

20563

1
1ej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FARMACOCINETICA DE METRONIDAZOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN FARMACIA
(BIOFARMACIA)

P R E S E N T A

Q. F. B. JUAN MANUEL RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1984



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

INDICE GENERAL

CAPITULO	NOMBRE	PAG.
I	Introducción	1
II	Generalidades	3
	2.1 Características Generales	3
	2.2 Farmacología	5
	2.3 Toxicología	11
	2.4 Farmacocinética	12
	2.5 Determinación de Metronidazol en Fluidos Biológicos	23
III	Parte Experimental	
	3.1 Determinación de Metronidazol en Plasma	28
	3.2 Determinación de Metronidazol en Orina	29
	3.3 Protocolo Experimental	30
	3.3.1 Administración del fármaco	34
	3.3.2 Obtención de muestras urinarias y sanguíneas ...	34
IV	Resultados	
	4.1 Determinación de Metronidazol en plasma	36
	4.1.1 Administración Intravenosa .	36

	PAG.
4.1.2 Administración oral	40
4.1.3 Parámetros Farmacocinéticos encontrados	45
4.2 Determinación del Metronidazol en Orina	47
4.2.1 Administración Intravenosa ..	47
4.2.2 Administración Oral	52
4.2.3 Parámetros Farmacocinéticos encontrados	59
V Discusión	64
VI Conclusiones	68
Apéndice 1. Datos individuales de concentraciones plasmáti- cas vs tiempo, después de la administración intravenosa de metronidazol	70
Apéndice 2. Datos individua- les de concentraciones plasmá- ticas vs tiempo, después de la administración oral de metro- nidazol	75
Apéndice 3. Datos individua- les urinarios después de la administración intravenosa de metronidazol	82
Apéndice 4. Datos individua- les urinarios después de la administración oral de metro- nidazol	103
VII Bibliografía	128

I. INTRODUCCION.

El metronidazol es el producto de una investigación sistemática, en la búsqueda de posibilidades quimioterapéuticas, para el tratamiento de la tricomoniasis, realizado por investigadores de los laboratorios Rhone-Poulenc, en Francia. Desde 1960, año en el cual Durel y Cosar (1) iniciaron el estudio del metronidazol como tricomonocida, hasta la actualidad, se han descubierto nuevas aplicaciones para el metronidazol, como en el tratamiento de la amibiasis, giardiasis y otras parasitosis (2,3). Además, el metronidazol es considerado el fármaco de elección en el tratamiento de la amibiasis y tricomoniasis principalmente, debido a que es un fármaco que se puede administrar oralmente y tiene acción sistémica, así como también por ser altamente eficaz.

En el tratamiento con metronidazol (de la amibiasis principalmente), se llegan a presentar reacciones adversas que probablemente sean debidas al régimen de dosificación utilizado. En México, no se realizan estudios farmacocinéticos en pacientes bajo tratamiento con metronidazol (sobre todo en los hospitalizados por enfermedades severas), para el establecimiento de un régimen de dosificación adecuado al individuo (y de ésta manera disminuir las reacciones adversas).

En la literatura científica se encuentra descrita la farmacocinética clínica del metronidazol después de la ad

ministración oral, intravenosa, rectal e intravaginal. Se ha reportado que el metronidazol sigue una farmacocinética lineal que puede ser descrita como modelo abierto de un compartimiento o modelo abierto de dos compartimientos. La vida media aparente del metronidazol ha sido reportada como de 8.2 horas cuando se utiliza un método químico específico; sin embargo, utilizando métodos de bioensayo la vida media ha sido más grande. El metronidazol presenta un volumen de distribución aparente, muy grande y una unión a las proteínas séricas menor del 20%.

Este trabajo pretende aportar los estudios farmacocinéticos necesarios para el establecimiento futuro de regímenes de dosificación a pacientes bajo tratamiento con metronidazol. Tiene como objetivo principal determinar la farmacocinética del metronidazol en voluntarios humanos sanos, después de una administración intravenosa y oral y la obtención de parámetros farmacocinéticos, tales como, área bajo la curva (ABC), concentración plasmática máxima ($C_{pm\acute{a}x}$), tiempo en el cual se llega a la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$), constantes de velocidad de eliminación (K_{el}), constantes relacionadas con el modelo encontrado.

II. GENERALIDADES, SOBRE EL METRONIDAZOL.

2.1 Características Generales y Propiedades Fisicoquímicas.

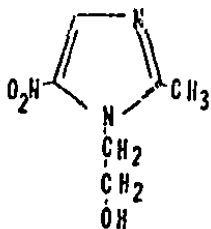
Los nombres químicos y sinónimos del metronidazol son:

1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol; (2-metil-5-nitroimidazol-1)-etanol; 1H-imidazol-1-etanol-2-metil-5-nitro; 2-metil-5-nitro-1-imidazoletanol; 1-(beta-etilol)-2-metil-5-nitro-3-azopirrol.

Los nombres patentados más utilizados son: Sanizol; Tricocet; 8823 R.P.; Bayer 5630; Flagyl; Orvagil; Trichazol; Trivazol.

La fórmula condensada es: $C_6H_9N_3O_3$

La fórmula desarrollada es:



El peso molecular es de 171.16 g/gmol.

El metronidazol se presenta como un polvo cristalino de color blanco amarillento con olor característico, de sabor amargo y ligeramente salino, se oscurece a la luz aún cuando es estable en contacto con el aire.

Es soluble en 100 partes de agua, 200 partes de alcohol, 250 partes de cloroformo, soluble en ácidos diluidos, en acetona caliente, ligeramente soluble en éter (menos de 0.05 g/100 ml), poco soluble en dimetilformamida.

Su temperatura de fusión es de 160°C.

Los ensayos de identidad que se realizan son: (4,5, 6).

a) El espectro de absorción en infrarrojo en una dispersión de bromuro de potasio, muestra una absorbancia máxima similar a la que presente el patrón de referencia U.S.P. del metronidazol. OH a 3200 cm^{-1} ; para el radical metilo 1070 cm^{-1} ; sustituciones en el anillo entre 800 y 1200 cm^{-1} (4).

b) El espectro de absorción en el visible se observa de 230 a 350 nm en una celda de 2 centímetros con una solución 0.001% p/v de HCl 0.1 N. Se observa una absorbancia máxima a 277 nm, cuya extinción es de 0.76 (4).

c) El espectro de absorción ultravioleta de una solución 1:50,000 de metronidazol disuelta en H_2SO_4 y metanol (1:350), exhibe un máximo a 277 nm y un máximo a 240 nm con una $E_{\text{máx}}^{1\%}$ de 370 (4).

d) El derivado picrato que se obtiene al disolver cerca de 150 mg de metronidazol en 10 ml de H_2SO_4 diluído (1:350), adicionar 10 ml de trinitrofenol y dejar reposar por 30 minutos. Lavar el precipitado obtenido con varias porciones de agua fría, utilizando succión y secando a 150°C por una hora. El promedio funde entre 148°y 152°C.

Los ensayos de pureza que se utilizan son:

a) Contenido: contiene no menos de 99% o no más de

101% de $C_6H_9N_3O_3$, calculado en base seca.

b) Pérdida al secado: cuando se seca a $105^\circ C$ hasta tener un peso constante, no pierde más del 0.5% de su peso (4,5).

c) pH: el pH de una solución acuosa saturada es de 5.8 (6).

d) Residuos a la ignición: no más de 0.1% utilizando 1.0 gramos para la prueba.

e) Metales pesados: disolver el residuo obtenido de la prueba de residuo a la ignición en un ml de HCl, evaporar a sequedad y disolver en 50 ml de agua. Diluir 20 ml de ésta solución en 25 ml de agua y seguir la prueba según el método general. El límite es de 0.005% (4,5).

f) Impureza: no debe tener más de 0.1% de cenizas de sulfatos (4,5).

2.2 Farmacología.

Propiedades antiinfectivas.

Como se mencionó al principio de éste trabajo, el metronidazol fue la culminación de una serie de estudios orientados a la síntesis de un fármaco con actividad tricomónica, utilizando la serie de nitroimidazoles como grupo experimental a probar. Como es usual en un centro de investigación con facilidades para probar fármacos, se probó el metronidazol contra otros organismos y rápidamente se encontraron varias de las propiedades interesantes que posee. El uso mundial de éste fármaco hace que cada vez se encuentren nuevas y muy valiosas aplicacio-

nes. La actividad tricomonicida del metronidazol se puede apreciar en la siguiente tabla:

TABLA No. I

In vitro	CMI (mcg/ml)
<u>T. vaginalis</u>	6
<u>T. foetus</u>	6
In vivo (ratón)	DE ₅₀ (mg/Kg/p.o./día)
<u>T. vaginalis</u>	

Actividad tricomonicida del metronidazol. CMI es la concentración mínima inhibitoria y DE₅₀ la dosis efectiva 50% (7).

Estudios clínicos arrojan los siguientes resultados:

Tabla No. II

METRONIDAZOL	# DE PACIENTES	CURA	FALLA
250 mg X 10	500		
	250 hombres	90.4%	9.6%
	250 mujeres	89.6%	10.4%
		450	50

Eficiencia clínica del metronidazol. Se muestran los resultados después del primer tratamiento de la tricomoniasis urogenital (una sola dosis) (8).

En regímenes de dosis múltiples se ha encontrado lo siguiente: (9,10).

TABLA No. III

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
33	200	3	7	0	0	79	15	27	13	100
127	200	3	5	0	1	49	53	122	13	86
66	200	3	10	0	21	30	0	57	3	92
27	250	3	10	0	44	96	4	27	7	86
21	250	3	7	0	0	-	-	21	-	96
19	250	4	5	0	0	-	-	19	5	94
43	250	-	-	0	-	91	9	43	0	100
48	200	3	-	0	29	23	37	38	10	89
52	200	3	7	0	6	0	-	46	-	93
50	200	3	10	0	-	0	-	50	-	98
30	200	1	7	0	3	77	10	29	20	96
38	500	1	10	-	53	100	34	-	34	68
23	250	2	10	0	35	61	26	23	26	74

En donde las columnas son: 1. Número de pacientes tratados; 2. Dosis en miligramos; 3. Número de administraciones diarias; 4. Duración del tratamiento (en días); 5. Vía de administración oral (0); 6. Por ciento de pacientes que presentaron efectos secundarios; 7. Por ciento de pacientes curados con un sólo régimen; 8. Por ciento de pacientes con tratamientos subsecuentes; 9. Número de pacientes que terminaron el tratamiento; 10. Por ciento de pacientes en que el tratamiento no resultó efectivo; 11. Por ciento de pacientes curados.

La actividad amebicida del metronidazol se observa en la siguiente tabla:

TABLA No. IV

<u>In vitro</u>	CMI (mcg/ml)
E. histolytica	6
<u>In vivo</u>	DE ₅₀ mg/Kg/p.o./día (4 días)
Amibiasis intestinal (rata)	80
Amibiasis hepática (hamster)	26

Eficiencia del metronidazol como amebicida (7).

Estudios clínicos realizados arrojan los siguientes resultados:

TABLA No. V

DISENTERIA AMIBIANA		
Regímen (duración en días)	Número de Pacientes	Exito (%)
400 mg t.d.s. x 10	20	55
800 mg t.d.s. x 5	30	93
800 mg t.d.s. x 10	50	92
2.4 g(dosis única)x1	20	75
2.4 g(dosis única)x3	50	90
2.0 g(dosis única)x2	20	95

Eficiencia del metronidazol en la disentería amebiana (11).

TABLA No. VI

Régimen (duración en días)	No. de casos (no muertes)	Cura del absceso hepá- tico	Quistes de E. histolítica en heces
800 mg t.d.s.x5	53	53 (100%)	10 (19%)
400 mg t.d.s.x5	60	58 (97%)	1 (2%)
2 g x 2	10	10 (100%)	4 (40%)

Eficiencia del metronidazol en el absceso hepático amibiano (11).

En México la presencia de abscesos hepáticos amibianos es muy grande (13).

En cuanto al uso del metronidazol en el tratamiento de la giardiasis, se han hecho estudios en donde 31 pacientes fueron tratados con dos gramos diariamente por tres días, obteniéndose un 87% de cura parasitológica en un tratamiento y del 94% en dos tratamientos (12).

La actividad del metronidazol sobre bacterias aerobias se muestra a continuación:

TABLA No. VII

Bacteria aerobia	Cultivo aerobio	Cultivo anaerobio
Staphylococcus aureus	1000	1000
Staphylococcus faecalis	1000	250
Streptococcus pneumoniae	1000	1000
Streptococcus pyogenes	500	1000
Escherichia coli	1000	1000

Bacteria aerobia	Cultivo aerobio	Cultivo anaerobio
Klebsiella pneumoniae	250	250
Proteus mirabilis	1000	1000
Pseudomonas aeroginosa	1000	-
Salmonella typhimurium	1000	500

Actividad del metronidazol sobre bacterias aerobias.

(Se reporta concentración mínima inhibitoria) (7).

La actividad del metronidazol sobre bacterias anaerobias se muestra a continuación:

TABLA No. VIII

Bacteria anaerobia	CMI (mcg/ml)
Bacteroides fragilis	0.6
Clostridium tetani	0.3
Clostridium welchii	1.25
Anaerobic coccus 9804	0.16
Fusobacterium polymorphum	0.06
Sphaerophorus necrophorus	0.25

Actividad del metronidazol sobre bacterias anaerobias

(CMI es la concentración mínima inhibitoria) (7).

El metronidazol tiene además aplicación en el tratamiento del alcoholismo y del cáncer entre otros. En el alcoholismo, se han realizado intentos para demostrar un efecto parecido al antabuse, pero existen discrepancias

entre los resultados obtenidos por los diferentes investigadores. En la terapia del cáncer el metronidazol ha sido utilizado como agente radiosensibilizador de células anóxicas, lo que permite una disminución en la cantidad de radiaciones necesarias para eliminar células tumorales.

En general la posología y administración del metronidazol es de 250 mg tres veces al día durante diez días, en forma oral. O bien para mujeres, 500 mg diarios intravaginales durante 10 días. En el hombre se recomiendan 250 mg 2 veces al día por 10 días. En amibiasis intestinal aguda se dosifican 750 mg 3 veces al día de 5 a 10 días. En los casos de absceso hepático amibiano se administran de 500 a 750 mg 3 veces al día por 5 a 10 días. En niños se utilizan de 35 a 50 mg/kg/día, dividido en tres dosis y administrado durante 10 días. (3, 14, 15).

2.3 Toxicidad.

A dosis terapéuticas el metronidazol no es tóxico, ya que sólo en algunos pacientes se presentan efectos secundarios severos que impiden continuar con la terapia. Las reacciones secundarias observadas son: náuseas, vómitos, cefalea, anorexia, diarrea, dolor abdominal, constipación, sabor metálico, leucopenia, vértigo, aturdimiento, lengua sarrosa, bochorno, incoordinación, ataxia, parestesis, confusión, irritabilidad, depresión, insomnio, erupciones eritematosas, urticaria, sequedad de la boca, pru-

rito vaginal o vulvar, disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, disminución de la libido, fiebre, dolor de articulaciones, proctitis, piuria, cambio en los niveles de nitrógeno en sangre y orina, cambios en la concentración de albúmina.

No se recomienda que se use durante el primer trimestre de embarazo, ya que atraviesa la barrera placentaria, pero se desconoce alguna acción teratogénica. Está contraindicado en pacientes con discrasia sanguínea. Es conveniente realizar análisis clínicos antes y después del tratamiento, especialmente cuando es necesario un segundo tratamiento.

Las bebidas alcohólicas deben eliminarse pues pueden presentarse dolores abdominales, vómito, náuseas y cefalea.

Se debe tener en observación a las mujeres lactantes que sean tratadas con metronidazol, pues éste se elimina parcialmente por la leche materna. Se pueden presentar cuadros de moniliasis durante o después de la terapia con metronidazol.

2.4 Farmacocinética.

a) Absorción.

Diferentes investigadores (28, 33, 34) han estudiado la absorción del metronidazol a partir de comprimidos con diferentes dosis. Así Kane (16) reporta $C_{pmáx}$ de 5 mcg/ml con un $t_{máx}$ entre la primera y la segunda hora después de la administración de 200 mg en 20 pacientes hospitali-

zados del sexo femenino. Taylor y col. (14) reporta una vida media de absorción de 1.1 horas, $t_{m\acute{a}x}$ de una hora después de la administración de 250 mg de metronidazol al día, durante 5 días. Welling (23) reporta variaciones considerables en la velocidad de absorción del fármaco. Se han reportado fallas clínicas al tratamiento por metronidazol; éstas fallas se han atribuido a irregularidades en la absorción, entre otras (17).

b) Distribución.

El metronidazol administrado oralmente es rápidamente absorbido en la rata, principalmente desde el estómago y el duodeno.

La distribución que sufre en el organismo de la rata a diferentes tiempos después de la administración de 10 mg/kg con fármaco marcado en el C^{14} , se muestra en la siguiente tabla: (16).

TABLA No. IX

Tiempo después de la administración	10 horas		24.0 horas		$t_{1/2}$ (horas)
	Conc. en tejido (mcg/g)	Cociente respecto a sangre	Conc. en tejido (mcg/g)	Cociente respecto a sangre	
Sangre	6.36	1.0	0.21	1.0	3.2
Hígado	11.0	1.7	1.06	5.1	4.0
Cerebro	5.5	0.4	0.28	1.3	3.0
Pulmones	6.04	1.0	0.56	2.7	3.0
Bazo	6.45	1.0	0.45	2.1	2.0
Corazón	5.48	0.9	0.08	0.4	2.8
Riñón	8.57	1.4	1.57	7.5	3.2
Organos Reproductivos	4.49	0.7	0.66	3.1	3.2

Tiempo después de la administración	10 horas		24.0 horas		
Tejido	Conc. en tejido (mcg/g)	Cociente respecto a sangre	Conc. en tejido (mcg/g)	Cociente respecto a sangre	t _{1/2} horas
Tacto Gastrointestinal	14.2	3.0	13.3	63.2	14.0
Piel	2.94	0.5	0.45	2.1	8.0

Concentración de la reactividad en tejidos de ratas hembras Wister después de una dosis oral de 10 mg/kg de 2-¹⁴C-metronidazol (17).

En ratones, la autoradiografía confirmó que el metronidazol marcado administrado intravenosamente, se distribuía rápidamente a varios tejidos y que el patrón de distribución cambiaba con el tiempo (17). A las 24 horas después de la administración los niveles en hígado, glándula salival, tracto gastrointestinal y niñón, eran más altos que en sangre, pero a las 72 horas sólo el hígado se mantenía más alto. El metronidazol y/o sus metabolitos cruzan la placenta y se distribuyen plenamente en el feto, pero en contraste con la madre, no se concentra en algún tejido.

En el humano, después de una administración oral, el metronidazol ha sido detectado en secreciones vaginales, fluido seminal y bilis. En bilis se han detectado concentraciones de 26 mcg/g de bilis al quinto día de un tratamiento de dos gramos dividido en 4 dosis por día durante diez días. En saliva, se han encontrado concentraciones de 7 mcg/ml en un periodo de 2 a 3 horas después de una do

sis oral simple, cuando las concentraciones séricas maternas eran de 3.0 a 6.9 mcg/ml, las placentas contenían 0-1.4 mcg/ml y las concentraciones del embrión eran desde no detectable hasta 1.0 mcg/ml. Después de la administración de 500 mg 2 veces al día de metronidazol, se encontraron concentraciones de 13.9 y 11.0 mcg/ml en fluido cerebroespinal a las 2 a 8 horas respectivamente, siendo los niveles correspondientes de 15.4 y 8.34 mcg/ml. El paso del metronidazol de la bilis al duodeno, permite que el metronidazol esté presente en la luz intestinal. Esto también pone de manifiesto un ciclo enterohepático de acción prolongada.

La unión a proteínas es de vital importancia para la distribución de los fármacos. Esto es debido a que si el fármaco se encuentra muy unido a proteínas, no podrá ejercer su acción farmacológica, pues no será capaz de atravesar las membranas biológicas que se encuentren en su trayectoria, siendo la distribución muy pequeña. Algunos autores han reportado que el metronidazol se une a las proteínas plasmáticas en un 20%. No obstante, otros estudios indican que se une en un porcentaje muy bajo, insignificante de 0.92-1.76%.

c) Metabolismo.

Existen dos tipos principales de metabolismo, el oxidativo y el reductivo. Aún cuando se han encontrado metabolitos con el grupo nitro intacto, esto no es indicio de que la reducción no se realice. De hecho, la reducción

del grupo nitro del metronidazol y sus metabolitos ha sido propuesta para el mecanismo de acción del fármaco de microorganismos anaerobios. El 1-metil-5-nitro-2-(2-pirimidil)imidazol fué sujeto a la reducción del grupo nitro y subsecuente acetilación para producir el correspondiente análogo 5-acetamido. Una cantidad inespecífica se encontró en la orina del hombre y de la rata. Se observó que cuando se forma químicamente por reducción el compuesto aminoimidazólico, éste era inestable y esta inestabilidad tal vez sea la causa de la incapacidad de detectar este compuesto de medios biológicos.

Se ha estudiado ampliamente el metabolismo oxidativo del metronidazol en animales. En orina de 24 horas de ratas tratadas oralmente con 10 mg de metronidazol $^{14}\text{C}/\text{kg}$, Ings y colaboradores detectaron 14 productos radiomarcados, que representan el 53% de la dosis administrada. Identificaron los productos principales como el metronidazol y sus conjugados sulfato y glucurónido, el ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acético, 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 1-(2-hidroxietil-2-carboxi-5-nitroimidazol.

Los productos metabólicos del metronidazol identificados en medios biológicos humanos son similares a los encontrados en los animales. Stambaugh y colaboradores detectaron 6 nitrocompuestos en orina de pacientes bajo tratamiento de infecciones de Trichomonas vaginalis (250 mg de metronidazol 3 veces al día). El metronidazol y su glucurónido formaban del 30 al 40%, el 1-(2-hidroxietil)-2-hidro-

ximetil-5-nitroimidazol en su forma libre y conjugada el 40% a 50%, el análogo ácido -2- carboxílico el 8% a 12% y el análogo ácido 1-acético del metronidazol el 15% a 20%.

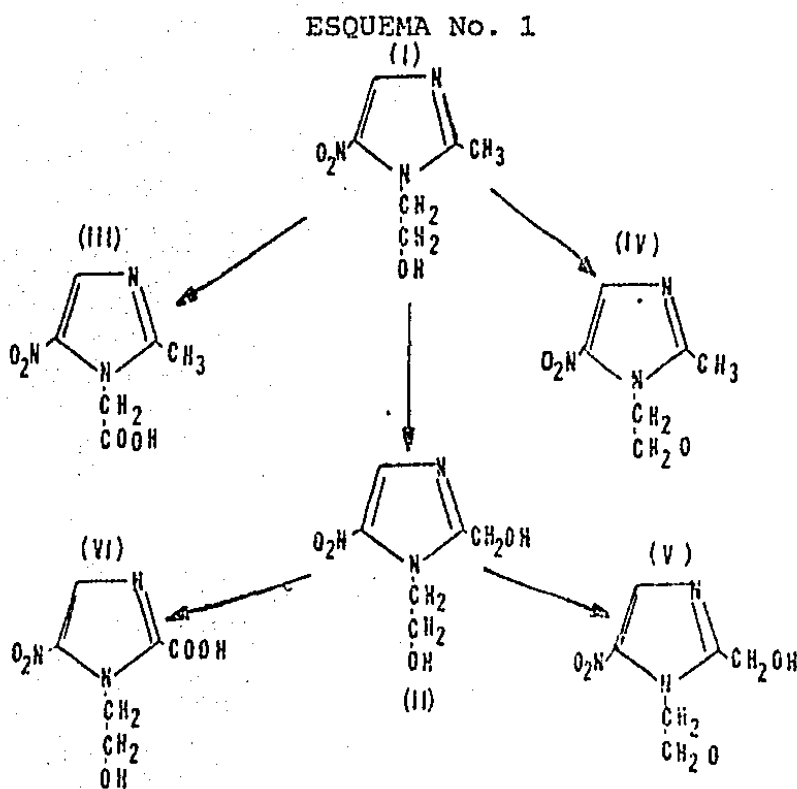
Los estudios de metabolitos de metronidazol presentes en sangre humana, son limitados. En seguida se presenta una tabla con concentraciones de metronidazol y productos radiomarcados en plasma de voluntarios, después de una dosis oral simple de 750 mg de metronidazol ^{14}C . (17).

Concentraciones plasmáticas promedio mcg equivalentes de metr./ml plasma			
Tiempos después de la adon. (hs)	Productos totales del fármaco	Metronidazol	% metron. presente
0.33	3.82	1.04	27.2
0.5	10.90	5.38	49.4
1.0	14.94	11.92	79.8
2.0	13.89	10.72	77.2
3.0	13.83	9.29	67.2
4.0	13.36	9.03	67.6
6.0	11.89	7.68	64.6
8.0	10.92	6.88	63.0
24.0	4.90	1.68	34.3
48.0	1.46	0.26	17.8

Concentraciones plasmáticas de metronidazol y metabolitos después de la administración oral de 750 mg de metronidazol ^{14}C a voluntarios humanos del sexo masculino (17).

De los pocos estudios realizados en beceros, los autores consideran que el fármaco es eliminado principalmente

en la forma de 1-(2-hidroxietil)-2-carboxi-5-nitroimidazol (VI). El metabolismo del metronidazol ocurre en el hígado y quizá también en el colon. No se conoce exactamente la actividad biológica de los metabolitos; sin embargo, algunos autores mencionan que éstos son inactivos. Las estructuras de los metabolitos del metronidazol y sus nombres químicos se muestran a continuación: (18)



- I. 1-(2-hidroxietil)-2metil-5-nitroimidazol.
- II. 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.
- III. Acido 2-metil-5-nitroimidazolil acético.
- IV. Glucurónido derivado de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol.
- V. Glucurónido derivado de 1-(2-hidroxietil)-2-hidro-

ximetil-5-nitroimidazol.

VI. Acido 1-(2-hidroxietil)-5-nitroimidazolil-2-carboxílico.

d) Eliminación.

La excreción de compuestos radiomarcados en la rata después de una dosis oral simple de 10 mg de metronidazol-¹⁴C, fue principalmente en la orina, con el 58% de la dosis excretada en 4 días. De éstos compuestos, en la orina de 24 horas (53% de la dosis) el metronidazol formaba el 15% (en relación a la dosis).

La excreción fecal era más lenta con el 24% de la dosis aclarada en 4 días. Con dosis orales simples más altas de 125 mg/kg y 250 mg/kg, la orina de 24 horas de la rata contenía el 34% y 28% de la dosis de metronidazol, respectivamente.

En el hombre la vía renal también es la principal ruta de eliminación. Después de una dosis oral simple de 750 mg de metronidazol-¹⁴C a voluntarios sanos, el 77% de la dosis era excretada en la orina y el 14% en las heces en 5 días. Sin embargo, la fracción de dosis de metronidazol reportada que es excretada en la orina en forma inalterada, varía dependiendo del método analítico utilizado para su determinación cuantitativa. Por ejemplo, cuando el fármaco inalterado se midió por polarografía, el promedio de eliminación urinaria a las 24 horas de 12 pacientes tratados con una dosis oral simple de 200 mg de metronidazol, fue de 36% de la dosis. Otros autores de-

terminaron por bioensayo muestras urinarias a las 24 horas y 48 horas, obteniendo una eliminación de 14.6% y 17.4%, respectivamente después de la administración oral de dosis simples. Al contrastar estos resultados, concluyeron los autores que utilizaron bioensayo en la determinación, que los métodos químico determinaban una cantidad significativa de metabolitos biológicamente inactivos, así como fármaco inalterado en la orina. Usando bioensayo para determinar metronidazol en la orina, las concentraciones en las primeras 12 horas después de la administración fue de 35 mcg/ml para la dosis de 250 mg y de 88 mcg/ml para la dosis de 500 mg, siendo la depuración renal de 10.2 ml/min/1.73 m². (21).

Welling (23) encontró que las constantes promedio de eliminación permanecen inalteradas después de la primera y la última dosis en el curso de un tratamiento. Esto implica que el fármaco no estimula ni inhibe su eliminación en regímenes de dosis múltiples.

La excreción del metronidazol es predominantemente renal, aunque también ocurre por vía biliar y digestiva.

De acuerdo a la literatura (29), el metronidazol presenta una farmacocinética explicable mediante un modelo abierto de un compartimiento y se describe por la ecuación:

$$C_p = \frac{FD \cdot k_a (e^{-kd} - e^{-ka})}{V_d(k_a - k_d)}$$

Donde, C_p es la concentración plasmática del fármaco

en el volumen de distribución V_d , F es la fracción de la dosis que se absorbe, k_a y k_d (horas⁻¹) son las constantes de primer orden de absorción y eliminación respectivamente.

El análisis de datos de C_p vs tiempo en pacientes, arroja los siguientes parámetros farmacocinéticos: (17)

TABLA No. X

k_a	3.12 (p 0.05) hs ⁻¹
k_d	0.12 (p 0.001) hs ⁻¹
FD/V_d	5.99 No significativa
$C_{pm\acute{a}x. obs}$	7.09 (0.03 p 0.1) mcg/ml
$C_{pm\acute{a}x. calc.}$	6.98 (p 0.01) mcg/ml
$C_{pmin. obs.}$	2.47 (p 0.001) mcg/ml
$C_{pmin. calc.}$	2.16 (p 0.001) mcg/ml
$C_{pmin.}/C_{pm\acute{a}x. obs.}$	35 (p 0.001)
$C_{pmin.}/C_{pm\acute{a}x. calc.}$	30.4 (p 0.001)
$t_{1/2}$	6.21, 13.8 hs ⁻¹
Aclaramiento renal	10.2 ml/min

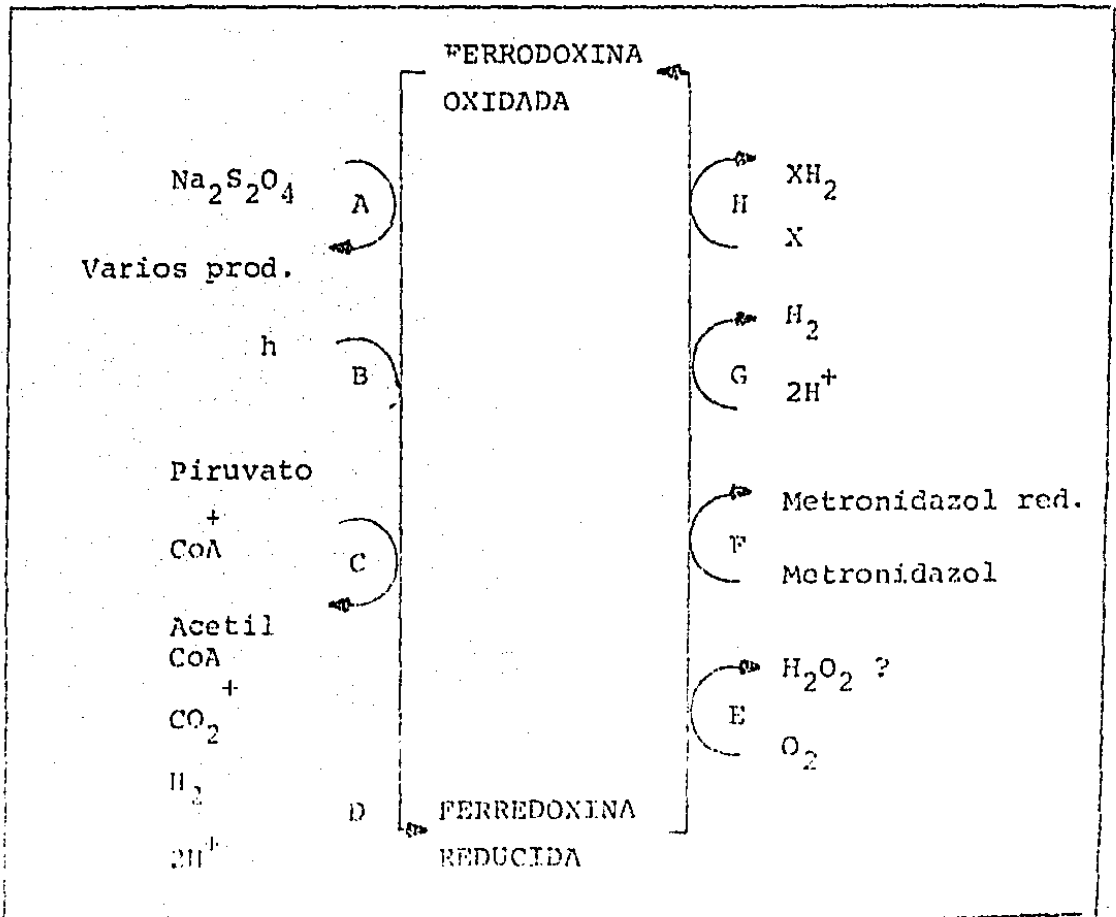
Parámetros farmacocinéticos de la literatura (27).

Mecanismo de Acción.

El metronidazol es un compuesto de bajo peso molecular (P.M. de 171) y está esencialmente no ionizado a pH fisiológico por lo cual puede atravesar fácilmente las membranas celulares. () Consecuentemente, su concentración intracelular alcanza rápidamente su concentración extra-

celular. Los organismos sensibles contienen ciertos sistemas bioquímicos que involucran proteínas del transporte electrónico de bajo potencial redox, del tipo de la ferredoxina o flavodoxina, capaces de reducir el grupo nitro. La reducción juega un papel dual, no solamente disminuye la concentración intracelular del fármaco inalterado, creando así un gradiente de concentración que incrementa la penetración, sino que también reduce derivados que ejercen una acción dañina en la célula mediante su combinación con ciertas macromoléculas biológicas, influenciando de esta manera ciertas funciones celulares. En la siguiente tabla se presenta el sistema redox: (19).

ESQUEMA No. 2



2.5 Determinación de Metronidazol en fluidos biológicos.

La elección adecuada de un método analítico que sea lineal reproducible, específico y sensible dará resultados confiables de los parámetros farmacocinéticos calculados. Para la cuantificación del metronidazol existen diferentes métodos que ofrecen algunas ventajas y desventajas, entre éstos se encuentran el método polarográfico, espectrofotométrico, microbiológico y de cromatografía en capa delgada y gas-líquido.

En el método polarográfico (20) las muestras, después de la saturación con bórax y desoxigenación, son polarografiadas sobre el intervalo de -0.4 a -1.0 volts. El potencial de media onda del metronidazol se encuentra entre -0.6 y -0.7 volts y el punto en el cual el nitroimidazol es reducido causa un aumento en la corriente, la cual a su vez es medida en un selector Tast-polarográfico. La altura de la onda es directamente proporcional a la concentración de los nitroimidazoles presentes en la muestra; es independiente del pH en el intervalo de 1 a 10. La concentración es medida ya sea por comparación directa con una curva estandar de calibración o por estandarización interna. El límite de detección es de alrededor de 0.1 mcg/ml, dependiendo de la muestra y del modelo del polarógrafo. La polarografía es un método rápido, simple y sensible, sin embargo, tiene la desventaja de que mide no sólo la reducción del grupo nitro del metronidazol, sino tam-

bien de cualquier metabolito 5-nitroimidazólico presente en la muestra.

El método microbiológico utiliza varios microorganismos anaerobios, entre los que se encuentran Clostridium sporogenes, con una linearidad desde 0.5 a 2.0 mcg/ml; Clostridium perfringens, con una linearidad desde 2.0 a 128.0 mcg/ml; otros microorganismos utilizados con Clostridium capitovale, Bacteroides fragilis y Trichomonas vaginalis (21, 22).

Las placas se incuban anaerobicamente a 37°C y se pueden leer convenientemente después de una noche de incubación. La principal ventaja de los procedimientos microbiológicos o de bioensayo es que la presencia de otros agentes antibacterianos hacia los cuales los organismos son sensibles, dará resultados erróneos.

En la técnica de cromatografía en capa delgada el nitroimidazol después de la extracción con cloroformo y concentración, se inocular en placa de gel de sílice y se desarrolla. El metronidazol se muestra como una mancha oscura en contra de un fondo fluorescente bajo luz ultravioleta a 254 nm. La intensidad de las manchas que secuestran la fluorescencia de la placa se mide con un densímetro (23).

En el ensayo colorimétrico los 5-nitroimidazoles N-sustituídos después de una hidrólisis alcalina liberan ácido nítrico el cual diazoa a la sulfanilamida para formar una sal de diazonio. Esta sal se hace reaccionar con

un compuesto aromático acoplante (N-(1-naftil)etilendiamina) y forma el característico cromóforo azo colorante de Bratton-Marshall el cual se puede medir espectrofotométricamente. La concentración de 5-nitroimidazol N-sustituído es proporcional a la absorbancia. La recuperación global es de alrededor de 70% de muestras sanguíneas y urinarias y la detección límite es de 1-2 mcg/ml. Este método carece de especificidad ya que el metronidazol y sus metabolitos dan la misma reacción.

La cromatografía gas-líquido ofrece la técnica más adecuada para la cuantificación del metronidazol. Las muestras urinarias y sanguíneas, después de la adición de NaOH para dar un pH de 14, pueden ser extraídas con volúmenes iguales de acetato de etilo e inyectadas al cromatógrafo. Aunque existen otras técnicas de extracción (24).

Los cromatogramas no muestran señales de interferencia y el metronidazol puede ser medido a una concentración de 0.1 mcg/ml.

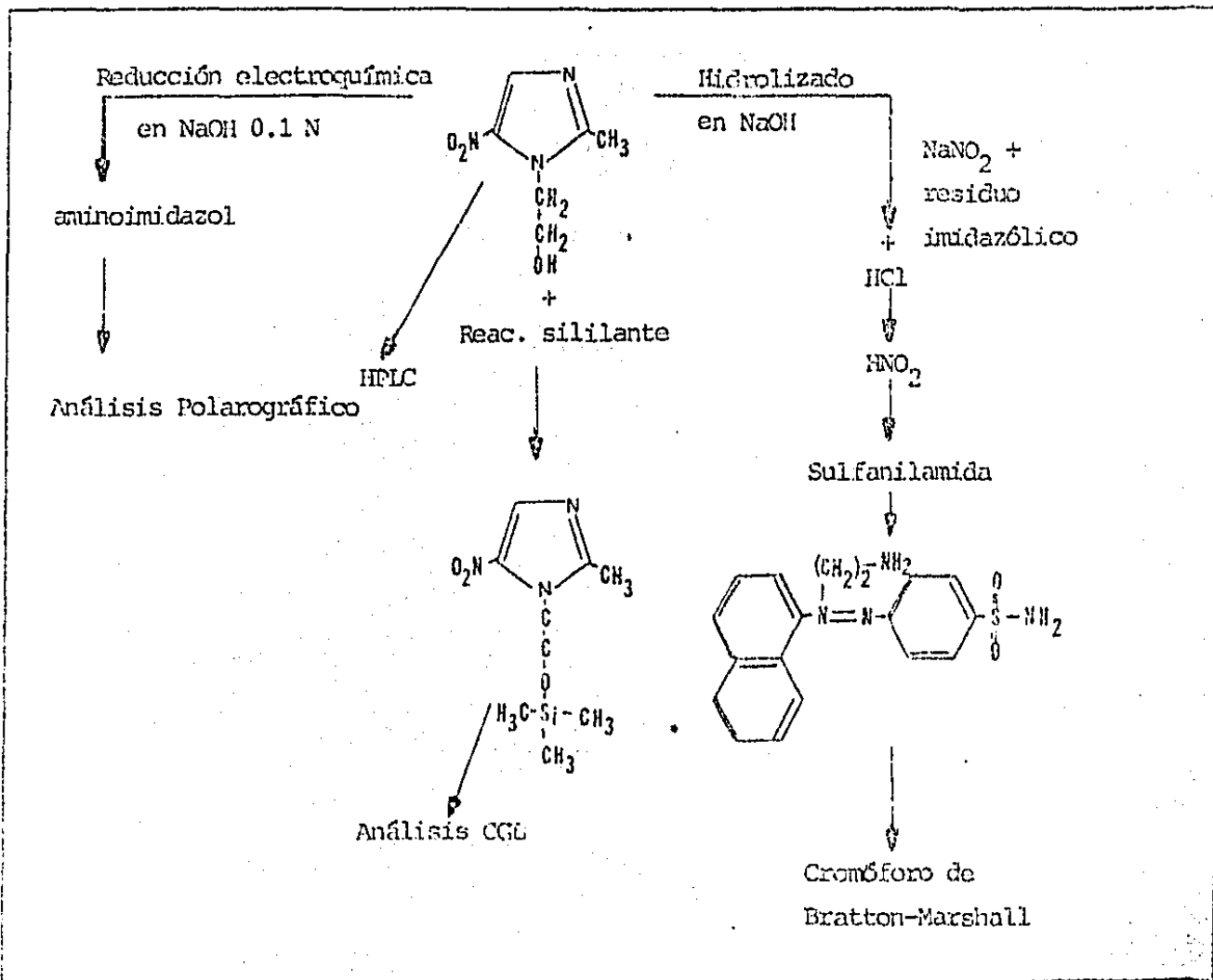
La eficiencia y reproducibilidad de esta extracción a pH 14 es, para el suero de 76% y para orina del 85%.

Otros investigadores han reportado (25, 26) métodos de CGL que son altamente sensibles y específicos para 5-nitroimidazoles; sin embargo requieren de procedimientos de extracción largos y exactos. Los 5-nitroimidazoles son convertidos a derivados trimetilsililados, para disminuir el ruido de las señales, antes de la inyección al cromatógrafo de gases. Un detector de ionización de flama perm

te medir concentraciones de 0.25 mcg/ml. La recuperación global del metronidazol del plasma es 100% y la reproducibilidad de la curva de calibración tiene un coeficiente de variación promedio de sólo el 4%. Existen otras técnicas de cromatografía gas-líquido que no requieren derivación del metronidazol y utilizan otro tipo de detector (27).

En el siguiente esquema se representan los métodos más comunes que han sido utilizados para la cuantificación del metronidazol en fluidos biológicos: (27).

ESQUEMA No. 3



Recientemente, se ha desarrollado un método por cromatografía de líquidos de alta presión (28, 29). Este método demostró ser sensible, rápido y específico, siendo la recuperación del metronidazol de las muestras biológicas, cuantitativo. La concentración mínima detectable es de 0.3 mcg/ml en suero y de 0.5 mcg/ml en orina. El coeficiente de variación es 2.4 a 5.5%. El tiempo de retención del metronidazol para muestras séricas es de aproximadamente 18 minutos. Los tiempos de retención de los metabolitos ácido e hidroxilado son de 3 y 5 minutos, respectivamente en muestras séricas y de 5 y 8 minutos, respectivamente para muestras urinarias. La cromatografía fue realizada por partición en fase inversa, utilizando como fase móvil una mezcla de metanol, acetonitrilo y KH_2PO_4 0.005 M (pH 4) en la proporción 4: 3: 93 v/v, para muestras séricas; para muestras urinarias la proporción de la velocidad de la fase móvil es de 2 ml/min. La longitud de onda 2: 1: 97 v/v del detector es de 320 nm.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Determinación del metronidazol en plasma (30)

Se seleccionó el método debido a que presenta linealidad, reproducibilidad, especificidad y suficiente límite de detección, como puede observarse en la referencia proporcionada (30). Así mismo en esta referencia puede apreciarse el análisis estadístico del método.

El procedimiento para la cuantificación es el siguiente:

i) A un mililitro de plasma se le agrega 1 mililitro de ácido tricloroacético al 2%.

ii) Se centrifuga.

iii) A un mililitro de filtrado libre de proteínas, se le agrega NaOH 0.2 N para tener un pH de 9.0.

iv) Se extrae con cloroformo 20x, 10x y 5x.

v) Los extractos se unen y el cloroformo se evapora a sequedad.

vi) Se transfiere el residuo a un frasco vial de fondo cónico con 0.5 ml de metanol absoluto.

vii) Se evapora el metanol y se agrega 0.1 ml de una solución clorofórmica de tetradecanol (50 mcg/ml) y se evapora el cloroformo.

viii) Se agregan 50 microlitros de bis-trimetilsililtri-fluoroacetamida.

ix) Se deja reaccionar al menos 4 horas, en la oscuridad. Debe tenerse cuidado de tapar adecuadamente el

frasco, pues el derivado es muy sensible a la humedad.

x) Inyectar al cromatógrafo.

Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

a) Cromatógrafo de gases Varian Aerograph modelo 3700, equipado con un detector de ionización de flama.

b) Columna de vidrio en espiral, de 200 cms de longitud por 1/4 de pulgada de diámetro externo, empacada con OV-17 3% sobre cromosorb W HP de 80/100 mallas.

c) Flujos:

Flujo de aire 300 ml/min

Flujo de hidrógeno 30 ml/min

Flujo de nitrógeno 30 ml/min

Temperaturas:

Temperatura del detector 210°C

Temperatura del inyector 210°C

Temperatura del horno 150°C

Velocidad de la carta: 0.25 cm/min.

d) Los tiempos de retención para el metronidazol sililado es de 4.5 minutos y del estandar interno (tetradecanol) de 3.5 minutos.

3.2 Determinación del metronidazol en orina.

El método presenta linealidad, reproducibilidad, especificidad y sensibilidad límite. El análisis estadístico del método se encuentra en la referencia ya proporcionada (30).

El procedimiento para la cuantificación en orina es

el siguiente:

i) Un mililitro de la muestra urinaria se lleva a pH 9.0 con NaOH 0.2 N.

ii) Se extrae con cloroformo 20x, 10x, 5x.

iii) Los extractos clorofórmicos se unen y el cloroformo se evapora.

iv) El residuo es transferido a un frasco vial de base cónica, con 0.5 ml de metanol absoluto.

v) El metanol se evapora.

vi) Se agrega 0.1 ml de una solución de tetradecanol (50 mcg/ml).

vii) Se agregan 50 microlitros de bis-trimetilsililtri-fluoroacetamida.

viii) Se evapora el cloroformo.

ix) Se inyectan 1-2 microlitros al cromatógrafo.

Las condiciones del cromatógrafo son las mismas que las mostradas en la sección 3.1.

3.3 Protocolo experimental.

El estudio se realizó en 6 voluntarios humanos sanos del sexo masculino, de edad entre 18 a 27 años, a quienes se les recomendó que no ingirieran medicamento alguno desde una semana antes del estudio. Se les entregó un protocolo en el cual se indicaban las recomendaciones que debían seguir, así como también los riesgos que presenta el metronidazol (los cuales pueden ser consultados en la sección 2). También se redactó una carta de consentimiento

que fue aprobada por los voluntarios. El protocolo y la hoja de consentimiento tienen el siguiente formato:

HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO
PRELIMINAR DE FARMACOCINETICA DE METRO
NIDAZOL.

NOMBRE:

DIRECCION:

TELEFONO:

EDAD:

ESTATURA:

SEXO:

PESO:

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los peligros en que puedo incurrir al participar en ésta investigación sobre Farmacocinética de Metronidazol.

La información recibida y la cual he leído cuidadosamente se anexa en este documento.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones recibidas con respecto a la toma del medicamento y recolección de muestras.

FIRMA

FECHA

PROCOLO EXPERIMENTAL PARA EL ESTUDIO PRELIMINAR
DE FARMACOCINETICA DE METRONIDAZOL

1. Para participar en este estudio, es necesario que el voluntario no padezca reacción alérgica, ni sea hipersensible al metronidazol.
2. No debe tomar medicamento o alcohol por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo.
3. No ingerir alimento después de las 11 p.m. un día antes del estudio. El voluntario podrá tomar un desayuno ligero 4 horas después de la administración del medicamento, que consistirá en: fruta, gelatina, ensalada y sandwich.
4. Tomar 150 ml de agua a los siguientes tiempos: -2, -1, 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y después ad libitum.
5. Recolectar muestras de orina a los siguientes tiempos: 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 28.0, 36.0, 48.0, 72.0.
6. Medir el volumen total de orina en una probeta y colocar una alícuota de dicha orina en un tubo de ensaye (aproximadamente $\frac{3}{4}$ del tubo), tapar perfectamente con papel parafilm y colocar las muestras de orina en el congelador inmediatamente después de su recolección, anotar el volumen excretado a la hora indicada.
7. Para las muestras de tiempo largo, colocar la orina excretada durante ese intervalo en un recipiente en el refrigerador. Medir cuidadosamente el volumen total de orina producida, coleccionar y conservar las alícuotas como

se indicó en 6.

8. No olvidar, después de coleccionar cada muestra a los diferentes tiempos, colocarla en el congelador a -10°C y anotar el volumen excretado.

9. Se debe tener cuidado que los tubos para las muestras de orine estén perfectamente etiquetados para evitar cualquier tipo de confusión (ya sea de horario o muestras de voluntario).

3.3.1 Administración del fármaco.

El fármaco fue administrado a los 6 voluntarios oral e intravenosamente; con un descanso de una semana entre cada administración.

Oralmente se administraron 250 mg de metronidazol en una solución acuosa.

Intravenosamente se administraron 40 mg de metronidazol por la vena cefálica media. La administración fue lenta.

3.3.2 Obtención de muestras urinarias y sanguíneas.

Se les proporcionó a los voluntarios una probeta para que midieran el volumen de orina que excretaban a los tiempos estipulados en el protocolo que se les entregó. También se les dió una hoja para que anotaran el volumen excretado además de anotarlo en la etiqueta de los tubos de ensayo que se les entregó para que separaran una alícuota de orina. Esta alícuota era colocada inmediatamente en el congelador a -10°C , en donde se conservaba hasta el momento de su análisis.

Para la obtención de las muestras sanguíneas se colocó un catéter en la vena cefálica media. Se mantuvo sin problemas de coagulación, mediante el depósito de un volumen de heparina en el catéter, además de cada obtención de muestra. La sangre obtenida era depositada en tubos previamente heparinizados, para evitar su coagulación. Inmediatamente después era centrifugada y el plasma separado se colocaba en un congelador a -10°C en donde permanecía hasta el momento de su análisis. Los tiempos de

obtención de muestras sanguíneas fueron: 0.0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0 y 24 horas.

Las muestras urinarias y plasmáticas se analizaron con los métodos reportados en las secciones 3.1 y 3.2.

Los tiempos de muestreo para orina fueron: 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 30.0, 48.0 y 60 horas.

IV. RESULTADOS.

4.1 Determinación de Metronidazol en Plasma.

4.1.1 Administración intravenosa.

En la sección 3.3.1 y 3.3.2 se indican las dosis administradas y la obtención de las muestras sanguíneas, respectivamente. Los resultados por individuo se muestran en el apéndice 1. En la tabla No. XI se muestran los datos de concentración plasmática promedio vs tiempo, pertenecen a tres voluntarios, pues el resto de las muestras no fue posible analizarlas por problemas experimentales. La gráfica correspondiente es mostrada en la figura 1.

En la Tabla XII se muestran los datos farmacocinéticos encontrados individualmente. Observamos vidas medias desde 3.3. hasta 4.7 horas, con coeficiente de correlación altos en cada justo. Los datos se ajustan a un modelo abierto de un compartimiento. En la tabla XIV se muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de estos datos.

Se observa un bajo coeficiente de correlación debido a que se tomaron todos los puntos de la curva; sin embargo, si elimináramos algunos, podríamos aumentar su coeficiente de correlación. Posteriormente se discutirá más sobre esto. La vida media obtenida con estos datos es de 6.47 horas, aplicando el modelo abierto de un compartimiento (ya que estos datos no es posible ajustarlos a un modelo abierto de dos compartimientos).

En la misma tabla se muestra el área bajo la curva de cero a infinito, ABC_0^{∞} .

TABLA XI

Tabla que presenta los datos de concentración plasmática vs tiempo, después de la administración intravenosa de 40 mg de metronidazol a 3 voluntarios sanos.

Tiempo (horas)	Concentración plasmática* (mcg/ml)
0.25	0.352
0.50	0.375
0.75	2.017 ± 0.872
1.00	1.015 ± 0.86
1.25	1.95 ± 0.8198
1.50	1.80 ± 0.756
2.00	1.451 ± 0.693
3.00	1.12 ± 0.716
4.00	0.17 ± 0.0329
6.00	0.74 ± 0.346
8.00	1.47 ± 0.826
24.00	0.064 ± 0.612

*Promedio ± error estandar.

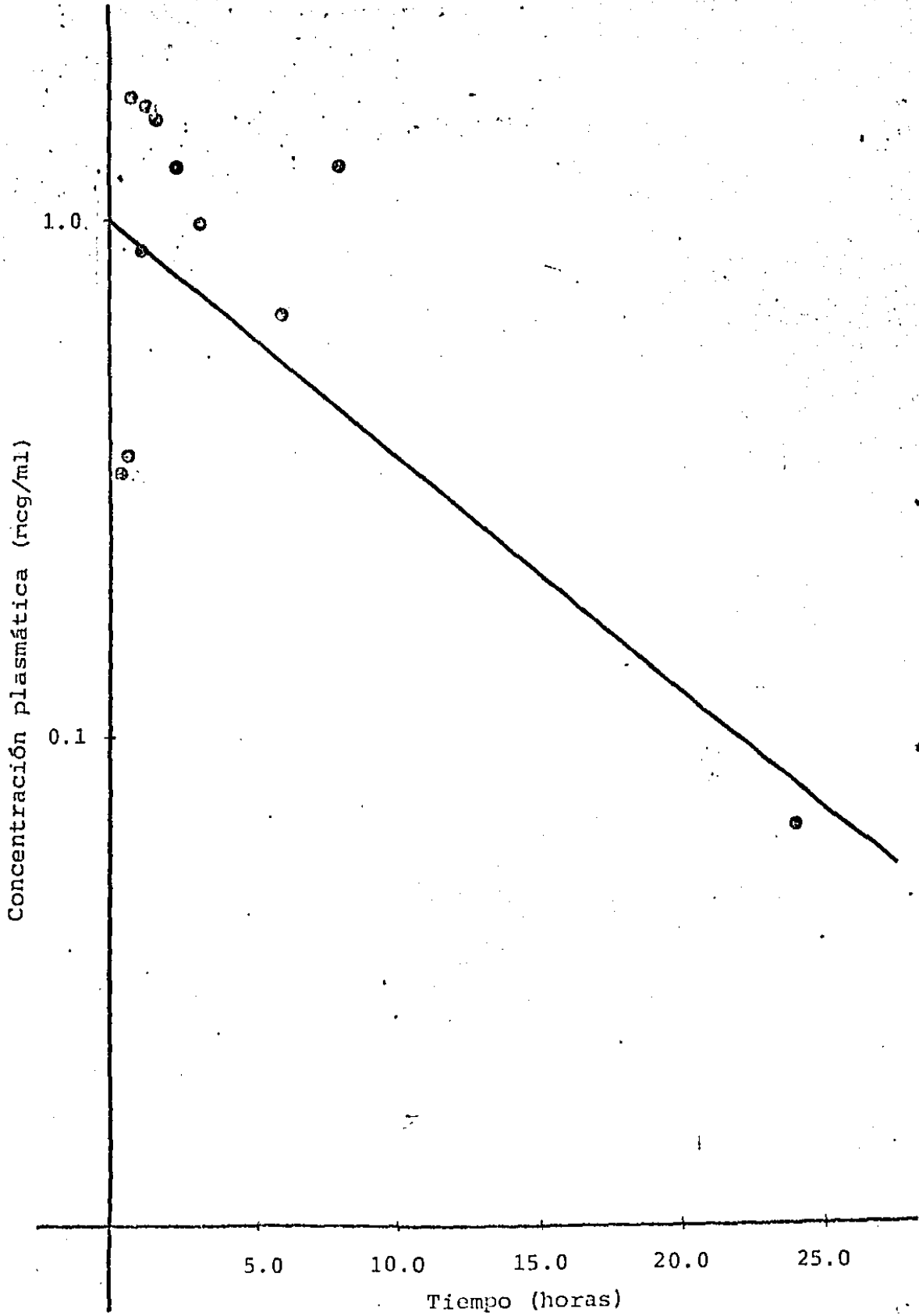


Figura No. 1.
Concentración plasmática promedio del Metronidazol vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol a tres voluntarios humanos sanos.

TABLA No. XII

	$k_{el} (h^{-1})$	$t_{1/2} (h)$	Intercepto (C_p^0 mcg/ml)	ABC_0^{∞} (mcg/mlh)	r
Tabla No. XXII	0.686	4.686	0.360	2.207	-0.9882
Tabla No. XXIV	0.163	4.251	3.577	27.222	-0.9913
Tabla No. XXV	0.207	3.332	3.433	14.010	-0.8479
Promedio	0.173	4.086	2.457	14.480	-0.9758
	± 0.025	± 0.569	± 1.484	± 12.514	± 0.0242

Datos farmacocinéticos encontrados de las tablas descritas.

4.1.2 Administración oral.

En la sección 3.3.1 y 3.3.2 se indican las dosis administradas y la obtención de las muestras sanguíneas, respectivamente. Los resultados individuales se muestran en el apéndice 2. (pág. 75).

En la tabla XIII se muestran los datos de la concentración plasmática promedio vs tiempo, corresponden a cuatro voluntarios. La gráfica correspondiente se muestra en la figura 2. En esta figura observamos dos líneas, la cortada es el ajuste a Modelo Abierto de Un Compartimiento, la continúa al ajuste a Modelo Abierto de Dos Compartimientos. En la tabla XIV se muestran los parámetros farmacocinéticos obtenidos con estos datos. En ésta se observa un valor de la vida media de 7.38 horas con un coeficiente de correlación de 0.89. Cabe mencionar que los datos anteriores son mediante el ajuste a Modelo Abierto de Un Compartimiento. Con estos datos es posible ajustar a Modelo Abierto de Dos Compartimientos, pero con coeficientes de correlación bajos. Asimismo, con estos datos no podemos calcular la constante de velocidad de absorción, k_a . También se muestra el área bajo la curva de cero a infinito, ABC_0^∞ .

En la Tabla XIII se observan los parámetros farmacocinéticos de los datos individuales. En ésta se puede observar que los datos de dos voluntarios se pueden describir mediante el Modelo Abierto de Dos Compartimientos y los otros dos mediante el Modelo Abierto de Un Comparti-

miento. La vida media observada va desde 5.04 hasta 8.66 horas. Se muestran también constantes de velocidad de absorción en los dos voluntarios que muestran un Modelo Abierto de Un Compartimiento; así como también las respectivas áreas bajo la curva de cero a infinito. En los voluntarios con Modelo Abierto de Dos Compartimientos, no se reporta k_a , ya que no había suficientes datos para caracterizarla. También se muestran los tiempos a los cuales se encuentran la máxima concentración y la concentración máxima encontrada.

TABLA No. XIII

Tabla que presenta los datos promedio de concentración plasmática vs tiempo, después de la administración oral de 250 mg de metronidazol a 4 voluntarios humanos sanos.

Tiempo (horas)	Concentración plasmática* (mcg/ml)
0.25	3.27 ± 1.13
0.50	5.22 ± 1.895
0.75	2.80 ± 0.29
1.00	3.32 ± 0.505
1.25	2.05 ± 0.375
1.50	2.57 ± 0.355
1.75	1.47 ± 0.86
2.00	2.33 ± 0.445
3.00	1.42 ± 0.775
4.00	1.88 ± 0.375
6.00	3.59 ± 0.64
8.00	0.91 ± 0.33
24.00	0.34 ± 0.07

*Promedio ± error estándar.

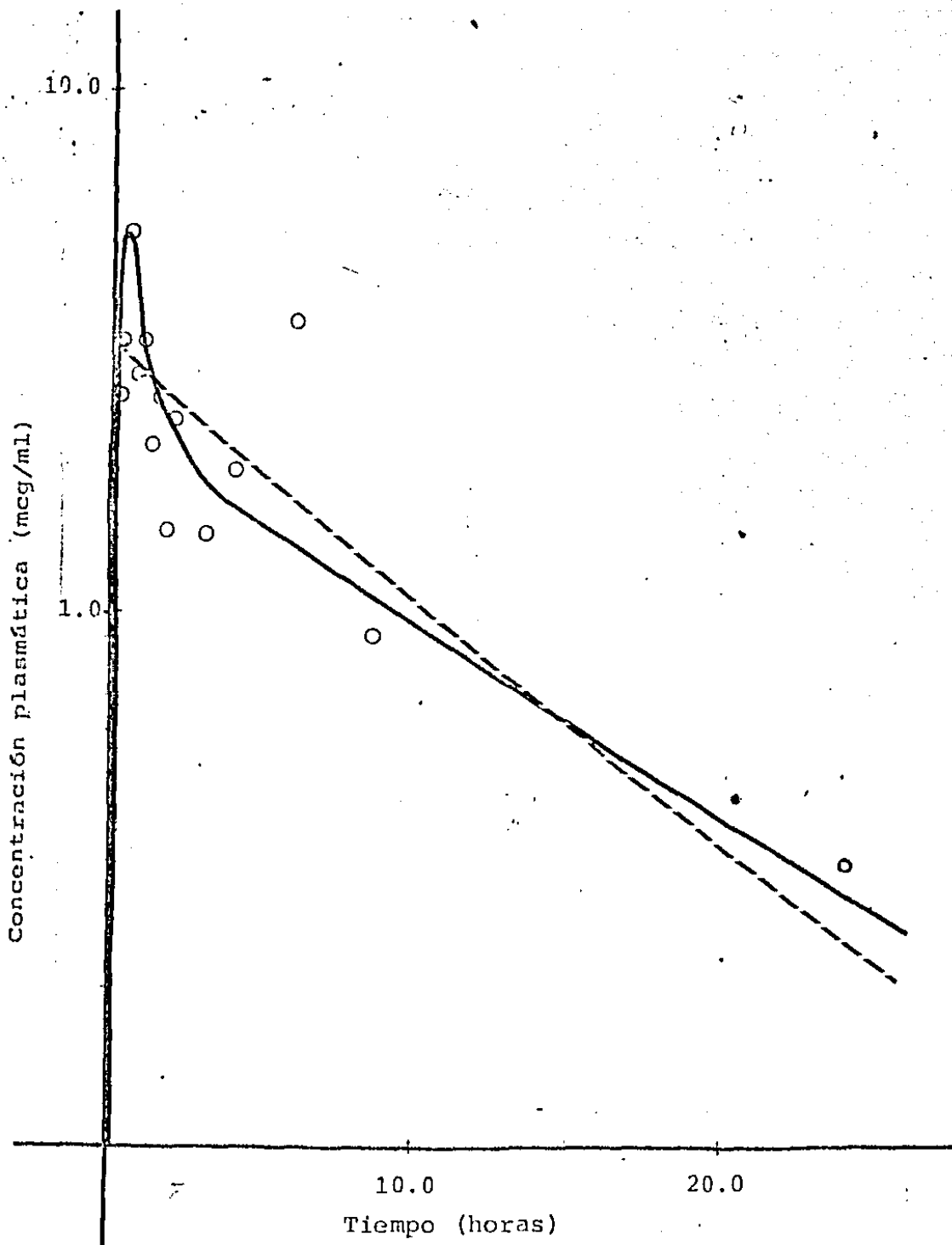


Figura No. 2.

Concentración plasmática vs tiempo, después de la administración oral de 250 mg de metronidazol a 4 voluntarios humanos sanos. (La línea descontinua indica un modelo abierto de un compartimiento).

TABLA No. XIII A

Parámetros farmacocinéticos de los datos individuales después de la administración oral de 250 mg de metronidazol a 4 voluntarios.

Voluntario	Intercepto	$k_{el} (h^{-1})$	$k_a (h^{-1})$	$t_{1/2} (h)$	ABC_0^{∞} (mcg*h) ml	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{p m\acute{a}x}$ (mcg/ml)
A	2.9947	0.0801	1.7613	8.66	36.69	1.5	2.55
B	4.7141	0.1234	1.4917	5.64	32.48	1.5	3.61
C	=1.8106 =13.3403*	=0.1376	=0.336	5.04	10.48	0.50	8.38
D	=2.6199 =14.6566*	=0.1677	=6.877	4.13	18.77	0.5	8.61

*Si se toma modelo abierto de dos compartimientos.

4.1.3 Parámetros Farmacocinéticos encontrados.

En la tabla XIV se muestran los parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos después de la administración intravenosa y oral de metronidazol; se observan vidas medias de 6.47 horas para la administración intravenosa y 4.38 horas para la administración oral. Asimismo, se muestran los coeficientes de correlación obtenidos y las áreas bajo la curva de cero a infinito. Se observa que el área bajo la curva de cero a infinito de la administración intravenosa es más pequeña que la correspondiente a la administración intravenosa es más pequeña que la correspondiente a la administración oral. Es debido a que no se administra la misma dosis. De los datos de esta tabla, se calcularon para la administración intravenosa el volumen de distribución y la depuración, siendo respectivamente de 35.026 litros y 65.522 ml/min o 3.75 litros/hora, calculadas mediante las fórmulas:

$$V_d = D/C_p^0 \quad \text{y} \quad Cl = k_d V_d$$

en donde V_d corresponde al volumen de distribución y Cl la depuración corporal del metronidazol.

De igual manera de los datos de área bajo la curva de cero a infinito para ambas administraciones, se calculó la biodisponibilidad, F , mediante la fórmula:

$$F = \frac{(ABC_0^{\infty})_{\text{oral}} (D)_{\text{i.v.}}}{(ABC_0^{\infty})_{\text{i.v.}} (D)_{\text{oral}}}$$

donde D corresponde a la dosis administrada por la vía intravenosa, i.v., u oral.

El valor obtenido fue de 0.262.

TABLA No. XIV

Parámetros farmacocinéticos obtenidos de los datos de concentración plasmática promedio vs tiempo, después de la administración oral e intravenosa de 250 y 40 mg de metronidazol a cuatro y tres voluntarios humanos sanos, respectivamente.

	r	$k_d (h^{-1})$	Intercepto (mcg.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	ABC_0^{∞} (mcg.h/mL)
Oral	0.8884	0.094	2.735	7.38	33.434
I.V.	0.614	0.107	1.142	6.47	20.387

4.2 Determinación de Metronidazol en Orina.

4.2.1 Administración Intravenosa. (Pág. 34)

En la sección 3.3.1 y 3.3.2 se indican las dosis administradas y los tiempos de obtención de muestras urinarias.

Los resultados individuales se muestran en el apéndice 3. (Pág. 82).

En la tabla XV se muestran los datos promedio de cantidad acumulada eliminada inalterada en orina y el tratamiento correspondiente para aplicar el método de velocidad de excreción correspondiente para aplicar el método de velocidad de excreción y de sigma menos, para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos. Las gráficas correspondientes a la cantidad acumulada eliminada inalterada en orina vs tiempo, velocidad de excreción vs tiempo y cantidad remanente por ser excretada vs tiempo se presentan en las figuras 3, 4, 5, respectivamente.

En las figuras correspondientes a los métodos de velocidad de excreción y sigma menos se observa que los datos podrían ser ajustados a un Modelo Abierto de Dos Compartimientos; la línea descontinua representa el ajuste a un Modelo Abierto de Un Compartimiento.

En la tabla XIX se observa una vida media de 9.03 y de 8.43 horas mediante el método de velocidad de excreción y sigma menos, respectivamente a partir del ajuste de los datos de concentración plasmática promedio vs tiempo a un Modelo Abierto de Un Compartimiento.

TABLA No. XV

Tabla de datos promedio de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente para la aplicación de los métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución intravenosa de 40 mg de metronidazol a 5 voluntarios sanos.

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (hs)	$(X_{\infty} - X_u)$ (mg)
0	0					6.26 \pm 2.7
1	0.35 \pm 0.25	1	0.35 \pm 0.25	0.35 \pm 0.25	0.5	5.91 \pm 3.6
2	0.72 \pm 0.31	1	0.36 \pm 0.06	0.36 \pm 0.06	1.5	5.54 \pm 3.6
3	1.11 \pm 0.44	1	0.39 \pm 0.16	0.39 \pm 0.16	2.5	5.15 \pm 3.5
4	1.78 \pm 0.62	1	0.52 \pm 0.47	0.52 \pm 0.47	3.5	5.58 \pm 2.9
6	2.30 \pm 1.24	2	0.93 \pm 0.44	0.46 \pm 0.22	5.0	3.95 \pm 2.7
8	3.28 \pm 1.17	2	0.59 \pm 0.19	0.29 \pm 0.10	7.0	4.07 \pm 2.4
10	2.69 \pm 1.14	2	0.51 \pm 0.22	0.26 \pm 0.11	9.0	2.38 \pm 2.2
12	4.02 \pm 0.97	2	0.36 \pm 0.20	0.18 \pm 0.10	11.0	3.33 \pm 2.3
24	5.70 \pm 2.30	12	0.29 \pm 0.19	0.14 \pm 0.10	18.0	1.12 \pm 1.4
30	5.08 \pm 3.01	6	0.18 \pm 0.29	0.09 \pm 0.14	27.0	1.17 \pm 1.6
48	5.92 \pm 3.41	18	0.12 \pm 0.11	0.06 \pm 0.06	39.0	0.56 \pm 0.8

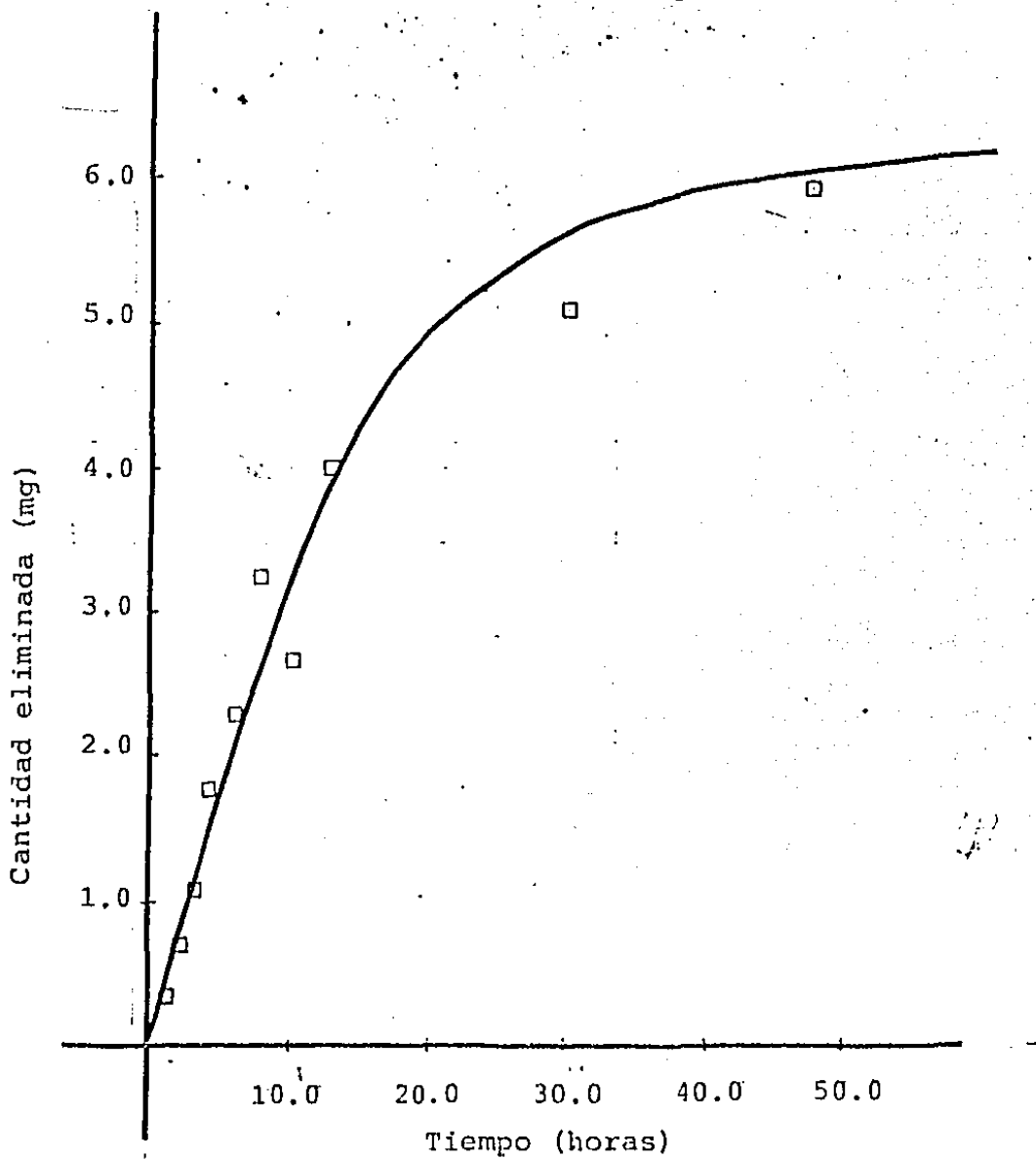


Figura No. 3.

Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Promedio $n = 5$),

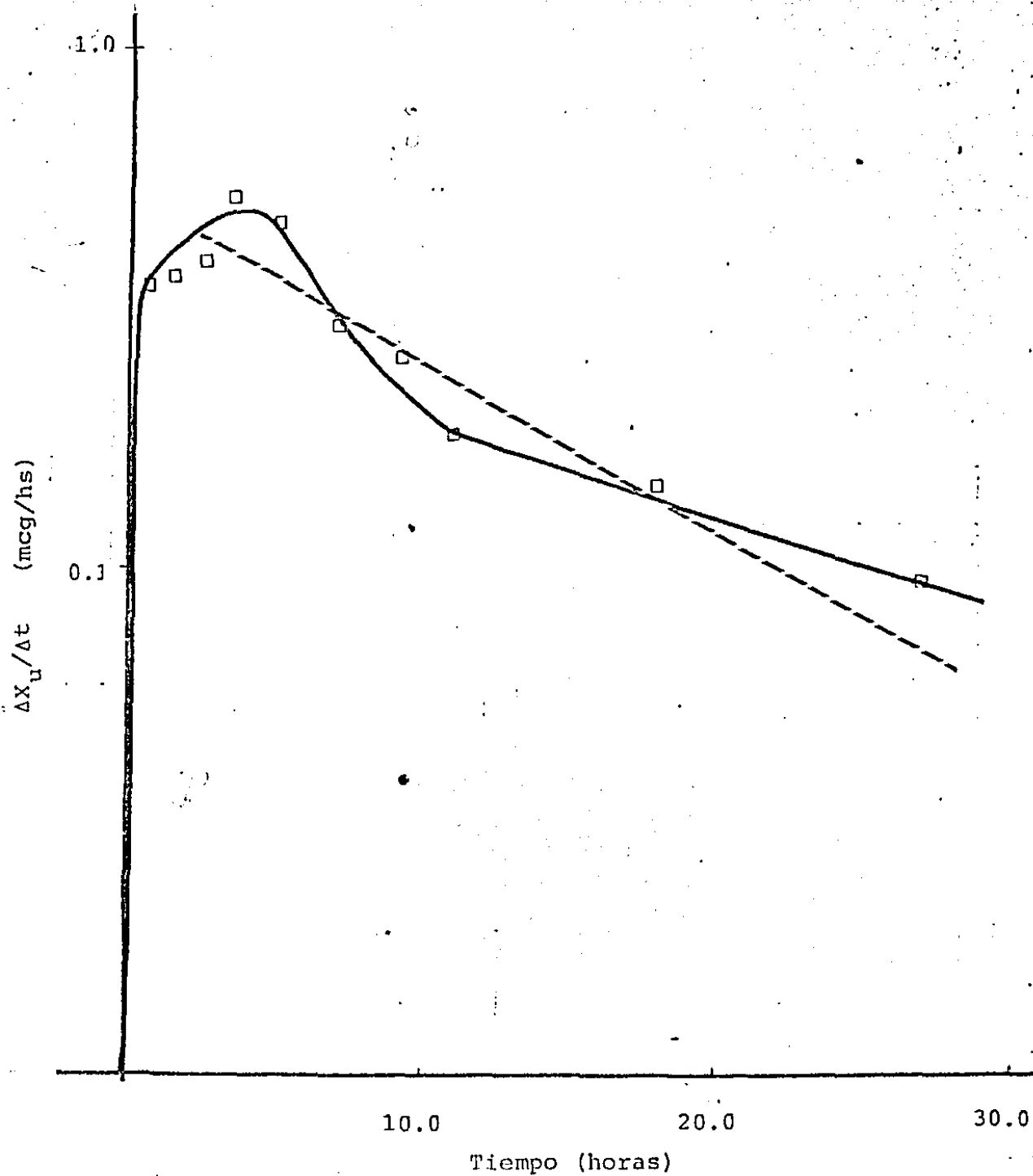


Figura No. 4.

Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Pr-medio $n = 5$). (La línea descontinua indica un Modelo Abierto de Un Compartimento).

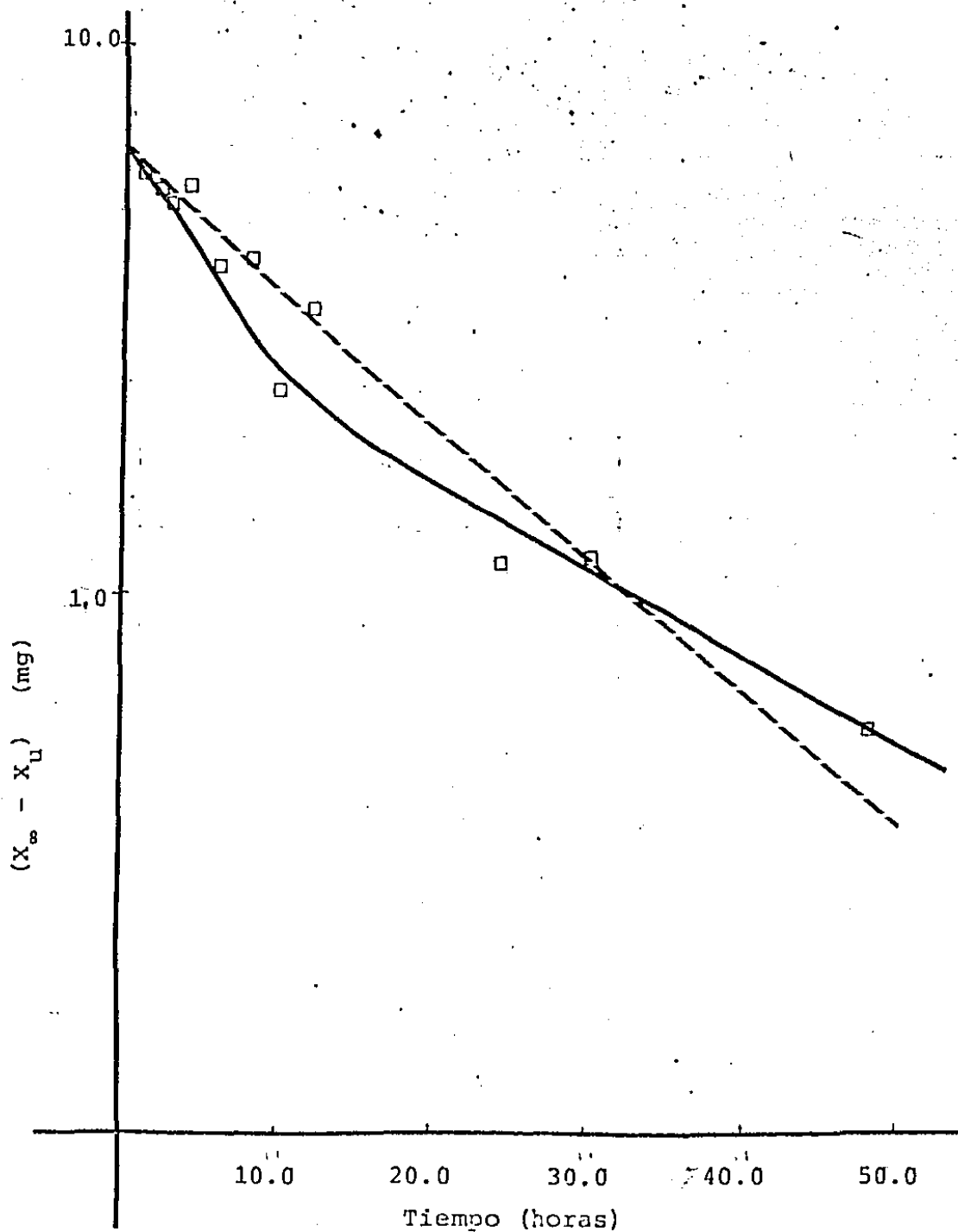


Figura No. 5.

Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Promedio - 5). (La línea descontinua indica un Modelo Abierto de Un Compartimiento).

En la tabla XVI se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos individualmente, observándose vidas medias entre 5.33 y 9.81 horas y entre 4.65 y 9.82 horas mediante el método de velocidad de excreción y sigma menos, respectivamente.

Los coeficientes de correlación son altos.

4.2.2 Administración Oral.

En la sección 3.3.1 y 3.3.2 se indican las dosis administradas y los tiempos de obtención de las muestras urinarias. Los resultados individuales se muestran en el apéndice 4.

En la tabla XVII se presentan los datos promedio de cantidad acumulada eliminada inalterada en orina y el tratamiento correspondiente para aplicar el método de velocidad de excreción y de sigma menos para la obtención de los parámetros farmacocinéticos. Las gráficas correspondientes se presentan en las figuras 6, 7, 8, respectivamente.

Se observa que los datos se ajustan al Modelo Abierto de Un Compartimiento y en la tabla XIX se reporta una vida media de 7.78 y 6.60 horas mediante la aplicación del método de velocidad de excreción y sigma menos, respectivamente.

En la tabla XVIII se muestran los parámetros farmacocinéticos de los datos individuales, aplicando el método de velocidad de excreción y sigma menos; se observan vidas medias entre 4.28 y 7.92 horas y entre 5.9 y 8.35 horas para los métodos de velocidad de excreción y sigma menos, respectivamente; asimismo, se observan coeficientes de correlación, r , altos.

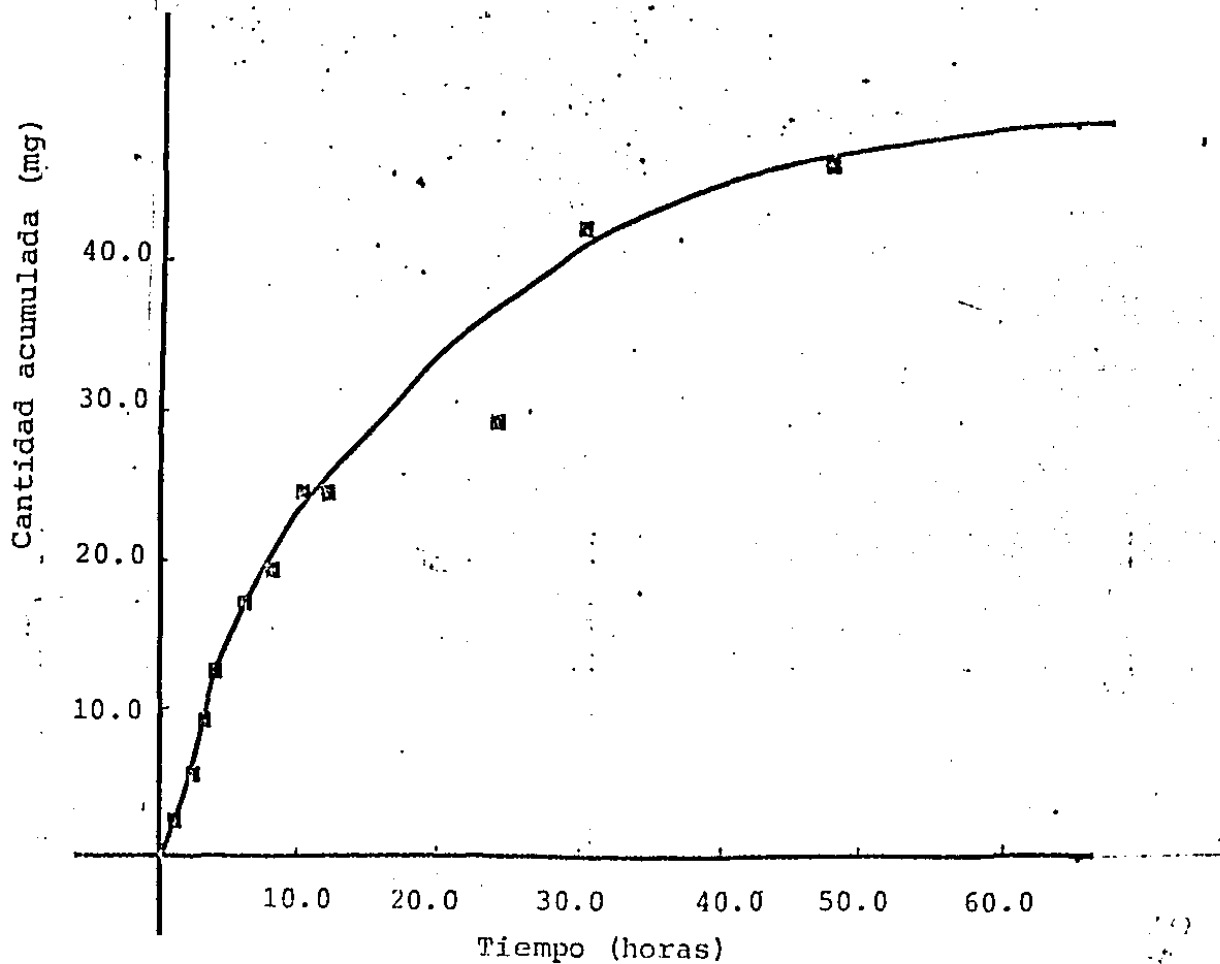


Figura No. 6.

Cantidad eliminada acumulada inalterada vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol. (Promedio n = 6),

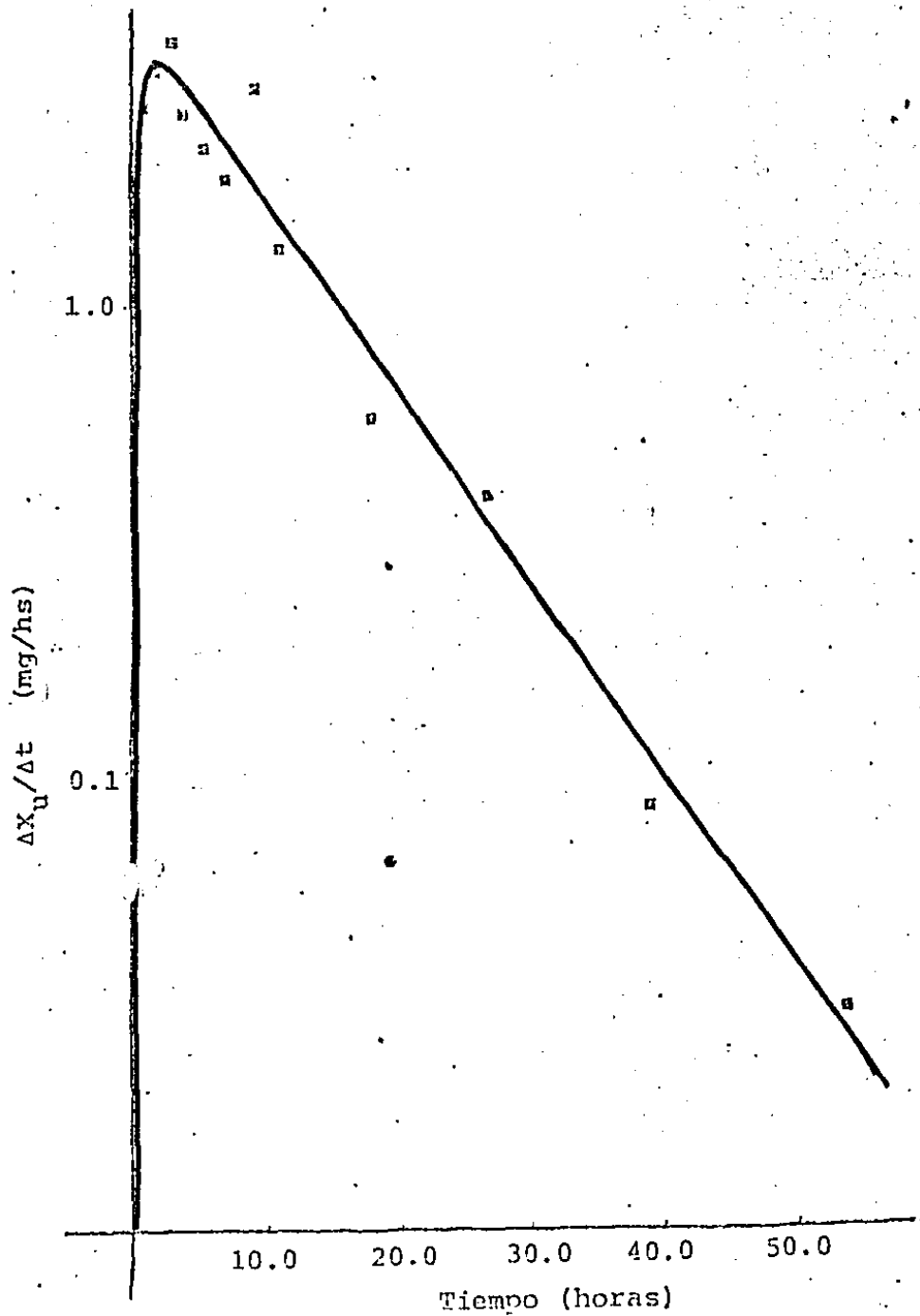


Figura No. 7.

Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol. (Promedio = 6).

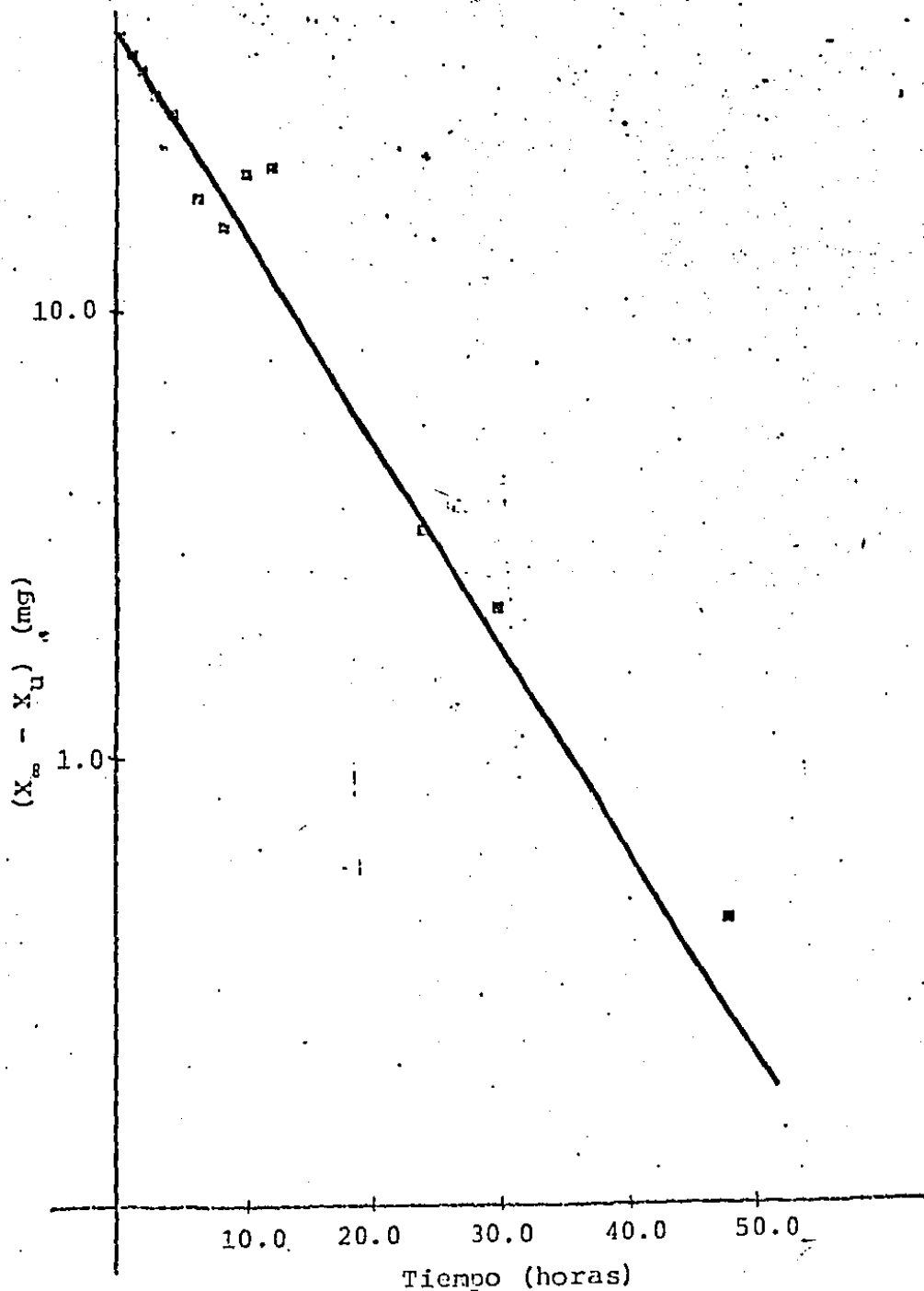


Figura No. 8.

Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol. (Promedio $n = 6$).

TABLA No. XVI

Voluntario	Intercepto* (mg/hs)	k_d^* (1/hr)	$t_{1/2}^*$ (hs)	r^*	Intercepto** (mg)	k_d^{**} (1/hr)	$t_{1/2}^*$ (hs)	r^*
<u>A</u>	1.13	0.083	8.40	-0.977	11.95	0.078	8.91	-0.992
<u>B</u>	0.14	0.070	9.81	-0.839	2.12	0.096	7.19	-0.969
<u>C</u>	0.50	0.076	9.12	-0.968	4.70	0.081	8.56	-0.988
<u>D</u>	0.78	0.120	5.80	-0.982	8.71	0.035	19.8	-0.977
<u>E</u>	0.48	0.130	5.33	-0.969	4.86	0.149	4.65	-0.994
Promedio	0.61	0.096	7.89	-0.947	6.47	0.088	9.82	-0.984
\pm D.E.	\pm 0.33	\pm 0.024	\pm 1.80	\pm -0.054	\pm 3.46	\pm 0.037	5.21	\pm 0.010

Parámetros farmacocinéticos obtenidos de los datos de los diferentes voluntarios después de una administración intravenosa, aplicando el método de velocidad de excreción (*) y el método de sigma menos (**).

TABLA NO. XVII

Tabla de datos promedio de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempos y el tratamiento correspondiente para la aplicación de los métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución acuosa conteniendo 250 mg de metronidazol a 6 voluntarios sanos.

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (hs)	$(X_\infty - X)$ (mg)
0	0.0					40.28±19.0
1	2.74±0.91	1	2.74±0.91	2.74±0.91	0.5	37.54±18.4
2	6.07±1.46	1	3.32±1.20	3.32±1.20	1.5	34.22±18.21
3	9.93±3.92	1	3.86±2.58	3.86±2.58	2.5	30.36±17.2
4	12.55±4.95	1	2.62±1.14	2.62±1.14	3.5	27.73±16.8
6	17.51±7.87	2	4.54±3.08	2.27±1.54	5.0	17.57± 8.6
8	19.49±7.15	2	1.90±1.15	0.95±0.58	7.0	15.60±8.9
10	24.96±9.71	2	6.15±4.58	3.07±2.29	9.0	20.20±18.5
12	24.86±10.14	2	2.77±1.74	1.38±0.87	11.0	20.66±20.0
24	29.68±15.64	12	6.69±4.56	0.58±0.38	18.0	3.24±1.9
30	42.99±15.95	6	2.38±0.07	0.40±0.01	27.0	2.17±1.4
48	46.93±23.02	18	1.49±1.26	0.08±0.07	39.0	0.43±0.06
60	34.62±27.54	12	0.36±0.16	0.03±0.01	54.0	0.47±0.02

TABLA No. XVIII

Voluntario	Intercepto*	k_d^*	$t_{1/2}^*$	r^*	Intercepto*	k_d^{**}	$t_{1/2}^{**}$	r^{**}
<u>A</u>	2.36	0.087	7.92	-0.985	93.18	0.118	5.90	-0.989
<u>B</u>	4.80	0.162	4.28	-0.655	37.15	0.083	8.35	-0.922
<u>C</u>	4.20	0.092	7.53	-0.944	44.15	0.115	6.05	-0.995
<u>D</u>	4.91	0.091	7.62	-0.867	53.18	0.097	7.14	-0.999
<u>E</u>	2.20	0.114	6.07	-0.970	11.72	0.094	7.37	-0.990
<u>F</u>	2.06	0.097	7.14	-0.877	21.45	0.104	6.66	-0.973

Párametros farmacocinéticos obtenidos de los datos de los diferentes voluntarios aplicando el método de velocidad de excreción (*) y el método de sigma menos (**).

4.2.3 Parámetros Farmacocinéticos Encontrados.

En la tabla XIX se muestran los interceptos, las constantes de eliminación y las vidas medias obtenidas de los datos de velocidad de excreción vs tiempo y la cantidad remanente por ser excretada vs tiempo, después de la administración intravenosa y oral de 40 y 250 mg de metronidazol, respectivamente. Por el método de velocidad de excreción se reporta la microconstante de velocidad de absorción, k_a .

En la tabla XX se reporta el porcentaje de la cantidad excretada inalterada en orina, después de la administración intravenosa y oral de 40 y 250 mg de metronidazol, respectivamente. En general se observa que el porcentaje eliminado es aproximadamente el mismo en ambas vías de administración. Siendo en promedio para la administración oral el 15.73 ± 7.56 de la dosis administrada (es decir 39.325 ± 18.89 mg de metronidazol eliminado en orina) y para la administración intravenosa de $14.81 \pm 8.52\%$ (5.922 ± 3.41 mg) de la dosis administrada.

En la tabla XXI se reportan el volumen de distribución, V_d y la depuración, Cl , después de la administración intravenosa y oral de 40 y 250 mg de metronidazol a 5 voluntarios a partir de datos urinarios, mediante las fórmulas:

$$\text{Depuración} = Cl = (X_u^\infty)_{i.v.} / (ABC_0^\infty)_{i.v.}$$

$$V_d = Cl/k_d,$$

en donde los símbolos $X_{U_0}^{\infty}$, ABC_0^{∞} representan, respectivamente, la cantidad eliminada inalterada acumulada hasta tiempo infinito y el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo.

Se observa que no son iguales a los calculados con datos plasmáticos. Probablemente esto es debido a que se informa depuración renal únidamente.

TABLA No. XIX

Parámetros farmacocinéticos promedio, obtenidos mediante los métodos de velocidad de excreción y sigma menos.

	Método de velocidad				Método de sigma menos		
	Intercepto (mg/hs)	k_d (hs^{-1})	$t_{1/2}$ (hs)	k_a (hs^{-1})	Intercepto (mg)	k_d (hs^{-1})	$t_{1/2}$ (hs)
I.V.*	0.434	0.077	9.03	-	6.502	0.082	8.43
Oral**	3.32	0.089	7.78	1.928	40.76	0.105	6.60

*Promedio de 5 voluntarios sanos.

**Promedio de 6 voluntarios sanos.

TABLA No. XX

Tabla que presenta el porcentaje y la cantidad eliminada en orina, después de las administraciones oral e intravenosa.

Voluntario	(X_U^o) (mg)	$(X_U^i.v.)$ (mg)	% eliminado	
			oral	i.v.
A	66.23	10.76	26.49	26.90
B	39.71	1.84	15.88	4.60
C	38.86	5.41	15.54	13.53
D	53.52	7.55	21.41	18.88
E	15.85	4.05	6.34	10.13
F	21.78	-	8.71	-

TABLA No. XXI

Voluntario	V_d (litros)	Cl (ml/min)
A	11.18	30.38
B	10.90	22.42
C	9.50	23.74
D	13.90	47.95
Promedio	11.33 ± 1.42	30.97 ± 9.1

Volumen de distribución y depuración renal, calculados mediante la fórmula $X_{u_0}^{\infty}/ABC_0^{\infty}$ para la depuración y $V_d = Cl/k_d$. (Admon. de 250 mg Oral, datos plasmáticos).

TABLA No. XXII

Cantidad eliminada en orina a tiempo infinito después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

Voluntario	$(X_{u_0}^{\infty})_{i.v.}$ mg	$(ABC_0^{\infty})_{i.v.}$ (mcg/ml x h)	Cl (ml/min)	K_{d1} (h^{-1})	V_d (l)
C	5.41	2.21	40.86	0.077	31.8
D	7.55	14.01	8.98	0.12	4.5
E	4.04	27.22	2.48	0.13	1.1

V. DISCUSION.

En la literatura encontramos reportes que confieren al metronidazol un Modelo Abierto de Un compartimiento y reportes que lo describen como un Modelo Abierto de Dos Compartimientos (28) pág. 43 y 51.

En este trabajo encontramos sujetos en los que el metronidazol se comporta como un Modelo Abierto de Un Compartimiento (tabla XII) y sujetos en los que se puede describir como un Modelo Abierto de Dos Compartimientos (tabla XXX). Sin embargo, se decidió describirlo como un fármaco que sigue un Modelo Abierto de Un Compartimiento, ya que los datos se ajustan también a este modelo, aunque en algunos casos con un coeficiente de correlación bajo. La ventaja que representa es que es un modelo más sencillo, para predecir concentraciones plasmáticas a diferentes tiempos.

La vida media obtenida se muestra en la tabla XIV y correspondiente a un valor que oscila entre 6.47 y 7.38 h, el cual se aproxima al reportado en la literatura, que va desde 7.5 hasta 8.5h (28).

En las tablas XIV, XIX, se encuentran reportadas las vidas medias de eliminación obtenidas de datos plasmáticos y urinarios, después de una administración intravenosa y otra oral del metronidazol; observamos que concuerdan en general, sirviendo ésto de apoyo al modelo farmacocinético elegido.

En las tablas XXI, XXII, se muestran el volumen de distribución, V_d y la depuración, Cl del metronidazol.

Observamos que el volumen de distribución y la depuración obtenidos mediante los datos plasmáticos después de una administración intravenosa, son diferentes a aquellos obtenidos por medio de los datos urinarios con la misma administración. Esto probablemente sea debido a que el metronidazol no se elimina exclusivamente por riñón, sino también por bilis en forma de glucurónido, ocasionando que la depuración corporal total obtenida con los datos plasmáticos sea mayor que la depuración obtenida con datos urinarios.

En la tabla XX, observamos que la eliminación renal del fármaco es en algunos voluntarios del 26%, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol y otra oral de 250 mg de metronidazol, las cuales se aproximan a lo reportado en la literatura que es de 30% (28).

En las tablas XIIIA, XIV, encontramos las áreas bajo la curva de cero a infinito, después de una administración intravenosa y oral, observándose una diferencia en la cantidad absorbida (caracterizada por el área) y no en la velocidad de absorción (representada por el $t_{\text{máx}}$ y el $C_{\text{pmáx}}$).

En general, los datos urinarios fueron muy consistentes. Los datos plasmáticos dan resultados que concuerdan con los urinarios, sirviéndo, éstos últimos, de apoyo a los primeros.

Los problemas experimentales que se encontraron fue-

ron principalmente en las muestras plasmáticas y puede observarse que los valores individuales (apéndice) y promedio (tabla XII) corresponden únicamente a 3 de los 5 voluntarios para la administración intravenosa (ya que en uno fue interrumpida la toma de muestras plasmáticas, proporcionando únicamente muestras urinarias). Lo anterior fue debido a que en ocasiones las muestras una vez procesadas sufrían una descomposición y una evaporación del reactivo sililante en exceso por causas fuera de control, ocasionando que no fueran inyectadas al cromatógrafo.

En suma, cabe mencionar que algunas series de muestras plasmáticas que describían un Modelo Abierto de Dos Compartimientos, administración intravenosa, se procesaron también en una calculadora TI-59, con un programa que ajusta los datos a este tipo de modelo. Se observó que los valores obtenidos mediante la aplicación del método de los residuos eran parecidos (32).

Asimismo, con los datos urinarios se calculó la cantidad eliminada inalterada acumulada a tiempo infinito mediante la progresión matricial reportada en (31). Se observó que los valores calculados coinciden con los obtenidos experimentalmente siempre que se seleccione el modelo adecuado de uno o dos compartimientos. En algunos casos, en los cuales no se obtenía experimentalmente la asíntota de cantidad acumulada eliminada inalterada en orina, debido a que se eliminaba lentamente el metronidazol, es decir que la gráfica de cantidad acumulada elimi-

nada inalterada contra tiempo seguía una línea ascendente, el valor que se utilizaba era el calculado por progresión matricial, para la aplicación del método de sigma menos.

VI. CONCLUSIONES.

De acuerdo a los datos obtenidos, el metronidazol sigue un modelo abierto de un compartimiento, aunque en algunos casos, si muestreamos a tiempos muy cercanos, se puede describir por un modelo abierto de dos compartimientos.

Su vida media de eliminación es variable entre los individuos, pero en promedio es 7.5h. El volumen de distribución que presenta es generalmente alto, llegando a ser en promedio de 35 litros y su depuración baja, siendo de 30.97 ± 9.1 ml/min, en promedio. Las microconstantes de transferencia que caracterizan a un Modelo Abierto de Dos Compartimientos no se obtuvieron, ya que todos los datos se ajustan a un Modelo Abierto de Un Compartimiento.

Es necesario realizar más estudios para caracterizar la constante de velocidad de absorción, ya que la obtenida se calculó con pocos puntos en la línea de regresión.

Consideramos que éste es un estudio preliminar de farmacocinética, lo cuál quiere decir que es necesario realizar un estudio final que confirme los resultados obtenidos de tal manera que se logre caracterizar estadísticamente el modelo farmacocinético del Metronidazol en la población mexicana.

Asimismo, en base a todo lo anterior y considerando en especial la vida media larga y la lenta depuración

del metronidazol, se recomienda que el régimen de dosificación que se establezca para cada individuo en la clínica, se ajuste a dichos parámetros farmacocinéticos, considerando que de no ser así podrían provocarse reacciones adversas, como es el caso general cuando se trata un padecimiento con metronidazol. Por último, es recomendable realizar un estudio farmacocinético con mayor número de voluntarios, que considere además, recirculación enterohepática, ya que recientemente (35) se ha reportado que el metronidazol tiene una amplia eliminación por bilis como glucurónido y por tanto una circulación enterohepática considerable.

APENDİÇE 1

4.1.2 Administración intravenosa.

TABLA No. XXIII

Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/ml)	Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/ml)
0.25	0.352	1.5	0.307
0.50	0.375	2.0	0.278
0.75	0.356	3.0	0.241
1.00	0.322	4.0	0.171
1.25	0.323	6.0	0.104
		8.0	0.096

Datos de concentración plasmática vs tiempo del voluntario C después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

TABLA No. XXIV

Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/ml)	Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/ml)
0.75	3.312	2.5	2.145
1.00	2.723	5.0	1.963
1.25	2.925	6.0	1.287
1.50	2.773	8.0	1.364
2.00	2.686	24.0	0.064

Datos de concentración plasmática vs tiempo del voluntario E después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

TABLA No. XXV

Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/ml)	Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/ml)
0.25	0.583	2.0	1.383
0.50	0.669	3.0	1.998
0.75	2.382	5.0	1.476
1.25	2.589	6.0	0.817
1.50	2.323	8.0	2.953

Datos de concentración plasmática vs tiempo del voluntario D después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

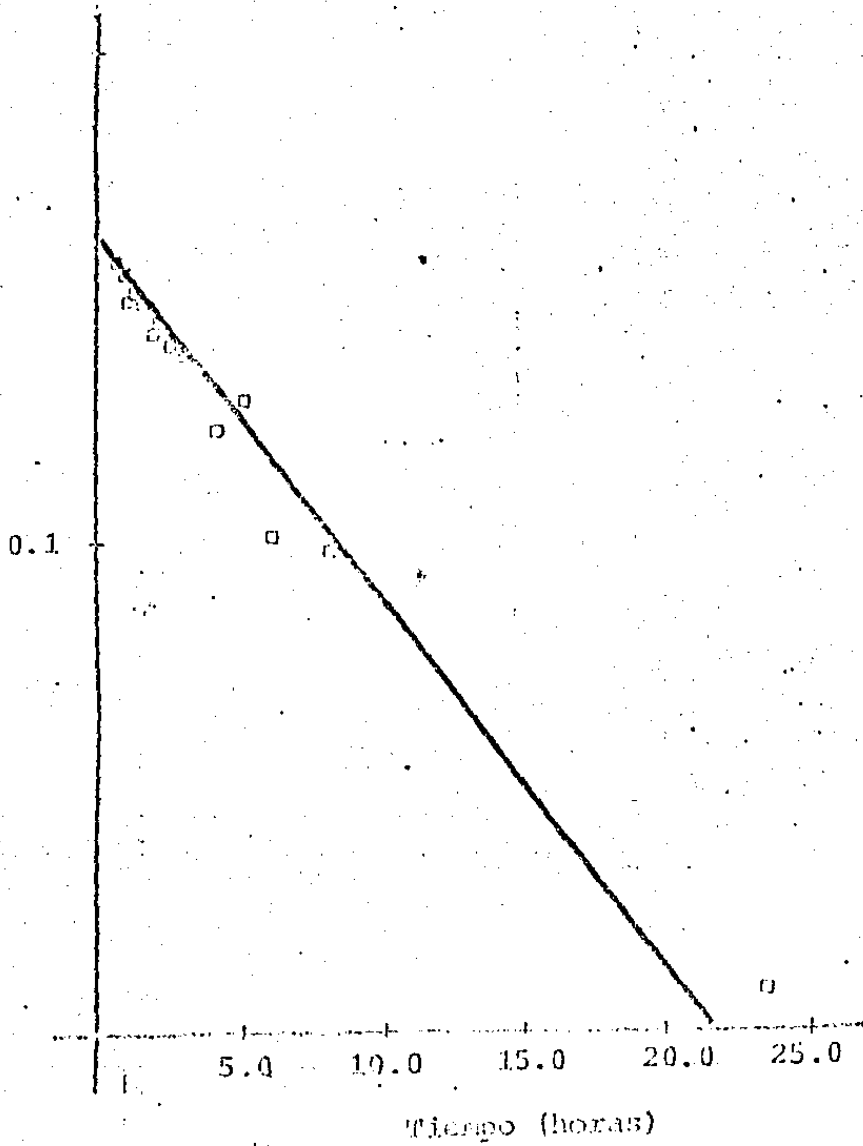


Figura No. 9.

Voluntario C. Concentración plasmática vs tiempo después de una administración I.V. de 40 mg de metronidazol.

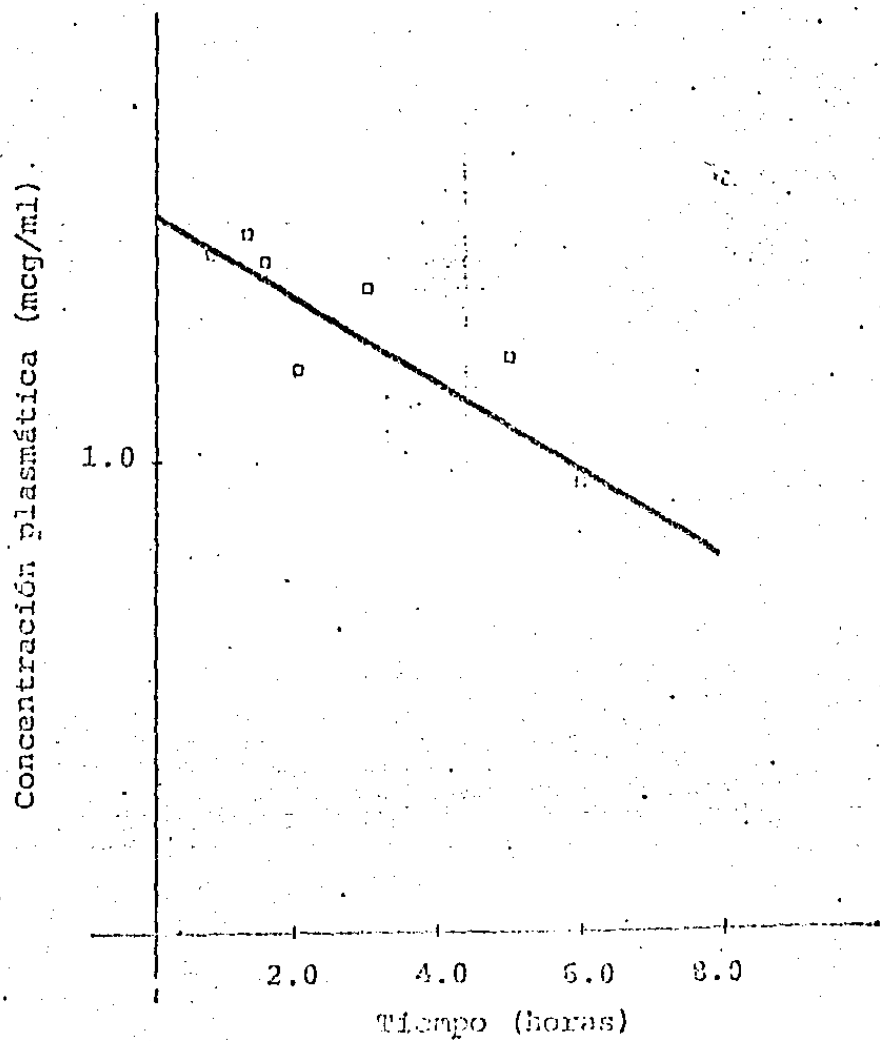


Figura No. 10.

Voluntario D. Concentración plasmática vs tiempo después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

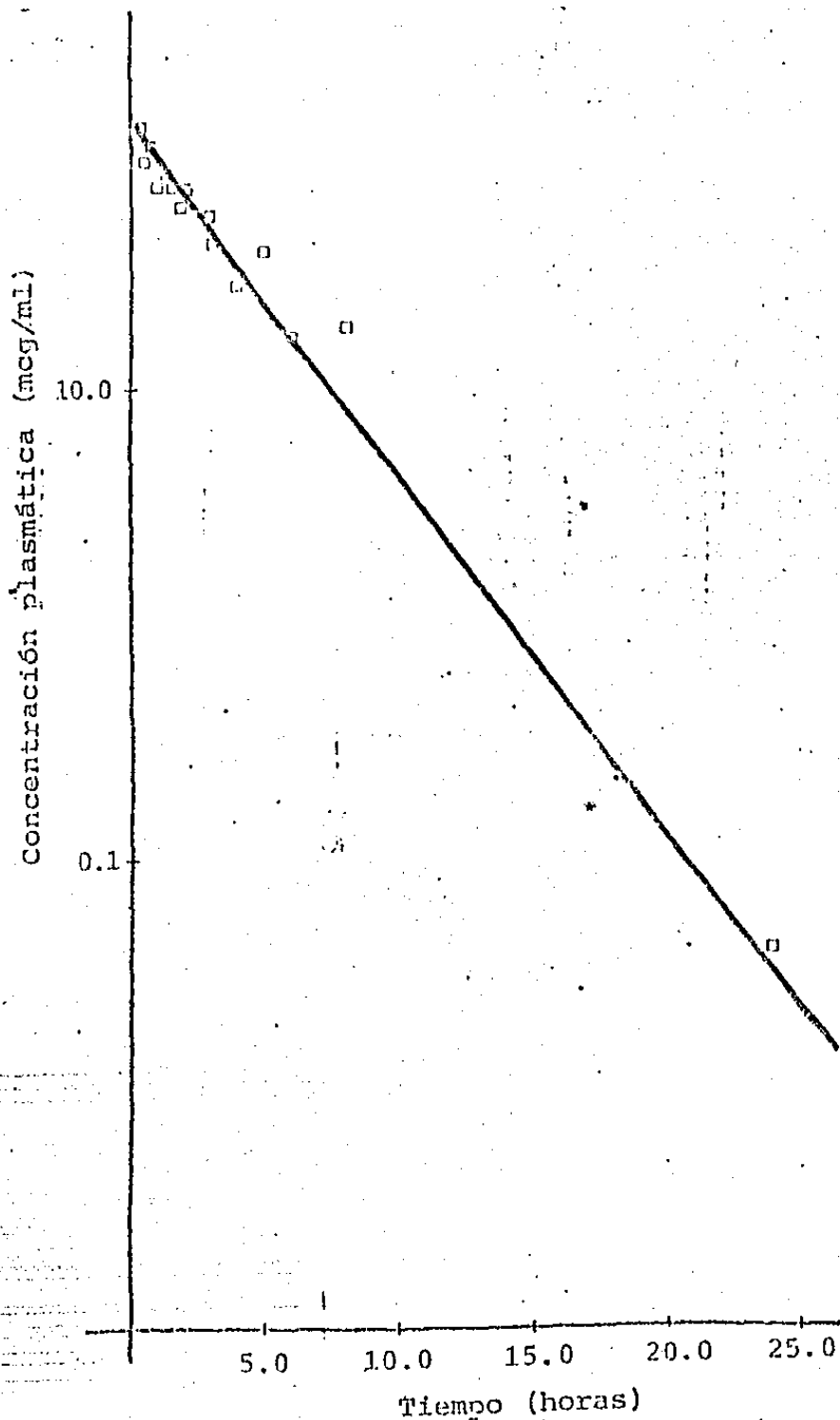


Figura No. 11.

Voluntario E. Concentración plasmática vs tiempo después de una administración I.V. de 40 mg de metronidazol.

APENDICE 2

Administración Oral

TABLA No. XXVI

Tiempo (hs)	Concentración (mcg/ml)
0.0	0.00
0.25	1.24
0.50	2.31
0.75	2.18
1.0	2.39
1.25	2.31
1.5	2.55
1.75	2.56
2.0	2.42
3.0	2.39
4.0	2.28
6.0	2.17
8.0	1.34
24.0	0.44

Voluntario A. Datos de concentración plasmática vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol en una solución acuosa.

TABLA No. XXVII

Tiempo (hs)	Concentración (mcg/ml)	Tiempo (hs)	Concentración (mcg/ml)
0.0	0.0	1.75	3.31
0.25	1.38	2.00	3.66
0.50	1.60	3.00	3.09
0.75	2.66	4.00	2.70
1.00	3.13	6.00	2.36
1.25	2.90	8.00	1.56
1.50	3.61	24.00	0.24

Voluntario B. Datos de concentración plasmática vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol en solución acuosa.

TABLA No. XXVIII

Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/mL)	Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/mL)
0.0	0.0	1.5	1.83
0.25	5.047	1.75	-
0.50	3.379	2.00	1.37
0.75	3.024	3.00	-
1.00	3.668	4.00	1.025
1.25	1.255	6.00	4.472
		8.00	0.106

Voluntario C. Datos de concentración plasmática vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol en solución acuosa.

TABLA No. XXIX

Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/mL)	Tiempo (hs)	Concentración Plasmática (mcg/mL)
0.0	0.0	1.50	2.305
0.25	5.4	2.00	1.862
0.50	3.605	3.00	0.204
0.75	3.521	4.00	1.531
1.00	4.073	6.00	4.847
1.25	1.752	8.00	0.646

Voluntario D. Datos de concentración plasmática vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol en solución acuosa.

TABLA No. XXX

	Intercepto	$K_{el} (h^{-1})$	$k_a (h^{-1})$	$t_{1/2} (h)_{el}$	$t_{1/2abs.} (h)$	$AEC_0^{100} (mcg/h^{-1})$
Tabla IX	2.9947	0.0901	1.7613	8.66	0.39	36.63
Tabla X	4.7141	0.1234				
Tabla XI	1.8106*	0.1376*	6.336**	5.0363	0.11	10.43
	13.3403					
Tabla XII	2.6199*	0.1677*	6.877**	4.1324	0.10	18.77
	14.6566					

Datos farmacocinéticos encontrados de las tablas correspondientes. Los asteriscos indican que en los datos de esas tablas se encontraron perfiles que describen un modelo abierto de dos compartimientos. Los asteriscos indican que k_{el} corresponde a beta y k_a a alfa, ambas constantes híbridas.

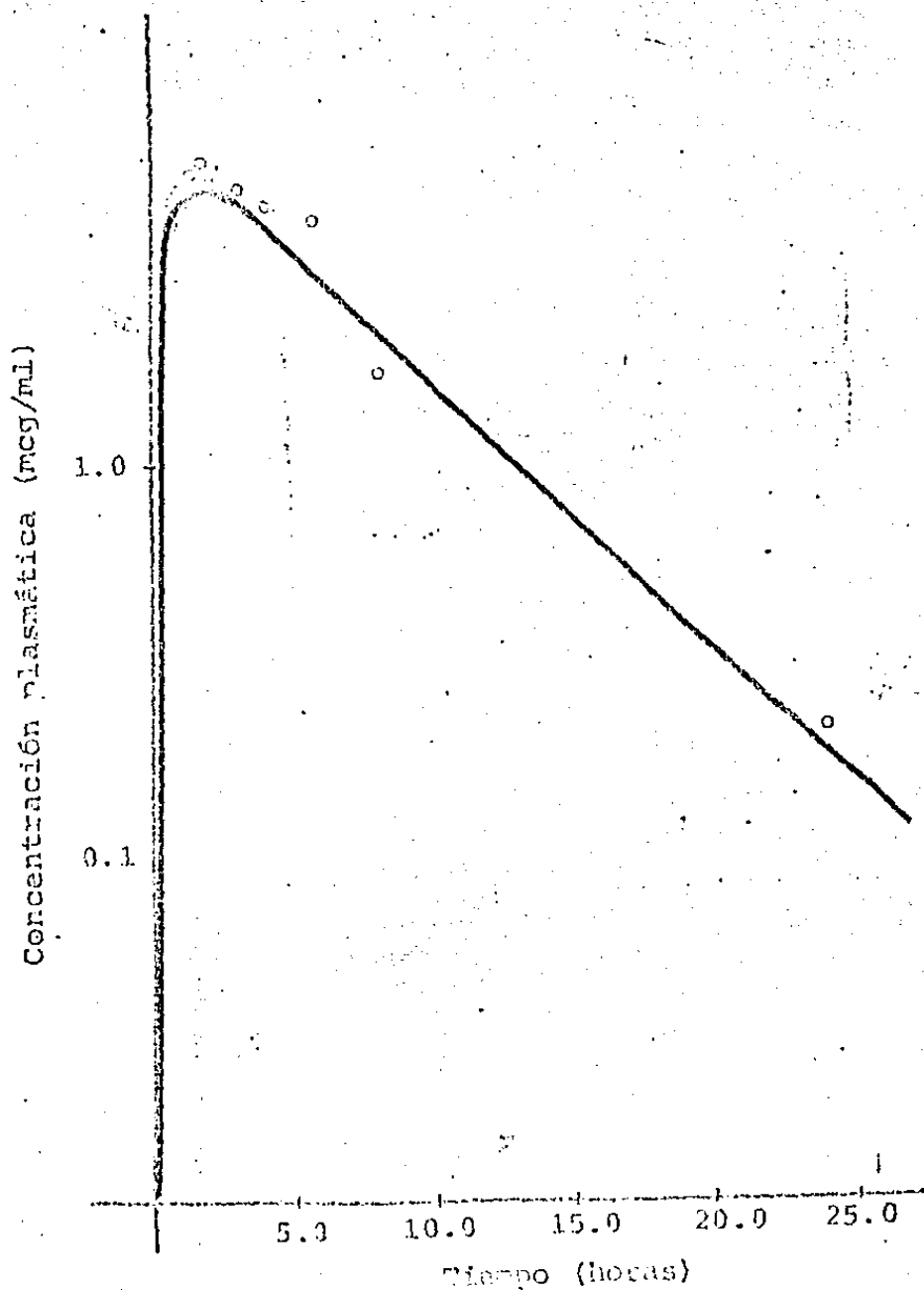


Figura No. 12.

Voluntario A. Concentración Plasmática vs tiempo después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

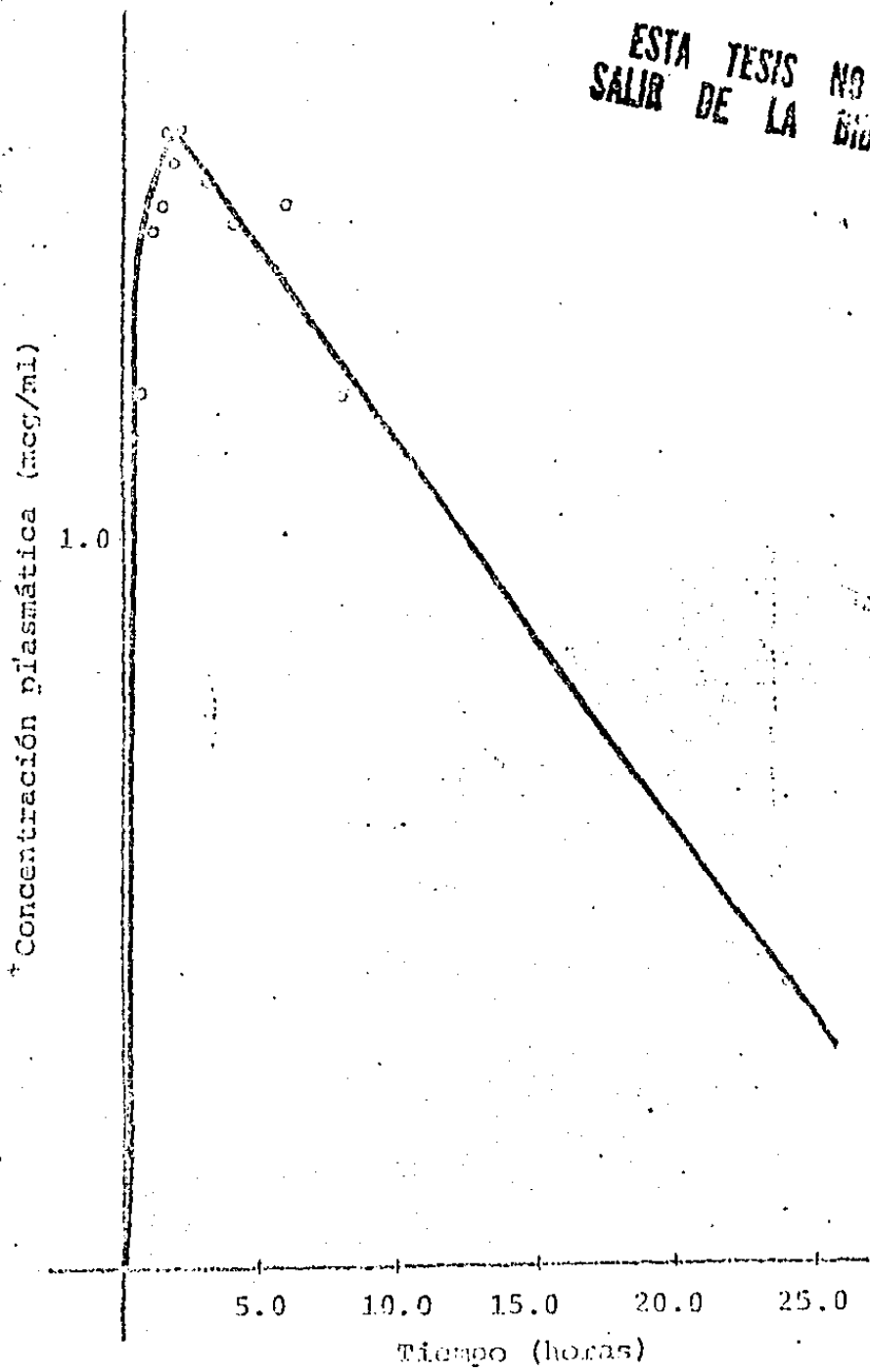


Figura No. 13.

Voluntario B. Concentración plasmática vs tiempo después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

Concentración plasmática (mcg/ml)

1.0

2.0 4.0 6.0 8.0
Tiempo (horas)

Figura No. 14.

Voluntario C. Concentración plasmática vs tiempo después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

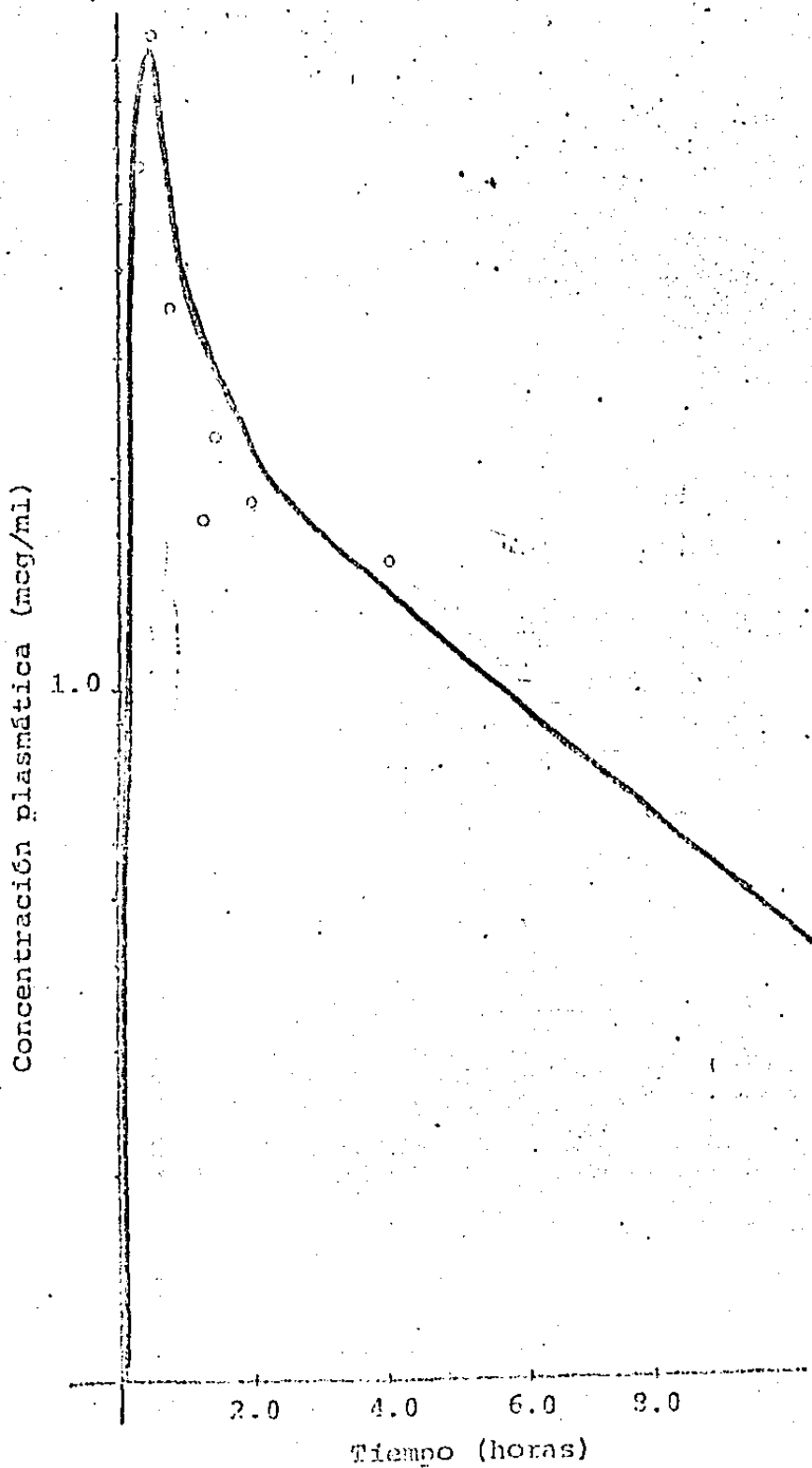


Figura No. 15.

Voluntario D. Concentración plasmática vs tiempo después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

APENDICE 3

Administración Intravenosa.

TABLA No. XXXI

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (med) (hs)	$(X_{\infty} - X_u)$ (mg)
0	0.0					11.00
		1	0.53	0.53	0.5	
1	0.53					10.47
		1	0.44	0.44	1.5	
2	0.98					10.02
		1	0.40	0.40	2.5	
3	1.38					9.62
		1	1.20	1.20	3.5	
4	2.58					8.42
		2	1.57	0.78	5.0	
6	4.15					6.85
		2	0.85	0.43	7.0	
8	5.00					6.00
		4	0.35	0.09	10.0	
12	5.36					5.64
		12	2.95	0.25	18.0	
24	8.30					2.70
		6	1.58	0.26	27.0	
30	9.89					1.11
		18	0.87	0.05	39.0	
48	10.76					0.24

Voluntario A. Datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente para la aplicación de los métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

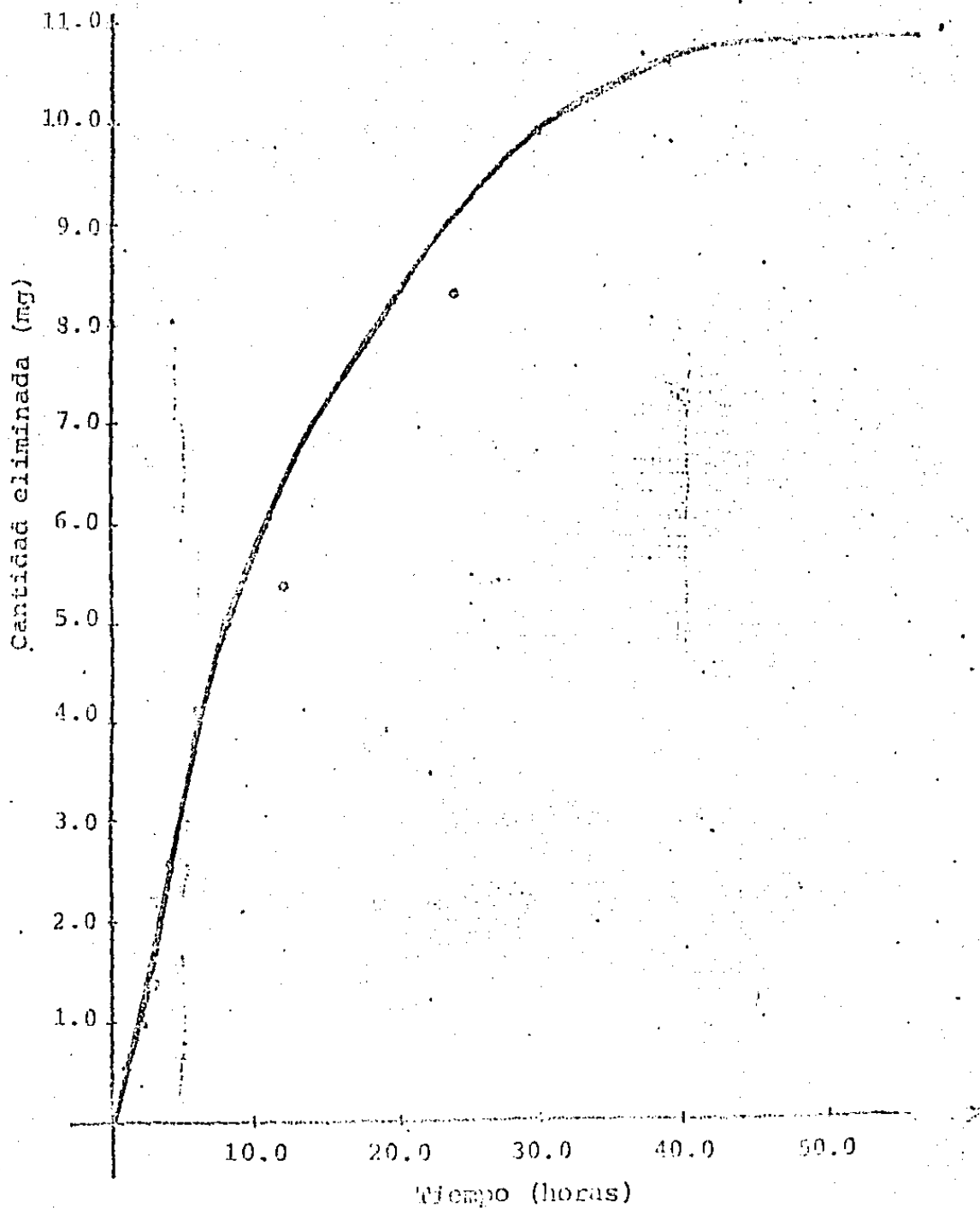


Figura No. 16.-

Voluntario A. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

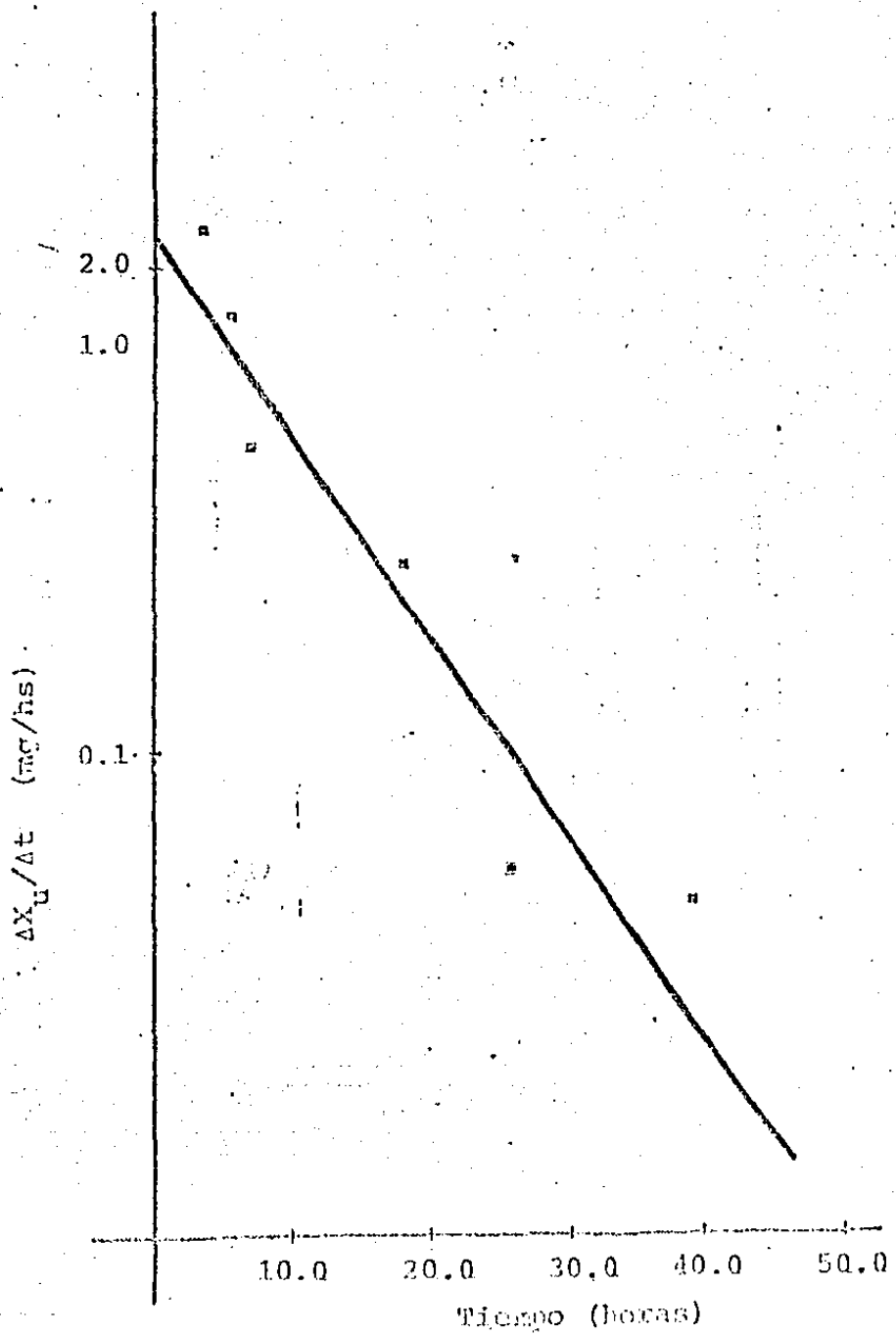


Figura No. 17.

Voluntario A. Cantidad eliminada en orina de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método de Velocidad de excreción).

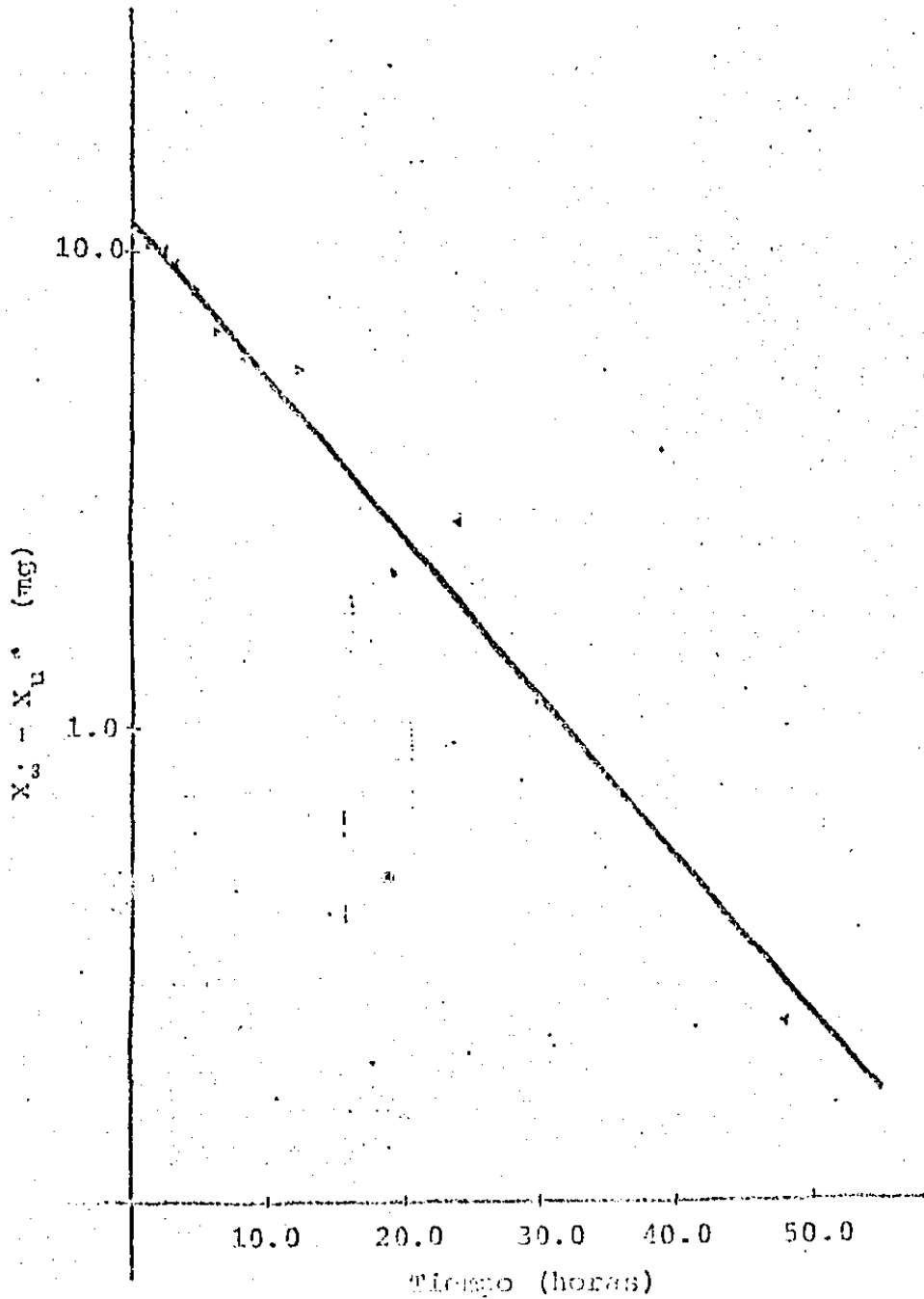


Figura No. 13.

Voluntario A. Cantidad absorbida en orina a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.. (Método Sigma menos).

TABLA No. XXXII

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (med) (hs)	$(X_\infty - X_u)$ (mg)
0	0.0					1.86
		1	0.09	0.09	0.5	
1	0.09					1.76
		1	0.32	0.32	1.5	
2	0.41					1.44
		1	0.12	0.12	2.5	
3	0.53					1.32
		3	0.17	0.06	4.5	
6	0.70					1.15
		1	0.22	0.22	6.5	
7	0.92					0.93
		3	0.13	0.04	8.5	
10	1.10					0.76
		4	0.16	0.04	12.0	
14	1.21					0.64
		7	0.21	0.03	17.5	
21	1.42					0.43
		1	0.03	0.03	21.5	
22	1.46					0.40
		8	0.19	0.02	26.0	
30	1.64					0.21
		18	0.20	0.01	39.0	
48	1.84					0.01

Voluntario B. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración intravenosa de 40 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

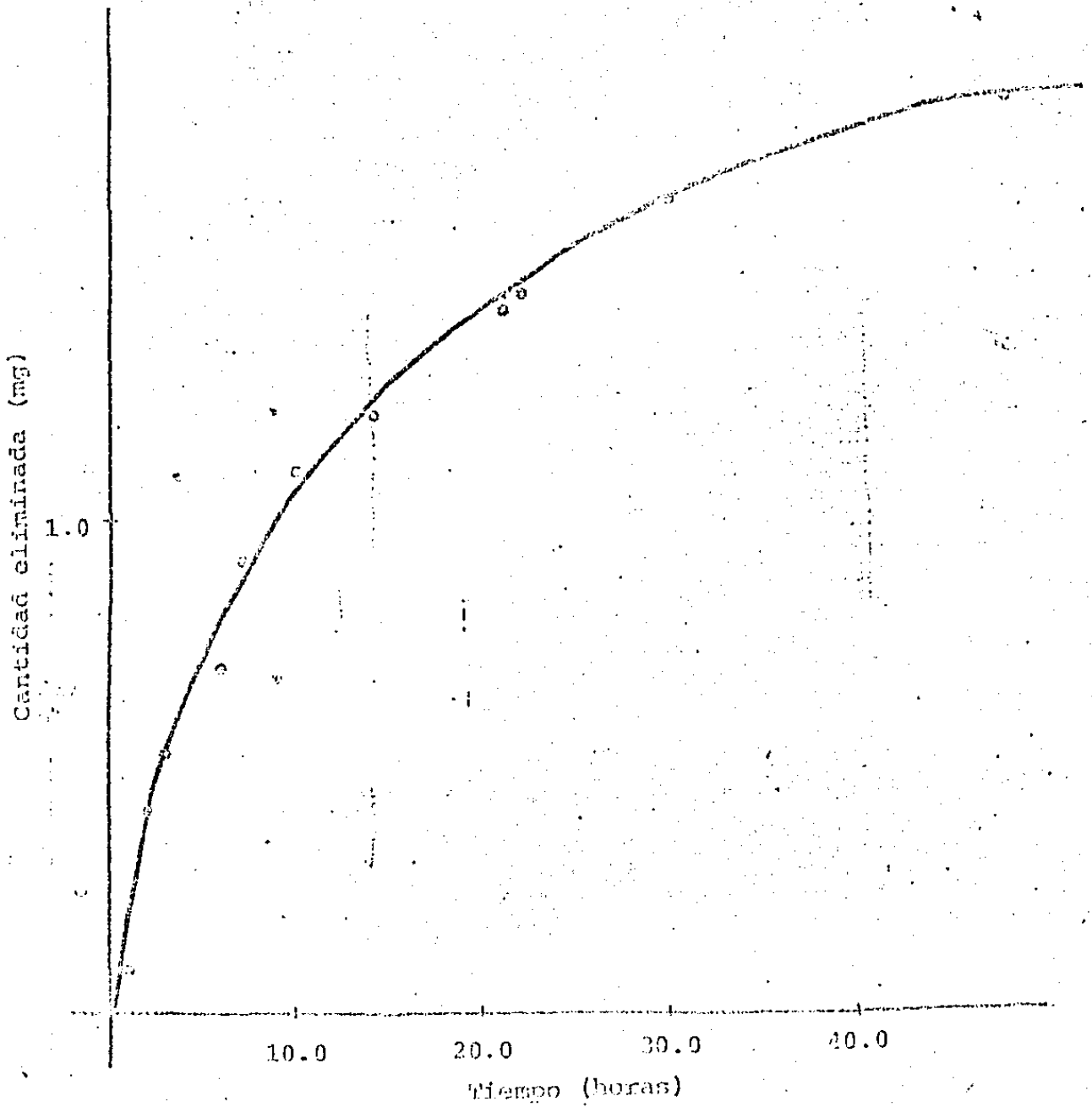


Figura No. 19.

Voluntario B. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

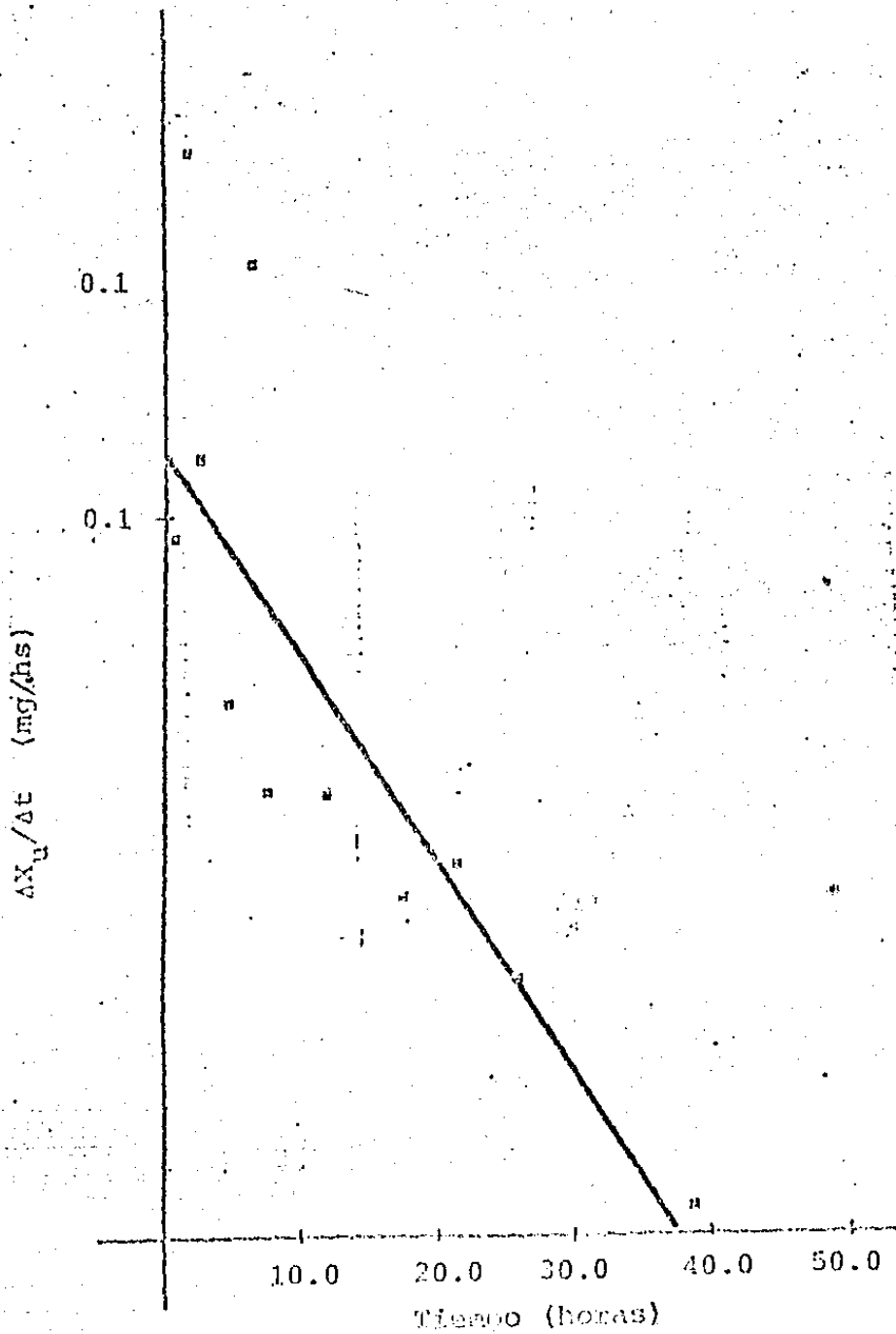


Figura No. 20.

Voluntario B. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método de Velocidad de excreción).

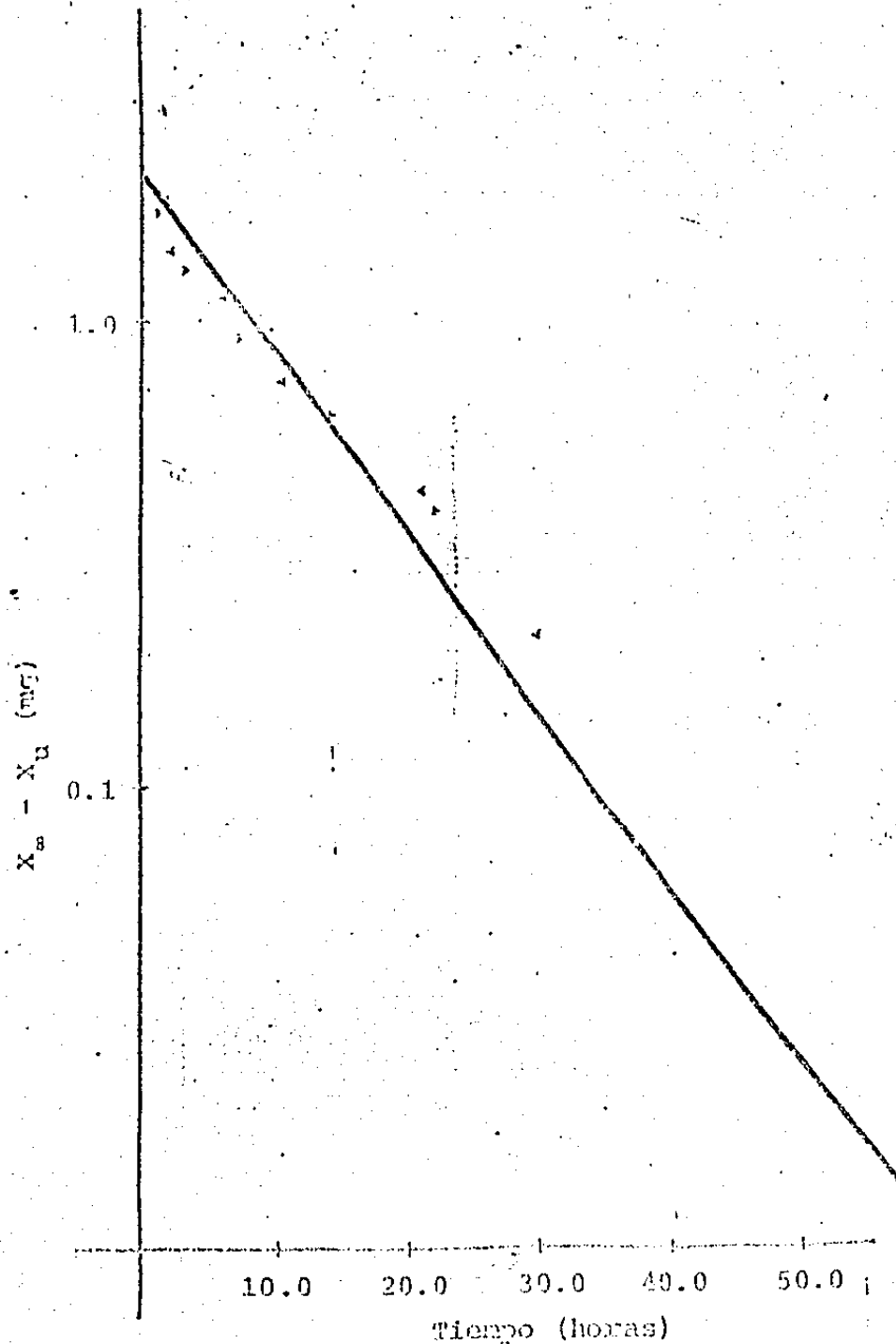


Figura No. 21.

Voluntario B. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de meprobamato. (Método sigma menos).

TABLA No. XXXIII

t (hs)	X _u (mg)	Δt (hs)	ΔX _u (mg)	ΔX _u /Δt (mg/hs)	t (med) (hs)	(X _∞ -X _u) (mg)
0	0.0					5.41
		1	0.68	0.68	0.5	
1	0.68					4.73
		1	0.41	0.41	1.5	
2	1.09					4.32
		1	0.56	0.56	2.5	
3	1.66					3.76
		1	0.28	0.28	3.5	
4	1.94					3.47
		2	0.58	0.29	5.0	
6	2.52					2.90
		2	0.50	0.25	7.0	
8	3.02					2.40
		2	0.62	0.31	9.0	
10	3.63					1.78
		2	0.13	0.07	11.0	
12	3.76					1.65
		12	1.24	0.10	18.0	
24	4.86					0.55
		6	0.04	0.01	27.0	
30	4.90					0.51
		18	0.51	0.03	39.0	
48	5.41					0
		12	0	0	54.0	
60	5.41					0

Voluntario C. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración intravenosa de 40 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

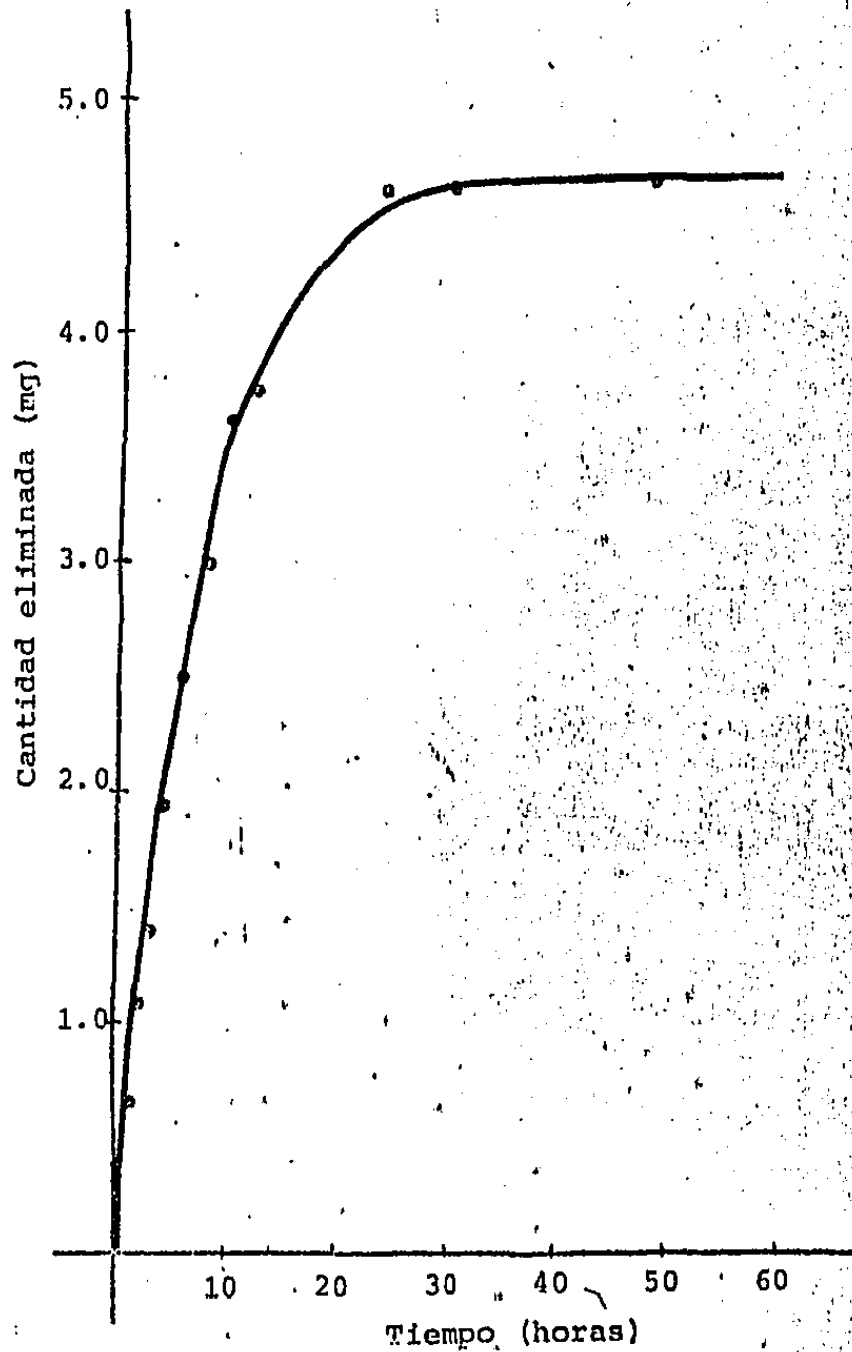


Figura No. 22.

Voluntario C. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

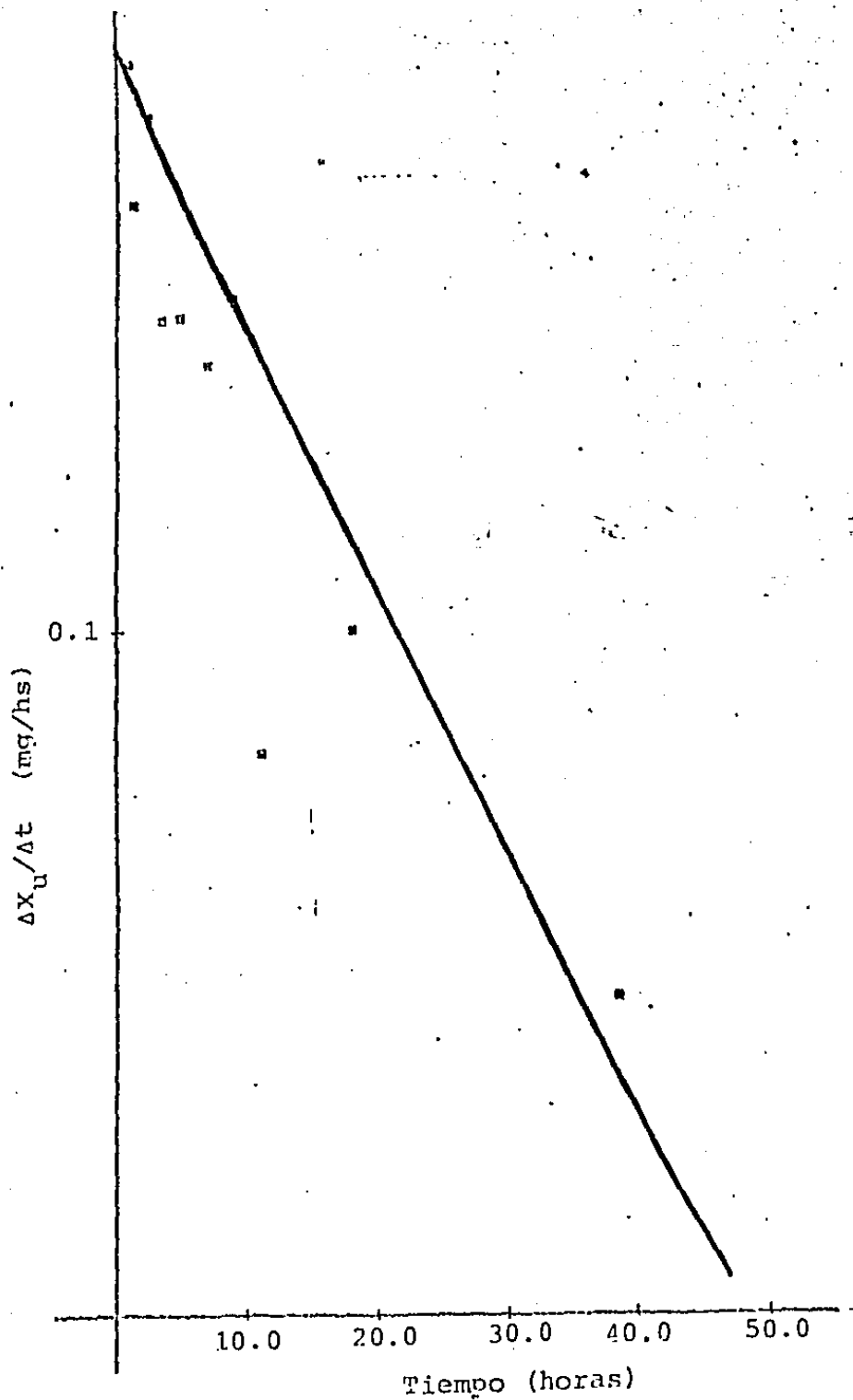


Figura No. 23.

Voluntario C. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método de Velocidad de Excreción).

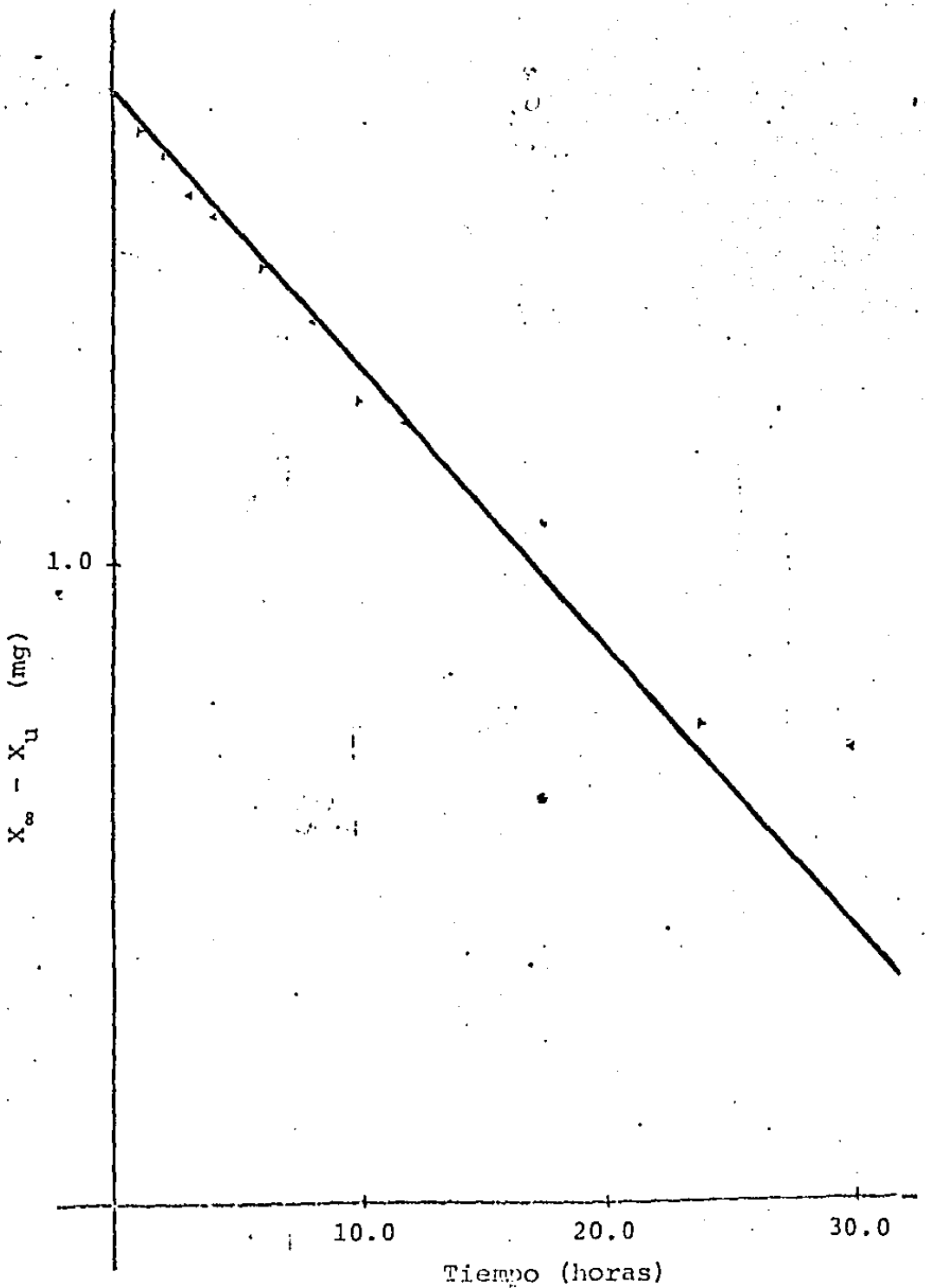


Figura No. 24.

Voluntario C. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración intravenosa venosa de 40 mg de metronidazol. (Método sigma menos).

TABLA No. XXXIV

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (med) (hs)	$(X_\infty - X_u)$ (mg)
0	0.0					8.97
		1	0.14	0.14	0.5	
1	0.14					8.83
		1	0.31	0.31	1.5	
2	0.45					8.51
		1	0.41	0.41	2.5	
3	0.86					8.10
		1	0.43	0.43	3.5	
4	1.30					7.67
		2	0.89	0.44	5.0	
6	2.18					6.78
		2	0.56	0.28	7.0	
8	2.74					6.22
		2	0.66	0.33	9.0	
10	3.40					5.56
		2	0.51	0.26	11.0	
12	3.92					5.05
		18	1.09	0.06	21.0	
30	5.00					3.96
		18	2.54	0.14	39.0	
48	7.55					1.42

Voluntario D. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración intravenosa de 40 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

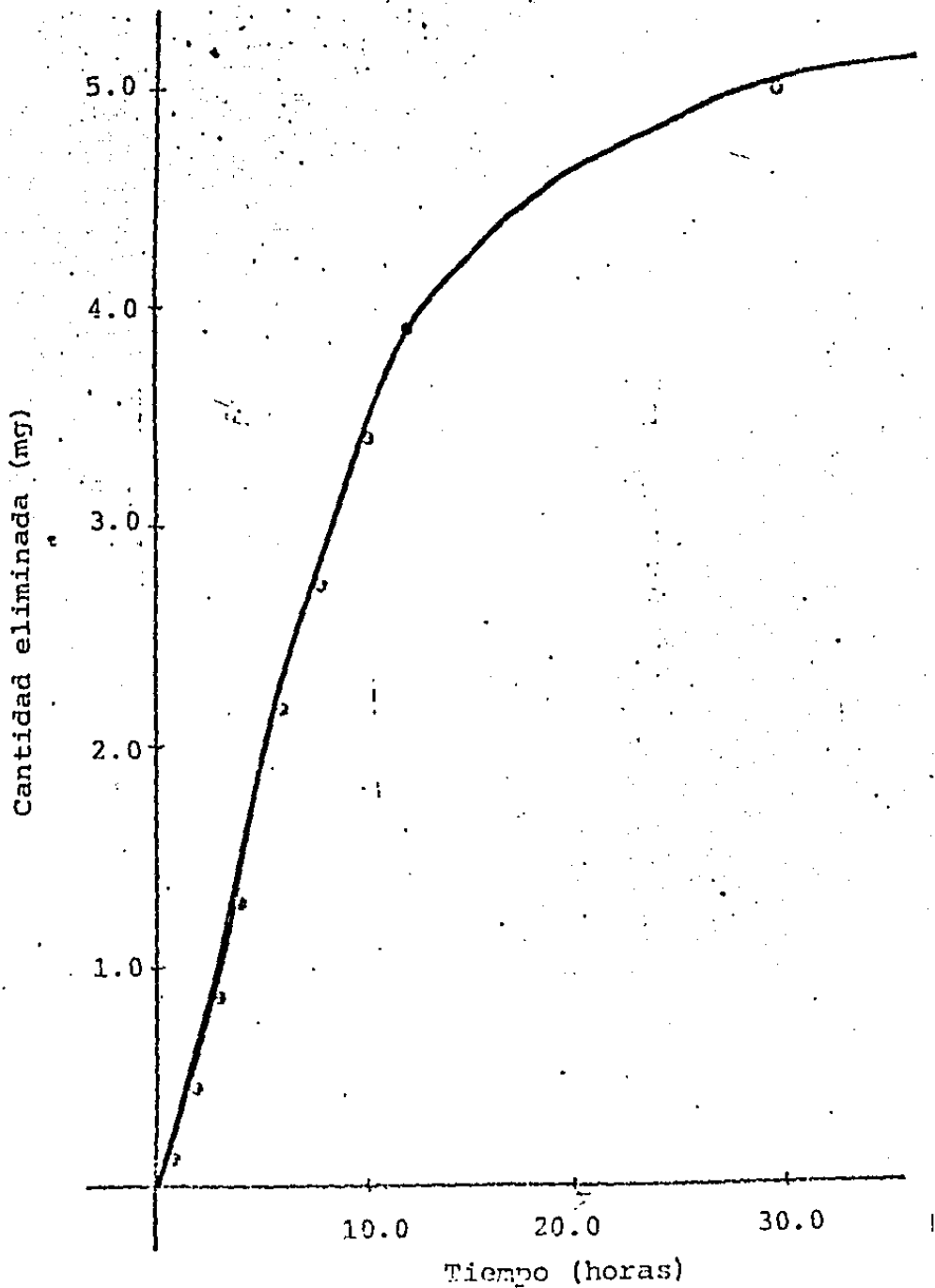


Figura No. 25.

Voluntario D. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

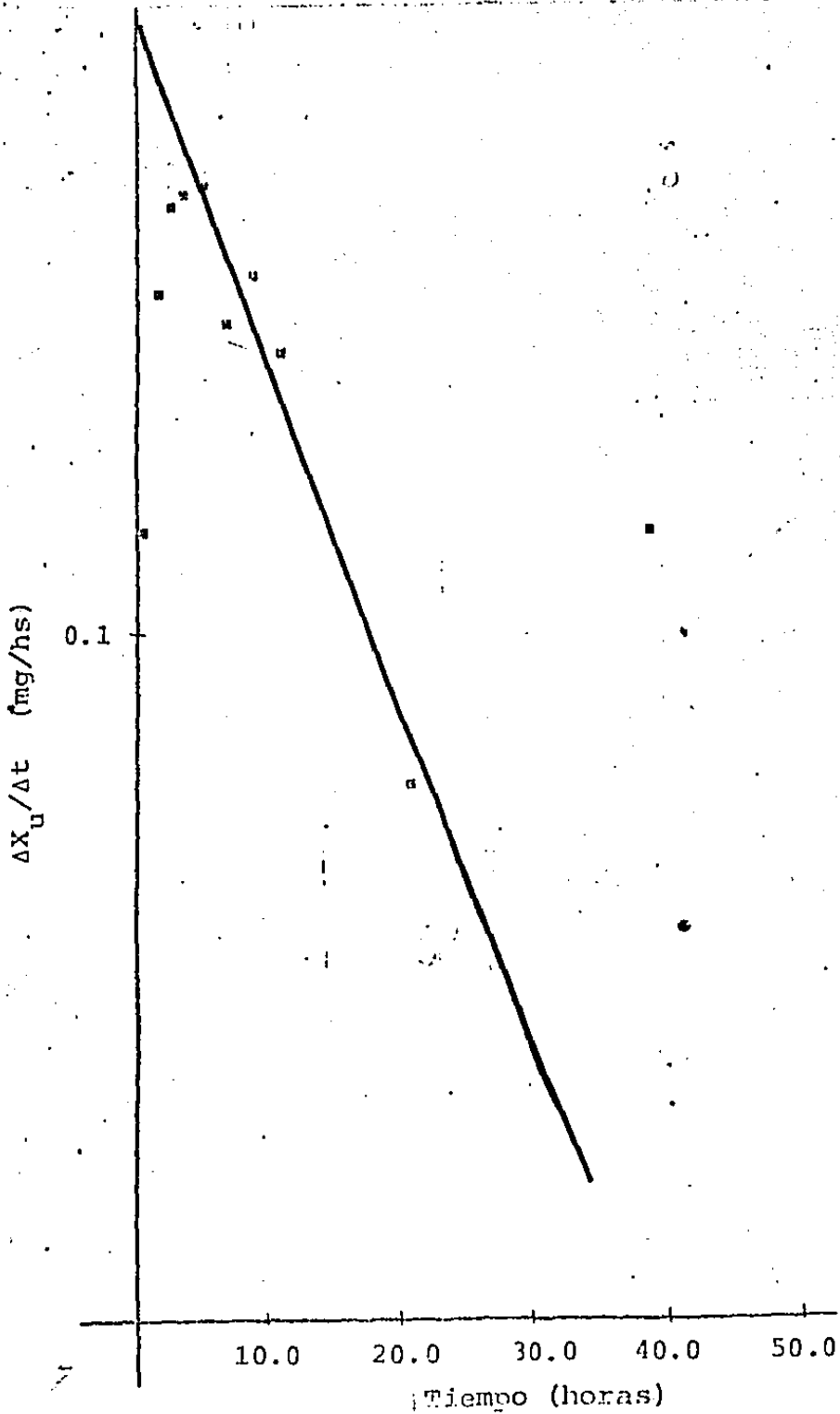


Figura No. 26.

Voluntario D. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método de Velocidad de Excreción).

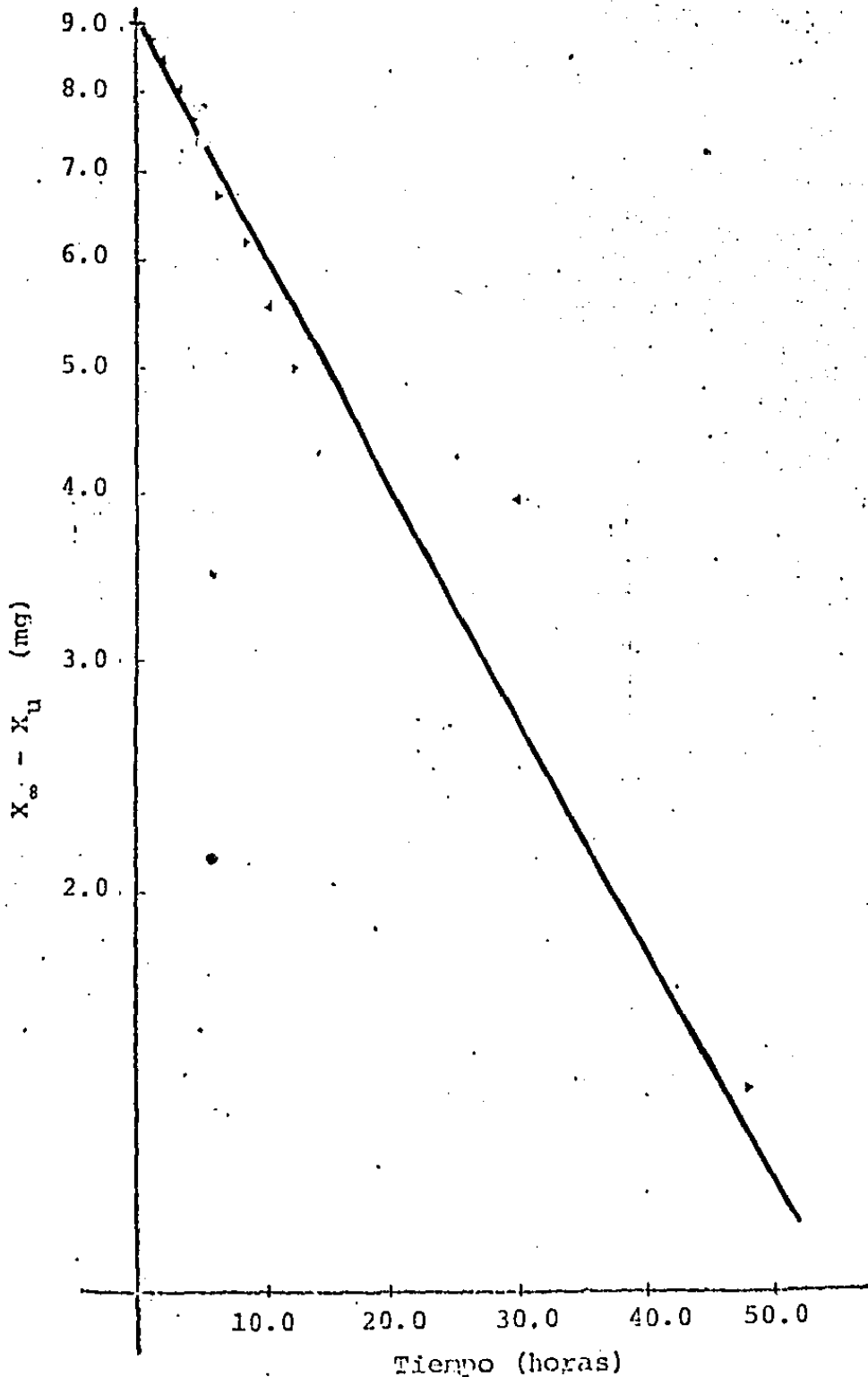


Figura No. 27.

Voluntario D. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos la cantidad eliminada a tiempo t ; en orina, vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método sigma menos).

TABLA N^o. XXXV

t (hs)	X _u (mg)	Δt (hs)	ΔX _u (mg)	ΔX _u /t (mg/hs)	Δt (med) (hs)	(X _∞ -X _u) (mg)
0	0.0					4.05
		1	0.31	0.31	0.5	
1	0.31					3.74
		1	0.34	0.34	1.5	
2	0.65					3.40
		1	0.46	0.46	2.5	
3	1.11					2.94
		1	0.17	0.17	3.5	
4	1.28					2.77
		2	0.68	0.34	5.0	
6	1.96					2.09
		2	0.42	0.21	7.0	
8	2.38					1.67
		2	0.25	0.13	9.0	
10	2.63					1.41
		2	0.41	0.21	11.0	
12	3.05					1.00
		12	0.90	0.08	18.0	
24	3.94					0.10
		6	0.05	0.003	27.0	
30	3.99					0.06
		18	0.05	0	39.0	
48	4.05					0
		12	0.00	0	54.0	
60	4.05					0
		12	0.00	0	66.0	
72	4.05					0

Voluntario E. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración intravenosa de 40 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

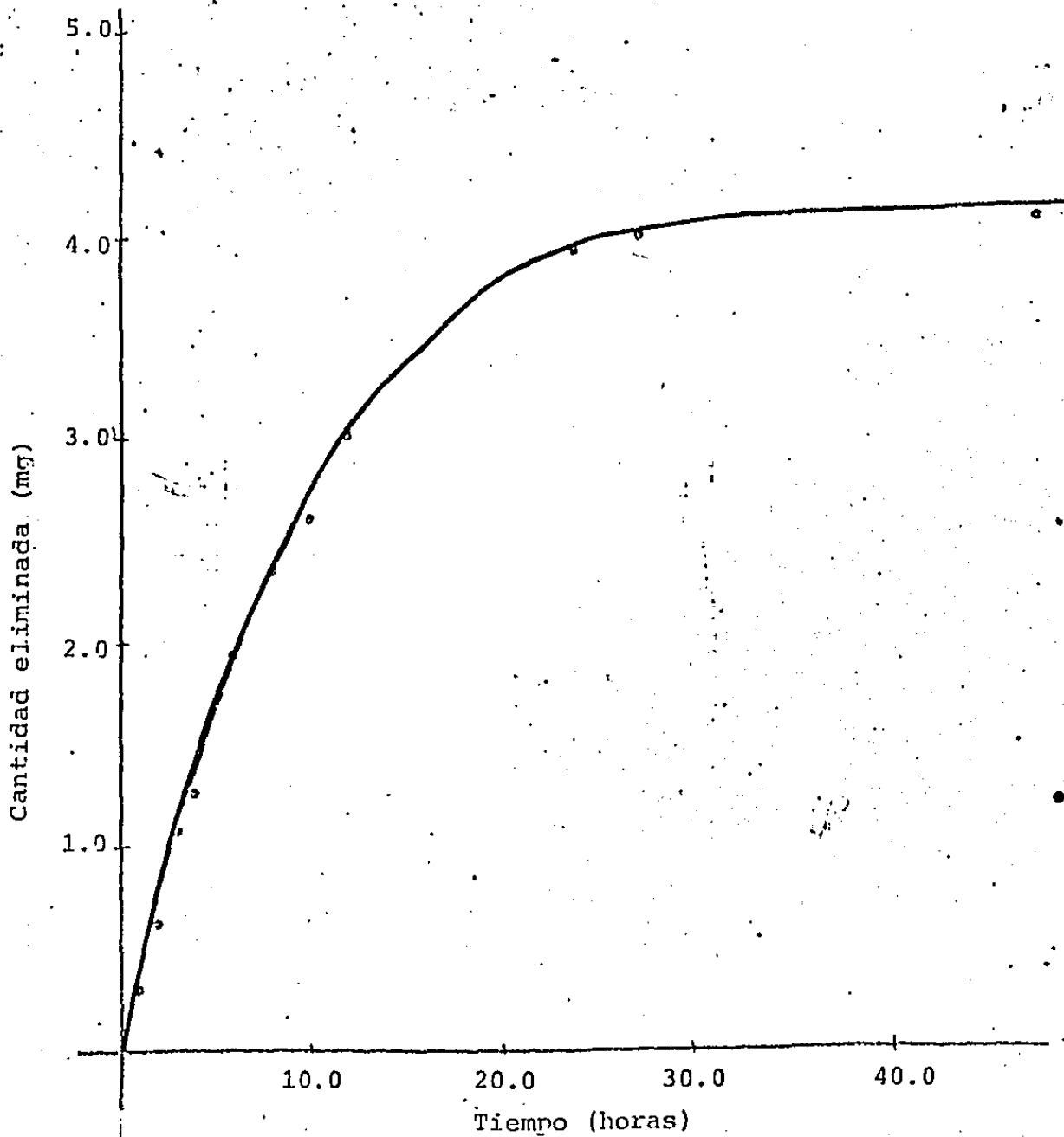


Figura No. 28.

Voluntario E. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol.

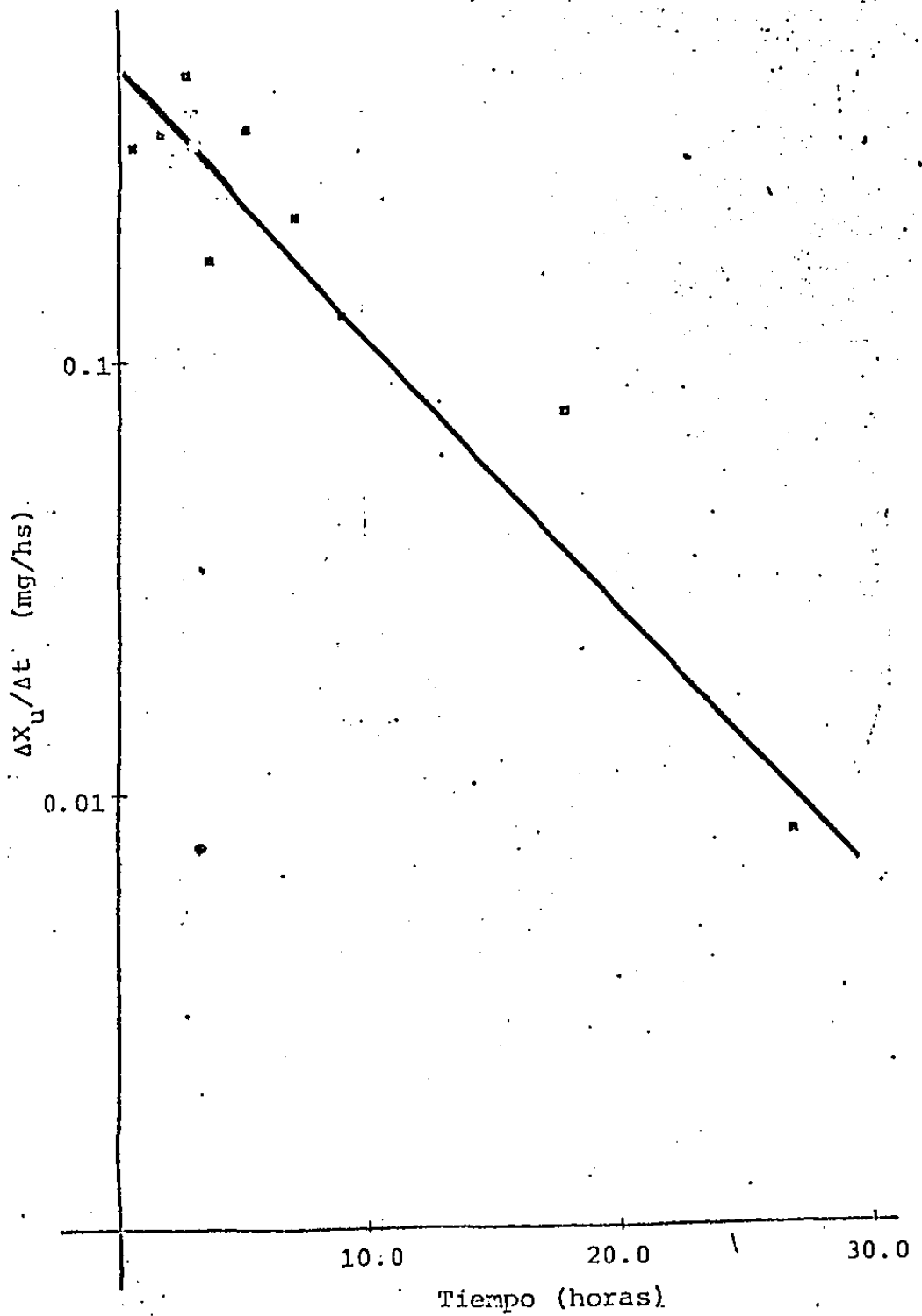


Figura No. 29.

Voluntario E. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método de Velocidad de Excreción).

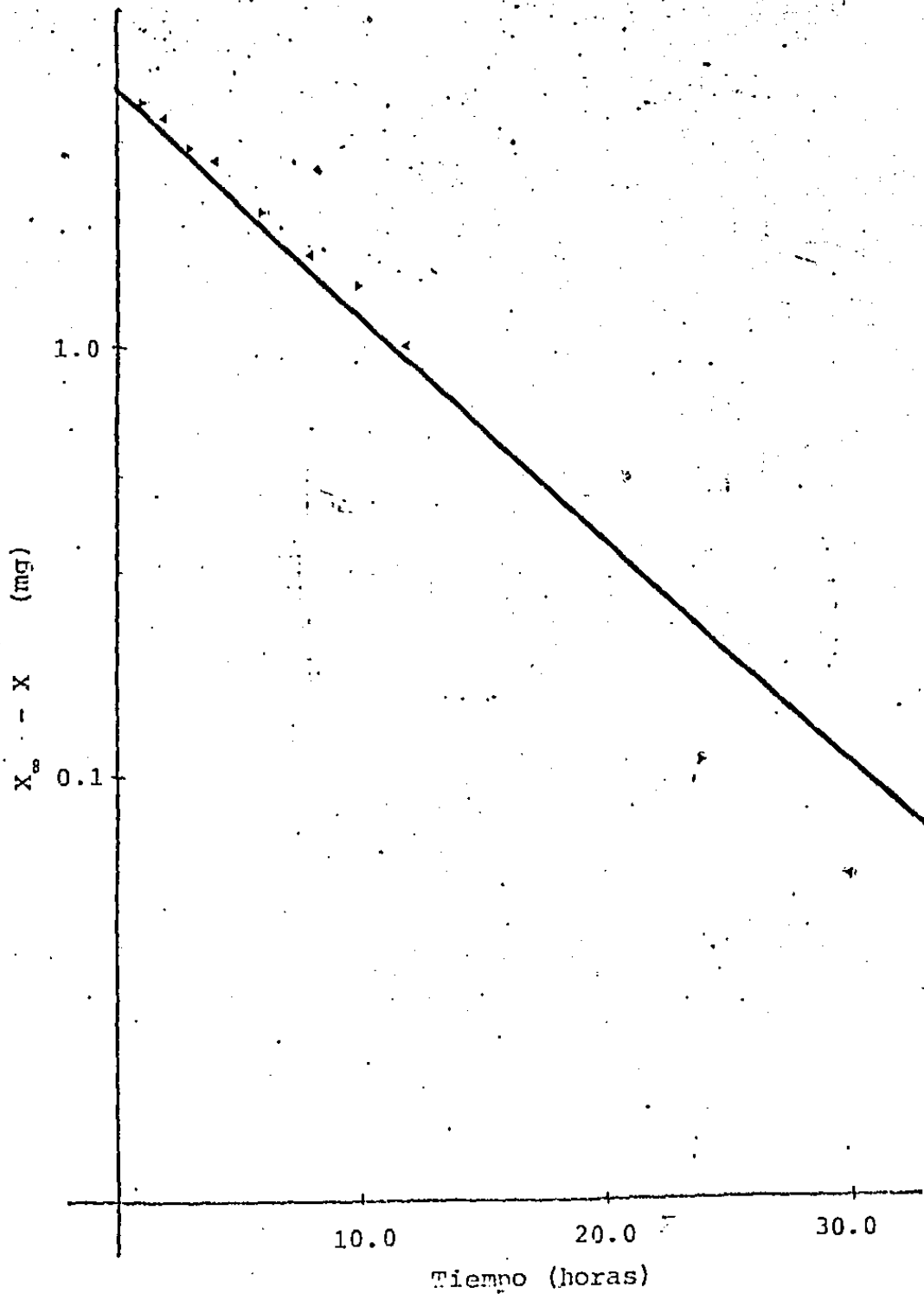


Figura No. 30.

Voluntario E. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t, en orina, vs tiempo, después de una administración intravenosa de 40 mg de metronidazol. (Método sigma menos).

Administración Oral.

TABLA No. XXXVI

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (med) (hs)	$(X_\infty - X_u)$ (mg)
0	0.0					66.3
1	3.68	1	3.68	3.68	0.5	62.62
2	5.83	1	2.14	2.14	1.5	60.47
3	8.39	1	2.56	2.56	2.5	57.91
4	10.46	1	2.07	2.07	3.5	55.84
10	14.95	6	4.49	0.75	7.0	51.35
12	16.50	2	1.55	0.78	11.0	49.80
30	64.33	20	47.83?	2.39?	22.0	1.97
48	65.94	18	1.60	0.09	39.0	0.36
60	66.23	12	0.29	0.02	54.0	0.07

Voluntario A. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución oral conteniendo 250 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

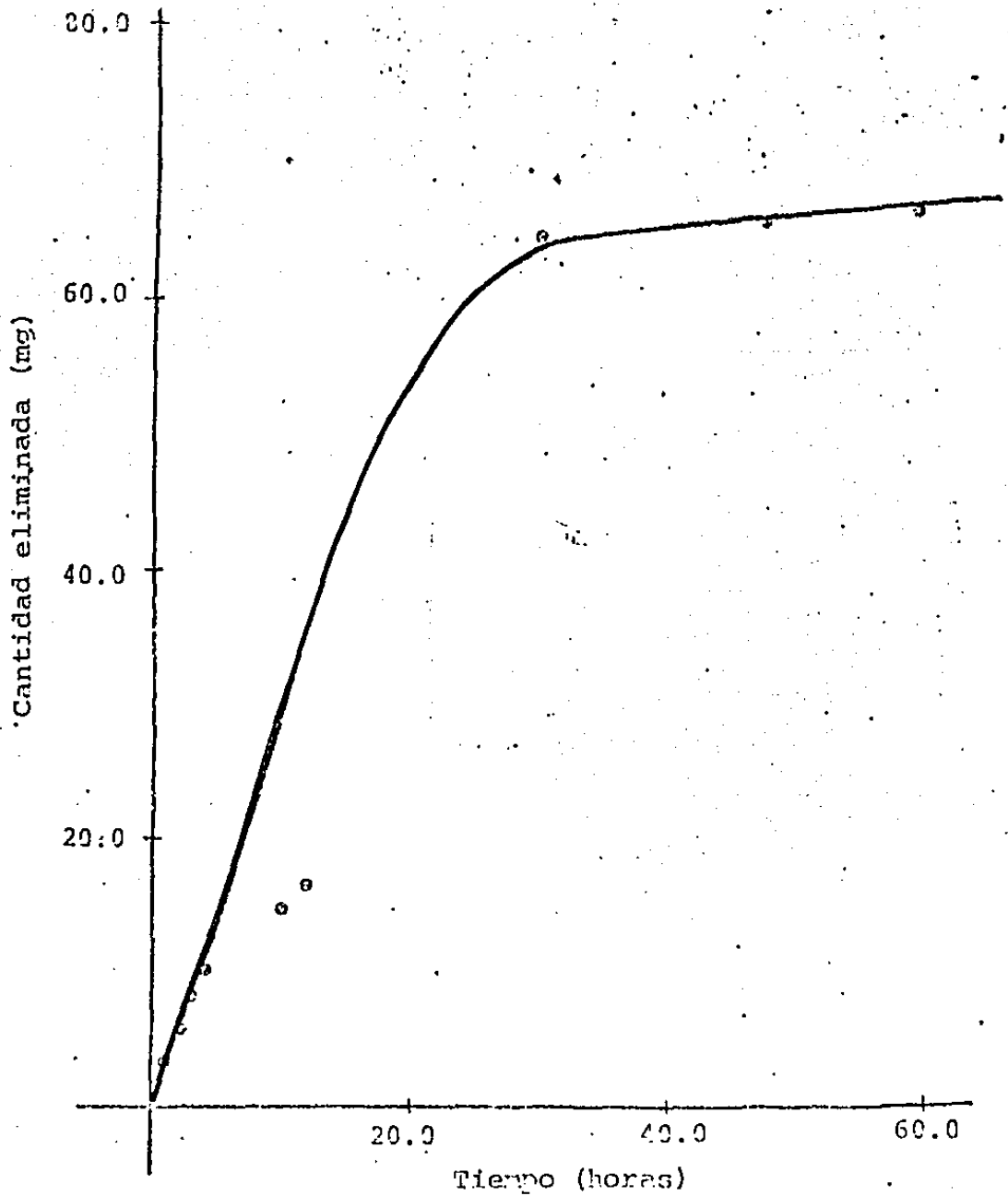


Figura No. 31.

Voluntario A. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

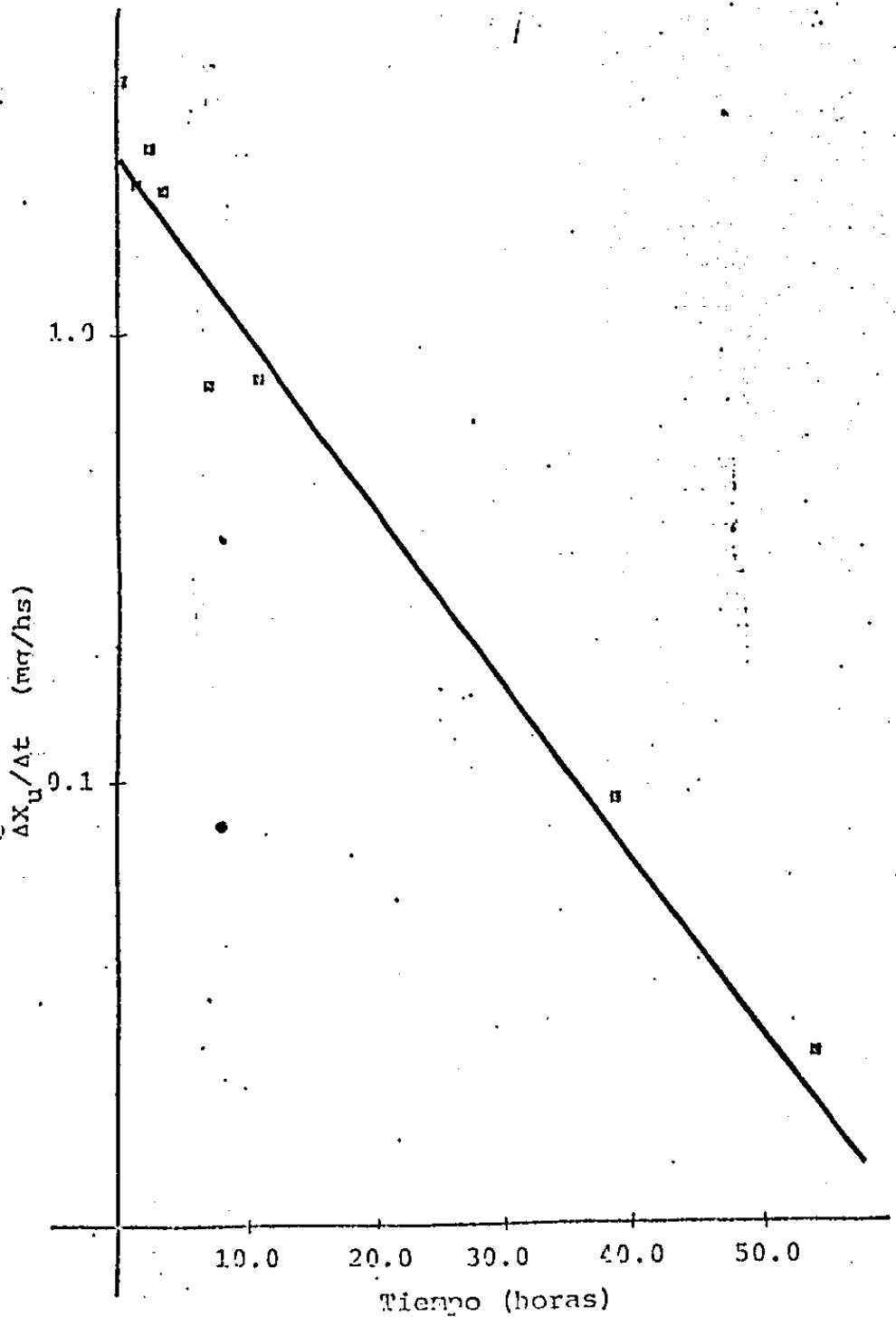


Figura No. 32.

Voluntario A. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método de velocidad de excreción).

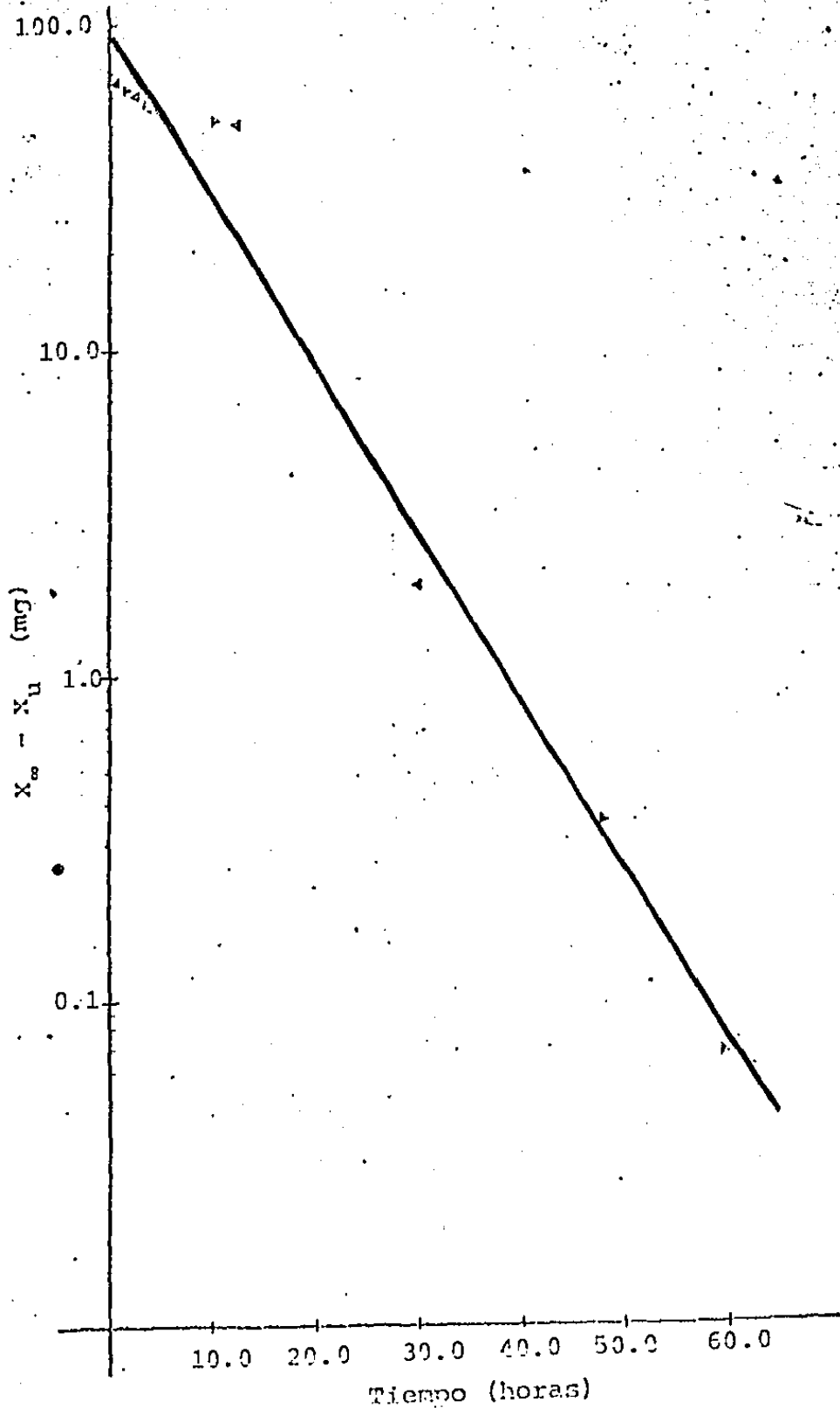


Figura. No. 33.

Voluntario A. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método Sigma menos).

TABLA No. XXXVII

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	t (med) (hs)	$(X_\infty - X_u)$ (mg)
0	0.0					43.70
		1	3.72	3.72	0.5	
1	3.72					39.99
		1	3.84	3.84	1.5	
2	7.55					36.15
		1	4.47	4.47	2.5	
3	12.02					31.68
		1	2.53	2.53	3.5	
4	14.55					29.15
		2	8.90	4.45	5.0	
6	23.45					20.25
		2	0.27	0.14	7.0	
8	23.72					19.98
		2	12.71	6.36	9.0	
10	36.44					7.27
		20	3.28	0.16	20.0	
30	39.71					3.99

Voluntario B. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución oral conteniendo 250 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

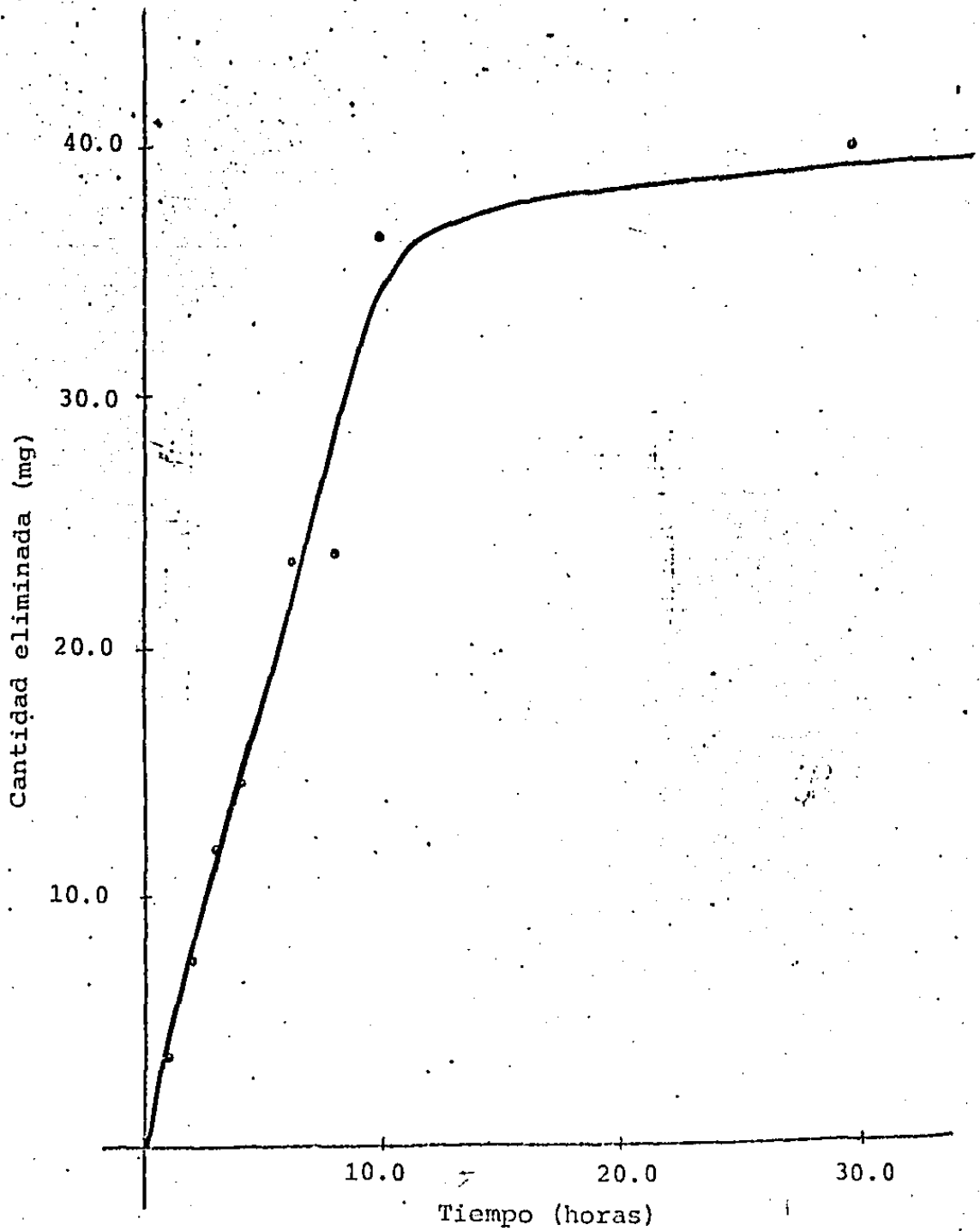


Figura No. 34.

Voluntario B. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

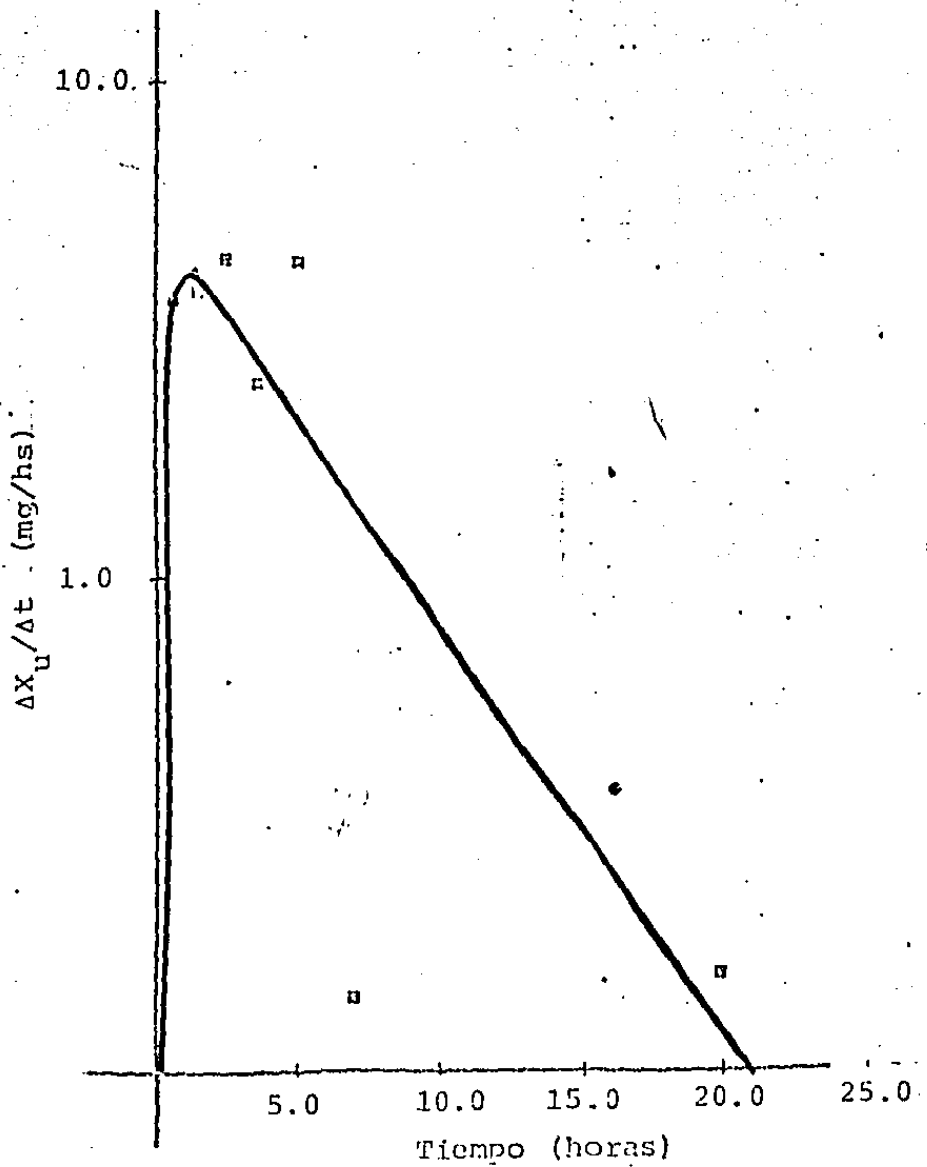


Figura No. 35.

Voluntario B: Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol. (Método de velocidad de excreción).

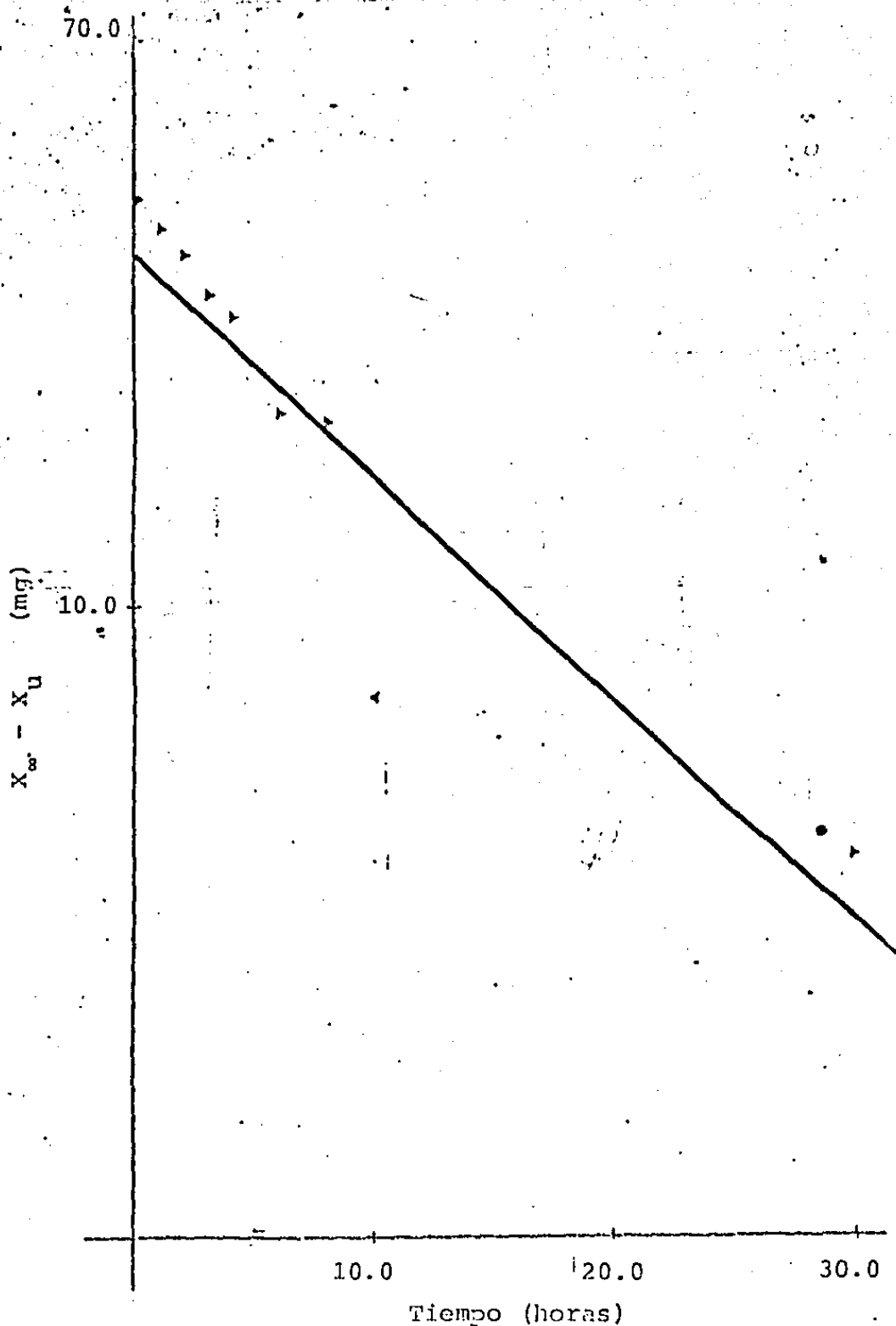


Figura No. 36.

Voluntario B. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método Sigma menos).

TABLA No. XXXVIII

t (hs)	X _u (mg)	Δt (hs)	ΔX _u (mg)	ΔS _u /Δt (mg/hs)	t (med) (hs)	(X _∞ - X _u) (mg)
0	0.0					40.00
		1	1.97	1.97	0.5	
1	1.97					38.03
		1	3.37	3.37	1.5	
2	5.34					34.66
		1	4.11	4.11	2.5	
3	9.45					30.55
		1	3.22	3.22	3.5	
4	12.67					27.33
		2	4.31	2.15	5.0	
6	16.97					23.03
		2	2.97	1.48	7.0	
8	19.94					20.06
		2	5.75	2.88	9.0	
10	25.69					14.31
		2	3.06	1.53	11.0	
12	28.76					11.25
		12	7.76	0.65	18.0	
24	36.51					3.49
		6	2.34	0.39	27.0	
30	38.86					1.14

Voluntario C. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución oral de 250 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

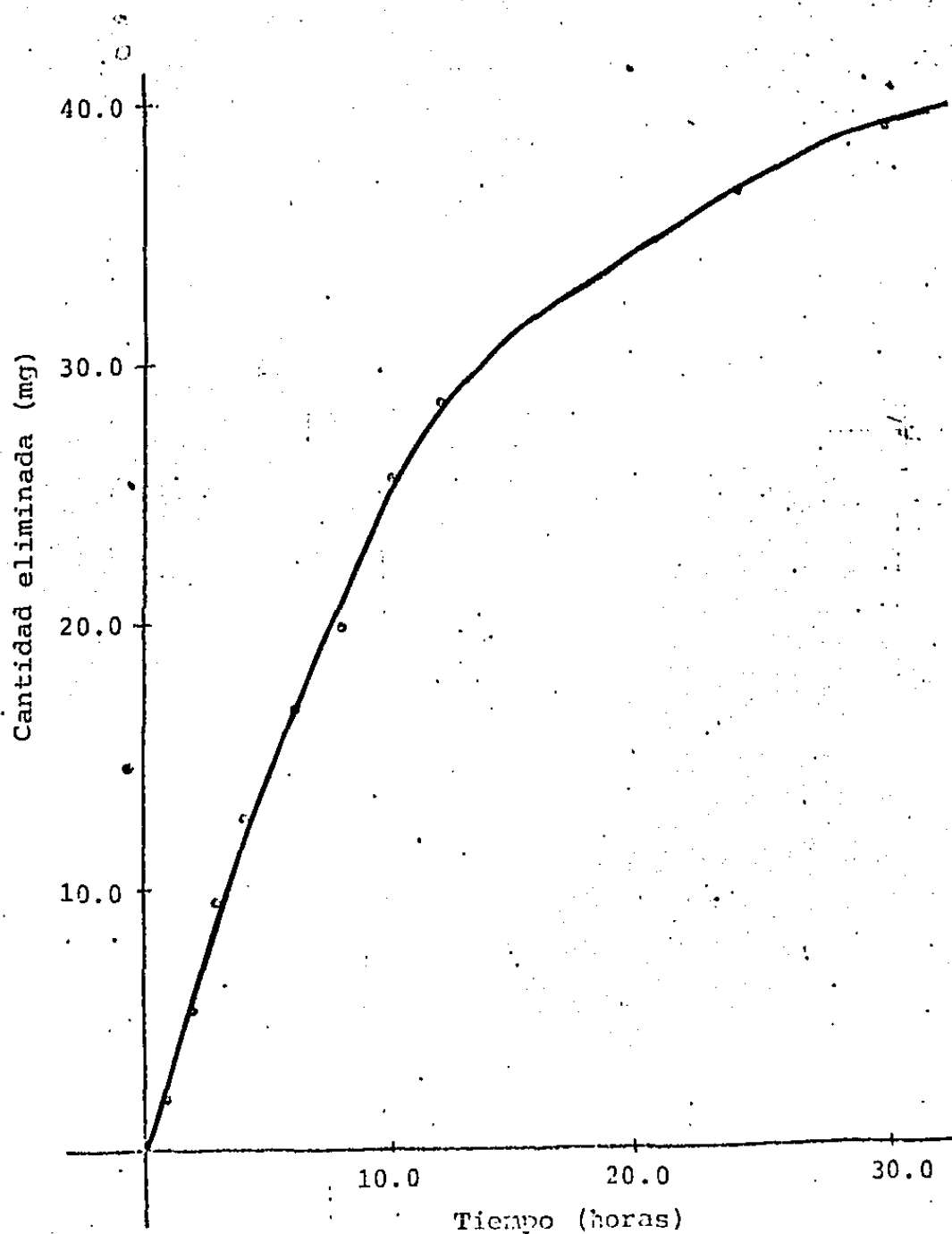


Figura No. 37.

Voluntario C. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

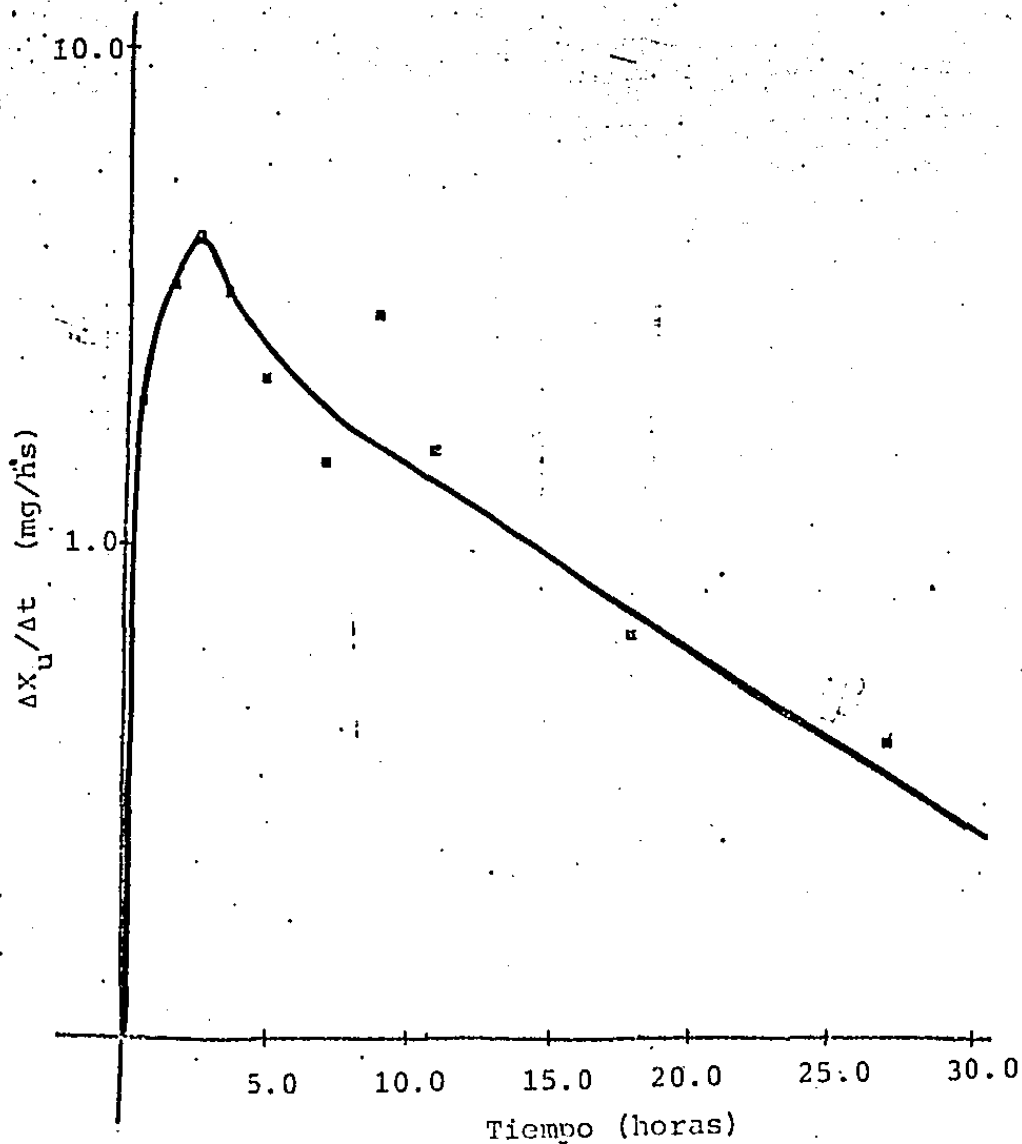


Figura No. 38.

Voluntario C. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método de velocidad de excreción).

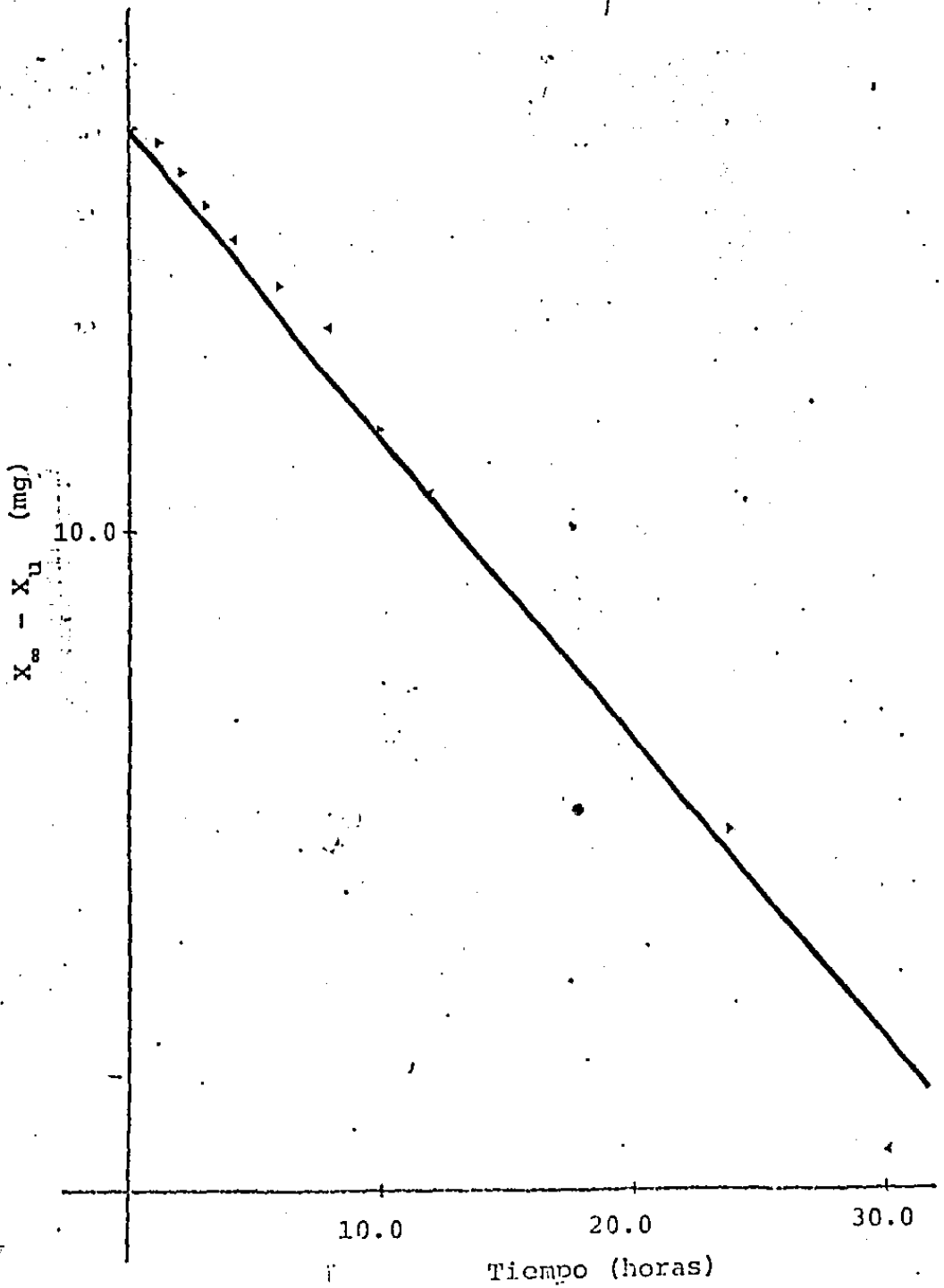


Figura No. 39.

Voluntario C. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método de Sigma menos).

TABLA No. XXXIX

t (hs)	X_u (mg)	Δt (hs)	ΔX_u (mg)	$\Delta X_u / \Delta t$ (mg/hs)	$(X_\infty - X_u)$ (mg)	t (med) (hs)
0	0.0				54.0	
		1	2.96	2.96		0.5
1	2.96				51.04	
		1	5.20	5.20		1.5
2	8.16				45.84	
		1	8.56	8.56		2.5
3	16.72				37.28	
		1	4.55	4.55		3.5
4	21.26				32.74	
		2	6.03	3.02		5.0
6	27.30				26.70	
		2	1.54	0.77		7.0
8	28.84				25.16	
		2	3.47	1.73		9.0
10	32.30				21.70	
		2	5.13	2.56		11.0
12	37.43				15.67	
		12	11.03	0.92		18.0
24	48.46				5.54	
		6	2.34	0.39		27.0
30	50.80				3.20	
		18	2.72	0.15		39.0
48	53.52				0.48	

Voluntario D. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución conteniendo 250 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

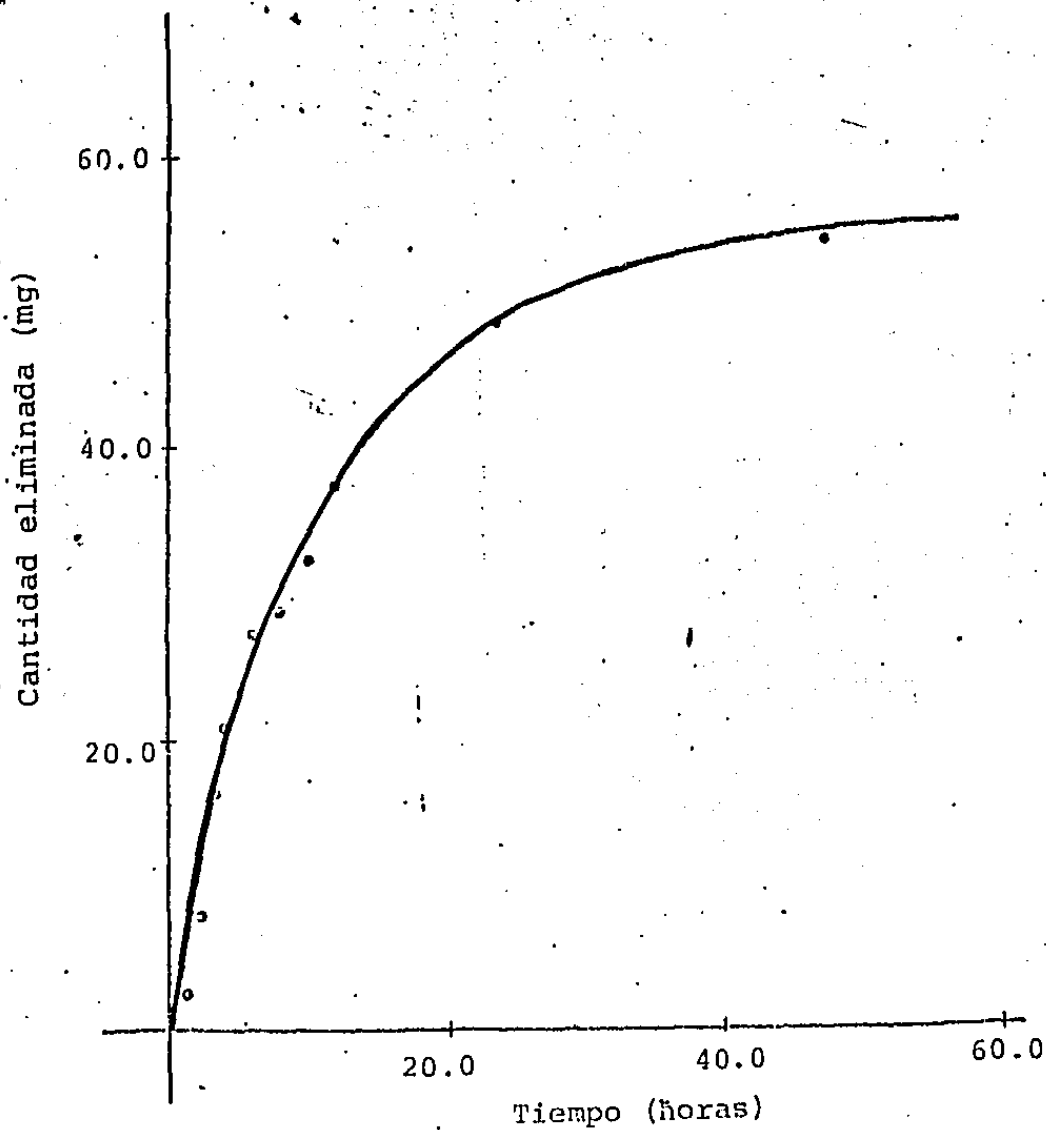


Figura No. 40.

Voluntario D. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

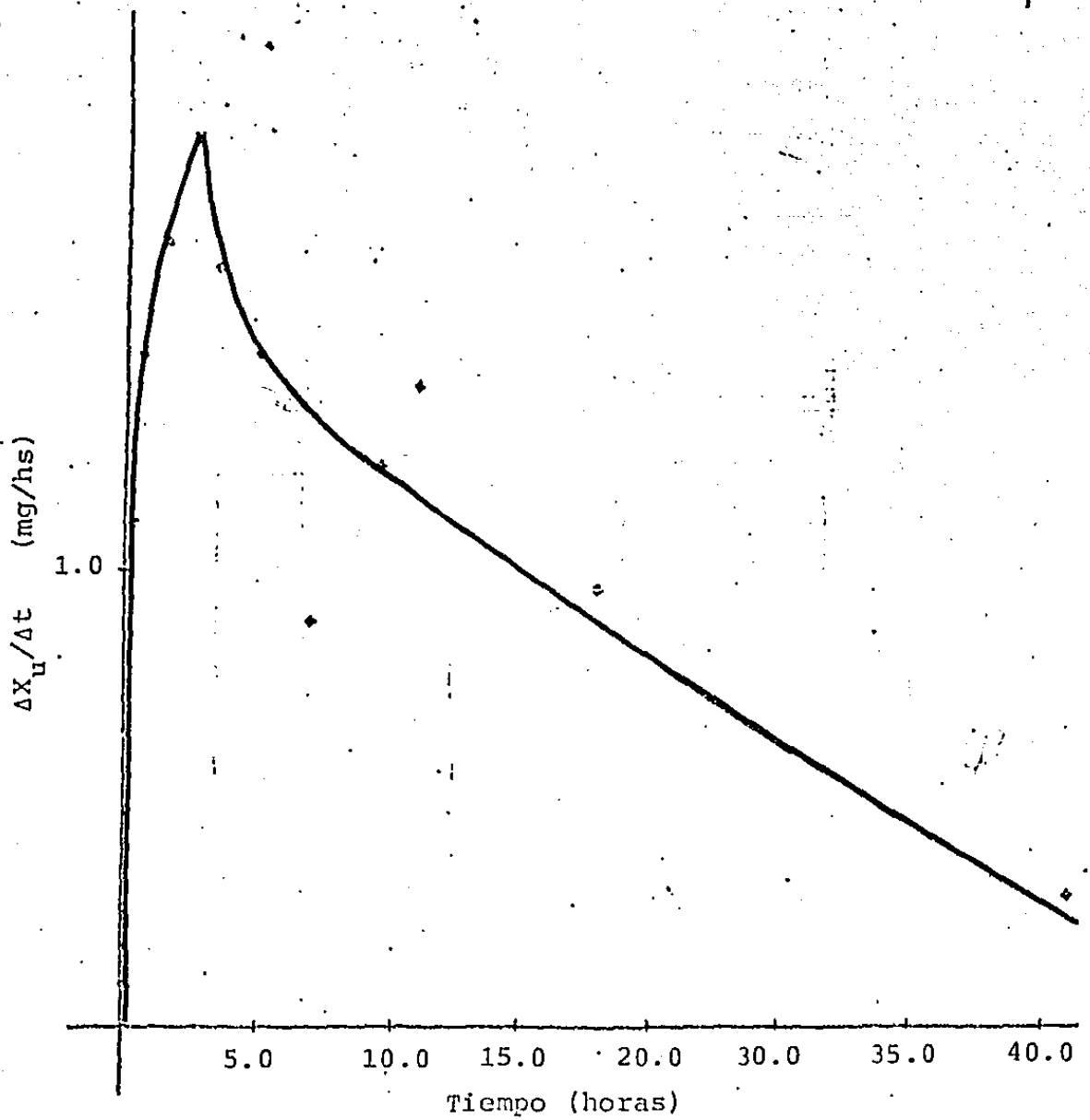


Figura No. 41.

Voluntario D. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de 250 mg de metronidazol. (Método de velocidad de excreción).

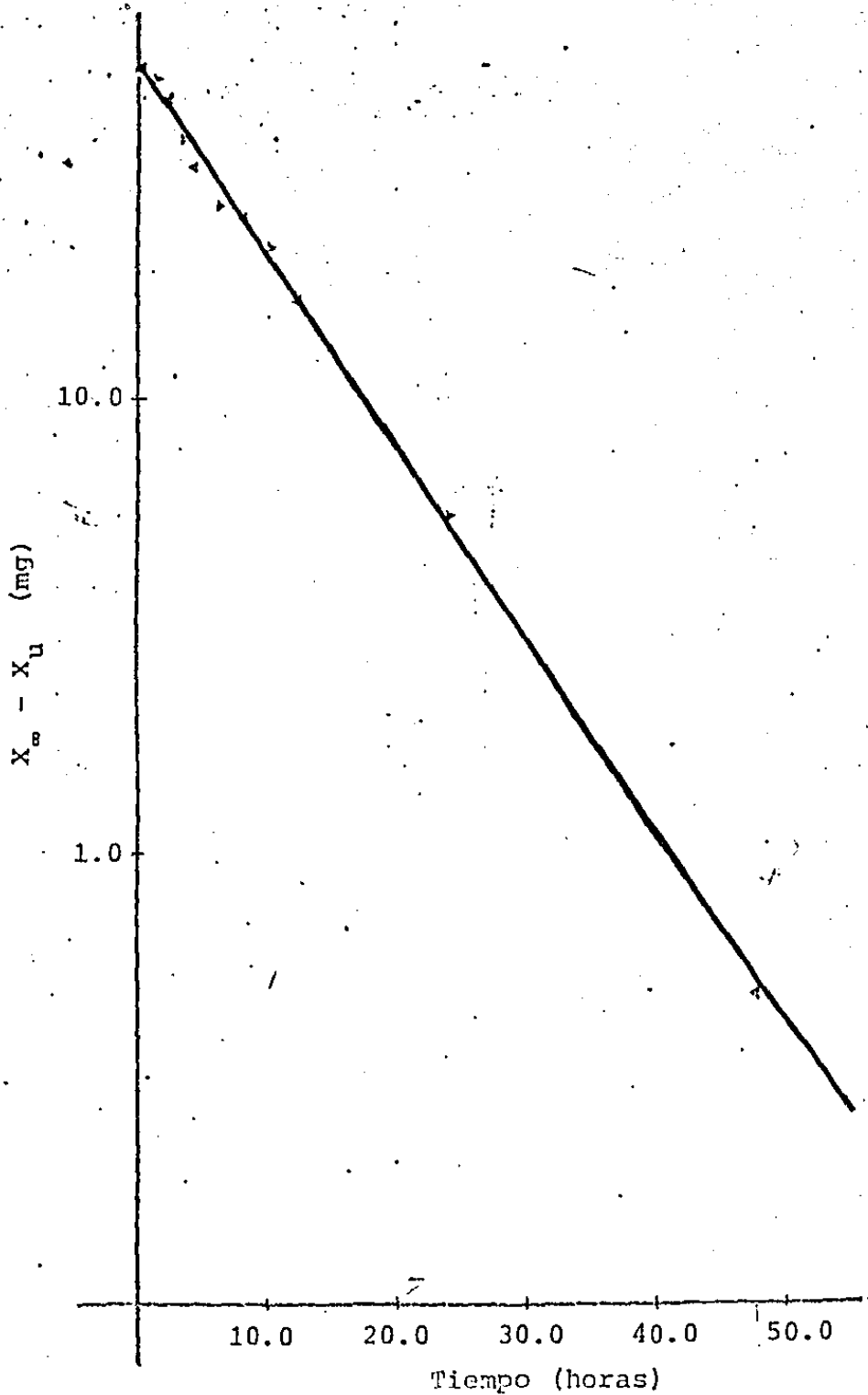


Figura No. 42.

Voluntario D. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

...TABLA No. XL

t (hs)	X _u (mg)	Δt (hs)	ΔX _u (mg)	ΔX _u / t (mg/hs)	t (med) (hs)	(X _∞ - X _u) (mg)
0	0.0					
		1	1.44	1.44	0.5	15.9
1	1.44					
		1	3.45	3.45	1.5	14.46
2	4.89					
		1	1.94	1.94	2.5	11.01
3	6.84					
		1	1.25	1.25	3.5	9.06
4	8.09					
		2	2.43	1.22	5.0	7.81
6	10.52					
		2	1.64	0.82	7.0	5.38
8	12.16					
		16	2.83	0.18	16.0	3.74
24	14.99					
		36	0.86	0.02	42.0	0.91
60	15.85					
						0.05

Voluntario E. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución oral de 250 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

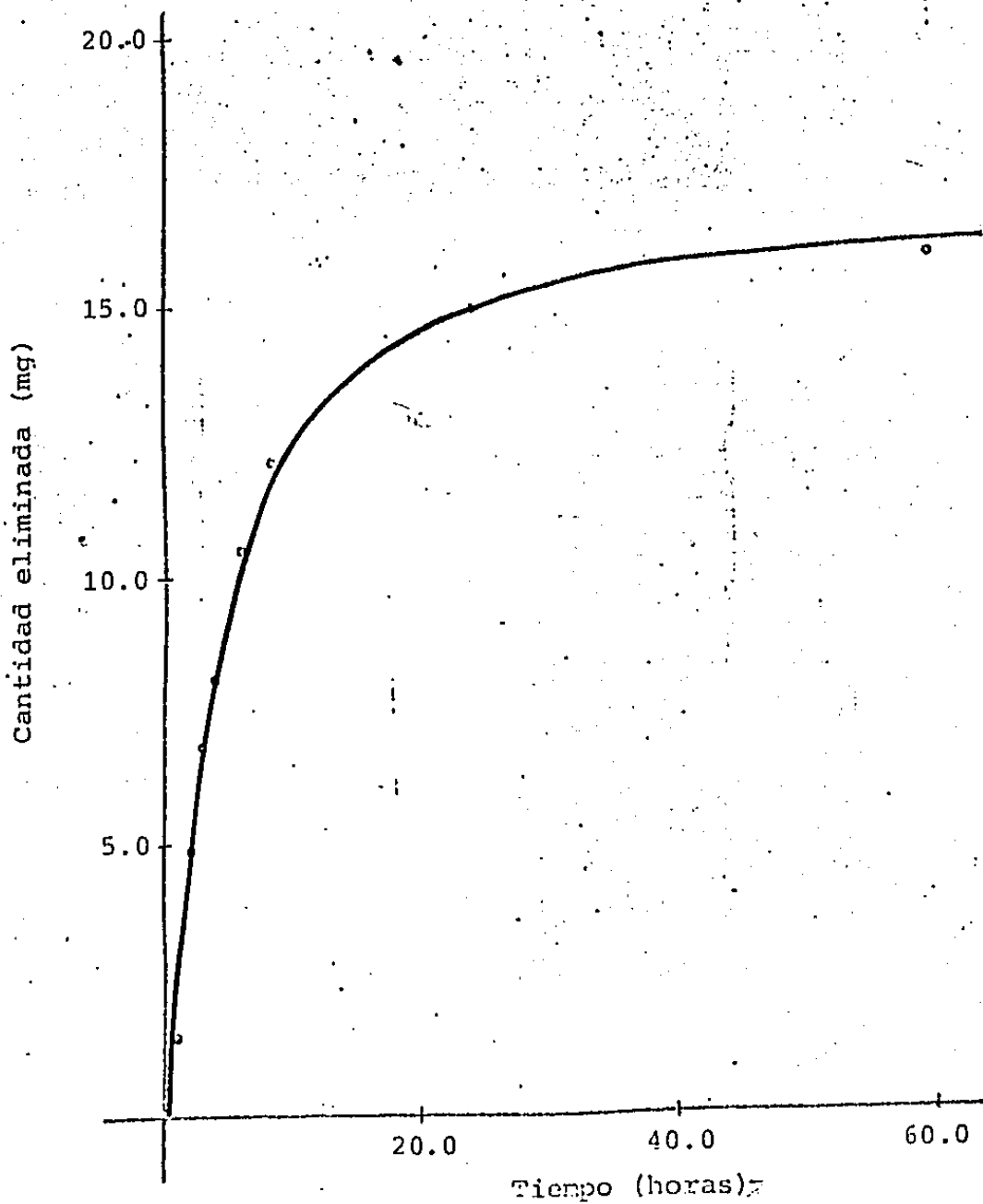


Figura No. 43.

Voluntario E. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

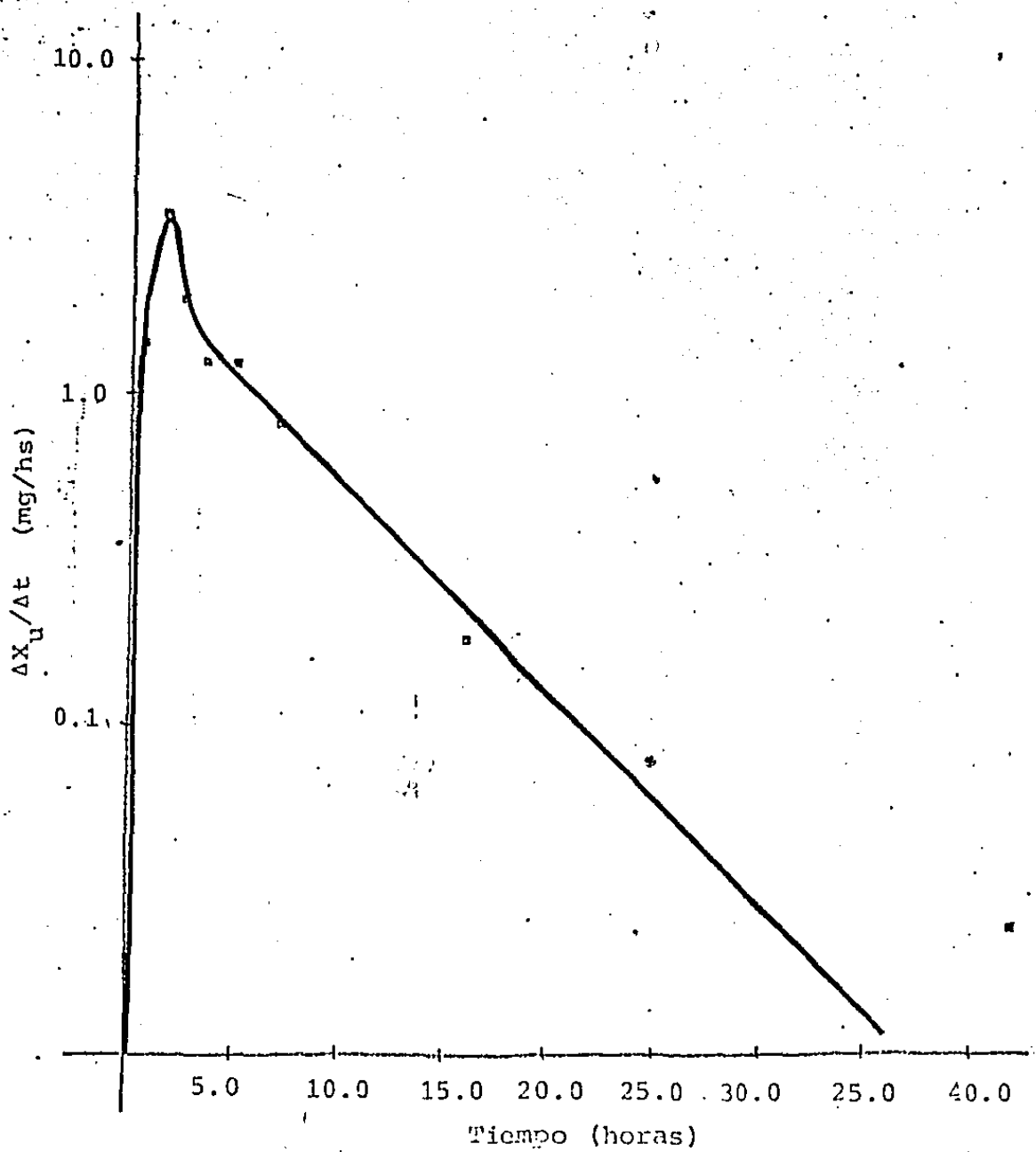


Figura No. 44.

Voluntario E. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método de velocidad de excreción).

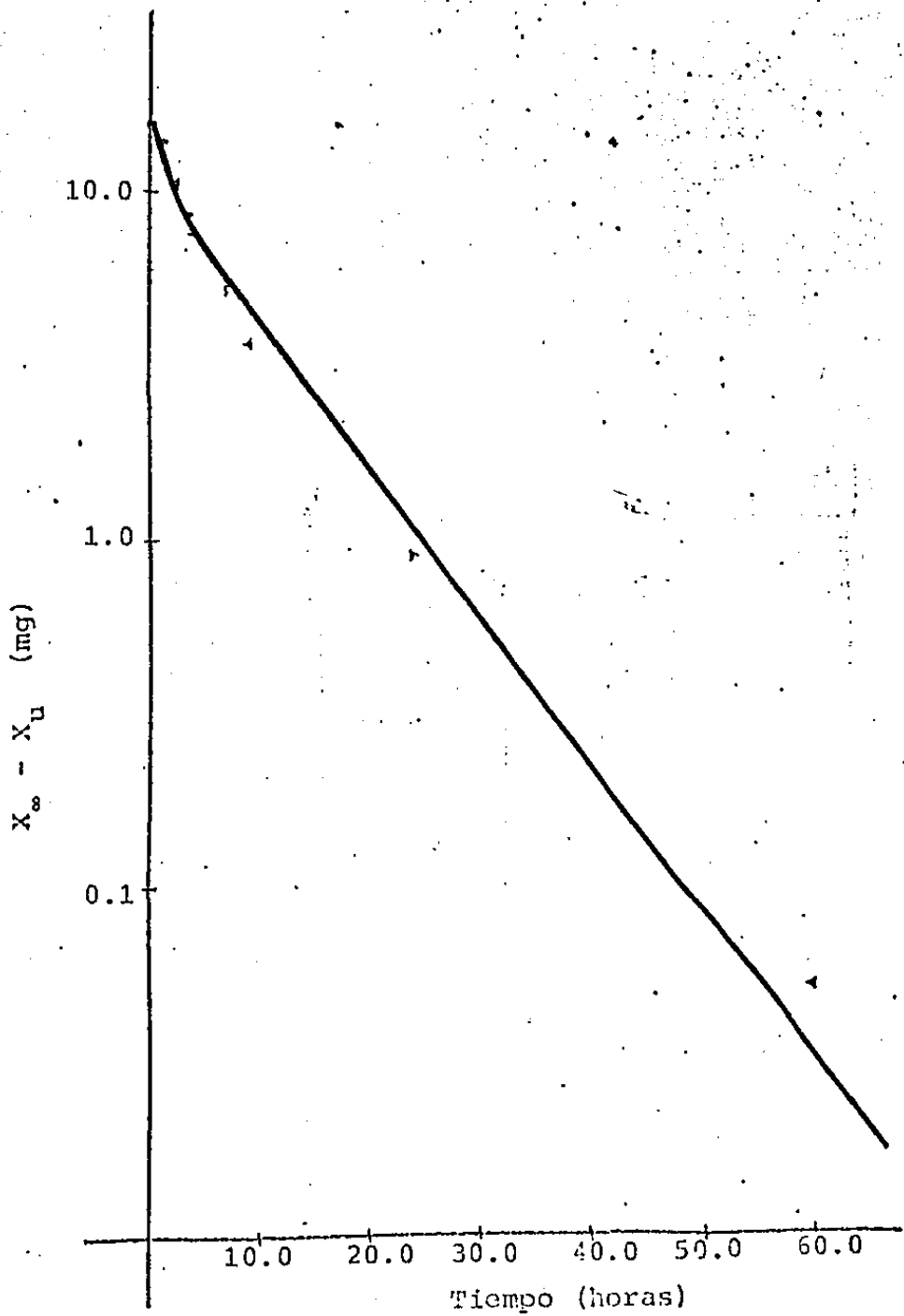


Figura No. 45.

Voluntario E. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina, vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método Sigma menos).

TABLA No. XLI

t (hs)	X _u (mg)	Δt (hs)	ΔX (mg)	ΔX _u /Δt (mg/hs)	t (med) (hs)	(X _∞ -X _u) (mg)
0	0.0					21.8
		1	2.70	2.70	0.5	
1	2.70					19.10
		1	1.93	1.93	1.5	
2	4.64					17.16
		1	1.52	1.52	2.5	
3	6.15					15.65
		1	2.12	2.12	3.5	
4	8.28					13.52
		2	1.01	0.51	5.0	
6	9.29					12.51
		2	3.48	1.74	7.0	
8	12.77					9.03
		2	2.65	1.32	9.0	
10	15.42					6.38
		2	1.34	0.67	11.0	
12	16.76					5.04
		12	2.02	0.17	18.0	
24	18.78					3.02
		6	2.46	0.41	27.0	
30	21.24					0.56
		18	0.10	0.01	39.0	
48	21.34					0.46
		12	0.45	0.04	54.0	
60	21.78					0.02

Voluntario F. Métodos de velocidad de excreción y sigma menos, después de la administración de una solución conteniendo 250 mg de metronidazol, datos de cantidad acumulada excretada inalterada en orina vs tiempo y el tratamiento correspondiente.

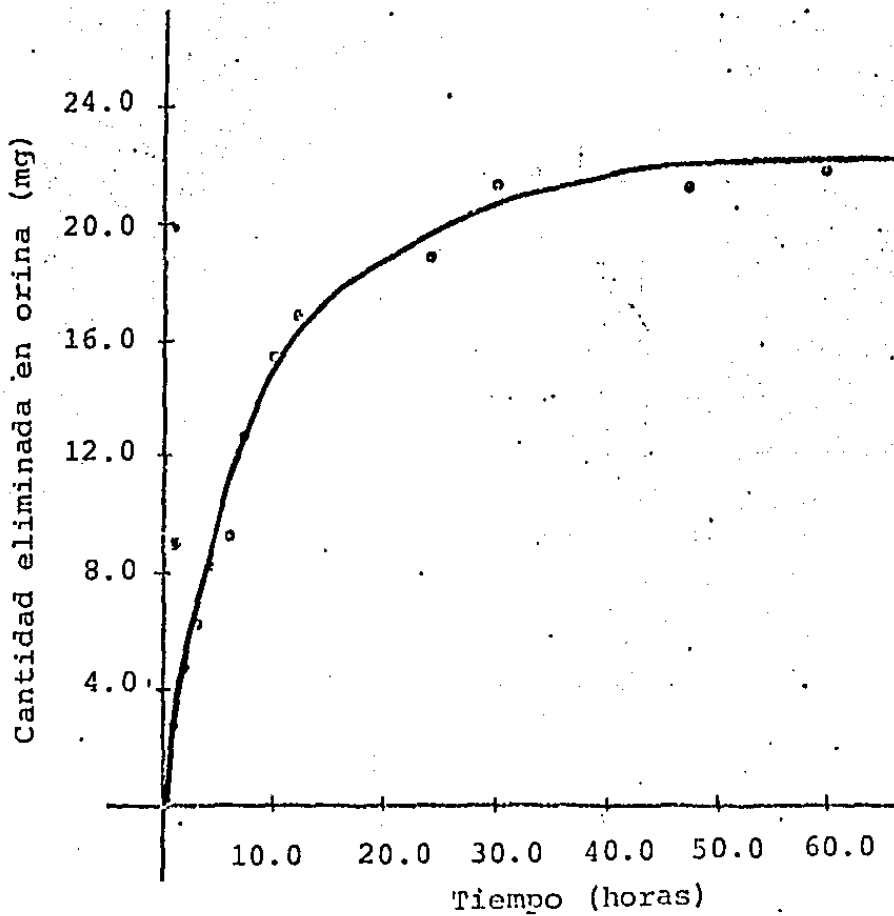


Figura No. 46.

Voluntario F. Cantidad acumulada eliminada inalterada vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol.

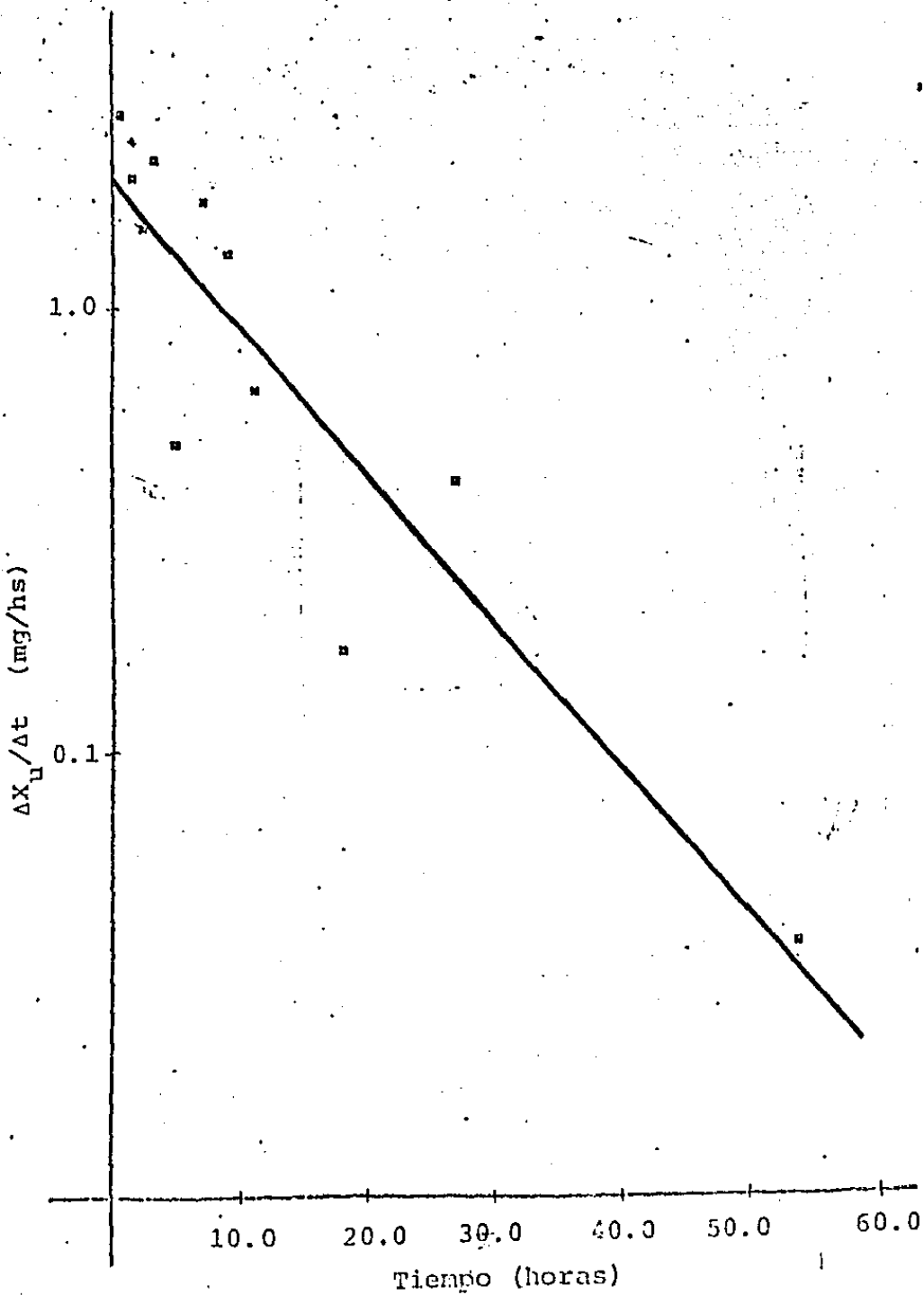


Figura No. 47.

Voluntario F. Cantidad eliminada de metronidazol en intervalos vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método de velocidad de excreción).

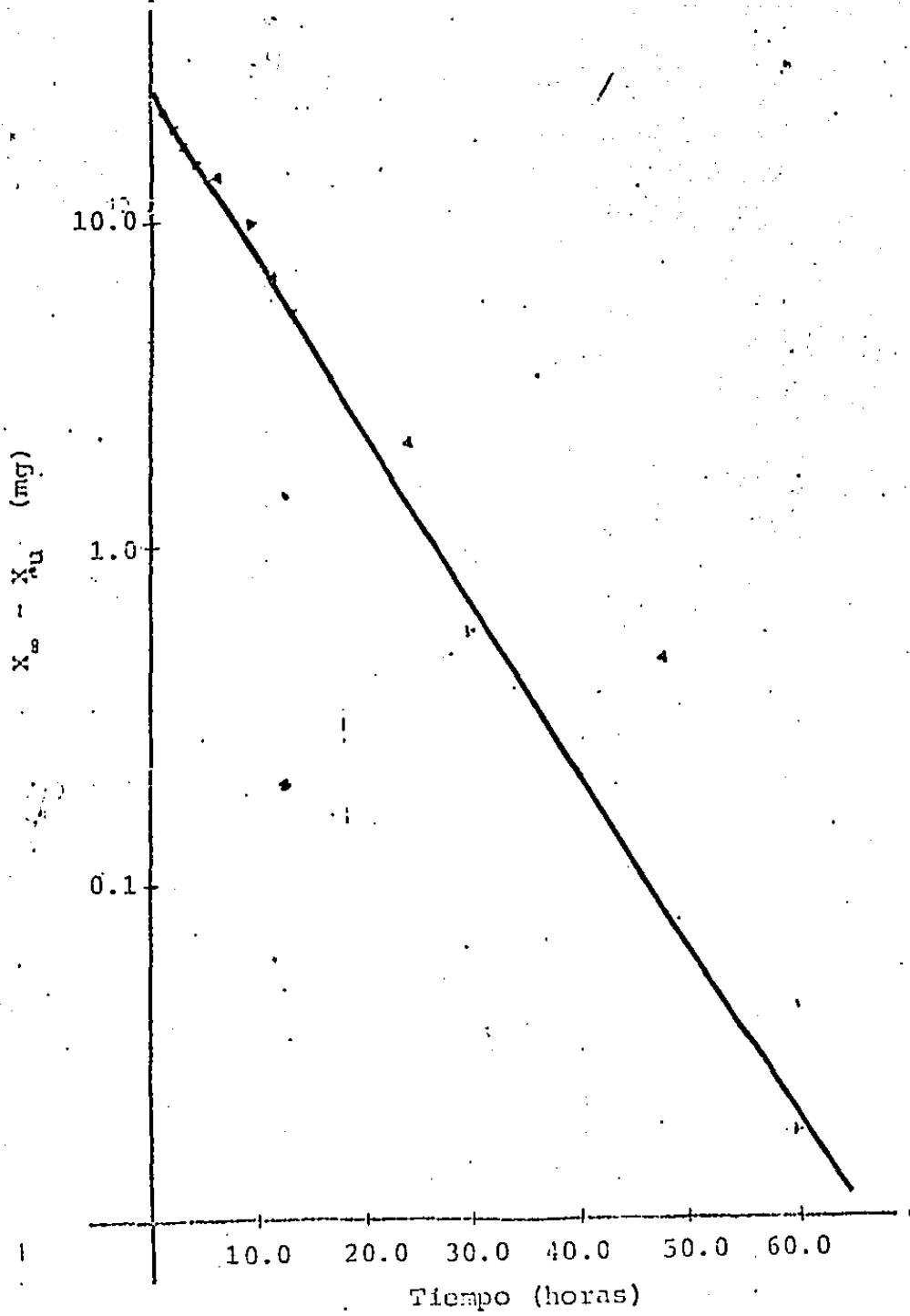


Figura No. 48.

Voluntario F. Cantidad eliminada a tiempo infinito menos cantidad eliminada a tiempo t , en orina vs tiempo, después de una administración oral de una solución acuosa de 250 mg de metronidazol. (Método Sigma menos).

BIBLIOGRAFIA

- 1.. Cosar, C., Arzneimittel-Forsch. 16 (1): 23-29 (1966).
2. Durel, P., Couture J., Brit. J. Vener. Dis. 36:154 (1960).
3. Landa, L., Perches, A., Arch. Inv. Med. Supl. 1: 421-426 (1971).
4. United States Pharmacopeia, XX. Metronidazole: 530 (1980).
5. British Pharmacopea. Metronidazole (1973).
6. The Merck Index, 9th. Merck and col, Inc. E.U.A. (1976).
7. Georges E., Proceeding of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada. May 26-28: 3-11 (1976).
8. Siboule, A., Proceeding of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada. May 26-28: 83-86 (1976).
9. Willcon, R., Brit. J. Vener. Dis. 36: 145 (1960).
10. Nicol, C.S., Barrow, J., Brit. J. Vener. Dist. 6: 152 (1960).
11. Adams, B., Proceeding of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada. May 26-28: 87-93 (1976).
12. Wright, J.G., Tomkins, A.M., Bryceson, A.D.M., Proceeding of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada. May 26-28: 98-104 (1976).
13. Pardo, G.A., Arch. Inv. Med. Supl. 1: 335-336 (1971).

14. Taylor, J.A., Migliardi, J.H., Antimic. Ag. Chem. 2: 267-270 (1970).
15. Griffin, F.M., New Eng. J. Med. 288: 1397 (1973).
16. Templeton, R., Proceeding of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada. May 26-28 pp. 28-49 (1976).
17. Kane, P.O., Brit. J. Vener. Dis. 37: 276 (1961).
18. Miklos, M.D., Lindmark, D.G., McLaughlin, J., Proceeding of the International Metronidazole Conference Montreal, Quebec, Canada. May 26-28 (1976). pp. 12-19.
19. Kane, P.O., J. Polarographic Soc. 7: 58-62 (1961).
20. Ralph, E.D., Kirby, W.M.M., J. Infect. Dis. 132: 587-591 (1975).
21. Ralph, E.D., Clarke, J.T., Libke, R.D., Luthy, R.P., Kirby, W.M.M., Antimic. Ag. Chem. 6: 691-696 (1974).
22. Welling, P.G., Monro, A.M., Arzneim. Forsch. 22: 2128-2132 (1972).
23. De Silva, J.A.F., Munno, N., Strojny, N., J. Pharm. Sci. 59: 201-210 (1970).
24. Midha, K.K., McGilveray, I.J., Cooper, J.K. Ann Chromatogr. 87: 491-497 (1973).
25. Wood, N.F., J. Pharm. Sci. 64(6): 1048 (1974).
26. Bertha . Tesis Profesional, Facultad de Química, U.N.A.M. (1980).
27. Mayorga, P.E., Tesis Profesional, Facultad de Química, U.N.A.M., p. 42 (1978).

28. Ingrid Nilsson-Ehle, Bo Ursing, and Peter Nilsson-Ehle. Ant. Ag. and Chem. 19(5): 754-760 (1981).
29. Ralph Edward D. Clinical Pharmacokinetics 8: 43-62 (1983).
30. Rodríguez J.M. Determination de Metronidazol en Fluidos Biológicos por Cromatografía Gas-Líquido. Tesis Profesional, Facultad de Química, U.N.A.M. Julio (1979).
31. Newburger, J., John G. Wagner and S. Stavchanski. J. of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 7(4): 417-425 (1979).
32. Nielsen-Kudsk F. J. of Pharmacological Methods. 3: 345-355 (1980).
33. Bergan, T. and Arnold, E. Chemotherapy 26: 231-241 (1980).
34. Rabin, H.R. et al. Current Treatment Reports 64: 1087-1095 (1980).
35. La Russo, Nicholas F., Lindmerk D.G.; Meklós M. Biochemical Pharmacology 27: 2247-2254 (1978).