



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
"ZARAGOZA"

**DESARROLLO DE UNA FORMULACION  
PARA TABLETAS DE METRONIDAZOL**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

P R E S E N T A ;

**ENRIQUE GONZALEZ CARDONA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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

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

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

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

## I N D I C E

	pág.
I. INTRODUCCION	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA	4
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
IV. GENERALIDADES	
A. Propiedades Físicoquímicas y Farmacológicas del Metronidazol.	8
V. OBJETIVO	18
VI. HIPOTESIS	19
VII. EQUIPO Y METODOS	20
VIII. ANTECEDENTES	31
IX. PARTE EXPERIMENTAL	
A. Formulación	
1. Diluyente	32
2. Aglutinante	43
3. Lubricante y Desintegrante	53
4. Antiadherente	60
B. Desarrollo Analítico	
1. Validación del Método de Cuantificación del Metronidazol en producto terminado	69

	pág.
2. Validación del Método de Cuantificación del Metronidazol en muestras de disolución	77
3. Validación del método de cuantificación del metronidazol en estabilidad acelerada	85
C. Estabilidad Acelerada	95
X. CONCLUSIONES	107
XI. SUGERENCIAS	108
XII. APENDICE	
a. Tabla para Valores de "t" de Students	109
b. Tabla para Valores de "F" con 0.95 de Significancia	110
c. Tabla para Valores de "F" con 0.99 de Significancia.	111
XIII. BIBLIOGRAFIA	112

## I. INTRODUCCION

La falta de higiene y la desnutrición en los alimentos -- son la causa máxima de la mortalidad en México, la enteritis y otras enfermedades diarréicas ocupan el segundo lugar (1). Por ello resulta necesario el desarrollo de las tabletas de metronidazol, indicado como un agente antiprotozoario con amplio as pectro sobre microorganismos anaerobios (2); y que a diferen-- cia de sus análogos tiene actividad antimicrobiana muy por encima de ellos (3,4) de ésta manera se tiene una alternativa en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales.

El desarrollo de la formulación fue una continuación de - estudios de preformulación, donde se eligieron los excipientes que se utilizaron en la etapa de formulación la cual se conformo a las especificaciones de la USP XXI, se validaron los métodos de análisis establecidos para producto en proceso, terminado y en estabilidad, para finalmente realizar estudios de estabilidad acelerada.

Se seleccionó la compresión por vía húmeda, dado que se - observaron propiedades reológicas irregulares, además de baja cohesión y compresibilidad en el metronidazol. Cabe mencionar que los métodos para analizar el principio activo en valora- ción y disolución en el producto en proceso y terminado, son los especificados en la USP XXI, salvo que se modificó la cantidad y el número de diluciones, con el objeto de minimizar el tiempo de análisis y el posible error existentes en la toma de muestra.

El trabajo está estructurado de manera correspondiente a las etapas de investigación para el desarrollo de un nuevo -- producto (5); es decir inicialmente se mencionan la elección de cada uno de los excipientes que se utilizaron en el desarrollo de la fórmula maestra, así como su concentración; posteriormente se indican las correspondientes validaciones de los métodos de análisis para producto en proceso, terminado y en estabilidad, y a continuación se reporta el diseño y el desarrollo de los estudios de estabilidad acelerada.

Cabe mencionar que los resultados y el análisis de resultados se presentan de manera individual para no dar lugar a confusiones entre ellos.

Las etapas preliminares para el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico contemplan inicialmente la preformulación, en donde se realizan los estudios preliminares de estabilidad analítica, química y física para facilitar los estudios de formulación y el escalamiento industrial, de manera que el principio activo se expone bajo condiciones drásticas de temperatura (recordar que 15 días a 54°C equivalen aproximadamente a 1.5 años a, 20°C), luz y humedad evaluando con estas etapas las posibles interacciones con el material de empaque y compatibilidad con los excipientes lo cual conduce a la interface preformulación-formulación.

La finalidad de la preformulación es evitar problemas futuros en la formulación. Durante el desarrollo de la eta-

pa de formulación se elije el tipo y concentración de excipientes que acompañaran al principio activo en la fórmula -- maestra así como el proceso de fabricación, en este trabajo se señala posteriormente los excipientes que se pueden emplear en la fabricación de una tableta.

## II. FUNDAMENTO DEL TEMA.

La elección del tema se justifica por la importancia que tiene el desarrollo Farmacéutico dentro de la Industria Farmacéutica y por ende de la Industria Nacional.

La actual crisis económica que vive el país y que cada vez está en aumento, se ve reflejada en el ámbito social y en la propia salud de la población, necesitando de más alimentos y medicamentos. Es entonces el momento de empezar el abastecimiento de nuestras propias necesidades, creando y desarrollando la tecnología suficiente e indispensable para sostener un autofinanciamiento en las grandes y pequeñas empresas para estatales y privadas, que a la vez asegure productos con excelente calidad y bajo costo, siendo éste el dúo de la madurez financiera que mantendrá la Industria Nacional firme y progresiva, al enfrentarse con el Gatt a productos de alta calidad y poder competir con este organismo a nivel internacional.

Dentro de esta problemática, es solo una pequeña parte la que corresponde al Desarrollo Farmacéutico; sin embargo no deja de ser uno de los más importantes.

Una nueva formulación es siempre un nuevo medicamento -- con el que cuenta el consumidor, el cual espera beneficios para su organismo es por ello que el desarrollo de una formulación se debe realizar con el mayor cuidado y con la menor cantidad de excipientes posibles vigilando paralelamente estudios de biodisponibilidad in vitro.

Es necesario desarrollar para cada laboratorio, formulaciones eficaces, seguras y confiables que aumente el potencial de la productividad (13, 14).

Para alcanzar dicha meta sólo se puede lograr, si el profesionalista se desempeña dentro del campo mismo y contribuye al Desarrollo Farmacéutico, para adquirir la experiencia necesaria y solventar en un futuro no lejano la actual problemática, a la que se enfrenta la economía nacional, actuando con firmeza y no dimita a su profesionalismo.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se desarrollo una formulación de tabletas de Metronidazol de 250 mg, con el objeto de establecer la formulación (15) y métodos generales de análisis (16), que den lugar a un medicamento que cumpla con los requisitos de calidad establecidos (17).

Muchos de los éxitos logrados en diferentes productos cuando se encuentran en etapa de desarrollo se atribuyen al empleo del diseño experimental, con el objeto de estudiar variables que tienen efectos directos sobre parámetros específicos, tanto en la formulación, como en el proceso; brindando de esta manera la pauta del proceso productivo a seguir. Ahora bien es participe que con un programa de pruebas prototipo bien planeado el cual incluya pruebas que representen con fidelidad el medio ambiente y las circunstancias en que el producto será usado se podrá formular la forma farmacéutica. Es por ésto que el presente proyecto pretende utilizar los diseños matemáticos de experimentos, siendo de bastante utilidad para estimar los efectos de múltiples variables simultáneamente en una formulación, obteniendo información para interpretar eficientemente los datos y así obtener la formulación óptima (18).

Empleando el diseño experimental es posible desempeñar la investigación del desarrollo farmacéutico de manera sistemática y organizada en todos los puntos que abarca el desarro

llo de una formulación; como son: Estudios de preformulación en donde se confrontan los posibles excipientes a utilizarse en la formulación, y en el tipo de proceso tomando como selección la compatibilidad y el costo de cada uno. Estudios de -formulación seleccionando el tipo y la concentración de cada excipiente empleado. Estudios de desarrollo analítico, validando los métodos de análisis del producto tanto en proceso, -como en producto terminado y en estabilidad. Estudios de es-tabilidad acelerada; para asegurar que la forma farmacéutica es estable fisicoquímicamente y microbiológicamente.

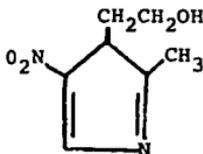
#### IV. GENERALIDADES

##### A. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS DEL METRONIDAZOL

###### 1.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

###### 1.1.1. Descripción (6), (7)

- a. Nombre genérico: Metronidazol
- b. Nombre químico: 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol
- c. Fórmula condensada:  $C_6H_9N_3O_3$
- d. Fórmula desarrollada:



- e. Peso Molecular: 171.16 g/mol
- f. Apariencia, color, olor, sabor: Es un polvo cristalino blanco a amarillo pálido con ligero color salino y sabor -- amargo.

**1.1.2. Conservación (8)**

Consérvese en contenedores cerrados y protegidos de la luz.

**1.1.3. Propiedades Físicas: (6)****a. Solubilidad (25°C)**

Solvente	Solubilidad (mg/ml)
Agua	10.5
Metanol	32.5
Etanol	15.5
Cloroformo	03.8
Heptano	menor de 0.1 mg

**b. Intervalo de temperatura de fusión: (7) 159-163°C**

**c. pH: (8) El pH de una solución saturada es de 5.80**

## 1.2. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### 1.2.1. Actividad

El metronidazol es tricomonica. Destruye el 99.0% de los microorganismos en cultivos de Trichomonas vaginalis en - 24 horas a dosis de 2.5 mcg/ml (9).

Es directamente amebicida en bajas concentraciones - - (1-2 mcg/ml) altera la morfología de las amibas entre las 6 y 20 horas y en 24 horas el 100% de E. histolytica ha muerto.

En las células susceptibles, el grupo nitro del metronidazol es reducido por protefnas portadoras de electrones de - bajo potencial redox, privando a las células de los equivalentes reductores que requieren. El fármaco inhibe la síntesis del DNA, mediante la ruptura de sus enlaces y por consiguiente deteriora su función.

Ha mostrado eficacia contra Giardia lamblia y existen -- testimonios de su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Vicent. (10)

### 1.2.2. Toxicidad

A una mujer embarazada se le administró una dosis de 4,2 mg de metronidazol, no observándose efectos tóxicos tanto en el feto como en la madre.

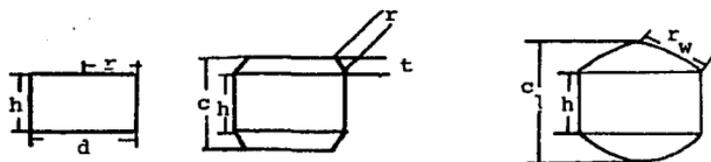
### 1.2.3. Absorción y farmacocinética

El metronidazol es fácilmente absorbido a partir del tracto gastrointestinal y la mucosa rectal, el cual se distribuye fácilmente en tejidos corporales. Las máximas concentraciones séricas ocurren alrededor de una hora y se detectan -- trazas después de 24 horas. En un estudio en dosis múltiples y simples de 200 mg de tabletas se reporta una vida media de 6.2 horas y las concentraciones séricas se ajustan a un modelo abierto de un compartimiento (11).

### 1.3. TABLETAS

Las tabletas como forma farmacéutica tienen hoy en día - la mayor importancia dentro de los preparados farmacéuticos, - dado que se puede elaborar a gran escala con referencia al -- resto de las formas farmacéuticas además de su envase, transporte y almacenamiento (33).

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas, de dosificación unitaria. Se obtienen por compresión a partir de polvos secos y en la mayoría de las ocasiones con adición de - - coadyuvantes. Pueden ser de forma cilíndrica, cúbica, bastoniforme y lenticular, pero también las hay de forma ovoide o esférica, como se muestra en la fig. I.



h	Altura lateral
c	Espesor
d	Diámetro
r	Radio
f	Borde de la faceta
t	Espesor de la faceta
	Angulo de la faceta
rw	Radio de abombamiento

Fig.1. Nomenclatura y formas de tabletas

### 1.3.1. Compresión Directa

Entiéndase como compresión directa la compresión de medicamentos pulveriformes o de mezclas de medicamentos y coadyuvantes, sin tratamiento previo.

Son muy pocos, los principios activos que se prestan a la compresión sin tratamiento previo. En la mayoría de los casos, es necesario añadir coadyuvantes y tratar adecuadamente el material antes de ser comprimido.

En este tipo de compresión se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas (lo que da lugar a tabletas con insuficiente consistencia) así como la escasa o mala capacidad de flujo del polvo de que se parte, también se favorece por las características del granulado (tamaño y forma de los gránulos, distribución de los gránulos), mediante la adición de coadyuvantes (ligantes, reguladores del flujo, etc.) y por dispositivos mecánicos (elevada presión de compresión, dispositivos que faciliten el llenado de las matrices, por ejemplo, una tolva con agitador de paletas). Modificando por vía física la estructura de las partículas, se consigue una compresión sin granulación previa. El tamaño de partícula o de grano comprendido 0.5 y 1 mm se puede considerar como óptimo (33). También la forma cristalina tiene influencia notable, de manera que los cristales cúbicos presentan ligera ventaja al tener buena cualidad de flujo y se pueden moldear con mayor facilidad y con menor cantidad de

coadyuvantes que faciliten el deslizamiento.

Los coadyuvantes más utilizados en la compresión directa son: almidones, el cual actúa como regulador del flujo, así como agente ligante y desintegrante, se utiliza sobre todo el almidón de maíz por su bajo costo y ocasionalmente el almidón de papa y el de trigo. Celulosa, la cual dio un apoyo considerable a la compresión directa con la introducción técnica de la celulosa microcristalina que se obtiene por hidrólisis ácida de la celulosa de madera da un producto formado por lignina, y hemicelulosa, es una sustancia no hidrosoluble, no se disuelve en los fluidos del organismo, no se degrada y no se absorbe, actúa como agente ligante de gran capacidad formando tabletas resistentes a la ruptura y abrasión, y en comparación con otros coadyuvantes se puede trabajar con menos fuerza de compresión. Su capacidad de flujo está dificultada por la formación de puentes de hidrógeno, pero puede mejorarse considerablemente con la adición de dióxido de silicio (0.5 - 1.0%). Dióxido de silicio que presenta una gran superficie específica y funciona como agente regulador de flujo rebaja mucho el apelmazamiento de partículas y la fricción entre ellas, retiene su humedad con sus grupos silanol (puede retener el 40% de su peso en agua). lactosa que es un constituido de glucosa y galactosa, que se obtiene por cristalización, centrifugación y desecación o por desecación de aspersión a partir de suero de leche.

Para la compresión directa es adecuada la lactosa obtenida por desecación de aspersión que produce tabletas de gran dureza. Como ligantes secos se utilizan polietilenglicoles (Peso Molecular 4000 hasta 6000), polivinilpirrolidona y fosfato dicálcico (dihidratado o anhidro).

### 1.3.2. Vía Húmeda

En la mayoría de los casos, antes de efectuar la compresión de medicamentos y coadyuvantes necesarios, es precisa su granulación, es decir, transformar las partículas de polvo en granulado. De esta manera se consigue el tamaño de partícula adecuado, conservando la capacidad de cohesión del polvo y mejorando su flujo. Gracias a este flujo se consigue, por otra parte, un llenado continuo y uniforme de las matrices de la máquina de comprimir. La uniformidad del granulado da como consecuencia uniformidad en las tabletas, de esta manera se consigue una medida constante en las tabletas y por ende una dosificación adecuada.

Münzel y Akay (33) definieron al granulado como un agregado asimétrico "conglomerado" de partículas en polvo (cristales completos, fragmentos cristalinos). No presenta forma geométrica armónica. La superficie, por lo general, es desigual, con crestas y fisuras además con frecuencia, el granulado es más o menos poroso.

Los requisitos que debe cumplir un granulado pueden resumirse como sigue:

1. Ser lo más regular posible en forma y color.
2. Presentar un grado de dispersión de tamaño de grano lo más estrecho posible y no contener más del 10% de polvo libre.
3. Poseer buen flujo.
4. Presentar suficiente resistencia mecánica.
5. No estar demasiado seco (2-5% de humedad residual).

Para la fabricación de granulados aglutinados, se utilizan soluciones acuosas que tengan propiedades aglutinantes, - como las soluciones de gelatina (del 2 al 5%), almidón de - - maíz en pasta (5 a 20%), goma arábiga (10 al 15%) y el jarabe simple de azúcar (50 a 66%). La gelatina no debe utilizarse para la preparación de tabletas destinadas a implantación para evitar el posible aporte de microorganismos resistentes.

En la fabricación de granulados aglutinados, se determina empíricamente tanto el líquido de granulación adecuado como sobre todo, la cantidad necesaria del mismo. Nunca deberá utilizarse el líquido de granulación en exceso pues la granulación puede resultar imposible o requerir un tiempo de secado excesivamente largo.

Después de la adición al polvo de solución aglutinante,-

se fragmenta la masa de forma que se produzca el granulado. - La formación de gránulos puede lograrse pasando la masa húmeda a través de tamices o de láminas perforadas, aplicando procedimientos mecánicamente o bien manualmente.

Una vez formado el granulado se extienden en capa delgada y se secan a temperaturas que no sobrepasen los 40°C. El secado puede efectuarse al aire, utilizándose también radiaciones infrarrojos, con sistemas de ventilación, o en los llamados desecadores de torbellino. (En los que el granulado es agitado por una fuerte corriente de aire caliente).

La velocidad de secado depende de la porosidad del granulado, entre más poroso el secado será mayor.

Una vez seco el granulado es pasado por un tamiz para tener un tamaño de partícula uniforme, entonces se adiciona el complemento de los excipientes que funcionarán como desintegrantes, lubricantes, etc. para quedar en condiciones de ser comprimido.

**V. OBJETIVO**

i) Desarrollar una formulación para tabletas de Metronidazol 250 mg. que cumpla con las siguientes especificaciones:

1. Valoración:	95% - 105%
2. Disolución:	Mínimo 90%
3. Friabilidad:	Máximo 1%
4. Estabilidad:	Mínimo 2 años

ii) Validar los métodos analíticos empleados para cuantificar el Metronidazol en muestras de disolución, estabilidad y producto terminado.

## **VI. HIPOTESIS**

**El Desarrollo Farmacéutico de las tabletas de Metronidazol permitirá obtener un medicamento que cumpla con las especificaciones planteadas.**

## VII. EQUIPO Y METODOS

### A. EQUIPO

#### 1. Material

Pipetas volumétricas de 2.5 y 10 ml

Pipetas graduadas de 5 y 10 ml

Micropipeta de 50 microlitros

Vasos de precipitados de 100, 500 y 1000 ml

Matraces volumétricos de 100, 1000 y 2000 ml

#### 2. Equipo

Mezclador de corazas gemelas "Stokes" de 400 Kg de capacidad

Granulador oscilante "Stokes" de 150 Kg de capacidad

Tableteadora monopunzónica "Stokes" S/N

Tableteadora rotativa "Stokes" de 16 puntones. S/N

Desintegrador "Elecsa" mod. DES serie 156

Friabilizador "Elecsa" mod. FE 30

Disolutor "Elecsa" mod. DIE 25-250

Durómetro "Stokes" S/N

Estufas eléctrica p/Estabilidad "Kinet" S/N

Determinador de humedad Karl Fisher "Elecsa" mod. KFM

Espectrofotómetro uv-visible SP8-400 PIE UNICAM

Malla No. 22

Malla No. 14

Malla No. 4

## B. METODOS

### 1. METODO DE FABRICACION

Tamizar y mezclar, el metronidazol y el diluyente. Preparar el aglutinante y humectar la mezcla anterior. Secar la mezcla formada. Tamizar la mezcla seca por malla No. 14. -- Mezclar la mezcla anterior con el resto de los excipientes. -- Compromir al peso y dureza indicadas. (12)

### 2. METODOS DE EVALUACION

#### 2.1 Friabilidad

Determinar el peso de 20 tabletas. Introducir las tabletas al friabilizador durante 4 minutos a 25 r.p.m. y determinar el porciento de pérdida de peso.

#### 2.2 Dureza (19)

Determinar la dureza individual de 10 tabletas, obtener el promedio aritmético de las diez tabletas.

### 2.3 Tiempo de desintegración (19)

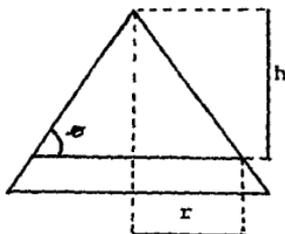
Determinar el tiempo en que se desintegran seis tabletas-  
utilizando como medio de solución ácido clorhídrico 0.1N.

### 2.4 Velocidad de flujo (19)

Pesar 100 g de polvo y depositarlos en un embudo de 14.5-  
cm de diámetro y 14.5 de longitud de tallo, y a una altura de  
25 cm, evaluando el tiempo que tarda en pasar todo el polvo,-  
reportar en gramos por segundo.

### 2.5 Angulo de reposo (33)

Determinar el ángulo de reposo de la pila formada en la -  
prueba de velocidad de flujo, midiendo el diámetro de la base  
y la altura de la pila formada de la siguiente manera:



$$\text{Tan } \phi = \frac{h}{r}$$

donde: h = altura

r = radio

$\phi$  = ángulo de reposo

## 2.6 Método de cuantificación de metronidazol en producto terminado.

### 2.6.1. Preparación de la muestra

Pesar individualmente 20 tabletas y obtener su peso promedio. Moler a polvo fino transferir 50.4 mg de polvo a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar aproximadamente 40 ml de disolvente, agitar mecánicamente durante 15 min. Aforar, agitar y filtrar por papel filtro whatman no. 41. Transferir -- 5 ml de la solución filtrada a un matraz aforado de 100 ml, - aforar con el disolvente y agitar.

### 2.6.2 Preparación de la solución patrón de referencia

Transferir 28 mg del patrón de referencia de metronidazol desecado previamente a 105°C durante dos horas; a un matraz - volumétrico de 100 ml, agregar aproximadamente 40 ml de disolvente, agitar mecánicamente durante 15 min, aforar y agitar.- Transferir 5 ml. de esta solución a un matraz volumétrico de - 100 ml, aforar con el disolvente y agitar.

Determinar paralelamente la absorbancia de la solución -- muestra y la de la solución patrón de referencia a 274 nm uti lizando como solución de referencia el disolvente.

### 2.6.3 Cálculos

La valoración del metronidazol en tabletas en cada mues--

tra se obtiene por la siguiente ecuación:

$$V = \frac{Abm}{Abp} \times \frac{Pp}{Pm} \times \frac{Ppt}{250}$$

Donde:

- V = Valoración de la muestra
- Abm = Absorbancia de la muestra
- Abp = Absorbancia del patrón de referencia
- Pp = Peso del patrón de referencia en mg
- Pm = Peso de la muestra
- P = Potencia del patrón de referencia en por ciento
- Ppt = Peso promedio por tableta en mg.

## 2.7 Método de cuantificación del metronidazol en estabilidad acelerada

Moler a polvo fino diez tabletas por triplicado, transferir 36 mg de polvo a un matraz aforado de 100 ml; adicionar - aproximadamente 40 ml del disolvente, agitar mecánicamente durante 15 minutos y filtrar por papel filtro whatman no. 41. - diluir 5 ml del filtrado en 100 ml de disolvente. Efectuar - el mismo procedimiento con 20 mg de patrón de referencia.

Determinar paralelamente las absorbancias de las soluciones a 310 nm utilizando el disolvente como referencia. Calcular la valoración del metronidazol con la siguiente ecuación:

$$V = \frac{A_{bm}}{A_{bp}} \times P$$

donde:

Abm = Absorbancia de la muestra

Abp = Absorbancia del patrón de referencia

P = Potencia del patrón de referencia

Nota: Dado que no se observó ningún producto de degradación al realizar los análisis de estabilidad, se usó el método citado, sin necesidad de ninguna corrección por interferencias de tipo aditivo o negativo.

## 2.8 Método de Cuantificación del metronidazol en las muestras de disolución.

### 2.8.1. Preparación de la muestra

Retirar aproximadamente 20 ml de cada vaso del disolutor al terminar la prueba, dejar equilibrar la temperatura de éstas con la del ambiente, filtrar las muestras por papel filtro Whatman no. 4. Tomar una alcuota de 5 ml del filtrado y diluir en 100 ml con el medio de disolución.

### 2.8.2. Preparación de la solución patrón de referencia.

Transferir 27.8 mg de metronidazol patrón de referencia-previamente secado a 105°C durante dos horas; a un matraz vo-

lumétrico de 100 ml agregar aproximadamente 40 ml del medio de disolución y agitar mecánicamente durante 15 minutos. Diluir 5 ml en 100 ml con el medio de disolución.

### 2.8.3 Cálculos

Determinar el por ciento disuelto para cada muestra con la siguiente ecuación:

$$V = \frac{Abm}{Abp} \times \frac{Pp}{27.8} \times P$$

Donde:

- V = Por ciento disuelto  
 Abm = Absorbancia de la muestra  
 Abp = Absorbancia de la solución patrón de referencia  
 Pp = Peso del patrón de referencia en mg  
 P = Potencia del patrón de referencia en por ciento.

## 2.9 Método para la determinación de productos de degradación

Moler a polvo fino 10 tabletas, transferir 180 mg a un tubo de ensaye, agregar 5 ml de metanol, agitar durante tres minutos, agregar 5 ml más de metanol, agitar y filtrar por pa

pel whatman No. 41. Efectuar el mismo procedimiento con 50 - mg de metronidazol patrón de referencia.

En una placa de 7.5 cm x 2.5 cm para cromatografía en ca pa fina cubierta con sílica gel GF 254 aplicar por separado - 10 microlitros de la muestra y del patrón de referencia. Desarrollar la placa en un sistema de elución formado por cloro formo, metanol, agua, ácido clorhídrico, ácido acético 70:20: 4:2. Evaporar el solvente a temperatura ambiente y revelar - bajo lámpara de luz ultravioleta de onda corta.

## 2.10. Método para la determinación de humedad del producto terminado

### 2.10.1 Valoración del reactivo de Karl Fisher

Agregar al vaso de titulación suficiente metanol (aproximadamente 35 ml) de tal manera que cubra los electrodos.

Agregar el reactivo de Karl Fisher para dar el punto final; inmediatamente transferir al vaso de titulación aproximadamente 200 mg exactamente pesados de tartrato de sodio dihidratado y titular hasta el punto final.

### 2.10.2 Valoración de la muestra

Agregar al vaso de titulación reactivo de Karl Fisher para dar el punto final; transferir inmediatamente 500 mg de -- polvo proveniente de 10 tabletas de metronidazol y titular --

hasta el punto final.

### 2.10.3 Cálculos

$$\text{Humedad (\%)} = \frac{V_m}{P_m} \times \frac{P_t}{V_t} \times 0.1566 \times 100$$

Donde:  $V_m$  = Volumen gastado por la muestra;

$P_m$  = Peso de la muestra en mg

$P_t$  = Peso del tartrato de sodio dihidratado en mg

$V_t$  = Volumen gastado por el tartrato de sodio.

### 2.11. Método Estadístico

El análisis de varianza es un modelo probabalfstico sensible al efecto de tratamientos en donde se emplea la distribución "f" la cual explica la regularidad estadfstica.de la - razón de dos estimadores de varianzas poblacionales.

Esta distribución depende de dos parámetros denominados- grados de libertad del numerador y del denominador en donde - se determina la regularidad estadfstica de la variable aleato- ria, por lo que el modelo que permite probar el efecto de tra- tamientos es:

$$F_{\text{cal}} = \frac{S_{\text{Et}}^2}{S_{\text{Dt}}^2}$$

Donde:

$S_{\text{Et}}^2$  es la varianza entre tratamientos y

$S_{\text{Dt}}^2$  es la varianza dentro de tratamientos

Nota: Lo anterior permite establecer la siguiente regla de decisión.

Si  $F_{\text{cal}} > F_{\text{teor}}$ . Hay efecto al pasar de un tratamien- to a otro.

Si  $F_{\text{cal}} < F_{\text{teor}}$ . No hay efecto al pasar de un trata- miento a otro.

El modelo empírico empleado proviene del modelo lineal

$$y_{ij} = M + \alpha_i + \chi_i^2$$

donde:

$y_{ij}$  = Es el valor de la variable de respuesta de la  $j$ ésima unidad experimental del  $i$ ésimo tratamiento.

$M$  = Media de mayor grado de generalidad.

$\alpha_i$  = Efecto del  $i$ ésimo tratamiento en la variable de respuesta.

$\chi_i$  = Valor de la fuente de variación.

### VIII. ANTECEDENTES

Al momento de diseñar una formulación, es indispensable el conocimiento de la compatibilidad que tiene el principio activo con los diferentes excipientes que se ensayaron en la formulación (20). Por lo que al diseño se refiere, éste fue realizado con anterioridad al presente trabajo y consistió en determinar si el activo sufría alguna degradación con los -- excipientes empleados a condiciones de 60°C por 15 días, evaluando los resultados por cromatografía en capa fina, obteniendo los siguientes resultados: (30)

#### Compatibilidad del metronidazol con diferentes excipientes

<u>Excipiente</u>	<u>Resultado</u>
Avicel pH 101	Compatible
Lactosa	Compatible
Almidón de maíz	Compatible
Estearato de magnesio	Compatible
Goma arábiga	Compatible
Alginato de sodio	Compatible
Carboximetilcelulosa H.V.	Compatible
Talco	Compatible
Polivinilpirrolidona	Compatible
Polietilenglicol 4000	Compatible
Amigel	Compatible

## IX. PARTE EXPERIMENTAL

### A. FORMULACION

#### 1. Diluyente

##### 1.1 Cantidad de diluyente

Para la elección del diluyente se mantuvo fija la concentración y el tipo de: Aglutinante (5%), Desintegrante (10%) y lubricante (2%), excipiente cpb. 1 tableta

Cabe aclarar que el diluyente es una mezcla de dos excipientes, en este caso cuando se refiera al diluyente se debe entender que la diferencia para completar el 100% se da por el otro excipiente con el objeto de realizar el análisis estadístico.

##### 1.1.1. Matriz de tratamientos

###### Proporción de Diluyente (%)

0.0	11.0	16.5
$t_1$	$t_2$	$t_3$

##### 1.1.2. Formulación (%)

$t_1$	$t_2$	$t_3$
-------	-------	-------

## Proporción de Diluyente (%)

	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
Metronidazol	50.0	50.0	50.0
Diluyente	0.0	11.0	16.5
Excipiente cbp			
1 tableta	50.0	39.0	33.5

## 1.1.3. Resultados para la elección del diluyente

## Dureza (Kg)

t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>
7.5	8.25	6.0
8.0	6.50	5.5
7.75	6.50	5.50
8.00	7.75	5.75
8.25	7.50	6.25
7.00	7.00	6.00
7.50	7.00	6.50
7.50	6.50	6.00
7.75	7.00	5.75
6.75	7.00	5.50
7.50	7.00	5.50
7.00	7.50	6.50
7.75	7.00	5.50
7.50	7.00	5.50
7.57	7.75	5.75

## 1.1.4. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Conc. Diluyente	2	24.61677	12.3083	66.367**
Error	43	7.78924	0.1854	

\*\*Altamente significativa.

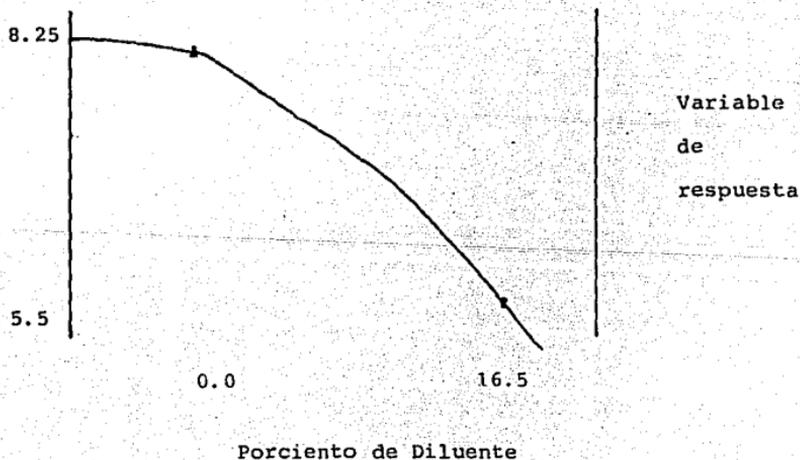
$$\text{modelo: } y = 7.555 - 8.105 \times 10^{-3} x + 9.110 \times 10^{-5} x^2$$

donde:

$y$  = Dureza

$x$  = Concentración de diluyente

$$r^2 = 0.7596$$



Es evidente el efecto altamente significativo del diluente en la dureza dentro de la formulación, reflejándose de manera decreciente, es decir, entre menor sea su cantidad la dureza de la tableta aumenta.

La relación dentro del rango de exploración es descrita empíricamente por un modelo cuadrático, siendo más notorio el efecto lineal.

#### 1.1.5. Resultados para la elección del diluente

Friabilidad (%)		
$t_1$	$t_2$	$t_3$
0.4920	0.5500	0.6460
0.5020	0.4610	0.6030

#### 1.1.6 Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de libertad	Grados de Cuadrados	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración del diluente	2	0.01548	0.00774	0.869
Error	3	0.02672	0.00890	

El análisis permite establecer que la cantidad de diluente no presenta efecto sobre la friabilidad, en el rango de -- cantidad y dureza.

## 1.1.7. Resultados para la elección del diluyente

Tiempo de desintegración (min)

$t_1$	$t_2$	$t_3$
1.4100	9.6500	7.8100
2.3100	8.7000	9.2100

## 1.1.8. Análisis de Resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración del diluyente	2	65.4492	32.72464	53.4643**
Error	3	1.8362	0.61208	

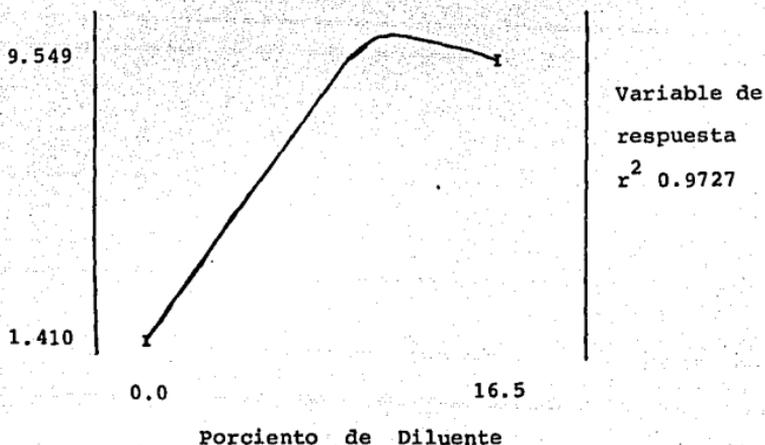
\*Altamente significativa

El análisis indica que el modelo cuadrático describe la relación entre el tiempo de desintegración y la cantidad de diluyente.

$$\text{Modelo: } y = 1.8600 + 0.2959 X - 2.2945 \times 10^{-3} X^2$$

donde: y = Dureza; X = Concentración del diluyente.

## Descripción gráfica del modelo empírico



## 1.2 Cantidad óptima de diluyente

Dados los resultados en el experimento anterior, resultó evidente la disminución de la proporción del diluyente; sin embargo no se eliminan ya que la desintegración de la tableta - se ve notablemente incrementada con el aumento en su proporción.

En este experimento se determinó la proporción óptima -- del diluyente empleado.

## 1.2.1. Matriz de tratamientos.

## Proporción de Diluyente (%)

9.0	30.0	31.5
$t_4$	$t_5$	$t_6$

## 1.2.2. Formulación (%)

	$t_4$	$t_5$	$t_6$
Metronidazol	50.0	50.0	50.0
Diluyente	9.0	30.0	31.5
Excipiente cbp			
1 tableta	41.0	20.0	18.5

## 1.2.3 Resultados para la elección del diluyente

Dureza (Kg)		
$t_4$	$t_5$	$t_6$
8.25	7.00	8.00
8.00	8.00	8.75
7.50	8.50	7.25
7.00	8.75	8.00
8.75	7.75	7.00
7.75	7.50	7.75
7.50	7.00	8.50
7.50	8.75	7.75
7.75	7.50	6.75
8.00	7.50	6.50
8.50	7.75	8.50
8.50	7.75	6.75
7.25	8.00	7.75
7.25	8.00	7.50
8.25	8.25	8.75

## 1.2.4. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración del diluyente	2	0.25275	0.12637	0.3400
Error	43	15.60834	0.37162	

El análisis indica que no tiene efecto sobre la dureza - la concentración del diluyente dentro de las proporciones utilizadas.

#### 1.2.5. Resultados para la elección del diluyente

Friabilidad (%)		
$t_4$	$t_5$	$t_6$
0.5050	0.5040	0.4690
0.3990	0.4210	0.4690

#### 1.2.6. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración del diluyente	2	0.0003	0.00014	0.0487
Error	3	0.0090	0.00302	

El análisis indica que no existe efecto de la concentración del diluyente sobre la friabilidad de las tabletas.

## 1.2.7. Resultados para la elección del diluyente.

Tiempo de desintegración (min)		
$t_4$	$t_5$	$t_6$
9.50	10.00	6.75
8.75	8.50	6.50

## 1.2.8 Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración del diluyente	2	8.7708	4.3854	9.1521**
Error	3	1.4375	0.4791	

\*\* Altamente significativa.

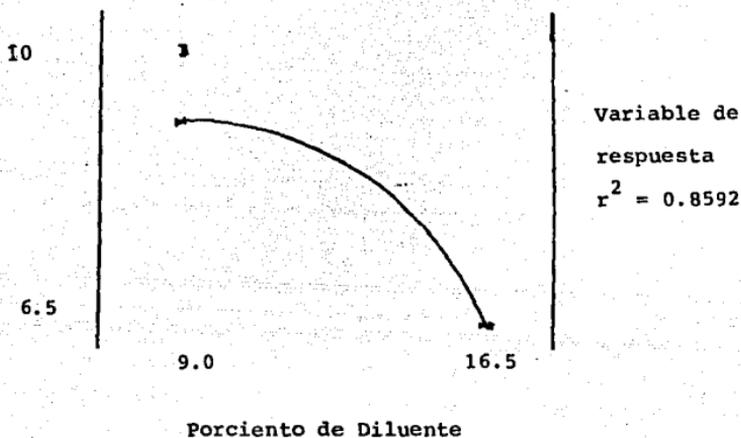
$$\text{Modelo: } y = 3.0061 + 0.8343X - 2.7580 \times 10^{-2} X^2$$

donde:

y = tiempo de desintegración;

X = Concentración del diluyente.

## Descripción gráfica del modelo



El análisis indica un efecto altamente significativo, - sin embargo peste no tiene trayectoria homogénea causada por una contaminación cuadrática; de esta manera se eligió la formulación  $t_5$  por tener las mejores propiedades desintegrantes.

## 2. Aglutinante

### 2.1 Tipo del aglutinante

Con la elección de la cantidad de diluyente adecuada, se procedió a elegir el tipo de aglutinante; se trabajó con tres tipos de aglutinantes a una concentración fija del 6.0%.

#### 2.1.1. Matriz de tratamientos

Tipo de aglutinante		
Aglutinante <sub>1</sub>	Aglutinante <sub>2</sub>	Aglutinante <sub>3</sub>
t <sub>7</sub>	t <sub>8</sub>	t <sub>9</sub>

#### 2.1.2. Formulación (%)

	t <sub>7</sub>	t <sub>8</sub>	t <sub>9</sub>
Metronidazol	50.0,	50.0	50.0
Aglutinante <sub>1</sub>	6.0	-	-
Aglutinante <sub>2</sub>	-	6.0	-
Aglutinante <sub>3</sub>	-	-	6.0
Excipiente cbp			
1 tableta	44.0	44.0	44.0

## 2.1.3. Resultados para la elección del tipo de aglutinante

Dureza (Kg)

$t_7$	$t_8$	$t_9$
4.00	4.50	8.00
4.25	4.25	7.50
4.50	4.25	6.75
4.50	4.75	6.00
5.00	4.50	6.75
4.75	4.50	7.50
4.25	4.50	7.00
4.25	4.50	8.00
4.25	4.00	8.00
4.75	4.75	7.00
4.50	4.50	8.50
5.00	4.50	8.00
4.75	4.00	7.00
4.25	4.50	7.00
5.00	4.75	8.00

## 2.1.4. Análisis de resultados

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Tipo de Aglutinante	2	81.761	81.761	295.48**
Error	42	11.621	0.2767	

\*\*Altamente significativa.

Como se puede observar la tableta obtenida con el aglutinante No. 3 presentan valores de dureza superiores a cualquiera de los dos restantes, dicho efecto se comprueba al efectuar el análisis de la varianza. Del pozo, A. muestra el efecto que brinda el aglutinante sobre la dureza, de manera que cuando el nivel de aglutinación es alto, la dureza se incrementa paralelamente (21). Por lo que se espera que el aglutinante No. 3 posea mejores propiedades de aglutinación.

#### 2.1.5. Resultados para la elección del tipo de aglutinante.

Friabilidad (%)		
$t_7$	$t_8$	$t_9$
Se rompen las	1.917	0.3867
tabletas	1.848	0.3863

#### 2.1.6. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Tipo de aglutinante	1	2.2380	2.23802	1.877.14**
Error	3	0.00238	0.00119	

\*\* Altamente significativa.

Chowhan y colaboradores (22) mencionan el efecto del - - aglutinante sobre la friabilidad, siendo ésta de manera inversa al efecto aglutinante; es decir, cuanto mayor es la aglutinación la friabilidad es menor. En este experimento se observa una mejor aglutinación en la formulación  $t_9$ , dado que es menor la friabilidad.

#### 2.1.7. Resultados para la elección del tipo de aglutinante

Tiempo de desintegración (min)		
$t_7$	$t_8$	$t_9$
1.44	2.33	25.40
1.31	2.34	20.33

#### 2.1.8. Análisis de resultados

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Tipo de Aglutinante	1	589.4817	589.4817	137.72**
Error	3	12.8609	4.28	

\*\* Altamente significativa

El tipo de aglutinante afecta el tiempo de desintegración y se presenta el valor más elevado en la formulación  $t_9$ ,

debido a que éste aglutina mejor y Chowhan (22) refiere con respecto a este efecto que al haber adecuada aglutinación la desintegración se incrementa en la misma medida.

## 2.2 Concentración del aglutinante

Elegido el aglutinante No. 3, se procedió a elegir la concentración de éste con el objeto optimizar la cantidad de éste en la formulación.

### 2.2.1 Matriz de tratamientos

Cantidad de aglutinante (%)		
2.5	5.0	7.0
$t_{10}$	$t_{11}$	$t_{12}$

### 2.2.2 Formulación (%)

	$t_{10}$	$t_{11}$	$t_{12}$
Metronidazol	50.0	50.0	50.0
Agglutinante	2.5	5.0	7.0
Excipiente cbp			
1 tableta	47.5	45.0	43.0

### 2.2.3 Resultados para la elección de la cantidad de aglutinante.

Dureza (Kg)		
$t_{10}$	$t_{11}$	$t_{12}$
4.5	6.00	5.75
4.75	6.00	5.25
4.50	7.00	5.50
4.25	6.50	4.50
4.50	5.00	5.50
4.50	6.50	5.50
4.25	6.50	5.75
4.25	5.00	5.50
4.50	7.00	5.50
4.25	7.00	6.00
5.00	6.50	5.75
4.50	6.50	6.00
4.00	6.50	4.75
4.50	7.00	5.25
4.50	6.50	5.00

### 2.2.4. Análisis de resultados

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Cantidad de Aglutinante	2	16.7791	8.3890	33.250 **
Error	42	6.8125	0.2583	

\*\* Altamente significativa

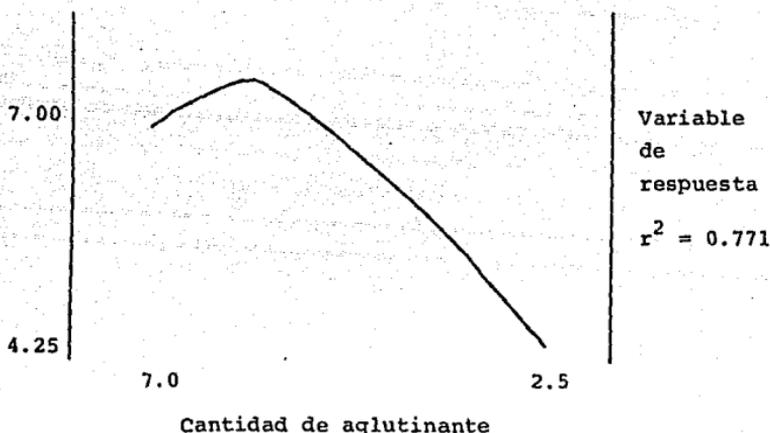
$$\text{Modelo } Y = 1.3042 + 2.3475X - 0.2717 X^2$$

donde:

Y = Dureza;

X = Concentración del aglutinante.

Descripción gráfica del modelo



La relación entre la dureza y la cantidad de aglutinante es altamente significativa y ésta se manifiesta de manera cuadrática deslizándose pronunciadamente hacia las concentraciones bajas. Sánchez y colaboradores (23) mencionan el efecto cuadrático del aglutinante sobre la dureza de las tabletas, - de manera que entre mayor aglutinación existe, la dureza aumenta paralelamente.

2.2.4. Resultados para la elección de la cantidad de aglutinante.

Friabilidad (%)		
$t_{10}$	$t_{11}$	$t_{12}$
Se rompen	0.6780	1.6747
las tabletas	0.4570	1.8647

2.2.5. Análisis de resultados

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Cantidad de Aglutinante	1	8.8611	4.4305	2.599*
Error	2	5.1124	1.7041	

El análisis indica un efecto significativo al aumentar - la concentración del aglutinante presentándose de manera inversa al efecto encontrado en la dureza.

### 2.2.6. Resultados para la elección de la concentración del aglutinante

Tiempo de desintegración (min)		
$t_{10}$	$t_{11}$	$t_{12}$
4.55	8.31	11.31
4.34	7.50	12.31

### 2.2.7. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Cantidad de Aglutinante	2	56.0549	28.027	75.986**
Error	3	1.1065	0.3685	

\*\*Altamente significativa.

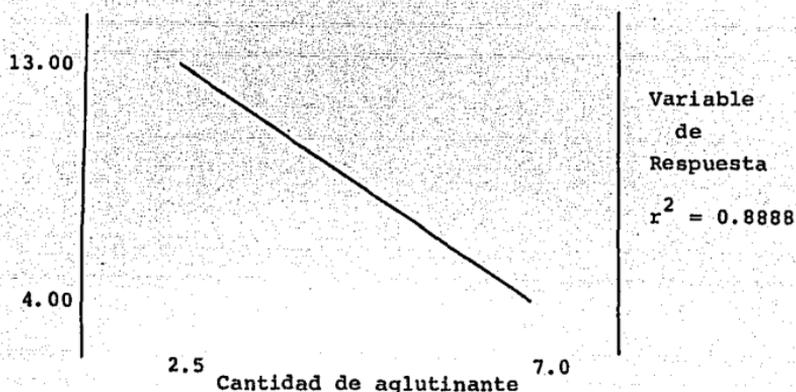
$$\text{Modelo: } Y = 15.6061 - 1.4047X + 2.7113 \times 10^{-2}X^2$$

donde:

Y = Tiempo de Desintegración;

X = Cantidad de Aglutinante.

## Descripción gráfica del modelo



El análisis indica una regresión altamente significativa, observándose que al disminuir la concentración del aglutinante aumenta el tiempo de desintegración tal y como lo mostró Shubair (24).

$$\text{Modelo: } Y = 8.7417 - 0.4500x_1 - 0.0750x_2 - 0.6333x_1x_2$$

Donde:

Y = Dureza;

$X_1$  = Concentración del lubricante;

$X_2$  = Concentración del desintegrante.

### 3. Lubricante y Desintegrante

Con los resultados obtenidos anteriormente, y elegido el aglutinante al 5.0% se procedió a elegir la concentración del lubricante y desintegrante.

#### 3.1. Matriz de tratamientos

	Concentración del lubricante (%)	
	4.5	5.0
Concentración del	$t_{13}$	$t_{14}$
Desintegrante (%)	$t_{15}$	$t_{16}$

#### 3.2 Formulación (%)

	$t_{13}$	$t_{14}$	$t_{15}$	$t_{16}$
Metronidazol	50.0	50.0	50.0	50.0
Desintegrante	5.0	5.0	7.0	7.0
Lubricante	4.5	5.0	4.5	5.0
Excipiente cbp				
1 tableta	40.5	40.0	38.5	38.0

### 3.3 Resultados para la elección de la concentración del desintegrante y lubricante

Dureza (Kg)			
$t_{13}$	$t_{14}$	$t_{15}$	$t_{16}$
8.50	7.50	10.75	6.75
8.25	9.50	10.50	8.25
7.75	9.50	8.25	8.25
8.50	8.25	10.50	7.75
8.00	9.75	9.00	8.00
9.50	8.25	9.75	9.00
9.25	9.75	9.75	8.00
8.50	8.75	11.00	8.00
9.50	9.00	9.50	7.50
9.00	9.50	9.00	7.25
8.75	9.50	9.00	7.00
9.00	9.00	10.50	7.00
8.75	8.75	9.50	8.00
7.75	10.00	9.75	6.75
8.50	8.50	9.50	7.75

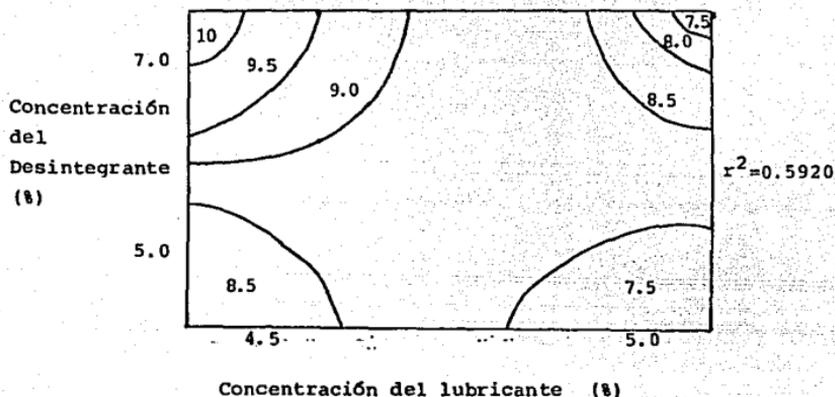
### 3,4 Análisis de Resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración lubricante	1	12.1500	12.1500	27.01**
Concentración desintegrante	1	0.3370	0.3370	0.75
Interacción	1	24.0670	24.0670	53.50**
Error	56	25.1915	0.4498	

\*\* Altamente significativa.

Descripción gráfica del modelo empírico



El análisis indica un efecto combinado de la concentración tanto del lubricante como del desintegrante, es decir, un mismo cambio en la dureza de las tabletas manteniendo fija la concentración del lubricante, la magnitud en el cambio de concentración del desintegrante no es la misma, posiblemente debido al efecto del desintegrante generando indirectamente más lubricación del polvo.

### 3.5 Resultados para la elección de la concentración del desintegrante y lubricante

Friabilidad (%)			
$t_{13}$	$t_{14}$	$t_{15}$	$t_{16}$
0.3748	0.3369	0.3124	0.6495
0.3651	0.3679	0.2920	0.6569

### 3.6 Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración lubricante	1	0.0555	0.0555	289.94**
Concentración desintegrante	1	0.0271	0.0271	141.55**
Interacción	1	0.0678	0.0678	354.24*
Error	4	0.0007	0.0001	

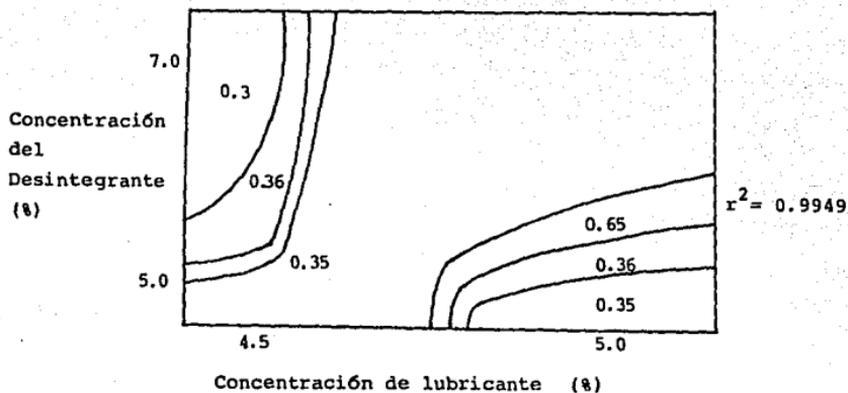
\*Altamente significativa.

$$\text{modelo } Y = 0.41939 + 8.33125 \times 10^{-2} X_1 + 5.82125 \times 10^{-2} X_2 + 9.20875 \times 10^{-2} X_1 X_2$$

Donde:

- Y = Friabilidad;
- $X_1$  = Concentración de lubricante;
- $X_2$  = Concentración de desintegrante

## Descripción gráfica del modelo empírico



El análisis indica un efecto de la combinación concentración de lubricante-concentración de desintegrante y para disminuir la friabilidad de la tableta la gráfica indica modificar conjuntamente ambas concentraciones al 4.5 y 7.0% -- respectivamente.

### 3.7 Resultados para la elección de la concentración del Desintegrante y lubricante.

Tiempo de Desintegración (min)			
$t_{13}$	$t_{14}$	$t_{15}$	$t_{16}$
1.50	3.75	5.36	2.16
1.25	2.96	4.86	2.36

### 3.8 Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Punto de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Concentración desintegrante	1	3.5112	3.51125	28.988**
Concentración lubricante	1	0.3698	0.3698	3.053**
Interacción	1	11.6162	11.6162	95.901**
Error	4	0.4845	0.1211	

\*\*Altamente Significante

$$\text{modelo: } Y = 3.02765 - 0.215X_1 + 0.6625X_2 - 1.205X_1X_2$$

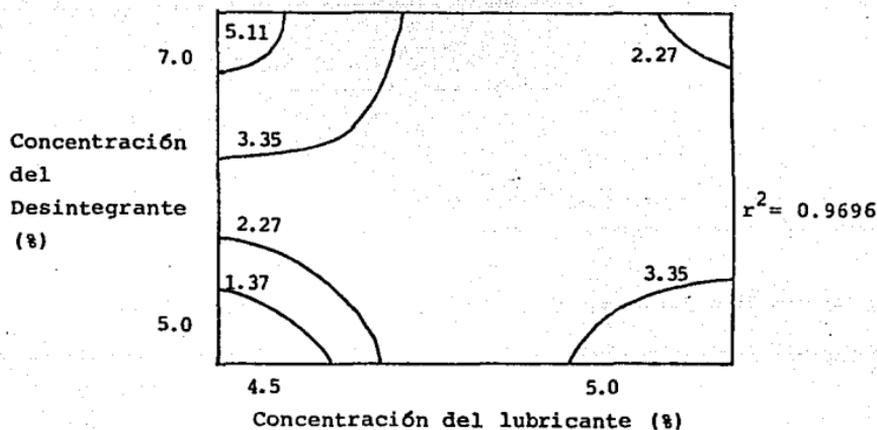
donde:

$Y$  = tiempo de desintegración;

$X_1$  = Concentración de lubricante;

$X_2$  = Concentración de desintegrante.

Descripción gráfica del modelo



El Análisis indica un efecto debido a la combinación de ambos factores, y para disminuir el tiempo de desintegración, la gráfica indica disminuir la concentración tanto del lubricante como del desintegrante.

#### 4. Antiadherente

##### 4.1 Tipo de antiadherente

En el desarrollo de la formulación se tuvieron problemas de adherencia del granulado a los punzones, por lo que fue necesario utilizar un antiadherente, fijando en primera instancia la concentración fija al 0.5%.

##### 4.1.1. Matriz de tratamientos:

Tipo de antiadherente	
Antiadherente 1	Antiadherente 2
$t_{17}$	$t_{18}$

##### 4.1.2. Formulación (%)

	$t_{17}$	$t_{18}$
Metronidazol	50.0	50.0
Antiadherente <sub>1</sub>	0.5	-
Antiadherente <sub>2</sub>	-	0.5
Excipiente cbp		
1 tableta	44.5	44.5

## 4.1.3. Resultados para la elección del tipo de antiadherente

Dureza (Kg)	
$t_{17}$	$t_{18}$
6.0	5.5
5.5	4.5
6.0	5.5
7.0	5.0
7.5	5.0
5.5	5.0
7.0	5.0
5.5	4.0
6.5	5.0
7.0	4.5
5.5	4.5
6.5	5.0
8.5	5.0
6.5	4.5
6.0	5.5

## 4.1.4. Análisis de resultados

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Tipo de antiadherente	1	17.6333	17.6333	37.88**
Error	28	21.940	7.3156	

\*\* Altamente significativa.

El análisis indica un efecto significativo del tipo de antiadherente, de manera que es más alta la dureza en el antiadherente<sub>1</sub>.

## 4.1.3. Resultados para la elección del tipo de antiadherente

Friabilidad (%)	
$t_{17}$	$t_{18}$
1.14	1.19
1.17	1.08

## 4.1.3. Análisis de resultados

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Tipo de antiadherente	1	$4.0 \times 10^{-4}$	$4.0 \times 10^{-4}$	0.12
Error	2	$6.5 \times 10^{-3}$	$3.25 \times 10^{-3}$	

El análisis indica que los antiadherentes brindan la misma friabilidad.

## 4.1.4. Resultados para la elección del tipo de antiadherente

Tiempo de desintegración (min)	
$t_{17}$	$t_{18}$
13.10	15.13
12.09	16.11

## 4.1.5. Análisis de resultados

Tabla de análisis de las varianza

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Tipo de anti-adherente	1	9.15063	9.15063	18.481*
Error	2	0.99025	0.49513	

\* Efecto significativo.

El análisis indica un efecto en el tiempo de desintegración del tipo de antiadherente.

## 4.1.6. Resultados para la elección del tipo de antiadherente.

## Adherencia a los punzones

$t_{17}$	$t_{18}$
Si	No

## 4.1.7. Análisis de resultados

El principal efecto que se tenía por evaluar, era la adherencia del polvo a los punzones. Este problema se solucionó con el antiadherente número dos, el cual denota mejor deformación (plástica) de los granulados permitiendo un mejor juego mecánico de las piezas metálicas (punzones-matrices).

Bossert (25) muestra en su artículo el efecto del antiadherente sobre el granulado, en donde el comprimido muestra tendencia a fluir dentro de los defectos que tienen las partes metálicas, por donde fluye o tiene contacto el polvo granulado.

Cabe mencionar que el antiadherente número dos da mejor dureza y mayor tiempo de desintegración que el otro antiadherente, por lo que se investigó el efecto de la concentración con el objeto de disminuir el tiempo de desintegración y evaluar su disolución.

#### 4.2. Cantidad de antiadherente

Una vez elegido el tipo de antiadherente, se determinó la concentración óptima de éste.

##### 4.2.1. Matriz de tratamientos

###### Concentración de antiadherente (%)

0.1	0.5
$t_{19}$	$t_{20}$

##### 4.2.2. Formulación (%)

	$t_{19}$	$t_{20}$
Metronidazol	50.0	50.0
Antiadherente <sub>2</sub>	0.1	0.5
Excipiente cbp		
1 tableta	49.9	49.5

4.2.3. Resultados para la elección de la cantidad del anti-adherente.

Dureza (Kg)	
$t_{19}$	$t_{20}$
4.5	8.0
4.5	7.5
4.0	7.0
4.0	7.5
4.0	7.5
4.0	6.5
4.0	8.0
4.5	8.5
4.0	7.0
4.5	6.5
4.0	9.0
4.0	8.0
3.5	8.0
3.0	7.0
4.5	7.5

4.2.4. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Cantidad de anti-adherente	1	91.875	91.875	274.64**
Error	28	9.3666	0.33452	

\*\*Altamente significativa.

El análisis indica un efecto de la cantidad del antiadherente; este efecto es ocasionado posiblemente por la mejor -- distribución entre las partículas en el momento de la compresión; es decir el efecto es un reflejo de la antiadherencia, ya que al ser mayor la concentración de éste es mejor la compresión, como lo menciona Ritter (26).

#### 4.2.5 Resultados para la elección de la cantidad del antiadherente

##### Friabilidad (%)

$t_{19}$	$t_{20}$
1.11	0.34
1.21	0.30

#### 4.2.6. Análisis de Resultados

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Cantidad de antiadherente	1	0.6972	0.6972	255.86**
Error	2	$5.45 \times 10^{-3}$	$2.72 \times 10^{-3}$	

\*\* Altamente significativa.

El análisis indica un efecto de la cantidad del antiadherente; observándose de manera inversamente proporcional a la-

dureza obtenida en este experimento, lo cual concuerda con los resultados obtenidos por Del Pozo (21) en referencia a la relación dureza friabilidad.

#### 4.2.7. Resultados para la elección de la cantidad del antiadherente

Tiempo de desintegración (min)	
$t_{19}$	$t_{20}$
14.12	18.54
12.58	18.01

#### 4.2.8. Análisis

El efecto sobre el tiempo de desintegración es significativo y esto obedece a la relación inversa que se presenta con respecto a la dureza obtenida.

#### 4.2.9. Resultados para la elección de la cantidad del antiadherente

Disolución (%)	
$t_{19}$	$t_{20}$
101.09	90.38
100.29	100.00
99.07	91.36
100.36	97.06
99.90	94.91
101.28	102.42

## 4.2.10. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Cantidad de anti-adherente	1	55.7542	55.75420	4.81*
Error	10	115.9023	11.59023	

## \*Efecto significativa

El análisis indica un efecto significativo para el cambio de la cantidad de antiadherente y por los resultados obtenidos en todos los parámetros analizados parece indicar que la mejor formulación es la formulación  $t_{19}$ , dado que cumple perfectamente con la prueba de disolución.

## B. DESARROLLO ANALITICO

### 1. Validación del método de cuantificación del metronidazol en producto terminado.

#### 1.1 Linealidad del sistema

Se preparó una curva de calibración a partir de una solución concentrada de metronidazol, efectuando por triplicado diluciones para obtener el 60%, 80%, 100% y 120%, con respecto al contenido teórico por tableta.

#### 1.2. Exactitud del método:

Aplicando el método se efectuaron diez determinaciones independientes de recobro al 100% del contenido teórico de metronidazol por tableta.

#### 1.3. Linealidad del método

Aplicando el método se efectuaron por triplicado de manera independiente el recobro al 20%, 60%, 100% y 120% de contenido teórico de metronidazol por tableta.

#### 1.4. Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad de la muestra por triplicado de manera independiente, de un recobro al 100%, hasta antes de efectuar la lectura de absorbancia, sometiendo la muestra

a condiciones de obscuridad, refrigeración y radiaciones de luz blanca, a las 6, 12 y 24 horas.

### 1.5 Precisión del método

1.5.1 Repetibilidad: calculada a partir de los resultados de exactitud y linealidad del método.

1.5.2 Reproducibilidad: Se evaluó con la información de la exactitud y linealidad del método.

1.1.1. Resultados para la validación del método de cuantificación de metronidazol en producto terminado.

#### Linealidad del sistema

Concentración	Porcentaje adicionado	Absorbancia
1.68 mg%	120	0.632, 0.637, 0.632
1.40 mg%	100	0.525, 0.523, 0.522
1.12 mg%	80	0.421, 0.421, 0.425
0.84 mg%	60	0.314, 0.319, 0.317

1.1.2. Análisis de resultados

#### Análisis de regresión

modelo  $Y + m x + b$

donde:

Y = Concentración del metronidazol en mg%;

x = Absorbancia;

m = pendiente;

b = Ordenada al origen.

$$m = 0.37572; \quad b = 0.0006; \quad r^2 = 0.99946;$$

$$S_{y/x} = 3.0066 \times 10^{-3}; \quad \frac{m}{S_{y/x}} = 124.9592$$

IC<sub>95%</sub> para m (-0.36854, 0.38189)

IC<sub>95%</sub> para b (-0.00742, 0.00862)

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Regresión	1	0.16601	0.16601	1836.4**
Error	10	9.04x10 <sup>-5</sup>	9.04x10 <sup>-6</sup>	

El análisis indica un sistema lineal.

1.2.1. Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en producto terminado.

Exactitud del método	
Determinación	Porcentaje recuperado
1	100.28
2	99.72
3	100.66
4	100.09
5	100.85
6	100.66
7	99.61
8	99.53
9	101.23
10	99.91

#### Análisis de resultados

$$\bar{X} = 100.28$$

$$s = 0.5478$$

$$\frac{s}{\sqrt{10}} = 0.1733$$

$$C.V. = 0.5464$$

$$t = 1.64 \text{ (prueba "t" de student)}$$

$$IC_{95\%} \text{ para } \bar{X} \text{ (99.89 a 100.67)}$$

$$\text{Criterio } t_{cal} < t_{tab}$$

El análisis indica un método exacto.

1.3.1. Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en producto terminado

Linealidad del método

Porcentaje adicionado	Porcentaje recuperado	Porcentaje de recobro
20	20.45; 21.02; 20.08	102.27; 105.11; 100.38
60	60.61; 60.61; 59.85	101.01; 101.01; 99.75
100	100.19; 99.43; 99.81	100.19; 99.43; 99.81
120	119.89; 119.32; 119.89	99.91; 99.43; 99.61

1.3.2. Análisis de resultados

1.3.2.1 Porcentaje adicionado y porcentaje recuperado

Análisis de regresión

modelo  $Y = m x + b$

donde:

$Y$  = Porcentaje recuperado de metronidazol por tableta

$x$  = Porcentaje adicionado de metronidazol por tableta

$m$  = Pendiente

$b$  = Ordenada al origen

$$m = 0.99118$$

$$b = 0.75706$$

$$r^2 = 0.99992$$

$$S_{y/x} = 0.37599$$

$$\frac{m}{S_{y/x}} = 2.63619$$

IC<sub>95%</sub> para m (0.9849 a 0.9975)

IC<sub>95%</sub> para b (0.2265 a 1.2876)

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Regresión	1	17389.27	17389.27	123005.47**
Error	10	1.4137	0.14137	

### 1.3.1.2. Porcentaje de recobro

$$\bar{x} = 100.68$$

$$s = 1.16134$$

$$\frac{s}{\sqrt{2}} = 0.4657$$

$$C.V. = 1.6024$$

$$t_{cal} = 1.46 \text{ (prueba "t" de student)}$$

IC<sub>95%</sub> para  $\bar{x}$  (99.66 a 101.71)

Criterio  $t_{cal} < t_{tab}$

El análisis indica un método lineal.

1.4.1. Resultados para la validación del método de cuantificación de metronidazol en producto terminado

Estabilidad de la muestra

tiempo (hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Refrigeración
6	101.83	101.64	101.08
	101.83	103.13	100.53
	101.83	101.64	100.16
12	108.70	103.29	100.88
	103.50	103.11	102.37
	102.20	102.92	100.33
24	107.27	104.29	100.54
	108.03	105.59	100.73
	108.03	105.03	100.35

INICIAL: 100.00

1.4.2. Análisis de resultados

Prueba "t" de Dunnet

Tiempo (hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Refrigeración
6	1.24	1.45	0.40
12	3.26	2.11	0.81
24	5.29**	3.38*	0.37

El análisis indica que las muestras son láviles a la luz por lo que se deben cuantificar antes de 12 hrs.

1.5.1.1. Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en producto terminado.

Precisión del método

Repetibilidad

Exactitud  $\pm$  1.24%

Linealidad del método  $\pm$  3.55%

Reproducibilidad

DIA

<u>1</u>	<u>2</u>
99.72	100.19
99.53	99.43
99.91	99.81

1.5.1.2. Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

<u>Fuente de variación</u>	<u>Grados de libertad</u>	<u>Suma de Cuadrados</u>	<u>Media de Cuadrados</u>	<u>F cal</u>
Interdia	1	0.01215	0.01215	0.13
Intradia	4	0.36100	0.0925	

Precisión =  $\pm$  0.70%

El análisis indica un método preciso.

## 2. Validación del método de cuantificación del metronidazol en muestra de disolución.

### 2.1 Linealidad del sistema

Se preparó una curva de calibración a partir de una solución concentrada de metronidazol, efectuando por triplicado diluciones para obtener el 60%, 80%, 100% y 120%; con respecto al contenido teórico de metronidazol por tableta.

### 2.2 Exactitud del método

Aplicando el método se efectuaron seis determinaciones independientes de recobro al 100% de contenido teórico de metrnidazol por tableta.

### 2.3 Linealidad del método

Aplicando el método se efectuaron por triplicado de manera independiente el recobro a aproximadamente 60%, 80%, --100% y 120% del contenido de metronidazol por tableta.

### 2.4 Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad de la muestra de un recobro al 100% antes de efectuar la lectura de absorbancia por duplicado de manera independiente; sometiendo la muestra a condiciones de obscuridad, refrigeración y radiaciones de luz -

blanca; a las 12, 24 y 72 horas.

## 2.5 Precisión del método

2.5.1 La repetibilidad se puede obtener a partir de los resultados de exactitud y linealidad del método.

2.5.2. La reproducibilidad se evaluó con la información de la exactitud y linealidad del método.

### 2.1.1. Resultados para la validación del método de cuantificación de metronidazol en disolución.

#### Linealidad del sistema

Concentración	Porcentaje adicionado	Absorbancia
0.834 mg%	60	0.321;0.318;0.324
1.112 mg%	80	0.433;0.430;0.430
1.390 mg%	100	0.533;0.530;0.534
1.668 mg%	120	0.641;0.639;0.636

### 2.1.2 Análisis de resultados

$$\text{modelo } Y = m x + b$$

donde:

Y = Concentración del metronidazol en mg % ;

x = Absorbancia;

m = Pendiente;

b = Ordenada al origen.

$$m = 0.37926; \quad b = 0.0063; \quad r^2 = 0.9995; \quad s_{y/x} = 2.888 \times 10^{-3};$$

$$\frac{m}{s_{y/x}} = 131.2995$$

IC<sub>95%</sub> para m (0.37329 a 0.38523);

IC<sub>95%</sub> para b (-0.014 a 0.014)

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Regresión	1	2.94019	2.94019	35240**
Error	10	8.343x10 <sup>-5</sup>	8.3433x10 <sup>-6</sup>	

\*Altamente significativa

El análisis indica un sistema lineal.

2.2.1 Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en disolución.

Exactitud el método	
Determinación	Porcentaje recuperado
1	97.62
2	97.30
3	100.38
4	100.37
5	99.65
6	99.46

2.2.2 Análisis de Resultados

$$\bar{x} = 99.10$$

$$s = 1.3147$$

$$\frac{s}{\sqrt{6}} = 0.5367$$

$$C.V. = 1.3267$$

$$t_{cal} = 1.68 \text{ (prueba "t" de Student)}$$

$$IC_{95\%} \text{ para } \bar{x} \text{ (97.71 a 100.48)}$$

Criterio

$$t_{cal} < t_{tab}$$

El análisis indica un método exacto.

### 2.3.1 Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en disolución

Linealidad del método		
Porcentaje adicionado	Porcentaje recuperado	Porcentaje de recobro
60.072	59.815; 58.704; 59.444	99.572; 97.723; 98.955
80.216	79.074; 79.444; 79.630	98.576; 99.269; 99.038
100.00	100.185; 99.259; 99.630	100.185; 99.259; 99.630
119.784	118.148; 119.074; 119.444	98.634; 99.407; 99.716

### 2.3.2 Análisis de resultados

#### 2.3.2.1 Por ciento adicionado y por ciento recuperado

##### Análisis de regresión

$$\text{modelo } Y = m x + b$$

donde:  $Y$  = Porcentaje recuperado de metronidazol por tableta

$x$  = Porcentaje adicionado de metronidazol por tableta

$m$  = Pendiente

$b$  = Ordenada al origen

$$m = 1.00047$$

$$b = 0.73922$$

$$r^2 = 0.99954$$

$$S_{y/x} = 0.5253$$

$$\frac{m}{S_{y/x}} = 1.90457$$

IC<sub>95%</sub> para m (0.98528 a 1.01566)

IC<sub>95%</sub> para b (-0.10699 a -1.37145)

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Regresión	1	5941.05	5941.05	21530**
Error de regresión	10	2.75941	0.27594	

\*\*Altamente significativo

#### 2.3.2.2. Porcentaje de recobro

$$\bar{x} = 199.16$$

$$s = 0.6447$$

$$\frac{s}{\sqrt{12}} = 0.1861$$

$$C.V. = 0.6502$$

$$t_{cal} = -4.49** \text{ (prueba "t" de Student)}$$

Criterio

$$t_{cal} < t_{tab}$$

El análisis indica un método lineal.

2.4.1. Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en disolución.

Estabilidad de la muestra

Tiempo (Hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Refrigeración
12	95.54	95.91	98.14
	95.18	98.70	98.15
24	100.37	99.81	99.07
	98.70	99.44	98.33
72	103.71	103.16	101.86
	102.78	102.59	102.78

INICIAL: 100.00

2.4.2. Análisis de resultados

Prueba "t" de Dunnett

Tiempo (Hrs)	Luz blanca	Oscuridad	Refrigeración
12	-5.37**	-3.12	-2.14
24	-0.538	-0.43	-1.51
72	3.760*	3.32**	2.69

El análisis indica que las muestras deben protegerse de la luz y cuantificarse durante las 12 horas después de su preparación si han estado expuestas a la luz o a las 24 horas si han estado en oscuridad; o hasta las 72 horas si han estado en refrigeración.

### 2.5.1.1. Resultados para la validación del método de disolución.

#### Precisión del método

##### Repetibilidad

Exactitud	± 3.38
Linealidad del método	± 1.42

##### Reproducibilidad

#### DÍA

<u>1</u>	<u>2</u>
97.30	100.18
100.18	99.29
99.65	99.63

### 2.5.1.2 Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Interdía	1	0.64682	0.64682	0.51
Intradía	4	5.10266	1.27568	

Precisión ± 2.76%

El análisis indica un método preciso.

3. Validación del método de cuantificación de metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

### 3.1. Linealidad del sistema

Se preparó una curva de calibración a partir de una solución concentrada de metronidazol, efectuando por triplicado diluciones para obtener el 60%, 80%, 100%, y 120%, con respecto al contenido teórico de metronidazol por tableta.

### 3.2. Exactitud del método

Aplicando el método se efectuaron diez determinaciones independientes de recobro al 100% del contenido de metronidazol por tableta.

### 3.3 Linealidad del método.

Aplicando el método se efectuaron por triplicado de manera independiente el recobro al 20%, 60%, 100% y 120% del contenido de metronidazol por tableta.

### 3.4 Estabilidad de la muestra

Se determinó la estabilidad de la muestra de un recobro al 100%, hasta antes de efectuar la lectura de absorbancia por triplicado de manera independiente; sometiendo la muestra a condiciones de obscuridad, refrigeración, radiación de luz blanca, a las 6, 12 y 24 horas.

### 3.5 Precisión del método

3.5.1 La repetibilidad se puede evaluar a partir de los resultados y linealidad del método.

La reproducibilidad se evaluó con la información de la exactitud y linealidad del método.

### 3.6 Especificidad del método

Se logró degradar completamente el metronidazol adicionado al placebo; bajo condiciones drásticas (solución 0.1 N de ácido clorhídrico durante 110 horas a 107°C y solución 0.1N de Hidróxido de sodio bajo las mismas condiciones), comprobando la degradación mediante comatografía en capa fina (28). Los productos de degradación presentan una interferencia de tipo aditiva, la cual requiere de una corrección para la cuantificación de las muestras cuando se detecten productos de degradación.

#### 3.6.1 Interferencia de hidrólisis ácida

Se determinó la influencia de los productos de degradación adicionando su equivalente a diez determinaciones independientes de recobro al 80% del contenido de metronidazol por tableta; aplicando el método.

#### 3.6.2. Interferencia de hidrólisis alcalina

Aplicando el método se determinó la influencia de los productos de degradación adicionando su equivalente a diez de

terminaciones independientes de recobro al 100% del contenido de metronidazol por tableta.

3.1.1 Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

Linealidad del sistema		
Concentración	Porcentaje Adicionado	Absorbancia
1.2 mg%	120	0.626;0.629;0.629
1.0 mg%	100	0.521;0.519;0.519
0.8 mg%	80	0.419;0.418;0.419
0.6 mg%	60	0.313;0.316;0.313

### 3.1.2 Análisis de resultados

#### Análisis de regresión

Modelo  $Y = m x + b$

Donde: X= Concentración de metronidazol en mg%;

Y= Absorbancia;

m= Pendiente ; b= Ordenada al origen

$m = 0.5215$  ;  $b = 0.00073$  ;  $r^2 = 0.99973$  ;  $S_{y/x} = 2,08726 \times 10^{-3}$ ;

$$\frac{m}{S_{y/x}} = 249.8486$$

IC<sub>95%</sub> para m (0.5155 a 0.5275) ; IC<sub>95%</sub> para b (-0.00483 a 0.00630 )

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Regresión	1	0.16318	0.16318	37455.2**
Error	10	$4.356 \times 10^{-5}$	$4.3566 \times 10^{-6}$	

\*\* Altamente significativa.

El análisis indica un sistema lineal.

3.2.1 Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

#### Exactitud del Método

<u>Determinación</u>	<u>Porcentaje Recuperado</u>
1	101.18
2	99.80
3	99.80
4	99.80
5	101.18
6	100.79
7	100.39
8	100.98
9	100.98
10	100.59

#### 3.2.2 Análisis de resultados

$$\bar{X} = 100.47$$

$$s = 0.7189$$

$$\underline{s} = 0.2273$$

10

$$IC_{95\%} \text{ para } \bar{X} (99.96 \text{ a } 100.98)$$

$$C.V. = 0.7156$$

$$t_{cal} = 2.07 \text{ (prueba "t" de Student)}$$

Criterio ( $cal < t_{tab}$ )

El análisis indica un método exacto

3.3.1 Resultados para la validación del método de cuantificación de metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

#### Linealidad del Método

Porcentaje Adicionado	Porcentaje recuperado	Porcentaje de recobro
20	20.23;20.23;20.04	101.16;101.16;100.20
60	61.27;59.54;60.89	102.12; 99.23;101.45
100	100.00;100.19;100.00	100.00;100.19;100.83
120	119.65;119.85;120.04	99.71; 99.87;100.83

#### 3.3.2. Análisis de resultados

##### 3.3.2.1 Porcentaje adicionado y por ciento de recobro

$$\text{Modelo } Y = m x + b$$

donde: Y= Porcentaje recuperado de metronidazol por tableta.

x= Porcentaje adicionado de metronidazol por tableta.

m= Pendiente

x= Ordenada al origen

$$m = 0.9961$$

$$b = 0.45299$$

$$r^2 = 0.99987$$

$$S_{y/x} = 0.48246$$

$$\frac{m}{S_{y/x}} = 2.0646$$

IC<sub>95%</sub> para m (0.988 al .0042)

IC<sub>95%</sub> para b (-0.2278 a 1.1338)

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Regresión	1	17562.37	17562.37	75449.5**
Error	10	2.3277	0.23277	

\*\* Altamente significativa

### 3.3.2.2. Porcentaje de recobro

$$\bar{X} = 100.43$$

$$s = 0.846$$

$$\frac{s}{\sqrt{12}} = 0.2442$$

$$C.V. = 08424$$

$$t_{cal} = 1.76 \text{ (prueba "t" de studente)}$$

IC<sub>95%</sub> para  $\bar{X}$  (98.89 a 100.96)

Criterio  $t_{cal} < t_{tab}$ .

El análisis indica un método lineal

3.4.1 Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

Estabilidad de la muestra

Tiempo (Hrs)	*Luz Blanca	Oscuridad	Refrigeración
6	92.20	99.04	97.52
	91.74	100.17	97.90
		99.23	98.10
12	91.62	99.23	98.27
	87.06	99.99	98.85
		100.55	98.31
24	81.47	101.65	98.27
	72.63	101.28	99.04
		101.47	98.23

INICIAL: 100%

\* Únicamente por duplicado

3.4.2 Análisis de resultados

Prueba "t" de Dunnett

Tiempo	Luz Blanca	Oscuridad	Refrigeración
6	-3.5*	-0.24	-1.00
12	-4.67*	-0.03	-0.71
24	-9.86**	-0.68	-0.68

El análisis indica que las muestras deben protegerse de la luz, si se quieren cuantificar hasta las 24 horas después de su preparación.

3.5.1.1 Resultados para la validación del método de cuantificación de metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

Precisión del Método

Repetibilidad

Exactitud	± 1.63
Linealidad del método	± 1.86

Reproductibilidad

DIA

<u>1</u>	<u>2</u>
99.80	100.00
100.98	100.19
100.79	100.00

3.5.1.2 Análisis de resultados

Tabla de análisis de la varianza

Fuente de Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F cal
Interdía	1	0.3174	0.3174	1.54
Intradía	4	0.82693	0.20673	

Precisión ± 1.23

El análisis indica un método preciso

3.6.1.1 Resultados para la validación del método de cuantificación del metronidazol en muestras de estabilidad acelerada.

---

Especificidad del método

---

Interferencia de hidrólisis ácida

---

Porcentaje de recobro adicionado de productos degradados al 80%

---

84.36  
83.37  
84.75  
84.36  
83.76  
84.16  
82.97  
83.76  
82.57  
83.96

Porcentaje de recobro = 80.59

Porcentaje de recobro de productos degradados= 3.56

---

Interferencia de hidrólisis alcalina

---

Porcentaje de recobro adicionado de productos de degradación al 100%

---

109.48  
110.25  
110.25  
110.44  
109.86  
108.51  
110.51

110.44

110.44

110.25

110.06

Porciento de recobro = 100.77

Porciento de recobro de productos de degradación= 9.671

### 3.6.1.2 Análisis de resultados

El experimento indica que en el caso de hidrólisis ácida la interferencia es del 3.56% y en la hidrólisis alcalina es - de 9.671%; por lo tanto en aquellos casos en donde se detecten productos de degradación se deberá corregir la valoración cuantificada por los valores respectivos según sea el producto degradado encontrado.

## 4. ESTABILIDAD ACELERADA

Se analizó la influencia de la temperatura, humedad y radiaciones en las propiedades de tres lotes del producto final. Para establecer la fecha de caducidad se utiliza el método de reacciones de referencia (27). (29).

Matriz experimental:

Tiempo de Muestreo	37°C	CONDICIONES			LUZ BLANCA	LUZ NEGRA
		45°C	37° C	H.R. 80%		
1 mes	(1) (4)	(1) (4)				
	(2) (5)	(2) (5)				
	(6)	(6)				
2 mes	(1) (4)	(1) (4)				
	(2) (5)	(2) (5)				
	(6)	(6)				
3 mes	(1) (4)	(1) (4)	(1) (4)	(1)	(1)	
	(2) (5)	(2) (5)	(2) (5)	(2)	(2)	
	(6)	(6)	(3) (6)			
	(7)	(7)	(7)			

Variable de respuesta:

- (1) Detección de productos de degradación
- (2) Valoración
- (3) Humedad
- (4) Friabilidad
- (5) Tiempo de desintegración
- (6) Dureza
- (7) Disolución

## 4.1 Resultados para estabilidad acelerada

LOTE 1

VALORACION (%)

TIEMPO	37°C	45°C	37°C HR 80%	LUZ NEGRA	LUZ BLANCA
1 mes	95.06	98.06			
	96.05	98.25			
	96.66	96.36			
2 mes	96.65	98.26			
	98.03	97.89			
	95.87	97.89			
3 mes	98.23	98.63	97.68	98.24	97.5
	98.03	98.07	97.49	97.28	97.5
	97.44	98.07	97.11	97.28	97.12

INICIAL: 98.44;99.20;98.63

## 4.2 Resultados para estabilidad acelerada

LOTE 2					
VALORACION (%)					
TIEMPO	37°C	45°C	37°C HR	LUZ NEGRA	LUZ BLANCA
1 mes	98.42	98.25			
	99.21	98.82			
	99.01	97.85			
2 mes	98.62	98.23			
	98.04	98.23			
	99.01	99.20			
3 mes	99.20	99.79	99.20	99.40	98.81
	97.47	98.82	98.43	99.21	100.18
	99.01	99.20	99.78	99.21	100.38

INICIAL: 99.01;98.82;99.97

## 4.3 Resultados para estabilidad acelerada

## LOTE 3

TIEMPO	VALORACION (%)				
	37°C	45°C	37°C HR	LUZ NEGRA	LUZ BLANCA
1 mes	98.62	98.82			
	98.82	97.67			
	99.40	98.44			
2 mes	99.40	99.77			
	99.87	99.58			
	100.17	100.54			
3 mes	99.98	99.58	98.43	98.04	98.62
	99.59	99.77	97.85	97.47	98.82
	100.56	100.34	97.85	97.47	99.59

INICIAL: 99.11;98.82;99.01

#### 4.5 Análisis de resultados

El metronidazol es capaz de sufrir hidrólisis alcalina, esta vía degradativa es característica por energías de activación que van de 16.1 a 23.1 Kcal/mol(31), y también es capaz de sufrir hidrólisis ácida, vía degradativa caracterizada por energías de activación que el metronidazol sufre en soluciones acuosas (32) cuya energía de activación es de 26.6 Kcal/mol a pH=8.0, y la cinética es de primer orden y dependiente del pH. (33).

El procedimiento requiere para asignar una fecha de caducidad de por lo menos cinco años de dos energías de activación; una mínima y una máxima; para este caso se eligen 15 y 30 Kcal/mol respectivamente y para aplicar el procedimiento es necesario indicar:

- a) Una energía de activación mínima y máxima
- b) El orden de reacción
- c) Una fecha de caducidad

Los resultados al aplicar el procedimiento permiten establecer los siguientes criterios:

Temperatura	Tiempo	Estimación	Valoración	Criterio
37°C	1	Menor de	98.76%	Fecha de caducidad menor a 5 años
		Mayor de		Fecha de caducidad mayor a 5 años
	2	Menor de	97.54%	Fecha de caducidad menor a 5 años
		Mayor de		Fecha de caducidad mayor a 5 años
	3	Menor de	96.33%	Fecha de caducidad menor a 5 años
		Mayor de		Fecha de caducidad mayor a 5 años
45°C	1	Menor de	95.85%	Fecha de caducidad menor a 5 años
		Mayor de		Fecha de caducidad menor a 5 años
	2	Menor de	91.87%	Fecha de caducidad menor a 5 años
		Mayor de		Fecha de caducidad mayor a 5 años
	3	Menor de	88.06%	Fecha de caducidad menor a 5 años
		Mayor de		Fecha de caducidad mayor a 5 años

Este criterio se aplica a condiciones de temperatura.

Al obtener el promedio de las valoraciones, al corregir-  
por la valoración inicial y al resumir la información de los-  
tres lotes calculando el promedio aritmético de los lotes se-  
obtiene:

Tiempo (meses)	37°C	45°C	37°C HR 80%	LUZ NEGRA	LUZ BLANCA
1	98.90 <u>+1.55</u>	99.04 <u>+0.27</u>			
2	99.41 <u>+1.41</u>	99.86 <u>+0.98</u>			
3	99.65 <u>+1.27</u>	100.14 <u>+0.73</u>	99.19 <u>+0.62</u>	99.17 <u>+0.73</u>	99.72 <u>+1.00</u>

Se reporta el promedio + la desviación estándar.

Para las condiciones de temperatura y humedad-temperatu-  
ra, el promedio de las valoraciones satisface el requisito de  
una fecha de caducidad de por lo menos cinco años, con base a  
los criterios anteriormente establecidos.

Para las condiciones de luz negra y luz blanca satisface  
la especificación del producto a los tres meses.

## 4.5 Resultados para estabilidad acelerada

HUMEDAD (%)			
VALORACION (%)			
VARIABLE	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
INICIAL	3.016	3.150	3.122
	3.192	3.060	3.197
37°C HR 80%	4.196	3.16	3.68
3 mes	3.650	3.12	3.53

## 4.6 Análisis de resultados

El aumento promedio en la humedad de la tableta es de - 0.42% a los tres meses a 37°C a una humedad relativa del 80%.

## 4.7 Resultados para estabilidad acelerada

Friabilidad (%)								
37°C			45°C			37°C HR 80%		Inicial
Lote	mes	1	2	3	1	2	3	0
1		0.04	0.13	0.02	0.04	0.19	0.15	0.02
		0.04	0.11	0.04	0.02	0.02	0.06	0.02
2		0.02	0.17	0.31	0.13	0.11	0.26	0.11
		0.24	0.11	0.15	0.18	0.13	0.22	0.20
3		0.37	0.47	0.48	0.39	0.39	0.26	0.41
		0.41	0.22	0.47	0.34	0.35	0.26	0.32

## 4.8 Análisis de resultados

Los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación (Friabilidad no mayor del 1% para las condiciones de prueba).

## 4.9 Resultados para estabilidad acelerada

Tiempo de desintegración (min)								
Lote mes	37°C			45°C			37°C HR 80%	Inicial
	1	2	3	1	2	3	3	0
1	9.50	10.00	9.67	9.67	8.50	10.00	12.00	10.50
	9.22	10.18	11.33	10.35	12.07	10.03	11.67	9.20
2	10.17	12.17	9.50	10.00	12.00	10.67	10.00	10.00
	10.13	8.00	12.67	9.20	8.67	10.00	14.22	8.00
3	*9.67	12.00	12.00	9.50	9.33	*10.00	*10.50	9.00
	-	10.03	8.03	7.92	8.32	-	-	10.00

\* Resultados de una determinación.

## 4.10 Análisis de Resultados

Al obtener el promedio aritmético de los resultados se observa el cambio más drástico a 37°C HR 80%; a los tres meses se detecta el mayor aumento en el tiempo de desintegración.

## 4.11 Resultados para estabilidad acelerada

Lote	Dureza (Kg)							
	37°C			45°C			37°C HR 80% Inicial	
mes	1	2	3	1	2	3	3	0
1	7.5	7.6	7.4	7.4	7.8	8.5	7.5	7.8
2	7.5	7.4	7.2	7.2	9.3	8.6	4.2	7.6
3	6.4	6.8	6.8	6.2	8.6	9.3	2.2	5.8

## 4.12 Análisis de resultados

Los resultados obtenidos cumplen con la especificación - (4 a 10 Kg) bajo las condiciones de prueba excepto el lote 3- a condiciones de 37°C HR 80%

## 4.13 Resultados para estabilidad acelerada

		Disolución (%)			
		37°C	45°C	37°C HR 80%	Inicial
Lote	mes	3	3	3	0
1		97.79	99.40	97.61	99.83
		96.91 a 98.73	98.36 a 100.56	95.03 a 99.45	97.78 a 101.69
2		99.39	99.213	98.38	100.71
		97.41 a 101.16	97.62 a 102.39	95.93 a 100.40	98.69 a 102.78
3		98.04	98.54	100.25	98.18
		96.38 a 98.73	98.27 a 98.95	98.91 a 103.76	95.19 a 96.62

## 4.14 Análisis de resultados

Los resultados de los tres lotes satisfacen la especificación, (disolución mínima individual del 90%) para las condiciones de prueba.

**X. CONCLUSIONES**

1. La formulación para las tabletas de metronidazol contiene: Metronidazol 50%, aglutinante 5%, desintegrante 5%, lubricante 4.5%, antiadherente 0.1%, y el peso de la tableta se ajusta con el diluyente.
2. La formulación tiene fecha de caducidad de por lo menos cinco años.

**XI. SUGERENCIAS**

1. Determinar el tiempo de vida de anaquel por el método de estabilidad natural a cinco años.
2. Evaluar el costo de la formulación en el proceso industrial.

## APENDICE I

## VALORES PERCENTILES DE LA DISTRIBUCION "T" DE STUDENT

n	$t_{0,95}$	$t_{0,99}$	$t_{0,975}$	$t_{0,95}$	$t_{0,90}$	$t_{0,80}$	$t_{0,75}$	$t_{0,70}$	$t_{0,60}$	$t_{0,55}$
1	63,66	31,82	12,71	6,31	3,08	1,376	1,000	0,727	0,325	0,158
2	9,92	6,96	4,30	2,92	1,89	1,061	0,816	0,617	0,289	0,142
3	5,84	4,54	3,18	2,35	1,64	0,978	0,765	0,584	0,277	0,137
4	4,60	3,75	2,78	2,13	1,53	0,941	0,741	0,569	0,271	0,134
5	4,03	3,36	2,57	2,02	1,48	0,920	0,727	0,559	0,267	0,132
6	3,71	3,14	2,45	1,94	1,44	0,906	0,718	0,553	0,265	0,131
7	3,50	3,00	2,36	1,90	1,42	0,896	0,711	0,549	0,263	0,130
8	3,36	2,90	2,31	1,86	1,40	0,889	0,706	0,546	0,262	0,129
9	3,25	2,82	2,26	1,83	1,38	0,883	0,703	0,543	0,261	0,129
10	3,17	2,76	2,23	1,81	1,37	0,879	0,700	0,542	0,260	0,129
11	3,11	2,72	2,20	1,80	1,36	0,876	0,697	0,540	0,260	0,129
12	3,06	2,68	2,18	1,78	1,36	0,873	0,695	0,539	0,259	0,128
13	3,01	2,65	2,16	1,77	1,35	0,870	0,694	0,538	0,259	0,128
14	2,98	2,62	2,14	1,76	1,34	0,868	0,692	0,537	0,258	0,128
15	2,95	2,60	2,13	1,75	1,34	0,866	0,691	0,536	0,258	0,128
16	2,92	2,58	2,12	1,75	1,34	0,865	0,690	0,535	0,258	0,128
17	2,90	2,57	2,11	1,74	1,33	0,863	0,689	0,534	0,257	0,128
18	2,88	2,55	2,10	1,73	1,33	0,862	0,688	0,534	0,257	0,127
19	2,86	2,54	2,09	1,73	1,33	0,861	0,688	0,533	0,257	0,127
20	2,84	2,53	2,09	1,72	1,32	0,860	0,687	0,533	0,257	0,127
21	2,83	2,52	2,08	1,72	1,32	0,859	0,686	0,532	0,257	0,127
22	2,82	2,51	2,07	1,72	1,32	0,858	0,686	0,532	0,256	0,127
23	2,81	2,50	2,07	1,71	1,32	0,858	0,685	0,532	0,256	0,127
24	2,80	2,49	2,06	1,71	1,32	0,857	0,685	0,531	0,256	0,127
25	2,79	2,48	2,06	1,71	1,32	0,856	0,684	0,531	0,256	0,127
26	2,78	2,48	2,06	1,71	1,32	0,856	0,684	0,531	0,256	0,127
27	2,77	2,47	2,05	1,70	1,31	0,855	0,684	0,531	0,256	0,127
28	2,76	2,47	2,05	1,70	1,31	0,855	0,683	0,530	0,256	0,127
29	2,76	2,46	2,04	1,70	1,31	0,854	0,683	0,530	0,256	0,127
30	2,75	2,46	2,04	1,70	1,31	0,854	0,683	0,530	0,256	0,127
40	2,70	2,42	2,02	1,68	1,30	0,851	0,681	0,529	0,255	0,126
60	2,66	2,39	2,00	1,67	1,30	0,848	0,679	0,527	0,254	0,126
120	2,62	2,36	1,98	1,66	1,29	0,845	0,677	0,526	0,254	0,126
$\infty$	2,58	2,33	1,96	1,645	1,28	0,842	0,674	0,524	0,253	0,126

## APENDICE II

## VALORES PERCENTILES 95° DE LA DISTRIBUCION "F"

$\frac{n_1}{n_2}$	1	2	3	4	5	6	8	12	16	20	30	40	50	100	$\infty$
1	161,4	109,5	215,7	224,6	230,2	234,0	238,9	243,9	246,3	248,0	250,1	251,1	252,2	253,0	254,3
2	18,51	10,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,37	19,41	19,43	19,45	19,46	19,46	19,47	19,49	19,50
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,85	8,74	8,69	8,66	8,62	8,60	8,58	8,56	8,53
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,04	5,91	5,84	5,80	5,75	5,71	5,70	5,66	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,82	4,68	4,60	4,56	4,50	4,46	4,44	4,40	4,36
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,15	4,00	3,92	3,87	3,81	3,77	3,75	3,71	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,73	3,57	3,49	3,44	3,38	3,34	3,32	3,28	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,44	3,28	3,20	3,15	3,08	3,05	3,03	2,98	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,23	3,07	2,98	2,93	2,86	2,82	2,80	2,76	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,07	2,91	2,82	2,77	2,70	2,67	2,64	2,59	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	2,95	2,79	2,70	2,65	2,57	2,53	2,50	2,45	2,40
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,85	2,69	2,60	2,54	2,46	2,42	2,40	2,35	2,30
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,77	2,60	2,51	2,46	2,38	2,34	2,32	2,26	2,21
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,70	2,53	2,44	2,39	2,31	2,27	2,24	2,19	2,13
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,64	2,48	2,39	2,33	2,25	2,21	2,18	2,12	2,07
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,59	2,42	2,33	2,28	2,20	2,16	2,13	2,07	2,01
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,55	2,38	2,29	2,23	2,15	2,11	2,08	2,02	1,96
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,51	2,34	2,25	2,19	2,11	2,07	2,04	1,98	1,92
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,48	2,31	2,21	2,15	2,07	2,02	2,00	1,94	1,88
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,45	2,28	2,18	2,12	2,04	1,99	1,96	1,90	1,84
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,40	2,23	2,13	2,07	1,98	1,93	1,91	1,84	1,78
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,36	2,18	2,09	2,03	1,94	1,89	1,86	1,80	1,73
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,32	2,15	2,05	1,99	1,90	1,85	1,82	1,76	1,69
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,29	2,12	2,02	1,96	1,87	1,81	1,78	1,72	1,65
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,27	2,09	1,99	1,93	1,84	1,79	1,76	1,69	1,62
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,18	2,00	1,90	1,84	1,74	1,69	1,66	1,59	1,51
50	4,03	3,18	2,79	2,56	2,40	2,29	2,13	1,95	1,85	1,78	1,69	1,63	1,60	1,52	1,44
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,10	1,92	1,81	1,75	1,65	1,59	1,56	1,48	1,39
70	3,98	3,13	2,74	2,50	2,35	2,23	2,07	1,89	1,79	1,72	1,62	1,56	1,53	1,45	1,35
80	3,96	3,11	2,72	2,48	2,33	2,21	2,05	1,88	1,77	1,70	1,60	1,54	1,51	1,42	1,32
100	3,94	3,09	2,70	2,46	2,30	2,19	2,03	1,85	1,75	1,68	1,57	1,51	1,48	1,39	1,28
150	3,91	3,06	2,67	2,43	2,27	2,16	2,00	1,82	1,71	1,64	1,54	1,47	1,44	1,34	1,22
200	3,89	3,04	2,65	2,41	2,26	2,14	1,98	1,80	1,69	1,62	1,52	1,45	1,42	1,32	1,19
400	3,86	3,02	2,62	2,39	2,23	2,12	1,96	1,78	1,67	1,60	1,49	1,42	1,38	1,28	1,13
$\infty$	3,84	2,99	2,60	2,37	2,21	2,09	1,94	1,75	1,64	1,57	1,46	1,40	1,32	1,24	1,00

APENDICE III

VALORES PERCENTILES 99° DE LA DISTRIBUCION "F"

$n_1$ \ $n_2$	1	2	3	4	5	6	8	12	16	20	30	40	50	100	-
1	40.52	40.99	54.03	56.25	57.64	58.59	59.81	61.06	61.69	62.08	62.58	62.86	63.02	63.34	63.66
2	98.49	99.01	99.17	99.25	99.30	99.33	99.36	99.42	99.44	99.45	99.47	99.48	99.48	99.49	99.50
3	34.12	30.81	29.46	28.71	28.24	27.41	27.49	27.05	26.63	26.69	26.50	26.41	26.35	26.23	26.12
4	21.20	18.00	16.69	15.98	15.52	15.21	14.80	14.37	14.15	14.02	13.83	13.74	13.69	13.57	13.46
5	16.26	13.27	12.06	11.39	10.97	10.67	10.27	9.89	9.68	9.55	9.38	9.29	9.24	9.13	9.02
6	13.74	10.82	9.78	9.15	8.75	8.47	8.10	7.72	7.52	7.39	7.23	7.14	7.09	6.99	6.98
7	12.25	9.55	8.45	7.85	7.46	7.19	6.84	6.47	6.27	6.15	5.98	5.90	5.85	5.75	5.65
8	11.26	8.65	7.59	7.01	6.63	6.37	6.03	5.67	5.48	5.36	5.20	5.11	5.06	4.96	4.86
9	10.56	8.02	6.99	6.42	6.06	5.80	5.47	5.11	4.92	4.80	4.64	4.56	4.51	4.41	4.31
10	10.04	7.56	6.55	5.99	5.64	5.39	5.06	4.71	4.52	4.41	4.25	4.17	4.12	4.01	3.91
11	9.05	7.20	6.22	5.67	5.32	5.07	4.74	4.40	4.21	4.10	3.94	3.86	3.80	3.70	3.60
12	9.33	6.93	5.95	5.41	5.06	4.82	4.50	4.16	3.98	3.86	3.70	3.61	3.56	3.46	3.36
13	9.07	6.70	5.74	5.20	4.86	4.62	4.30	3.96	3.78	3.67	3.51	3.42	3.37	3.27	3.16
14	8.86	6.51	5.56	5.03	4.69	4.46	4.14	3.80	3.62	3.51	3.34	3.26	3.21	3.11	3.00
15	8.68	6.36	5.42	4.89	4.56	4.32	4.00	3.67	3.48	3.36	3.20	3.12	3.07	2.97	2.87
16	8.53	6.23	5.29	4.77	4.44	4.20	3.89	3.55	3.37	3.25	3.10	3.01	2.96	2.86	2.75
17	8.40	6.11	5.18	4.67	4.34	4.10	3.79	3.45	3.27	3.16	3.00	2.92	2.86	2.76	2.65
18	8.28	6.01	5.09	4.58	4.25	4.01	3.71	3.37	3.19	3.07	2.91	2.83	2.78	2.68	2.57
19	8.18	5.93	5.01	4.50	4.17	3.94	3.63	3.30	3.12	3.00	2.84	2.76	2.70	2.60	2.49
20	8.10	5.85	4.94	4.43	4.10	3.87	3.56	3.23	3.05	2.94	2.77	2.69	2.63	2.53	2.42
22	7.94	5.72	4.82	4.31	3.99	3.76	3.45	3.12	2.94	2.83	2.67	2.58	2.53	2.42	2.31
24	7.82	5.61	4.72	4.22	3.90	3.67	3.36	3.03	2.85	2.74	2.58	2.49	2.44	2.33	2.21
26	7.72	5.53	4.64	4.14	3.82	3.59	3.29	2.96	2.77	2.66	2.50	2.41	2.36	2.25	2.13
28	7.64	5.45	4.57	4.07	3.76	3.53	3.23	2.90	2.71	2.60	2.44	2.35	2.30	2.18	2.06
30	7.56	5.39	4.51	4.02	3.70	3.47	3.17	2.84	2.66	2.55	2.38	2.29	2.24	2.13	2.01
40	7.31	5.18	4.31	3.83	3.51	3.29	2.99	2.66	2.49	2.37	2.20	2.11	2.05	1.94	1.81
50	7.17	5.06	4.20	3.72	3.41	3.18	2.88	2.56	2.39	2.26	2.10	2.00	1.94	1.82	1.68
60	7.08	4.98	4.13	3.65	3.34	3.12	2.82	2.50	2.32	2.20	2.03	1.93	1.87	1.74	1.60
70	7.01	4.92	4.08	3.60	3.29	3.07	2.77	2.45	2.28	2.15	1.98	1.88	1.82	1.69	1.53
80	6.96	4.88	4.04	3.56	3.25	3.04	2.74	2.41	2.24	2.11	1.94	1.84	1.78	1.65	1.49
100	6.90	4.82	3.98	3.51	3.20	2.99	2.69	2.36	2.19	2.06	1.89	1.79	1.73	1.59	1.43
150	6.81	4.75	3.91	3.44	3.14	2.92	2.62	2.30	2.12	2.00	1.83	1.72	1.66	1.51	1.33
200	6.76	4.71	3.88	3.41	3.11	2.90	2.60	2.28	2.09	1.97	1.79	1.69	1.62	1.48	1.28
400	6.70	4.66	3.83	3.36	3.06	2.85	2.55	2.23	2.04	1.92	1.74	1.64	1.57	1.42	1.19
=	6.64	4.60	3.78	3.32	3.02	2.80	2.51	2.18	1.99	1.87	1.69	1.59	1.52	1.36	1.00

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Arenas, J.; "La Industria Farmacéutica en la chilla", Ovaciones, México, D. F., 31 de diciembre (1986)., Número - 7537., pp. 3.
2. Sanvordeker, D.; et. al.; J. Pharm. Sci. 64, 1797 (1975).
3. Thompson, O.; Arch. Invest. Med. I, 165 (1970).
4. Long, P; et. al.; J. Amer. Med. Ass. 223, 1378 (1972).
5. Jeannin, C.; et. al.; "Ingenierfa Farmacéutica", El Ma--  
nual Moderno., México, D. F., (1982), pp. 446, 447.
6. Windholz, H.; et. al.; "The Merck Index", Ninth Edition.,  
Merck & Co., Inc. USA. (1976), pp 803.
7. Clarke, E.; "Isolation and Identification of drugs", Phar  
maceutical Press., Great Britain., (1974), pp. 429.
8. The United States Pharmacopeia, 21 rev. Mack Publishing--  
Company, Easton USA., Pa. (1984), pp. 691.
9. Goodman, G.; et. al.; "Bases Farmacológicas de la Terapéu  
tica", Sexta edición,, ed., Panamericana (1982) pp. 696--  
698.
10. Burdon, K.; et. al.; "Microbiologfa", ed., Publicaciones-  
Cultural, S. o., México., (1971) pp 521.
11. Stambaugh, J.; et. al.; J. Med. 29,503 (1979).
12. Villafuerte, L.; "Diseño de medicamentos en la Industria-  
Farmacéutica", Escuela Nacional de Ciencias Biológicas., -  
IPN., México,(1984) pp. 97-124.

13. Lange, O.; "Economía Política", ed., Fondo de Cultura Económica., México, (1978), pp. 21
14. Alford, L.; et. al.; "Manual de la Producción", ed., - Uthea., México, (1981), pp 2.
15. Jacobs, A.; Pharm. Manufacturing. 2,42-45 (1985).
16. Connors, K.; et. al.; "Chemical Stability or Pharmaceutical", ed., Joan Wiley & Sons Inc., USA. (1979) pp. 103--119.
17. Norma IMSS, Metronidazol Tabletas. Clave 1308.
18. Gore, W.; Métodos Estadísticos para Experimentación Química y Tecnológica", ed., Tecnos, S.A., Madrid, España,- S.A., pp. 142-157.
19. Lachman, L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, Philadelphia, USA., (1976) pp.347.
20. Akers, M.; J. Pharm. Sci. 2,1-10(1976).
21. Del Pozo, A.; A. Ciencia. Ind. Farm. e, 301-308 (1964).
22. Chowhan, Z.; et. al; J. Pharm. Sci. 69, 1-4 (1980)
23. Sánchez, E.; et. al.; Rev. Cubana Farmacéutica, 14-209--217 (1980).
24. Shubair, M.; et. al.; Mfg. Chemist. Aer. News, 47,34-44 (1976).
25. Boseert, J; et. al.; Drug. Deval, Ind. Pharm. 6,573-589 (1980).
26. Ritter, A.; et. al.; Pharm. Technology. 4, 109-114 (1980).

27. Pope, G.; Drug. Cosmetic and Industry. December. 48, 50-55. (1980)
28. Vogel, A.; "Textbook of Practical Organic Chemistry", 4th. ed., Longman., London and New York (1978). pp 726-729.
29. Graner, F; Cien. & Ind. Fram. 9, 180-192(1977).
30. Kennon, L.; J. Pharm, Sci. 53, 815-818 (1964).
31. Baveja, S.; et. al.; I. J. Technology. 13,448 (1975).
32. Babeja, S.; et. al.; I. J. Technology. 11, 311-312 (1973).
33. Voigt, R.; "Tecnologfa Farmacéutica", ed., Scribia., Zaragoza, España (1982)., pp. 176-177.