

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"PROPOSICION A LA FARMACOPEA NACIONAL
DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS DE LA
MONOGRAFIA DEL NIFURATEL"

356

T E S I S

Que para obtener el Título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

ANA LILIA DEL ROSARIO PEON RUIZ

México, D. F.

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

LAB. Tesi
IDG 1976
FECHA 1976
PROC 111
E. S. 111

340



QUIMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL: Q.F.B. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
1er. SUPLENTE: Q.F.B. JESUS H. JARA FARJEAT
2do. SUPLENTE: Q.F.B. MA. ELENA BUSTAMANTE CALVILLO

Sitio donde se desarrolló el tema:

LABORATORIO RUDEFSA

Sustentante:

ANA LILIA DEL ROSARIO PEON RUIZ

Asesor:

Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

Supervisor Técnico:

Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE

A los Maestros
RAMON ULACIA y RAFAEL ZENDEJAS
por su ayuda en la
elaboración de esta tesis

A mi madre y hermanos

A mis tíos Ruben y Mary

I N T R O D U C C I O N

En la industria farmacéutica interesa comprobar que los medicamentos estén fabricados con materias primas de la mejor calidad y que es tén preparados por métodos efectivos para lograr un alto grado de pureza.

Debido a ésto y para tener un control efectivo sobre estas materias primas se han elaborado normas que especifican los requisitos mínimos que deben cumplir los fármacos, que incluyen los valores de sus cons tantes físicas y químicas, reacciones de identificación de la sustancia y límites de impurezas. Estas normas se han generalizado para que la ca lidad se mantenga lo más uniforme posible entre los diferentes proveedores, tanto nacionales como extranjeros y se reúnen en el libro oficial - que es la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

Por diferentes causas los fármacos van siendo sustituidos por -- otros nuevos, ya sea por descubrimiento de medicamentos más activos o -- con menores efectos tóxicos, o por aparición de resistencias de los agen tes causantes de la enfermedad. Esto promueve que la farmacopea esté en constante revisión para adicionar las monografías de los nuevos medicamentos de interés.

También la química analítica está en constante investigación y - cada vez desarrolla métodos más rápidos y de mayor precisión para valo--

rar los diferentes grupos funcionales, lo que permite sustituir métodos- que sean más precisos, esto reclama la existencia de una comisión permanente en estudio para decidir la introducción de nuevas monografías y -- los cambios en las ya existentes.

En este trabajo se propone la monografía del Nifuratel, producto que tiene de introducción al mercado poco más de dos años y que ha tenido buena aceptación por la profesión médica; y se proporcionan datos que pueden servir de ayuda en su elaboración, dando además las razones que - se consideran para que se incluya dicha monografía en la Farmacopea.

GENERALIDADES

Las infecciones vaginales que se presentan con frecuencia en la clínica ginecológica son provocadas generalmente por *Trichomona vaginalis*; los fármacos que se emplean para atacarla, en muchas ocasiones provocan la proliferación de bacterias y hongos que mantienen la infección.

El tricomonicida ideal será aquel que además de tener una rápida acción sobre el parásito evite la proliferación de los otros agentes que también causan infección, para lograr acciones rápidas es necesario que el fármaco pueda administrarse tanto por vía tópica como sistémica.

Un fármaco que al parecer cumple estos requisitos es el Nifurattel, que se usa actualmente en México en el tratamiento de la tricomoniasis, como sustituto del Metronidazol, sobre el que presenta menor toxicidad y mayor poder antibacteriano.

En las instituciones de servicio social más importantes del país que son dos, el IMSS y el ISSSTE, se utiliza este medicamento y ya que estos son los principales mercados de la industria farmacéutica, consideramos de utilidad su estudio para incluirlo en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

Para este fin se hace necesario efectuar un estudio bibliográfico previo para determinar la importancia terapéutica del producto; iniciar después la determinación de sus constantes físicas y químicas, sus impurezas para fijar límites y métodos para su valoración.

F A R M A C O L O G I A

Las primeras pruebas que se efectúan en un producto farmacéutico son para comprobar el tipo de acción que se presume posee. En el caso - del Nifuratel el laboratorio Ricerche en Milán, Italia, realizó pruebas para verificar la actividad sobre *Trichomona vaginalis*, algunas bacte---rias y hongos en especial *Candida albicans*; también se comprobó la absorción del medicamento cuando se administra por vía oral, que es la que se usa en el hombre.

El estudio para comprobar la acción tricomonicida se efectuó tan to "in vivo", como "in vitro". La prueba "in vitro" se efectuó sobre un cultivo de 48 horas de *Trichomona vaginalis*, a la que se agregó soluciones del fármaco en concentraciones de 10, 5, 2.5, 1, 0.5, 0.25, 0.1 mg/-ml y se mantuvo en la estufa a 37°C durante 48 horas, después de este -- tiempo se hizo un frotis de cada concentración observándolos al microsco pio para buscar la dosis mínima inhibitoria. Los resultados obtenidos - fueron reportados según la siguiente tabla:

PODER TRICOMONICIDA DEL NIFURATEL "IN VITRO" COMPARADO CON OTROS TRICOMONICIDAS	
SUSTANCIA	DOSIS MINIMA INHIBITORIA (gamas/ml) Valor medio del examen
Nifuratel	0.25
Metronidazol	2
5-Nitro-2-acetilaminotiazol	10.00

La prueba "in vivo" (1), se efectuó sobre ratones albinos de peso entre 20 y 22 g, a los cuales se infectó por vía intraperitoneal con 0.4 ml de una suspensión de cultivo de *Trichomona vaginalis* de 48 horas, dos horas antes de empezar a administrar el fármaco; éste se administró por vía oral a dosis de 50 mg/kg, manteniendo el tratamiento por cuatro días. Después de siete días fue tomada muestra del líquido peritoneal, en caso de que lo hubiera, o de cualquier tipo de exudado que se extrae lavando con una gota de suero fisiológico y se observa al microscopio para comprobar la ausencia del protozario.

A otros ratones se administró por vía intraperitoneal 0.4 ml de la suspensión de *Trichomona vaginalis* junto con la sustancia en examen, en dosis escalares de 5, 2.5, 1.25, 0.625 mg/ml. Después de tres días se sacrificaron y se tomó muestra del líquido peritoneal, o de cualquier tipo de exudado observándose al microscopio para buscar presencia de protozoarios.

Los resultados obtenidos en la primera prueba fue la ausencia de

protozoarios vivos. En el segundo examen no se registró infección en dosis mayores a 0.625 mg/ml, en comparación al Metronidazol que necesita - concentraciones de 2.5 mg/ml.

La prueba "in vitro" para comprobar la actividad antibacteriana se efectuó sobre una suspensión bacteriana diluída con suero fisiológico a la que se agregó soluciones de Nifuratel a concentraciones de 10, 5, - 2.5, 1, 0.5, 0.25 y 0.1 mg/ml manteniéndose en la estufa a 37°C durante- 24 horas; después se hicieron frotis de cada uno de los tubos y se observaron al microscopio.

Los resultados se reportan en la siguiente tabla:

PODER ANTIBACTERIANO DEL NIFURATEL COMPARADO CON UN QUI- MIOTERAPICO DE AMPLIO ESPECTRO (pero sin poder tricomoni- cida), EL 5-NITRO-FURFURILIDENO-1-AMINOIDANTOINA		
CEPA	DOSIS MINIMA INHIBITORIA (gamas/ml)	
	Nifuratel	5-Nitro-furfurilideno- 1-aminoidantoina
Ps. aeruginosa	50	50
M. pyogenes aureus	5	5
E. coli 115	10	10
E. coli 118	10	10
Shigella sonnei	5	5
S. lutea	20	20
B. subtilis	5	5
B. cereus mycoides	5	5
Pr. vulgaris	50	50
K. pneumonias	50	50
S. typhi	5	5
M. tysodeekticus	2.5	2.5

Se observó que el Nifuratel presenta acción contra algunos hongos resistentes a otros parasiticidas que han sido señalados en exámenes anteriores.

Los resultados de esta prueba fueron:

ACTIVIDAD ANTIMICOTICA DEL NIFURATEL EN COMPARACION CON UN QUIMIOTERAPICO Y UN TRICOMONICIDA FUERTEMENTE ACTIVOS			
CEPA	NIFURATEL	DOSIS MINIMA INHIBITORIA (gammas/ml)	
		5-Nitro-furfurilideno-1-aminoidantoina	Metronidazol
Debaryomices	125	500	500
Rhodotorula I	500	500	500
Rhodotorula II	500	500	500
Candida I	500	500	500
Candida II	500	500	500
Candida III	500	500	500

La acción sobre el plasma y el tejido vaginal se efectuó sobre ratas de peso entre 200 y 220 g en ayunas de no menos de 10 horas, el Nifuratel se les administró en forma de suspensión acuosa en carboximetilcelulosa al 0.75% a dosis de 50 mg/kg de peso, tomando muestras de sangre y tejido vaginal a los 30 minutos, una, dos y cuatro horas después de la administración, valorándose las muestras con el método de fenilhidrazina para comprobar la presencia de Nifuratel tanto en plasma como en tejido vaginal.

Los resultados fueron los siguientes:

CONCENTRACION PLASMATICA DEL NIFURATEL DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL					
SUSTANCIA	DOSIS mg/kg	CONCENTRACION EXPRESADA EN mcg/ml			
		30'	1h	2h	4h
Nifuratel	50	2.60 $\pm$ 0.53	1.3 $\pm$ 0.43	1.4 $\pm$ 0.41	1.4 $\pm$ 0.11

CONCENTRACION EN EL TEJIDO VAGINAL DEL NIFURATEL DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL					
SUSTANCIA	DOSIS mg/kg	CONCENTRACION EXPRESADA EN mcg/ml			
		30'	1h	2h	4h
Nifuratel	50	1.4 $\pm$ 0.89	1.6 $\pm$ 0.86	3.6 $\pm$ 0.75	0.8 $\pm$ 0.73

T O X I C O L O G I A

Entre los factores más importantes para conocer en un medicamento está la toxicidad, que permite conocer la dosis letal y los efectos - que sobre el organismo produce la administración prolongada del producto, permitiendo determinar asimismo el índice terapéutico. El examen toxico lógico consta de dos partes: toxicidad aguda y crónica.

La prueba para toxicidad aguda se llevó a cabo en ratas de peso entre 150 y 170 g y ratones de peso entre 18 y 20 g, en ayunas de no menos de 10 horas, el medicamento se administró por vía oral en forma de - suspensión acuosa en carboximetilcelulosa al 0.75% a dosis de 150 y 450- mg/kg de peso; cada una de las dosis se administró a no menos de ocho -- animales usando igual número de hembras y machos, observándolos por cinco días, anotando cualquier muerte y efectuando la necropsia para conocer la causa.

Los datos obtenidos se reportan en la siguiente tabla:

TOXICIDAD AGUDA POR ADMINISTRACION ORAL DEL NIFURATEL EN COMPARACION CON LA DE OTROS TRICOMONICIDAS. (Los valores obtenidos como dosis letal media fueron calculados en forma estadística de la prueba antes mencionada)	
SUSTANCIA	DL ₅₀ (mg/kg)
5-Nitro-acetilaminotiazol	1000
Metronidazol	4300
Nifuratel	4500*

*Dosis máxima administrable a la cual no se encontró mortalidad y es compatible a la sensibilidad.

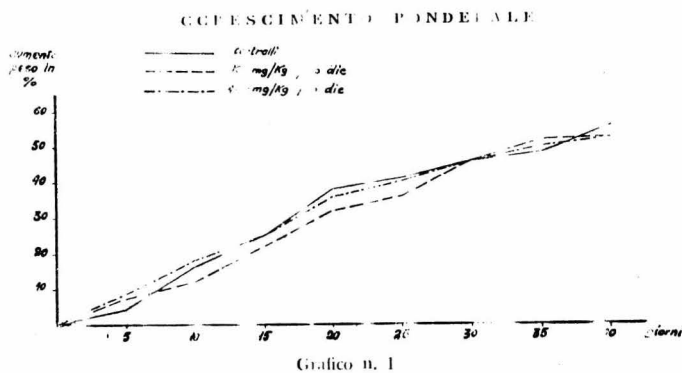
La toxicidad crónica se verificó usando ratas de peso entre 120- y 140 g a las cuales se administró Nifuratel en la misma forma y concentraciones de la prueba anterior durante 40 días, administrando el medicamento sólo seis días a la semana, siempre a la misma hora y después de 4 a 5 horas de ayuno.

Los resultados fueron:

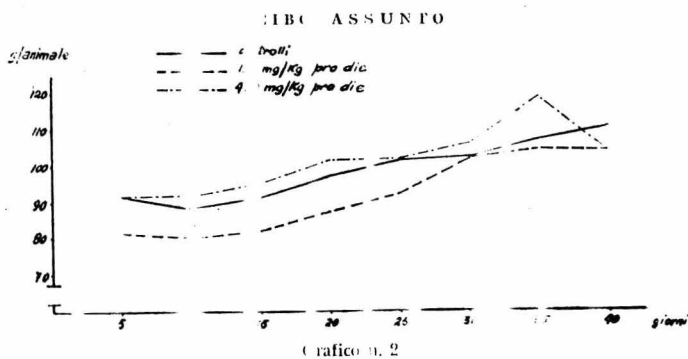
MORTALIDAD ENCONTRADA DESPUES DE LA ADMINISTRACION REPETIDA DEL NIFURATEL				
SUSTANCIA	DOSIS/DIA (mg/kg)	Número de animales tratados	Número de animales muertos	%
Nifuratel	150	20	0	0
Nifuratel	450	20	5	25
Control	---	20	2	10

Durante esta prueba se efectuaron curvas de crecimiento ponderal y de consumo de comida, que se presentan a continuación.

CURVA DE CRECIMIENTO PONDERAL DE LAS RATAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION REPETIDA DEL NIFURATEL



CURVA DE CONSUMO DE ALIMENTO POR LAS RATAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION REPETIDA DEL NIFURATEL



Se comprobó la acción de este medicamento sobre la espermatogéne
sis, fecundidad y gestación, la prueba se efectuó con los animales sobre
vivientes del examen de toxicidad crónica.

Los resultados fueron:

NATALIDAD EN LAS RATAS DESPUES DEL TRATAMIENTO PROLONGADO CON NIFURATEL			
SUSTANCIA	DOSIS/DIA (mg/kg)	NUMERO DE COPULAS	FETOS NACIDOS VIVOS Y NORMALES
Nifuratel	150	4	28
Nifuratel	450	4	41
Control	---	4	19

PRUEBAS CLINICAS

Esta prueba sirve para verificar los resultados obtenidos en el laboratorio, para ella se necesitan pacientes que presenten la enfermedad; estudios de este tipo se han efectuado en Lyon, Francia; Milán, Italia; San Pablo, Brasil.

Las pruebas se efectuaron en mayor número de mujeres, ya que éstas son las que acuden a la clínica ginecológica, aunque en todos los casos se aconsejó que el compañero también tomara el medicamento ya que -- las relaciones sexuales es una de las fuentes de contagio.

A los pacientes que se presentaron con síntomas de infección vaginal se les practicaba un examen de laboratorio que comprobara el tipo de infección que presentaban.

Los pacientes se dividieron en cuatro grupos a los cuales se les administró el producto en diferentes dosis.

I) Al grupo uno (4) se les administró 3 comprimidos de 0.200 g al día durante 8 días y un óvulo vaginal por la noche durante 12 días. - Se les recomendó abstenerse de tomar bebidas alcohólicas y de sostener relaciones sexuales.

Los resultados fueron reportados en la siguiente tabla:

NUMERO DE PACIENTES TRATADOS	TIPO DE PADECIMIENTO QUE PRESENTARON	RESULTADOS POSITIVOS OBTENIDOS	%
5	Sólo T. vaginalis	5	100
8	Asociación con Candida	6	75
13	Asociación con Pyogenes	7	53
14	Asociación de los tres	9	64

II. Este grupo fue tratado con 4 comprimidos de 0.200 g por día durante 20 días y un óvulo vaginal en la noche durante 20 días; siguiendo las mismas recomendaciones que el grupo anterior. Los resultados fueron:

NUMERO DE PACIENTES TRATADOS	NUMERO DE PACIENTES CURADOS	NUMERO DE PACIENTES NO CURADOS	%
15	15	0	100

III. A este grupo (6) se le administró 4 comprimidos de 0.200 g al día durante 20 días y 2 comprimidos vaginales, uno por la mañana y otro por la noche durante 20 días.

Los resultados fueron:

NUMERO DE PACIENTES TRATADOS	TIPO DE PADECIMIENTO QUE PRESENTARON	NUMERO DE PACIENTES CURADOS	%
7	Sólo T. vaginalis	4	57
19	Asociación con Candida	16	80
14	Gérmenes diversos	12	85

Durante la prueba se presentaron cuatro casos de intolerancia de tipo digestivo y uno de intolerancia local que provocó la suspensión de la medicación.

IMPORTANCIA ECONOMICA

El mercado farmacéutico se divide en dos: mercado libre y mercado cautivo (IMSS, ISSSTE y SSA).

Dentro del mercado total las compras del IMSS son de gran importancia, ya que cubren una gran parte de la producción de los laboratorios, es por esto que un medicamento que se use en esta institución debe tomarse en cuenta.

En los datos reportados por el IMSS (14), encontramos que los tricomonícidas ocupan un 1.18% de las compras totales; dentro de este tipo de medicamentos el Nifuratel cubre el 4.8% de las necesidades. A continuación se muestra una tabla que nos indica las compras de tricomonícidas en 1974.

COMPRAS TOTALES DE TRICOMONICIDAS POR EL IMSS EN 1974		
MEDICAMENTO	FORMA FARMACEUTICA	COMPRAS (\$)
Metronidazol	Tabletas y óvulos	9'783,341.50
Furazolidona	Tabletas y óvulos	5'125,653.50
Nifuratel	Tabletas y óvulos	726,576.30
Yodohidroxi-quinoleína	Tabletas	<u>11,175.00</u>
	TOTAL	15'646,746.30

El mercado libre reporta (15) los siguientes datos: los tricomonizadas corresponden al 2.04% del mercado total y dentro de este tipo de medicamentos el Nifuratel cubre un 3.4%. En la siguiente tabla se muestra la compra de este producto.

COMPRAS DE NIFURATEL EN EL MERCADO LIBRE EN 1974			
PRODUCTO	UNIDADES (miles)	VALOR (miles)	% (DEL MERCADO TOTAL)
Nifuratel	112,5	4,621	0.07

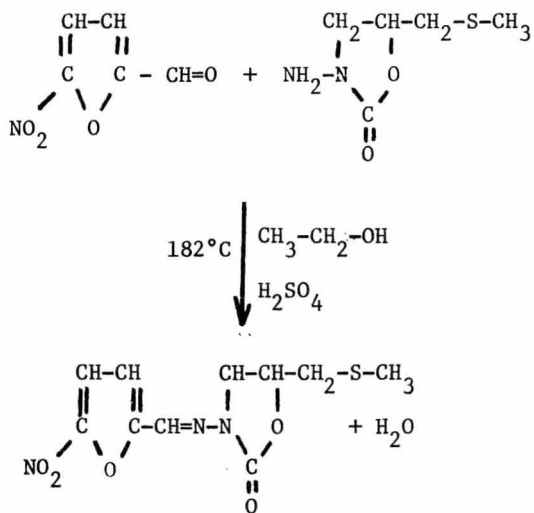
CONSUMO TOTAL DEL NIFURATEL EN LAS DIFERENTES PRESENTACIONES EN EL MERCADO LIBRE		
PRODUCTO	PRESENTACION	UNIDADES (miles)
Nifuratel	Fco. con 20 cápsulas de 200 mg	1,186
Nifuratel	Fco. con 100 ml de suspensión	50
Nifuratel	Tubo con 30 g de crema vaginal	644
Nifuratel	Caja con 10 óvulos vaginales	350

CONSUMO TOTAL EN KG DE NIFURATEL EN EL MERCADO TOTAL (1974)	
MERCADO	CONSUMO (kg)
Libre	9,683.00
IMSS	135.108
ISSSTE	<u>67.554</u>
TOTAL	9,885.662

Por la relación a la dosis total curativa del Nifuratel (9 g), - podemos señalar que el año pasado se trataron con este producto aproximadamente un millón cien mil casos.

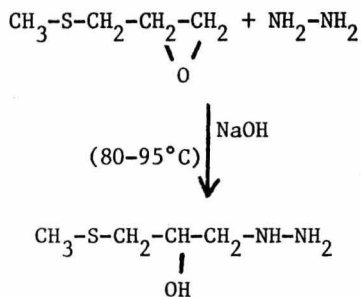
METODO DE PREPARACION

El Nifuratel se sintetiza según la patente belga 16069 C. Siguiendo esta patente el Nifuratel se obtiene haciendo reaccionar el 5-Nitro-2-furfural con el 3-amino-5-metilmercaptometil-2-oxazolidona, en presencia de alcohol etílico y ácido sulfúrico, a una temperatura de 182°C.

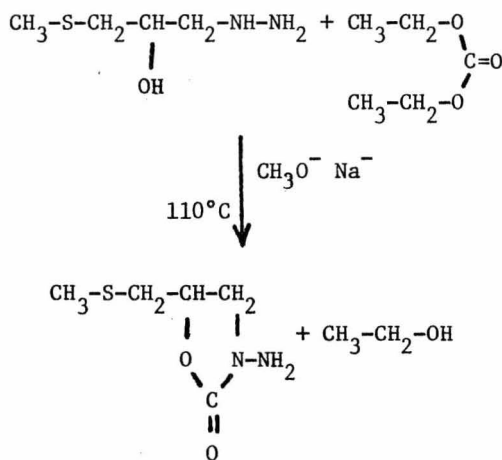


Para obtener el 3-amino-5-metilmercaptometil-2-oxazolidinona, se sigue el siguiente camino (16):

I. Se hace reaccionar el 1-metiltio-2, 3-epoxipropano, con la hidrazina en presencia de hidróxido de sodio, manteniendo la temperatura entre 80 y 95°C, para obtener el más alto rendimiento.



II. El 3-metiltio-2-hidroxipropilhidrazina, obtenida en la reacción anterior se hace reaccionar con el ortoformiato de etilo, en presencia de metóxido de sodio y a una temperatura de 110°C , obteniéndose el 3-amino-5-metilmercaptometil-2-oxazolidinona y etanol, el cual debe ser eliminado por destilación.



El paso que determina la presencia de impurezas es el que indicamos primero; de acuerdo a esto se espera encontrar sulfatos y alcohol --etílico.

EVALUACION DE CONSTANTES FISICAS Y QUIMICAS

Las pruebas que debe incluir una monografía son las siguientes:

I. DESCRIPCION. Esta prueba nos da idea de la forma física -- del producto, sirviendo además esta característica para efectuar la primera inspección; debe indicar también el color, olor y sabor (éste sólo-- en caso de que la actividad del fármaco no represente un peligro para es ta prueba). Alteraciones en estas características pueden indicar que se encuentra en proceso de degradación o la materia prima esté equivocada.

II. SOLUBILIDAD. Es factor importante como ayuda de la identificación y para predecir presencia de impurezas; a pesar de no poder con siderarla prueba concluyente, por otro lado, el conocer la solubilidad -- del producto podemos encontrar la forma farmacéutica de mayor estabili-- dad, que permite alcanzar la máxima actividad biológica.

III. HUMEDAD. Factor determinante en la estabilidad de algunos-- productos es la humedad, una humedad alta puede indicarnos una mala con-- servación, para esta determinación debemos tomar en cuenta la fórmula -- del producto ya que pueden existir moléculas de agua de cristalización-- que no pueden ser eliminadas, y deben considerarse como parte de ella -- para fijar el límite.

IV. RESIDUO DE IGNICION. Indica la cantidad de material inorgánico presente en la muestra, es necesario establecer límites para evitar que algunos puedan ser tóxicos.

V. METALES PESADOS. Nos indicará la cantidad de impurezas presentes en la muestra debidas a contaminación del equipo de fabricación o a los reactivos. Los metales pesados deben presentarse en baja concentración cuando no pueden eliminarse. Esta prueba se reporta como plomo, a pesar que los contaminantes pueden ser fierro, cobre, etc.

VI. También debemos comprobar ausencia de los diferentes tipos de aniones como son sulfatos, cloruros, etc., los cuales pueden quedar debido a una deficiente purificación.

VII. RANGO DE FUSION. Es importante conocer la temperatura a la cual nuestra muestra empieza a descomponerse; esta prueba también nos indica la presencia de impurezas, ya que su existencia provoca que el rango se amplíe y el punto de fusión disminuya.

VIII. REACCIONES DE IDENTIFICACION. Por lo general son reacciones rápidas y de alta sensibilidad que nos permiten determinar la presencia de grupos funcionales en la muestra aunque no podemos definir su pureza; deben ser reacciones confiables y fácilmente reproducibles; las reacciones de identificación las podemos clasificar en:

- a) Reacciones coloridas. Son reacciones con reactivos específicos, los cuales permiten identificar el grupo funcional por -

la aparición de un producto colorido.

- b) Espectrofotometría. En este tipo de análisis se miden las radiaciones electromagnéticas que absorbe la sustancia, estas radiaciones son definidas y de limitada longitud de onda esencialmente monocromática; para mayor facilidad las longitudes de onda se han dividido en cuatro tipos de espectros: Ultravioleta (185 - 380 nm), visible (380 - 780 nm), cercana al infrarojo (780 - 3,000 nm), e infrarrojo (3 - 40 nm).
- c) Cromatografía. Este es un método de separación por diferencia de solubilidad y consta de dos fases. Podemos considerar también una prueba de identificación si usamos una sustancia de comparación; esta prueba también nos indicará cualquier impureza presente en la muestra. La cromatografía permite identificar la molécula completa.
- d) Determinación de elementos de la molécula. En ocasiones podemos identificar un elemento de la molécula y considerar esto como una identificación, ya que podemos calcular el porcentaje teórico y compararlo con el práctico.

IX. VALORACION. Para efectuar ésta, se puede recurrir a varios métodos como son: gravimétricos, volumétricos, espectrofotométricos, cromatográficos, potenciométricos, etc., según sea lo más indicado.

Se debe escoger el que ofrezca mayor confiabilidad y reproducibilidad y de ser posible que necesite el menor número de aparatos especializados.

PARTE PRACTICA

Se comprobaron en el laboratorio para el Nifuratel, los parámetros que se indican para una monografía; las pruebas se efectuaron siguiendo los métodos farmacopeicos, y los límites se fijaron de acuerdo a la importancia de las impurezas.

I. DESCRIPCION. El Nifuratel, es un polvo cristalino, de color amarillo y olor característico a azufre.

II. SOLUBILIDAD. Esta prueba se efectuó de la manera siguiente: pasar a un tubo de ensaye con tapón 100 mg de Nifuratel pesados con exactitud, agregar 0.1 ml del solvente a probar (relación 1:1), agitar un minuto, dejar reposar y si no se observa solubilidad total calentar ligeramente y dejar enfriar; en caso de que no haya solubilidad total -- agregar 0.9 ml más de solvente y repetir la prueba (relación 1:10), si queda resto insoluble, agregar 2 ml de solvente (relación 1:100), y repetir la prueba, si no hay solubilidad total agregar 90 ml más (relación 1:1000), si no hay solubilidad total se considera a la sustancia insoluble en el solvente.

Los resultados obtenidos en la prueba, así como los solventes -- probados se reportan en la siguiente tabla:

SOLVENTE	RELACION DE SOLUBILIDAD	CARACTER DE LA SUSTANCIA
Solución ácida	-	Insoluble
Solución básica	-	Insoluble
Agua	-	Insoluble
Alcohol	1:1000	Ligeramente soluble
Acetona	1:100	Parcialmente soluble
Dimetilformamida	1:10	Francamente soluble
Cloroformo	1:1000	Muy ligeramente soluble
Eter	-	Insoluble
Benceno	-	Insoluble

III. RANGO DE FUSION. Para efectuar esta prueba se usó un aparato BUCHI, que cumple con los requisitos que especifica la Farmacopea Mexicana en su cuarta edición, págin 383; el procedimiento que se siguió fue el indicado para la clase 1a., que se describe en la págin 384.

Los resultados de esta prueba fueron:

1. Primera determinación 184-187°C
2. Segunda determinación 185-187°C
3. Tercera determinación 185-187°C

Estas determinaciones se hicieron con un termómetro certificado de 150-250°C y con divisiones en 0.1° para lograr mayor exactitud.

IV. PERDIDA AL SECADO. Para calcular la humedad se consultó - el método indicado por la Farmacopea Mexicana, que consiste en pesar de 1 a 2 g de la sustancia en examen y pasarla a una cápsula previamente ta

rada, distribuirla bien en el fondo de manera uniforme, poner en la estufa a 105°C durante dos horas, dejar enfriar en un desecador y pesar. -- Calcular el peso perdido por diferencia. El resultado obtenido en esta prueba fue de 0.158% del peso total de la muestra.

V. RESIDUO DE IGNICION (cenizas sulfatadas). La prueba se -- efectuó de la siguiente manera: en un crisol de porcelana previamente ta rado, pesar con precisión 1 a 2 g de la sustancia; calentar hasta carbo nización, enfriar y humedecer el residuo con un mililitro de ácido sulfú rico, incinerar con cuidado hasta completa combustión del carbón; en---- friar el crisol en un desecador con ácido sulfúrico, pesar y calcular el por ciento de cenizas sulfatadas. Los resultados obtenidos corresponden al 0.81%.

VI. METALES PESADOS. Se usó en esta prueba la muestra tratada en la anterior prueba y se siguió el método indicado en la Farmacopea Me xicana en las páginas 152 y 153.

Para fijar los límites en esta prueba se efectuaron cálculos de- antemano para buscar una concentración que no fuera tóxica, los que se - reportan a continuación:

La dosis normal curativa de Nifuratel por vía oral es de 3 table tas de 200 mg por día durante 10 días. Esto corresponde a 6 g que al fi jar el límite de 10 ppm nos da:

$$\begin{array}{ll}
 1\text{g} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad 10 \text{ ppm} & 1 \text{ ppm} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad 0.001 \text{ mg de Pb} \\
 6\text{g} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad X & 60 \text{ ppm} \quad \underline{\hspace{1cm}} \quad X \\
 X = 60 \text{ ppm} & X = 0.06 \text{ mg de Pb}
 \end{array}$$

Esta concentración se puede considerar atóxica, por lo que efectuamos la prueba tomando como comparación 10 ppm; el resultado fue una concentración menor al límite fijado.

VII. REACCIONES DE IDENTIFICACION. Se llevaron a cabo varias para buscar aquella que sea más confiable y rápida.

a) Reacción colorida. En esta reacción se identifica el grupo nitro presente en la molécula, el cual se reduce primero a amino y luego se efectúa una reacción característica de aminas aromáticas (las doblesligaduras del compuesto tienen carácter similar).

La técnica seguida fue: pasar 20 mg de Nifuratel a un tubo de ensaye y disolver en 1 ml de dimetilformamida, agregar, 5 ml de agua destilada y 0.5 ml de ácido sulfúrico y 0.05 g de zinc en polvo, dejar reposar 10 minutos, decantar el líquido sobrenadante, enfriar en hielo y --- agregar 0.5 ml de nitrito de sodio al 10%, dejar en contacto 2 minutos, y agregar un gramo de urea; dejar reaccionar y adicionar 1 ml de solución alcalina de B-Naftol y 2 ml de S. R. de hidróxido de sodio, se desarrolla una coloración roja que con el tiempo cambia a verde.

b) Espectrofotometría. Disolver 100 mg de Nifuratel en 100 ml de dimetilformamida y diluir hasta 1000 ml, con agua, de esta solución -

tomar 10 ml y pasarlo a un matraz aforado de 100 ml, aforar con agua; es ta solución (0.01 mg/ml) presenta absorción al ultravioleta, con máximos de 368 y 264 nm y un mínimo de 303 nm.

La gráfica obtenida se presenta en la página 29.

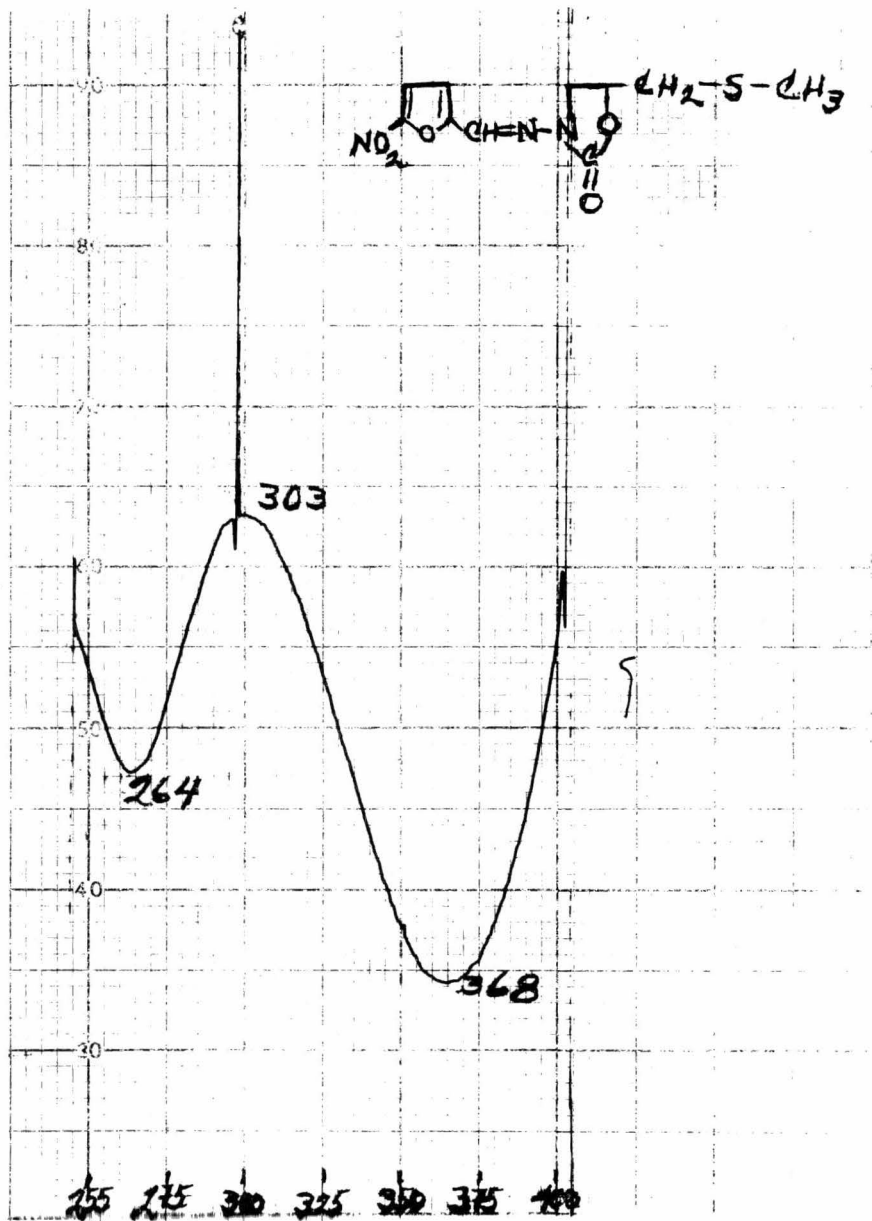
d) Cromatografía. Correr una cromatografía en placa fina usando como soporte sílice gel G según Sthall, aplicar gotas de solución de Nifuratel (2 mg/ml) en acetona, dejar secar al aire y colocar en la cámara conteniendo como fase móvil una mezcla de acetato de etilo-cloroformo -- (2:1). Las placas deben presentar una sola mancha con Rf de 0.27.

El Rf es una relación que pretende ser específica para cada sustancia y se calcula dividiendo la distancia recorrida por la muestra entre la distancia recorrida por el solvente.

d) Identificación y valoración de nitrógeno. Para esta prueba - usamos el método del micro Kjeldahl.

Método. Pesar una cantidad que contenga aproximadamente de 2 a 3 mg de nitrógeno (50 mg de Nifuratel), pasar a un matraz de Kjeldahl y agregar 1 g de la mezcla de polvos obtenida de mezclar 10 partes de sulfato de potasio y una parte de sulfato cúprico; en caso de quedar adherida la muestra al cuello del matraz puede bajarse con agua usando chorrofino. Agregar con cuidado 7 ml de ácido sulfúrico concentrado dejándose escurrir por las paredes del matraz, en seguida y mientras se hace girar el matraz, agregar con mucha precaución 1 ml de peróxido de hidrógeno al

GRAFICA DE ABSORCION EN EL ULTRAVIOLETA
DE UNA SOLUCION ACUOSA DE NIFURATEL
A UNA CONCENTRACION DE 0.01 mg/ml



30%, resbalándolo por las paredes del matraz. Calentar el matraz a flama directa hasta que adquiere una coloración azul pálida y las paredes del matraz estén libres de materia orgánica.

Enfriar y agregar con cuidado 20 ml de agua, conectar el aparato de destilación por arrastre de vapor. A través del embudo agregar 30 ml de solución al 40% de hidróxido de sodio y efectuar la destilación teniendo el aparato herméticamente cerrado. Recibir el destilado en el seno de 15 ml de una solución de ácido bórico al 5% a la que se ha agregado unas gotas de S. I. de rojo de metilo. Continuar la destilación hasta tener de 80 a 100 ml de destilado. Retirar el matraz de absorción, lavar el extremo del refrigerante con una pequeña cantidad de agua y valorar el destilado con una solución de ácido sulfúrico 0.02 N.

Los resultados obtenidos fueron:

Volumen de ácido sulfúrico gastado en la valoración: 8 ml

Normalidad del ácido sulfúrico: 0.0235

Equivalente químico: 14

Peso de la muestra: 0.0545 g

$$\% \text{ de N} = \frac{V \times N \times Eq \times 1000}{PM}$$

$$\% \text{ de N} = \frac{8 \times 0.0235 \times 0.014 \times 100}{0.0545}$$

$$\% \text{ de N} = 4.82$$

Con la técnica anterior solamente se valora el nitrógeno que tiene carácter amoniacal en la molécula. Para valorar el nitrógeno total se debe seguir la técnica siguiente: pesar exactamente una cantidad que-

contenga aproximadamente 150 mg de nitrógeno (1.02 g de Nifuratel), pasar a un matraz de Kjeldahl de 500 ml y adicionar 25 ml de ácido sulfúrico, en el cual se ha disuelto previamente 1 g de ácido salicílico. Mezclar el contenido del matraz y dejar en contacto 30 minutos, con agitación frecuente. A la mezcla adicionar 5 g de tiosulfato de sodio en polvo, mezclar perfectamente y adicionar 0.5 g de sulfato cúprico en polvo; inclinar el matraz en un ángulo de 45° y calentar a ebullición y mantener el calentamiento hasta que la solución adquiriera una coloración verde que permanezca por lo menos 30 minutos. Dejar enfriar, adicionar con cuidado 150 ml de agua, mezclar el contenido del matraz y dejar enfriar. Adicionar con cuidado 100 ml de hidróxido de sodio al 40% de tal manera que forme una capa debajo de la solución ácida. Adicionar zinc granulado y conectar el matraz a un aparato de destilación por arrastre de vapor y recibir el destilado en un matraz redondo de 500 ml que contenga 50 ml de una solución de ácido bórico al 5%. Mezclar el contenido del matraz de Kjeldahl, haciendo rotar el matraz y empezar la destilación, terminando cuando se haya destilado las dos terceras partes del matraz. Al terminar agregar al matraz 2 o 3 gotas de S. I. de rojo de metilo y titular con ácido sulfúrico 0.5 N.

Los resultados obtenidos fueron:

Volumen de ácido sulfúrico gastado en la valoración: 19.9 ml

Normalidad del ácido sulfúrico: 0.4939

Equivalente químico: 14

Peso de la muestra: 1.0074 g

$$\% \text{ de N} = \frac{V \times N \times Eq \times 100}{PM}$$

$$\% \text{ de N} = \frac{19.9 \times 0.4939 \times 0.014 \times 100}{1.0074}$$

$$\% \text{ de N} = 13.65$$

VIII. VALORACION. Para efectuar la valoración de este producto se escogieron dos métodos espectrofotométricos, ya que este tipo de análisis se necesita muy poca muestra y presenta un alto grado de confiabilidad.

El primer método se diseñó tomando en cuenta la propiedad que -- tiene el Nifuratel de absorber a una longitud de onda de 365 nm. Para preparar la curva de calibración se usaron soluciones de concentración de 0.001, 0.002, 0.004, 0.008 y 0.01 mg/ml. Las soluciones preparadas se leyeron directamente al espectrofotómetro a 368 nm (ultravioleta).

Los resultados se obtienen en la siguiente tabla:

CONCENTRACION (mg/ml)	1% E 1 cm	ABSORVANCIA
0.001	650	0.065
0.002	610	0.182
0.004	512	0.205
0.008	587	0.470
0.01	620	0.620

Para graficar la recta se efectúan cálculos de la pendiente por correlación de los datos, los cuales señalamos a continuación.

n = número de variables presentes en el experimento

x = variable independiente (concentración)

y = variable dependiente (absorvancia)

m = pendiente de la recta

b = ordenada al origen

x	(dx)	(dx) ²	y	(dy)	(dy) ²	Σ(dx.dy)
0.001	0.004	0.000016	0.065	0.2434	0.0502	0.000972
0.002	0.003	0.000009	0.182	0.1264	0.0152	0.000376
0.004	0.001	0.000001	0.205	0.1034	0.0106	0.000103
0.008	0.003	0.000009	0.470	0.1616	0.2611	0.000483
<u>0.01</u>	<u>0.005</u>	<u>0.000025</u>	<u>0.620</u>	<u>0.3116</u>	<u>0.9709</u>	<u>0.000555</u>
0.025		0.000060	1.542		0.2091	0.003491

$$\bar{X} = \frac{0.025}{5}$$

$$\bar{Y} = \frac{1.542}{5}$$

$$\bar{X} = 0.005$$

$$\bar{Y} = 0.3058$$

$$m = \frac{\sum(dx \cdot dy)}{\sum(dx)^2}$$

$$b = \bar{Y} - m(\bar{X})$$

$$b = 0.3084 - 58.31(0.005)$$

$$m = \frac{0.003491}{0.00006}$$

$$b = 0.3084 - 0.2915$$

$$m = 58.31$$

$$b = 0.0168$$

r = correlación lineal

$$r = \frac{0.003491}{0.00353}$$

$$r = \frac{\sum(dx \cdot dy)}{(\sum dx)^2 (\sum dy)^2}$$

$$r = 0.9896$$

Grados de libertad. Se calculan restando dos, al número de variables que tengamos en nuestro experimento.

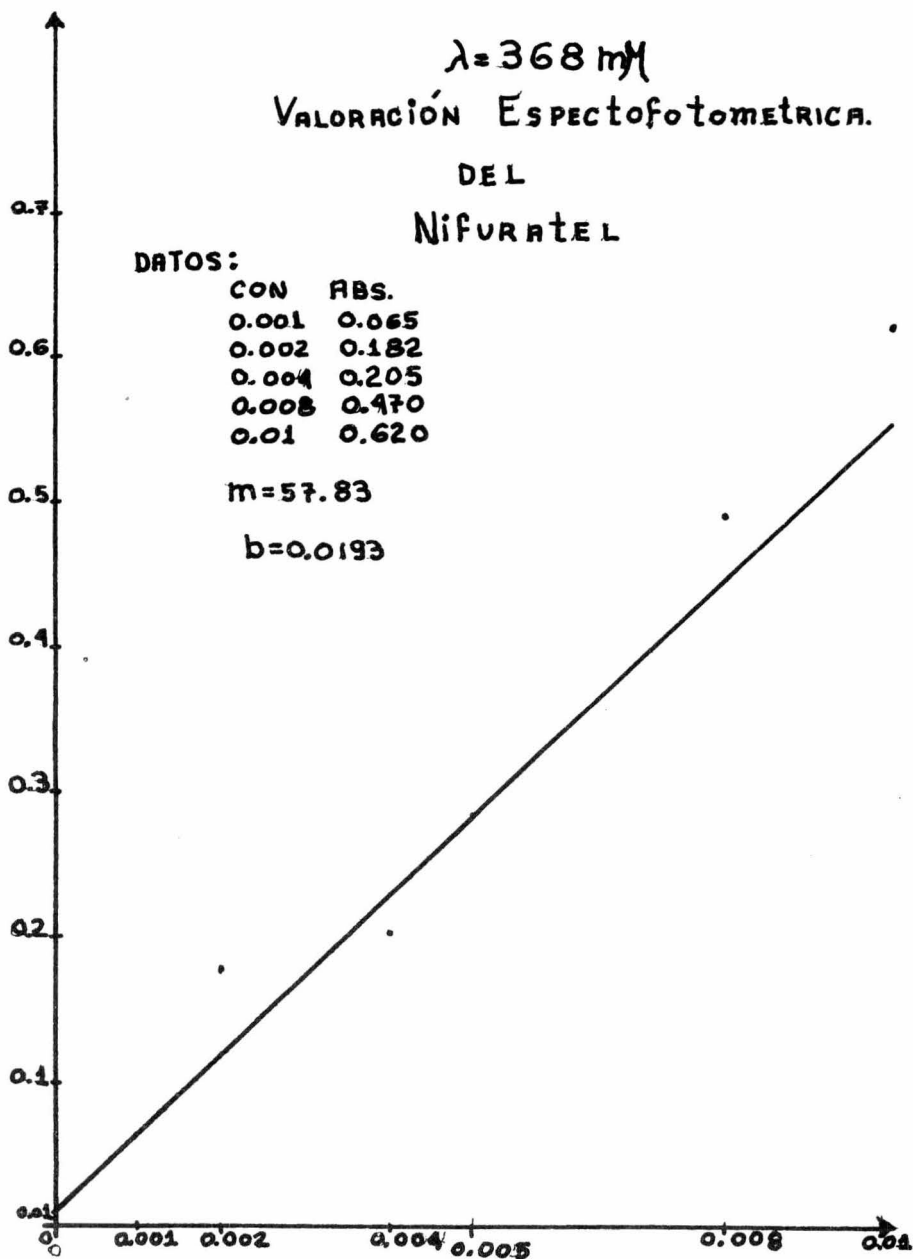
$\lambda = 368 \text{ m}\mu$
VALORACIÓN ESPECTOFOTOMETRICA.
DEL
NIFURATEL

DATOS:

CON	ABS.
0.001	0.065
0.002	0.182
0.004	0.205
0.008	0.470
0.01	0.620

$$m = 57.83$$

$$b = 0.0193$$



La gráfica que presentamos en la página anterior fue obtenida -- por este método de correlación.

El segundo método es colorimétrico, la técnica seguida fue la siguiente: preparar soluciones de igual forma y concentraciones que para la prueba anterior, de cada una tomar una alícuota de 10 ml, agregar 0.5 ml de ácido sulfúrico al 60%, 0.05 g de zinc en polvo, dejar reposar 10- minutos, decantar el líquido sobrenadante, enfriar en hielo y adicionar 0.5 ml de nitrito de sodio al 10%, dejar en contacto 2 minutos y adicionar un gramo de urea, dejar reaccionar y agregar 1 ml de solución alcalina de B-naftol y 2 ml de S.R. de hidróxido de sodio, dejar reposar por 30 minutos, filtrar y leer al espectrofotómetro a 510 nm. Esta longitud de onda es la máxima absorción, de acuerdo a la gráfica obtenida a una concentración de 0.01 mg/ml.

CONCENTRACION (mg/ml)	1% E 1 cm	ABSORVANCIA
0.001	520	0.052
0.002	785	0.157
0.004	725	0.290
0.008	562	0.450
0.01	580	0.580

Para graficar la recta se efectúan los mismos cálculos que en la prueba anterior, los cuales se presentan a continuación.

X	(dx)	(dx) ²	Y	(dy)	(dy) ²	Σ(dx.dy)
0.001	0.004	0.000016	0.052	0.2538	0.06441	0.001015
0.002	0.003	0.000009	0.157	0.1488	0.02214	0.000446
0.004	0.001	0.000001	0.290	0.0158	0.00024	0.000015
0.008	0.003	0.000009	0.450	0.1442	0.02079	0.000432
<u>0.01</u>	<u>0.005</u>	<u>0.000025</u>	<u>0.580</u>	<u>0.2742</u>	<u>0.07088</u>	<u>0.001371</u>
0.025		0.000060	1.529		0.18278	0.003281

$$\bar{X} = \frac{0.025}{5}$$

$$\bar{Y} = \frac{1.529}{5}$$

$$\bar{X} = 0.005$$

$$\bar{Y} = 0.3058$$

$$m = \frac{\Sigma(dx \cdot dy)}{\Sigma(dx)^2}$$

$$b = \bar{Y} - m (\bar{X})$$

$$m = \frac{0.003281}{0.00006}$$

$$b = 0.3058 - 54.68 (0.005)$$

$$m = 54.68$$

$$b = 0.3058 - 0.2734$$

r = correlación lineal

$$r = \frac{\Sigma(dx \cdot dy)}{(\Sigma dx)^2 (\Sigma dy)^2}$$

$$r = \frac{0.003281}{0.003333}$$

$$r = 0.9937$$

Los grados de libertad son los mismos que en el anterior experimento por lo cual podemos considerar este método igualmente aceptable.

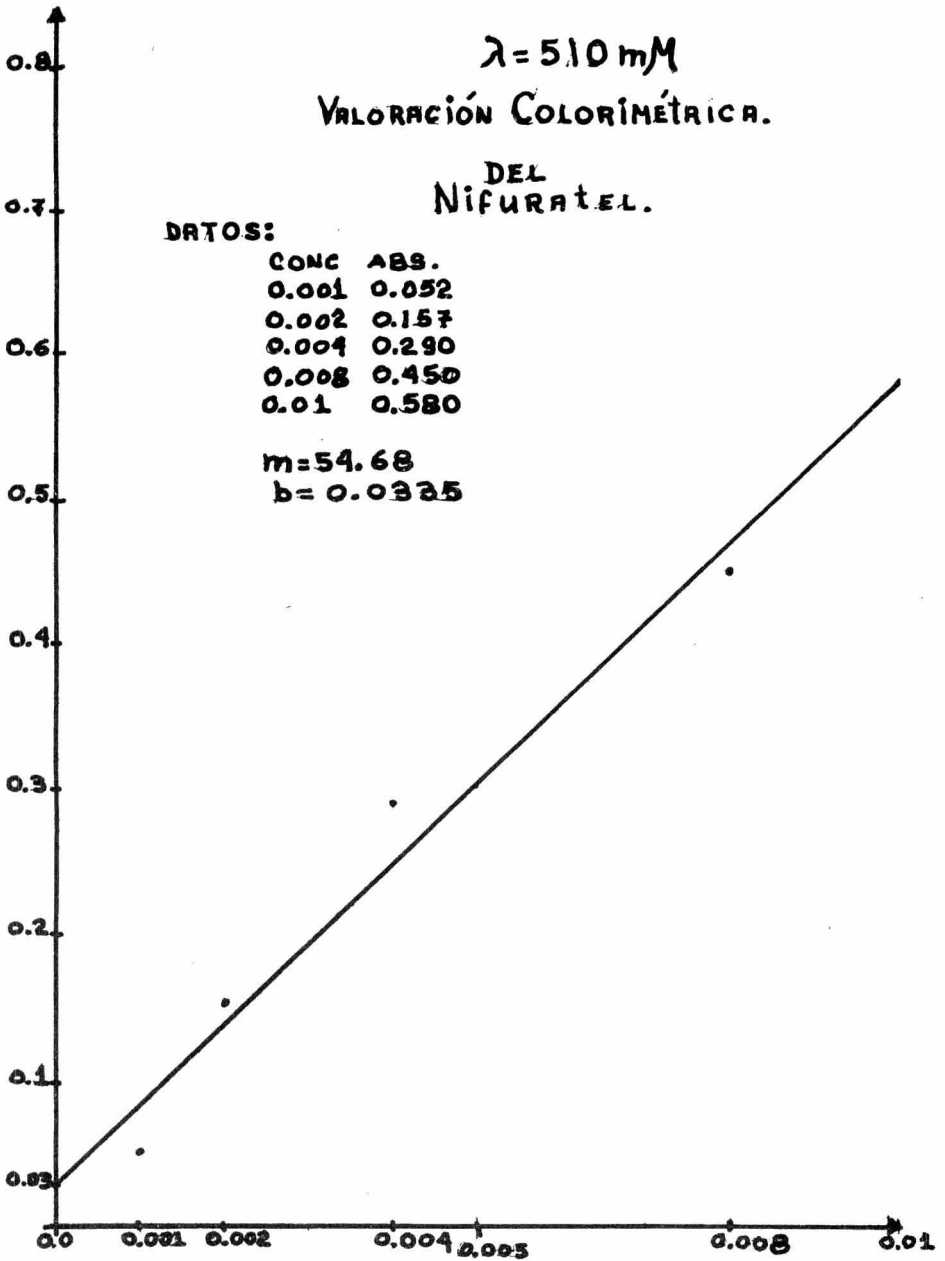
$\lambda = 510 \text{ m}\mu$
VALORACIÓN COLORIMÉTRICA.
DEL
NIFURATEL.

DATOS:

CONC	ABS.
0.001	0.052
0.002	0.157
0.004	0.290
0.008	0.450
0.01	0.580

$$m = 54.68$$

$$b = 0.0325$$



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

I. El Nifuratel es un producto útil en el tratamiento de la --
tricomoniasis y de algunas infecciones secundarias que suelen acompañar-
las.

II. El Nifuratel tiene importancia desde el punto de vista eco-
nómico ya que tan sólo en 1974 fueron tratados con este producto aproxi-
madamente un millón de casos.

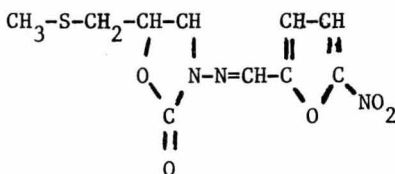
III. Las instituciones IMSS e ISSSTE, consumieron productos tri-
comonicidas con valor de 23'470,119.30 pesos, de los cuales en productos
que contienen Nifuratel corresponden a 1'089,864.45 pesos.

IV. Tomando en cuenta lo anterior se propone a la consideración
de la comisión de la Farmacopea la siguiente monografía.

N I F U R A T E L

Sinónimo: METILMERCADONA

N-5-Nitro-2-Furfurilideno-3-Amino-5-Metilmercaptometil-2-Oxazolidinona



PM = 285.273

DESCRIPCION. El Nifuratel es un polvo cristalino de color amarillo claro, con olor característico que recuerda al azufre.

SOLUBILIDAD. Es insoluble en soluciones básicas y ácidas, agua, éter, y benceno; muy ligeramente soluble en alcohol y cloroformo; parcialmente soluble en acetona y francamente soluble en dimetilformamida.

IDENTIFICACION. Pesar 20 mg de Nifuratel y disolver en 1 ml de dimetilformamida, agregar 5 ml de agua, 0.5 ml de ácido sulfúrico y 0.05 g de zinc en polvo, dejar reposar por 10 minutos, decantar el líquido sobrenadante y enfriar en hielo; agregar 0.5 ml de nitrito de sodio al 10% dejar reaccionar por 2 minutos y agregar un gramo de urea, agitar y adi-

cionar 1 ml de solución alcalina de B-Naftol y 2 ml de S.R. de hidróxido de sodio. Se desarrolla una coloración roja, que va cambiando a verde.

RANGO DE FUSION. Entre 185 - 187°C.

PERDIDA AL SECADO. Secado en la estufa a 105°C durante dos horas, la pérdida no debe ser mayor del 0.5% de su peso.

RESIDUO DE IGNICION. No debe ser mayor al 2% de su peso.

METALES PESADOS. No debe presentar más de 10 ppm de Pb.

VALORACION. Pasar a un matraz volumétrico de 1000 ml, 100 mg de Nifuratel exactamente pesados, disolver en 100 ml de dimetilformamida y llevar a volumen con agua; de esta solución tomar las alicuotas que sean necesarias para preparar soluciones de concentraciones de 0.001 ml, ---- 0,002, 0.004, 0.008, 0.01 mg/ml (curva de comparación).

Con nuestro problema seguir la misma técnica para lograr una concentración entre 0.003 y 0.005 mg/ml. Leer las soluciones a 368 nm; trazar la curva de comparación y por extrapolación calcular la concentración del problema.

CONSERVACION. En frascos ámbar perfectamente cerrados.

CATEGORIA. Antiparasitario y antibacteriano.

DOSIS. Tres veces al día, 200 mg por vía oral y un óvulo vaginal de 250 mg por la noche.

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

- 1.- R. Scuri, et al. IL FARMACO Ed. Sci. Vol. 19-4; 301-11 1964.
- 2.- Mlle. O. Albert, et al ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES. 1973, - 31 No. 1 57-62.
- 3.- R. Scuri, et al. CHIMICA THERAPEUTICA. 1966, (3) 181-3.
- 4.- G. Netto, et al. REVISTA MEDICA BRASILEÑA. 26; 675-81, Nov. 69.
- 5.- WAINSTOCK J. et. al. REVISTA MEDICA BRASILEÑA. 26:(3). 190-2, Mar.- 69.
- 6.- M. Fayette. LE JOURNAL DE MEDICINE DE LYON. 52:144-51, 5 Nov. 1971.
- 7.- B.A. Evans, et al. BRITHIS MEDICAL JOURNAL. 1970, 2, 335-36.
- 8.- A. Grimble et al. BRITHIS MEDICAL JOURNAL. 1970, 2, 792.
- 9.- I. Sagone. BRITHIS MEDICAL JOURNAL. 1970, 2, 782.
- 10.- B. Seguy. REVISTA FRANCAISE DE GYNECOLOGIA. 1972, 67; 6-7, 443-4.
- 11.- MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPEA. Twnty-sixth Edition. The Pharmaceutical Press. Pág. 1098-1099. London.
- 12.- Chemical Abstracts, Vol. 61, P 160690.

- 13.- T. Higuchi and J. L. Bodin. PHARMACEUTICAL ANALYSIS. pág. 143-146. Interscience Publishers. London, 1961.
- 14.- J. Aguilar ESTUDIOS DE MERCADO SOBRE COMPRAS GUBERNAMENTALES DE MEDICAMENTOS DURANTE 1974, 30, 76.
- 15.- IMS. THE PHARMACEUTICAL MARKET MEXICO IMS AGZUG. Switzerland. 1, 7.
- 16.- Failla et al. IL FARMACO Ed. Sci. Vol. XIX; N. 3; 269-70. 1974.
- 17.- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Cuarta Edición pág. 153-154. S.S.A. 1975.
- 18.- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. Cuarta Edición. pág. 312-313, S.S.A. 1975.
- 19.- K.A. Connors. A TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS. pág. 490-97. -- John Wiley & Sons, Inc. N.Y. London Sydney.
- 20.- S. Sigoia, Ph. P. QUANTITATIVE ORGANIC ANALYSIS (Vía Funcional -- (Grups). Third Edition. pág. 526-35, 614-644. John Wiley and Sons, Inc. N.Y. London. Sydney.
- 21.- THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA. XVIII. Eighteenth Revision. pág. 909, 1034, 1038. Mack Printing Comp.

