$

Sustituyendo los valores obtenidos en la tabla anterior:

$$S = \sqrt{\frac{298.3634}{9}} = 5.7577$$

Cálculo del valor de aceptación (AV):

$$AV = |M - \bar{X}| + kS$$

Dado que en este caso $\bar{X} = 98.86\%$, se utilizó el subcaso a)

$$98.5\% \leq 98.86\% \leq 101.5\%$$

$$M = \bar{X}, k = 2.4$$

$$AV = kS$$

Sustituyendo en la fórmula de AV:

$$AV = 2.4 * 5.7577 = 13.82\%$$

Tabla N° 48: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes de farmacia de la Marca Comercial 2.

Codificación	$X_{i \text{ promedio}} (\%)$	$ X_{i \text{ promedio}} - \bar{X} $	$ X_{i \text{ promedio}} - \bar{X} ^2$
F2 ₁	95.32	3.54	12.5316
F2 ₂	98.01	0.85	0.7225
F2 ₃	113.95	15.09	227.7081
F2 ₄	99.65	0.79	0.6241
F2 ₅	95.41	3.45	11.9025
F2 ₆	94.71	4.15	17.2225
F2 ₇	95.58	3.28	10.7584
F2 ₈	100.61	1.75	3.0625
F2 ₉	95.32	3.54	12.5316
F2 ₁₀	100.00	1.14	1.2996
n= 10	$\bar{X} = 98.86$	$\Sigma = 37.58$	$\Sigma = 298.3634$
Valor de Aceptación			
Dado que en este caso $\bar{X} = 98.86\%$, se utilizó el sub-caso a): $AV = kS$ y $S = 5.7577$ $AV = 13.82\%$			

Especificación:

- Cumple con 10 valores si: $AV \leq L_1$
- No Cumple con 10 valores si: $AV > L_1$ ó $AV > 15.0\%$
- Cumple con 30 valores si: $AV \leq L_1$ y ningún valor individuales $< (1 - L_2 * 0.01)M$ y ningún valor individual es $> (1 + L_2 * 0.01)M$
Dónde: $L_1 = 15\%$ $L_2 = 25\%$.

Dado que el valor de aceptación (AV) de la Marca Comercial 2 de Albendazol suspensión oral, proveniente de la Farmacia N° 2 presenta un valor de AV de 13.82% y ya que es menor que $L_1\%$ (15%) (Ver tabla N° 48), se puede decir que estas cumplen con Uniformidad de unidades de dosificación por uniformidad de contenido. Por lo tanto, poseen una cantidad de principio activo distribuido uniformemente en el lote.

Muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 2.

Tabla N° 49: Resultados de los Porcentajes sobre lo Rotulado promedios para muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 2 con presentación de 400mg/20mL.

Codificación	Absorbancia de Muestra	mg de albendazol para 400mg	Xi	Xi promedio
P2 ₁₋₁	0.561	388.9081	97.23	97.05
P2 ₁₋₂	0.559	387.5217	96.88	
P2 ₂₋₁	0.517	358.4055	89.60	89.95
P2 ₂₋₂	0.521	361.1785	90.29	
P2 ₃₋₁	0.552	382.6689	95.67	95.84
P2 ₃₋₂	0.554	384.0555	96.01	
P2 ₄₋₁	0.571	395.8405	98.96	100.17
P2 ₄₋₂	0.585	405.5459	101.39	
P2 ₅₋₁	0.536	371.5771	92.89	93.85
P2 ₅₋₂	0.547	379.2028	94.80	
P2 ₆₋₁	0.568	393.7608	98.44	98.27
P2 ₆₋₂	0.566	392.3743	98.09	
P2 ₇₋₁	0.536	371.5771	92.89	92.46
P2 ₇₋₂	0.531	368.1109	92.03	
P2 ₈₋₁	0.565	391.6811	97.92	97.83
P2 ₈₋₂	0.564	390.9879	97.75	
P2 ₉₋₁	0.564	390.9879	97.75	97.57
P2 ₉₋₂	0.562	389.6014	97.40	
P2 ₁₀₋₁	0.602	417.3310	104.33	103.99
P2 ₁₀₋₂	0.598	414.5581	103.64	

Tabla N° 50: Resultados Uniformidad de Unidades de Dosificación para las Muestras provenientes del puesto del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 2.

Codificación	X_i promedio (%)	$ X_i \text{ promedio} - \bar{X} $	$ X_i \text{ promedio} - \bar{X} ^2$
P2 ₁	97.05	0.36	0.1296
P2 ₂	89.95	6.74	45.4276
P2 ₃	95.84	0.84	0.7225
P2 ₄	100.17	3.48	12.1104
P2 ₅	93.85	2.84	8.0656
P2 ₆	98.27	1.58	2.4964
P2 ₇	92.46	4.23	17.8929
P2 ₈	97.83	1.14	1.2996
P2 ₉	97.57	0.88	0.7744
P2 ₁₀	103.99	7.3	53.29
n= 10	$\bar{X} = 96.69$	$\Sigma = 29.39$	$\Sigma = 142.209$
Valor de Aceptación			
Dado que en este caso $\bar{X} = 96.69\%$, se utilizó el sub-caso a): AV= kS, S= 3.9750 AV= 9.54 %			

Dado que el valor de aceptación (AV) de la Marca Comercial 2 de Albendazol suspensión oral, proveniente del puesto N° 2 de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador presenta un valor de AV de 9.54% y ya que es menor que L₁%(15%) (Ver tabla N° 50), se puede decir que estas cumplen con Uniformidad de unidades de dosificación por uniformidad de contenido. Por lo tanto, poseen una cantidad de principio activo distribuido uniformemente en el lote.

5.1.2.6 Apariencia

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Apariencia para la Marca Comercial 2 de Suspensión de Albendazol que rotula 400mg/20mL.

Tabla N° 51: Resultados de Apariencia Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 2.

Identificación de la muestra	Parámetros	Descripción	Numero de frascos
Muestras F	Color, olor y sabor.	Suspensión fluida de color crema, olor y sabor característicos a principio activo.	10
	Homogeneidad	Partículas suspendidas homogéneamente, sin presencia de grumos o flóculos.	
	Sedimentación	Con sedimentación a largo plazo.	
Muestras P	Color, olor y sabor.	Suspensión fluida de color crema, olor y sabor característicos a principio activo.	10
	Homogeneidad	Partículas suspendidas homogéneamente, sin presencia de grumos o flóculos.	
	Sedimentación	Con sedimentación a largo plazo.	

Especificación:

Las partículas suspendidas deben estar homogéneamente distribuidas en el seno del líquido y no debe observarse grumos, flóculos o sedimentación instantánea, además debe poseer las características organolépticas según especificaciones del fabricante.

- Características organolépticas.

Debido a que esta presentación no presenta especificaciones por el fabricante significa que no posee ningún saborizante por lo que el olor y sabor de este producto es característico al principio activo, y ya que las muestras analizadas en su totalidad presentan dichas características se puede concluir que cumplen con el criterio de aceptación para las características organolépticas.

- Homogeneidad.

Debido a que en las muestras analizadas en su totalidad presentan Partículas suspendidas homogéneamente, sin presencia de grumos o flóculos, se puede concluir que cumplen con el criterio de aceptación para Homogeneidad.

- Sedimentación.

Debido a que el proceso de sedimentación que lleva a cabo esta Marca Comercial no es instantáneo, se puede concluir que cumple con el criterio de aceptación para sedimentación.

Según estos resultados, las muestras de la Marca Comercial 2 tanto las provenientes de farmacia como las del puesto de venta de medicinas del mercado Central cumplen con los criterios de homogeneidad, características organolépticas y sedimentación, se puede concluir que cumplen con el parámetro físico de Apariencia.

5.1.2.7 Color.

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Color para la Marca Comercial 2 de Suspensión de Albendazol que rotula 400mg/20mL.

Tabla N° 52: Resultados de Color en Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador de la Marca Comercial 2.

Identificación de la muestra	Parámetros	Descripción	Numero de frascos
Muestras F	Color	Suspensión de color crema.	10
	Homogeneidad	Color homogéneamente distribuido en toda la suspensión.	
Muestras P	Color	Suspensión de color crema.	10
	Homogeneidad	Color homogéneamente distribuido en toda la suspensión.	

Especificación:

El color debe de estar homogéneamente distribuido en toda la suspensión, sin mostrar variaciones en el tono de color.

Dado que todas las muestras analizadas tanto las provenientes de farmacia como las de puesto de venta en el mercado presentaron un color crema homogéneamente distribuido en toda la suspensión, se puede concluir que cumplen con el parámetro físico de Color.

5.1.2.8 Dispersabilidad.

A continuación se proporcionan los resultados obtenidos en la prueba de Dispersabilidad para la Marca Comercial 2 de Suspensión de Albendazol que rotula 400mg/20mL.

Tabla N° 53: Resultados de Dispersabilidad en Muestras provenientes de Farmacia y Puesto de venta del Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 2.

Identificación de la muestra	Parámetros	Tiempo de agitación	Descripción	Numero de frascos
Muestras F	Dispersabilidad	Menor a 1 minuto	No hay dispersión del polvo en el líquido, permanencia de un sólido en el fondo del envase.	10
		Entre 1-3 minutos	No hay dispersión del polvo en el líquido, permanencia de un sólido en el fondo del envase.	10
		Entre 3-4 minutos	Leve dispersión del polvo en el líquido, hay una menor cantidad de sólido en el fondo del envase.	10
		Entre 4-5 minutos	Dispersión del polvo en el líquido total.	10
Muestras P	Dispersabilidad	Menor a 1 minuto	No hay dispersión del polvo en el líquido, permanencia de un sólido en el fondo del envase.	10
		Entre 1-3 minutos	No hay dispersión del polvo en el líquido, permanencia de un sólido en el fondo del envase.	10
		Entre 3-4 minutos	Leve dispersión del polvo en el líquido, hay una menor cantidad de sólido en el fondo del envase	10
		Entre 4-5 minutos	Dispersión del polvo en el líquido total.	10

Especificación:

Debe observarse una dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación.

Dado que todas las muestras analizadas tanto las provenientes de farmacia como las de puesto de venta en el mercado no presentaron una dispersión del polvo en el líquido instantáneamente al comenzar la agitación, sino que este comenzó a dispersarse aproximadamente en un tiempo de 3 minutos por lo que para su dispersión total necesito aproximadamente 5 minutos, lo que puede causar un problema en el momento de la dosificación, por lo cual se puede concluir que no cumplen con el parámetro físico de Dispersabilidad.

A continuación se presentan los informes de análisis de la Suspensión oral de Albendazol para la Marca Comercial 2, fabricado por el Laboratorio "B", sobre los resultados obtenidos en el Estudio de la Calidad Fisicoquímica de un Medicamento Antiparasitario Comercializado en el mercado Central de San Salvador y sus alrededores.:

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

Tabla N° 54: Informe de Análisis de resultados muestras provenientes de Farmacia para la Marca Comercial 2 (F2).

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (F2)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 20 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L031012	Laboratorio "B"	-----	10/15
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 20 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color crema. Olor característico a principio activo, contenida en un frasco plástico color café, con tapón plástico de rosca color blanco, etiqueta color mostaza y, con letras de color azul y negro.			
Determinaciones	Especificaciones		Resultados
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- pH	Entre 4.5 y 5.5		5.09
- mg de Albendazol por suspensión oral de 20mL	No menos de 360 mg y no más de 440 mg por 20mL de suspensión oral		383.36 mg/20 mL
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Albendazol		95.84%
Pruebas Farmacopéicas adicionales - Uniformidad de Unidad de Dosis Uniformidad de contenido (USP 30 ⁽²¹⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L ₁ %(15.0%)		AV= 13.82%
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²¹⁾ , establece que para la valoración y uniformidad de unidad de dosificación de Albendazol suspensión se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible.		
29/07/2013			
Fecha de Emisión			
22/08/2013			
Analista: Victoria Judith Cea Palacios Reviso: Licda. Zenia Ivonne Arévalo			

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

Tabla N° 54 (Continuación)

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (F2)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 20 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L031012	Laboratorio "B"	-----	10/15
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 20 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color crema. Olor característico a principio activo, contenida en un frasco plástico color café, con tapón plástico de rosca color blanco, etiqueta color mostaza y, con letras de color azul y negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
-Volumen de Entrega	Para contenedores de dosis única: El volumen promedio de 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.	$V_1=19.7$; $V_6=20.4$ $V_2=19.0$; $V_7=19.5$ $V_3=19.5$; $V_8=20.3$ $V_4=19.4$; $V_9=20.5$ $V_5=20.0$; $V_{10}=19.8$ $\overline{Vol}=19.8$	
Pruebas no farmacopéicas adicionales - Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dispersabilidad	Debe cumplir requerimientos	No Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: En el parámetro de volumen de entrega se realizó el análisis solo con 10 frascos, estos volúmenes no cumplen, por lo que se debe de realizar un análisis tomando 20 volúmenes más para poder concluir si esta prueba cumple o no cumple con dicho parámetro.		
29/07/2013			
Fecha de Emisión			
22/08/2013	Analista: Victoria Judith Cea Palacios Reviso: Licda. Zenia Ivonne Arévalo		

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Tabla N° 55: Informe de Análisis de resultados muestras provenientes del Puesto de ventas de Medicinas en el Mercado Central de San Salvador para la Marca Comercial 2 (P2).

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (P2)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 20 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L031012	Laboratorio "B"	-----	10/15
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 20 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color crema. Olor característico a principio activo, contenida en un frasco plástico color café, con tapón plástico de rosca color blanco, etiqueta color mostaza y, con letras de color azul y negro.			
Determinaciones	Especificaciones		Resultados
- Identificación Espectrofotometría Ultravioleta Visible	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.		Conforme
- pH	Entre 4.5 y 5.5		4.93
- mg de Albendazol por suspensión oral de 20mL	No menos de 360 mg y no más de 440 mg por 20mL de suspensión oral		363.24 mg/20 mL
- Porcentaje sobre lo rotulado	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Albendazol		90.81%
Pruebas Farmacopéicas adicionales - Uniformidad de Unidad de Dosis Uniformidad de contenido (USP 30 ⁽²¹⁾)	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L ₁ %(15.0%)		AV= 9.54%
Fecha de Análisis	Observaciones: La Farmacopea de Los Estados Unidos de América edición 30 ⁽²¹⁾ , establece que para la valoración y uniformidad de unidad de dosificación de Albendazol suspensión se puede emplear el método de Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), sin embargo esta se realizó mediante Espectrofotometría Ultravioleta Visible.		
29/07/2013			
Fecha de Emisión			
22/08/2013			
Analista: Victoria Judith Cea Palacios Revisó: Licda. Zenia Ivonne Arévalo			

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

Tabla N° 55 (Continuación)

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
Albendazol (P2)	Suspensión oral		Caja con 1 Frasco de 20 mL
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
L031012	Laboratorio "B"	-----	10/15
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Espectrofotometría Ultravioleta Visible	USP 30 ⁽²¹⁾ , Clarke's ⁽¹¹⁾ , Colombo ⁽⁴⁾ ,		Cada 20 mL contienen: Albendazol 400 mg
Descripción			
Suspensión de color crema. Olor característico a principio activo, contenida en un frasco plástico color café, con tapón plástico de rosca color blanco, etiqueta color mostaza y, con letras de color azul y negro.			
Determinaciones	Especificaciones	Resultados	
-Volumen de Entrega	Para contenedores de dosis única: El volumen promedio de 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.	V ₁ =19.4; V ₆ =20.4 V ₂ =19.9; V ₇ =19.5 V ₃ =18.5; V ₈ =18.1 V ₄ =19.3; V ₉ =19.7 V ₅ = <u>20.9</u> ; V ₁₀ =18.4 Vol=19.4	
Pruebas no Farmacopéicas adicionales - Apariencia	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Color	Debe cumplir requerimientos	Conforme	
- Dispersabilidad	Debe cumplir requerimientos	No Conforme	
Fecha de Análisis	Observaciones: En el parámetro de volumen de entrega se realizó el análisis solo con 10 frascos, estos volúmenes no cumplen, por lo que se debe de realizar un análisis tomando 20 volúmenes más para poder concluir si esta prueba cumple o no cumple con dicho parámetro.		
29/07/2013			
Fecha de Emisión			
22/08/2013	Analista: Victoria Judith Cea Palacios Reviso: Licda. Zenia Ivonne Arévalo		

Tabla N° 56: Resumen de Resultados de Análisis de Control de Calidad Físicoquímico para Suspensión oral de Albendazol de la Marca Comercial 1 y 2.

Parámetros Físicoquímicos	Referencia de la Metodología	Especificación	F1	P1	F2	P2
Identificación	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	El espectro de absorción de la muestra debe ser similar al del estándar.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
pH		Entre 4.5 y 5.5	5.49	5.54	5.09	4.93
Valoración	*Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	No menos de 90% y no más de 110% de la cantidad rotulada de Albendazol	107.88%	103.12%	95.84%	90.81%
Uniformidad de Unidad de Dosificación	*Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30, Clarke`s.	Se cumplen los requerimientos si el valor de aceptación (AV) de las 10 unidades es menor o igual a L ₁ %(15.0%)	9.63%	8.61%	13.82%	9.54%
Volumen de entrega	Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30	Para contenedores de dosis única: El volumen promedio de 10 frascos no es menor del 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 frascos se encuentran dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado.	V ₁ =9.8 mL V ₆ =9.7 mL V ₂ =9.9 mL V ₇ =9.9 mL V ₃ =9.6 mL V ₈ =9.9 mL V ₄ =9.5 mL V ₉ =9.9 mL V ₅ =9.9 mL V ₁₀ =9.5 mL $\overline{\text{Vol}}=9.8 \text{ mL}$	V ₁ =9.3 mL V ₆ =9.4 mL V ₂ =9.5 mL V ₇ =9.9 mL V ₃ =9.8 mL V ₈ =9.1 mL V ₄ =9.3 mL V ₉ =9.9 mL V ₅ =9.8 mL V ₁₀ =9.9 mL $\overline{\text{Vol}}=9.6 \text{ mL}$	V ₁ =19.7 mL V ₆ =20.4 mL V ₂ =19.0 mL V ₇ =19.5mL V ₃ =19.5 mL V ₈ =20.3mL V ₄ =19.4 mL V ₉ =20.5mL V ₅ =20.0 mLV ₁₀ =19.8mL $\overline{\text{Vol}}=19.8\text{mL}$	V ₁ =19.4 mL V ₆ =20.4 mL V ₂ =19.9 mL V ₇ =19.5mL V ₃ =18.5 mL V ₈ =18.1 mL V ₄ =19.3 mL V ₉ =19.7 mL V ₅ =20.9 mL V ₁₀ =18.4mL $\overline{\text{Vol}}=19.4\text{mL}$
Apariencia	Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms ₍₄₎	Debe cumplir requerimientos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Color		Debe cumplir requerimientos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Dispersabilidad		Debe cumplir requerimientos	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Los resultados del sondeo para la investigación de las marcas más comercializadas de Albendazol en Suspensión oral, aplicando el instrumento de recopilación de información, en donde se demuestra que a nivel de farmacias y puestos de ventas de medicinas en el Mercado Central de San Salvador, existe una gama amplia de marcas comerciales para la presentación de Albendazol en suspensión oral.
2. Las marcas comerciales de Albendazol en suspensión oral de acuerdo a los resultados obtenidos en la investigación de marcas comerciales, varían de acuerdo a los establecimientos que los comercializan, ya que los laboratorios fabricantes no distribuyen su producto de manera semejante en los diferentes establecimientos y por ello se puede verificar mayor número de marcas comerciales en las Farmacias.
3. Pese a que tanto los puestos de venta de medicinas y las farmacias han sido aprobadas para su funcionamiento, muchos de los puestos de venta en el Mercado Central de San Salvador no presentan condiciones óptimas de almacenamiento, tomando en cuenta las variables de temperatura, humedad relativa, condiciones de limpieza del local, material de la infraestructura y ventilación.
4. Debido a la diferencia de requisitos para la apertura y funcionamiento de los establecimientos de venta de medicamentos, existe una enorme diferencia entre las características que presentan las farmacias comerciales con las características de los puestos de ventas de medicinas en el Mercado Central de San Salvador.

5. Para conocer el número de muestras a considerar para la realización de los análisis de productos farmacéuticos de consumo humano, se aplica el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA (11.03.47:07) Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. ICS 11.120.01 por ser una normativa centroamericana.
6. La Marca comercial 1(P1, F1 = 400mg/10mL) y la Marca Comercial 2(P2, F2 = 400mg/20mL), tanto la proveniente de farmacia como la del puesto de venta de medicinas analizadas, cumplen con los parámetros farmacopéicos de Identificación, pH, Ensayo y Uniformidad de Unidad de Dosificación.
7. La marca comercial 1(P1 y F1) de Albendazol suspensión oral con presentación de 400mg/10mL provenientes de farmacia y del puesto de venta de medicinas, cumple con los parámetros físicos no farmacopéicos de apariencia, color y dispersabilidad. La marca comercial 2(P2 y F2) de Albendazol suspensión oral de 400mg/20mL provenientes de farmacia y del puesto de venta de medicinas, cumple con los parámetros físicos no farmacopéicos de Apariencia y color, mientras que no cumple con el parámetro físico no farmacopéico de dispersabilidad, ya que su dispersión no es inmediata
8. Los resultados de los Análisis fisicoquímicos encontrados para la Suspensión oral de Albendazol 400mg/20mL y 400mg/10mL, en frascos unidosis, son similares entre las muestras analizadas de la misma marca comercial, por lo que se puede decir que la Calidad de estos productos depende del Laboratorio Fabricante y no necesariamente de las condiciones de almacenamiento en las que se encuentran en los establecimientos comerciales.

9. El Albendazol en suspensión es un producto muy demandado y consumido por la población, no se mantiene mucho tiempo en las condiciones de almacenamiento de los establecimientos que lo comercializan debido a su alta rotación, por lo que se puede observar que la calidad fisicoquímica de estos productos no se ve afectada por las condiciones de almacenamiento en las que se encuentra para su comercialización.

10. La gran mayoría de puestos de venta de medicinas en el Mercado Central de San Salvador han mejorado sus establecimientos de acuerdo a lo requerido para la apertura y funcionamiento de éstos, no así los locales adyacentes, los cuales distribuyen productos que pueden llegar a afectar la calidad de los medicamentos.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que la Dirección Nacional de Medicamentos, institución responsable de hacer cumplir la Ley de Medicamentos, supervise frecuentemente la calidad de los medicamentos de laboratorios fabricantes y que realicen procedimientos de muestreo de rutina para extraer muestras de medicamentos de los establecimientos donde estos se comercializan y así poder verificar la calidad de los mismos.
2. Que la Dirección Nacional de Medicamentos, supervise periódicamente los requerimientos con los cuales se han aperturado las farmacias y puestos de venta de medicinas en los mercados para la comercialización de medicamentos y verificar si después de aperturados y en funcionamiento se siguen cumpliendo éstos requisitos.
3. Que las instituciones responsables realicen un seguimiento en el caso de medicamentos que permanecen durante mucho tiempo en estas condiciones de almacenamiento de los diferentes puestos de venta de medicinas en los mercados.
4. En futuras investigaciones ampliar las muestras en cuanto a otros medicamentos que contenga otro principio activo, mayor número de marcas y de lotes de medicamentos de venta libre, así como diferentes tiempo de permanencia en los establecimientos para poder verificar si la Calidad Fisicoquímica puede estar siendo afectada por las condiciones de almacenamiento en los diferentes establecimientos en los que se comercializan.

5. Realizar el parámetro farmacopéico de Volumen de Entrega con 20 frascos más de cada marca comercial, para determinar su cumplimiento o no, a esta prueba.
6. Realizar la validación del método de valoración y uniformidad de unidad de dosificación por Espectrofotometría Ultravioleta Visible empleado en el parámetro de identificación de la monografía de Suspensión oral de Albendazol para la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30.
7. Comparar el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), para la valoración de Albendazol en suspensión oral que dictamina la Farmacopea de los Estados Unidos edición 30 o versión más reciente, con el método Ultravioleta Visible, *empleado* en el parámetro de identificación de la monografía de Suspensión oral de Albendazol para la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición 30, para verificar si dichos métodos se pueden usar indistintamente.
8. Realizar en próximas investigaciones un estudio que constate el tiempo de almacenamiento del medicamento en el lugar de donde se ha tomado la muestra.
9. Realizar un estudio en el que se tome en cuenta los posibles efectos que pueden causar los productos que se comercializan a los alrededores de los establecimientos que venden medicamentos, para determinar si es un factor ambiental capaz de afectar la calidad fisicoquímica de los medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca Estrada G.E., Mejía Urquilla P.I., Recopilación de Pruebas físicas No Oficiales para el Control de Calidad de medicamentos. [Tesis para optar al grado de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador, Universidad de El Salvador; 2004.
2. Castellano P.M., Control de Calidad en la Industria Farmacéutica. Argentina. Disponible en: http://www.fbioyf.unr.edu.ar/rrii/varios/pdf2010sharapin/sharapin2010_castellano.pdf [Fecha de acceso 15 de Abril de 2013]
3. COMIECO- XXIV. Anexo 3 de la resolución No. 93-2002
4. Colombo B.M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. Roma: Org.ital. Médico-Farmacéutica, 1976 (Primera Edición).
5. Hellman J, Dujovne A, Dalesio G, Betejac R, Garrett E, Vilallonga F, et al. Farmacotecnia Teórica y Práctica, México VIII, Año (tercera Edición)
6. Flores Gutiérrez, J. Almacenamiento de Medicamentos. Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann –TACNA-PERU. Año 2009.
Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/36262784/ALMACENAMIENTO-DE-MEDICAMENTOS>[Consultado el 18 de Marzo de 2013]
7. Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutico. Manual del Ejercicio Profesional Químico Farmacéutica, El Salvador, revisada Noviembre 2008 (segunda Edición).

8. Lorenzo P., Moreno A., Lizasoain I., Leza J.C., Moro M.A., Portolés A. Velázquez Farmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2009 (18ª Edición).
9. Lorenzo P., Moreno A., Lizasoain I., Leza JC, Moro MA, Portolés A. Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010.
Disponible en:
<http://books.google.com.sv/books?id=pmjl6putQMYC&pg=PA147&dq=control+de+calidad+de+medicamentos&hl=es&sa=X&ei=MZd5UcipF8HB0AHmsYCAQ&ved=0CCwQ6AEwAA#v=onepage&q=control%20de%20calidad%20de%20medicamentos&f=false> [Consultado el 28 de Marzo de 2013]
10. AIS (Acción internacional para la Salud) Nicaragua. Manejo de Medicamentos en la farmacia o almacén.
Disponible en:
<http://www.aisnicaragua.org/download/bronline/primera/43%20-%2052.pdf>
[Consultado el 5 de Abril del 2013]
11. Moffat, A.C, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analisis of Drugs and Poisons in pharmaceutical, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press, 2004 (3ra Edición).
12. Ministerio de Sanidad y Consumo. USP DI, Información de medicamentos, Tomo II. Año 1993.
13. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Listado Oficial de Medicamentos. San Salvador, Año 2009 (10ª Edición)

14. Organización Mundial de la Salud. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Ginebra: OMS; 2010. Serie de informes Técnicos: 957.
15. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el Almacenamiento de los Medicamentos Esenciales y otros Insumos de Salud. Año 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16726s/s16726s.pdf> [Consulta do el 30 de Abril de 2013]
16. OMS (Organización Mundial de la Salud. Medicamentos Esenciales), Lista Modelo (Ginebra, Suiza). 2005. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/a95076_spa.pdf [Consultado el 22 de Marzo de 2013]
17. OMS (Organización Mundial de la Salud). Selección de medicamentos esenciales- Perspectivas políticas sobre medicamentos. (Ginebra, Suiza). OMS 2002; No. 04. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.2_spa.pdf [Consultado el 22 de Marzo de 2013]
18. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.04.42:06. ICS 11.120.99, Año 2006.
19. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07. ICS 11.120.01, (11 de diciembre de 2007).
20. Sweetman, S.C. Martindale, The Complete Drug Reference. United Kingdom: Pharmaceutical Press, 2009 (Thirty sixth edition).

21. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 30, Formulario Nacional NF 25. Rockville MD, USA: 2007 (30ª Edición).

22. World Health Organization. Medicines, Quality Control [Base de datos en internet]. Geneva: World Health Organization; 2012, Disponible en:http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/[Consultado el 19 de Abril de 2013]

ANEXOS

ANEXO N° 1

ENTREVISTA DEL PRE-SONDEO



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



OBJETIVO: El objetivo de la presente entrevista es determinar cuáles son los antiparasitarios de mayor elección y los más vendidos, así como también cual es la forma farmacéutica de mayor preferencia en el mercado central de San Salvador y sus alrededores.

Dirigida a las personas que consumen, vendedores o encargados de puestos de ventas de medicina en el Mercado Central de San Salvador y farmacias de sus alrededores.

Edad:_____ Sexo:_____ Grado de Estudio:_____ Estado Civil:_____

1. Cuál es el antiparasitario de su elección? Nombre y porque
2. Cuál es el antiparasitario que más vende?
3. Que forma farmacéutica prefiere para su correcta administración?, porque?

ANEXO N° 2

**FORMATO DE ENCUESTA PARA DIAGNÓSTICO DE
COMERCIALIZACIÓN DE ANTIPARASITARIOS Y CONDICIONES
DE ALMACENAMIENTO.**



Universidad de El Salvador
Hacia la libertad por la cultura



Universidad de El Salvador
Hacia la libertad por la cultura

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
CALIDAD FISICOQUIMICA –CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO EN
MERCADO CENTRAL DE SAN SALVADOR Y SUS ALREDEDORES, AÑO
2013**

INDICACIONES: Por favor llenar la presente encuesta a fin de obtener datos para realizar una investigación relacionada a medicamentos. De antemano se le dan las gracias.

OBJETIVO: El objetivo de la presente encuesta es evaluar el conocimiento que tienen las personas que consumen, venden y/ o comercializan productos medicinales antiparasitarios a cerca de la influencia que ejercen sobre dichos productos, las condiciones de almacenamiento y cuáles son las marcas de medicamentos más comercializadas en el mercado central de San Salvador y sus alrededores.

Edad:_____ Sexo:_____

Grado de Estudio:_____ Estado Civil:_____

1. Alguna vez ha usado, usa o a vendido algún antiparasitario?

Sí _____ No _____

2. Utiliza antiparasitario porque: ó, si su respuesta es afirmativa diga porque lo ha usado?

3. Vende o a utilizado Albendazol suspensión oral?

4. Conoce marcas comerciales de Albendazol suspensión oral?

Sí _____ No _____

5. Que marca comercial es la que usted más utiliza o vende? (Poner al menos dos)

6. Cómo decidió comprar/ vender dicho producto?

Recetan_____ Auto médica_____ Precio_____ Otros_____

Si selecciona otros, Explique: _____

7. El medicamento antiparasitario de su elección se debe a:

Calidad_____ Precio_____ Otro_____

Si selecciona otros,

Explique:_____

8. Conoce cuál es la forma correcta para el almacenamiento de un antiparasitario en forma farmacéutica de suspensión oral?

Sí_____ No_____

Explique:

9. Posee conocimiento de qué factores pueden alterar la calidad de un medicamento en general?

Sí_____ No_____

Explique:

ANEXO N° 3

CUADRO DE EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



Edad:

Sexo:

Grado de Estudio:

Ubicación:

Nombre del establecimiento (Designado por el estudiante):

Tabla N° 57: Cuadro de Evaluación de Condiciones de Almacenamiento de los puestos de venta de medicinas y farmacias.

Puntos críticos	SI	NO	OBSERVACION
Temperatura y Humedad Relativa ⁶			
Posee ventilación y de qué tipo			
Material de la estantería en la que se almacena el producto			
Almacenan los medicamentos según alguna clasificación (antibióticos, analgésicos...)			
Condiciones de limpieza del local			
Venta de los locales contiguos			
Material de la infraestructura del puesto o farmacia			
Local exclusivo para venta de medicamentos			

ANEXO N° 4

**ESQUEMAS DE DILUCIÓN DE ESTÁNDAR DE ALBENDAZOL Y
MUESTRA DE ALBENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL.**

ESQUEMA DE DILUCIÓN TEORICO DE ESTÁNDAR DE ALBENDAZOL

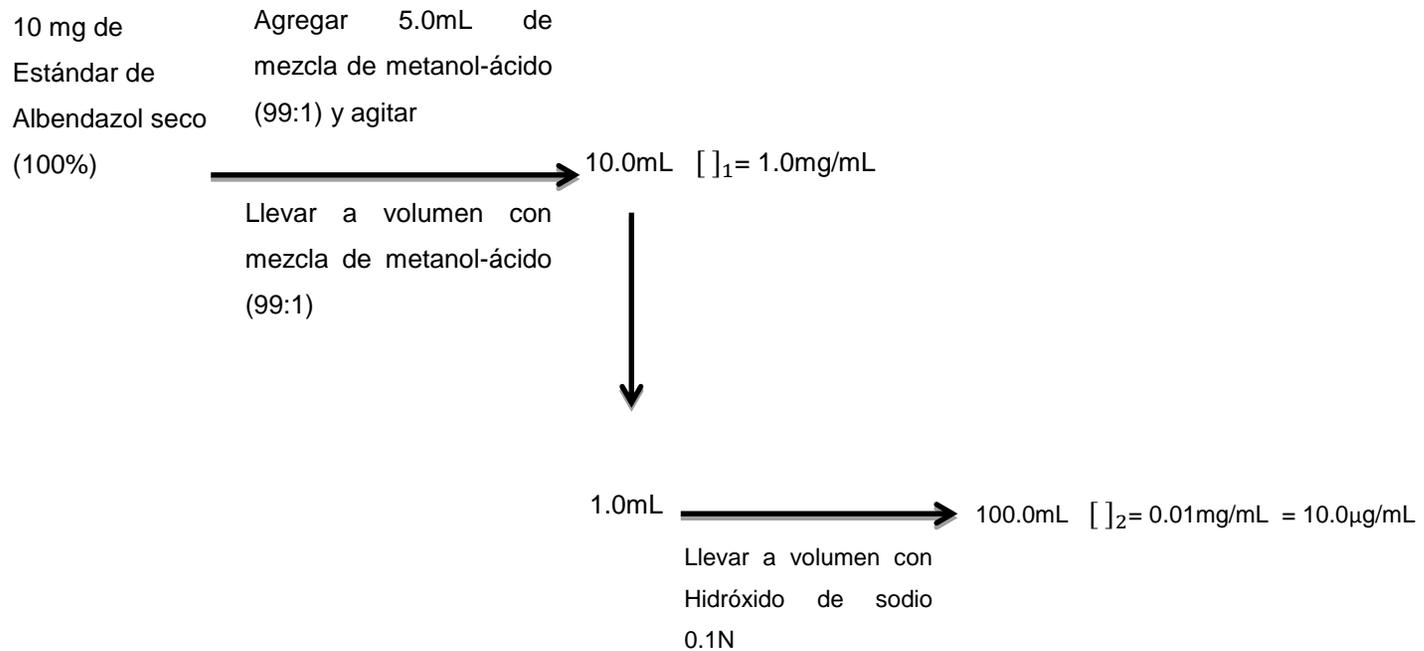


Figura N° 16: Esquema de Dilución Teórico del Estándar de Albendazol.

ESQUEMA DE DILUCIÓN TEORICO DE MUESTRA DE ALBENDAZOL SUSPENSION ORAL

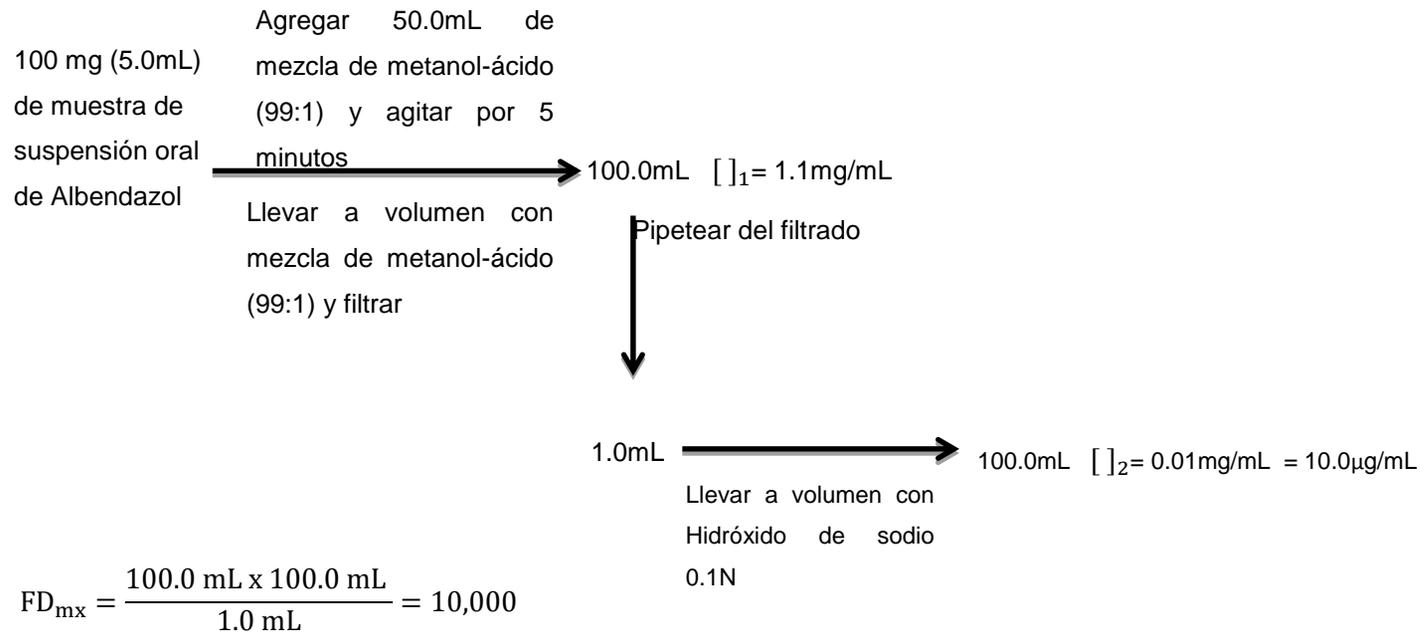


Figura N° 17: Esquema de Dilución Teórico de Muestra de Albendazol Suspensión oral.

ESQUEMA DE DILUCIÓN REAL DE ESTÁNDAR DE ALBENDAZOL

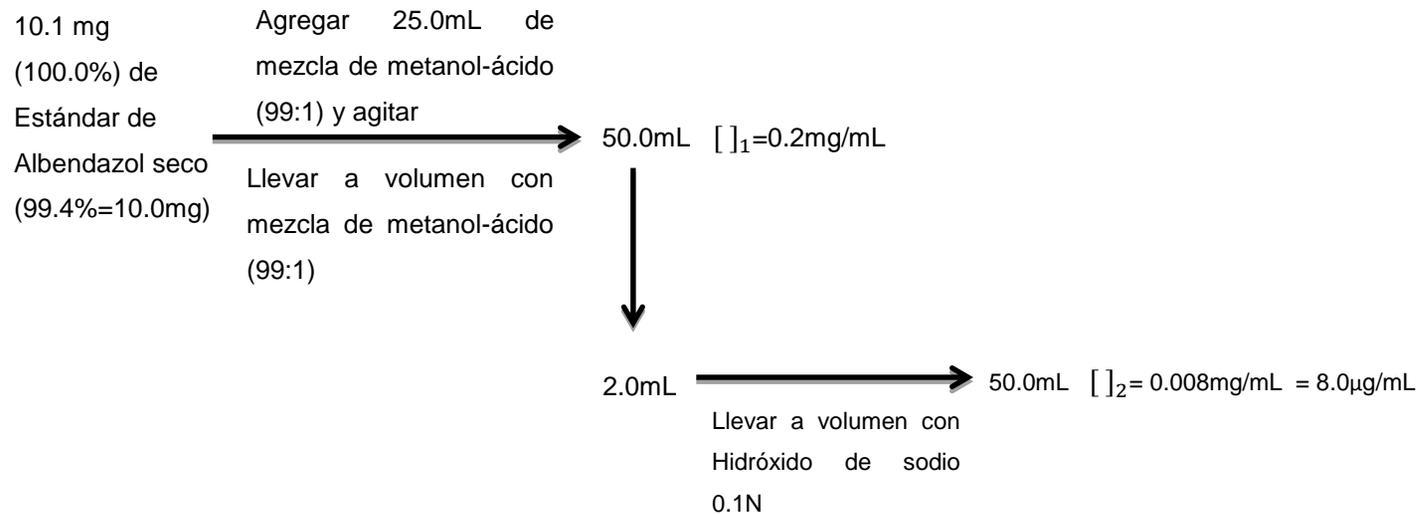


Figura N° 18: Esquema de Dilución Real del Estándar de Albendazol.

ESQUEMA DE DILUCIÓN REAL PARA PARAMETROS DE IDENTIFICACION Y ENSAYO DE MUESTRA DE ALBENDAZOL SUSPENSION ORAL MARCA COMERCIAL 1. (400mg/10mL)

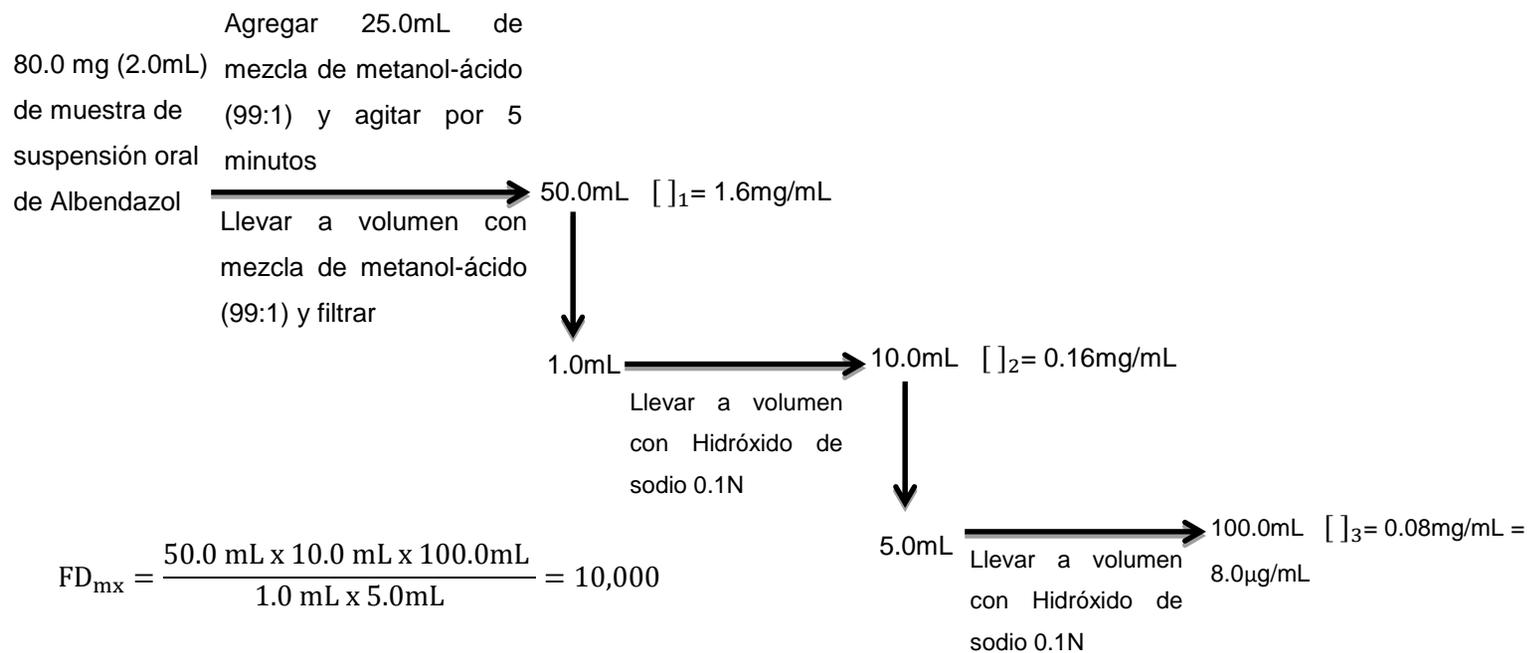


Figura N° 19: Esquema de Dilución Real para Parámetros de Identificación y ensayo, Marca Comercial 1.

**ESQUEMA DE DILUCIÓN REAL PARA UNIFORMIDAD DE
CONTENIDO DE MUESTRA DE ALBENDAZOL SUSPENSION
ORAL MARCA COMERCIAL 1. (400mg/10mL)**

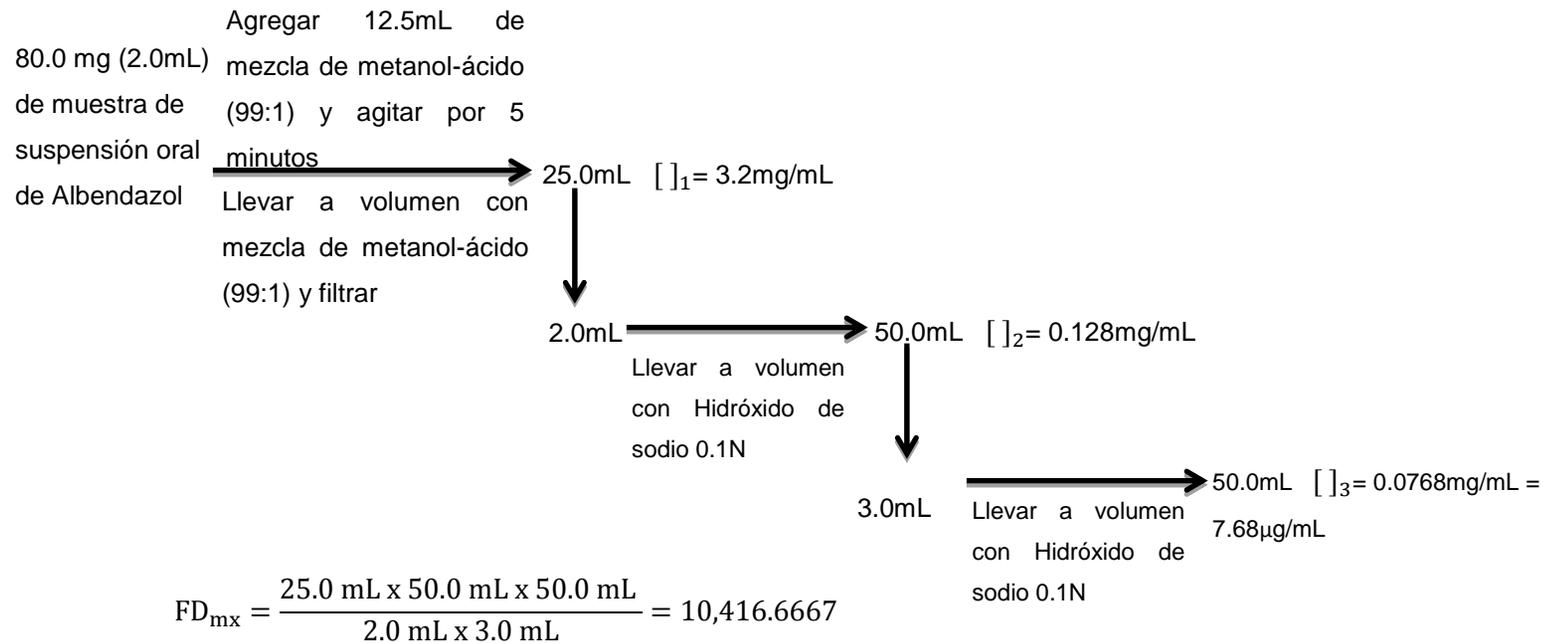


Figura N° 20: Esquema de Dilución Real para Uniformidad de contenido, Marca Comercial 1.

ESQUEMA DE DILUCIÓN REAL PARA PARAMETROS DE IDENTIFICACION Y ENSAYO DE MUESTRA DE ALBENDAZOL SUSPENSION ORAL MARCA COMERCIAL 2. (400mg/20mL)

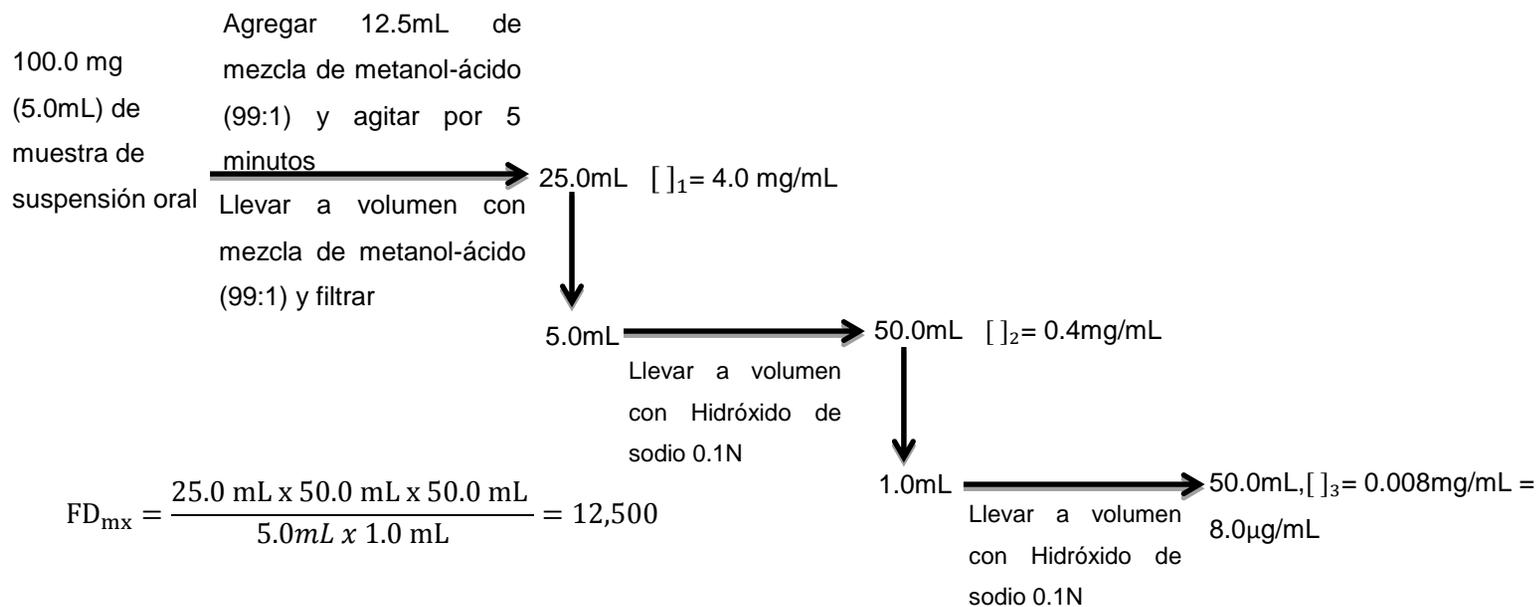


Figura N° 21: Esquema de Dilución Real para Parámetros de Identificación y ensayo, Marca Comercial 2.

ANEXO N° 5

**MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS A UTILIZAR EN
LA EVALUACIÓN DE PARAMETROS FARMACOPEICOS Y
PARAMETROS FISICOS NO FARMACOPEICOS.**

MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS A UTILIZAR EN LA EVALUACION DE PARAMETROS FARMACOPEICOS PARA LA MARCA COMERCIAL 1.

Tabla N° 58: Material, reactivos y equipo para el parámetro de identificación y Ensayo de la Marca Comercial 1.

Material	Reactivos	Equipo
1 Cápsula de porcelana 4 Balones volumétricos de 100mL, 50.0mL, 10.0mL 6 Pipetas volumétricas de 1.0 mL 4 Pipetas volumétricas de 5.0mL 1 Beaker de 250.0mL 4 Embudos de vidrio	Mezcla de Metanol-acido 99:1 Hidróxido de sodio 0.1N	Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Estufa Balanza analítica digital

Tabla N° 59: Material, reactivos y equipo para el parámetro de pH Marca Comercial 1.

Material	Reactivos	Equipo
4 Beaker de 50.0mL 4 Agitadores de Vidrio	Solución Buffer pH=4.0 Solución Buffer pH=7.0 Solución Buffer pH=10.0 Agua destilada libre de CO ₂	pHmetro

Tabla N° 60: Material, reactivos y equipo para el parámetro de Uniformidad de Contenido, Marca Comercial 1.

Material	Reactivos	Equipo
1 Capsula de porcelana 10 Balones volumétricos de 25.0mL 20 Balones volumétricos de 50.0mL 10 Pipetas volumétricas de 2.0mL 10 Pipetas volumétricas de 3.0mL 1 Beaker de 250.0mL 10 Embudos de vidrio	Mezcla de Metanol-acido 99:1 Hidróxido de sodio 0.1N	Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Estufa Balanza analítica digital

Volumen de Entrega, Marca Comercial 1.

- 10 Probetas graduadas de 25.0mL

- Agitador de vidrio

MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS A UTILIZAR EN LA EVALUACION DE PARAMETROS FISICOS NO FARMACOPEICOS PARA LA MARCA COMERCIAL 1.

Apariencia.

- 10 Beaker de 50.0 mL

Color.

- 10 Beaker de 50.0 mL

Dispersabilidad.

- 10 Beaker de 50.0 mL

MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS A UTILIZAR EN LA EVALUACION DE PARAMETROS FARMACOPEICOS PARA LA MARCA COMERCIAL 2.

Tabla N° 61: Material, reactivos y equipo para el parámetro de identificación y Ensayo de la Marca Comercial 2.

Material	Reactivos	Equipo
1 Cápsula de porcelana	Mezcla de Metanol-acido 99:1	Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible
4 Balones volumétricos de 25.0mL		
8 Balones volumétricos de 50.0mL	Hidróxido de sodio 0.1N	Estufa
6 Pipetas volumétricas de 6.0mL		
4 Pipetas volumétricas de 1.0mL		
1 Beaker de 250.0mL		
4 Embudos de vidrio		Balanza analítica digital

Volumen de Entrega, Marca Comercial 2.

- 10 Probetas graduadas de 25.0mL
- Agitador de vidrio

Tabla N° 62: Material, reactivos y equipo para el parámetro de pH, Marca Comercial 2.

Material	Reactivos	Equipo
4 Beaker de 50.0mL 4 Agitadores de Vidrio	Solución Buffer pH=4.0 Solución Buffer pH=7.0 Solución Buffer pH=10.0 Agua destilada libre de CO ₂	pHmetro

Tabla N° 63: Material, reactivos y equipo para el parámetro de Uniformidad de Contenido, Marca Comercial 2.

Material	Reactivos	Equipo
1 Cápsula de porcelana 10 Balones volumétricos de 25.0mL 20 Balones volumétricos de 50.0mL 10 Pipetas volumétricas de 5.0mL 10 Pipetas volumétricas de 1.0mL 1 Beaker de 250.0mL 10 Embudos de vidrio	Mezcla de Metanol-acido 99:1 Hidróxido de sodio 0.1N	Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Estufa Balanza analítica digital

MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS A UTILIZAR EN LA EVALUACION DE PARAMETROS FISICOS NO FARMACOPEICOS PARA LA MARCA COMERCIAL 2.

Apariencia.

- 10 Beaker de 50.0 mL

Color.

- 10 Beaker de 50.0 mL

Dispersabilidad.

- 10 Beaker de 50.0 mL

ANEXO N°6

FIGURAS DE EQUIPOS UTILIZADOS EN EL CONTROL DE CALIDAD FISICOQUIMICO DE SUSPENSION ORAL.



Figura N° 22: Espectrofotómetro UV-Visible utilizado en la Identificación, Valoración y Uniformidad de unidades de Dosificación de Principio activo en Suspensión oral de Albendazol 400mg.



Figura N° 23: pHmetro utilizado en la toma de pH de muestras para el Albendazol en suspensión oral.

ANEXO N° 7

MONOGRAFÍA DE ALBENDAZOL SUSPENSIÓN ORAL, SEGÚN USP 30⁽²¹⁾

1434 Albendazol / Monografías Oficiales

USP 30

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

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

Identificación—

A: *Absorción en el Infrarrojo (197M)*.

B: El valor R_f de la mancha principal observada en el cromatograma de la solución de prueba corresponde al valor de la mancha principal observada en el cromatograma de la Solución estándar, tal como se obtuvieron en la prueba de *Pureza cromatográfica*.

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

Residuo de incineración (281): no más de 0,2%.

Pureza cromatográfica—Disolver 50 mg en 3,0 mL de ácido acético glacial en un matraz volumétrico de 5 mL, diluir a volumen con ácido acético glacial y mezclar. De la misma manera, preparar una Solución estándar que contenga 5 mg de ER Albendazol USP por mL. Transferir 1,0 mL de la Solución estándar a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con ácido acético glacial y mezclar (Solución estándar diluida). Aplicar porciones de 10 µL de la solución de prueba, la Solución estándar y la Solución estándar diluida a una placa para cromatografía en capa delgada (ver *Cromatografía (621)*) recubierta con una capa de 0,25 mm de una mezcla de gel de sílice y dejar que las manchas se sequen. Desarrollar el cromatograma en una fase móvil constituida por una mezcla de cloroformo, ácido acético glacial y éter (60:10:10) hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, dejar que el disolvente se evapore y examinar la placa bajo una luz UV de longitud de onda corta: con excepción de la mancha principal, ninguna mancha en el cromatograma obtenido con la solución de prueba es más grande o más intensa que la mancha principal obtenida con la Solución estándar diluida (0,5%).

Valoración—Transferir aproximadamente 250 mg de Albendazol, pesados con exactitud, a un matraz adecuado y disolver en 100 mL de ácido acético glacial, calentando ligeramente si fuera necesario. Enfriar, agregar 1 gota de azul de oracet B SR y valorar con ácido perclórico 0,1N SV hasta punto final violáceo. Realizar una determinación con un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mL de ácido perclórico 0,1N equivale a 26,53 mg de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

Albendazol, Suspensión Oral

» La Suspensión Oral de Albendazol es Albendazol en un vehículo acuoso. Contiene uno o más conservantes y agentes de dispersión o suspensión. Contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$).

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

Etiquetado—Etiquetar indicando que es sólo para uso veterinario.

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

Identificación, Absorción en el Ultravioleta (197U)—

Solución—Diluir una cantidad de Suspensión con una mezcla de metanol y ácido clorhídrico (99:1) para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 1 mg por mL. Filtrar, si fuera necesario, para obtener una solución transparente. Transferir 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con hidróxido de sodio 0,1N y mezclar.

pH (791): entre 4,5 y 5,5.

Valoración—

Metanol acidificado—Utilizar una mezcla de metanol y ácido clorhídrico (99:1).

Fase móvil—Disolver 11,0 g de fosfato monobásico de sodio en 800 mL de agua. Agregar 1200 mL de metanol y mezclar. Hacer ajustes si fuera necesario (ver *Aptitud del Sistema en Cromatografía (621)*).

Preparación estándar—Disolver cuantitativamente una cantidad pesada con exactitud de ER Albendazol USP en *Metanol acidificado* para obtener una solución madre que contenga una concentración conocida de aproximadamente 1 mg por mL. Diluir un volumen exactamente medido de esta solución con *Fase móvil* para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 100 µg por mL.

Preparación de valoración—Transferir un volumen de Suspensión Oral medido con exactitud, que equivalga aproximadamente a 100 mg de albendazol, a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con *Metanol acidificado* y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 mL, diluir con *Fase móvil* a volumen y mezclar. Filtrar, si fuera necesario, para obtener una solución transparente.

Sistema cromatográfico (ver Cromatografía (621))—Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 308 nm y una columna de 4 mm × 25 cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es de aproximadamente 2 mL por minuto. Cromatografiar la *Preparación estándar* y registrar el cromatograma según se indica en el *Procedimiento*: la eficiencia de la columna no es menor de 2000 platos teóricos; el factor de asimetría no es mayor de 2,0; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento—Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la *Preparación estándar* y de la *Preparación de valoración*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$) en cada mL de la Suspensión Oral tomada, por la fórmula:

$$(C/V)(r_U/r_S)$$

en donde C es la concentración, en µg por mL, de ER Albendazol USP en la *Preparación estándar*; y r_U y r_S son las respuestas de los picos de albendazol obtenidas a partir de la *Preparación de valoración* y la *Preparación estándar*, respectivamente.

Albendazol, Tabletas

»Las Tabletas de Albendazol contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$).

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

Etiquetado—Las Tabletas destinadas únicamente a uso veterinario se identifican como tales en la etiqueta.

Estándares de referencia USP (11)—*ER Albendazol USP*. *ER Parbendazol USP*.

Identificación—

A: *Absorción en el Ultravioleta (197U)*—

Solución: Diluir una porción del filtrado transparente utilizado para preparar la *Preparación de valoración* y una porción de la solución madre utilizada para preparar la *Preparación estándar* en la *Valoración* con *Metanol acidificado*, preparado según se indica en *Disolución*, para obtener soluciones que contengan aproximadamente 10 µg de albendazol por mL.

B: El tiempo de retención del pico principal de albendazol en el cromatograma de la *Preparación de valoración* corresponde al tiempo de retención en el cromatograma de la *Preparación estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

Disolución (711)—

Medio: ácido clorhídrico 0,1N; 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 30 minutos.

ANEXO N° 8

APARTADO <197> PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA, SEGÚN USP 30⁽²¹⁾

mezcla de gel de sílice octilsilanizada para cromatografía. Activar la placa calentándola a 130° durante 20 minutos, dejar que se enfríe y utilizarla mientras aún esté tibia.

Procedimiento—Aplicar por separado 1 µL de la *Solución Estándar*, 1 µL de la *Solución de Prueba* y 1 µL de la *Solución de Resolución* a la *Placa para Cromatografía*. Dejar que las aplicaciones se sequen y desarrollar el cromatograma en la *Fase Móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente tres cuartos de la longitud de la placa. Retirar la placa de la cámara de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil y dejar que la placa se seque al aire. Exponer la placa a vapores de amoníaco durante 5 minutos y localizar rápidamente las manchas en la placa observándola bajo luz UV de longitud de onda larga: el cromatograma de la *Solución de Resolución* presenta manchas bien separadas y el valor R_f la intensidad y el aspecto de la mancha principal obtenida de la *Solución de Prueba* se corresponden con los de la mancha obtenida de la *Solución Estándar*.

<197> PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA

Las pruebas espectrofotométricas son las de mayor importancia en la identificación de muchas de las sustancias químicas del compendio. Los procedimientos de prueba que se indican a continuación se aplican a sustancias que absorben radiación infrarroja (IR) y/o UV (ver *Espectrofotometría y Dispersión de Luz* (851)).

El espectro de absorción IR de una sustancia, en comparación con el que se obtuvo concomitantemente para el Estándar de Referencia USP correspondiente, proporciona quizá la evidencia más concluyente de la identidad de la sustancia, que puede obtenerse en una sola prueba. El espectro de absorción UV, por otro lado, no presenta un alto grado de especificidad. La conformidad con las especificaciones de prueba referentes tanto para la absorción IR como con la absorción UV, según se indica en una gran proporción de monografías oficiales, deja pocas dudas, si las hubiera, con respecto a la identidad de la muestra que se está examinando.

ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Se indican seis métodos para la preparación de muestras de prueba y Estándares de Referencia previamente secados para el análisis. La referencia <197K> en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se mezcla íntimamente con bromuro de potasio. La referencia <197M> en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se muele finamente y se dispersa en aceite mineral. La referencia <197F> en una monografía significa que la sustancia que se está examinando se suspende pura entre placas adecuadas (por ejemplo, de cloruro de sodio o bromuro de potasio) adecuadas. La referencia <197S> significa que se prepara una solución de concentración especificada en el solvente especificado en la monografía individual, y que la solución se examina en celdas de 0,1 mm, a menos que se especifique una longitud de paso diferente para las celdas en la monografía individual. La referencia <197A> significa que la sustancia que se está examinando está en contacto íntimo con un elemento de reflexión interna para el análisis de reflectancia total atenuada (ATR). La referencia <197E> significa que la sustancia que se está analizando se presiona contra una placa adecuada para el análisis por microscopía IR para obtener una muestra delgada. Las técnicas ATR <197A> y <197E> pueden usarse como métodos alternativos para <197K>, <197M>, <197F> y <197S> cuando la prueba se realiza cualitativamente y los espectros del Estándar de Referencia se obtienen de manera similar.

Registrar los espectros de la muestra de prueba y el correspondiente Estándar de Referencia USP en el intervalo de aproximadamente 2,6 µm a 15 µm (3800 cm⁻¹ a 650 cm⁻¹) a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. El espectro de absorción IR de la preparación obtenida a partir de la muestra de

prueba, previamente secada bajo las condiciones especificadas para el Estándar de Referencia correspondiente, a menos que se especifique algo diferente, o que el Estándar de Referencia se emplee sin secar, presenta máximos sólo a las mismas longitudes de onda que el de una preparación similar del Estándar de Referencia USP correspondiente.

Las diferencias que pueden observarse en los espectros así obtenidos a veces se atribuyen a la presencia de polimorfos, lo cual no es siempre aceptable (ver *Procedimiento en Espectrofotometría y Dispersión de Luz* (851)). Por lo tanto, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, continuar del siguiente modo. Si aparece una diferencia en los espectros IR del analito y del estándar, disolver porciones iguales de la muestra de prueba y del Estándar de Referencia en volúmenes iguales de un disolvente apropiado, evaporar la solución hasta sequedad en envases similares, bajo condiciones idénticas, y repetir la prueba con los residuos.

ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA

La referencia <197U> en una monografía significa que una solución de prueba y una Solución Estándar se examinan espectrofotométricamente, en celdas de 1 cm, sobre el intervalo espectral de 200 nm a 400 nm, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Disolver una porción de la sustancia que se está examinando en el Medio especificado para obtener una solución de prueba que tenga la concentración especificada en la monografía para *Solución*. En forma similar, preparar una Solución Estándar que contenga el Estándar de Referencia USP correspondiente.

Registrar y comparar los espectros obtenidos concomitantemente para la solución de prueba y la Solución Estándar. Calcular los cocientes de absorptividad y/o absorbancia si estos criterios están incluidos en una monografía individual. A menos que se especifique algo diferente, las absorbancias indicadas para estos cálculos son aquellas medidas a la absorbancia máxima, aproximadamente a la longitud de onda especificada en la monografía individual. Cuando la absorbancia se deba medir aproximadamente a la longitud de onda especificada en lugar de la máxima absorbancia, las abreviaturas (min) y (sh) se utilizan para indicar un mínimo y un hombro (shoulder), respectivamente, en un espectro de absorción. Los requisitos se cumplen si los espectros de absorción UV de la solución de prueba y de la Solución Estándar presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda y los cocientes de absorptividad y/o absorbancia están dentro de los límites especificados.

<201> PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRFÍA EN CAPA DELGADA

PROCEDIMIENTO GENERAL

El procedimiento descrito a continuación tiene como fin verificar la identificación de muchos fármacos farmacéuticos y de sus formas farmacéuticas correspondientes.

Preparar una solución de prueba según las indicaciones de la monografía individual correspondiente. En una placa para cromatografía en capa delgada adecuada, recubierta con una capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm (ver *Cromatografía* (621)), aplicar, en una línea paralela al borde y aproximadamente a 2 cm, 10 µL de esta solución y 10 µL de una Solución estándar; preparada a partir del Estándar de Referencia USP del fármaco que se quiere identificar, en el mismo disolvente y a la misma concentración que para la solución de prueba, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Dejar que se

ANEXO N° 9

**PREPARACIÓN DE REACTIVOS A UTILIZAR EN LA
IDENTIFICACION, ENSAYO Y UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE
DOSIFICACIÓN**

HIDRÓXIDO DE SODIO 0.1N (1000mL)

1. TRADUCCION DE LA FARMACOPEA

Hidróxido de Sodio, Normal (1N) NaOH, 40,00

40,00 g en 1000 mL

Disolver 162 g de hidróxido de sodio en 150 mL de agua libre de dióxido de carbono, enfriar la solución a temperatura ambiente y filtrar a través de papel de filtro endurecido. Transferir 54,5 mL del filtrado transparente a un recipiente de poliolefina hermético y diluir con agua libre de dióxido de carbono a 1000 mL.

NOTA: Se toma como base para la preparación del Hidróxido de Sodio 0.1N lo estipulado en la Farmacopea de los Estados Unidos Edición 30, pero en la práctica se prepararon los reactivos siguiendo diferentes cálculos.

2. ESPECIFICACIÓN DE REACTIVO

- Hidróxido de Sodio, NaOH—40,00—Usar grado reactivo ACS.
- El “agua exenta de dióxido de carbono” es agua purificada que se ha calentado a ebullición vigorosamente durante 5 minutos o más y se ha dejado enfriar, protegiéndola de la absorción de dióxido de carbono de la atmósfera, o bien Agua Purificada que tiene una resistividad no menor de 18 Mohm-cm.

3. CRISTALERÍA Y MATERIALES

- Balanza granataria
- 2 Beaker de 250 ml
- 1 probeta de 100 ml

- 1 balón volumétrico de 1000 mL
- 1 espátula de plástico
- 1 agitador de vidrio
- 1 gotero
- 1 envase plástico

4. REACTIVOS

- Hidróxido de Sodio
- Agua destilada libre de CO₂

5. CÁLCULOS

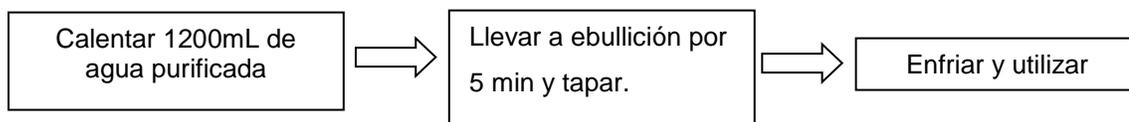
Para preparar 1000 mL

	NaOH		H ₂ O libre de CO ₂
1N-----	40.0 g	-----	1000 mL
0.1N-----	Xg	-----	1000 mL

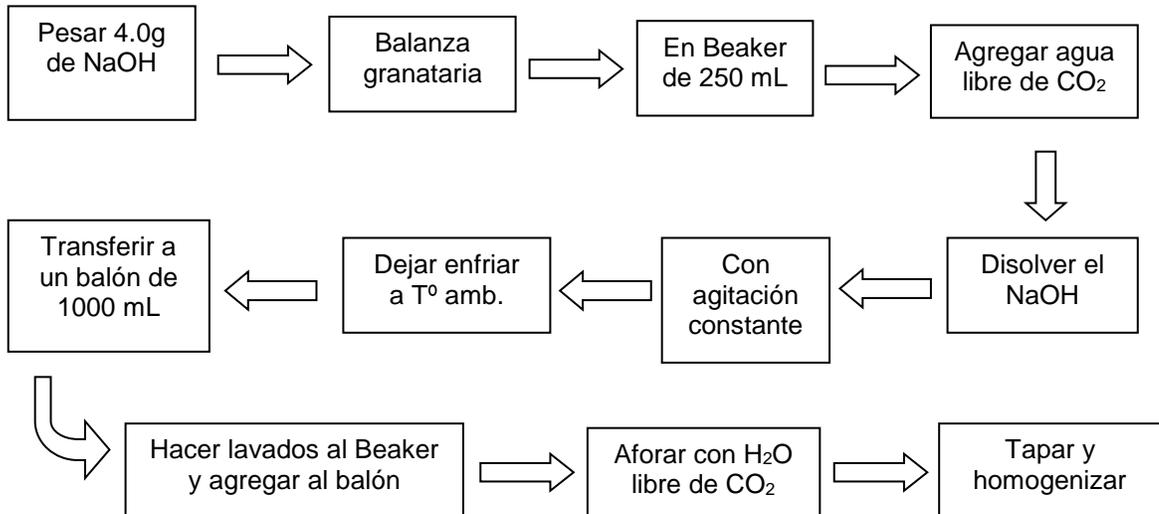
Xg = 4 g para 1000mL de Hidróxido de Sodio 0.1N

6. TÉCNICA DE PREPARACIÓN

Agua libre de CO₂



Para 1000 mL de NaOH 0.1N



METANOL-ACIDO (99:1)

1. Reactivos:

- Metanol
- Ácido Clorhídrico Concentrado

2. Cristalería y Equipo

- 2 Beaker de 250mL
- 1 Pipeta volumétrica de 5.0mL
- 1 Balón volumétrico de 500mL
- 1 Agitador
- 1 Gotero
- 1 Frasco de vidrio
- Cámara extractora de gases

3. Cálculos

Para preparar 500 mL

Metanol

Metanol-acido Metanol

100mL ----- 99mL

500mL ----- XmL

XmL = 495.0 mL de metanol

Ácido Clorhídrico Concentrado

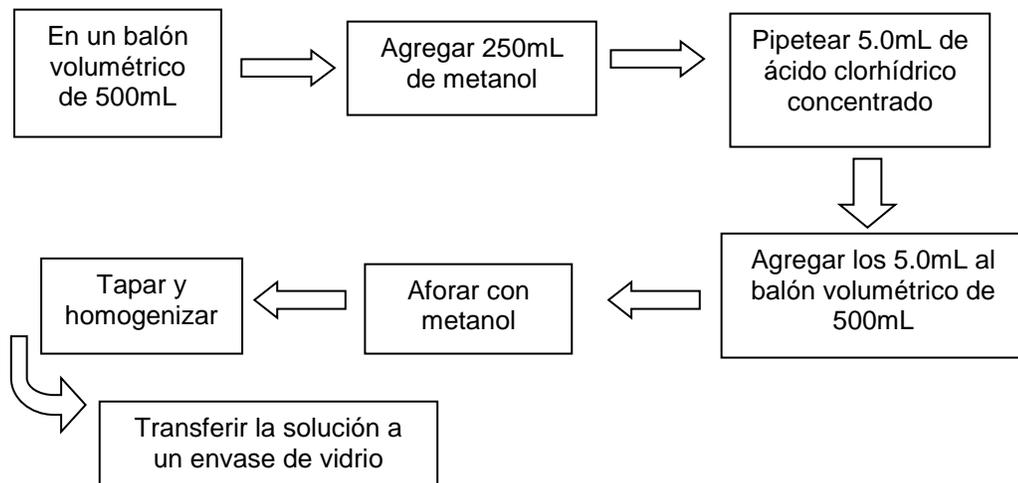
Metanol-acido

100mL ----- 1.0mL

500mL ----- XmL XmL = 5.0 mL ácido clorhídrico concentrado

4. Técnica de Preparación.

Para 500 mL de Metanol-acido (99:1)



ANEXO N° 10

APARTADO < 791 > pH, SEGÚN USP 30₍₂₁₎

Aparato de Prueba, Entorno de Prueba, Procedimiento de Prueba y Enumeración de Partículas—Proceder según se indica para la *Prueba de Conteo de Partículas Microscópicas en Partículas en Inyectables* (788).

Interpretación—La solución oftálmica cumple con los requisitos de la prueba si el número promedio de partículas presente en las unidades analizadas no excede del valor adecuado que se indica en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Conteo de Partículas por Método Microscópico

Número de partículas	Diámetro		
	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 50 μm
	50 por mL	5 por mL	2 por mL

(791) pH

Para propósitos farmacéuticos, se define el pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0,02 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidrógeno, el electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado. El instrumento debe ser capaz de detectar el potencial a través del par de electrodos y, a los fines de normalización del pH, de aplicar un potencial regulable al circuito mediante la manipulación de los controles de "normalización", "cero", "asimetría" o "calibración" y debe poder controlar el cambio en milivoltios por cada cambio de unidad en la lectura de pH a través de un control de "temperatura" y/o "pendiente". Las mediciones se hacen a $25 \pm 2^\circ$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en este texto.

La escala de pH se define por la ecuación:

$$\text{pH} = \text{pH}_s + (E - E_s) / k$$

en donde E y E_s son los potenciales medidos cuando la celda galvánica contiene la solución en análisis, representada por pH y la *Solución Amortiguadora de Normalización* apropiada, representada por pH_s , respectivamente. El valor de k es el cambio en el potencial

por cambio de unidad en el pH y teóricamente es $[0,05916 + 0,000198(t - 25^\circ)]$ voltios a cualquier temperatura t .

Se debe enfatizar que las definiciones de pH, la escala de pH y los valores asignados a las *Soluciones Amortiguadoras de Normalización* tienen el propósito de establecer un sistema práctico y operativo para que los resultados se puedan comparar entre laboratorios. Los valores de pH así medidos no se corresponden exactamente con los obtenidos por la definición, $\text{pH} = -\log a_{\text{H}^+}$. Siempre que la solución que se está midiendo sea lo suficientemente similar en composición a la solución amortiguadora usada para la normalización, el pH operacional será bastante cercano al pH teórico. Aunque no se hace ninguna afirmación en lo que se refiere a la aptitud del sistema para medir la actividad o la concentración del ión hidrógeno, los valores obtenidos están estrechamente relacionados con la actividad del ión hidrógeno en soluciones acuosas.

Cuando un medidor de pH se normaliza mediante el uso de una solución amortiguadora acuosa y luego se la emplea para medir el "pH" de una solución o suspensión no acuosa, la constante de ionización del ácido o de la base, la constante dieléctrica del medio, el potencial de unión líquida (que puede originar errores de aproximadamente 1 unidad de pH) y la respuesta del electrodo de vidrio al ión hidrógeno cambian totalmente. Por estas razones, los valores así obtenidos con soluciones que son sólo de carácter parcialmente acuoso pueden considerarse únicamente como valores aparentes de pH.

SOLUCIONES AMORTIGUADORAS DE NORMALIZACIÓN DE MEDIDORES DE PH

Las *Soluciones Amortiguadoras de Normalización* se deben preparar como se indica en la tabla adjunta.* Las sales amortiguadoras de la pureza requerida pueden obtenerse en el National Institute of Science and Technology. Las soluciones se pueden almacenar en frascos de polietileno o vidrio duro con un cierre impermeable o con un tubo de absorción de dióxido de carbono (cal sodada). Se debe preparar soluciones nuevas a intervalos que no excedan los 3 meses usando agua libre de dióxido de carbono. La tabla indica el pH de las soluciones amortiguadoras como una función de la temperatura. Las instrucciones que se presentan en este documento son para la preparación de soluciones que tengan las concentraciones molales (m) especificadas. Sin embargo, por conveniencia y para facilitar su preparación, las instrucciones se dan en función de la dilución a un volumen de 1000 mL en lugar de especificar el uso de 1000 g de disolvente, que es la base de la concentración de soluciones en el sistema de molalidad. Las cantidades indicadas no se pueden calcular simplemente sin información adicional.

* Se pueden emplear soluciones amortiguadoras disponibles comercialmente para la normalización de medidores de pH, normalizadas mediante métodos reconocidos por el National Institute of Standards and Technology (NIST) cuya etiqueta indica un valor de pH con una aproximación de 0,01 unidades de pH. Para las soluciones de normalización que tengan un pH menor que 4, se acepta una exactitud etiquetada de 0,02. Se pueden usar soluciones preparadas con materiales de grado reactivo de la ACS u otros materiales adecuados, en las cantidades declaradas, siempre y cuando el pH de la solución resultante sea el mismo que el de la solución preparada con el material certificado por el NIST.

Valores de pH de Soluciones Amortiguadoras de Normalización

Temperatura, °C	Tetraoxalato de Potasio, 0,05 m	Bifalato de Potasio, 0,05 m	Fosfato Equimolar, 0,05 m	Tetraborato de Sodio, 0,01 m	Hidróxido de Calcio, Saturado a 25°
10	1,67	4,00	6,92	9,33	13,00
15	1,67	4,00	6,90	9,28	12,81
20	1,68	4,00	6,88	9,23	12,63
25	1,68	4,01	6,86	9,18	12,45
30	1,68	4,02	6,85	9,14	12,29
35	1,69	4,02	6,84	9,10	12,13
40	1,69	4,04	6,84	9,07	11,98
45	1,70	4,05	6,83	9,04	11,84
50	1,71	4,06	6,83	9,01	11,71
55	1,72	4,08	6,83	8,99	11,57
60	1,72	4,09	6,84	8,96	11,45

Tetraoxalato de Potasio, 0,05 m—Disolver 12,61 g de $\text{KH}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en agua para obtener 1000 mL.

Bifalato de Potasio, 0,05 m—Disolver 10,12 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, previamente secado a 110° durante 1 hora, en agua para obtener 1000 mL.

Fosfato Equimolar, 0,05 m—Disolver 3,53 g de Na_2HPO_4 y 3,39 g de KH_2PO_4 cada uno previamente secado a 120° durante 2 horas, en agua para obtener 1000 mL.

Tetraborato de Sodio, 0,01 m—Disolver 3,80 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en agua para obtener 1000 mL. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Hidróxido de Calcio, saturado a 25°—Agitar un exceso de hidróxido de calcio con agua y decantar a 25° antes de usar. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Debido a las variaciones en la naturaleza y funcionamiento de los medidores de pH disponibles, no es práctico dar instrucciones de aplicación universal para las determinaciones potenciométricas del pH. Los principios generales a seguir para llevar a cabo las instrucciones estipuladas para cada instrumento por su fabricante se establecen en los párrafos siguientes. Examinar los electrodos y, si está presente, el puente salino antes de usar. Si fuera necesario, volver a llenar la solución del puente salino y cumplir con otras precauciones indicadas por el fabricante del instrumento o del electrodo.

Para normalizar el medidor de pH, seleccionar dos *Soluciones Amortiguadoras de Normalización* cuya diferencia de pH no exceda de 4 unidades y de tal manera que el pH esperado del material en análisis se encuentre entre éstos. Llenar la celda con una de las *Soluciones Amortiguadoras de Normalización* a la temperatura a la que se medirá el material de prueba. Ajustar el control de "temperatura" a la temperatura de la solución y ajustar el control

de calibración para que el valor de pH observado sea idéntico al valor tabulado. Enjuagar los electrodos y la celda con varias porciones de la segunda *Solución Amortiguadora de Normalización*, luego llenar la celda con esa solución a la misma temperatura que el material a medir. El pH de la segunda solución amortiguadora está dentro de $\pm 0,07$ unidades de pH del valor tabulado. Si se observa una desviación mayor, examinar los electrodos y, si estuvieran defectuosos, reemplazarlos. Ajustar la "pendiente" o control de "temperatura" para hacer que el valor de pH observado sea idéntico al tabulado. Repetir la normalización hasta que ambas *Soluciones Amortiguadoras de Normalización* den valores de pH observados con una aproximación de 0,02 unidades de pH del valor tabulado sin ajuste adicional de los controles. Cuando el sistema esta funcionando satisfactoriamente, enjuagar los electrodos y la celda varias veces con unas pocas porciones del material de prueba, llenar la celda con el material de prueba y leer el valor de pH. Usar agua libre de dióxido de carbono (ver *Agua* en la sección *Reactivos, Indicadores y Soluciones*) para disolver o diluir el material de prueba para las determinaciones de pH. En todas las mediciones de pH, dejar que transcurra un tiempo suficiente para la estabilización.

Cuando los valores de pH aproximados sean suficientes, los indicadores y papeles de prueba (ver *Indicadores y Papeles de Prueba*, en la sección *Reactivos, Indicadores y Soluciones*) pueden ser adecuados.

Para ver una discusión sobre las soluciones amortiguadoras del pH y la composición de las soluciones amortiguadoras estándar necesarias para las pruebas y valoraciones farmacopeicas, ver *Soluciones Amortiguadoras* en la sección *Reactivos, Indicadores y Soluciones*.

ANEXO N° 11

**APARTADO < 851 > ESPECTROFOTOMETRÍA Y DISPERSIÓN DE
LUZ, SEGÚN USP 30₍₂₁₎**

(851) ESPECTROFOTOMETRÍA Y DISPERSIÓN DE LUZ

MEDICIONES EN EL ULTRAVIOLETA, VISIBLE, INFRARROJO, ABSORCIÓN ATÓMICA, FLUORESCENCIA, TURBIDIMETRÍA, NEFELOMETRÍA Y RAMAN

La *espectrofotometría de absorción* es la medición de una interacción entre una radiación electromagnética y las moléculas o átomos de una sustancia química. Las técnicas que se emplean frecuentemente en el análisis farmacéutico incluyen la espectroscopia de absorción atómica, en el espectro UV, en el visible y en el IR. La medición espectrofotométrica en la región visible anteriormente se denominaba *colorimetría*; sin embargo, es más preciso emplear el término "colorimetría" sólo en aquellos casos en que se considera la percepción humana del color.

La *Espectrofotometría de Fluorescencia* es la medición de la emisión de luz de una sustancia química cuando se expone a la radiación UV, visible u otra radiación electromagnética. Por lo general, la luz emitida por una solución fluorescente tiene una intensidad máxima a una longitud de onda mayor que la de la radiación de excitación, por lo general en aproximadamente 20 ó 30 nm.

La *Dispersión de Luz* implica la medición de la luz dispersada debido a inhomogeneidades submicroscópicas de densidad óptica de las soluciones y es útil para la determinación de pesos moleculares promedio de sistemas polidispersos en el intervalo de pesos moleculares que varían desde 1000 a varios cientos de millones. Dos de estas técnicas utilizadas en el análisis farmacéutico son la *turbidimetría* y la *nefelometría*.

La *Espectroscopia Raman* (dispersión de luz inelástica) es un proceso de dispersión de luz en el que la muestra a examinar se irradia con luz monocromática intensa (generalmente luz láser) y luego se analiza la luz dispersada por la muestra para detectar cambios de frecuencia.

El intervalo de longitud de onda disponible para estas mediciones se extiende desde las longitudes de onda corta del UV hasta el IR. Por conveniencia, este intervalo espectral está aproximadamente dividido en el UV (190 a 380 nm), el visible (380 a 780 nm), el IR cercano (780 a 3000 nm) y el IR (2,5 a 40 μm o 4000 a 250 cm^{-1}).

UTILIDAD COMPARATIVA DE INTERVALOS ESPECTRALES

En el caso de muchas sustancias farmacéuticas, las mediciones pueden hacerse con mayor exactitud y sensibilidad en las regiones del UV y visible del espectro que en las del IR cercano e IR. Cuando se observan soluciones en celdas de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10 μg de muestra por mL, a menudo producen absorbancias entre 0,2 y 0,8 en el UV o la región de luz visible. En el IR e IR cercano, pueden ser necesarias concentraciones de 1 a 10 mg por mL y de hasta 100 mg por mL, respectivamente, para que se produzca una absorción suficiente; para estos intervalos espectrales, se utilizan celdas con longitudes de 0,01 mm a más de 3 mm.

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

Se ha observado un creciente interés en el uso de la espectroscopia del IR cercano en análisis farmacéuticos, especialmente para la identificación rápida de un gran número de muestras y también para la determinación del agua.

La región del IR cercano es especialmente apropiada para la determinación de grupos -OH y -NH, como por ejemplo agua en alcohol, -OH en presencia de aminas, alcoholes en hidrocarburos y aminas primarias y secundarias en presencia de aminas terciarias.

El espectro IR es único para cualquier compuesto químico dado, con la excepción de los isómeros ópticos que tienen espectros idénticos. Sin embargo, en algunas ocasiones, el polimorfismo puede ser responsable de una diferencia en el espectro IR de un compuesto en estado sólido. Con frecuencia, pequeñas diferencias en la estructura producen diferencias significativas en los espectros. Debido al gran número de valores máximos en un espectro de absorción IR, a veces es posible medir cuantitativamente los componentes individuales de una mezcla con una composición cualitativa conocida sin separación previa.

El espectro Raman y el espectro IR proporcionan datos similares, aunque las intensidades de los espectros están gobernadas por diferentes propiedades moleculares. La espectroscopia Raman y la IR muestran diferentes sensibilidades relativas para diferentes grupos funcionales; por ejemplo, la espectroscopia Raman es particularmente sensible a enlaces múltiples C-S y C-C y algunos compuestos aromáticos se identifican más fácilmente mediante sus espectros Raman. El agua tiene un espectro de absorción IR muy intenso, pero un espectro Raman particularmente débil. En consecuencia, el agua tiene únicamente "ventanas" limitadas en el IR, que se pueden utilizar para examinar solutos acuosos, mientras que su espectro Raman es casi completamente transparente y útil para la identificación de solutos. Las dos limitaciones principales de la espectroscopia Raman son que la concentración mínima detectable de la muestra generalmente es de 10^{-1} M a 10^{-2} M y que las impurezas presentes en muchas sustancias son fluorescentes e interfieren con la detección de la señal Raman dispersada.

Las mediciones de reflectancia óptica proporcionan información espectral similar a la obtenida por mediciones de transmisión. Dado que las mediciones de reflectancia investigan sólo la composición superficial de la muestra, las dificultades asociadas con el espesor óptico y las propiedades de dispersión de luz de la sustancia se eliminan. De esta manera, frecuentemente es más sencillo realizar mediciones de reflectancia en materiales que absorben intensamente la radiación. Una técnica particularmente común empleada para las mediciones de reflectancia IR se denomina reflectancia total atenuada (ATR, por sus siglas en inglés), también conocida como reflectancia interna múltiple (MIR, por sus siglas en inglés). En la técnica de ATR, el haz del espectrómetro IR se hace pasar a través de una ventana construida con un material apropiado para la radiación IR (por ejemplo, KRS-5, una mezcla eutéctica de TlBr-TlI), que esta cortado con un ángulo tal que el haz IR atraviesa la primera superficie de la ventana (frente) pero se refleja totalmente cuando incide en la segunda superficie (posterior); es decir, el ángulo de incidencia de la radiación sobre la segunda superficie de la ventana excede el ángulo crítico para ese material. Mediante la construcción de ventanas adecuadas es posible obtener muchas reflexiones internas del haz IR antes de que éste se transmita fuera de la ventana. Si una muestra se coloca en contacto con la ventana a lo largo de los lados que reflejan totalmente el haz IR, la intensidad de la radiación reflejada se reduce con cada longitud de onda (frecuencia) que absorbe la muestra. De este modo, la técnica de ATR proporciona un espectro de reflectancia que se ha incrementado en intensidad, en comparación con una medición de reflectancia sencilla, el número de veces que el haz IR se refleja dentro de la ventana. La técnica de ATR proporciona una sensibilidad excelente, pero produce mala reproducibilidad y no es una técnica cuantitativa confiable a menos que cada muestra de prueba se mezcle muy bien con un estándar interno.

La *Espectrofotometría de Fluorescencia* es a menudo más sensible que la espectrofotometría de absorción. En mediciones de absorción, se compara la transmitancia de la muestra con la de un blanco y a concentraciones bajas, ambas soluciones proporcionan señales altas. Por el contrario, en la espectrofotometría de fluorescencia, el blanco de disolvente tiene emisiones bajas en vez de altas, de manera que la radiación de fondo, que puede interferir con las determinaciones a concentraciones bajas, es mucho menor. Debido a que pocos compuestos pueden determinarse de manera conveniente mediante absorción de luz a concentraciones por debajo de 10^{-6} M, no es inusual emplear concentraciones de 10^{-7} M a 10^{-8} M en la espectrofotometría de fluorescencia.

TEORÍA Y DEFINICIONES

La potencia de un haz de luz radiante disminuye en relación con la distancia que recorre en un medio de absorción. También disminuye en relación a la concentración de moléculas o iones absorbentes con los que se encuentra en ese medio. Estos dos factores determinan la proporción de la energía incidente total que emerge. La disminución de la potencia de una radiación monocromática que atraviesa un medio de absorción homogéneo se determina cuantitativamente mediante la ley de Beer, $\log_{10}(I/T) = A = abc$, en donde los términos son los definidos a continuación.

Absorbancia [Símbolo: A]— Es el logaritmo, en base 10, del recíproco de la transmitancia (T). [NOTA—Los términos descriptivos empleados anteriormente incluyen densidad óptica, absorbencia y extinción.]

Absortividad [Símbolo: a]— Es el cociente de la absorbancia (A) dividido por el producto de la concentración de la sustancia (c), expresada en g por L, y la longitud de paso de absorción (b) en cm. [NOTA—No debe confundirse con el índice de absorbancia, la extinción específica o el coeficiente de extinción.]

Absortividad Molar [Símbolo: ϵ]— Es el cociente de la absorbancia (A) dividido por el producto de la concentración de la sustancia, expresado en moles por L y la longitud de paso de absorción en cm. También es el producto entre la absortividad (a) y el peso molecular de la sustancia. [NOTA—Los términos empleados anteriormente incluyen el índice de absorbancia molar, el coeficiente de extinción molar y el coeficiente de absorción molar.]

Para la mayoría de los sistemas empleados en espectrofotometría de absorción, la absortividad de una sustancia es una constante independiente de la intensidad de la radiación incidente, la longitud interna de las celdas y la concentración, por lo cual la concentración puede determinarse fotométricamente.

La ley de Beer no da indicaciones del efecto de la temperatura, la longitud de onda o el tipo de disolvente. Para la mayoría de los trabajos analíticos, los efectos de la variación normal de la temperatura son inapreciables.

Las desviaciones de la ley de Beer pueden ser causadas por variables químicas o instrumentales. Una falla aparente de la ley de Beer puede ser el resultado de un cambio de concentración en las moléculas de soluto debido a la asociación entre las moléculas de soluto o entre el soluto y las moléculas del disolvente, o debido a disociación o ionización. Otras desviaciones pueden estar causadas por efectos instrumentales, como por ejemplo la radiación policromática, los efectos de ancho de rendija o de luz espuria.

Incluso a una temperatura fija en un disolvente dado, es posible que la absortividad no sea verdaderamente constante. Sin embargo, en el caso de muestras que tienen un solo componente absorbente, no es necesario que el sistema de absorción se ajuste a la ley de Beer para utilizarlo en análisis cuantitativos. La concentración de una sustancia desconocida se puede determinar mediante la comparación con una curva estándar determinada experimentalmente.

Aunque, en el sentido más estricto, la ley de Beer no es aplicable en la espectrofotometría de absorción atómica debido a la falta de propiedades cuantitativas de la longitud de la celda y la concentración, el proceso de absorción que tiene lugar en la llama bajo condiciones de aspiración reproducibles, en principio, se ajusta a la relación de Beer. Específicamente, el logaritmo negativo de la transmitancia, o de la absorbancia, es directamente proporcional al coeficiente de absorción y, por consiguiente, es proporcional al número de átomos absorbentes. Sobre esta base, pueden elaborarse curvas de calibración para permitir la evaluación de valores de absorción desconocidos en función de la concentración del elemento en solución.

Espectro de Absorción—Es una representación gráfica de la absorbancia, o cualquier función de absorbancia, en función de la longitud de onda o a una función de la longitud de onda.

Transmitancia [Símbolo: T]— Es el cociente entre la potencia radiante transmitida por una muestra y la potencia radiante incidente sobre la muestra. [NOTA—Los términos empleados anteriormente incluyen la transmitancia y la transmisión.]

Intensidad de Fluorescencia [Símbolo: I]— Es una expresión empírica de la actividad fluorescente, comúnmente expresada en función de unidades arbitrarias proporcionales a la respuesta del detector. El *espectro de emisión de fluorescencia* es una representación gráfica de la distribución espectral de la radiación emitida por

una sustancia activada, que muestra la intensidad de la radiación emitida como la ordenada y la longitud de onda como la abscisa. El *espectro de excitación de fluorescencia* es una representación gráfica del espectro de activación, que muestra la intensidad de la radiación emitida por una sustancia activada como la ordenada y la longitud de onda de la radiación incidente (activante) como la abscisa. Como en la espectrofotometría de absorción, las regiones importantes del espectro electromagnético abarcadas por la fluorescencia de compuestos orgánicos son el UV, el visible y el IR cercano; es decir, la región de 250 a 800 nm. Después de que una molécula ha absorbido radiación, la energía puede perderse como calor o puede liberarse en forma de radiación de la misma longitud de onda que la absorbida o mayor. Tanto la absorción como la emisión de radiación se deben a las transiciones de electrones entre diferentes niveles de energía, u orbitales, de la molécula. Existe una demora de tiempo entre la absorción y la emisión de luz; este intervalo, la duración del estado de excitación, se ha medido y dura aproximadamente de 10^{-9} segundos a 10^{-8} segundos para la mayoría de las soluciones fluorescentes orgánicas. La corta vida de la fluorescencia distingue este tipo de luminiscencia de la fosforescencia, que es una posluminiscencia que excede el tiempo de excitación y que puede durar de 10^{-3} segundos hasta varios minutos.

Turbidancia [Símbolo: S]— Es el efecto de dispersión de luz causado por partículas en suspensión. La cantidad de materia en suspensión se puede medir mediante la observación de la luz transmitida (turbidimetría) o de la luz dispersada (nefelometría).

Turbidez [Símbolo: τ]— En mediciones de dispersión de luz, la turbidez es la medida de la disminución de intensidad del haz incidente por unidad de longitud de una suspensión dada.

Actividad Dispersante Raman—Es la propiedad molecular (expresada en unidades de cm^2 por g) que gobierna la intensidad de una banda observada en el espectro Raman para una muestra orientada aleatoriamente. La actividad dispersante se determina a partir de la derivada de la polarizabilidad molecular en lo que se refiere al movimiento molecular que eleva la banda desplazada de Raman. En general, la intensidad de la banda Raman es linealmente proporcional a la concentración del analito.

USO DE ESTÁNDARES DE REFERENCIA

Con pocas excepciones, las pruebas y valoraciones espectrofotométricas Farmacopeicas requieren una comparación con un Estándar de Referencia USP. Esto tiene como propósito asegurar la medición en condiciones idénticas para la muestra de prueba y la sustancia de referencia. Estas condiciones incluyen el ajuste de la longitud de onda, el ajuste del ancho de rendija, la ubicación y corrección de las celdas y los niveles de transmitancia. Debe observarse que las celdas que presentan una transmitancia idéntica a una longitud de onda dada pueden diferir considerablemente en transmitancia a otras longitudes de onda. Cuando sea necesario, se deben establecer y emplear correcciones apropiadas para las celdas.

Las expresiones "preparación similar" y "solución similar," tal como se emplean en las pruebas y valoraciones relacionadas con la espectrofotometría, indican que la muestra de referencia, generalmente un Estándar de Referencia USP, debe prepararse y observarse de manera idéntica, para todos los propósitos prácticos, a la que se emplee para la muestra de prueba. Generalmente, al preparar la solución del Estándar de Referencia especificado, se prepara una solución de aproximadamente la concentración deseada (por ejemplo con una aproximación del 10%) y se calcula la absortividad con respecto a la cantidad de sustancia exactamente pesada; si no se ha utilizado un Estándar de Referencia previamente secado, la absortividad se calcula con respecto a la sustancia anhidra.

Las expresiones, "determinar concomitantemente" y "medido concomitantemente," tal como se emplean en las pruebas y valoraciones relacionadas con la espectrofotometría, indican que las absorbancias de la solución que contiene la muestra de prueba y la solución que contiene la muestra de referencia, en relación con el blanco especificado en la prueba, se medirán en sucesión inmediata.

APARATOS

Están disponibles muchos tipos de espectrofotómetros. Fundamentalmente, la mayoría de ellos, excepto los empleados para espectrofotometría IR, proporcionan un pasaje de energía radiante esencialmente monocromática a través de una muestra en forma adecuada y una medición de la fracción de la intensidad que se transmite. Los espectrofotómetros IR por transformada de Fourier emplean una técnica interferométrica mediante la cual la radiación policromática pasa a través del analito y llega a un detector que genera datos de intensidad en función del tiempo. Los espectrofotómetros UV, visibles e IR dispersivos comprenden una fuente de energía, un dispositivo de dispersión (por ejemplo, un prisma o red de difracción), ranuras para seleccionar la banda de longitud de onda, una celda o un soporte para la muestra de prueba, un detector de energía radiante, amplificadores asociados y dispositivos de medición. En los espectrofotómetros con *red de diodos*, la energía de la fuente atraviesa la muestra de prueba y luego se dispersa a través de un retículo, incidiendo sobre varios cientos de diodos sensibles a la luz y cada uno de estos diodos genera a su vez una señal proporcional al número de fotones dentro de un pequeño intervalo de longitudes de onda. Luego, estas señales pueden ser computadas a intervalos de tiempo cortos, seleccionados para obtener un espectro completo. Los sistemas IR por transformada de Fourier utilizan un interferómetro en lugar de un dispositivo de dispersión y una computadora digital para procesar los datos del espectro. Algunos instrumentos se operan manualmente, mientras que otros proporcionan un registro automático y continuo. Los instrumentos que están conectados por interfaz a una computadora digital también tienen la capacidad de combinar y almacenar espectros, permitiendo la comparación de espectros y la realización de técnicas de espectroscopia diferencial (con el uso de un método de substracción digital de absorbancia).

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

Los aparatos empleados en espectrofotometría de absorción atómica tienen varias características exclusivas. Para cada elemento a determinar, debe seleccionarse una fuente específica que emita la línea espectral a ser absorbida. La fuente es generalmente una *lámpara de cátodo hueco* y el *cátodo de esta lámpara está diseñado* para emitir la radiación deseada cuando se lo excita. Dado que la radiación a ser absorbida por el elemento de la muestra de prueba tiene generalmente la misma longitud de onda que la línea de emisión, el elemento de la lámpara de cátodo hueco será el mismo elemento que se desea determinar. El aparato está equipado con un aspirador para introducir la muestra de prueba en una llama que generalmente está generada por una mezcla de aire-acetileno, aire-hidrógeno o en el caso de materiales refractarios, óxido nitroso-acetileno. La llama, en efecto, es una *cámara de calentamiento* para la muestra. Se emplea un detector para leer la señal de la cámara. La radiación interferente producida por la llama durante la combustión puede ser anulada mediante el uso de una lámpara que emita una señal intermitente a una frecuencia definida. El detector debe ajustarse a esta frecuencia de corriente alterna de manera que la señal de corriente continua que surge de la llama se ignore. El sistema de detección, en consecuencia, lee sólo el cambio en la señal de la fuente de cátodo hueco, que es directamente proporcional al número de átomos a determinar en la muestra de prueba. Para los fines farmacéuticos, generalmente se necesita un aparato que proporcione las lecturas directamente en unidades de absorbancia. Sin embargo, los instrumentos que proporcionan lecturas en porcentajes de transmisión, porcentaje de absorción o concentración pueden emplearse si las fórmulas de cálculo proporcionadas en las monografías individuales se revisan, en la medida que sea necesario,

para producir los resultados cuantitativos requeridos. El porcentaje de absorción o el porcentaje de transmitancia pueden convertirse en absorbancia, A , mediante las dos ecuaciones siguientes:

$$A = 2 - \log_{10} (100 - \% \text{ absorción})$$

o:

$$A = 2 - \log_{10} (\% \text{ transmitancia})$$

Dependiendo de los tipos de aparatos que se empleen, el dispositivo de lectura puede ser un medidor, un contador digital, un registrador o una impresora. Existen en el comercio instrumentos de haz simple y de haz doble y cualquiera de los dos tipos es adecuado.

La medición de intensidad de fluorescencia puede hacerse con un simple *fluorómetro de filtro*. Este instrumento consta de una fuente de radiación, un filtro primario, una cámara para muestras, un filtro secundario y un sistema de detección de fluorescencia. En la mayoría de estos fluorómetros, el detector se coloca a 90° con respecto al haz de excitación. Esta geometría de ángulo recto permite que la radiación excitante pase a través de la muestra de prueba y no contamine la señal de salida recibida por el detector de fluorescencia. Sin embargo, el detector recibe inevitablemente algo de la radiación de excitación como resultado de las propiedades de dispersión inherentes a las soluciones, o si están presentes polvo u otros sólidos. Se utilizan filtros para eliminar esta dispersión residual. El filtro primario selecciona la radiación de longitud de onda corta capaz de excitar la muestra de prueba, mientras que el filtro secundario es normalmente un filtro de corte agudo que permite que la fluorescencia de longitud de onda más larga se transmita pero que bloquea la excitación dispersada.

La mayoría de los fluorómetros emplean tubos fotomultiplicadores como detectores; están disponibles diferentes tipos de estos fluorómetros, cada uno con características especiales en lo que se refiere a la región espectral de máxima sensibilidad, ganancia y ruido eléctrico. La fotocorriente se amplifica y se lee en un medidor o registrador.

La diferencia entre un *espectrofluorómetro* y un *fluorómetro* de filtro es que en el *espectrofluorómetro* los filtros son reemplazados por monocromadores, ya sea un prisma o una red de difracción. Para fines analíticos, el *espectrofluorómetro* es superior al *fluorómetro* de filtro en lo que respecta a la selectividad de la longitud de onda, flexibilidad y conveniencia, de la misma manera en que un *espectrofotómetro* es superior a un *fotómetro* de filtro.

Se dispone de muchas fuentes de radiación. Las lámparas de mercurio son relativamente estables y emiten energía principalmente a longitudes de onda discretas. Las lámparas de tungsteno proporcionan energía continua en la región visible. La lámpara de arco de xenón de alta presión a menudo se emplea en *espectrofluorómetros* porque es una fuente de alta intensidad que emite energía continua desde el UV al IR.

En los *espectrofluorómetros*, los monocromadores están equipados con ranuras. Una ranura estrecha proporciona alta resolución y pureza espectral, mientras que una ranura grande proporciona alta sensibilidad en detrimento de los parámetros anteriores. La elección de la dimensión de la ranura se determina por la separación entre la longitud de onda de excitación y la longitud de onda de emisión, así como por el grado de sensibilidad necesario.

Las celdas para muestras que se emplean en mediciones de fluorescencia pueden ser tubos circulares o celdas rectangulares similares a las utilizadas en espectrofotometría de absorción, excepto que en este caso se pulen las cuatro caras verticales. El tamaño de muestra de prueba adecuado para la medición es de 2 a 3 mL, pero algunos instrumentos pueden equiparse con celdas pequeñas que contienen de 100 a 300 μL o con un soporte capilar que requiere una cantidad aún más pequeña de muestra.

Existen instrumentos para la medición de la dispersión de luz y por lo general consisten en una lámpara de mercurio con filtros para las líneas espectrales verdes o azules fuertes, un obturador, un conjunto de filtros neutros con transmitancia conocida y un fotomultiplicador sensible, montado en un brazo que puede rotarse alrededor de la celda con la solución y fijarse en cualquier ángulo de -135° a 0° a $+135^\circ$ mediante un comando exterior al receptáculo hermético. Las celdas para la solución son de diversas formas: cuadradas para mediciones de dispersión a 90° ; semioctogonales para mediciones de dispersión a 45° , 90° y 135° y cilíndricas para mediciones de dispersión en todos los ángulos. Dado que la

absorción, por los motivos que se indican a continuación. En las aplicaciones analíticas, es preferible que la señal de fluorescencia esté relacionada linealmente con la concentración; pero si una muestra de prueba estuviera demasiado concentrada, una parte significativa de la luz entrante será absorbida por la muestra más próxima a la superficie de la celda y la luz que llega al centro se reduce. Es decir, la misma muestra actúa como un "filtro interno". Sin embargo, la espectrofotometría de fluorescencia es intrínsecamente una técnica de alta sensibilidad y, con frecuencia, se emplean concentraciones de 10^{-5} M a 10^{-7} M. Para cualquier procedimiento analítico, es necesario realizar una curva de trabajo de intensidad de fluorescencia en función de la concentración para establecer una relación lineal. Todas las lecturas deben corregirse para un blanco de disolvente.

Las mediciones de fluorescencia son sensibles a la presencia de polvo y otras partículas sólidas en la muestra de prueba. Tales impurezas pueden reducir la intensidad del haz de excitación o proporcionar lecturas erróneamente altas debido a los reflejos múltiples en la celda de la muestra. Por lo tanto, es conveniente eliminar las partículas sólidas mediante centrifugación; también se puede emplear la filtración, aunque algunos papeles de filtro contienen impurezas fluorescentes.

A menudo, la regulación de la temperatura es importante en la espectrofotometría de fluorescencia. Para algunas sustancias, la eficiencia de la fluorescencia puede reducirse hasta entre 1% y 2% por grado de ascenso de temperatura. En tales casos, si se desea mayor precisión, es conveniente el uso de celdas para muestra con temperatura controlada. Para los análisis de rutina, pueden ser suficiente realizar las mediciones con la rapidez necesaria como para que la muestra no se caliente demasiado debido a la exposición a la fuente de iluminación intensa. Muchos compuestos fluorescentes son fotosensibles. Expuestos en un fluorómetro, pueden ser fotodegradados en productos más o menos fluorescentes. Dichos efectos pueden detectarse a través de la observación de la respuesta del detector en relación al tiempo y pueden reducirse atenuando la fuente de iluminación con filtros o pantallas.

Los cambios de disolvente pueden afectar notablemente la intensidad y distribución espectral de la fluorescencia. Por lo tanto, no es aconsejable alterar el disolvente especificado en los métodos establecidos sin una cuidadosa investigación preliminar. Muchos compuestos son fluorescentes en disolventes orgánicos pero prácticamente no son fluorescentes en agua; por lo tanto, se deben probar varios disolventes antes de que se decida si un compuesto es o no fluorescente. En muchos disolventes orgánicos, la intensidad de la fluorescencia aumenta mediante la eliminación del oxígeno disuelto, que ejerce un fuerte efecto de extinción. El oxígeno puede eliminarse mediante burbujeo de un gas inerte, como por ejemplo nitrógeno o helio, a través de la muestra de prueba.

Una medida semicuantitativa de la fuerza de la fluorescencia esta dada por el cociente entre la intensidad de fluorescencia de una muestra de prueba y la de un estándar obtenido con los mismos parámetros de ajuste de los instrumentos. Frecuentemente, se emplea como estándar de referencia una solución de concentración conocida de quinina en ácido sulfúrico 0,1 N o de fluoresceína en hidróxido de sodio 0,1 N.

Dispersión de Luz

La turbidez puede medirse con un espectrofotómetro o un fotómetro de filtro fotoeléctrico estándar, preferentemente con iluminación en la porción azul del espectro. Las mediciones nefelométricas requieren un instrumento con una fotocélula situada para recibir la luz dispersada en lugar de la luz transmitida; esta geometría se aplica también a los fluorómetros, de manera que, en general, los fluorómetros pueden emplearse como nefelómetros, mediante la selección de filtros adecuados. Un turbidímetro de relación combina la tecnología de la nefelometría a 90° y la de la turbidimetría: contiene fotocélulas que reciben y miden la luz dispersada a un ángulo de 90° de la muestra así como también reciben y miden la dispersión directa frente a la muestra; también mide la luz transmitida directamente a través de la muestra. La linealidad se obtiene al calcular la relación entre la medición de la luz dispersada a un ángulo de 90° y la suma de la medida de la luz

dispersada directa y la medida de la luz transmitida. La ventaja de emplear un sistema de turbidimetría de relación es que la medida de la luz perdida es inapreciable.

En la práctica, es aconsejable asegurarse de que la sedimentación de las partículas que serán medidas sea inapreciable. Generalmente esto se logra incluyendo un coloide protector en el medio de suspensión líquido. Es importante que los resultados sean interpretados mediante comparación de lecturas con las de un material en suspensión de concentración conocida, producidas exactamente bajo las mismas condiciones.

La turbidimetría o nefelometría puede ser útil para la medición de precipitados formados por la interacción de soluciones altamente diluidas de reactivos u otras partículas, como por ejemplo suspensiones de células bacterianas. Para que puedan lograrse resultados consistentes, todas las variables deben controlarse cuidadosamente. En los casos en los que dicho control sea posible, se pueden medir suspensiones sumamente diluidas.

La muestra se disuelve en el disolvente a varias concentraciones diferentes conocidas con exactitud, la elección de las concentraciones depende del peso molecular del soluto y varía desde 1% para $M_w = 10\,000$ a 0,01% para $M_w = 1\,000\,000$. Cada solución debe limpiarse muy cuidadosamente antes de la medición mediante filtración repetida a través de filtros finos. Una partícula de polvo en la solución vicia la intensidad de la luz dispersada medida. Un criterio para una solución transparente es que la disimetría, la relación de intensidad dispersada a $45^\circ/135^\circ$, haya alcanzado un mínimo.

Se miden la turbidez y el índice de refracción de las soluciones. A partir de la ecuación general de dispersión de luz a 90° , se traza un gráfico de $H/C\tau$ en función de C y se extrapola a dilución infinita y se calcula el peso molecular promedio, M , a partir de la intersección.

Comparación Visual

Cuando se indica una comparación de color o una comparación de turbidez, deben utilizarse tubos de comparación de color que sean tan idénticos como sea posible en diámetro interno y en cualquier otra característica. Para la comparación de color, los tubos deben observarse hacia abajo, contra un fondo blanco, con la ayuda de una fuente de iluminación dirigida desde debajo de la parte inferior de los tubos, mientras que para la comparación de turbidez los tubos deben observarse horizontalmente, contra un fondo oscuro, con la ayuda de una fuente de iluminación lateral.

Al realizar pruebas de límites que incluyan una comparación de color en dos recipientes iguales (por ejemplo, tubos de comparación de color iguales), podrá utilizarse un instrumento apropiado, en lugar de realizar una observación visual directa.

(861) SUTURAS—DIÁMETRO

El calibrador para determinar el diámetro de las suturas es del tipo de peso muerto, mecánico o eléctrico, y está equipado con un dial de lectura directa, un visor digital o una impresora. Emplear un calibrador graduado a 0,002 mm o un calibrador más pequeño. El yunque del calibrador tiene aproximadamente 50 mm de diámetro y el pie compresor es de $12,70 \pm 0,02$ mm de diámetro. El pie compresor y las partes móviles conectadas a éste se gradúan de manera que se aplique una carga total de 210 ± 3 g a la muestra. Las superficies del pie compresor y del yunque son planas, con desviaciones no mayores de 0,005 mm, y paralelas entre sí con una aproximación de 0,005 mm. Para medir el diámetro de las suturas de 0,4 y menor tamaño métrico, retirar el peso adicional del pie compresor para que la carga total sobre la sutura no exceda de 60 g.

Sutura Quirúrgica Absorbible de Colágeno—Determinar el diámetro inmediatamente después de haberla retirado del envase primario y sin estirarla. Colocar el hilo a través del centro del yunque y el pie compresor y bajar suavemente el pie hasta que todo su peso

ANEXO N° 12

APARTADO < 11 > ESTÁNDAR DE REFERENCIA, SEGÚN USP 30⁽²¹⁾

USP 30

Requisitos Generales / (11) Estándares de Referencia USP 41

ER Ácido Cítrico USP—Secar la porción a 105° durante 2 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Este material es la forma anhidra del ácido cítrico.

ER Ácido 4'-Cloro-3'-sulfamoiibenzofenona-2-carboxílico USP—(CAMBIO DE NOMBRE) Ver *ER Compuesto Relacionado A de Clortalidona USP*.

ER Ácido Clorogénico USP.

ER Ácido Dehidrocólico USP—Secar la porción a 105° durante 2 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Diatrizoico USP—Este material corresponde a la forma anhidra del ácido diatrizoico. Secar la porción a 105° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Edético USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Estéarico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Eterárico USP—Secar la porción a una presión que no exceda de 5 mm de mercurio a 60° durante 2 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Almacenar en un lugar fresco.

ER Ácido Etidróico Monohidrato USP ($C_2H_4O_2 \cdot H_2O$)—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y almacenar en un lugar fresco y seco.

ER Ácido Fenilbenzimidazol Sulfónico USP—Secar una porción a 105° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Fluoroquinolónico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Ácido Fólico USP—No secar; determinar el contenido de agua en el momento de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Ácido 10-Formilfólico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado, protegido de la luz y almacenar en un refrigerador.

ER Ácido Fumárico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Glicérrico USP—Secar la porción a 50° durante 12 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz. Almacenar en un lugar fresco.

ER Ácido Glutámico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Almacenar a temperatura ambiente.

ER Ácido Iotalámico USP—Secar la porción a 105° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Ioxálgico USP.

ER Ácido Maleico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz.

ER Ácido Málico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz.

ER Ácido Mefenámico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Ácido Nalidixico USP—Secar la porción a 105° durante 2 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Palmítico USP—No secar. Almacenar en un refrigerador. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Pamoico USP ($C_{22}H_{40}O_8$)—388,38—Secar la porción al vacío a 100° durante 3 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Pentético USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Quínico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz. Almacenar en un congelador.

ER Ácido Salicílico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Sulfanílico USP ($C_6H_7NO_3S$)—173,19—Secar la porción a 105° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Ácido Trisalicílico USP ($C_{21}H_{14}O_7$)—378,34—Secar la porción sobre gel de sílice durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Undecilénico USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Ácido Valerénico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Almacenar en un congelador.

ER Ácido Valproico USP—No secar. Después de abrir la ampolla, almacenar en un envase herméticamente cerrado.

ER Ácido Xantanoico USP ($C_{14}H_{16}O_7$)—226,23—Secar la porción a 105° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Ácido o-Yodohipúrico USP ($C_9H_9INO_3$)—305,07—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y almacenar en un desecador. Proteger de la luz.

ER Ácidos Ginkgólicos USP.

ER Adenina USP—Secar la porción a 110° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz.

ER Adenosina USP—Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz.

ER Agigenina USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz. Almacenar en un congelador.

ER Agnósido USP—Este material es higroscópico. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz. Almacenar en un desecador.

ER Aire-Helio USP.

ER L-Alanina USP—Secar la porción a 105° durante 3 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Alantofina USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Albendazol USP—Secar la porción a 105° durante 4 horas antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Albuterol USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz.

ER Alcohol USP—Después de abrir la ampolla, almacenar la porción no usada en un recipiente herméticamente cerrado. Proteger de la luz. Este material es higroscópico.

ER Alcohol Bencílico USP—No secar antes de usar. Almacenar en un ambiente de gas inerte (nitrógeno o argón) entre 2° y 8°. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Alcohol Cetílico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Alcohol Deshidratado USP—Después de abrir la ampolla, almacenar la porción no usada en un recipiente herméticamente cerrado. Proteger de la luz. Este material es higroscópico.

ER Alcohol Estearílico USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Alcohol Fenilético USP—No secar. Después de abrir la ampolla, almacenar en un recipiente herméticamente cerrado.

ER Alcoholes de Lanolina USP—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Proteger de la luz.

ER Alendronato Sódico USP—No secar. Corresponde a la forma trihidratada del alendronato de sodio. Mantener el envase herméticamente cerrado. Después de abrirlo, almacenar en un desecador a temperatura ambiente.

ER Alfa Ciclodextrina USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Alfa Tocopherol USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y protegido de la luz. Después de abrir la ampolla, extraer la muestra sin demora y almacenar la ampolla con la porción remanente bajo una atmósfera de gas inerte en un recipiente herméticamente cerrado y protegido de la luz.

ER Alifina USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado y almacenar en un refrigerador. Después de abrir el envase, almacenar en un desecador en un refrigerador.

ER S-Alil-L-Cisteína USP—No secar antes de usar. Mantener el envase herméticamente cerrado. Almacenar en un congelador.

ER Almidón Glicolato de Sodio Tipo A—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ER Almidón Glicolato de Sodio Tipo B—No secar. Mantener el envase herméticamente cerrado.

ANEXO N° 13

**APARTADO < 905 > UNIFORMIDAD DE UNIDAD DE
DOSIFICACIÓN, SEGÚN USP 30₍₂₁₎**

(905) UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

[NOTA—En este capítulo, los términos *unidad* y *unidad de dosificación* son sinónimos.]

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos de este capítulo son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, *Uniformidad de Contenido* o *Variación de Peso* (ver *Tabla 1*). La prueba de *Uniformidad de Contenido* se basa en la valoración del contenido individual de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados. El método de *Uniformidad de Contenido* se puede aplicar en todos los casos. La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para las formas farmacéuticas que se describen en (C1)–(C6) a continuación:

- (C1) tabletas recubiertas, excepto las tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más (en peso) de una tableta;
- (C2) sistemas transdérmicos;
- (C3) suspensiones o emulsiones o geles en envases de dosis única o en cápsulas blandas destinadas exclusivamente para administración sistémica (no para los fármacos destinados para administración externa, cutánea);
- (C4) inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico destinadas para uso en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas. Para inhaladores y unidades de dosificación prefijadas cuya etiqueta indique que están destinadas para ser utilizadas con un dispositivo de inhalación específico, ver también *Aerosoles, Atomizadores Nasales, Inhaladores de Dosis Fijas e Inhaladores de Polvo Seco* (601);
- (C5) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que contienen sustancias agregadas inactivas o activas, excepto cuando se pueda aplicar la prueba de *Variación de Peso* en las situaciones especiales que se indican a continuación en (W2) y (W3); y
- (C6) supositorios.

La prueba de *Variación de Peso* es aplicable para las siguientes formas farmacéuticas:

Tabla 1. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Fármaco	
			≥25 mg y ≥25%	<25 mg o <25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
Otras		UC	UC	
Cápsulas	Rígidas		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
		Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP
	Otros	UC	UC	
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases unitarios			UC	UC
Soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o plástico y destinadas para ser utilizadas en nebulizadores, y soluciones orales envasadas en envases de dosis única y cápsulas blandas			VP	VP
Inhalaciones (que no sean soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico y destinadas para ser utilizadas en nebulizadores) envasadas en unidades de dosificación prefijadas			UC	UC
Sistemas Transdérmicos			UC	UC
Supositorios			UC	UC
Otros			UC	UC

- (W1) soluciones para inhalación envasadas en ampollas de vidrio o de plástico, destinadas para ser utilizadas en nebulizadores y soluciones orales envasadas en envases unitarios y en cápsulas blandas;
- (W2) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contienen sustancias agregadas, ya sea activas o inactivas;
- (W3) sólidos (incluidos los sólidos estériles) envasados en envases unitarios, con o sin sustancias agregadas, activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizadas en sus envases finales y cuyas etiquetas indiquen este método de preparación; y
- (W4) cápsulas rígidas, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con película que contengan 25 mg o más de un fármaco que represente el 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas rígidas, el contenido de las cápsulas, excepto si se demuestra la uniformidad de otros fármacos presentes en proporciones menores cumpliendo con los requisitos de *Uniformidad de Contenido*.

La prueba de *Uniformidad de Contenido* se requiere para todas las formas farmacéuticas que no cumplen las condiciones enumeradas anteriormente para la prueba de *Variación de Peso*. Alternativamente, los productos enumerados anteriormente en el ítem (W4) que no cumplen los requisitos del límite de 25 mg/25% se pueden analizar mediante la prueba de *Variación de Peso* en lugar de la prueba de *Uniformidad de Contenido* si la desviación estándar relativa (RSD, por sus siglas en inglés) de la concentración del fármaco en las unidades de dosificación finales no es más de 2%, basándose en los datos de validación del proceso y los datos obtenidos durante el desarrollo. La RSD de la concentración es la RSD de la concentración por unidad de dosis (p/p o p/v), en donde la concentración por unidad de dosis es igual al resultado de la valoración por unidad de dosis dividido por el peso de la unidad de dosis individual. Ver la fórmula de la RSD en la *Tabla 2*.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica designada. Cuando la cantidad de fármaco en una única unidad de dosificación difiera de la cantidad requerida en la *Valoración*, ajustar el grado de dilución de las soluciones y/o el volumen de las alícuotas de manera que la concentración de los fármacos en la solución final sea del mismo orden que la obtenida en el procedimiento de *Valoración*; o, en el caso de una volumetría, usar una solución volumétrica de distinta concentración, si fuera necesario, de manera que se requiera un volumen adecuado de solución volumétrica (ver *Volumetría* (541)); ver también *Procedimientos en Pruebas y Valoraciones en Advertencias y Requisitos Generales*. Si se realizan tales modificaciones en el procedimiento de *Valoración* establecido en la monografía individual, hacer los cambios correspondientes en la fórmula de cálculo y en el factor de valoración.

Cuando se especifica un *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la prueba de *Uniformidad de unidades de dosificación* en la monografía individual, hacer las correcciones necesarias de los resultados obtenidos como se indica a continuación.

- (1) Preparar una muestra con un número suficiente de unidades de dosificación para proporcionar la cantidad de muestra requerida en la *Valoración* en la monografía individual más la cantidad requerida para el *Procedimiento especial para uniformidad de*

contenido en la monografía, reduciendo a polvo fino las tabletas o mezclando el contenido de las cápsulas o las soluciones orales, las suspensiones, las emulsiones, los geles o los sólidos en envases unitarios para obtener una mezcla homogénea. Si no se puede obtener una mezcla homogénea de esta manera, emplear disolventes adecuados u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el fármaco y usar alícuotas apropiadas de esta solución para los procedimientos especificados.

- (2) Valorar sendas porciones exactamente medidas de la muestra de cápsulas o tabletas o suspensiones o inhalaciones o sólidos en envases unitarios, tanto (a) según se indica en la *Valoración* como (b) empleando el *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la monografía.
- (3) Calcular el peso del fármaco equivalente a una unidad de dosificación promedio, usando: (a) los resultados obtenidos mediante el procedimiento de *Valoración* y (b) los resultados obtenidos mediante el procedimiento especial.
- (4) Calcular el factor de corrección, F , por la fórmula:

$$F = W/P$$

en donde W es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento de *Valoración* y P es el peso del fármaco equivalente a 1 unidad de dosificación promedio obtenido mediante el procedimiento especial. Si

$$\frac{100|W - P|}{W}$$

es mayor de 10, el uso de un factor de corrección no es válido.

- (5) El factor de corrección sólo se podrá aplicar si F no es menor de 1,030 ni mayor de 1,100, o no es menor de 0,900 ni mayor de 0,970. Si F está comprendido entre 0,970 y 1,030, no se requiere corrección.
- (6) Si F está entre 1,030 y 1,100, o entre 0,900 y 0,970, calcular el peso del fármaco en cada unidad de dosificación multiplicando por F cada uno de los pesos hallados usando el procedimiento especial.

Tabletas Sin Cubierta, Recubiertas o Moldeadas, Cápsulas, Soluciones Orales en Envases Unitarios, Suspensiones Orales o Emulsiones Orales o Geles Orales en Envases Unitarios y Sólidos (incluidos Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Valorar 10 unidades individualmente como se indica en la *Valoración* en la monografía individual, a menos que se especifique algo diferente en el *Procedimiento para uniformidad de contenido* en la monografía individual. Calcular el valor de aceptación como se indica a continuación.

Para soluciones orales, suspensiones orales, emulsiones orales, o geles orales en envases unitarios, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que drene de un envase individual en no más de 5 segundos, o para productos con valores altos de viscosidad, realizar la *Valoración* sobre la cantidad de material bien mezclado que se obtiene retirando en forma cuantitativa el contenido de un envase individual y expresar los resultados como la dosis entregada.

Cálculo del Valor de Aceptación—Calcular el valor de aceptación mediante la fórmula:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

en donde los términos son los definidos en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (X_1, X_2, \dots, X_n), expresados como el porcentaje de la cantidad declarada		
X_1, X_2, \dots, X_n	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
k	Constante de Aceptabilidad	Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$ Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$	
s	Desviación estándar de la muestra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	Desviación Estándar Relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$\begin{aligned} M &= \bar{X} \\ (AV &= ks) \\ M &= 98,5\% \\ (AV &= 98,5 - \bar{X} + ks) \\ M &= 101,5\% \\ (AV &= \bar{X} - 101,5 + ks) \end{aligned}$
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \leq \bar{X} \leq T$, entonces Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces Si $\bar{X} > T$, entonces	$\begin{aligned} M &= \bar{X} \\ (AV &= ks) \\ M &= 98,5\% \\ (AV &= 98,5 - \bar{X} + ks) \\ M &= T\% \\ (AV &= \bar{X} - T + ks) \end{aligned}$

Tabla 2 (Continuación)

Variable	Definición	Condiciones	Valor
Valor de Aceptación (AV)			fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$
L1	Máximo valor de aceptación permitido		(Los cálculos especificados anteriormente son para los distintos casos.)
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de <i>M</i>	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $(1 - L2*0,01)M$, mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de $(1 + L2*0,01)M$. (Esto está basado en un valor de L2 de 25,0.)	$L1 = 15,0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual $L2 = 25,0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual
T	Valor deseado en el momento de la fabricación. A los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, <i>T</i> es 100,0% y a los efectos de la fabricación, <i>T</i> es el valor asignado al fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		

Supositorios, Sistemas Transdérmicos e Inhalaciones Envasados en Unidades de Dosificación Prefijadas—[NOTA—Para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valores de aceptación.] Valorar 10 unidades individualmente como se indica en la *Valoración* en la monografía individual, a menos que se indique algo diferente en el *Procedimiento para uniformidad de contenido*.

VARIACIÓN DE PESO

Seleccionar no menos de 30 unidades de dosificación y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica designada. El resultado de la *Valoración*, obtenido como se indica en la monografía individual, se designa como resultado *A*, y se expresa como % de la cantidad declarada en la etiqueta (ver *Cálculo del Valor de Aceptación*). Suponer que la concentración (el peso del fármaco por unidad de dosificación) es uniforme. [NOTA—Para determinaciones de valoración se pueden extraer del mismo lote muestras diferentes de estas unidades de prueba.]

Tabletas sin Cubierta o Recubiertas con Película—Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido de fármaco de cada tableta, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Cápsulas Rígidas—Pesar con exactitud 10 cápsulas individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Retirar el contenido de cada cápsula por un medio adecuado. Pesar individualmente con exactitud las cubiertas vacías y calcular para cada cápsula el peso neto de su contenido restando el peso de la cubierta del peso bruto respectivo. Calcular el contenido de fármaco de cada cápsula, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso neto del contenido de la cápsula individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Cápsulas Blandas—Pesar con exactitud 10 cápsulas intactas individualmente para obtener sus pesos brutos, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada cápsula. Luego cortar y abrir las cápsulas con ayuda de un instrumento cortante seco, limpio y adecuado, como por ejemplo una tijera o una hoja afilada, y retirar el contenido lavando con un disolvente adecuado. Dejar que el disolvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 30 minutos, tomando precauciones para evitar la absorción o la pérdida de humedad. Pesar las cubiertas individuales y calcular el contenido neto. Calcular el contenido de fármaco en cada cápsula, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso neto del producto retirado de la cápsula individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Sólidos (Incluidos los Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Proceder como se indica para *Cápsulas Rígidas*, tratando cada unidad como allí se describe. Calcular el valor de aceptación.

Soluciones Orales Envasadas en Envases Unitarios—Pesar con exactitud la cantidad de líquido que drena durante no más de 5 segundos de cada uno de 10 envases individuales. Si fuera necesario, calcular el volumen equivalente después de determinar la densidad. Calcular el contenido de fármaco del líquido que drena de cada unidad, expresado como % de la cantidad declarada, a partir del peso neto del contenido del envase individual y del resultado de la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

Cálculo del Valor de Aceptación—Calcular el valor de aceptación como se muestra en *Uniformidad de Contenido* con la excepción de que el contenido individual de las unidades se reemplaza con el contenido estimado individual, como se define más adelante.

$\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ == contenido estimado individual de las unidades analizadas, en donde $\chi_i = w_i \times A/\bar{W}$

w_1, w_2, \dots, w_n == pesos individuales de las unidades analizadas,

A == contenido de fármaco (% de la cantidad declarada) determinado como se describe en la *Valoración* y

\bar{W} == media de pesos individuales (w_1, w_2, \dots, w_n).

Soluciones para Inhalación Envasadas en Ampollas de Vidrio o de Plástico y Destinadas para Usar en Nebulizadores—[NOTA—Para estas formas farmacéuticas no se requiere el cálculo de valores de aceptación.] Pesar con exactitud 10 envases individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada envase. Retirar el contenido de cada envase por un medio adecuado. Pesar individualmente con exactitud los envases vacíos y calcular para cada envase el peso neto de su contenido, restando el peso del envase del peso bruto respectivo. A partir de los resultados de la *Valoración*, obtenidos como se indica en la monografía individual, calcular el contenido de fármaco, expresado como % de la cantidad declarada, en cada uno de los envases.

CRITERIOS

Aplicar los siguientes criterios, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.

Tabletas Sin Cubierta, Recubiertas o Moldeadas, Cápsulas, Soluciones Orales en Envases Unitarios, Suspensiones Orales o Emulsiones Orales o Geles Orales en Envases Unitarios y Sólidos (Incluidos Sólidos Estériles) en Envases Unitarios—Se cumplen los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a $L1\%$. Si el valor de aceptación es mayor que $L1\%$, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Se cumplen los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a $L1\%$, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de $(1 - L2 \times 0,01)M$ ni mayor de $(1 + L2 \times 0,01)M$ como se especifica en *Cálculo del Valor de Aceptación en Uniformidad de Contenido* o en *Variación de Peso*. A menos que se indique algo diferente en la monografía individual, $L1$ es 15,0 y $L2$ es 25,0.

Supositorios—

Límite A (si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual es 100,0 por ciento o menos)—A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, los requisitos para uniformidad de dosificación se cumplen si la cantidad de sustancia en cada una de las 10 unidades de dosificación, como se determina en el método de *Uniformidad de Contenido* están comprendidas entre 85,0% y 115,0% de la cantidad declarada, y la RSD es menor o igual a 6,0%.

Si 1 unidad está fuera del intervalo entre 85,0% y 115,0% de la cantidad declarada en la etiqueta y ninguna unidad está fuera del intervalo de 75,0% a 125,0% de la cantidad declarada, o si el RSD es más de 6,0%, o si ambas condiciones prevalecen, analizar 20 unidades adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del intervalo de 85,0% a 115,0% de la cantidad declarada y ninguna unidad está fuera del intervalo de 75,0% a 125,0% de la cantidad declarada y el RSD de 30 unidades de dosificación no es más de 7,8%.

Límite B (si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual es más de 100,0 por ciento)—

- (1) Si el valor promedio de las unidades de dosificación analizadas es 100,0 por ciento o menos, los requisitos son los especificados en *Límite A*.
- (2) Si el valor promedio de las unidades de dosificación analizadas es mayor o igual al promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual, los requisitos son los especificados en *Límite A*, excepto que la frase "cantidad declarada" se reemplaza por la frase "cantidad declarada multiplicada por el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual dividido por 100".

ANEXO N° 14

APARTADO < 698 > VOLUMEN DE ENTREGA, SEGÚN USP 30₍₂₁₎

minutos agitando vigorosamente a una velocidad de rotación constante de 400 a 600 revoluciones por minuto. La velocidad de rotación se verifica con un estroboscopio.

Calorimetría de Solución Isotérmica

En el calorímetro de solución isotérmico (con temperatura constante), el cambio de calor durante el proceso de disolución se compensa con un cambio de energía igual pero opuesto, de forma tal que la temperatura del sistema disolvente-soluto (es decir, la solución) permanece constante. Este cambio igual pero opuesto de energía se mide y, cuando se invierte su signo, proporciona la entalpía de la solución. Para calorímetros isotérmicos, la respuesta es relativamente lenta, pero el proceso de compensación elimina el efecto de pérdidas o ganancias de calor causadas por el baño. Por lo tanto los calorímetros de solución isotérmicos son más ventajosos que los calorímetros de solución isoperibólicos cuando el proceso de disolución es relativamente lento.

CALIBRACIÓN DEL CALORÍMETRO

Para asegurar la exactitud del calorímetro, hay que realizar a diario calibraciones químicas. Para una disolución endotérmica, la calibración del calorímetro se verifica midiendo el calor absorbido durante la disolución de cloruro de potasio en agua destilada a 298,15 K (25,0°). El cambio en entalpía establecido en este proceso endotérmico es de 235,5 J/g o 4,196 kcal/mol. Para una disolución exotérmica, el calorímetro se verifica midiendo el calor desarrollado durante la disolución de 5 g por L de trometamina [tris(hidro-ximetil)aminometano, THAM] en una solución acuosa de ácido clorhídrico de 0,1 mol/L a 298,15 K (25,0°). El calor establecido para el proceso mencionado anteriormente es de -29,80 kJ/mol o -7,12 kcal/mol.

Se determina la capacidad de calor efectiva de la celda del calorímetro y su contenido para cada corrida del calorímetro. Esta determinación se logra mediante el calentamiento eléctrico del contenido de la celda del calorímetro. La capacidad de calor efectiva se determina conforme a uno de dos protocolos—ya sea mediante la realización de una determinación después de la ruptura de la ampolla o realizando una determinación antes y una segunda determinación después de la ruptura de la ampolla y luego promediando los dos resultados. La exactitud y confiabilidad del calentamiento eléctrico se establecen mediante la exactitud y confiabilidad de las calibraciones químicas anteriormente mencionadas.

MANEJO DE LA MUESTRA

La estabilidad termodinámica de los sólidos se reduce al disminuir la cristalinidad. En particular, los sólidos de baja cristalinidad, especialmente los sólidos amorfos, tienden a absorber vapor de agua de la atmósfera, lo que provoca cristalización y un aumento correspondiente en la cristalinidad. Por estos motivos, las muestras sólidas anhidras cuya cristalinidad se va a determinar deben almacenarse en condiciones de cero humedad en cámaras selladas que contengan un desecante que preferentemente contenga un indicador de eficacia. Si se van a llevar a cabo estudios de cristalinidad-humedad, la muestra sólida debe almacenarse en una cámara sellada que contenga una solución de sal saturada para proporcionar una humedad relativa definida a $25,0 \pm 0,1^\circ$.

(698) VOLUMEN DE ENTREGA

Las siguientes pruebas están diseñadas para garantizar que las preparaciones líquidas orales, cuando se transfieren desde su envase original, entreguen el volumen de la forma farmacéutica que se declara en la etiqueta del artículo. Estas pruebas se aplican a productos cuyas etiquetas declaren contener no más de 250 mL, ya sea que se suministren como preparaciones líquidas o como

preparaciones líquidas reconstituidas a partir de sólidos mediante el agregado del volumen determinado del diluyente especificado. Estas pruebas no son obligatorias para los artículos envasados en envases unitarios cuando la monografía incluye la prueba de *Uniformidad de Unidades de Dosificación* (905).

PREPARACIONES DE PRUEBA

Para determinar el volumen de entrega, seleccionar no menos de 30 envases y proceder del siguiente modo para la forma farmacéutica correspondiente.

Soluciones Orales, Suspensiones Orales y Otras Formas Farmacéuticas Líquidas Orales—Agitar individualmente el contenido de 10 envases.

Polvos en Cuya Etiqueta se Declara el Volumen de la Preparación Líquida Oral que Resulta cuando el Polvo se Reconstituye con el Volumen de Diluyente Declarado en el Etiquetado—Reconstituir 10 envases con el volumen de diluyente declarado en el etiquetado, medido con exactitud, y agitar individualmente.

PROCEDIMIENTO

Evitando la formación de burbujas, verter suavemente el contenido de cada envase en probetas graduadas separadas, secas y calibradas "para contener", cuya capacidad nominal no exceda dos veces y medio el volumen que se desea medir. Permitir que cada envase drene durante un periodo que no exceda de 30 minutos en el caso de envases de unidades múltiples, y 5 segundos en el caso de envases unitarios, a menos que se especifique algo diferente en la monografía correspondiente. Cuando el líquido quede exento de burbujas de aire, medir el volumen de cada mezcla. Como alternativa, en el caso de productos de bajo volumen envasados en envases unitarios, el volumen puede calcularse de la siguiente manera: (1) descargar el contenido del envase en un recipiente tarado apropiado (permitir el drenaje durante no más de 5 segundos); (2) determinar el peso del contenido y (3) calcular el volumen después de determinar la densidad.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Usar los siguientes criterios para determinar el cumplimiento con esta prueba.

Para Envases de Unidades Múltiples (ver *Figura 1*)—El volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menos de 100%, y el volumen de ningún envase es menos de 95% del volumen declarado en el etiquetado. Realizar la prueba en 20 envases adicionales si *A*, el volumen promedio es menos de 100% del declarado en el etiquetado pero el volumen de ningún envase es menos de 95% de la cantidad declarada, o si *B*, el volumen promedio no es menos de 100% y el volumen de no más de 1 envase es menos de 95% pero no menos del 90% del volumen declarado en la etiqueta. El volumen promedio de líquido obtenido de los 30 envases no es menos de 100% del volumen declarado en el etiquetado; y el volumen de líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% pero no menos de 90% del volumen declarado en el etiquetado.

Para Envases Unitarios (ver *Figura 2*)—El volumen promedio de líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menos de 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen de cada uno de los 10 envases se encuentra dentro del intervalo de 95% a 110% del volumen declarado en el etiquetado. Realizar la prueba en 20 envases adicionales si *A*, el volumen promedio es menos de 100% del declarado en el etiquetado pero el volumen de ningún envase se encuentra fuera del intervalo de 95% a 110%, o si *B*, el volumen promedio no es menos de 100% y el volumen de no más de 1 envase se encuentra fuera del intervalo de 95% a 110%, pero dentro del intervalo de 90% a 115%. El volumen promedio de líquido obtenido de los 30 envases no es menos de 100% del volumen declarado en el etiquetado y el volumen obtenido de no más de 1 de los 30 envases se encuentra fuera del intervalo de 95% a 110% pero dentro del intervalo de 90% a 115% del volumen declarado en el etiquetado.

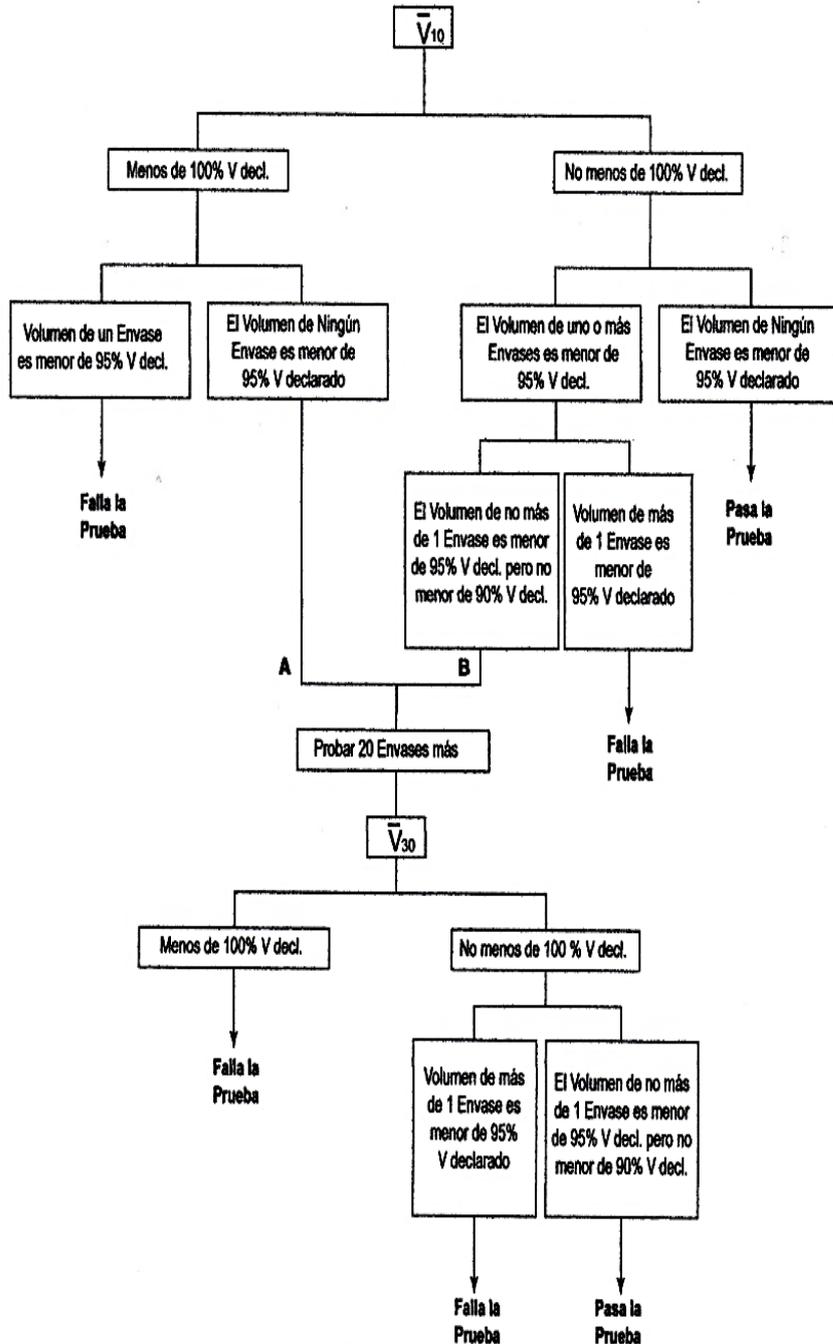


Figura 1. Esquema de decisión para envases de unidades múltiples. (\bar{V} = Volumen promedio. V decl. = Volumen declarado)

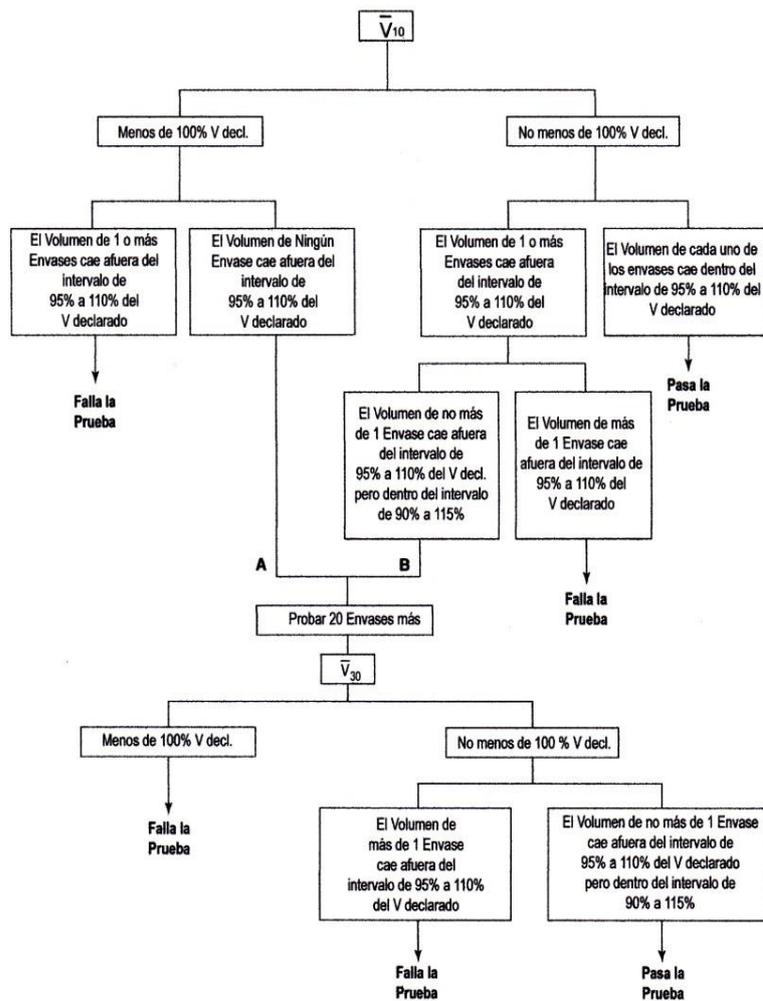


Figura 2. Esquema de decisión para envases unitarios. (\bar{V} = Volumen promedio. V decl. = Volumen declarado)

(699) DENSIDAD DE SÓLIDOS

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

El término densidad se refiere a la distribución espacial promedio de la masa en un material. La densidad de los sólidos típicamente se expresa en g por cm^3 , mientras que en los líquidos la densidad se expresa generalmente en g por mL a una temperatura de referencia establecida.

La densidad de una partícula sólida puede tomar diferentes valores según el método empleado para medir el volumen de la partícula. Es importante distinguir entre tres posibilidades diferentes.

La *densidad verdadera* de una sustancia es la masa promedio por unidad de volumen, excluyendo todos los espacios vacíos que no son parte fundamental de la disposición tridimensional molecular. Es una propiedad de cada material particular y, por lo tanto, debe ser

independiente del método de determinación. La densidad verdadera de un cristal perfecto puede determinarse a partir del tamaño y la composición de la unidad.

La *densidad picnométrica*, medida por picnometría de gases, es una medición de la densidad conveniente para polvos farmacéuticos. En un picnómetro de gases, el volumen ocupado por una masa conocida de polvo se determina mediante la medición del volumen de gas desplazado por el polvo. El cociente entre la masa y el volumen de gas desplazado es la densidad picnométrica. La densidad picnométrica equivale a la densidad verdadera a menos que el material contenga espacios vacíos impenetrables, o poros cerrados que sean inaccesibles al gas empleado en el picnómetro.

La *densidad granular* incluye las contribuciones al volumen de la partícula de poros abiertos que son más pequeños que un tamaño límite, que depende del método de medición. Una técnica común de medición es la porosimetría de mercurio, donde el tamaño límite del poro depende de la presión máxima de penetración. Debido a la contribución adicional del volumen de poro, la densidad granular nunca será mayor que la densidad verdadera. Un concepto relacionado es la *densidad aerodinámica*, que es la densidad de la partícula con un volumen definido por la envoltura aerodinámica de

ANEXO Nº 15

**ALBENDAZOL, SEGÚN CLARKE'S₍₁₁₎ Y SU CORRESPONDIENTE
TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL**

Printed from: *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.

Albendazole*Anthelmintic (Veterinary)*

Proprietary names. Albenza; Eskazole; Proftril; Valbazen; Zental.

[5-(Propylthio)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester

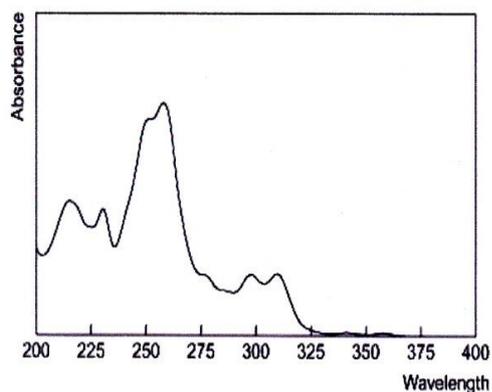
$C_{12}H_{15}N_3O_2S = 265.3$

CAS—54965-21-8



Colourless crystals. M.p. 208° to 210°.

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—292 nm ($A_1^1=370b$); aqueous alkali—309 nm ($A_1^1=742b$).



High Performance Liquid Chromatography. Column: amylose tris(3-dimethylphenyl carbamate) coated on silica gel substrate (Chiralpak AD, 10 μ m, 250 \times 4.6 mm). Mobile phase: hexane:isopropanol:ethanol (81:14.25:4.74 v/v/v), flow rate 1.2 mL/min. Fluorescence detection ($\lambda_{ex}=280$ nm; $\lambda_{em}=320$ nm).

Retention time(s): albendazole, 8.5 min; albendazole sulfoxide, 13.7 (+) 21.6 (–) min; albendazole sulfone, 25.7 min [V. L. Lanchote *et al.*, *J. Chromatogr. B, Biomed. Sci. Appl.*, 1998, **709**, 273–279]. Column: RP C₁₈ Lichrocart (5 μ m, 125 \times 4 mm). Mobile phase: acetonitrile:0.25 N sodium acetate buffer (3:7 v/v), 1.5 mL/min flow rate. Internal standard (IS): mebendazole. UV detection ($\lambda=290$ nm). Retention time(s): albendazole sulfoxide, 1.2 min; albendazole sulfone, 1.9 min; IS, 5.6 min; albendazole, 11.7 min [M. E. C. Valois *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 1994, **18**, 86–89].

Quantification

HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY. In plasma: limit of quantification of albendazole and metabolites, 10 μ g/L and 7.5 μ g/L, respectively—P. Chiap *et al.*, *J. Chromatogr. A.*, 2000, **870**(1–2), 121–134. In plasma: limit of quantification albendazole sulfoxide 40 μ g/L and sulfone 10 μ g/L, UV detection ($\lambda=290$ nm)—M. E. C. Valois *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 1994, **18**, 86–89. In plasma: limit of detection, albendazole sulfoxide 14 μ g/L and albendazole sulfone 30 μ g/L, UV detection ($\lambda=290$ nm)—T. Zeugin *et*

al., Ther. Drug Monit.,1990, 12, 187-190.

THERAPEUTIC CONCENTRATION

13 subjects, male and female, with a mean age of 38.9 (15 to 64) years were administered a mean daily dose of 18.3 mg/kg albendazole (range 16.0 to 22.2 mg/kg). The mean peak plasma concentration of albendazole sulfoxide was 0.71 mg/L (range 0.36 to 1.52 mg/L) and albendazole sulfone was 0.06 (range 0.02 to 0.14) mg/L. [M. E. C. Valois *et al.*,*J. Anal. Toxicol.*,1994, 18, 86-89]

A patient with echinococcosis was administered 200 mg albendazole orally and a peak plasma concentration of 1.57 μ mol/L was observed at 0.9 h. [T. Zeugin *et al.*,*Ther. Drug Monit.*,1990, 12, 187-190].

© Pharmaceutical Press 2005

TRADUCCION AL ESPAÑOL DE ALBENDAZOL, SEGÚN CLARKE'S

Nombres propietarios. Albenza; Eskanzole; Proftril; Valbazen; Zental
[5 - (propiltio)-1H-bencimidazol-2-il] metil éster de ácido carbámico

$C_{12}H_{15}N_3O_2S=265.3$

CAS—54965-21-8

Cristales incoloros. Punto de Fusión de 208° a 210°.

Espectro ultravioleta. Ácido acuoso nm-292 (A11 = 370b); acuosos alcalinos-309 nm (A11 = 742b).

Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento. Columna: amilosa tris (3-dimetil-fenil carbamato) revestida sobre el sustrato de gel de sílice (Chiralpak AD, 10 micras, 250 x 4,6 mm). Fase móvil: hexano: isopropanol: etanol (81:14.25:4.74 v / v / v), velocidad de flujo 1,2 ml / min. Detección de fluorescencia ($\lambda_{ex} = 280$ nm; $\lambda_{em} = 320$ nm). Tiempo de retención (s): albendazol, 8,5 min; albendazol sulfóxido, 13,7 (+) 21,6 (-) min; albendazol sulfona, 25,7 min [V. Lanchote L. et al., J. Chromatogr. B, Biomed. Ciencia. Appl., 1998, 709, 273-279].

Columna: RP Lichrocart C18 (5 m, 125 x 4 mm). Fase móvil: acetonitrilo: 0,25 N tampón de acetato de sodio (03:07 v / v), velocidad de flujo 1,5 ml / min. Estándar interno (IS): mebendazol. Detección UV ($\lambda = 290$ nm). Tiempo de retención (s): albendazol sulfóxido, 1,2 min; albendazol sulfona, 1,9 min; IS, 5,6 min; albendazol, 11,7 min [M. E. C. Valois et al., J. Anal. Toxicol., 1994, 18, 86-89].

Cuantificación

Cromatografía líquida de alto rendimiento. En el plasma: límite de cuantificación de albendazol y metabolitos, 10 g / L y 7,5 mg / L, respectivamente-P. Chiap et al., J. Chromatogr. A., 2000, 870 (1-2), 121-134. En el plasma: Límite de cuantificación albendazol sulfóxido de 40 mg / L y la

sulfona 10 mg / L, la detección UV ($\lambda = 290$ nm)-M. E. C. Valois et al., J. Anal. Toxicol., 1994, 18, 86-89. En el plasma: límite de detección, el albendazol sulfóxido de 14 g / L y albendazol sulfona 30 g / L, detección UV ($\lambda = 290$ nm)-T. Zeugin et al., Ther. Drogas Monit., 1990, 12, 187

Concentración terapéutica

13 sujetos, hombres y mujeres, con una edad media de 38,9 (15-64) años se les administró una dosis diaria media de 18,3 mg / kg de albendazol (rango de 16,0 a 22,2 mg / kg). La concentración plasmática máxima media de albendazol sulfóxido fue de 0,71 mg / L (rango de 0,36 a 1,52 mg / L) y albendazol sulfona fue de 0,06 (intervalo de 0,02 hasta 0,14) mg / L. [M. E. C. Valois et al., J. Anal. Toxicol., 1994, 18, 86-89]

Un paciente con equinococosis se administró 200 mg de albendazol por vía oral y se observó una concentración plasmática máxima de 1,57 mol / L a 0,9 h. [T. Zeugin et al., Ther. Drogas Monit., 1990, 12, 187-190].

ANEXO N° 16

TABLAS DE RECOLECCIÓN DE RESULTADOS DE ANÁLISIS

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

Tabla N° 64: Tabla de Recolección de datos para Valoración.

Identificación de la muestra	Absorbancia estándar	Concentración estándar	Absorbancia Muestra
P1 ₁₋₁			
P1 ₁₋₂			
F1 ₁₋₁			
F1 ₁₋₂			
P2 ₁₋₁			
P2 ₁₋₂			
F2 ₁₋₁			
F2 ₁₋₂			

Abs= Absorbancia

Nombre del principio activo: _____ Fecha análisis: _____

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

Tabla N° 65: Tabla de Recolección de valores de pH.

Identificación de la muestra	Marca Comercial	Valor de pH	Temperatura
P1 ₁₋₁			
P1 ₁₋₂			
F1 ₁₋₁			
F1 ₁₋₂			
P2 ₁₋₁			
P2 ₁₋₂			
F2 ₁₋₁			
F2 ₁₋₂			

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

Tabla N° 66: Tabla de recolección de volumen de muestra.

Identificación de la muestra	Marca comercial	Volumen	Identificación de la muestra	Marca comercial	Volumen
P1 ₁₋₁			F1 ₁₋₁		
P1 ₁₋₂			F1 ₁₋₂		
P1 ₂₋₁			F1 ₂₋₁		
P1 ₂₋₂			F1 ₂₋₂		
P1 ₃₋₁			F1 ₃₋₁		
P1 ₃₋₂			F1 ₃₋₂		
P1 ₄₋₁			F1 ₄₋₁		
P1 ₄₋₂			F1 ₄₋₂		
P1 ₅₋₁			F1 ₅₋₁		
P1 ₅₋₂			F1 ₅₋₂		
P1 ₆₋₁			F1 ₆₋₁		
P1 ₆₋₂			F1 ₆₋₂		
P1 ₇₋₁			F1 ₇₋₁		
P1 ₇₋₂			F1 ₇₋₂		
P1 ₈₋₁			F1 ₈₋₁		
P1 ₈₋₂			F1 ₈₋₂		
P1 ₉₋₁			F1 ₉₋₁		
P1 ₉₋₂			F1 ₉₋₂		
P1 ₁₀₋₁			F1 ₁₀₋₁		
P1 ₁₀₋₂			F1 ₁₀₋₂		

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Tabla N° 67: Tabla de recolección de Uniformidad de Unidad de Dosificación.

Identificación de la muestra	Absorbancia muestra	Identificación de la muestra	Absorbancia muestra
P1 ₁₋₁		F1 ₁₋₁	
P1 ₁₋₂		F1 ₁₋₂	
P1 ₂₋₁		F1 ₂₋₁	
P1 ₂₋₂		F1 ₂₋₂	
P1 ₃₋₁		F1 ₃₋₁	
P1 ₃₋₂		F1 ₃₋₂	
P1 ₄₋₁		F1 ₄₋₁	
P1 ₄₋₂		F1 ₄₋₂	
P1 ₅₋₁		F1 ₅₋₁	
P1 ₅₋₂		F1 ₅₋₂	
P1 ₆₋₁		F1 ₆₋₁	
P1 ₆₋₂		F1 ₆₋₂	
P1 ₇₋₁		F1 ₇₋₁	
P1 ₇₋₂		F1 ₇₋₂	
P1 ₈₋₁		F1 ₈₋₁	
P1 ₈₋₂		F1 ₈₋₂	
P1 ₉₋₁		F1 ₉₋₁	
P1 ₉₋₂		F1 ₉₋₂	
P1 ₁₀₋₁		F1 ₁₀₋₁	
P1 ₁₀₋₂		F1 ₁₀₋₂	

Absorbancia de estándar: _____

Concentración de estándar: _____

Nombre del principio activo: _____ Fecha análisis: _____

ANEXO N° 17

EJEMPLO DE INFORME FINAL DE ANÁLISIS DE MUESTRAS

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

Identificación de la muestra	Forma Farmacéutica		Presentación
N° de Lote	Procedencia	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento
Método de Análisis	Bibliografía		Contenido por unidad de dosificación
Descripción			
Determinaciones	Especificaciones		Resultados
Fecha de Análisis	Observaciones:		
Fecha de Emisión			
Nombre de Analistas:			

Figura N° 24: Formato del informe final de Análisis de Resultados.

ANEXO N° 18
CODIFICACION DE MARCAS COMERCIALES ENCONTRADAS
DURANTE EL ESTUDIO

Tabla N° 68: Codificación de Marcas Comerciales encontradas en Farmacias y puestos de ventas de medicina en el mercado central de San Salvador.

Nombre	Concentración	Codificación
Videzol (Lab. Vides)	400mg/10mL	Marca 1
Albendazol (Laboratorio Enmilen)	400mg/20mL	Marca 2
Bruzol (Lab. Bruluart, S.A)	200mg/10mL	Marca 3
Albendazol (Lab. GlaxoSmithkline)	4%=400mg/10mL	Marca 4
Albendazol (Genfar)	400mg/20mL	Marca 5

ANEXO N° 19
ESPECTROS DE ABSORCIÓN ESTANDARES Y MUESTRAS
PARA IDENTIFICACIÓN

Overlay Spectrum Graph Report

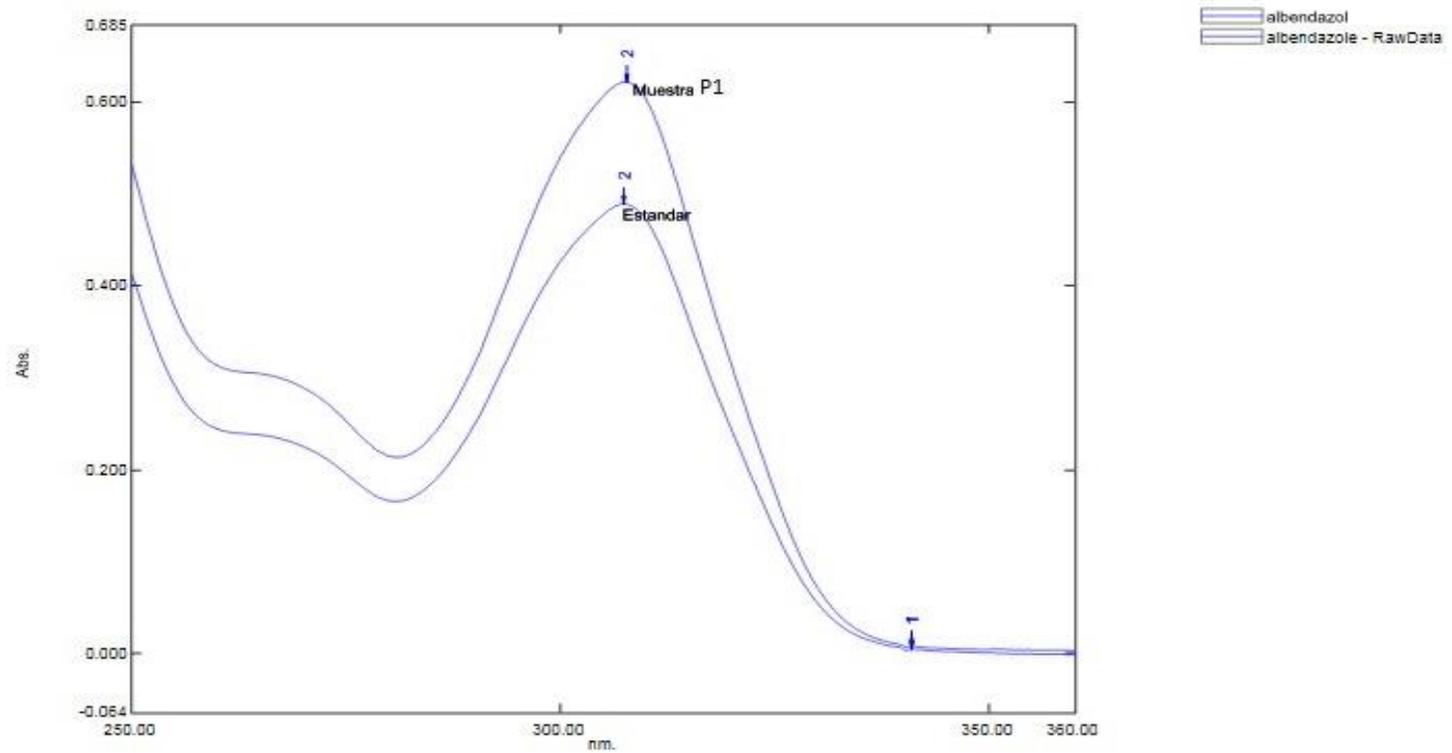


Figura N° 25: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra P1y Estándar de Albendazol.

Overlay Spectrum Graph Report

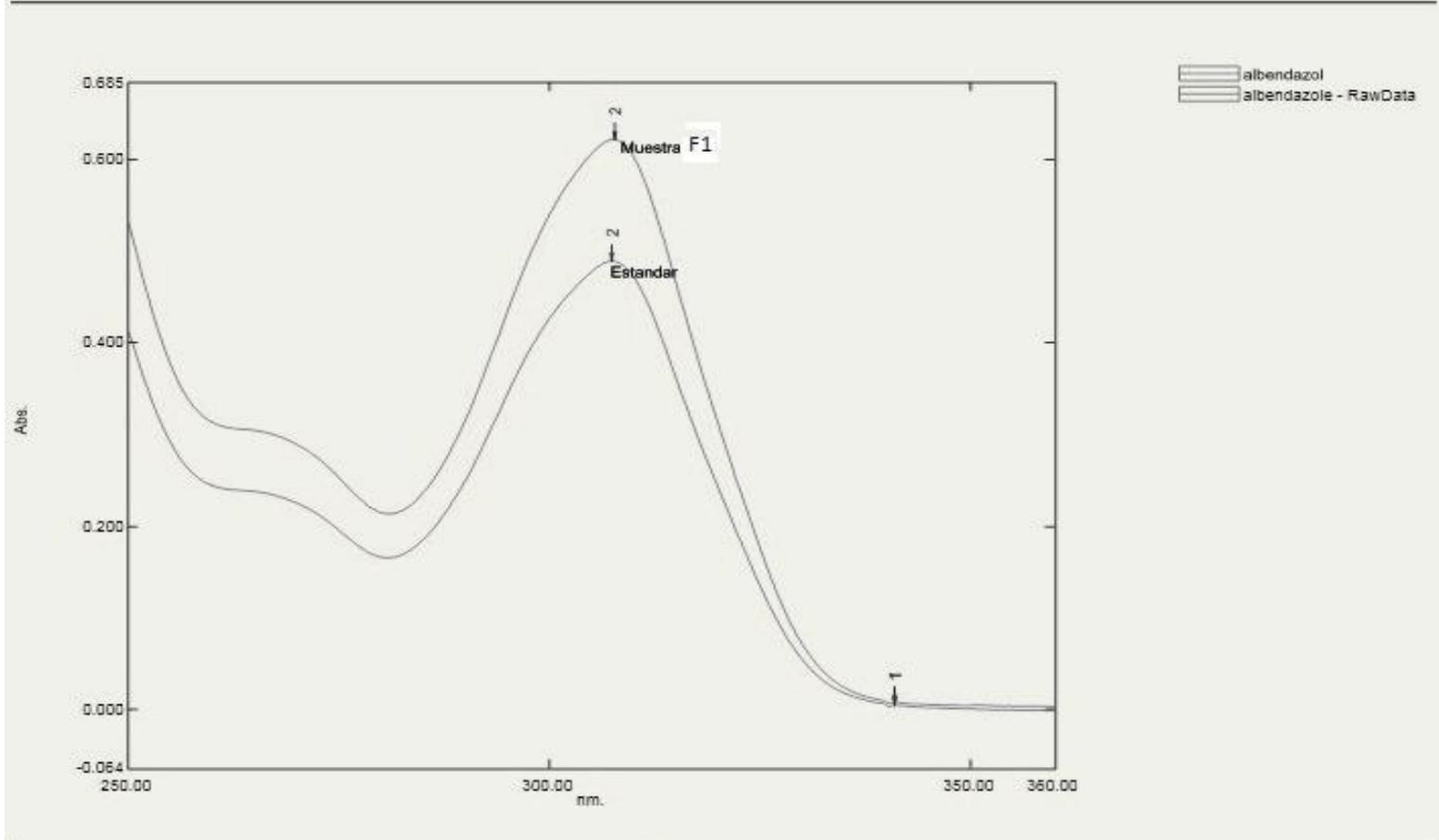


Figura N° 26: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra F1y Estándar de Albendazol.

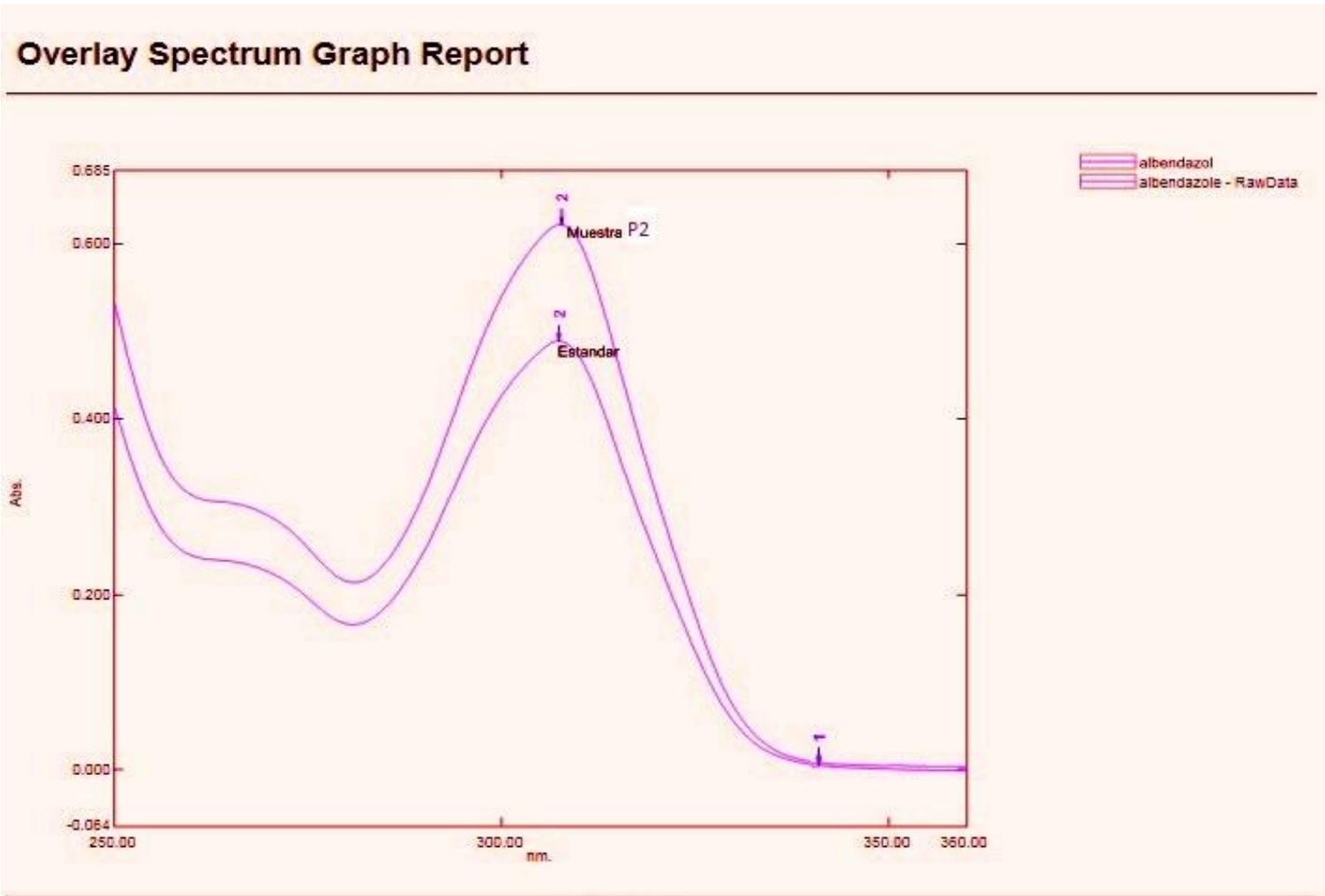


Figura N° 27: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra P2 y Estándar de Albendazol.

Overlay Spectrum Graph Report

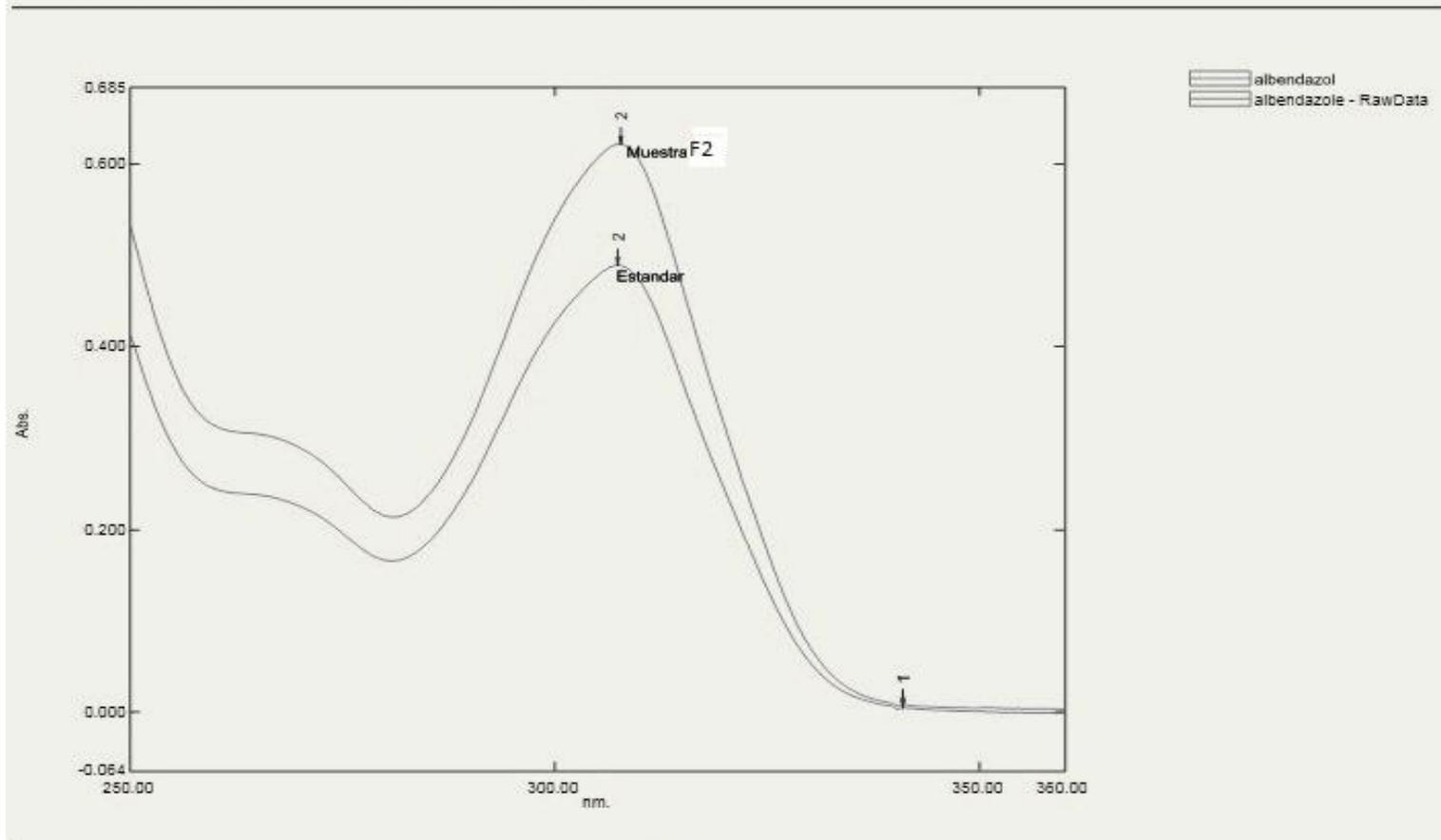


Figura N° 28: Comparación de espectros de absorción Ultravioleta Visible de Muestra F2 y Estándar de Albendazol.

