

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

36

Proposición a la Farmacopea Nacional de los
Estados Unidos Mexicanos de la Monografía del
Benzoil Metronidazol y de la Forma Farmacéutica
Suspensión a Base de Benzoil Metronidazol

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE :
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO
P R E S E N T A
ANTONIO EDUARDO GUTIERREZ FERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Uuf. 217

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE :

Presidente	ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
Vocal	ANDRES ZUÑIGA PADILLA
Secretario	HECTOR JARA FARJEAT
1er. Suplente	CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO
2o. Suplente	MARIO MIRANDA CASTRO

Sitio donde se desarrolló el tema :

LABORATORIOS SILANES, S. A.

Sustentante :

ANTONIO EDUARDO GUTIERREZ FERNANDEZ.

Asesor :

ANDRES ZUÑIGA PADILLA

Supervisor Técnico :

JOSE GUADALUPE NAVARRO MARTINEZ

A mi Madre y a mis Hermanos.

**Con profundo agradecimiento
por su apoyo durante mi ca-
rreira.**

A mi Padre.

A mis Maestros, Compañeros y Amigos.

Al Q.F.B. Andrés Zúñiga Padilla y

Al Q.F.B. José G. Navarro Martínez.

Por su colaboración en la dirección
de este trabajo.

Agradezco a los Laboratorios Silanes, S. A.
Las facilidades brindadas para la realización
de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION.

GENERALIDADES.

IMPORTANCIA ECONOMICA.

METODO DE PREPARACION.

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA.

EVALUACION DE LAS CONSTANTES FISICO
QUIMICAS.

COMPARACION DE LOS METODOS DE VA-
LORACION.

FORMA FARMACEUTICA SUSPENSION.

MONOGRAFIAS PROPUESTAS.

BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO I

INTRODUCCION

Para fabricar medicamentos es necesario emplear materias primas que tengan las características de pureza adecuadas para la formulación, para que al ser usadas en el organismo humano, ejerzan la actividad terapéutica deseada y no efectos indeseables que puedan incluso poner en peligro la vida del paciente.

Es obligación de los establecimientos que se dedican a la fabricación de medicamentos, ofrecer al consumidor productos de calidad, motivo por el cual deben estar seguros de que todas las materias primas que se emplean en la elaboración de dichos medicamentos tengan el grado de pureza específico, lo cual deberá ser comprobado por el químico analista mediante una serie de pruebas físicas, químicas y biológicas, ya que los fabricantes utilizan diferentes métodos de preparación, extracción y purificación que confieren cualidades diferentes a cada materia prima, por lo tanto, es necesario que existan en forma oficial determinaciones analíticas

en que basarse para que el fabricante ponga especial cuidado en la elaboración, y el químico tenga un criterio para la aprobación o rechazo de la materia prima.

La Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, es en México, el libro oficial en el que están establecidos las determinaciones necesarias para comprobar la identidad y pureza de cada materia prima que se emplea en la elaboración de medicamentos, así como de los medicamentos mismos.

El descubrimiento de fármacos más específicos y efectivos, y el avance de la metodología analítica, hace necesaria una continua modificación del contenido de las farmacopeas, ya que siempre hay métodos analíticos que ofrecen mayor seguridad en las determinaciones de identidad, pureza e impurezas indeseables.

Tomando en cuenta las anteriores consideraciones, basándose en pruebas experimentales debidamente comprobadas, este trabajo tiene por objeto presentar a la consideración de la comisión permanente de la farmacopea, las monografías del Benzoil Metronidazol y de la forma farmacéutica suspensión a base de Benzoil Metronidazol, ya que no existe hasta la fecha una norma de calidad a seguir en ninguna publicación reconocida oficialmente.

CAPITULO II

GENERALIDADES

Etiología : Diversas amibas pueden parasitar al hombre, pero solo *E. histolítica* y *N. gruberi* son capaces de enfermarlo, al invadir sus tejidos. *Naegleria gruberi* es una amiba que vive libremente, que produce meningoencefalitis primaria y eventualmente diseminación hematógica, este padecimiento no se ha encontrado en nuestro medio.

Entamoeba histolítica es un protozoo con tres estructuras anatómicas principales : membrana citoplásmica con dos capas; citoplasma con numerosas vacuolas, gránulos de glucógeno, ausencia de mitocondrias y aparato de golgi y escaso desarrollo del retículo endoplásmico; núcleo con cromatina periférica y endosoma central. Posee una gran variedad de enzimas que intervienen en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y ácidos nucleicos.

Epidemiología : La infección por *Entamoeba histolítica* tiene distribución universal y afecta en promedio al 20% de la población mun-

dial. En México se le ha encontrado entre el 5% y 75% de la población predominando en los medios pobres y mal saneados y aumentando conforme la edad avanzada. Una gran proporción de los infectados son portadores sanos y sólo una minoría enferma como consecuencia de la invasión tisular amibiana.

En encuestas realizadas por Gutiérrez y Kumate (7) en 1970 con niños de la Cd. de México se encontró que el 3.9% de los menores de 16 años tenían anticuerpos séricos contra E. histolítica y en 1974 con 20 000 individuos (niños y adultos) localizados en 46 comunidades de toda la República Mexicana, se encontró 5.95% con anticuerpos amibianos. La fuente de contagio siempre es el intestino del ser humano, enfermo o portador.

Patogenia : La infección por E. histolítica se adquiere por la ingestión de quistes. El mecanismo de transmisión se establece por la ingestión de alimentos o agua contaminada, o bien, por contagio directo : ano - mano - boca. Los enfermos son contagiosos durante todo el padecimiento y por tiempo indefinido en el estado de portador. En la mayoría de los casos no produce enfermedad pues el parásito vive como comensal en la luz del intestino, bajo la forma minuta o prequistica. En determinados casos y por causas desconocidas, se transforma en trofozoito de ma

yor tamaño, fagocita eritrocitos e invade los tejidos, es decir, adquiere la forma invasora capaz de producir enfermedad.

La invasión tisular amibiana desencadena una respuesta inmunológica en el huésped, caracterizada entre otras cosas, por la aparición de anticuerpos séricos, elevación de inmunoglobulinas séricas, especialmente de la Ig A e inmunidad celular.

A partir de la pared intestinal, los trofozoitos pueden llegar al hígado por vía porta o bien, por contiguidad invadir piel y genitales, o el peritoneo al perforar el intestino. A partir del hígado el parásito puede invadir por contiguidad los órganos vecinos (pleura, pulmón, pericardio, peritoneo, estómago, riñón, etc.) y abrirse a piel, o bien, por vía hemática, diseminarse a distancia (cerebro, pulmón, bazo, etc.)

El período de incubación es variable, los trofozoitos o los quistes aparecen después de dos semanas del inóculo o menos.

Anatomía patológica, manifestaciones clínicas y complicaciones
Las lesiones amibianas pueden observarse en casi todos los tejidos humanos sin embargo, se localizan con mayor frecuencia en el intestino grueso e hígado.

Se han podido establecer cuatro formas clínicas fundamentales de amibiasis intestinal.

Forma diarreica-disentérica, es decir, evacuaciones mucosanguinolientas, cólico, pujo, tenesmo, pocas veces se encuentra en niños. La mayoría de los casos solo presentan diarrea con moco y sangre, esta forma de amibiasis representa al 90%.

Colitis fulminante : Esta se presenta más frecuentemente en lactantes con desnutrición avanzada. La sintomatología corresponde a la causada por las lesiones del colon, es decir, el síndrome diarreico disentérico y a las debidas a la peritonitis resultante de las perforaciones y las ocasionadas por el estado tóxico infeccioso.

Apendicitis amibiana : Los datos clínicos resultantes de esta localización amibiana son indistinguibles de los de la apendicitis de otra etiología, el diagnóstico se puede establecer por procedimientos para-clínicos.

Ameboma : El cuadro clínico es de diarrea mucosanguinolienta, palpación de tumor abdominal y suboclusión intestinal, es muy raro en niños.

Amibiasis hepática : Las lesiones en el hígado se inician como pequeños focos de necrosis que pueden crecer y formar cavidades con contenido necrótico, el cuadro clínico es hepatomegalia, dolor de hipocondrio derecho, hipoventilación basal derecha, tumoración visible o palpa-

ble en hipocondrio derecho.

Otras formas de amibiasis : E. histolítica puede invadir casi todos los tejidos y en consecuencia dar las manifestaciones clínicas correspondientes.

Tratamiento : En la amibiasis intestinal, tisular o invasora (forma diarreica-disentérica, colitis fulminante, apendicitis y ameboma), hay dos medicamentos de elección : las emetinas y los imidazoles, que se pueden usar solos o combinados dependiendo de la gravedad del caso y vía de administración.

Las emetinas (emetina y dehidroemetina) se administran por vía parenteral y actúan sobre los trofozoitos a nivel tisular pero no en la luz intestinal, se utilizan a la dosis de un mg. por kilogramo de peso por día (60 mg. diarias dosis máxima) durante cinco o diez días.

Los imidazoles (metronidazol, minorazol y nitrimidazina) se administran por vía oral y actúan tanto a nivel tisular como en la luz del intestino. El metronidazol ha sido el más usado a la dosis de 30 mg. por kilogramo de peso por día (dosis máxima 2 g.) repartidos en tres tomas diarias durante diez días.

En los portadores, y en los raros y discutibles casos de colitis crónica, los medicamentos que han dado mejores resultados son las oxiqui

noleinas y las cloracetamidas que tienen acción exclusivamente en la luz intestinal.

El más usado ha sido la diyodohidroxiquinoleina a dosis de 30 mg. por kilogramo de peso por día (dosis máxima de 2g.) durante 10 -- días.

En la amibiasis hepática, la combinación de emetina y metronidazol ha sido la que ha dado mejores resultados.

Antibióticos : La mayoría de los antibióticos carecen de acción directa contra las amibas, a pesar de esto, algunos de los antibióticos de amplio espectro, como las tetracilinas son curativas de la amibiasis, debido a su eficacia para eliminar bacterias intestinales simbióticas que son necesarias para los procesos metabólicos de las amibas.

CAPITULO III

IMPORTANCIA ECONOMICA

El Benzoil Metronidazol se había venido importando de diversos países hasta el año de 1974, ya que después se empezó a producir en México a escala industrial.

En la Tabla siguiente, tomada del Anuario Estadístico de Comercio Exterior de los Estados Unidos Mexicanos 1974, pág. 150 se muestran las importaciones realizadas en dicho año.

1 - (2-Benzoil-Oxietil)-2-metil-5-nitroimidazol.

Fracción arancelaria 29.35 A .088

País	No. de Kg.	Valor en Pesos
Alemania Rep. Fed.	200	200 550
Estados Unidos	320	218 750
Francia	1000	784 669
Italia	1907	1617 626
Países bajos	402	365 400
Reino Unido	50	272 50
Total	3879	3220 245

Para los años de 1975 y 1976 se produjeron en México 5000 y 5500 kg. Como usualmente la presentación es : frasco con 125 ml. con teniendo 4g/100 ml., estas cantidades son suficientes para producir - - 1000 000 y 1,100 000 frascos que teniendo un precio promedio al público de \$ 65.00 c/u hacen un total de 65 millones de pesos en 1975 y - - 71.5 millones de pesos en 1976, capital que queda en el país al procesarse completamente desde materia prima hasta producto terminado.

Año	Kg.	Fascos	Precio de venta estimado
1975	5000	1 000 000	65 millones de pesos
1976	5500	1 100 000	71.5 millones de pesos

Con los datos anteriores, nos damos cuenta de una forma amplia y general del uso creciente de esta sustancia, por lo que es necesario establecer las especificaciones que deberá cumplir condensándolas en una monografía.

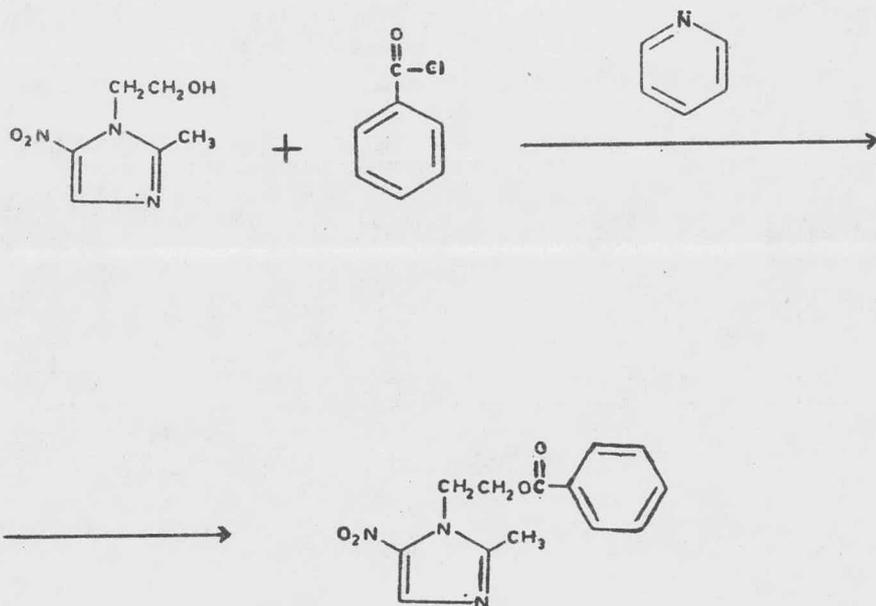
CAPITULO IV

METODO DE PREPARACION

El Benzoil Metronidazol es un producto sintético, químicamente es un ester del (hidroxil - 2 etil) - 1 metil-2 nitro- 5 imidazol, el método de preparación es descrito por Charles Cosar y Cols (4). Consiste en mezclar una suspensión de 171 g. (1 mol) de (hidroxil - 2 etil) - 1 metil-2 nitro- 5 imidazol con 82 g. (1.04 mol) de piridina y 1.65 lt. (1.04 mol) de cloroformo, añadir lentamente una solución de 146 g. -- (1.04 mol) de cloruro de benzoilo en 160 ml. de cloroformo a una temperatura de 5°C, mantener a temperatura ambiente por 16 hrs.

Lavar la solución de reacción una vez con agua y después una vez con solución de bicarbonato de sodio, después otra vez con agua, -- concentrar la solución a presión reducida y recrystalizar de acetato de -- etilo, se obtiene un producto cristalino blanco, el rendimiento de la reacción es de 89%.

REACCION



CAPITULO V

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

El agente amibiano ideal debe ser capaz de erradicar *E. histolítica* de la luz y sitios extra intestinales a dosis no tóxicas.

La búsqueda de nuevos agentes antimibianos está basada sistemáticamente examinando medicamentos ya usados.

Pruebas in vitro e in vivo : La fase inicial es una técnica in vitro, consiste en probar las reacciones de cultivos de *E. histolítica* ante agentes amibianos, estas pruebas son económicas, rápidas, razonablemente simples de interpretar bajo condiciones controladas y requieren pequeñas cantidades de sustancias.

El experimento consiste en añadir la sustancia al medio que contiene *E. histolítica*, observar la concentración mínima efectiva para destruir las amibas y comparar el fármaco con uno de efectividad conocida. El problema en estas pruebas consiste en distinguir entre la acción directa de los fármacos contra las amibas y la acción indirecta con las bacterias. Si se considera un medio de cultivo que contiene amibas y bacterias, se

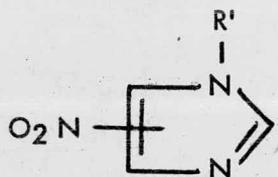
reproducirán las condiciones de la luz intestinal y se probarían : a) una sustancia amebicida, b) una sustancia que actúe primero contra la flora bacteriana y después contra las amibas y c) una combinación de los dos.

La correlación entre la actividad amebicida in vitro y respuesta terapéutica en el hombre y animales no es muy representativa ya que muchas sustancias que tienen efecto amebicida in vitro, no lo tienen in vivo, por eso es necesario hacer pruebas in vivo para determinar los niveles de fármaco efectivos en el foco amibiano de infección.

Las infecciones en animales, naturales o experimentales, sirven para simular las formas más comunes de amibiasis humana. La inoculación de gatos, perros, puercos de guinea o ratas con *E. histolítica* induce infecciones intestinales severas, útiles para predecir el valor de una sustancia en la disentería amibiana. Inyecciones intrahepáticas de *E. histolítica* en Hamsters producen infecciones apropiadas para la evaluación de la amibiadid hepática.

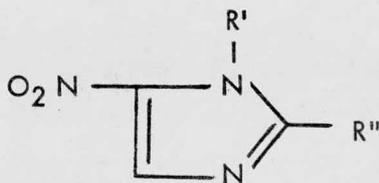
Relación Actividad Estructura : En un estudio hecho por Cosar y Cols (4) sobre la actividad tricomonicida, muestra la influencia de la posición del grupo nitro en algunos imidazoles.

- R'	Posición del grupo nitro	Concentración mínima <u>ac</u> va in vitro mcg/ml
- CH ₃	4	40
- CH ₃	5	4
- CH ₃	2	20
- CH ₂ CH ₂ OH	4	100
- CH ₂ CH ₂ OH	5	10
- CH ₂ CH ₂ OH	2	10



Como se ve los compuestos más efectivos son los que tienen el grupo nitro en posición 2 y solo que el 2 nitroimidazol, es más tóxico DL50 de 175 mg/kg. por vía oral y los demás 3500 mg/kg por vía oral.

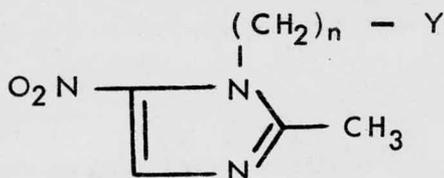
A continuación se analizan diversos sustituyentes del 5 nitroimidazol.



	R'' = H	R'' = CH ₃	R'' = C ₂ H ₅
- R'	Concentración mínima activa in vitro mcg/ml		
- CH ₃	4	2.5	2.5
- C ₂ H ₅	4	2.5	2.0
- C ₃ H ₇	6.5	2.5	2.5
- CH ₂ CH ₂ OH	10	2.5	2.5
- CH ₂ CH ₂ CL	5	2.5	2.5

Los compuestos cuyo sustituyente R'' es metilo o etilo, son los más efectivos.

La introducción de un grupo funcional alcohol trae consigo una notable disminución de la toxicidad y una modificación de la actividad in vitro e in vivo como se observa en la siguiente tabla.



Actividad Tricomonicida				
n	Y	Concentración mínima activa in vitro - mcg/ml.	DC ₁₀₀ in vivo en mg/kg. vía oral/día.	Toxicidad DL ₅₀ mg/kg oral/día.
2	- H	2.5	2.5	1750
2	- OH	2.5	12.5	3750
3	- H	2.5	50	750
3	- OH	2.0	50	3000

El 1 (hidroxi-2 etil)-1 metil -2 nitro-5 imidazol es utilizado en la terapia humana bajo el nombre común de metronidazol, muestra también actividad terapéutica contra amibas, helmintos y otros parásitos (5), tiene una toxicidad baja y buena tolerancia a la administración prolongada.

El Benzoil Metronidazol es aún menos tóxico DL₅₀ en ratón 7 g/kg por vía oral, una administración crónica de una suspensión en dosis de 10-20 veces mayor que la dosis clínica fué muy bien tolerada por ratones y puercos de guinea. La suspensión muestra actividad tricomonicida in vitro cuando se presentó a una concentración menor o igual a 5×10^{-6} M, e in vivo cuando se administró por vía oral al ratón en dosis de 250 - 300 mg. (2).

CAPITULO VI

EVALUACION DE LAS CONSTANTES FISICOQUIMICAS.

El objeto de hacer una evaluación de los constantes físicas y químicas de una sustancia es para tener límites en cada una de las determinaciones, estas están basadas en el proceso de síntesis, pues tanto los reactivos como los productos intermedios pueden impurificar de alguna manera al producto final, ya que muchas veces las impurezas no son posibles de eliminación completa y otras que siendo posible su eliminación están ahí por un mal proceso de purificación.

Para hacer esta evaluación se trabajó con diez muestras de diferente lote de proveedor y las determinaciones hechas fueron las siguientes :

Descripción

Solubilidad

Identificación

Temperatura de fusión

Pérdida por secado
Residuo de Ignición
Metales pesados
pH
Metrodinazol libre

Los resultados se encuentran condensados en la Tabla al final - del capítulo.

1o. Descripción : tiene por objeto dar una idea de cómo es - la sustancia mediante sus características organolépticas.

El Benzoil Metronidazol se presenta como un polvo cristalino de color amarillo muy pálido inodoro con sabor débilmente amargo.

2o. Solubilidad : La solubilidad de una sustancia es una propiedad importante que nos ayuda a establecer las características de identi-dad y pureza de ésta, ya que mediante el disolvente empleado sabremos si es hidrofílica o hidrofóbica o si existen sustancias adulterantes que afectan esta propiedad.

La prueba de solubilidad se efectuó en los siguientes disolven-tes de polaridad diferente y por ser los más comunes en un laboratorio de control.

Agua, alcohol, cloroformo, éter, benceno, acetona, HCl 1:2,

NaOH S. R., Acido acético glacial, Anhídrido Acético.

Se procedió de acuerdo a la FNEUM IV ed. pág. 376 y se usó la siguiente técnica : En cuatro matraces de 25 ml. se depositan en cada uno 15 ml. del disolvente específico y una cantidad de sustancia por ensayar mayor de la que se espera disolver en el disolvente, se tapan bien los matraces, se calientan dos de ellos a 30°C y se colocan todos en un baño con temperatura constante, 25°C \pm 1°C, agitándose continuamente para lograr el equilibrio entre el soluto y el disolvente. Se mide con pipeta una porción de líquido claro sobrenadante, se pasa a través de un filtro consistente en una porción de lana de vidrio o un dedal de extracción, se determina el contenido de soluto en el líquido sobrenadante por gravimetría después de evaporar el disolvente y se calcula en g/ml.

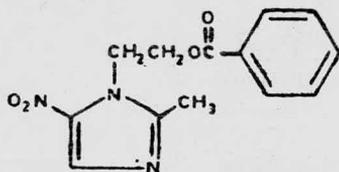
Todas las muestras reportaron la misma solubilidad.

1.- Agua	Insoluble
2.- Alcohol	Soluble
3.- Cloroformo	Fácilmente soluble
4.- Eter	Poco soluble
5.- Benceno	Fácilmente soluble
6.- Acetona	Fácilmente soluble

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 7.- HCl 1 : 2 | Fácilmente soluble |
| 8.- NaOH S.R. | Insoluble |
| 9.- Acido Acético Glacial | Muy soluble |
| 10.- Anhidrido Acético | Muy soluble |

30. Identificación : Cuando se analiza una sustancia es necesario estar seguros de que se trata de esa sustancia, es por eso que en las farmacopeas se reportan pruebas de identificación que ponen de manifiesto los grupos funcionales de la molécula, estas pruebas pueden ser reacciones coloridas, preparación de derivados, absorción en UV ó I.R.

La estructura química del Benzoil Metronidazol es :



Los grupos funcionales que posee la molécula son : Nitro (-NO₂) y Ester ($\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$).

NITRO : Después de hacer una reducción del grupo nitro, con el grupo amino resultante puede diazotarse con NaNO₂ y HCl, la sal de diazonio resultante se hace reaccionar con 2 Naftol, el resultado es una coloración violeta.

Técnica : Calentar aproximadamente 50 mg. de Benzoil Metronidazol en Baño María durante 5 min. con 2 ml. de agua, 0.6 ml de -
 Acido clorhídrico y 10 mg. de polvo de Zinc, enfriar, filtrar, añadir --
 0.5 ml. de nitrito de sodio al 10%, agitar, agregar 0.5 ml. de Acido -
 sulfámico al 15% y agitar hasta que cese el desprendimiento de gas, añadir
 1 ml. de 2 Naftol S.R., el color de la solución cambia a violeta.

ESTER : Mediante la hidrólisis alcalina se obtiene el benzoato
 de sodio y la sal sódica del metronidazol que es soluble en agua y da --
 una coloración café rojiza.

Técnica : Colocar en un tubo de ensaye aproximadamente 100
 mg de Benzoil Metronidazol, agregar 1 ml. de NaOH al 4%, calentar -
 lentamente y con agitación vigorosa, aparece una coloración violeta que-
 se intensifica y cambia a café rojiza cuando la disolución es completa, -
 enfriar y añadir 1 ml. de HCl 1:2, aparece un precipitado de Acido Benzoico
 y el color de la solución cambia a amarillo, agregar 2 ml. de - -
 NaOH 4%, desaparece el precipitado y el color de la solución cambia a
 café rojizo.

Absorción U.V. : La espectroscopía ultravioleta es de gran uti
 lidad en la identificación de compuestos orgánicos puesto que el espectro
 de absorción tiene longitudes de onda donde la absorción es máxima y es

pecífica para cada compuesto.

La molécula tiene dobles enlaces, en los anillos de imidazol y aromático del benzoato, que pueden absorber luz U.V.

Al correr un espectro U.V. de Benzoil Metronidazol se observan máximos a 230 y 310 nm y un mínimo a 260 nm (ver espectro), el compuesto sigue la ley de Lambert y Beer a 310 nm en el intervalo de 5 a 60 mcg/ml.

Técnica : Preparar una solución etanólica de Benzoil Metronidazol cuya concentración final sea 10 mcg/ml, correr el espectro de absorción en el intervalo de 210 a 350 nm, se observan máximos a 230 y 310 nm y mínimo a 260 nm.

Absorción IR : La espectroscopía infrarroja es una de las técnicas más importantes para la determinación de la estructura molecular. Sus aplicaciones de tipo analítico la hacen indispensable en un laboratorio de análisis. La aplicación de la espectroscopía infrarroja al análisis cualitativo se basa en el hecho de ser el espectro infrarrojo de cada sustancia, característico y único. No hay dos especies químicas (excepto isómeros ópticos) cuyos espectros infrarrojos sean exactamente iguales por lo que a éstos espectros se les ha considerado con acierto como las huellas dactilares de las moléculas.

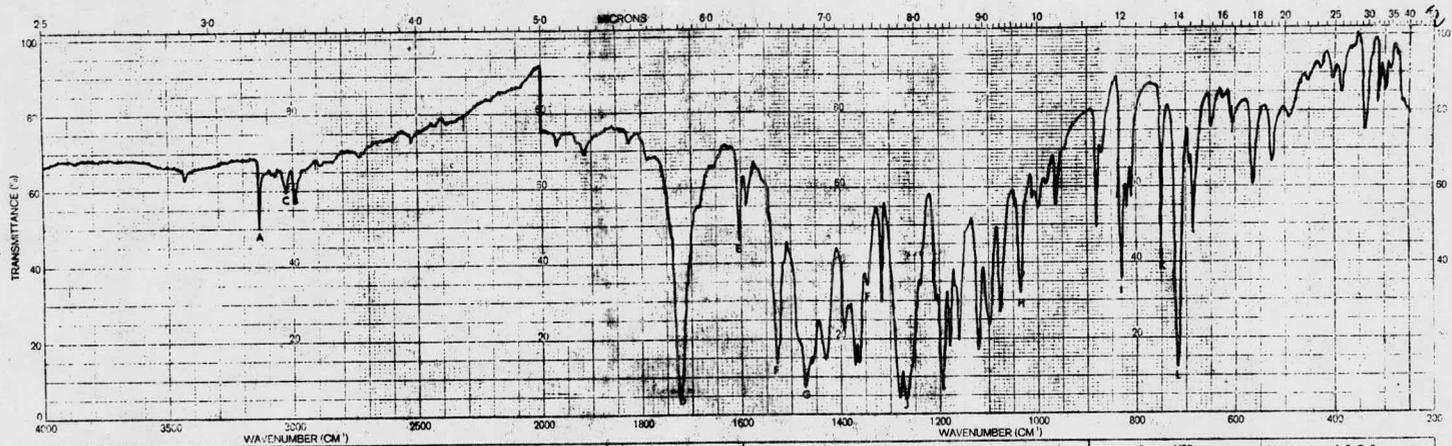
Los grupos característicos que presenta son :

	GRUPO		Frecuencia	Intensidad
A	C = CH	C - H stretch	3140	DEBIL
B	C - CH ₃		3000	DEBIL
C	C - H		3030	DEBIL
D	C = O		1720	FUERTE
E	C = C		1610	DEBIL
F	NO ₂	N = O	1530 y 1350	FUERTE Y - MEDIA
G	CH ₂ - CH ₂		1475	FUERTE
H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{O} \end{array}$	C - O	1040	MEDIA
I	C - NO ₂	C - N	835	MEDIA
J	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{O} - \text{C} \end{array}$	C-O-C	1270 y 1285	FUERTES
K	CH	Aromático	744	MEDIA
L	CH	Aromático	712	FUERTE

Temperatura de fusión : La Temperatura de fusión es una cons_



Sample	BENZOIL METRONIDAZOL		Reference	CH ₂ -CH ₂ -OH	
	10 mcg/ml				
Scan speed	1	nm/sec x Chart speed	20	sec/cm = Expansion	20 nm/cm
Absorbance range	0 - 1	Path length	210-350 mm	Operator	A.E.G.F. Date 16/IX/77



SAMPLE BENZOIL METRONIDAZOL ORIGIN LOTE 30	SOLVENT KBr CONCENTRATION CELL PATH REFERENCE A1re	REMARKS	SCAN MODE MED SLIT IN TIME CONSTANT 1 PERKIN ELMER PART No. 5100 4367	OPERATOR A.E.G.F. DATE 22/11/77 REF No.
--	---	---------	--	---

tante específica para cada sustancia, como las sustancias se pueden presentar mezcladas con impurezas, al determinar la temperatura de fusión, se detectarán fusiones parciales o abatimiento de la temperatura de fusión, - lo cual nos servirá para darnos idea del grado de pureza de la sustancia.

Técnica : Se usó el método para la clase I de la FNEUM IV ed. pág. 383.

Secar una cantidad de muestra e introducir en un tubo capilar-cerrado por un lado una cantidad suficiente para tener una altura de 2.5 a 3 mm., se sumerge el capilar en un baño de silicón que tiene un sistema de calentamiento para darle al baño la velocidad deseada.

Pérdida por secado : Es común que los compuestos orgánicos se encuentren contaminados con agua u otros disolventes que durante el proceso de fabricación no es posible eliminar completamente, el Benzoil Metronidazol no contiene agua de cristalización y el proceso de fabricación implica una recristalización de acetato de etilo, por lo que es necesario determinar la cantidad de materia volátil de cualquier naturaleza que pueda estar en la sustancia.

Para hacer esta determinación, se secó un gramo de muestra a 60°C por cuatro horas en un pesafiltros tarado.

Residuo de Ignición : Es un ensayo mediante la cual se deter-

mina materia inorgánica que se encuentre como contaminante en el material orgánico analizado. Para determinarlo se usó la técnica de la FNEUM con 1 g. exactamente de muestra.

Metales pesados : Mediante ésta prueba, se determina el contenido de impurezas metálicas contenidas en las sustancias, es importante su determinación, debido a los efectos tóxicos dentro del organismo.

Para hacer ésta determinación, se usó el residuo obtenido en la prueba de residuo de ignición disolviéndola en 1 ml. de HCl, evaporar a sequedad en un baño de vapor, disolver en 25 ml. de agua y proceder como lo indica la FNEUM IV ed. pág. 152.

pH : Es una constante que nos va a dar una característica de pureza de la sustancia, pues debido a su insolubilidad, la variación en el pH se deberá a impurezas del proceso de fabricación.

Técnica : Agitar 5 g. de Benzoil Metronidazol con 100 ml. de agua destilada, determinar el pH con agitación en un potenciómetro adecuado usando electrodos de vidrio y colomel.

Metronidazol libre : Esta prueba se realiza debido a que el proceso de síntesis no es un 100% de conversión de Metronidazol a Benzoil Metronidazol. La cromatografía en capa fina es de gran utilidad en la investigación de pequeñas cantidades de impurezas en las sustancias

con un mal proceso de purificación.

Técnica : Preparar una placa de vidrio limpia y desengrasada usando como adsorbente sílica Gel tipo 60 F 254 y cuyo espesor sea de 0.25 mm. Agitar 100 mg. de Benzoil Metronidazol con 2 ml. de alcohol por cinco minutos, aplicar aproximadamente 2 microlitros de la solución sobrenadante a 2 cm. de la base, dejar secar el aire y desarrollar el cromatograma tres cuartas partes de la placa en una cámara de vidrio usando como fase móvil una mezcla de Benceno-Acetona 7:3, sacar la placa, dejar secar al aire y revelar con una lámpara de luz UV de 254 nm.

Se observa una sola mancha con un Rf. aproximado de 0.55.

Muestra No.	Lote	Descripción	Solubilidad	Identificación				Temperatura de fusión	pps	R Ig	Metales pesados	pH	rf (c.c.f.)
				A	B	UV	IR						
1	21	correcto	correcto	+	+	+	+	99.5-100.5°C	0.06%	0.03%	no+50ppm	5.8	0.60
2	23	"	"	+	+	+	+	99-100.5°C	0.09%	0.0%	"	5.5	0.55
3	24	"	"	+	+	+	+	98-99°C	0.06%	0.1%	"	4.8	0.55
4	26	"	"	+	+	+	+	99-100°C	0.08%	0.15%	"	4.6	0.55
5	27	"	"	+	+	+	+	98.5-100°C	0.2%	0.04%	"	4.4	0.55
6	28	"	"	+	+	+	+	99-100°C	0.2%	0.04%	"	5.2	0.55
7	30	"	"	+	+	+	+	100-102°C	0.3%	0.09%	"	4.6	0.55
8	33	"	"	+	+	+	+	99-100°C	0.17%	0.1%	"	3.7	0.55
9	34	"	"	+	+	+	+	98.5-100°C	0.22%	0.11%	"	3.9	0.54
10	37	"	"	+	+	+	+	98-99°C	0.04%	0.1%	"	4.9	0.54
Promedio								98.8-100.1°C	0.142%	0.076%		4.74	0.553

VALORACIONES

Muestra No.	Espectrofotométrica U.V.	Volumétrico con Indicador	Volumétrico Potenciométrica
1	99.2 %	99.2 %	99.3 %
2	99.4 %	99.8 %	99.5 %
3	99.8 %	99.7 %	98.7 %
4	99.5 %	99.8 %	99.6 %
5	98.0 %	100.3 %	100.2 %
6	99.0 %	99.5 %	98.7 %
7	100.5 %	99.8 %	99.1 %
8	98.0 %	99.6 %	99.3 %
9	99.0 %	98.4 %	98.5 %
10	98.0 %	99.1 %	99.2 %
Promedio	99.0 %	99.5 %	99.2 %

CAPITULO VII

COMPARACION DE LOS METODOS DE VALORACION

Para que un método pueda considerarse farmacopeico, es necesario que éste sea reproducible, confiable y posible para diferentes analistas y laboratorios.

Tomando en cuenta las anteriores consideraciones, se presentarán los siguientes métodos de valoración y un análisis estadístico, para poder escoger el más adecuado.

I Método Espectrofotométrico U. V.

El Benzoil Metronidazol presenta absorción en el UV, al graficar longitud de onda contra absorbancia de una solución etanólica a 10 mcg/ml, en el intervalo de 210 a 350 nm. se observan dos máximos y un mínimo, siendo la longitud máxima de absorción a 310 nm.

Técnica : Pesar con exactitud 100 mg. de Benzoil Metronidazol colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml., disolver en 50 ml - de etanol, llevar a volumen con el mismo disolvente. Tomar una alícuota

de 1 ml., transferirla a otro matraz volumétrico de 100 ml. y llevar a volumen con etanol. Determinar la absorbancia de esta solución, en celdas de cuarzo de 1 cm., a 310 nm. usando etanol como blanco. Hacer lo mismo con una sustancia patrón de referencia.

$$\text{Cálculos : } \frac{\text{Absorbancia Problema}}{\text{Absorbancia Patrón}} \times 100 = \% \text{ de Benzoil Metronidazol}$$

Esta determinación se realizó usando la muestra No. 3 Lote 24, efectuándose el ensayo veinte veces en el mismo aparato.

Resultados :

N	X (%)	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
1	98.843	- 0.263	0.0692
2	97.335	- 1.771	3.1364
3	97.917	- 1.189	1.4137
4	100.397	1.291	1.6668
5	97.722	- 1.384	1.9155
6	97.900	- 1.116	1.2455
7	96.970	- 2.136	4.5624
8	99.190	0.084	0.0071
9	99.900	0.794	0.6304
10	101.414	2.308	5.3269
11	97.320	- 1.786	3.1898
12	100.000	0.894	0.7992
13	99.207	0.101	0.0102
14	99.503	0.397	0.1576
15	100.000	0.894	0.7992
16	99.701	0.595	0.3540
17	99.105	0.001	0.0000
18	99.502	0.396	0.1568
19	100.196	1.090	1.1881
20	99.902	0.796	0.6336

$$N = 20$$

$$\sum x = 1982.114$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 27.2624$$

$$\text{Promedio } \bar{x} = \frac{\sum x}{20} = \frac{1982.114}{20} = 99.106$$

$$\text{Desviación standar } S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{27.2624}{19}} = 1.1979$$

$$\text{Varianza } S^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1} = \frac{27.2624}{19} = 1.4350$$

$$\text{Coeficiente de variación } CV = \frac{S \times 100}{\bar{x}} = \frac{1.1979 \times 100}{99.106} = 1.2087$$

$$\text{Error standar } e = \frac{s}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N(N - 1)}} = \sqrt{\frac{27.2624}{20(20 - 1)}} = 0.2678$$

II Método no acuoso

El Nitrógeno del anillo de imidazol tiene carácter básico débil, que puede determinarse por titulación en medio no acuoso.

Al hacer esta determinación se detectó el punto final de dos formas : a) Usando como indicador S.I. de verde de malaquita. b) potenciométricamente.

II a) Método no acuoso con indicador.

Técnica : Pesar aproximadamente con exactitud 250 mg. de Benzoil Metronidazol, disolver en 50 ml. de anhídrido acético, agregar una gota de S.I. verde de malaquita y titular con solución de ácido perclórico 0.1 N hasta la aparición de una coloración verde amarillenta. Efectuar una prueba en blanco y hacer la corrección necesaria.

Cálculos :

$$\% \text{ de Benzoil Metronidazol} = \frac{(V_p - V_b) \times N \times 0.2753 \times 100}{M}$$

V_p = Volumen gastado en el problema

V_b = Volumen gastado en la prueba en blanco

N = Normalidad de la solución

M = Peso de la muestra

Para hacer esta determinación se usó la muestra No. 1 lote No.

21 repitiéndose el ensayo por veinte veces.

Resultados :

N	X (%)	$(x - \bar{x})$	$(x - \bar{x})^2$
1	99.193	- 0.528	0.2788
2	99.789	0.128	0.0164
3	99.907	0.246	0.0605
4	99.000	- 0.661	0.4369
5	99.485	- 0.075	0.0056
6	99.485	- 0.176	0.0310
7	99.533	- 0.128	0.0164
8	99.571	- 0.090	0.0081
9	99.689	0.028	0.0008
10	99.710	0.059	0.0035
11	100.023	0.362	0.1310
12	98.647	1.014	1.0282
13	99.877	0.216	0.0467
14	99.490	0.171	0.0292
15	100.206	0.545	0.2970
16	99.985	0.234	0.0548
17	99.985	0.324	0.1050
18	100.379	0.718	0.5155
19	99.383	- 0.278	0.0773
20	99.861	0.200	0.0400

$$N = 20$$

$$\sum x = 1993.219$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 3.1825$$

$$\text{Promedio } \bar{x} = \frac{\sum x}{N} = \frac{1993.219}{20} = 99.661$$

$$\text{Desviación standar } S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{3.1825}{20 - 1}} = 0.4093$$

$$\text{Varianza } S^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1} = \frac{3.1825}{20 - 1} = 0.1675$$

$$\text{Coeficiente de variación } CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100 = \frac{0.4093 \times 100}{99.661} = 0.4107$$

$$\text{Error standard } e = \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N(N - 1)}} = \sqrt{\frac{3.1825}{20(20-1)}} = 0.0915$$

II b). Método no acuoso potenciométrico.

Técnica : Pesar aproximadamente con exactitud 250 mg. de -- Benzoil Metronidazol, disolver en 50 ml. de Anhidrido Acético, titular - con solución de ácido perclórico 0.1N detectando el punto final potencio métricamente, efectuar una prueba en blanco y hacer la corrección nece- saria.

Para hacer esta determinación, se usó la muestra No. 4 lote -- No. 26 repitiéndose la valoración por veinte veces en el mismo aparato.

Resultados :

N	X (%)	(x - \bar{x})	(x - \bar{x}) ²
1	100.738	0.583	0.3399
2	100.647	0.492	0.2421
3	99.790	- 0.365	0.1332
4	99.461	- 0.694	0.4816
5	99.841	- 0.314	0.0986
6	99.919	- 0.236	0.0557
7	99.266	- 0.888	0.7885
8	100.191	0.036	0.0013
9	99.927	- 0.228	0.0520
10	99.661	- 0.494	0.2440
11	100.266	0.111	0.0123
12	100.328	0.173	0.0299
13	100.801	0.646	0.4173
14	100.533	0.378	0.1429
15	100.248	0.093	0.0087
16	100.338	0.183	0.0336
17	100.245	0.090	0.0081
18	100.379	0.224	0.0502
19	100.284	0.129	0.0166
20	100.234	0.079	0.0062

$$N = 20$$

$$\sum x = 2003.097$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 3.1626$$

$$\text{Promedio : } \bar{x} = \frac{\sum x}{20} = \frac{2003.097}{20} = 100.155$$

$$\text{Desviación standard : } S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{3.1626}{20 - 1}} = 0.4080$$

$$\text{Varianza : } S^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1} = \frac{3.1626}{20 - 1} = 0.1664$$

$$\begin{aligned} \text{Coeficiente de Variación : } CV &= \frac{S}{\bar{x}} \times 100 = \frac{0.4080 \times 100}{100.155} = \\ &= 0.4074 \end{aligned}$$

$$\text{Error standard : } e = \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N(N - 1)}} = \sqrt{\frac{3.1626}{20(20-1)}} = 0.0912$$

Métodos

	Espectrofotométrico U.V.	Volumétrico con Indicador	Volumétrico potenciomé- trico.
Desviación standard	1.1979	0.4098	0.4080
Error standard	0.2678	0.0915	0.0912
Coefficiente de variación	1.2087	0.4107	0.4074

Después de hacer la evaluación estadística, el método por titulación en medio no acuoso detectando el punto final potenciométricamente es el método más confiable, porque presenta la dispersión más pequeña, - es el que presenta menor error experimental y menor coeficiente de variación, como el coeficiente de variación del método volumétrico con indicador, sólo difiere del método volumétrico potenciométrico en 0.0033% y es además, más rápido, sencillo y económico, es el método que se propone a la monografía.

CAPITULO VIII

FORMA FARMACEUTICA SUSPENSION

A menor edad, la amibiasis tisular es más grave al igual que - en los pacientes desnutridos pero, el pronóstico dependerá básicamente de la forma clínica, la oportunidad del tratamiento y de las complicaciones.

El Benzoil Metronidazol se formula en suspensión, debido a -- que no irrita la mucosa gastrointestinal y además no es amargo, sabor di fícilmente de enmascarar en una formulación. El Benzoil Metronidazol - en forma de Suspensión oral es particularmente adecuado para niños, pero también puede ser usado en adultos con la misma eficacia y buena tole-- rancia que las tabletas de Metronidazol (9).

El Benzoil Metronidazol, se presenta en frascos de 120 a 125 ml. conteniendo 200 mg. por cucharada (5 ml.) equivalente a 125 mg - de Metronidazol.

Puesto que es necesario tener un método de control de producto terminado, se analizan a continuación tres métodos de valoración :

- 1.- Extracción con Etanol.
- 2.- Extracción con Cloroformo.
- 3.- Cromatografía en capa fina.

1.- Extracción con etanol : Este método consiste en separar el Benzoil Metronidazol del seno de la suspensión, aprovechando su solubilidad en etanol y determinar la absorbancia en un espectrofotómetro a 310 nm.

Técnica : Transferir una alícuota equivalente a 200 mg. de Benzoil Metronidazol a un matraz volumétrico de 100 ml., agregar etanol a volumen y agitar por treinta minutos, filtrar descartando los primeros 10 ml. del filtrado, tomar una alícuota de 1 ml. del filtrado y transferirla a otro matraz volumétrico de 100 ml., llevar a volumen con etanol. Preparar una solución etanólica de Benzoil Metronidazol de referencia, cuya concentración final sea 20 mcg/ml. Determinar la absorbancia, en celdas de cuarzo de 1 cm., de ambas soluciones a 310 nm en un espectrofotómetro, usando etanol como blanco.

Cálculos : $\frac{\text{Absorbancia Problema}}{\text{Absorbancia patrón}} \times 100 = \% \text{ de Benzoil Metronidazol.}$

Resultados :

N	x (%)	(x - \bar{x})	(x - \bar{x}) ²
1	115.151	9.425	88.8306
2	107.575	1.849	3.4188
3	107.575	1.849	3.4188
4	113.636	7.910	62.5681
5	109.091	3.365	11.2322
6	107.575	1.849	3.4188
7	109.091	3.365	11.2322
8	116.666	10.940	119.6836
9	109.091	3.365	11.2322
10	110.606	4.880	23.8144
11	103.030	- 2.696	7.2684
12	103.030	- 2.696	7.2684
13	95.454	-10.272	105.5140
14	104.545	- 1.181	1.3948
15	100.000	- 5.726	32.7871
16	106.060	0.334	0.1116
17	96.970	- 8.756	76.6675
18	100.000	- 5.726	32.7871
19	101.515	- 4.211	17.7325
20	103.030	- 2.696	7.2684

$$N = 20$$

$$\sum x = 2114.510$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 627.6495$$

$$\text{Promedio : } \bar{x} = \frac{\sum x}{N} = \frac{2114.510}{20} = 105.726$$

$$\text{Desviación standard } S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{627.6495}{20 - 1}} = 5.7475$$

$$\text{Varianza } S^2 = 33.0342$$

$$\text{Coeficiente de Variación } CV = \frac{S \times 100}{\bar{x}} = \frac{5.7475 \times 100}{105.726} = 5.4362$$

$$\text{Error Standard } e = \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N (N - 1)}} = \sqrt{\frac{627.6495}{20 (20 - 1)}} = 1.2852$$

2.- Extracción con cloroformo : Este método consiste en extraer el Benzoil Metronidazol con cloroformo, de ésta forma el Benzoil--Metronidazol quedará en la fase clorofórmica y los agentes suspensores, - conservadores, endulcorantes y correctivos del sabor quedarán en la fase acuosa.

Técnica : Transferir cuantitativamente con ayuda de 20 ml. de agua, una alícuota equivalente a 200 mg. de Benzoil Metronidazol a un embudo de separación, extraer con tres porciones de 20 ml. de cloroformo, reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 100 ml.-- filtrando a través de gasa, llevar a volumen con cloroformo, tomar una - alícuota de 1 ml. y transferirla a otro matraz volumétrico de 100 ml., -- llevar a volumen con cloroformo. Preparar una solución de Benzoil Metronidazol de referencia en cloroformo, cuya concentración final sea 20 mcg/ml., determinar la absorbancia, en celdas de cuarzo de 1 cm., de ambas soluciones a 314 nm en un espectrofotómetro adecuado, usando cloroformo como blanco.

$$\text{Cálculos : } \frac{\text{Absorbancia Problema}}{\text{Absorbancia Patrón}} \times 100 = \% \text{ de Benzoil Metronidazol}$$

Resultados :

N	x (%)	(x - \bar{x})	(x - \bar{x}) ²
1	103.947	- 1.512	2.2861
2	104.605	- 0.854	0.7293
3	105.263	- 0.196	0.0384
4	103.947	- 1.512	2.2861
5	105.263	- 0.196	0.0384
6	109.210	3.751	14.0700
7	106.579	1.120	1.2544
8	111.842	6.383	40.7427
9	103.947	- 1.512	2.2861
10	102.632	- 2.827	7.9919
11	105.263	- 0.196	0.0384
12	98.684	- 6.775	45.9006
13	104.605	- 0.854	0.7293
14	117.105	11.646	135.6293
15	105.263	- 0.196	0.0384
16	106.579	1.120	1.2544
17	105.263	- 0.196	0.0384
18	104.605	- 0.854	0.7293
19	105.921	0.462	0.2134
20	98.684	- 6.775	45.9006

$$N = 20$$

$$\sum x = 2109.171$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 302.1955$$

$$\text{Promedio : } \bar{x} = \frac{\sum x}{N} = \frac{2109.171}{20} = 105.459$$

$$\text{Desviación standard } S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{302.1955}{20 - 1}} = 3.9881$$

$$\text{Varianza } S^2 = 15.9050$$

$$\text{Coeficiente de Variación CV} = \frac{S}{\bar{x}} \times 100 = \frac{3.9881}{105.459} \times 100 = 3.7816$$

$$\text{Error standard } e = \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N(N - 1)}} = \sqrt{\frac{302.1955}{20(20 - 1)}} = 0.8918$$

3.- Cromatografía en capa fina : Este método consiste en separar el Benzoil Metrodinazol por cromatografía en capa fina y lectura en UV.

Técnica : Preparar una placa de 20 x 20 cm. con sílica gel - tipo HF254 cuyo espesor sea de 0.25 mm, activarla por 30 min. a 105°C.

Transferir una alícuota equivalente a 1 g. de Benzoil Metronidazol a un matraz volumétrico de 100 ml., añadir etanol a volumen, agitar por 30 min. y filtrar.

Preparar una solución de Benzoil Metronidazol standard en etanol conteniendo 10 mg/ml.

Dividir la placa cromatografía en 3 partes, aplicar 50 mcl. del problema del lado izquierdo y 50 mcl. del standard del lado derecho, a 2 cm. de la base, la parte central es para el blanco.

Desarrollar el cromatograma tres cuartas partes del total de la placa usando como fase móvil una mezcla Benceno : Acetona (7 : 3), sacar la placa y dejar secar al aire, revelar con luz UV.

Eluir las bandas de Benzoil Metronidazol y transferirles a matraces volumétricos de 50 ml. así como una cantidad equivalente de sílica - gel para el blanco, aforar con etanol, agitar por 5 min. y centrifugar.

Medir la absorbancia, en celdas de cuarzo de 1 cm, de las so

luciones sobrenadantes a 310 nm, usando como blanco el etanol del tercer matraz.

Resultados :

N	x (%)	(x - \bar{x})	(x - \bar{x}) ²
1	104.384	- 3.665	13.4322
2	113.044	4.995	24.9500
3	111.594	3.545	12.5670
4	105.797	- 2.252	5.0715
5	111.594	3.545	12.5670
6	110.145	2.096	4.3932
7	105.797	- 2.252	5.0715
8	111.594	3.545	12.5670
9	104.348	- 3.665	13.4322
10	101.449	- 6.600	43.5600
11	104.348	- 3.665	13.4322
12	105.797	- 2.252	5.0715
13	113.044	4.995	24.9500
14	101.449	- 6.600	43.5600
15	111.594	3.545	12.5670
16	105.797	- 2.252	5.0715
17	111.594	3.545	12.5670
18	111.594	3.545	12.5670
19	105.797	- 2.252	5.0715
20	110.145	2.096	4.3932

$$N = 20$$

$$\sum x = 2160.977$$

$$\sum (x - \bar{x})^2 = 286.8625$$

$$\text{Promedio : } \bar{x} = \frac{\sum x}{N} = \frac{2160.977}{20} = 108.049$$

$$\text{Desviación standard } S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{286.8625}{20 - 1}} = 3.8856$$

$$\text{Varianza } S^2 = 15.0980$$

$$\text{Coeficiente de Variación } CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100 = \frac{3.8856 \times 100}{108.049} = 3.5962$$

$$\text{Error standard } e = \frac{S}{\sqrt{N}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N(N - 1)}} = \sqrt{\frac{286.8625}{20(20-1)}} = 0.8688$$

Métodos :

	Extracción con etanol	Extracción con cloroformo	c.c.f
Desviación standard	5.7475	3.9881	3.8856
Error standard	1.2852	0.8918	0.8688
Coefficiente de Variación	5.4362	3.7816	3.5962

Después de hacer la evaluación estadística, el método por cromatografía en capa fina, es el método que es más confiable, porque presenta la dispersión más pequeña, es el que presenta menor error experimental y menor coeficiente de variación, como el coeficiente de variación del método extracción con cloroformo, solo difiere del método por cromatografía en capa fina en 0.1854% y es además, más rápido, sencillo y económico, es el método que se propone a la monografía.

Se recomienda que el pH sea entre 5.5 - 6.0, dato obtenido, en el departamento de Investigación y Desarrollo Farmacéutico de Laboratorios Silanes, en la determinación del pH de máxima estabilidad.*

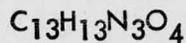
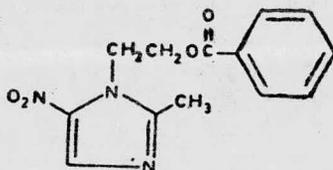
* Trabajo no publicado.

CAPITULO IX

MONOGRAFIAS PROPUESTAS

BENZOIL METRONIDAZOL

1-(2-benzoil oxietil)-2 metil-5-nitro-imidazol.



P.M. 275.263

Benzoil Metronidazol contiene no menos de 99.0% y no más de 101.0% calculado sobre base seca.

Descripción : Polvo cristalino, color blanco cremoso, inodoro, -sabor débilmente amargo.

Solubilidad : Insoluble en agua, soluble en alcohol, fácilmente soluble en cloroformo, benceno y acetona, poco soluble en éter.

Identificación : a) Calentar aproximadamente 50 mg. de Benzoil

Metronidazol en Baño María durante 5 minutos, con 2 ml. de agua, 0.6 ml. de HCl y 10 mg. de polvo de zinc, enfriar, filtrar, añadir 0.5 ml. de nitrato de sodio al 10%, agitar, agregar 0.5 ml de ácido sulfámico al 15% y agitar hasta que cese el desprendimiento de gas, añadir 1 ml. de 2 naftol S.R. ; el color de la solución cambia a violeta.

b) Colocar en un tubo de ensaye aproximadamente 100 mg. de Benzoil Metronidazol, agregar 1 ml. de NaOH al 4%, calentar lentamente y con agitación vigorosa, aparece una coloración violeta que se intensifica y cambia a café rojiza cuando la disolución es completa, enfriar y añadir 1 ml. de HCl 1:2, aparece un precipitado de ácido benzoico y el color de la solución cambia a amarillo, agregar 2 ml. de NaOH al 4%, desaparece el precipitado y el color de la solución cambia a café rojizo.

c) El espectro de absorción en el intervalo de 210 a 350 nm - de una solución etanólica al 0.0001% presenta máximos a 230 y 310 nm. y un mínimo a 260 nm.

d) El espectro de absorción I.R. de una dispersión en bromuro de potasio presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el Benzoil Metronidazol de referencia.

Temperatura de fusión : Clase I : 98 - 102°C.

Pérdida por secado : Secado a 60°C por cuatro horas pierde - no más de 0.2%.

Residuo de Ignición : No más de 0,1% con 1 g. exactamente de muestra.

Metales pesados : Disolver el residuo obtenido en la prueba de residuo de ignición en 1 ml. de HCl, evaporar a sequedad en un baño - de vapor, el límite es 50 ppm.

pH : 3.7 a 5.8 determinado con agitación en una mezcla de 5 g. con 100 ml. de agua.

Metronidazol libre : Preparar una placa de vidrio limpia y de sengrasada usando como adsorbente sílica gel tipo 60 HF 254 y cuyo espesor sea de 0.25 mm. Agitar 100 mg. de Benzoil Metronidazol con 2 ml. de alcohol por cinco minutos, aplicar aproximadamente 2 mcl. de la solución sobrenadante, dejar secar al aire y desarrollar el cromatograma tres cuartas partes de la placa en una cámara de vidrio usando como fase móvil una mezcla de Benceno-Acetona 7: 3; sacar la placa, dejar secar al aire y revelar con una lámpara de luz UV de 254 nm. Se observa una sola mancha con un rf. aproximado de 0.55.

Valoración : Pesar aproximadamente con exactitud 250 mg. de Benzoil Metronidazol, disolver en 50 ml. de anhídrido acético, titular -

con solución de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético usando como indicador una gota de S.I. verde de malaquita hasta una coloración verde-amarillenta; efectuar una prueba en blanco y hacer la corrección necesaria.

Cada ml. de ácido perclórico 0.1N equivale a 27.53 mg. de $C_{13}H_{13}N_3O_4$.

Almacenamiento : Consérvese en envases bien cerrados al abrigo de la luz.

Usos : En el tratamiento de la amibiasis intestinal.

Dosis : Véase Benzoil Metronidazol Suspensión Oral.

Benzoil Metronidazol Suspensión Oral.

Categoría : Amebicida.

Dosis Usual (Pediátrico) : El equivalente a 12 a 17 mg. de Metronidazol/kg. de peso, 3 veces al día por 10 días.

Benzoil Metronidazol en suspensión oral, es Benzoil Metronidazol suspendido en uno o más agentes suspensores y dispersantes. La formulación puede incluir además uno o más agentes colorantes, saborizantes, amortiguadores y antimicrobianos. Contiene no menos de 95% y no

más de 105% de $C_{13}H_{13}N_3O_4$ de la cantidad anotada en el marbete.

Usualmente la suspensión contiene 40 mg/ml. de Benzoil Metronidazol equivalente a 25 mg/ml. de Metronidazol.

Identificación :

El espectro de absorción UV, de la solución empleada en la valoración, en el intervalo de 210 a 350 nm, presenta máximos y mínimos solo a las mismas longitudes de onda que el Benzoil Metronidazol de referencia.

pH : 5.5.- 6.0

Valoración :

Transferir cuantitativamente con ayuda de 20 ml. de agua, una alícuota equivalente a 200 mg. de Benzoil Metronidazol a un embudo de separación, extraer con tres porciones de 20 ml. de cloroformo, reunir los extractos clorofórmicos en un matraz aforado de 100 ml. filtrando a través de gasa, llevar a volumen con cloroformo, tomar una alícuota de 1 ml. y transferirla a otro matraz volumétrico de 100 ml., llevar a volumen con cloroformo. Preparar una solución de Benzoil Metronidazol de referencia en cloroformo, cuya concentración final sea 20 mcg/ml., determinar la absorbancia, en celdas de cuarzo de 1 cm, de ambas soluciones a 314 nm. en un espectrofotómetro adecuado, usando cloroformo como

blanco.

Se sugiere que como prueba de calidad, se compruebe la ausen
cia de microorganismos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Burger Alfred
Medicinal Chemistry
525-561
3a. ed.
Wiley Intercience
USA (1970)

- 2.- CIER, M.A.
Bull. TAY Soc. Pharm Lyon
15 (1) : 33-47; 1971

- 3.- Connors Kenneth A.
A text book of Pharmaceutical Analisis
John Wiley and Sons. Inc.
USA (1966)

- 4.- Cosar, et. Al.
Arzneimittel Forsch
16; 23; 1966

- 5.- Cosar, C., Ganter P. et. Juloul
Presse Medicale
1069; (1961)

- 6.- Craig y Foust
Parasitología Clínica
123-170

- 1a. ed.
Salvat
México (1974)
- 7.- Gutiérrez-Kumate
Manual de Infectología
23-32
Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México
México (1976)
- 8.- Jawetz, Melnick, Adelberg
Manual de Microbiología Médica
564-575
5a. ed.
El manual moderno
México (1973)
- 9.- M. Sankale, D. Coly, I. Niang
Thérapie
29 ; 411-415; 1974