

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**METODOS COMPARATIVOS PARA DETERMINACION
DE MEBENDAZOL EN TABLETAS.**

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

SENOBIA ROSALIA CRUZ LUMBRERAS

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

| CAPITULO | | PAGINA |
|----------|---------------------------------------|--------|
| I | INTRODUCCION | 1 |
| II | CONCEPTOS GENERALES | 2 |
| III | GENERALIDADES | 13 |
| IV | PARTE EXPERIMENTAL | 28 |
| V | ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS | 38 |
| VI | COMENTARIOS Y CONCLUSIONES | 76 |
| VII | BIBLIOGRAFIA | 82 |

C A P I T U L O I

INTRODUCCION

Uno de los principales problemas en las zonas rurales, como en las urbanas, es el padecimiento de gran importancia como es la parasitosis producida por la infestación de helmintos, que está generalmente en función de la contaminación existente en alimentos, o bien a la falta de un procedimiento de higiene adecuada en las condiciones de vida diaria, por lo que se ha generalizado el uso de antihelmínticos para la terapia de estos padecimientos.

El Mebendazol es una sustancia de acción antiparasitaria que ha demostrado ser de gran efectividad y escasa toxicidad.

Se han propuesto métodos de análisis para la determinación cuantitativa de Mebendazol; sin embargo estos presentan diversos inconvenientes; el presente estudio se realizó con el objeto de establecer un método de análisis para su determinación tanto en materia prima como en producto terminado en forma farmacéutica-Tabletas, que a través de un proceso práctico experimental y evaluación estadística nos resulte sencillo, específico y reproducible, características que nos conducen a obtener un método de análisis confiable.

Las determinaciones se realizaron en materia prima y en productos existentes en el mercado en su forma farmacéutica Tabletas.

C A P I T U L O I I

CONCEPTOS GENERALES

II.- Antihelmínticos.

Se denomina así, al grupo de sustancias que se utilizan para erradicar ó reducir en número las parasitosis helmínticas en el tracto gastrointestinal ó en algunos tejidos del cuerpo humano.

La tabla II.1a. muestra el mayor número de infecciones helmínticas y provee de una guía para, la elección del medicamento adecuado y el medicamento como alternativa para cada infección.

La mayor parte de los antihelmínticos de uso actual son activos contra parásitos específicos, y algunos son tóxicos.

Por consiguiente los parásitos deben ser identificados con exactitud lo cual se hace generalmente por descubrimiento de huevos, ó larvas del parásito en heces, orina, sangre, esputo ó tejidos del huésped.

El medicamento antihelmíntico tiene mayor eficacia cuando el intestino está vacío, por lo que se recomienda administrar un catártico salino, media hora antes que el antihelmíntico, y posteriormente un purgante para desalojar a los parásitos inmovilizados y el resto del medicamento; como purgante se puede administrar sulfato de sodio ó magnesio en dosis de 15-30 g. para adulto y 1-2 g. por cada 10 lb de peso en niños, disuel

tos en un vaso de agua, el sabor amargo intenso se puede enmascarar parcialmente disolviendo las sales en jugo de limón.

El sulfato de magnesio no se debe administrar en pacientes con daños en la función renal de igual manera el sulfato de sodio está contraindicado en pacientes que presentan congestiones ó fallas en el corazón, otras contraindicaciones para administrar purgante, son los signos de obstrucción intestinal, y en embarazo.

Durante las dos décadas pasadas algunos farmacos antihelmínticos han sido reemplazados por otros compuestos de mayor eficacia, estos constituyen una remarcada revolución en el tratamiento de el grupo de infecciones helmínticas ya que es la infección más común en el hombre.

Una sustancia será considerada como un excelente farmaco, cuando se pueda emplear para el tratamiento de la mayoría de los parásitos intestinales, incluyendo los parásitos de los tejidos y además cumpla como sustancia altamente efectiva y de escasa toxicidad.

Los conocimientos de la bioquímica de los parásitos como la relación de la estructura-actividad de los compuestos son de gran importancia para el desarrollo de antihelmínticos efectivos, ya que los esfuerzos continúan para el desarrollo de un antihelmíntico de amplio espectro que permita el tratamiento simultáneo de la mayoría de los parásitos intestinales.

Tabla II.I.a. Fármacos para el tratamiento de infecciones helmínticas.

| Organismo de infección | Fármaco de elección | Fármaco de alternativa |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Gusanos redondos (Nemátodos) | | |
| Ascaris lumbricoides Trichuris trichiura Necator americanus | Citrato de piperacina Mebendazol Befenio ó pamoato de pirantel. | Pamoato de pirantel Hexyl resorcinol por Tetracloroetileno |
| Ancylostoma duodenale | Befenio ó pamoato de pirantel. | Tetracloroetileno |
| Strongyloides stercoralis Enterobius vermicularis (oxyuris) Trichinella spiralis | Tiabendazol Pamoato de pirivinio ACTH, corticoesteroides y tiabendazol | Pamoato de pirivinio Pamoato de pirantel ó citrato de piperacina. Ninguna |
| Larva cutánea Larvas viscerales Wuchereria bancrofti Onchocerca volvulus | Tiabendazol Tiabendazol Diethyl carbamazine Suramin más diethyl carbamazine | Diethyl carbamazine Ninguna - - |
| Dracunculus medinensis Capilariasis intestinal | Niridazol ó metronidazol Tiabendazol | Tiabendazol - |
| (Tremátodos) | | |
| Schistosoma haematobium | Niridazol ó stibocaptato | Stibofen (ver compuestos de antimonio) |
| S. mansoni S. japonicum Fasciola hepatica Clonorchis sinensis | Niridazol ó stibocaptato Bitionol Fosfato de cloroquina | Stibofen Stibofen ó stibocaptato Emetina ó dehidroemetina Bitionol |
| Paragonimus westermani Fasciolopsis buski | Bitionol Hexyl resorcinol | Fosfato de cloroquina Tetracloroetileno |
| (cestodos) | | |
| Taenia saginata Difilobotrium latum Taenia solium Hymenolepis nana H. diminuta | Niclosamida " " Niclosamida " | Paromicina ó diclorofen " " Paromicina ó diclorofen " |

II.2 .- Valoraciones oficiales Físicas y Químicas en general.

Es de gran importancia mencionar el concepto de procedimientos farmacopeicos de valoración; ya que un compuesto podrá muy bien satisfacer límites de valoración ya establecidos y sin embargo, no tener la calidad apropiada para cumplir con las especificaciones, aunque la valoración se realice según lo prescrito en el ~~método farmacopeico~~. Muchas sustancias farmacopeicas no indican un procedimiento de valoración tal, descrito en la monografía: en estos casos lo que sucede es que no es necesario un método analítico cuantitativo, puesto que se indican otras especificaciones que sirven para caracterizar a la sustancia cualitativa y cuantitativamente; no así para otras sustancias existen diferentes métodos de valoración, por lo cual es necesario determinar que método nos proporcionaría, información cuantitativa confiable y de menor probabilidad de error.

Para fines de este estudio, los métodos farmacopeicos de valoración más frecuentemente usados en el laboratorio son los siguientes:

II.2 .1.- Métodos Volumétricos.

II.2 .2.- Métodos Espectrofotométricos.

II.2 .1.- Métodos Volumétricos:

Estos, son los métodos de valoración más frecuentemente empleados en el laboratorio; y consisten en el conocimiento de la cantidad de una sustancia, mediante el volumen de un reactivo -

de concentración conocida, necesario para reaccionar cuantitativamente con ella, esta solución se llama Solución Volumétrica. En estas determinaciones es imprescindible el uso de indicadores, los cuales nos indican cuando se ha alcanzado el punto final de la valoración ya sea por cambio de color ó por formación de un precipitado se emplean a una concentración de 0.05 % y se usa generalmente de 0.1 a 0.2 ml de solución para 10 ml de el líquido que se examina.

Dentro de las valoraciones volumétricas se consideran -- las siguientes:

- a) Valoraciones acidimétricas
- b) Valoraciones alcalimétricas
- c) Valoraciones por precipitación
- d) Valoraciones por óxido - reducción
- e) Valoraciones complejométricas
- f) Valoraciones con disolventes no acuosos.

II.2 .2.- Métodos Espectrofotométricos.

El fundamento de el análisis fotométrico es la medición de la cantidad de luz absorbida por una solución (espectrofotométrica) ó por una suspensión (nefelométrica) ó por la intensidad de la luz emitida por un elemento sometido a temperaturas altas (fotocurría de flama).

La espectrofotometría requiere la medición de la capacidad de una sustancia disuelta para absorber radiación electromagnética de intervalos de longitud de onda definidos y estrechos. La -

medición de luz en la región visible (colorimétricas) puede efectuarse con un colorímetro fotoeléctrico ó con un espectrofotómetro.

Estas determinaciones se llevan a cabo a longitudes de onda que de ordinario son características de la composición química de la solución problema, por lo que nos permite determinar la concentración de la misma.

Generalmente la unidad de medida, es el nanómetro (nm) y las lecturas se realizan dentro de las regiones del espectro, el cual se ha dividido de la siguiente manera:

| | |
|----------------------|------------------------|
| Ultravioleta | (185 nm a 380 nm) |
| Visible | (380 nm a 780 nm) |
| Cercano a infrarrojo | (780 nm a 3000 nm) |
| Infrarrojo | (3 micras a 40 micras) |

Las longitudes de onda adecuadas para verificar las mediciones de absorción están comprendidas desde la región ultravioleta hasta las de zona de infrarrojo. Dentro de las determinaciones espectrofotométricas tenemos:

- a).- Valoraciones espectrofotométricas en la región ultravioleta.
- b).- Valoraciones espectrofotométricas en la región visible.
- c).- Valoraciones espectrofotométricas en la región de infrarrojo.

a).- El fundamento en las determinaciones espectrofotométricas

ca en la región de ultravioleta, es que cuando una radiación monocromática pasa a través de una celdilla de 1 cm. de espesor y que contiene una solución absorbente observamos lo siguiente:

1).- Puede pasar por la materia habiendo solo una pequeña absorción y por lo tanto con poca pérdida de energía.

2).- La dirección de la propagación de el haz de luz puede ser alterada por reflexión, refracción, ó difracción. También se puede incluir la dispersión que sufre por alguna materia particular suspendida.

3).- La energía radiante puede ser total ó parcialmente absorbida, cuando hay absorción que es un fenómeno específico y que esta relacionado con las estructuras moleculares, se obtiene una transferencia de energía al medio.

La intensidad de un haz de radiación está caracterizado por su poder radiante el cuál es proporcional al número de fotones por segundo que son propagados en el haz, y se puede determinar por medio de detectores tales como fotoceldas ó fototubos.

La velocidad a la cuál es transportada la energía en un haz de energía radiante se identificará por el símbolo (P_0) , para el haz incidente y por (P) la cantidad remanente no absorbida después de pasar a través de una muestra ó recipiente. La proporción del poder radiante transmitido por una muestra, es la transmitancia (T) por lo que:

$$T = P/P_0$$

El logaritmo a la base 10 del recíproco de la transmitancia es la absorbancia:

$$A = \text{Log}_{10} (1/T) = \text{Log}_{10} (P_0/P)$$

Estos términos, sus definiciones y abreviaturas, han sido evaluadas por el consejo " Analytical Chemistry " en un intento de obtener uniformidad en un campo donde existe gran discrepancia en la terminología.

b).-Valoraciones espectrofotométricas en la región visible. (colorimétricas).

Estas determinaciones se basan en la producción de color; la absorbancia se mide en longitud de onda dentro de la región visible del espectro.

Generalmente se añade un reactivo a la muestra preparada para producir un color que se compara con el de otra muestra llamada solución Patrón, que se prepara en las mismas condiciones y que contiene aproximadamente una cantidad igual de concentración.

Ambas determinaciones obedecen las leyes de la fotometría. Lambert estudió la relación entre la luz incidente y la transmitida y encontró que el ritmo de disminución de la intensidad de la luz con el espesor del medio era proporcional a la intensidad de la luz incidente.

Beer estudiando el efecto de la concentración de la-

sustancia observó que la absorción es proporcional al número de moléculas absorbentes en la trayectoria de la luz. Las leyes de Lambert y Beer se pueden combinar y expresar matemáticamente usando una celdilla de espesor unitario de la siguiente manera:

$$\text{Log } \frac{P_0}{P} = KcT$$

P_0 = Luz incidente. P = Luz transmitida. K = Constante. T = Espesor.

Para la determinación de la concentración de la solución problema en las Valoraciones Espectrofotométricas en las regiones de ultravioleta y visible se utilizan patrones de referencia. Dicho Patrón de referencia se prepara y se observa de igual manera que la solución problema; el objeto de utilizar un patrón de referencia es el de evitar errores debidos a la longitud de onda ó la valoración en la anchura de la rendija entre diferentes espectrofotómetros y evitar errores producidos por las diferencias de transmitancia y colocación de las celdas.

~~Terminología en las determinaciones espectrofotométricas en las regiones de ultravioleta y visible.~~

1%

El término A $\frac{1\%}{1\text{cm}}$ representa la absorbancia de una capa de 1 cm. de solución que contiene 1 % por peso de soluto absorbente.

$$\text{Transmitancia (T)} = P / P_0$$

Es la relación de la intensidad de la luz transmitida a la intensidad de luz incidente.

Absorbancia (A)

Es el logaritmo negativo de la transmitancia.

Concentración (C)

Se refiere a las concentraciones expresadas en g/lt.

Absortividad (a)

Es la absorbancia de una solución que contiene 1 g. por cada 100 ml. en una celda con un trayecto de absorción de 1 cm. equivalente a la absorbancia específica.

c).- Valoraciones espectrofotométricas en la región infrarrojo.

La absorción de la radiación en la región del infrarrojo es el resultado de la excitación de la molécula; la cuál esta formada -- por átomos que a modo de resortes están en movimiento continuo (moléculas iguales están sujetas a vibraciones iguales).

Los límites del espectro electromagnético que se extienden de 0.8 a 200 micras se consideran como los infrarrojos; sin embargo, -- generalmente se restringe a regiones de 0.8 a 50 micras que pueden -- ser explorados con los instrumentos de infrarrojo comerciales, y en -- donde el espectro se origina principalmente por el alargamiento vibra -- cional y la forma de flexión dentro de las moléculas.

La mayoría de los materiales orgánicos e inorgánicos demue -- tran una absorción y en todos, excepto en algunos cuantos casos, esta absorción incluye varias longitudes de onda características.

De hecho, el espectro infrarrojo es una de las propiedades -- más características de un compuesto; provee de una huella para su --- identificación y una poderosa herramienta para el estudio de la es--- tructura molecular.

Correlaciones empíricas de grupos vibracionales con banda -- de absorción específicas, ofrecen la posibilidad de una identifica--- ción química y acopladas con mediciones de intensidad, de determina--- ciones cuantitativas.

II.3.- Utilidad comparativa de las regiones del Espectro.

La absorción de muchas sustancias se puede medir en las regiones ultravioleta y visible del espectro, con mayor exactitud y sensibilidad que en la cercana a infrarroja y en la infrarroja.

Ya que soluciones preparadas con una concentración de 10 microgramos/ml. produce absorbancia de 0.2 a 0.8 .

Si se desean observar esas mismas muestras en la región infrarroja ó en la cercana a infrarroja, será necesario incrementar las concentraciones de 1 a 10 mg/ml y 100 mg/ml, respectivamente para poder registrar la absorción producida.

El espectro ultravioleta y el visible de una sustancia generalmente no tienen tanta selectividad como el espectro infrarrojo.

Sin embargo el poliformismo, ocasionalmente, produce ciertas e importantes diferencias en el espectro infrarrojo de un compuesto determinado en estado sólido.

Con frecuencia pequeñas diferencias en la estructura producen diferentes significativas en el espectro.

C A P I T U L O I I I

GENERALIDADES

III.1.- Propiedades Físicas y Químicas de Mebendazol.

III.1.1.- Especificaciones.

III.1.1. a.- Nombre Genérico.

Mebendazol.

III.1.1. b.- Nombre Químico.

Metyl-N5(6)benzoil-2-benzimidazolil-
Carbamato.

III.1.1. c.- Sinónimos Químicos.

N5(6)benzoil-2-bencimidazolil-Carba-
mato de metilo.

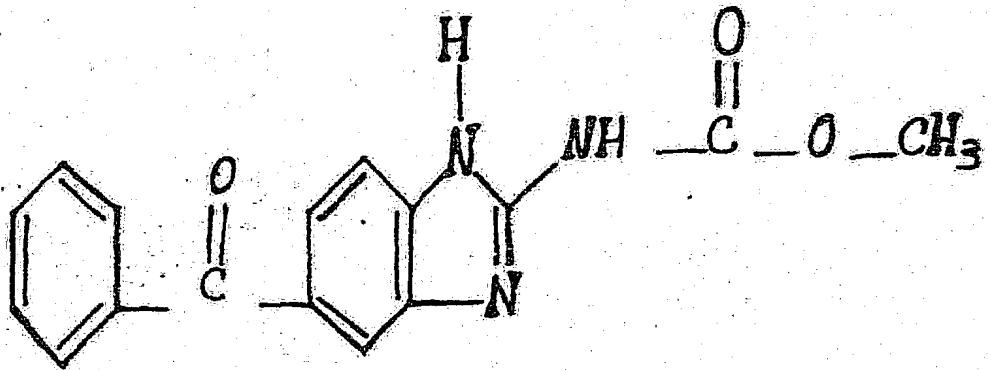
N-Metyl,5(6)benzoil-2-bencimidazolil
Carbamato.

5-benzoil-2-bencimidazol-Carbamato-2-
de metilo.

Benzoil-5-bencimidazol-Carbamato-2-
de metilo.

Metil-5-benzoilbencimidazol-2il-Car-
bamato.

III.I.1.d.- Fórmula Desarrollada y Condensada.



| | | | |
|----|----|---|---|
| C | H | N | O |
| 16 | 13 | 3 | 3 |

III.I.1.e.- Peso Molecular.

295.3

III.I.1.f.- Sinónimos.

R17635

III.I.2.- Descripción.

III.I.2.a.- Estado Físico.

Polvo microcristalino.

III.I.2.b.- Tamaño de Partícula.

16 micras máximo.

III.I.2.c.- Características organolépticas.

Color: Blanco ó ligeramente amarillo.

Olor y sabor: Inapreciable.

III.I.3.- Solubilidad.

Muy soluble en ácido fórmico, en dimetil formamida.

Soluble en mezcla ácido acético di-cloroetano 1:1 .

Parcialmente soluble en dimetil-sul-fóxido.

Insoluble en agua, benceno, acetona etanol y dicloroetano.

III.I.4.- Identidad.

III.I.4.a.- Temperatura de fusión.

285-290 °C con descomposición.

558-563 °K con descomposición.

III.I.4.b.- Contenido de Nitrógeno.

13.95 - 14.51 %

III.I.4.c.- Cromatografía en Capa Fina.

Placas : Cubiertas con Silica Gel

H F 254 .

Solventes: Cloroformo:Metanol:Acido
formico (90:5:)

Rf : 0.53 (localizado con lámpara-
ultravioleta).

Agentes de localización:

Vapor de Iodo

Reactivo de Dragendrof

III.I.5.- Extracción.

El mebendazol se extrae con cloro-
formo de sus soluciones acuosas al-
calinas.

III.I.6.- Propiedades Fisicoquímicas.

III.I.6.a.- Espectro de Absorción al Ultravioleta.

En una solución de HClO_4 conteniendo -
10 microgramos/ml y se determina a ---
288 nm.

$$\frac{E^{1\%}}{1\text{cm}} \text{ a } 288 \text{ nm} = 566$$

III.I.6.b.- Espectro de Absorción al Infrarrojo.

Una pastilla conteniendo aproximadamen-
te 300 mg de Bromuro de potasio grado-
Infrarrojo y 1 mg de Mebendazol. Pre--
senta las siguientes bandas principa--
les:

1090, 1270, 1430, 1590, 1640,
1700, 2700, 3340 y 3350 cm^{-1} .

III.I.6.c.- pH .

Una solución al 1 % en agua observa un
pH entre 3 - 4 .

III.I.6.d.- Perdida por Secado,

4 hrs. a 105 °C no más de 0.5 %

III.I.6.e.- Claridad de la Solución.

El porcentaje (%) de transmitancia a --
400 nm, es de 50 % mínimo.

III.I.7.- Propiedades Químicas.

III.I.7.a.- Residuo de Ignición Y/o Cenizas
Sulfatadas.

No más de 0.1 %

III.I.7.b.- Metales Pesados..

20 ppm .

III.I.8.- Especificaciones de Pureza.

98 - 102 % Base anhidra.

III.1.9.- Síntesis Química.

Una solución conteniendo 5.2 partes de 4-cloro-3nitrobenzofenona (A), 5 partes de hidróxido de amonio y 13 partes de sulfolano (tetrametilen sulfona) en 72 partes de metanol se calientan por aproximadamente 12 hrs. a 125°C en un recipiente sellado.

La mezcla de reacción se evapora al vacío hasta eliminar los disolventes volátiles.

El residuo semisólido se hierve bajo reflujo en 100 partes de ácido clorhídrico diluido. Se enfria la solución y el producto precipitado, se separa por filtración y se redisuelve en cloroformo.

La fase cloroformica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el sólido se separa por filtración y la solución se evapora.

El sólido se cristaliza de tolueno, dando 4-amino-3-nitrobenzofenona(B); con Punto de Fusión de 141°C.

Una solución de 9.6 partes de 4-amino-3nitrobenzofenona (B), y 8 partes de ácido clorhídrico concentrado en 160 partes de metanol, se hidrogenan a temperatura ambiente y a presión atmosférica en presencia de una parte de Paladio sobre carbón activado al 10 % .

Después de que se absorbe la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora.

El residuo sólido se tritura en 2 propanol, el cual se evapora por filtración, se lava con 2-propanol y se seca, de ésta manera obtenemos clorhidrato de 3,4 diaminobenzofenona (C); Con Punto de Fusión de 207°C.

Se colocan 7.8 partes de S-metilisotiourea en 10 partes de agua, mezcla que se mantiene en baño de hielo y a la cual se adicionan 4.5 partes de cloroformato de metilo.

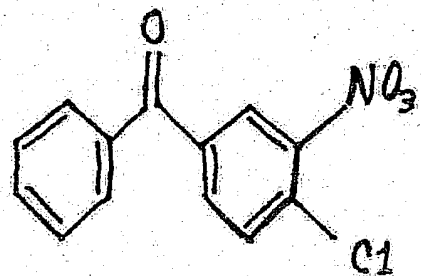
Manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. se adiciona gota a gota, en el transcurso de 10 min. 17 partes de una solución de hidróxido de sodio al 25 % (PH \pm 8) y en seguida se adicionan 5.6 partes de ácido acético (PH \pm 5).

A esta mezcla de reacción se adicionan a 20°C una suspensión de 7 partes de Clorhidrato de 3, diaminobenzofenona (C) en 100 partes de agua, y en seguida se adicionan 2.3 partes de acetato de sodio.

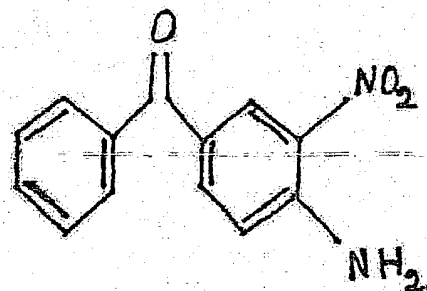
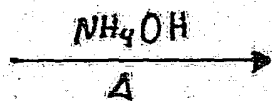
Esta mezcla de reacción se calienta lentamente hasta 85°C. y se mantienen bajo agitación a esta temperatura durante 45 minutos.

La mezcla de reacción se enfria y el producto precipitado se separa por filtración se lava sucesivamente con agua y con etanol, se seca y se cristaliza de una mezcla de ácido acético y metanol, obteniéndose así (D).

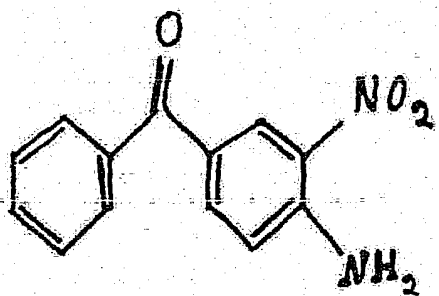
N-(5(6) benzoil-2bencimidazoil) Carbamato. Con Punto de Fusión de 288.5°C.



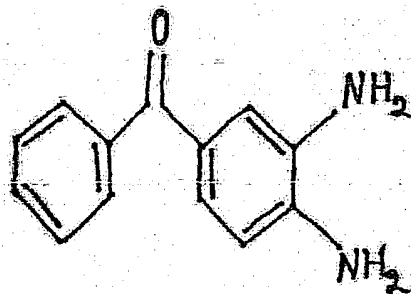
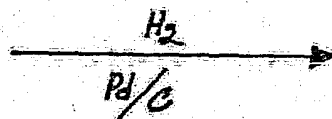
(A)



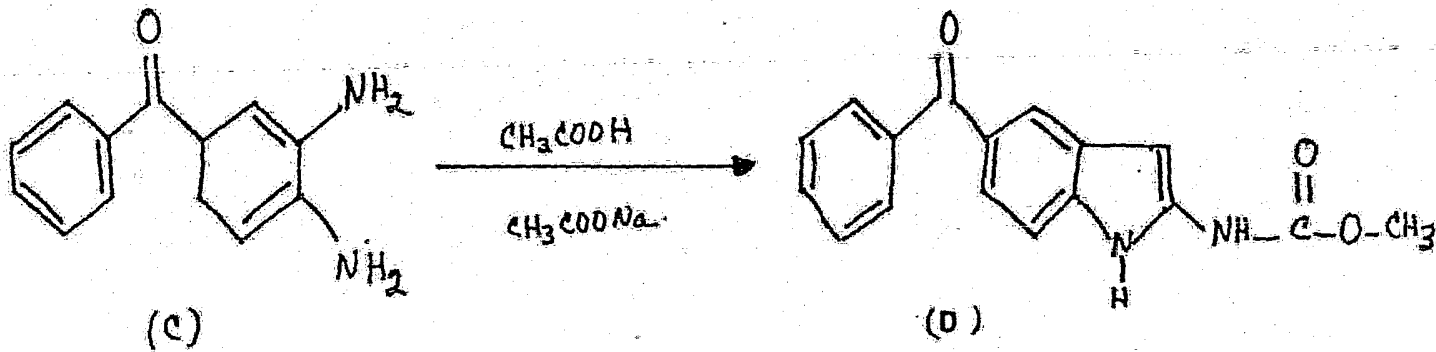
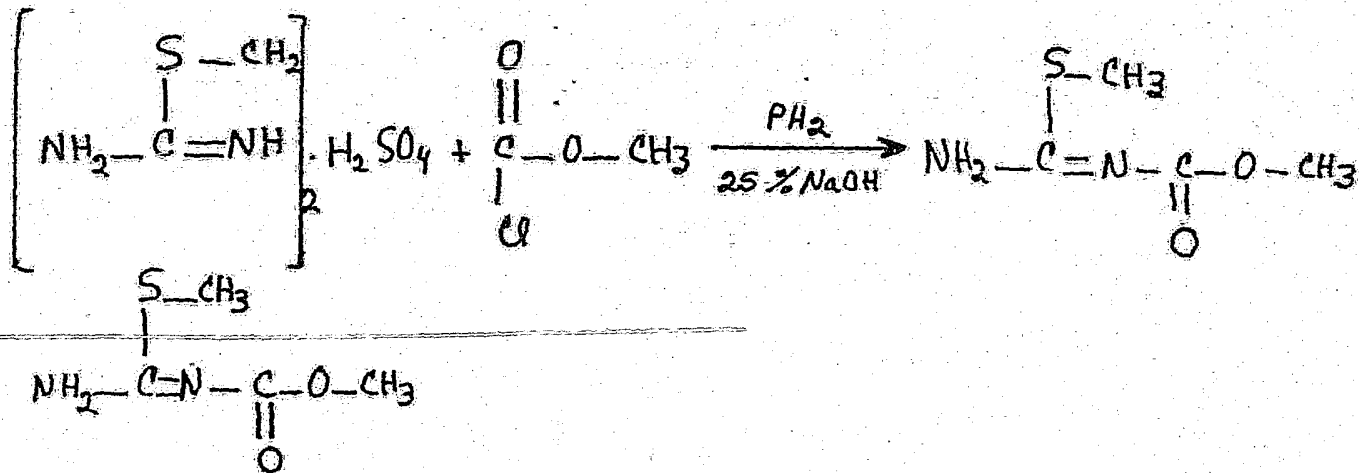
(B)



(B)



(C)



III.I.10.- Posología.

Se administra oralmente, para enterobiasis se administra 100-mg. En tratamiento de Trichuriasis, ascariasis, e infestaciones simultáneas se administra 100-mg. Por la mañana y tarde, durante tres días consecutivos.

Si el paciente no es curado lo cuál se determina detectando huevecillos en heces fecales. Se usan tratamientos más largos de 3 a 4 semanas después de la terapia inicial.

Posteriormente el paciente debe aumentar sus precauciones de higiene, con el objeto de eliminar las posibilidades de reinfestación.

III.I.11.- Toxicidad.

Los estudios toxicológicos agudos y crónicos en animales indican un amplio margen entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica.

La LD (mg./kg.) oral fue superior a 640 en conejos, perros, gatos y mayor que 1.280 en ratones y ratas.

No se observaron anomalías hemáticas, bioquímicas ó patológicas importantes en animales que recibieron 40 mg./kg. diariamente durante 13 semanas; sin embargo, en ratas preñadas el medicamento tiene efectos teratogénicos.

III.I.12.- Estabilidad.

Es estable al aire, y a la luz, con el --
tiempo no sufre ninguna alteración.

No es higroscopico.

El Mebendazol:

Methyl (5-benzoil- 1H-bencimidazol-2il)

Carbamato, está estructuralmente relacio-
nado a tiabendazol.

III.2.- Farmacología del Mebendazol.

III.2.1.- Mecanismo de acción.

El Mebendazol es la causa selectiva de la inhibición irreversible de la absorción de la glucosa exogena, de ---- otros nutrientes de bajo peso molecular conduciendo al agotamiento del glucogeno endojeno y reduce la generación de ATP requerido para la supervivencia de céstodos y nemátodos.

No así, en mamíferos en los cuales, es inhibidor de la absorción de glucosa.

Se sabe que el Mebendazol causa cambios degenerativos en el intestino de nemátodos y de las células ábsortivas de céstodos.

Aparentemente el Mebendazol ejerce su efecto primario sobre los microtubulos y se tiene como consecuencia un bloqueo en el movimiento y una interferencia con las funciones de absorción y excreción.

Como consecuencia del bloqueo en el transporte se tiene una acumulación de sustancias hidrolíticas y proteolíticas de secreción y se produce una autólisis celular. Este daño es irreversible es el más definido que sufre el parásito.

III.2.2.- Espectro de acción y resistencia.

El Mebendazol es principalmente efectivo contra:

Enterobius vermicularis

Ascaris lumbricoides

Ancylostoma duodenale

Trichuris trichiura.

III.2.3.- Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

Administrando a 3 personas 0.1 mg./Kg. de Mebendazol marcado con ^{14}C , las concentraciones plasmáticas alcanzan un máximo nivel terapéutico en dos horas; sin embargo la cantidad total del medicamento en el plasma no excede de 0.5 % de la dosis.

De las dosis administrada 5-10 % se excreta en orina en un período de 24 a 48 horas, como derivados descarboxilados de Mebendazol.

III.2.4.- Principales usos Clínicos de Mebendazol.

El Mebendazol se usa en el tratamiento de Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, y en infestaciones causadas Ancylostoma duodenale ó Necatur americanus.

También se usa en infestaciones simultáneas de helmintos, por lo que se le considera de amplio espectro de actividad. Produce una reducción en un 90 % en pacientes con Entorobiasis, Trichuriasis, Ascariasis ó infestaciones por Ancylostoma duodenale y Necatur americanus.

La eficacia del mebendazol en el tratamiento de infestación de helmintos varia en pacientes como una función de pre-existencia de diarrea, tránsito gastrointestinal y el grado de infestación por helmintos.

III.2.5.- Precauciones.

En dosis usuales es practicamente libre de efectos secundarios, pero en algunos casos produce diarrea y dolor abdominal durante el tratamiento con Mebendazol.

Está contraindicado en pacientes que son hipersensibles al fármaco.

Los efectos embriotóxicos y teratogénicos han sido obtenidos de ratas preñadas a las cuales se han administrado en dosis individuales de 10 mg./Kg. de peso.

EN MUJERES EMBARAZADAS EL TRATAMIENTO CON MEBENDAZOL ESTA CONTRAINDICADO.

C A P I T U L O IV

PARTE EXPERIMENTAL

Métodos de análisis efectuados en cada una de las determinaciones.

De acuerdo a la estructura de Mebendazol, existen varios métodos de valoración como son:

IV.1.- Determinación Volumétrica no acuosa.

IV.2.- Determinación Potenciométrica.

IV.3.- Determinación de Nitrógeno total.

IV.4.- Determinación Espectrofotométrica al Ultravioleta.

IV.5.- Determinación Espectrofotométrica al Infrarrojo.

IV.1.- Determinación Volumétrica no acuosa:

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

El equilibrio ácido-base es una competencia entre las bases por un protón una de las bases es el agua, si la otra base es relativamente débil no habrá efectiva competencia con el solvente por el protón, por lo tanto no será titulable.

Así, sustancias debilmente ácidas ó debilmente básicas pueden ser fácilmente tituladas en solución acuosa, por el efecto del solvente actuando como competidor ácido débil ó base.

Reemplazando el solvente, si el soluto es un compuesto debilmente básico se debe usar un solvente relativamente no básico; y el efecto in

deseable de competencia es eliminado efectivamente ó al menos reducido y puede ser titulada la sustancia.

Para los solutos debilmente ácidos, en este caso se usarán solventes que no tengan propiedades ácidas.

El Mebendazol es una base débil por lo cuál es aplicable el método de titulación no acuosa.

IV.2.- Determinación Potenciométrica.

Este método, no se llevó a cabo en la práctica experimental debido a que estudios preliminares demuestran que hay una mayor probabilidad de error, comparado con el método volumétrico.

IV.3.- Determinación de Nitrógeno Total.

Dicha determinación, se ha considerado como un índice de el contenido de Nitrógeno en Mebendazol.

Por lo que no se consideró como método analítico para determinación de pureza.

Sin embargo, se llevo a la práctica experimental en materia prima a manera de comprobación y se obtuvieron resultados los cuales indican que las muestras analizadas se encontraban dentro de límites de especificación.

IV.4.- Determinación Espectrofotométrica al Ultravioleta.

Dentro de este tipo de determinación se proponen los métodos de valoración que a continuación se muestran; los cuales se llevaron a la práctica experimental y se sometieron a Evaluación Estadística.

Se probaron tanto en materia prima como en producto terminado en su presentación tabletas.

IV.5.- Determinación Espectrofotométrica al Infrarrojo.

No se pudo realizar debido a que no se conto con el equipo =
adecuado.

IV.6.- Métodos de análisis

Método # 1

IV.6.a.-Determinación Volumétrica no acuosa.

Procedimiento

Determinación en materia prima.

Transferir alrededor de 250 mg. de Mebendazol, previamente seco (a 105° C), a un matraz erlenmeyer , el cuál contiene -- 125 ml de ácido perclórico 0.1 N., usando cristal violeta como indicador, hasta vire de color de este.

Cada ml de ácido perclórico 0.1 N. es equivalente a -- 29.53 mg. de Mebendazol.

Determinación en tabletas.

Determinar el peso promedio de 10 tabletas de Mebendazol pulverizarlas, pesar el equivalente a 250 mg de Mebendazol, ---- transferirlos a un matraz erlenmeyer previamente conteniendo 125 ml. de ácido acético glacial, calentar para disolver el Mebendazol, en-- friar y filtrar. Lavar el residuo, el matraz y el papel con dos por-- ciones de 10 ml cada una de ácido acético glacial.

Titular con solución de ácido perclórico 0.1 N., usan-- do cristal violeta como indicador, hasta vire de color.

Cada ml de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a --- 29.53 mg. de Mebendazol.

Cálculos

MP

$$\% = \frac{(V_p) (N) (\text{meq}) (100)}{W_m}$$

PT

$$\% = \frac{(V_p) (N) (\text{meq}) (100)}{W_m} \times \frac{\bar{W}}{100}$$

V_p = Volumen del problema (en ml)

N = Normalidad del ácido perclórico (0.1 N.)

meq = Millequivalente (29.53)

W_m = Peso de la muestra expresada en gramos

\bar{W} = Peso promedio de las Tabletetas.

Método # 2

IV.6.b.- Determnación espectrofotométrica al ultravioleta.

Procedimiento.

Solución Estandard.

Pesar aproximadamente 50 mg. de Mebendazol Patrón de referencia y transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml previamente seco, adicionar 10 ml de ácido perclórico al 70 % , agitar para disolver, durante 10 minutos y diluir al aforo con agua destilada; de esta solución medir una alícuota de 1 ml y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir a volumen con agua destilada, para obtener -- una concentración final de 10 mcg/ml.

Solución problema. (Materia prima)

Pesar aproximadamente 50 mg de Mebendazol (materia prima) transferirlos a un matraz volumétrico de 50 ml.

Adicionar 10 ml de ácido perclórico al 70 %, agitar hasta disolución, durante 10 minutos, diluir al aforo con agua destilada de esta solución medir una alícuota de 1 ml y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml y diluir al aforo con agua destilada.

Solución problema (Producto terminado)

Determinar el peso promedio de 15 tabletas de Mebendazol pulverizarlas, pesar el equivalente a 50 mg de Mebendazol, transferir los a un matraz volumétrico de 50 ml adicionar 10 ml de ácido perclórico al 70 % agitar para disolver durante 10 minutos, diluir al aforo con agua destilada y filtrar directamente sobre papel filtro y eliminar los primeros ml del filtrado.

Del filtrado anterior medir una alícuota de 1 ml y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir al aforo con agua destilada.

Determinar la absorbancia de las soluciones a 288 nm, usando un blanco el cuál se prepara de la siguiente manera:

Adicionar 0.2 ml de ácido perclórico al 70 % en un matraz volumétrico de 100 ml y llevar al aforo con agua destilada.

Cálculos

M.P.

P.T.

$$\% = \frac{A_p}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{W_p} \times \frac{P_{st}}{100}$$

$$\% = \frac{A_p}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{W_p} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{\bar{W}}{Ct} \times 100$$

M.P. = Materia prima.

P.T. = Producto terminado.

A_p = Absorbancia del problema.

A_{st} = Absorbancia de la solución patrón.

W_{st} = Peso del patrón de referencia.

W_p = Peso de la muestra.

P_{st} = Potencia de el patrón de referencia.

\bar{W} = Peso promedio de las tabletas.

Ct = Contenido teórico de Mebendazol en las tabletas.

Método # 3

IV.6.c.- Determinación espectrofotométrica en la región visible.

Procedimiento.

Solución Estandar.

Pesar aproximadamente 40 mg de Mebendazol Patrón de referencia y transferirlos a un matraz volumétrico de 250 ml, adicionar 25 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N., hervir durante 10 minutos, posteriormente enfriar y diluir al aforo con agua destilada; de esta solución medir una alícuota de 5 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir al aforo con solución de hidróxido de sodio 0.1 N., para obtener una concentración final de 8.0 mcg/ml.

Solución Problema (Materia prima).

Pesar aproximadamente 40 mg de Mebendazol (materia prima) y transferirlos a un matraz volumétrico de 250 ml, adicionar 25 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N., hervir durante 10 minutos, posteriormente enfriar y diluir al aforo con agua destilada; de esta solución medir una alícuota de 5 ml, transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml y diluir al aforo con solución de hidróxido de sodio 0.1 N.

Solución Problema (Producto terminado tabletas).

Determinar el peso promedio de 15 tabletas, pulverizarlas y pesar el equivalente a 40 mg de Mebendazol, transferirlos a un matraz volumétrico de 250 ml, adicionar 25 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N. hervir durante 10 minutos, posteriormente enfriar y diluir al aforo con agua destilada.

De esta solución medir una alícuota de 5 ml. y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml. y llevar al aforo con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N.

Determinar la absorbancia de las soluciones a 348 nm., -- usando como blanco agua destilada.

Cálculos.

M.P.

$$\% = \frac{A_p}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{W_p} \times \frac{P_{st}}{100}$$

P.T.

$$\% = \frac{A_p}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{W_p} \times \frac{P_{st}}{100} \times \frac{\bar{W}}{C_t} \times 100$$

(con símbolos descritos en el método anterior).

C A P I T U L O V

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS

La relación que existe entre Investigación Científica y la Estadística es la siguiente:

Por la Estadística se entenderá " el conjunto de métodos para captar, elaborar, e interpretar datos numéricos " ; por lo que se considera que es el suministro de un conjunto de herramientas sumamente útiles en la investigación.

En base a esto, se puede deducir que la estadística tiene importante aplicación en las investigaciones, prácticamente en todos los campos del saber humano y en éste caso particular el área farmacéutica.

Por otra parte, la investigación científica es " la búsqueda sistematizada y objetiva de hechos ó de explicaciones de fenómenos " y como tal puede realizarse de muy diversas maneras, se han adoptado clasificaciones que permitan un estudio ordenado en términos de complejidad ó de metodología y con la misma finalidad, se propone un agrupamiento de las investigaciones.

Así tenemos que la investigación experimental por medio de la cual se analizan los efectos de la exposición ó privación intencional de un factor bien definido, en parte de los elementos del conjunto en estudio.

En este caso la estadística es considerablemente importante ya que los problemas de captación, elaboración, análisis e interpretación de información adquieren en general mayor complejidad.

Cuando se conoce que parámetros usar, como usarlos y como interpretar los resultados se podrá decir que la investigación es productiva.

Los parámetros que se utilizarán en este estudio para determinar el valor real, el coeficiente de variación y el error de la técnica de cada uno de los métodos de valoración, y así especificar cuál es el método de elección, son los siguientes:

Media Aritmética

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

donde;
n = 20 determinaciones

Desviación Standard

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

Varianza

$$V = (S)^2$$

Coeficiente de variación $Cv = (S/\bar{X})(100)$

Rango

$$R = (X_{\text{mayor}} - X_{\text{menor}})$$

Error Standard

$$e = (S/\sqrt{n}) = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n(n-1)}}$$

Valor real

$$V_r = \bar{X} \pm (e)(t)$$

t (de tablas con 19 grados de libertad y 1 % de probabilidad).

$$t = 2.861$$

En el presente estudio se llevaron a la práctica experimental, tres métodos de análisis; un volumétrico, un espectrofotométrico al ultravioleta, y otro en el rango visible.

Se efectuaron 20 determinaciones con cada método, utilizando materia prima y producto terminado (tabletas) de diferente procedencia, a los que se les denominó de la siguiente manera.

Tabla V.a.

Antecedentes de los productos analizados.

| Clave | Designación | Presentación | Contenido teórico (mg) | Peso promedio teórico (mg) |
|-------|-------------|---------------|------------------------|----------------------------|
| M.P. | M.P. | Materia prima | - | - |
| P-A | Producto A | Tabletas | 100 | 250 |
| P-B | Producto B | Tabletas | 100 | 300 |
| P-C | Producto C | Tabletas | 100 | 500 |
| P-D | Producto D | Tabletas | 100 | 300 |
| P-E | Producto E | Tabletas | 100 | 300 |

Para la determinación espectrofotométrica se utilizó Mebendazol patrón de referencia el cual se tramitó de acuerdo a los registros de la Dirección General de Invenciones y marcas, que correspondía a:

U.S. pat 3,657,267 (1971, 1972 to Janssen Pharmaceutical) N.V.

V.I. Resultados Obtenidos :

En las siguientes tablas se muestran los valores obtenidos en cada uno de los tres métodos realizados.

Tabla V.I.a.

Valores obtenidos en el método # I

Determinación Volumétrica en medio no acuoso

Concentración mg / Tableta

| # | P-A | M.P. | P-B | P-C | P-D | P-E |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 96.85 | 97.78 | 101.25 | 98.14 | 97.00 | 105.41 |
| 2 | 97.89 | 99.02 | 99.83 | 99.22 | 99.36 | 102.62 |
| 3 | 102.24 | 102.76 | 102.16 | 100.18 | 101.58 | 100.00 |
| 4 | 103.71 | 99.93 | 104.61 | 97.61 | 102.12 | 105.00 |
| 5 | 100.52 | 99.61 | 99.51 | 98.67 | 98.42 | 97.93 |
| 6 | 97.89 | 97.11 | 97.03 | 99.84 | 100.23 | 103.18 |
| 7 | 98.62 | 97.53 | 101.82 | 100.25 | 103.15 | 101.12 |
| 8 | 105.02 | 99.22 | 98.15 | 101.93 | 103.42 | 97.62 |
| 9 | 96.53 | 98.13 | 104.16 | 103.11 | 100.51 | 96.52 |
| 10 | 99.74 | 101.22 | 100.20 | 101.58 | 99.36 | 95.81 |
| 11 | 99.33 | 100.73 | 100.74 | 97.00 | 96.84 | 100.82 |
| 12 | 101.53 | 100.52 | 104.16 | 99.90 | 101.80 | 102.47 |
| 13 | 100.74 | 97.31 | 100.93 | 102.51 | 96.12 | 104.54 |
| 14 | 99.82 | 99.93 | 103.23 | 101.58 | 99.92 | 100.27 |
| 15 | 98.62 | 100.41 | 101.25 | 103.67 | 102.12 | 101.03 |
| 16 | 103.63 | 100.81 | 97.03 | 100.25 | 103.42 | 96.02 |
| 17 | 100.40 | 101.22 | 103.23 | 100.00 | 100.51 | 100.72 |
| 18 | 104.12 | 99.93 | 101.25 | 104.20 | 97.32 | 95.00 |
| 19 | 98.03 | 99.02 | 98.62 | 105.01 | 98.53 | 100.82 |
| 20 | 100.74 | 100.03 | 99.22 | 99.22 | 100.93 | 100.27 |

PRODUCTO "A"

CALCULOS

| X_i | F | F(X _i) | (X _i - \bar{X}) | (X _i - \bar{X}) ² | F(X _i - \bar{X}) ² |
|--------|----------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 96.53 | 1 | 96.53 | -3.77 | 14.21 | 14.21 |
| 96.85 | 1 | 96.85 | -3.45 | 11.90 | 11.90 |
| 97.89 | 2 | 195.78 | -2.41 | 5.80 | 11.61 |
| 98.03 | 1 | 98.03 | -2.27 | 5.15 | 5.15 |
| 98.62 | 2 | 197.24 | -1.68 | 2.82 | 5.64 |
| 99.33 | 1 | 99.33 | -0.97 | 0.94 | 0.94 |
| 99.74 | 1 | 99.74 | -0.56 | 0.31 | 0.31 |
| 99.82 | 1 | 99.82 | -0.48 | 0.23 | 0.23 |
| 100.40 | 1 | 100.40 | 0.1 | 0.01 | 0.01 |
| 100.52 | 1 | 100.52 | 0.22 | 0.05 | 0.05 |
| 100.74 | 2 | 201.48 | 0.44 | 0.29 | 0.39 |
| 101.53 | 1 | 101.53 | 1.23 | 1.51 | 1.51 |
| 102.24 | 1 | 102.24 | 1.94 | 3.76 | 3.76 |
| 103.63 | 1 | 103.63 | 3.33 | 11.08 | 11.08 |
| 103.71 | 1 | 103.71 | 3.41 | 11.62 | 11.62 |
| 104.12 | <u>1</u> | 104.12 | 3.82 | 14.60 | 14.60 |
| 105.02 | <u>1</u> | <u>105.02</u> | 4.72 | 22.27 | <u>22.27</u> |
| Total | 20 | 2005.97 | | | 115.28 |

$\bar{X} = \frac{2005.97}{20} = 100.29$

$e = \sqrt{\frac{115.28}{380}} = 0.5507$

$s = \sqrt{\frac{115.28}{19}} = 2.4632$

$Vr = 100.30 \pm (0.5507)(2.861)$

$V = (2.4632)^2 = 6.0673$

$Vr = (98.72 - 101.87)$

$Cv = (2.4632 / 100.30)(100) = 2.4558$

$R = (105.02 - 96.53) = 8.49$

MEBENDAZOL MATERIA PRIMA

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 97.31 | 1 | 97.31 | -2.30 | 5.29 | 5.29 |
| 97.53 | 1 | 97.53 | -2.08 | 4.33 | 4.33 |
| 97.78 | 1 | 97.78 | -1.83 | 3.35 | 3.35 |
| 97.11 | 1 | 97.11 | -2.50 | 6.25 | 6.25 |
| 98.13 | 1 | 98.13 | -1.48 | 2.19 | 2.19 |
| 99.02 | 2 | 198.03 | -0.59 | 0.35 | 0.69 |
| 99.22 | 1 | 99.22 | -0.39 | 0.15 | 0.15 |
| 99.61 | 1 | 99.61 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 99.93 | 3 | 299.79 | 0.32 | 0.10 | 0.30 |
| 100.03 | 1 | 100.03 | 0.42 | 0.17 | 0.17 |
| 100.41 | 1 | 100.41 | 0.80 | 0.64 | 0.64 |
| 100.52 | 1 | 100.52 | 0.91 | 0.83 | 0.83 |
| 100.73 | 1 | 100.73 | 1.12 | 1.25 | 1.25 |
| 100.81 | 1 | 100.81 | 1.20 | 1.44 | 1.44 |
| 101.22 | 2 | 202.44 | 1.61 | 2.59 | 5.18 |
| 102.76 | 1 | 102.76 | 3.15 | 9.92 | 9.92 |
| Total | 20 | 1992.21 | | | 41.98 |

$$\bar{X} = \frac{1992.21}{20} = 99.61$$

$$R = (102.76 - 97.31) = 5.45$$

$$s = \sqrt{\frac{41.98}{19}} = 1.4864$$

$$e = \sqrt{\frac{41.98}{380}} = 0.3323$$

$$V = (1.4864)^2 = 2.2094$$

$$V_r = 99.61 \pm (0.3323)(2.861)$$

$$C_v = (1.4864/99.61)(100)$$

$$V_r = (98.65 - 100.56)$$

$$C_v = 1.4922$$

44

PRODUCTO "B"

CALCULOS

| Xi | F | F(Xi) | (Xi - \bar{X}) | (Xi - \bar{X}) ² | F(Xi - \bar{X}) ² |
|--------|----|---------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 97.03 | 2 | 194.06 | -3.89 | 15.13 | 30.26 |
| 98.15 | 1 | 98.15 | -2.77 | 7.67 | 7.67 |
| 98.62 | 1 | 98.62 | -2.30 | 5.29 | 5.29 |
| 99.22 | 1 | 99.22 | -1.70 | 2.89 | 2.89 |
| 99.51 | 1 | 99.51 | -1.41 | 1.98 | 1.98 |
| 99.83 | 1 | 99.83 | -1.09 | 1.18 | 1.18 |
| 100.20 | 1 | 100.20 | -0.72 | 0.52 | 0.52 |
| 100.74 | 1 | 100.74 | -0.18 | 0.022 | 0.032 |
| 100.93 | 1 | 100.93 | 0.01 | 0.0001 | 0.0001 |
| 101.25 | 3 | 303.75 | 0.33 | 0.109 | 0.326 |
| 101.82 | 1 | 101.82 | 0.90 | 0.81 | 0.81 |
| 102.16 | 1 | 102.16 | 1.24 | 1.54 | 1.54 |
| 103.23 | 2 | 206.46 | 2.31 | 5.34 | 10.68 |
| 104.16 | 2 | 208.32 | 3.24 | 10.49 | 20.99 |
| 104.61 | 1 | 104.61 | 3.69 | 13.61 | 13.61 |
| Total | 20 | 2018.38 | | | 97.7781 |

$$\bar{X} = \frac{2018.38}{20} = 100.91$$

$$R = (104.61 - 97.03) = 7.58$$

$$S = \sqrt{\frac{97.7781}{19}} = 2.2685$$

$$e = \sqrt{\frac{97.7781}{380}} = 0.5072$$

$$V = (2.2685)^2 = 5.1462$$

$$Vr = 100.92 \pm (0.5072)(2.861)$$

$$Cv = (2.2685 / 100.92)(100)$$

$$Vr = (99.46 - 102.37)$$

$$Cv = 2.2478$$

$$Vr = (99.46 - 102.37)$$

PRODUCTO "C"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|-----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 97.00 | 1 | 97.00 | -3.70 | 13.69 | 13.69 |
| 97.61 | 1 | 97.61 | -3.09 | 9.55 | 9.55 |
| 98.14 | 1 | 98.14 | -2.56 | 6.55 | 6.55 |
| 98.67 | 1 | 98.67 | -2.03 | 4.12 | 4.12 |
| 99.22 | 2 | 198.42 | -1.48 | 2.19 | 4.38 |
| 99.84 | 1 | 99.84 | -0.86 | 0.74 | 0.74 |
| 99.90 | 1 | 99.90 | -0.80 | 0.64 | 0.64 |
| 100.00 | 1 | 100.00 | -0.70 | 0.49 | 0.49 |
| 100.18 | 1 | 100.18 | -0.52 | 0.27 | 0.27 |
| 100.25 | 2 | 200.50 | -0.45 | 0.20 | 0.40 |
| 101.58 | 2 | 203.16 | 0.88 | 0.77 | 1.55 |
| 101.93 | 1 | 101.93 | 1.23 | 1.51 | 1.51 |
| 102.51 | 1 | 102.51 | 1.81 | 3.27 | 3.27 |
| 103.11 | 1 | 103.11 | 2.41 | 5.80 | 5.80 |
| 103.67 | 1 | 103.67 | 2.97 | 8.82 | 8.82 |
| 104.20 | 1 | 104.20 | 3.50 | 12.25 | 12.25 |
| 105.01 | 1 | 105.01 | 4.31 | 18.57 | 18.57 |
| Total | 20 | 2013.87 | | | 92.60 |

$$\bar{X} = \frac{2013.87}{20} = 100.69$$

$$R = (105.01 - 98.00) = 7.01$$

$$s = \sqrt{\frac{92.60}{19}} = 2.2076$$

$$e = \sqrt{\frac{92.6}{380}} = 0.4936$$

$$v = (2.2076)^2 = 4.8736$$

$$Vr = 100.70 \pm (0.4936)(2.861)$$

$$Cv = (2.2076 / 100.70)(100)$$

$$Vr = (9928 - 102.11)$$

$$Cv = 2.1922$$

PRODUCTO "D"

CÁLCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 96.12 | 1 | 96.12 | -4.01 | 16.08 | 16.08 |
| 96.84 | 1 | 96.84 | -3.31 | 10.95 | 10.95 |
| 97.00 | 1 | 97.00 | -3.13 | 9.79 | 9.79 |
| 97.32 | 1 | 97.32 | -2.81 | 7.89 | 7.89 |
| 98.42 | 1 | 98.42 | -1.71 | 2.92 | 2.92 |
| 98.53 | 1 | 98.53 | -1.60 | 2.56 | 2.56 |
| 99.36 | 2 | 198.72 | -0.77 | 0.59 | 1.18 |
| 99.92 | 1 | 99.92 | -0.21 | 0.044 | 0.044 |
| 100.23 | 1 | 100.23 | 0.10 | 0.01 | 0.01 |
| 100.51 | 2 | 201.02 | 0.38 | 0.14 | 0.28 |
| 100.93 | 1 | 100.93 | 0.80 | 0.64 | 0.64 |
| 101.58 | 1 | 101.58 | 1.45 | 2.10 | 2.10 |
| 101.80 | 1 | 101.80 | 1.67 | 2.78 | 2.78 |
| 102.12 | 2 | 204.24 | 1.99 | 3.96 | 7.92 |
| 103.15 | 1 | 103.15 | 3.02 | 9.12 | 9.12 |
| 103.42 | 2 | 206.84 | 3.29 | 10.82 | 21.64 |
| Total | 20 | 2002.64 | | | 95.90 |

$$\bar{X} = \frac{2002.64}{20} = 100.13$$

$$R = (103.42 - 96.12) = 7.30$$

$$S = \sqrt{\frac{95.90}{19}} = 2.2466$$

$$e = \sqrt{\frac{95.90}{380}} = 0.5023$$

$$V = (2.2466)^2 = 5.0473$$

$$V_r = 100.13 \pm (0.5023)(2.861)$$

$$Cv = (2.2466 / 100.13)(100)$$

$$V_r = (98.69 - 101.56)$$

$$Cv = 2.2437$$

PRODUCTO "E"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 95.00 | 1 | 95.00 | -5.36 | 28.73 | 28.73 |
| 95.81 | 1 | 95.81 | -4.55 | 20.70 | 20.70 |
| 96.02 | 1 | 96.02 | -4.34 | 18.83 | 18.83 |
| 96.52 | 1 | 96.52 | -3.84 | 14.74 | 14.74 |
| 97.62 | 1 | 97.62 | -2.74 | 7.51 | 7.51 |
| 97.93 | 1 | 97.93 | -2.43 | 5.90 | 5.90 |
| 100.00 | 1 | 100.00 | -0.36 | 0.13 | 0.13 |
| 100.27 | 2 | 200.54 | -0.09 | 0.0081 | 0.0162 |
| 100.72 | 1 | 100.72 | 0.36 | 0.13 | 0.13 |
| 100.82 | 2 | 201.64 | 0.46 | 0.21 | 0.42 |
| 101.03 | 1 | 101.03 | 0.67 | 0.45 | 0.45 |
| 101.12 | 1 | 101.12 | 0.76 | 0.58 | 0.58 |
| 102.47 | 1 | 102.47 | 2.11 | 4.45 | 4.45 |
| 102.62 | 1 | 102.62 | 2.26 | 5.11 | 5.11 |
| 103.18 | 1 | 103.18 | 2.82 | 7.95 | 7.95 |
| 104.54 | 1 | 104.54 | 4.18 | 17.47 | 17.47 |
| 105.00 | 1 | 105.00 | 4.64 | 21.53 | 21.53 |
| 105.41 | 1 | 105.41 | 5.05 | 25.50 | 25.50 |
| Total | <u>20</u> | <u>2007.17</u> | | | <u>180.15</u> |

$$\bar{X} = \frac{2007.17}{20} = 100.35$$

$$R = (105.41 - 95.00) = 10.41$$

$$S = \sqrt{\frac{180.15}{19}} = 3.0792$$

$$e = \sqrt{\frac{180.15}{380}} = 0.6885$$

$$V = (3.0792)^2 = 9.4815$$

$$V_r = 100.36 \pm (0.6885)(2.86)$$

$$C_v = (3.0792 / 100.36)(100)$$

$$V_r = (98.39 - 102.32)$$

$$C_v = 3.0681$$

Tabla V.I.b.

Valores obtenidos en el método # 2

Determinación Espectrofotométrica al Ultravioleta.

Concentración mg / Tableta.

| # | P-A | M.P. | P-B | P-C | P-D | P-E |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 102.84 | 99.32 | 99.84 | 100.02 | 99.32 | 99.33 |
| 2 | 101.24 | 99.85 | 100.19 | 100.19 | 99.49 | 99.17 |
| 3 | 103.17 | 99.84 | 100.02 | 101.06 | 99.67 | 100.00 |
| 4 | 101.25 | 100.55 | 101.08 | 99.84 | 101.24 | 101.90 |
| 5 | 99.84 | 99.31 | 99.89 | 100.20 | 100.01 | 101.04 |
| 6 | 101.08 | 99.14 | 102.13 | 100.37 | 100.19 | 99.84 |
| 7 | 103.92 | 100.19 | 101.42 | 102.30 | 101.97 | 102.13 |
| 8 | 100.02 | 100.90 | 100.89 | 99.49 | 102.27 | 101.07 |
| 9 | 101.08 | 99.85 | 99.84 | 101.06 | 100.01 | 103.18 |
| 10 | 99.84 | 99.49 | 100.02 | 101.76 | 99.84 | 104.04 |
| 11 | 102.84 | 100.20 | 101.07 | 102.11 | 99.49 | 100.01 |
| 12 | 101.08 | 99.13 | 101.60 | 101.25 | 100.02 | 99.84 |
| 13 | 101.44 | 98.62 | 101.42 | 102.13 | 102.82 | 100.01 |
| 14 | 101.43 | 100.36 | 100.02 | 99.84 | 101.07 | 101.05 |
| 15 | 101.96 | 99.84 | 100.19 | 99.67 | 101.24 | 99.84 |
| 16 | 101.61 | 100.02 | 100.37 | 100.36 | 102.11 | 99.32 |
| 17 | 102.83 | 99.84 | 102.14 | 101.95 | 101.76 | 103.98 |
| 18 | 100.72 | 100.02 | 102.12 | 102.13 | 102.30 | 100.01 |
| 19 | 102.12 | 100.71 | 101.77 | 102.66 | 99.84 | 99.49 |
| 20 | 99.84 | 98.79 | 101.24 | 100.19 | 100.02 | 101.91 |

PRODUCTO "A"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|-----------|----------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 99.84 | 3 | 299.52 | -1.67 | 2.79 | 8.37 |
| 100.02 | 1 | 100.02 | -1.49 | 2.22 | 2.22 |
| 100.72 | 1 | 100.72 | -0.79 | 0.62 | 0.62 |
| 101.08 | 3 | 303.24 | -0.43 | 0.18 | 0.55 |
| 101.24 | 1 | 101.24 | -0.27 | 0.73 | 0.73 |
| 101.25 | 1 | 101.25 | -0.26 | 0.07 | 0.07 |
| 101.43 | 1 | 101.43 | -0.08 | 0.0064 | 0.0064 |
| 101.44 | 1 | 101.44 | -0.07 | 0.05 | 0.05 |
| 101.61 | 1 | 101.61 | 0.10 | 0.01 | 0.01 |
| 101.96 | 1 | 101.96 | 0.45 | 0.20 | 0.20 |
| 102.12 | 1 | 102.12 | 0.61 | 0.37 | 0.37 |
| 102.83 | 1 | 102.83 | 1.32 | 1.74 | 1.74 |
| 102.84 | 2 | 205.68 | 1.33 | 1.77 | 3.54 |
| 103.17 | 1 | 103.17 | 1.66 | 2.75 | 2.75 |
| 103.92 | 1 | 103.92 | 2.41 | 5.80 | 5.80 |
| Total | <u>20</u> | <u>2030.15</u> | | | <u>27.02</u> |

$$\bar{X} = \frac{2030.15}{20} = 101.50$$

$$R = (103.92 - 99.84) = 4.08$$

$$s = \sqrt{\frac{27.02}{19}} = 1.1925$$

$$e = \sqrt{\frac{27.02}{380}} = 0.2666$$

$$v = (1.1926)^2 = 1.4221$$

$$Vr = 101.51 \pm (0.2666)(2.861)$$

$$Cv = (1.1926 / 101.51)(100)$$

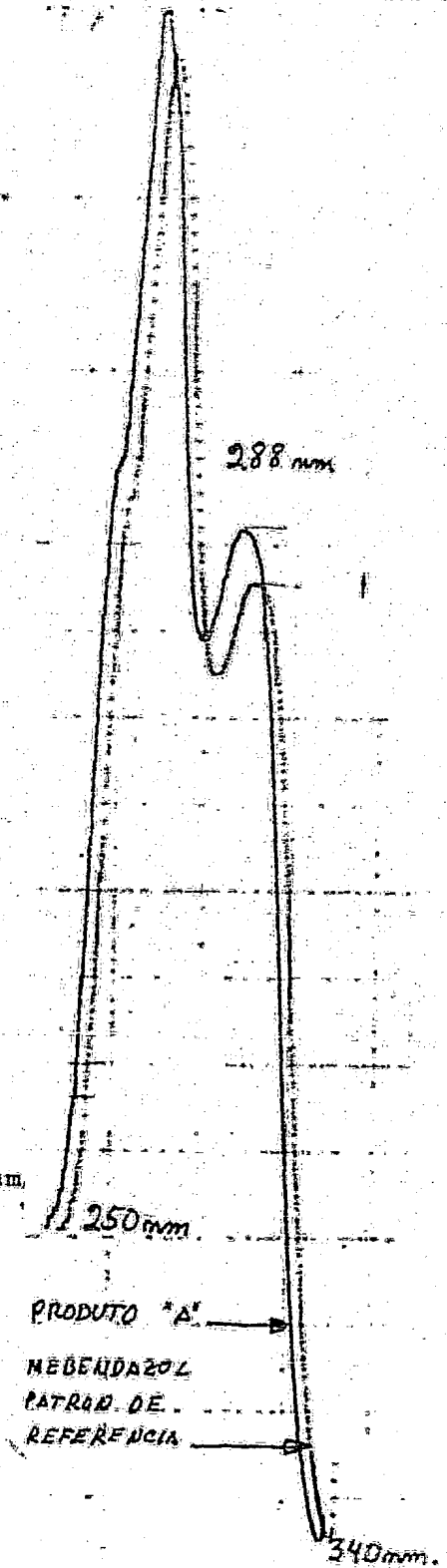
$$Vr = (100.74 - 102.27)$$

$$Cv = 1.1749$$

ESPECTROS DE ABSORCION

De solución de Mebendazol patrón de referencia, a concentración final de aproximadamente 10 mcg/ml, y de producto terminado "A" (Conteniendo 101.08 mg de Mebendazol por tableta de peso promedio de 248.25 mg.).

Ambas presentando máxima absorción a 288 nm.



MEBENDAZOL MATERIA PRIMA

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 98.62 | 1 | 98.62 | -1.68 | 2.83 | 2.83 |
| 98.79 | 1 | 98.79 | -1.01 | 1.02 | 1.02 |
| 99.13 | 1 | 99.13 | -0.67 | 0.45 | 0.45 |
| 99.14 | 1 | 99.14 | -0.66 | 0.44 | 0.44 |
| 99.31 | 1 | 99.31 | -0.49 | 0.24 | 0.24 |
| 99.32 | 1 | 99.32 | -0.48 | 0.23 | 0.23 |
| 99.49 | 1 | 99.49 | -0.31 | 0.10 | 0.10 |
| 99.84 | 3 | 299.52 | 0.04 | 0.002 | 0.006 |
| 99.85 | 2 | 199.70 | 0.05 | 0.0025 | 0.005 |
| 100.02 | 2 | 200.04 | 0.22 | 0.05 | 0.10 |
| 100.19 | 1 | 100.19 | 0.39 | 0.15 | 0.15 |
| 100.20 | 1 | 100.20 | 0.40 | 0.16 | 0.16 |
| 100.36 | 1 | 100.36 | 0.56 | 0.31 | 0.31 |
| 100.55 | 1 | 100.55 | 0.75 | 0.56 | 0.56 |
| 100.71 | 1 | 100.71 | 0.91 | 0.83 | 0.83 |
| 100.90 | 1 | 100.90 | 1.10 | 1.21 | 1.21 |
| Total | 20 | 1995.97 | | | 8.641 |

$$\bar{X} = \frac{1995.97}{20} = 99.79$$

$$R = (100.90 - 98.62) = 2.28$$

$$s = \sqrt{\frac{8.641}{19}} = 0.6743$$

$$e = \sqrt{\frac{8.641}{380}} = 0.1507$$

$$v = (0.6743)^2 = 0.4547$$

$$Vr = 99.80 \pm (0.1507)(2.8610)$$

$$Cv = (0.6743 / 99.80)(100)$$

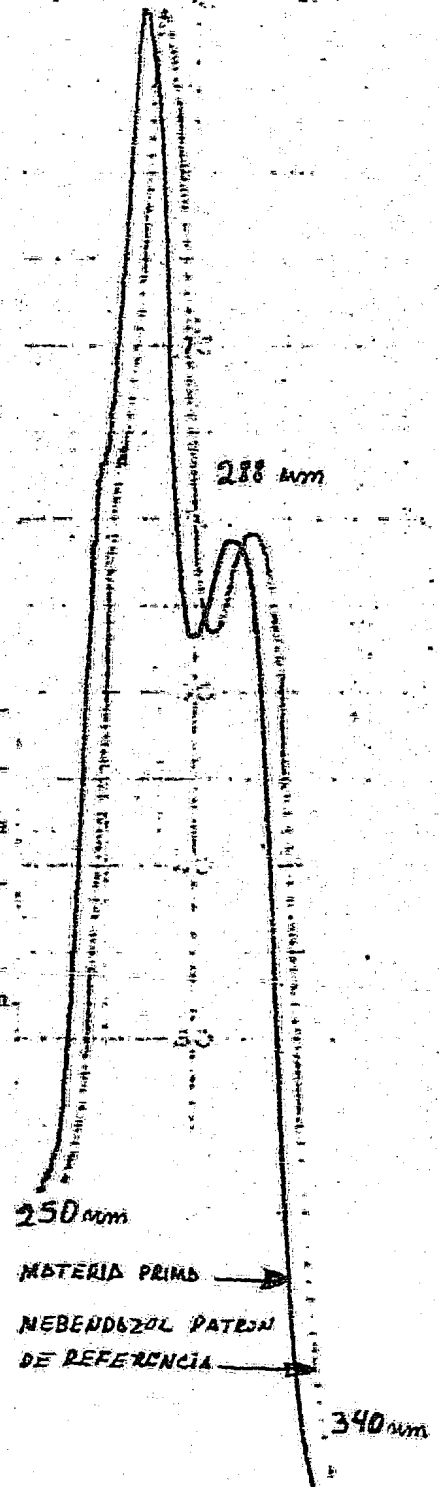
$$Vr = (99.36 - 100.23)$$

$$Cv = 0.6757$$

ESPECTROS DE ABSORCION.

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración final de aproximadamente 9.8 mcg/ml y de solución problema (materia prima a concentración final de 9.8 mcg/ml).

Ambas presentan máxima absorción a 288 nm.



PRODUCTO "B"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 99.84 | 2 | 199.68 | -1.02 | 1.04 | 2.08 |
| 99.89 | 1 | 99.89 | -0.97 | 0.94 | 0.94 |
| 100.02 | 3 | 300.06 | -0.84 | 0.70 | 2.12 |
| 100.19 | 2 | 200.38 | -0.67 | 0.44 | 0.89 |
| 100.37 | 1 | 100.37 | -0.49 | 0.24 | 0.24 |
| 100.89 | 1 | 100.89 | 0.03 | 0.001 | 0.001 |
| 101.07 | 1 | 101.07 | 0.21 | 0.04 | 0.04 |
| 101.08 | 1 | 101.08 | 0.22 | 0.05 | 0.05 |
| 101.24 | 1 | 101.24 | 0.38 | 0.14 | 0.14 |
| 101.42 | 2 | 202.84 | 0.56 | 0.31 | 0.63 |
| 101.60 | 1 | 101.60 | 0.74 | 0.55 | 0.55 |
| 101.77 | 1 | 101.77 | 0.91 | 0.83 | 0.83 |
| 102.12 | 1 | 102.12 | 1.26 | 1.58 | 1.58 |
| 102.13 | 1 | 102.13 | 1.27 | 1.61 | 1.61 |
| 102.14 | 1 | 102.14 | 1.28 | 1.64 | 1.64 |
| Total | 20 | 2017.26 | | | 13.341 |

$$\bar{X} = \frac{2017.26}{20} = 100.86$$

$$R = (102.14 - 99.84) = 2.3$$

$$s = \sqrt{\frac{13.341}{19}} = 0.8379$$

$$e = \sqrt{\frac{13.341}{380}} = 0.1873$$

$$v = (0.8379)^2 = 0.7021$$

$$Vr = 100.86 \pm (0.1873)(2.861)$$

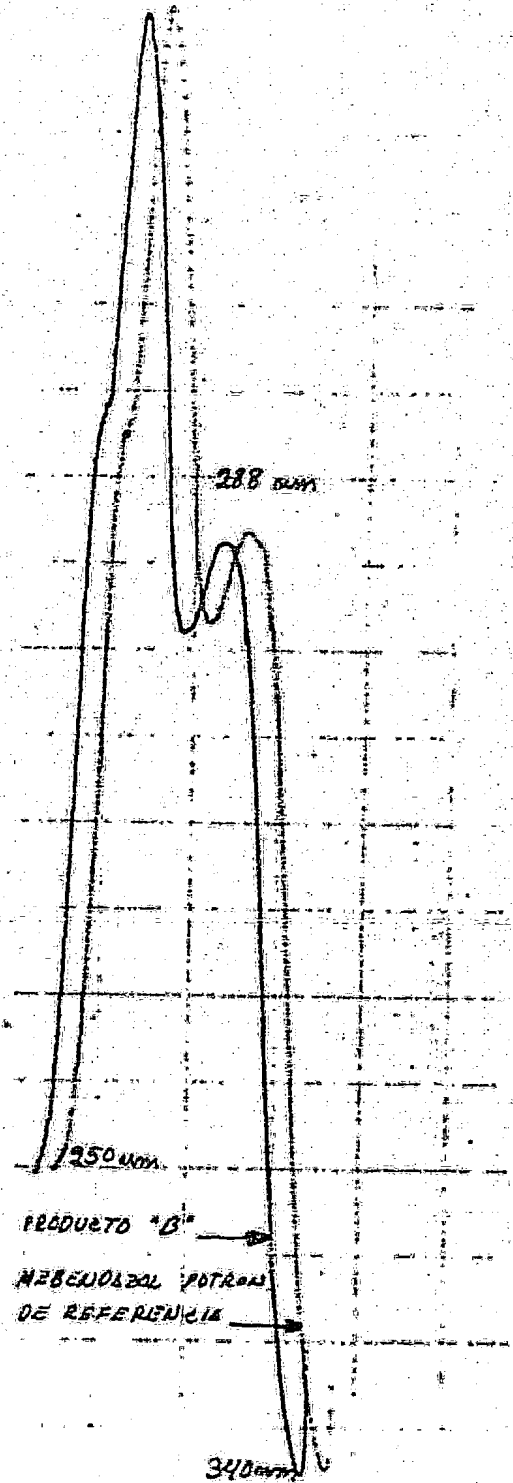
$$cv = (0.8379 / 100.86)(100)$$

$$Vr = (100.46 - 101.25)$$

$$cv = 0.8307$$

ESPECTROS DE ABSORCIÓN.

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración final de aproximadamente 10.34 mcg/ml y de producto "B" -- (conteniendo 100.02 mg. de Mebendazol por tableta de peso promedio de 307.26 mg).
Ambas presentan máxima absorción a 288 nm.



PRODUCTO "C"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 99.49 | 1 | 99.49 | -0.43 | 2.04 | 2.04 |
| 99.67 | 1 | 99.67 | -1.32 | 1.74 | 1.74 |
| 99.84 | 2 | 199.68 | -1.08 | 1.17 | 2.34 |
| 100.02 | 1 | 100.02 | -0.90 | 0.81 | 0.81 |
| 100.19 | 2 | 200.38 | -0.73 | 0.53 | 1.06 |
| 100.20 | 1 | 100.20 | -0.72 | 0.52 | 0.52 |
| 100.36 | 1 | 100.36 | -0.56 | 0.31 | 0.31 |
| 100.37 | 1 | 100.37 | -0.55 | 0.30 | 0.30 |
| 101.06 | 2 | 202.12 | 0.14 | 0.02 | 0.04 |
| 101.25 | 1 | 101.25 | 0.33 | 0.11 | 0.11 |
| 101.76 | 1 | 101.76 | 0.84 | 0.70 | 0.70 |
| 101.95 | 1 | 101.95 | 1.03 | 1.06 | 1.06 |
| 102.11 | 1 | 102.11 | 1.19 | 1.42 | 1.42 |
| 102.13 | 2 | 204.26 | 1.21 | 1.46 | 2.93 |
| 102.30 | 1 | 102.30 | 1.38 | 1.90 | 1.90 |
| 102.66 | 1 | 102.66 | 1.68 | 2.82 | 2.82 |
| Total | 20 | 2018.58 | | | 20.10 |

$$\bar{X} = \frac{2018.58}{20} = 100.92$$

$$R = (102.60 - 99.49) = 3.11$$

$$s = \sqrt{\frac{20.10}{19}} = 1.0285$$

$$e = \sqrt{\frac{20.10}{380}} = 0.2299$$

$$V = (1.0285)^2 = 1.0578$$

$$V_r = 100.92 \pm (0.2299)(2.861)$$

$$C_v = (1.0285/100.92)(100)$$

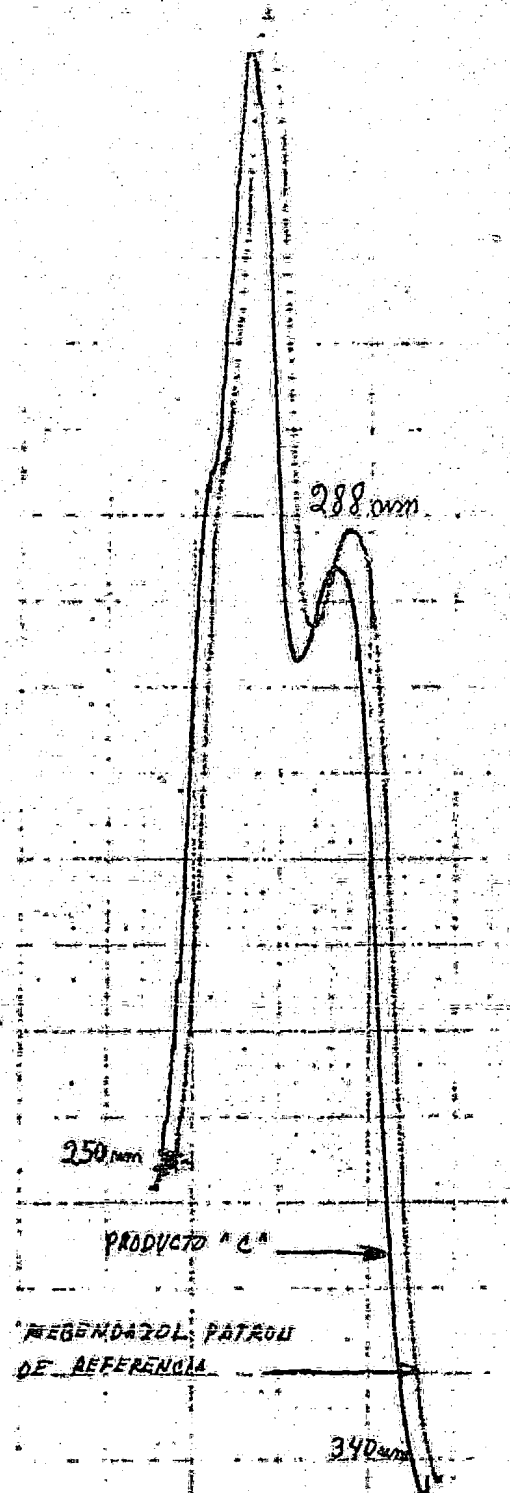
$$V_r = (100.26 - 101.57)$$

$$C_v = 1.0191$$

ESPECTROS DE ABSORCION.

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración final de aproximadamente 10.04 mcg/ml y de producto terminado "C" (conteniendo 102.66 mg de Mebendazol por tableta de peso promedio de 496.30 mg).

Ambas presentan máxima absorción a 288 nm.



PRODUCTO "D"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 99.32 | 1 | 99.32 | -1.41 | 1.99 | 1.99 |
| 99.49 | 2 | 198.98 | -1.24 | 1.54 | 3.08 |
| 99.67 | 1 | 99.67 | -1.06 | 1.12 | 1.12 |
| 99.84 | 2 | 199.68 | -0.89 | 0.79 | 1.58 |
| 100.01 | 2 | 200.02 | -0.72 | 0.52 | 0.52 |
| 100.02 | 2 | 200.04 | -0.71 | 0.50 | 1.00 |
| 100.19 | 1 | 100.19 | -0.54 | 0.29 | 0.29 |
| 101.07 | 1 | 101.07 | 0.34 | 0.11 | 0.11 |
| 101.24 | 2 | 202.48 | 0.51 | 0.26 | 0.52 |
| 101.76 | 1 | 101.76 | 1.03 | 1.06 | 1.06 |
| 101.97 | 1 | 101.97 | 1.24 | 1.54 | 1.54 |
| 102.11 | 1 | 102.11 | 1.38 | 1.90 | 1.90 |
| 102.27 | 1 | 102.27 | 1.54 | 2.37 | 2.37 |
| 102.30 | 1 | 102.30 | 1.57 | 2.46 | 2.46 |
| 102.82 | 1 | 102.82 | 2.09 | 4.37 | 4.37 |
| Total | 20 | 2014.68 | | | 24.43 |

$$\bar{X} = \frac{2014.68}{20} = 100.73$$

$$R = (102.82 - 99.32) = 3.50$$

$$s = \sqrt{\frac{24.43}{19}} = 1.1339$$

$$e = \sqrt{\frac{24.43}{380}} = 0.2535$$

$$v = (1.1339)^2 = 1.2857$$

$$Vr = 100.73 \pm (0.2535)(2.861)$$

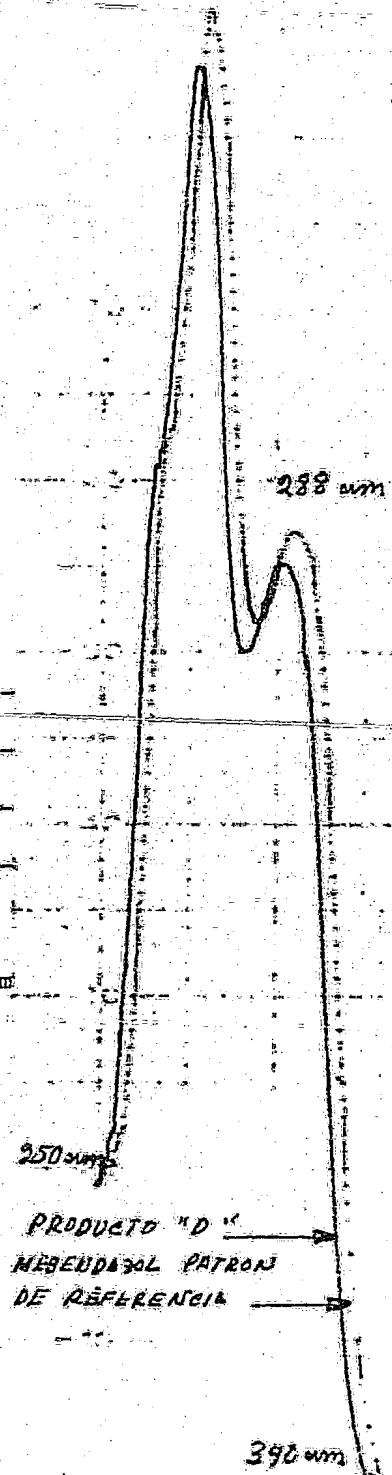
$$Cv = (1.1339 / 100.73)(100)$$

$$Vr = (100.00 - 101.45)$$

$$Cv = 1.1256$$

ESPECTROS DE ABSORCION.

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración final de aproximadamente 9.82 mcg/ml y de producto "D" (conteniendo 99.32 mg. de Mebendazol por tableta de peso promedio de 293.34 mg.). Ambas presentan máxima absorción a 288 nm



PRODUCTO "E"

CALCULOS

| X_i | F | F(X_i) | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | F($X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| 99.17 | 1 | 99.17 | -1.68 | 2.82 | 2.82 |
| 99.32 | 1 | 99.32 | -1.53 | 2.34 | 2.34 |
| 99.33 | 1 | 99.33 | -1.52 | 2.31 | 2.31 |
| 99.49 | 1 | 99.49 | -1.36 | 1.85 | 1.85 |
| 99.84 | 3 | 299.52 | -1.01 | 1.02 | 3.06 |
| 100.00 | 1 | 100.00 | -0.85 | 0.72 | 0.72 |
| 100.01 | 3 | 100.03 | -0.84 | 0.70 | 2.11 |
| 101.04 | 1 | 101.04 | 0.19 | 0.04 | 0.04 |
| 101.05 | 1 | 101.05 | 0.20 | 0.04 | 0.04 |
| 101.07 | 1 | 101.07 | 0.22 | 0.05 | 0.05 |
| 101.90 | 1 | 101.90 | 1.05 | 1.10 | 1.10 |
| 101.91 | 1 | 101.91 | 1.06 | 1.12 | 1.12 |
| 102.13 | 1 | 102.13 | 1.28 | 1.64 | 1.64 |
| 103.18 | 1 | 103.18 | 2.28 | 5.20 | 5.20 |
| 103.98 | 1 | 103.98 | 3.13 | 9.80 | 9.80 |
| 104.02 | 1 | 104.02 | 3.17 | 10.05 | 10.05 |
| Total | 20 | 2017.11 | | | 31.87 |

$$\bar{X} = \frac{2017.11}{20} = 100.85$$

$$R = (104.02 - 99.17) = 4.85$$

$$s = \sqrt{\frac{31.87}{19}} = 1.2951$$

$$e = \sqrt{\frac{31.87}{380}} = 0.2896$$

$$j = (1.2951)^2 = 1.6773$$

$$Vr = 100.85 \pm (0.2896)(2.861)$$

$$Cv = (1.2951 / 100.85)(100)$$

$$Vr = (100.02 - 101.67)$$

$$Cv = 1.2842$$

ESPECTROS DE ABSORCION

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración final de aproximadamente 10.26 mcg/ml y de producto terminado "E" --- (conteniendo 99.84 mg. de Mebendazol por tableta de peso promedio de 303.60 mg.).
Ambas presentan máxima absorción a 288 nm.

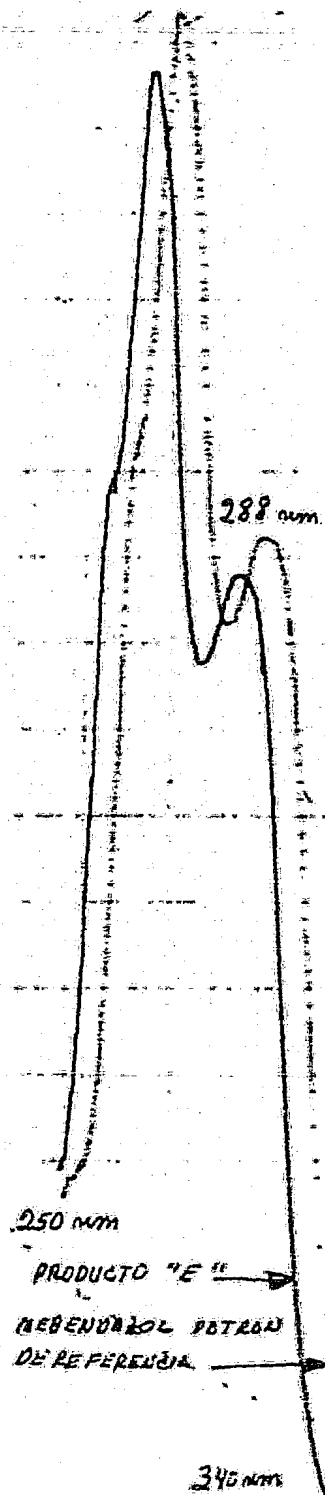


Tabla V.I.c.

Valores obtenidos en el método # 3

Determinación Espectrofotométrica en la región Visible.

Concentración mg / Tableta.

| # | P-A | M.P. | P-B | P-C | P-D | P-E |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 99.94 | 98.88 | 100.77 | 98.30 | 98.05 | 97.79 |
| 2 | 97.78 | 100.50 | 97.76 | 99.12 | 100.77 | 98.59 |
| 3 | 103.45 | 101.05 | 101.86 | 100.27 | 97.24 | 99.13 |
| 4 | 103.21 | 99.67 | 103.78 | 102.43 | 101.28 | 96.73 |
| 5 | 102.37 | 99.12 | 101.00 | 101.56 | 100.47 | 98.06 |
| 6 | 101.56 | 101.03 | 97.76 | 100.47 | 102.08 | 101.27 |
| 7 | 103.47 | 102.12 | 100.48 | 102.08 | 101.05 | 102.10 |
| 8 | 100.21 | 100.49 | 97.76 | 101.01 | 100.77 | 103.72 |
| 9 | 103.21 | 101.82 | 103.45 | 100.75 | 99.67 | 102.10 |
| 10 | 100.22 | 101.04 | 99.13 | 103.76 | 102.40 | 100.47 |
| 11 | 102.99 | 102.12 | 102.61 | 98.30 | 98.29 | 101.55 |
| 12 | 100.50 | 100.77 | 101.54 | 103.21 | 100.77 | 100.74 |
| 13 | 99.67 | 101.82 | 102.11 | 98.30 | 101.31 | 98.06 |
| 14 | 103.47 | 100.48 | 103.45 | 99.12 | 103.77 | 103.67 |
| 15 | 100.47 | 102.10 | 102.11 | 103.54 | 99.94 | 102.87 |
| 16 | 101.54 | 99.39 | 102.65 | 101.31 | 99.67 | 96.73 |
| 17 | 98.11 | 99.93 | 99.67 | 102.68 | 100.75 | 104.18 |
| 18 | 104.35 | 100.47 | 98.06 | 101.88 | 102.92 | 99.40 |
| 19 | 98.11 | 101.82 | 103.45 | 102.68 | 100.48 | 100.19 |
| 20 | 103.47 | 101.02 | 99.94 | 97.95 | 101.56 | 101.51 |

PRODUCTO "A"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 97.78 | 1 | 97.78 | -3.62 | 13.10 | 13.10 |
| 98.11 | 2 | 196.22 | -3.29 | 10.82 | 21.65 |
| 99.67 | 1 | 99.67 | -1.73 | 2.99 | 2.99 |
| 99.94 | 1 | 99.94 | -1.46 | 2.13 | 2.13 |
| 100.21 | 1 | 100.21 | -1.19 | 1.42 | 1.42 |
| 100.22 | 1 | 100.22 | -1.18 | 1.39 | 1.39 |
| 100.47 | 1 | 100.47 | -0.93 | 0.86 | 0.86 |
| 100.50 | 1 | 100.50 | -0.90 | 0.81 | 0.81 |
| 101.54 | 1 | 101.54 | 0.14 | 0.02 | 0.02 |
| 101.56 | 1 | 101.56 | 0.16 | 0.02 | 0.02 |
| 102.37 | 1 | 102.37 | 0.97 | 0.94 | 0.94 |
| 102.99 | 1 | 102.99 | 1.59 | 2.53 | 2.53 |
| 103.21 | 2 | 206.42 | 1.81 | 3.28 | 6.56 |
| 103.45 | 1 | 103.45 | 2.05 | 4.20 | 4.20 |
| 103.47 | 3 | 310.41 | 2.07 | 4.30 | 12.90 |
| 104.35 | 1 | 104.35 | 2.95 | 8.70 | 8.70 |
| Total | 20 | 2028.10 | | | 80.22 |

$$\bar{X} = \frac{2028.10}{20} = 101.40$$

$$R = (104.35 - 97.78) = 6.57$$

$$s = \sqrt{\frac{80.22}{19}} = 2.0547$$

$$e = \sqrt{\frac{80.22}{380}} = 0.4594$$

$$v = (2.0547)^2 = 4.2221$$

$$Vr = 101.40 \pm (0.4594)(2.861)$$

$$Cv = (2.0547/101.40)(100)$$

$$Vr = (100.08 - 102.71)$$

$$Cv = 2.0263$$

MEBENDAZOL MATERIA PRIMA

CALCULOS

| X_i | F | F(X_i) | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | F($X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|------------|-------------------|---------------------|-----------------------|
| 98.88 | 1 | 98.88 | -1.90 | 3.61 | 3.61 |
| 99.12 | 1 | 99.12 | -1.66 | 2.75 | 2.75 |
| 99.39 | 1 | 99.39 | -1.39 | 1.93 | 1.93 |
| 99.67 | 1 | 99.67 | -1.11 | 1.23 | 1.23 |
| 99.93 | 1 | 99.93 | -0.85 | 0.72 | 0.72 |
| 100.47 | 1 | 100.47 | -0.31 | 0.09 | 0.09 |
| 100.48 | 1 | 100.48 | -0.30 | 0.09 | 0.09 |
| 100.49 | 1 | 100.49 | -0.29 | 0.08 | 0.08 |
| 100.50 | 1 | 100.50 | -0.28 | 0.078 | 0.078 |
| 100.77 | 1 | 100.77 | -0.01 | 0.0001 | 0.0001 |
| 101.02 | 1 | 101.02 | 0.24 | 0.06 | 0.06 |
| 101.03 | 1 | 101.03 | 0.25 | 0.062 | 0.062 |
| 101.04 | 1 | 101.04 | 0.26 | 0.067 | 0.067 |
| 101.05 | 1 | 101.05 | 0.27 | 0.072 | 0.072 |
| 101.82 | 3 | 305.46 | 1.04 | 1.081 | 3.24 |
| 102.10 | 1 | 102.10 | 1.32 | 1.742 | 1.742 |
| 102.12 | 2 | 204.24 | 1.34 | 1.79 | 3.59 |
| Total | 20 | 2015.64 | | | 19.41 |

$$\bar{X} = \frac{2015.64}{20} = 100.78$$

$$R = (102.12 - 98.88) = 3.24$$

$$s = \sqrt{\frac{19.41}{19}} = 1.0107$$

$$e = \sqrt{\frac{19.41}{380}} = 0.2260$$

$$V = (1.0107)^2 = 1.0215$$

$$Vr = 100.78 \pm (0.2260)(2.861)$$

$$Cv = (1.0107 / 100.78)(100)$$

$$Vr = (100.13 - 101.42)$$

$$Cv = 1.0028$$

PRODUCTO "B"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 97.76 | 3 | 293.28 | -3.20 | 10.24 | 30.72 |
| 98.06 | 1 | 98.06 | -2.90 | 8.41 | 8.41 |
| 99.13 | 1 | 99.13 | -1.83 | 3.55 | 3.55 |
| 99.67 | 1 | 99.67 | -1.29 | 1.66 | 1.66 |
| 99.94 | 1 | 99.94 | -1.02 | 1.04 | 1.04 |
| 100.48 | 1 | 100.48 | -0.48 | 0.23 | 0.23 |
| 100.77 | 1 | 100.77 | -0.19 | 0.04 | 0.04 |
| 101.00 | 1 | 101.00 | 0.04 | 0.0016 | 0.0016 |
| 101.54 | 1 | 101.54 | 0.58 | 0.34 | 0.34 |
| 101.86 | 1 | 101.86 | 0.90 | 0.81 | 0.81 |
| 102.11 | 2 | 204.22 | 1.15 | 1.32 | 2.64 |
| 102.61 | 1 | 102.61 | 1.65 | 2.72 | 2.72 |
| 102.65 | 1 | 102.65 | 1.69 | 2.85 | 2.85 |
| 103.45 | 3 | 310.35 | 2.50 | 6.25 | 18.75 |
| 103.78 | 1 | 103.78 | 2.82 | 7.95 | 7.95 |
| Total | 20 | 2019.34 | | | 81.5116 |

$$\bar{X} = \frac{2019.34}{20} = 100.96$$

$$R = (103.78 - 97.76) = 6.02$$

$$S = \sqrt{\frac{81.5116}{19}} = 2.0712$$

$$e = \sqrt{\frac{81.5116}{380}} = 0.4631$$

$$V = (2.0712)^2 = 4.2900$$

$$V_r = 100.96 \pm (0.4631)(2.861)$$

$$C_v = (2.0712 / 100.96)(100)$$

$$V_r = (99.63 - 102.28)$$

$$C_v = 2.0515$$

PRODUCTO "G"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 97.75 | 1 | 97.75 | -3.17 | 10.05 | 10.05 |
| 98.30 | 3 | 294.90 | -2.62 | 6.86 | 20.60 |
| 99.12 | 2 | 198.24 | -1.80 | 3.24 | 6.48 |
| 100.27 | 1 | 100.27 | -0.71 | 0.50 | 0.25 |
| 100.47 | 1 | 100.47 | -0.45 | 0.20 | 0.20 |
| 100.75 | 1 | 100.75 | -0.17 | 0.03 | 0.03 |
| 101.01 | 1 | 101.01 | 0.09 | 0.01 | 0.01 |
| 101.31 | 1 | 101.31 | 0.39 | 0.15 | 0.15 |
| 101.56 | 1 | 101.56 | 0.64 | 0.41 | 0.41 |
| 101.88 | 1 | 101.88 | 0.96 | 0.92 | 0.92 |
| 102.08 | 1 | 102.08 | 1.16 | 1.35 | 1.35 |
| 102.43 | 1 | 102.43 | 1.51 | 2.28 | 2.28 |
| 102.68 | 2 | 205.36 | 1.76 | 3.09 | 6.20 |
| 103.21 | 1 | 103.21 | 2.29 | 5.24 | 5.24 |
| 103.54 | 1 | 103.54 | 2.62 | 6.86 | 6.86 |
| 103.76 | 1 | 103.76 | 2.84 | 8.06 | 8.06 |
| Total | 20 | 2018.52 | | | 69.08 |

$$\bar{X} = \frac{2018.52}{20} = 100.92$$

$$s = \sqrt{\frac{69.08}{19}} = 1.9067$$

$$V = (1.9067)^2 = 3.6357$$

$$Cv = (1.9067 / 100.92)(100)$$

$$Cv = 1.8893$$

$$R = (103.76 - 97.75) = 6.01$$

$$e = \sqrt{\frac{69.08}{380}} = 0.4263$$

$$Vr = 100.92 \pm (0.4263)(2.861)$$

$$Vr = (99.70 - 102.13)$$

PRODUCTO "D"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|-----------|----------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 97.24 | 1 | 97.24 | -3.56 | 12.67 | 12.67 |
| 98.05 | 1 | 98.05 | -2.75 | 7.56 | 7.56 |
| 98.29 | 1 | 98.29 | -2.51 | 6.30 | 6.30 |
| 99.67 | 2 | 199.34 | -1.13 | 1.28 | 2.56 |
| 99.94 | 1 | 99.94 | -0.86 | 0.74 | 0.74 |
| 100.47 | 1 | 100.47 | -0.33 | 0.11 | 0.11 |
| 100.48 | 1 | 100.48 | -0.32 | 0.10 | 0.10 |
| 100.75 | 1 | 100.75 | -0.05 | 0.0025 | 0.0025 |
| 100.77 | 2 | 201.54 | -0.03 | 0.0009 | 0.0009 |
| 101.05 | 1 | 101.05 | 0.25 | 0.06 | 0.06 |
| 101.28 | 1 | 101.28 | 0.48 | 0.23 | 0.23 |
| 101.31 | 1 | 101.31 | 0.51 | 0.26 | 0.26 |
| 101.56 | 1 | 101.56 | 0.76 | 0.58 | 0.58 |
| 102.08 | 1 | 102.08 | 1.28 | 1.64 | 1.64 |
| 102.40 | 1 | 102.40 | 1.60 | 2.60 | 2.60 |
| 102.92 | 1 | 102.92 | 2.12 | 4.50 | 4.50 |
| 103.77 | 2 | 207.54 | 2.97 | 8.90 | 17.90 |
| Total | <u>20</u> | <u>2016.24</u> | | | <u>57.714</u> |

$$\bar{X} = \frac{2016.24}{20} = 100.81$$

$$R = (103.77 - 97.24) = 6.53$$

$$S = \sqrt{\frac{57.714}{19}} = 1.7428$$

$$e = \sqrt{\frac{57.714}{380}} = 0.3897$$

$$V = (1.7428)^2 = 3.0375$$

$$V_r = 100.80 \pm (0.3897)(2.861)$$

$$C_v = (1.7428 / 100.80)(100)$$

$$V_r = (99.68 - 101.91)$$

$$C_v = 1.7289$$

PRODUCTO "E"

CALCULOS

| X_i | F | $F(X_i)$ | $(X_i - \bar{X})$ | $(X_i - \bar{X})^2$ | $F(X_i - \bar{X})^2$ |
|--------|----|----------|-------------------|---------------------|----------------------|
| 96.73 | 2 | 193.46 | -3.71 | 13.76 | 27.53 |
| 97.79 | 1 | 97.79 | -2.65 | 7.02 | 7.02 |
| 98.06 | 2 | 196.12 | -2.38 | 5.66 | 11.33 |
| 98.59 | 1 | 98.59 | -1.85 | 3.42 | 3.42 |
| 99.13 | 1 | 99.13 | -1.31 | 1.72 | 1.72 |
| 99.40 | 1 | 99.40 | -1.04 | 1.08 | 1.08 |
| 100.19 | 1 | 100.19 | -0.25 | 0.06 | 0.06 |
| 100.47 | 1 | 100.47 | 0.03 | 0.0009 | 0.0009 |
| 100.74 | 1 | 100.74 | 0.30 | 0.09 | 0.09 |
| 101.27 | 1 | 101.27 | 0.83 | 0.70 | 0.70 |
| 101.51 | 1 | 101.51 | 1.07 | 1.14 | 1.14 |
| 101.55 | 1 | 101.55 | 1.11 | 1.23 | 1.23 |
| 102.10 | 2 | 204.20 | 1.66 | 2.75 | 5.51 |
| 102.87 | 1 | 102.87 | 2.43 | 5.90 | 5.90 |
| 103.67 | 1 | 103.67 | 3.23 | 10.43 | 10.43 |
| 103.72 | 1 | 103.72 | 3.28 | 10.76 | 10.76 |
| 104.18 | 1 | 104.18 | 3.74 | 13.98 | 13.98 |
| Total | 20 | 2008.86 | | | 101.90 |

$$\bar{X} = \frac{2008.86}{20} = 100.44$$

$$s = \sqrt{\frac{101.90}{19}} = 2.3158$$

$$v = (2.3158)^2 = 5.3631$$

$$Cv = (2.3158 / 100.94) (100)$$

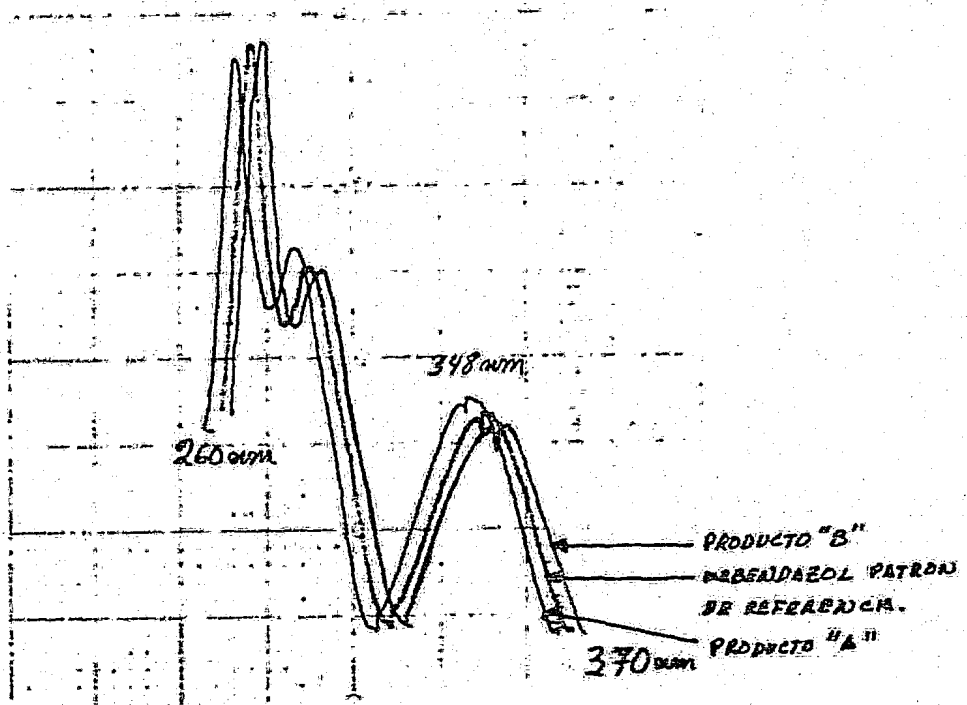
$$Cv = 2.3057$$

$$R = (104.18 - 96.73) = 7.45$$

$$e = \sqrt{\frac{101.90}{380}} = 0.5178$$

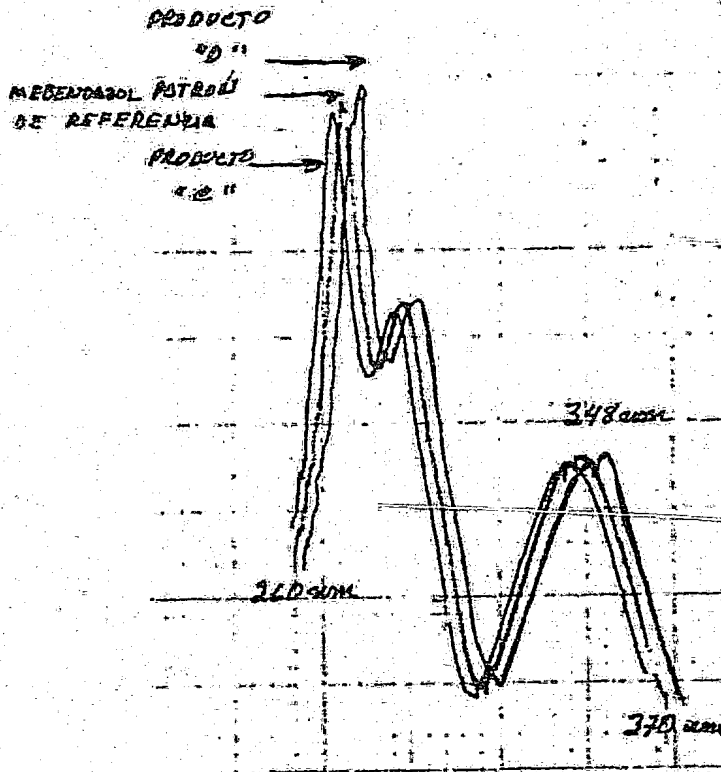
$$Vr = 100.94 \pm (0.5178) (2.861)$$

$$Vr = (99.45 - 102.42)$$



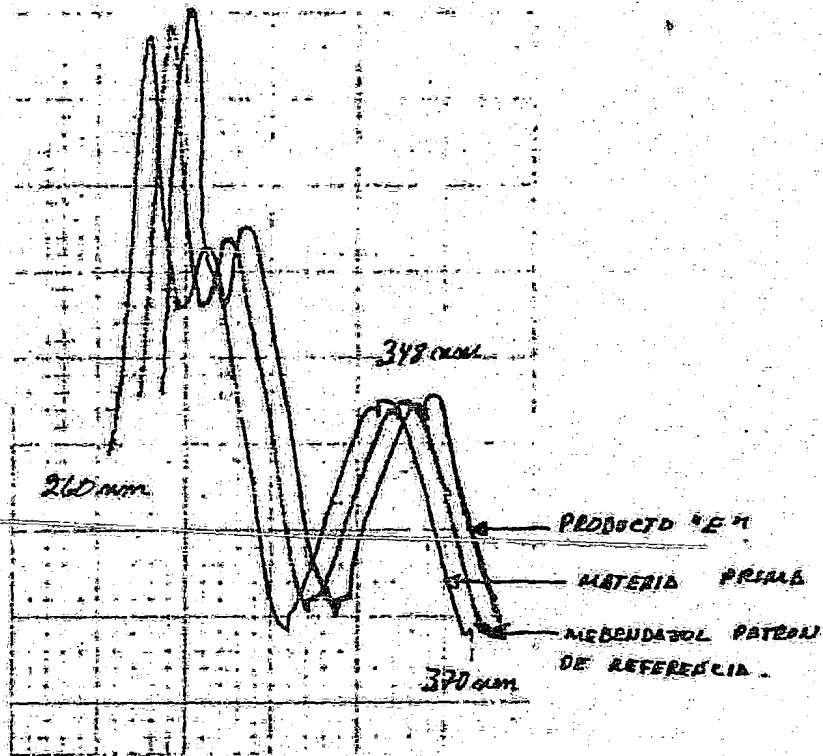
ESPECTROS DE ABSORCION

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración -- final de aproximadamente 8.0 mcg/ml, Producto "A" y Producto "B". Ambas presentan máxima absorción a 348 nm.



ESPECTROS DE ABSORCIÓN

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración -
 final de aproximadamente 8.0 mcg/ml, Producto "C" y Producto "D".
 Ambas presentando máxima absorción a 348 nm.



ESPECTROS DE ABSORCIÓN

De solución de Mebendazol patrón de referencia a concentración final de aproximadamente 8.0 mcg/ml, Producto "E" y Materia prima.

Ambas presentando máxima absorción a 348 nm.

V.2.- Comparación de los resultados obtenidos.

Tabla V.2.a.

Tabulación de los datos estadísticos obtenidos en el Método # 1
 Determinación Volumétrica en medio no acuoso.

| Clave | \bar{X} | S | V | Cv | R | e | Vr |
|-------|-----------|--------|--------|--------|-------|--------|----------------|
| P-A | 100.29 | 2.4632 | 6.0673 | 2.4558 | 8.49 | 0.5507 | 98.72 - 101.87 |
| M.P. | 99.61 | 1.4864 | 2.2094 | 1.4922 | 5.45 | 0.3323 | 98.65 - 100.56 |
| P-B | 100.91 | 2.2685 | 5.1462 | 2.2478 | 7.58 | 0.5072 | 99.46 - 102.37 |
| P-C | 100.69 | 2.2076 | 4.8736 | 2.1922 | 7.01 | 0.4936 | 99.28 - 102.11 |
| P-D | 100.13 | 2.2466 | 5.0473 | 2.2437 | 7.30 | 0.5023 | 98.69 - 101.56 |
| P-E | 100.35 | 3.0792 | 9.4815 | 3.0681 | 10.41 | 0.6885 | 98.39 - 102.32 |

Tabla V.2.b.

Tabulación de los datos estadísticos obtenidos en el Método # 2

Determinación Espectrofotométrica al Ultravioleta

| Clave | \bar{X} | S | V | Cv | R | e | Vr |
|-------|-----------|--------|--------|--------|------|--------|-----------------|
| P-A | 101.50 | 1.1925 | 1.4221 | 1.1749 | 4.08 | 0.2666 | 100.74 - 102.27 |
| M.P. | 99.79 | 0.6743 | 0.4547 | 0.6757 | 2.28 | 0.1507 | 99.36 - 100.23 |
| P-B | 100.86 | 0.8379 | 0.7021 | 0.8307 | 2.30 | 0.1873 | 100.46 - 101.25 |
| P-C | 100.92 | 1.0285 | 1.0578 | 1.0191 | 3.11 | 0.2299 | 100.26 - 101.57 |
| P-D | 100.73 | 1.1339 | 1.2857 | 1.1256 | 3.50 | 0.2535 | 100.00 - 101.45 |
| P-E | 100.85 | 1.2951 | 1.6773 | 1.2842 | 4.65 | 0.2896 | 100.02 - 101.67 |

Tabla V.2.c.

Tabulación de los datos estadísticos obtenidos en el Método # 3

Determinación Espectrofotométrica en la región Visible.

| Clave | \bar{X} | S | V | Cv | R | e | Vr |
|-------|-----------|--------|--------|--------|------|--------|-----------------|
| P-A | 101.40 | 2.0547 | 4.2221 | 2.0263 | 6.57 | 0.4594 | 100.08 - 102.71 |
| H.P. | 100.78 | 1.0107 | 1.0215 | 1.0028 | 3.24 | 0.2260 | 100.13 - 101.42 |
| P-B | 100.96 | 2.0712 | 4.2900 | 2.0515 | 6.02 | 0.4631 | 99.63 - 102.28 |
| P-C | 100.92 | 1.9067 | 3.6357 | 1.8893 | 6.01 | 0.4262 | 99.70 - 102.13 |
| P-D | 100.81 | 1.7428 | 3.0375 | 1.7289 | 6.53 | 0.3897 | 99.68 - 101.91 |
| P-E | 100.44 | 2.3158 | 5.3631 | 2.3057 | 7.45 | 0.5178 | 99.45 - 102.42 |

Tabla V.2.d.

Promedio de los datos estadísticos obtenidos en cada uno de los tres Métodos estudiados.

| Parámetro | Método # 1 | Método # 2 | Método # 3 |
|------------|------------|------------|------------|
| \bar{X} | 100.33 | 100.77 | 100.88 |
| \bar{S} | 2.2919 | 1.0270 | 1.8505 |
| \bar{V} | 5.4708 | 1.0999 | 3.5949 |
| \bar{Cv} | 2.2833 | 1.0183 | 1.8340 |
| \bar{e} | 0.5124 | 0.2296 | 0.4137 |
| \bar{R} | 7.70 | 3.35 | 5.97 |

Tabla V.2.c.

Evaluación de el costo de cada uno de los métodos estudiados.

| Método # 1 | | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|----|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------|
| | Determinación unitaria. | | Por 20 determinaciones. | Costo por lt. de sln. | Costo por 20 determinaciones | Costo Total |
| Peso de la muestra. | 250 | mg | 5000.00 | mg | | |
| Ac. Acético g. | 150 | ml | 3000 | ml | \$ 310.00 | \$ 930.00 |
| Ac. Perclorico | 10 | ml | 200 | ml | \$ 1850.00 | \$ 370.00 |
| | | | | | | \$ 1300.00 |
| Método # 2 | | | | | | |
| Peso de la muestra | 100 | mg | 2000.00 | mg | | |
| Ac. Perclórico | | | | | | |
| al 70 % | 20.2 | ml | 404.0 | ml | \$ 1250.00 | \$ 505.00 |
| | | | | | | \$ 505.00 |
| Método # 3 | | | | | | |
| Peso de la muestra | 80.0 | mg | 1600.00 | mg | | |
| Hidróxido de sodio 1N | 50 | ml | 1000 | ml | \$ 250.00 | \$ 250.00 |
| Hidróxido de sodio 0.1N | 200 | ml | 4000 | ml | \$ 150.00 | \$ 600.00 |
| | | | | | | \$ 850.00 |

C A P I T U L O V I

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

Esté estudio se realizo con el fin de establecer un método de valoración para la determinación de Mebendazol como materia prima y producto terminado en su forma farmacéutica tabletas, que resultará, sencillo, específico y reproducible características esenciales para obtener un método confiable.

Dicho estudio se llevó a cabo experimentalmente y se evaluó por estadística; por lo que, de acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis estadístico y mostrados en las tablas (V.2.a - V.2.c) se concluye lo siguiente:

1.- Método # 1 Determinación volumétrica no acuosa.

Su proceso de análisis es sencillo ya que la determinación rutinaria de Mebendazol en materia prima y en tabletas, es directa y no se requiere de ningún otro procedimiento previo: sin embargo se observa mayor manipulación, lo cuál nos conduce a obtener mayor probabilidad de error en la determinación a diferencia de los métodos espectrofotométricos.

2.- Método # 2 Determinación espectrofotométrica al ultravioleta.

Se efectuarón análisis previos, pero unicamente con el objeto de corroborar la especificidad de dicha determinación, en materia prima y en tabletas.

En materia prima se realizarón los análisis correspondientes, especificados en la monografía de Mebendazol, tales como; descripción, solubilidad, identidad, contenido de nitrógeno, cromatografía en capa fina, -- pruebas fisicoquímicas como espectros de absorción al ultra violeta, pH, perdida por secado, residuo a la ignición, metales pesados y pureza.

En tabletas se determinaron las siguientes especificaciones: descripción, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, peso promedio, cromatografía en capa fina, extracciones y determinación de contenido.

Obteniéndose resultados que satisfacen los límites establecidos; una vez hechas las determinaciones anteriores se procedió a determinar el contenido de Mebendazol en soluciones de una determinada concentración y graficándose frente a un estandar de Mebendazol se obtiene un máximo de absorción a la longitud de onda especificada por el $E_{1\text{cm}}^{1\%}$, observándose una similitud en dichos espectros de absorción, de acuerdo con esto, concluimos que en los métodos espectrofotométricos al ultravioleta se obtiene especificidad en las determinaciones.

3.- Método # 3 Determinación espectrofotométrica en la región visible.

Su proceso de análisis es sencillo, de la misma forma que en el Método # 2 se efectuaron análisis previos para determinar la especificidad de la determinación en materia prima y tabletas, la cuál se comprueba con la similitud en los espectros de absorción y así obtenemos especificidad en la determinación.

4.- La tabla V.2d muestra los valores promedio de los datos estadísticos de cada uno de los tres métodos, de los que se puede observar:

a).- La medida de dispersión absoluta (S), la cuál nos indica cuanta variación existe entre cada uno de nuestros valores obtenidos (Xi) de los tres métodos, el valor más pequeño que se observa es en el método # 2 por lo que a éste se le considera como reproducible.

b).- Con respecto a las varianzas (\bar{V}) observamos que de los tres métodos el valor más pequeño es el que se obtiene en el Método # 2.

c).- El coeficiente de variación (\bar{Cv}), que nos da la dispersión relativa de los tres resultados obtenidos el de menor valor es el que se observa en el Método # 2.

d).- El error promedio (\bar{e}), observado en cada uno de los tres métodos es menor en el método # 2.

e).- Lo mismo sucede con el promedio de el rango que es otra medida de dispersión si bien menos exacta que la desviación estandar, no obstante es de mayor facilidad para su determinación, nos muestra valor diferente con respecto a los otros dos valores.

4.- La tabla V.2.e nos da una idea de el costo aproximado en cada uno de los tres métodos.

5.- Comparación de los métodos de análisis.

Tomando los valores promedio de error, y los valores promedio de las medidas de dispersión la tabla V.2.d. para establecer la variación existente entre cada uno de los métodos por medio de la "prueba de t" que establece la diferencia entre los valores promedio y la "prueba de F" que establece la diferencia entre los valores de dispersión.

Fórmulas utilizadas.

Prueba de t

$$t = \frac{X_i - \bar{X}}{\left(\frac{e_i + e}{2} \right)^{1/2}}$$

Prueba de F

$$F = \frac{V_i - V}{V}$$

donde V = varianza

grados de libertad

$$2n-2 = 2(20) - 2 = 38$$

$$g.l. de V \ n-1 = g.l. de V \ n-1$$

$$F_{teórica} = 2.704$$

$$F_{teórica} = 2.12$$

COMPARACION DE LOS METODOS 1 y 2

| | \bar{x} | \bar{e} | \bar{v} |
|-----|-----------|-----------|-----------|
| M#1 | 100.33 | 0.5124 | 5.4708 |
| M#2 | 100.77 | 0.2296 | 1.0999 |

$$t = \frac{100.77 - 100.33}{\sqrt{(0.5124)^2 + (0.2296)^2}} = \frac{0.4400}{0.5614}$$

$$F = \frac{5.4708}{1.0999}$$

$$t = 0.7837$$

$$F = 5.0344$$

$$t_{tco} = 2.704 \quad t_{exp} = 0.7837$$

$$F_{tco} = 2.12 \quad F_{exp} = 5.0344$$

$$t_{tco} > t_{exp}$$

$$F_{tco} < F_{exp}$$

Por lo tanto la diferencia no es significativa

Por lo tanto la diferencia es significativa

COMPARACION DE LOS METODOS 2 y 3

| | \bar{x} | \bar{e} | \bar{v} |
|-----|-----------|-----------|-----------|
| M#2 | 100.77 | 0.2296 | 1.0999 |
| M#3 | 100.88 | 0.4092 | 3.5947 |

$$t = \frac{100.88 - 100.77}{\sqrt{(0.2296)^2 + (0.4092)^2}} = \frac{0.1100}{0.4691}$$

$$F = \frac{3.5947}{1.0999}$$

$$t = 0.2344$$

$$F = 3.2682$$

$$t_{tco} = 2.704 \quad t_{exp} = 0.2344$$

$$F_{tco} = 2.12 \quad F_{exp} = 3.2682$$

$$t_{tco} > t_{exp}$$

$$F_{tco} < F_{exp}$$

Por lo tanto la diferencia es significativa

Por lo tanto la diferencia es significativa

COMPARACION DE LOS METODOS 1 y 3

| | \bar{x} | \bar{e} | \bar{v} |
|------|-----------|-----------|-----------|
| M# 1 | 100.33 | 0.5124 | 5.4708 |
| M# 3 | 100.88 | 0.4892 | 3.5947 |

$$t = \frac{100.88 - 100.33}{\sqrt{(0.5124)^2 + (0.4892)^2}} = \frac{0.5500}{0.4299}$$

$$F = \frac{5.4708}{3.5947}$$

$$t = 1.2793$$

$$F = 1.5404$$

$$t_{tco} = 2.704$$

$$t_{exp} = 1.2793$$

$$F_{tco} = 2.12 \quad F_{exp} = 1.5404$$

$$t_{tco} > t_{exp}$$

$$F_{tco} > F_{exp}$$

Por lo tanto la diferencia
no es significativa

Por lo tanto la diferencia
no es significativa.

6.- CONCLUSIONES

El método # 2 Determinación Espectrofotométrica al ultravioleta se establece como el método de elección ya que es sencillo y específico pues se obtiene similitud de absorción de soluciones problema, frente al standar de Mebendazol.

Como puede observarse no existe diferencia significativa en los valores promedio de cada uno de los 3 métodos, sin embargo hay diferencia significativamente en las medidas de dispersión, es en el método # 2 en el que se observan medidas de dispersión menores, por lo que se puede afirmar que es reproducible.

Además tiene costo de análisis menor por todo lo expuesto se considera como el método más adecuado.

C A P I T U L O V I I

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AMERICAN Hospital Formulary Service, American society pharmacists.
p 8,80 (1977).
- 2.- ANALITICAL and TOXICOLOGICAL DATA. PAG. 1056.
- 3.- ALVIN E. LEWIS
Bioestadística.
Compañía editorial continental S.A.
- 4.- BANCO DEL CHEMICAL ABSTRACS
Centro de información científica y -
humanística U.N.A.M. 1975 - 1980
- 5.- CESAR ABURTO GALVAN
Elementos de bioestadística,
Fondo educativo interamericano 1979.
- 6.- CLARKE E.C.G.
Isolation and identification of drugs.
The pharmaceutical press.
London 1974.
- 7.- CONNORS KENNETH A.
A. textbook of pharmceutical analysis.
first edición. John Wiley and Sons, Inc.
New York, London, Sydney (1976).
- 8.- Di. PALAMA JOSEPH R.
Drill's pharmacology in medicinal.
McGraw-Hill book Co. U.S.A. (1971).
- 9.- ERWIN KREYSZIG
Introducción a la estadística matemática
Editorial limusa primera reimpresión, -
México (1974).
- 10.- FIEGENBAUM A.V.
Control total de la calidad
Compañía editorial continental, S.A.
cuarta edición pag. 245, 427.

- 11.- DATOS PROPORCIONADOS por "Harms pharmaceutical limited"
Londres, E18 (Inglaterra).
- 12.- HIGUCHI TAKERU and BROCHMAN Hansen E. pharmaceutical analysis.
Interscience publishers New York London 196
- 13.- JAMA, July 19, 1971 Vol 217 No 3 Mebendazole in enterobiasis radiochemical -
and pilot clinical study in 1;278 subjects.
- 14.- JAMA, Nov 15, 1971 Vol 218 No 7 - Mebendazole in enterobiasis
- 15.- KENNETH L. BURDON Microbiología, publicaciones culturales S.A.
- 16.- LOWIS S. GOODMAN Bases farmacologicas de la terapéutica edito
rial interamericana pag. 882.
Parasitología.
- 17.- REMINGTONS Pharmaceutical sciences.
Mack Publishing company
easton, Pensylvania 18, 042 (1970)
- 18.- SPIEGEL MURRAY R. Estadística, serie de compendios shaums.
Libros MacGraw-Hill, México (1970)
- 19.- STEPHEN S. WILLOUGHBY Probabilidad y estadística
publicaciones cultural S.A. cuarta edición
México (1975).
- 20.- TARO YAMANE Estadística, tercera edición, editorial
Harin S.A. de C.V.

- 21.- TALANTA, Vol 25 pp 716-717 (C) Pergamon Press,Ltd. 1978
printed in great Britain.
- 22.- THE INDEZ MERK Nine ed. pag. 747-748
Merk, and Co. Inc. Rehaway (1968)
- 23.- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA XX revisión oficial.
United states pharmacopeial covention, Inc.
- 24.- WILLARD H. MERRIT L. DEAN J. Métodos instrumentales de análisis
tercera edición (traducción)
editorial continental, S.A. México (1965).