



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

MONOGRAFIA DEL METRONIDAZOL

TESIS PROFESIONAL

Para obtener el título de:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
p r e s e n t a :
Paulina Elvira Mayorga



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS TESIS 1978
ABO M. E. ~~ANA~~ 277
FECHA _____
PROC _____
s _____



A mi madre:

Con toda mi admiración, cariño y
respeto que merece.

A tñ Sergio

Por todo lo que me diste.

Quisiera hacer patente mi agradecimiento al Dr. Carlos Ramón García, quien colaboro ampliamente conmigo en la realización de ésta tesis. Así mismo a la Dra. Ofelia Espejo por el entusiasmo y su precioso tiempo dedicados para llevar a cabo éste trabajo.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Q.F.B. Maria Luisa García Padilla

Vocal : Dra. Ofelia Espejo de Ochoa

Secretario: Q.F.B. Mario Miranda

1er. Suplente: Q.F.B. Alfredo Garzon

2do. Suplente: Dr. Carlos Ramon García

El tema fué desarrollado en la Facultad de Química,
UNAM.

INTRODUCCION	1
CAPITULO I. MONOGRAFIA	4
1.- Generalidades del metronidazol	4
2.- Nombres químicos y sinónimos	4
3.- Formula condensada	4
4.- Formula desarrollada	5
5.- Peso molecular	5
6.- Descripción	5
7.- Solubilidad	5
8.- Temperatura de fusión	5
9.- Ensayos de identidad	5
10.- Ensayos de pureza	6
a) Contenido	
b) Perdida al secado	
c) pH	
d) Residuos de ignición	
e) Metales pesados	
f) Impurezas.	
CAPITULO II. FARMACOLOGIA	8
1.- Estudios clínicos	8
a) En el tratamiento de tricomoniasis.	8
b) En el tratamiento de amibiasis	12
c) En el tratamiento de alcoholismo ..	14
d) En la terapia del cancer	15
2.- Posología y administración	16
3.- Mecanismo de acción	16
4.- Toxicidad	18
5.- Farmacocinética	19

a) Absorción	19	}
b) Distribución	21	
c) Metabolismo	22	
d) Eliminación	26	
6.- Metodología analítica de los estudios-farmacocinéticos	33	
a) Colorimétrico	33	
b) Espectrofotométrico	35	
c) Polarográfico	36	
d) Cromatografía en fase gas-líquido .	38	
e) Microbiológico	40	→
 CAPITULO III. INTERES ECONOMICO	 43	
1.- Situación del medicamento a partir de su introducción en México	43	
2.- Demanda nacional aparente	43	
3.- Fracción arancelaria	43	
4.- Proyección de la demanda de metronidazol e importaciones en los últimos 10-años	45	
5.- Fabricantes y distribuidores en el país y en el mundo	45	
6.- Disponibilidad de materias primas	47	
7.- Situación actual y su tendencia en el mercado	47	
 CAPITULO IV. SINTESIS Y METODO DE ANALISIS	 48	
1.- Generalidades	48	→
2.- Métodos de síntesis de los intermedios	50	

a) 2-metil-imidazol	50
b) Sulfato ácido de 2-metil-imidazol .	50
c) 2-metil-4(5)nitroimidazol	50
d) 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitro-- imidazol (metronidazol)	51
3.- Diferentes procesos de obtención a par- tir de 2-metil-4(5)-nitroimidazol	52
a) Con óxido de etileno	52
b) Con butoxietil p-toluen-sulfonato .	52
4.- Derivados	53
a) Benzoil imidazol (Método de obten- ción	53
b) Benzoil imidazol (valoración)	53
5.- Método de análisis para materia prima- y producto terminado	53
a) Farmacopeicos	53
b) Por cromatografía en papel y en ca- pa fina	55
c) Instrumentales	56
CAPITULO V. DISCUSION	58
CAPITULO VI. CONCLUSIONES	62
CAPITULO VII. BIBLIOGRAFIA	63

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

La amibiasis representa uno de los problemas - endémicos más graves en nuestro país; según estadísticas reportadas por el IMSS (1-6), uno de cada diez pacientes hospitalizados fallecen por éste padecimiento. En la terapia antiamibiana se utilizan diferentes amebicidas tales como la emetina y diversas hidroxiquinolinas; sin embargo estos fármacos no cubren por completo las necesidades terapéuticas actuales para combatir el padecimiento que se menciona, debido a que no son efectivos, tanto en la amibiasis de contacto como en la sistémica y a los efectos tóxicos que desarrollan.

Con los nuevos avances de la tecnología e investigación se ha tratado de encontrar fármacos - nuevos que presenten características más adecuadas para eliminar la amibiasis en el hombre, entre ellos se encuentra el metronidazol que ha llegado a ser el medicamento de elección para éste padecimiento. Hasta ahora la opinión médica en México considera al metronidazol como un medicamento poco tóxico, sin embargo nuestro interés es el de hacer revisión de algunos aspectos farmacológicos y farmacocinéticos para expresar nuestra opinión al respecto.

Por otra parte siendo la amibiasis el padecimiento endémico principal de México y el metronidazol uno de los medicamentos de elección para curarla, su obtención en el país es un problema económico interesante de analizar. El metronidazol es un fármaco que se produce parcialmente en México, ya que es necesaria la importación de intermediarios-

avanzados para poder prepararlo. Además el metronidazol así producido cubre sólo una parte de la demanda nacional, pues en el año de 1976 se importaron 21,348 kg con un valor global de \$4,019,859.00. Es por ello que en el presente trabajo se realiza un estudio económico preliminar, con el fin de dar un bosquejo de las perspectivas más idóneas a seguir para la fabricación de éste compuesto.

Los estudios realizados hasta ahora han ayudado a conocer las características físicas, químicas y físico-químicas del metronidazol. Se cuenta además con los métodos de análisis para identificarlo y cuantificarlo, los cuales se incluyen en éste estudio. Asimismo se han revisado las publicaciones que permiten conocer los parámetros biofarmacéuticos más importantes del metronidazol en el hombre. Tratando de dar a conocer de una forma concreta - los resultados disponibles, en el capítulo II se mencionan tanto los parámetros farmacocinéticos encontrados en las diferentes etapas por las que pasa el medicamento al ser administrado al organismo, así como los métodos utilizados para llegar a ellos. Estos datos son de importancia para determinar las condiciones más adecuadas de prescripción y formulación del metronidazol.

Estando concientes de que en México es necesario abocar nuestra investigación hacia la problemática actual, el objetivo del presente trabajo es contribuir parcialmente a su resolución, pensando en la posibilidad de que ésta monografía pueda servir como punto de partida para realizar una investigación a fondo, sobre alguno de los múltiples aspectos en que ésta sustancia en particular po-

dría contribuir a la solución del problema de la -
amibiasis en México.

C A P I T U L O I

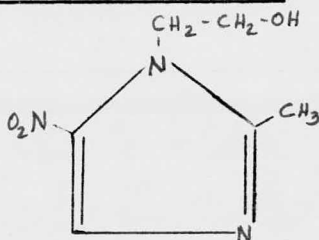
M O N O G R A F I A1.- Generalidades.

El metronidazol es un fármaco que fué sintetizado por primera vez en la casa Rhone-Poulenc (7), en Francia. Es un tricomonocida y amebicida. Durel y colaboradores (8) en 1960 iniciaron el estudio del metronidazol (8823 R.P. Flagyl) en el tratamiento de tricomoniasis. Posteriormente se hicieron estudios más detallados del uso del metronidazol (9). Estos trabajos y muchos otros presentados por varios investigadores demuestran que el fármaco es efectivo en el tratamiento de tricomoniasis y amibiasis, (8, 10), además se tiende a considerarlo como un fármaco poco tóxico.

2.- Nombres Químicos y Sinónimos.

El metronidazol químicamente se conoce como -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 los siguientes: Danizol; Tricocet; 8823 R.P.; R.P. 8823; Bayer - - 5630; Flagyl; Orvagil; Trichazol; Trivazol.

3.- Formula condensada.

4.- Formula Desarrollada.5.- Peso Molecular.

171.16

6.- Descripción.

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.

7.- Solubilidad.

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

8.- Temperatura de Fusión. 160°C9.- Ensayos de identidad.

a) El espectro de absorción en el visible se observa de 230 a 350 nm en una celda de 2 cm con una solución 0.001 % p/v de ácido clorhídrico 0.1-N. Se observa una absorbancia máxima de 277 nm, cuya extinción es de 0.76, (17, 29, 61).

b) El espectro de absorción en infra-rojo en una dispersión de bromuro de potasio, muestra una absorbancia máxima similar a la que presenta el patrón de referencia U.S.P. del metronidazol. OH a 3200 cm^{-1} ; 1070 cm^{-1} para el radical metilo; sustituciones en el anillo entre 800 y 1200 cm^{-1} , (17).

c) El espectro de absorción ultravioleta de una solución 1:50,000 de metronidazol disuelta en ácido sulfúrico y metanol (1:350), exhibe un máximo a 277 nanómetros y un mínimo a 240 nanómetros con una $E_{\text{max}}^{1\%}$ de 370, (17).

d) Disolver cerca de 150 mg de metronidazol en 10 ml de ácido sulfúrico diluido (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 105° por una hora. El promedio funde entre 148 y 152° .

10.- Ensayos de Pureza.

a) Contenido: Contiene no menos de 99 % u no más de 101 % de $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ calculado en base seca, (16, 17).

b) Perdida al secado: Cuando se seca a 105° hasta tener un peso constante no pierde más del 0.5 % de su peso, (16).

c) pH: pH de una solución acuosa saturada, 5.8, (14).

d) Residuos a la Ignición: no más de 0.1 % -

utilizando 1 g para la prueba.

e) Metales pesados: Disolver el residuo obtenido de la prueba de residuo a la ignición en 1 ml de ácido clorhídrico 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 %, (17).

f) Impureza: no debe de tener más de 0.1 % de cenizas de sulfatos, (16).

C A P I T U L O I I

F A R M A C O L O G I A1.- Estudios Clínicos.

a) En el tratamiento de Tricomoniasis.

Con el descubrimiento de la azomicina (2-nitroimidazol) llevado a cabo por Nakamura en 1955 - (37) y la demostración de su actividad tricomonocida se abre un nuevo capítulo en la síntesis y biología de los nitroimidazoles para el tratamiento de infecciones parasitarias. En 1959 Cosar y colaboradores (38), reportaron la actividad tricomonocida in vivo e in vitro del metronidazol, un derivado del 5-nitroimidazol. A partir de entonces se han llevado a cabo un sin número de investigaciones clínicas en las que se ha reafirmado la eficiencia del metronidazol en la terapia tricomonocida y amebocida. En la tabla I y en la II se resumen algunas de las experiencias clínicas en el tratamiento de la tricomoniasis con metronidazol.

En la tabla II se incluyen los casos de pacientes embarazadas, en las cuales se pone de manifiesto, que al recibir un régimen terapéutico con metronidazol hay un incremento en las reacciones tóxicas, además su agudeza es mayor al comparar los datos con los obtenidos en pacientes que no se encontraban gestando.

Los factores que se consideran en las Tablas I, II y III son los siguientes:

- 1.- Número de pacientes tratados.
- 2.- Dosis en mg.
- 3.- Número de administraciones diarias.
- 4.- Duración del tratamiento (en días).
- 5.- Vía de administración.
- 6.- Por ciento de pacientes que presentaron efectos secundarios.
- 7.- Por ciento de pacientes curados con un solo 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 resulto efectivo.
- 11.- Por ciento de pacientes curados.
- 12.- Referencia bibliográfica.

Tabla I

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33	200	3	7	0	0	79	15	27	15	100	18
127	200	3	5	0	1	49	53	122	13	86	9
66	200	3	10	0	21	38	0	57	3	92	8
27	250	3	10	0	44	96	4	27	7	86	8
21	250	3	7	0	0	--	-	21	-	96	8
19	250	4	5	0	0	--	-	19	5	94	8
43	250	-	-	0	-	91	9	43	0	100	8
48	200	3	-	0	29	33	37	38	10	89	8
52	200	3	7	0	6	0	--	46	-	93	8
50	200	3	10	0	-	0	--	50	-	98	8
30	200	3	7	0	3	77	10	29	20	96	8
38	500	1	10	v	53	100	34	--	34	68	8
23	250	2	10	0	35	61	26	23	26	74	8

Tabla II

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
7	200	3	7	0	42	57	43	7	43	57	18
7	200	3	10	0	14	14	86	7	86	100	8
7	200	2	5	0	--	28	0	2	0	27	8
5	200	3	10	0	14	100	40	5	20	80	8
3	---	-	--	-	100	---	--	-	--	--	8

Tabla III											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
20	200	3	7	0	-	60	40	20	40	60	51
10	800	3	5	0	-	90	10	10	10	100	23
15	750	3	5	0	-	87	7	15	13	100	23
14	250	2	7	0	-	93	0	13	0	100	52
7	800	1	10	0	-	86	14	7	14	100	52
2	500	1	14-21	0	-	100	0	2	0	100	52
1	500	1	30	0	-	100	0	1	0	100	52

Nota: se consideran los mismos factores que en las tablas I y II.

b) En el tratamiento de Amibiasis.

El metronidazol y los productos similares que de él se han derivado representan el mayor avance en la quimioterapia, es la primera vez que se logra administrar un medicamento oralmente que muestra efectividad tanto en la luz intestinal como en las infecciones sistémicas debidas a *Entamoeba hystolitica*, aunque algunos autores mencionan que predomina su actividad sistémica, (8, 39).

Debido a las características particulares del agente patógeno que provoca la amibiasis, es de interés hacer una breve revisión sobre el mismo. La *Entamoeba hystolítica* es un parásito unicelular - que no necesita huésped intermediario para completar su ciclo vital. Posee pseudópodos, los cuales son emitidos súbitamente permitiéndole motilidad. - El parásito pasa por una fase quística; los quistes presentan cuatro núcleos como máximo y poseen dos cuerpos cromatoides refringentes en forma de barra.

Este organismo se transmite al hombre por medio de los alimentos, bebidas contaminadas con los quistes del parásito y por contacto de persona a persona. Sólo los quistes son infectantes, porque las formas móviles (trofozoitos) mueren en el jugo gástrico. Los quistes pasan por el estómago sin modificarse, pero en el intestino delgado los núcleos salen del quiste rodeados por un poco de citoplasma y se convierten en trofozoitos metaquísticos libres. En el intestino grueso estas amibas jóvenes adquieren motilidad y se multiplican, atacan la mucosa intestinal y penetran en ella por su motilidad, así producen las lesiones y ulceraciones-

características de la colitis y disentería amibianas, las lesiones son en el ciego y en el rectosigmoide. La amiba patógena no existe en el colon como un simple comensal sino que vive a expensas de los tejidos del huésped y siempre causa lesión en intestino grueso. Las amibas móviles penetran en las venillas y vasos linfáticos mesentéricos y son llevadas al hígado que es el principal lugar en que se localiza el absceso amibiano. Los quistes no se encuentran en la pared intestinal ni en los abscesos hepáticos, pulmonares o cerebrales. El enquistamiento ocurre solamente en la luz intestinal cuando las condiciones son desfavorables para la existencia de las formas vegetativas, (40).

En México la frecuencia de abscesos hepáticos amibianos es muy grande. Según datos estadísticos reportado por el IMSS (47), en un estudio realizado en diferentes estados del país, se muestra que del total de pacientes hospitalizados en un año (278, 425) el 0.7% fué debido a que presentaban cuadros de absceso hepático amibiano. Del total general fallecieron 12,171 de éstos, 114 (0.9%) murieron de absceso hepático amibiano. Prácticamente murió uno de cada 10 pacientes hospitalizados por éste padecimiento. En cuanto al sexo; el 74 % de los casos se presentaron en hombres y el 26 % en mujeres; en general sorprendentemente el padecimiento fué poco frecuente en niños pues entre los 0 a 19 años sólo alcanzaron 10.5 %, sin embargo la mortalidad en éste grupo fué considerable.

En cuanto a pacientes de consulta privada, en un estudio realizado en 1970 por 3 médicos (4), se registraron 19 casos de amibiasis hepática - - -

(0-0.8 %), aunque el informe no reúne los requisitos básicos para un estudio estadístico; la frecuencia registrada parece estar ligada a factores socio-económicos e higiénico-dietéticos.

De 800 pacientes enviados al servicio de Proctología (41), 110 pacientes se encontraron con rectocolitis amibiana o sea el 13.7 %.

En la clientela privada de Proctología, en un estudio realizado durante 12 años en 11,000 pacientes en quienes se practicó rectosigmoidoscopia (49), se encontraron 44 enfermos de rectocolitis amibiana aguda o sea 0.5 %, de ellos 33 eran hombres y 7 mujeres. Mayores datos referentes a estos estudios pueden encontrarse en las siguientes referencias;-(1, 10, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

En la tabla III se muestran los resultados alcanzados por diferentes investigadores internacionales al administrar metronidazol en pacientes con diferentes cuadros de amibiasis. En esta tabla se consideran los mismos factores que en la tabla I y II.

c) En el Tratamiento de Alcoholismo.

Se han realizado varios intentos para demostrar que el metronidazol podría tener un efecto similar al antabuse en el tratamiento del alcoholismo, sin embargo existe una discrepancia entre los resultados obtenidos por Taylor (49), quien afirma que el metronidazol podría ser utilizado en la terapia de pacientes alcohólicos y los estudios efectuados por otros investigadores tales como Penick-

(33) y Lysloff (36), ya que al tratar a un gran número de pacientes alcohólicos con metronidazol no obtuvieron los resultados esperados, concluyendo que el metronidazol no es efectivo en estos casos clínicos.

d) En la Terapia del Cancer.

Se han comenzado a estudiar las propiedades citotóxicas del metronidazol en ratones y en células hipóxicas de mamíferos. La acción quimio-terapéutica depende de la concentración del fármaco y del tiempo de exposición. El efecto se atribuye a una destrucción directa de las células hipóxicas tumorales por un mecanismo análogo al propuesto en la acción del fármaco sobre los microorganismos anaerobios, (33, 34).

El metronidazol presenta un efecto mutagénico que le permite ser usado como agente bactericida y es de particular interés el hecho de que los fármacos que son usados en la terapia del cáncer exhiben actividad mutagénica (35). En estudios hechos con la orina del sexto al noveno día de pacientes que recibieron metronidazol, se ha visto que también se observa la actividad mutagénica. El metronidazol ha sido utilizado como un radiosensibilizador en células anóxicas (50, 51), lo que permite una disminución en la cantidad de radiaciones necesarias para eliminar células tumorales. Este hecho merece atención ya que posiblemente el metronidazol pueda ser utilizado en la terapia anticancerígena en el hombre, (47)

2.- Posología y Administración.

Como tricomonocida, la dosis recomendada en mujeres es de 250 mg 3 veces al día durante 10 - - días, en forma oral. En la forma de tabletas vaginales se administran 500 mg diarios en forma local durante 10 días. Algunos autores recomiendan utilizar la terapia local y sistémica combinada, en este caso se administran 500 mg diarios en forma - - oral y 500 mg diarios en forma tópica ambos durante 10 días. En el hombre se recomiendan 250 mg 2 - veces al día por 10 días. En caso de que sea necesario se puede repetir el mismo tratamiento de 4 a 6 semanas después de haber terminado el primero, - (8, 9, 18-22).

Para los diferentes cuadros clínicos de amibi-- biasis se dosifica en adultos como se muestra a - continuación: En amibiasis intestinal aguda, 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 ó 10 días. En niño se utilizan de 35 a 50 mg/Kg de peso/día, dividido en 3 dosis y administrado durante 10 días, (10, 21- - 27).

3.- Mecanismo de Acción.

En el mecanismo de acción propuesto por Ings- (28), se encuentran varias diferencias entre el - destino del metronidazol en las células sensibles- y en las insensibles, factor que aunado al destino metabólico del fármaco en anaerobios, representa - la parte más importante en su actividad terapéuti-

ca. La ruta que más se observa en *T. vaginalis* es la transformación de grupo nitro en un compuesto polar, biológicamente inactivo.

Utilizando *T. vaginalis* y *Clostridium acetobutyricum* (28), se demostró que el metronidazol inhibe la secuencia de hidrógeno en estos microorganismos, se menciona también la evidencia de que el metronidazol actúa preferentemente como un aceptor de electrones de la ferredoxina reducida, esto daría como resultado la reducción del metronidazol, con un proceso en el que forman parte 6 electrones lo cual podría ser compatible con la completa reducción del grupo 5-nitro a una amina inestable. Por analogía con las nitrofurantoínas, la ruta de reducción más probable de metronidazol en anaerobios debería ser aquella en la que se tuvieran intermediarios potencialmente muy reactivos, los cuales podrían entonces reaccionar con el ADN y las proteínas.

En base a lo anterior [Ings (28)], propone la siguiente hipótesis de la forma de acción del metronidazol: el compuesto penetra en la célula con su grupo nitro inalterado, una vez dentro de ella el grupo nitro es reducido debido a las condiciones redox que prevalecen en la célula anaeróbica formándose un reactivo intermediario, probablemente una hidroxilamina, la cual reacciona con ADN dando como resultado un ADN complejo que no puede funcionar por mucho tiempo como un ADN primitivo, para la obtención de un nuevo ADN y ARN polimerasa debido a lo cual la síntesis de ácidos nucleicos se detiene.

El compuesto se absorbe preferentemente a través de la membrana celular debido a su conversión en derivados reactivos los cuales a su vez reaccionan con los constituyentes de la célula, manteniendo de esta manera un gradiente favorable a la entrada del metronidazol.

Cuando se demuestre que la síntesis de ácidos nucleicos se inhibe debido a la formación de un complejo de ADN con uno de los metabolitos del metronidazol, entonces podremos considerar que esta hipótesis ha sido probada.]

4.- Toxicidad.

En general, la mayoría de los médicos presumen que el metronidazol no es tóxico en dosis terapéuticas ya que sólo en algunos pacientes se presentan efectos secundarios severos que impiden continuar con la terapia. Dentro de las reacciones secundarias observadas se encuentran las siguientes: náuseas, vómitos, cefalea, anorexia, diarrea, dolor abdominal, constipación, sabor metálico, leucopenia, vértigo, aturdimiento, lengua sarrosa, borchornó, incoordinación, ataxia, parestesis, confusión, irritabilidad, depresión, insomnio, erupciones eritematosas, urticaria, sequedad de la boca, prurito vaginal o vulvar, disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, disminución de la libido, congestión nasal, fiebre, dolor de articulaciones, proctitis, piuria, cambios en los niveles de nitrógeno en sangre y orina, cambios en la concentración de albúmina, en los trazos electrocardiográficos se ha visto depresión de la onda T. (8, 9, 12,

14, 15, 18, 20, 23, 24, 25, 27, 30-36).

Debido a que no se conocen los efectos teratogénicos que presenta el metronidazol y ya que éste atraviesa la barrera placentaria penetrando en la circulación fetal rápidamente, no se recomienda - que se use durante el primer trimestre del embarazo, está contraindicado en pacientes que presentan una historia clínica de discracia sanguínea. En pacientes con alguna enfermedad orgánica activa del sistema nervioso central el fármaco no debe ser administrado así como en pacientes hipersensibles al mismo, (8, 18, 20, 33, 34, 36).

Se recomienda llevar a cabo un análisis clínico total y diferencial de leucocitos antes y después del tratamiento con metronidazol, especialmente cuando es necesario un segundo tratamiento. Las bebidas alcohólicas no deben ser consumidas durante la terapia con metronidazol, ya que pueden presentarse dolores abdominales, vómito, náuseas y cefalea. Si aparecen signos neurológicos anormales - especialmente ataxia se debe de suspender inmediatamente el tratamiento. Pueden presentarse cuadros de moniliasis durante o después de la terapia con metronidazol. Se debe de tener en observación especial a las mujeres lactantes que sean tratadas con metronidazol ya que éste se excreta en forma parcial por la leche materna.

5.- Farmacocinética.

a) Absorción.

Kane (52), estudió la absorción del metronidada

zol a partir de comprimidos de 200 mg administrados por vía oral en 20 pacientes hospitalizados - del sexo femenino y reporta valores de $C_{p_{max}}$ (concentración sérica o plasmática máxima) de 5 mcg/ml con un t_{max} entre la primera y la segunda hora después de la administración. Reporta además la ineficacia del tratamiento en 8 pacientes.

Taylor y colaboradores (21), al administrar - en 30 voluntarias 250 mg de metronidazol al día, - durante 5 días y 750 mg al sexto día por un período de 35 días en forma oral, encontraron una vida-media de absorción ($t_{1/2 \text{ abs}}$) de 1.1 h., t_{max} de una hora y una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de 13.8 hrs.

Welling (10), en un estudio de dosificación - única y múltiple de 200 mg de metronidazol por vía oral, llevado al cabo en 7 mujeres, reporta variaciones considerables en la velocidad de absorción del fármaco. El grado de fluctuación en la concentración sérica de un fármaco durante un régimen de dosificación múltiple puede ser representado por - la relación C_{max}/C_{min} en donde C es la concentración en mcg/ siendo en el caso del metronidazol de 35 %. Al comparar los niveles séricos obtenidos en hombre con los de mujer, se ve que los primeros son más altos, lo cual puede ser explicado debido a la proporción total de agua corporal en comparación con el peso corporal del hombre.

Las fallas clínicas que se presentan con el - metronidazol se han atribuido a irregularidades en la absorción, resistencia de los parásitos al fármaco, fallas del fármaco para alcanzar o penetrar-

en el parásito a pesar de haber sido absorbido satisfactoriamente, reinfecciones o a que el paciente no tome el medicamento en forma adecuada, (5).- Kane en un estudio realizado en 8 mujeres con *T. vaginalis*, tratadas con metronidazol, reportó fallas terapéuticas al final del tratamiento. Después de comprobar con datos de eliminación la ausencia de metronidazol en el organismo, el mismo investigador administró una dosis de 200 mg del fármaco en forma oral encontrando una concentración sérica promedio de 2.3 mcg/ml, la cual fué significativamente menor que las reportadas anteriormente (52). Esto podría indicar una absorción incompleta del fármaco. La ineficacia del tratamiento podría explicarse en base a que la absorción incompleta del fármaco no permite alcanzar la concentración mínima inhibitoria para *T. vaginalis* (2.5 mcg/ml), (10).

b) Distribución.

La importancia de la unión a proteínas de los fármacos es debida a la probabilidad de que éstos no puedan presentar la acción farmacológica deseada, ya que el tamaño del complejo impide en algunas ocasiones que el fármaco penetre en las membranas o que su distribución en el organismo no sea adecuada. Algunos autores (21), han reportado que el metronidazol se une a las proteínas plasmáticas en un 20%. Sin embargo, informes más recientes (22), indican una proporción no significativa (0.92-1.76 %). Debido al tamaño pequeño de la molécula y a la baja proporción en que se une a proteínas el metronidazol se distribuye fácilmente en tejidos como hígado, pulmón e intestinos, además de

penetrar a las células y encontrarse en flúidos como la bilis y el líquido cerebro-espinal. Después de la administración de 500 mg de metronidazol con un total de dosis de 1 g diario, a un paciente con meningitis bacteroide, se encontraron concentraciones de 13.9 y 11 mcg/ml en flúido cerebroespinal a las 2 y 8 horas respectivamente, los niveles plasmáticos correspondientes fueron de 15.4 y 8.34 - - mcg/ml.

El paso de metronidazol de la bilis al duodeno (24), permite que el metronidazol esté presente en la luz intestinal. Andre (25), confirma estas - observaciones al comprobar la presencia del metronidazol en muestras tomadas por punción directa de vesícula biliar y en el pus extraído de abscesos hepáticos, con lo cual se pone de manifiesto un ciclo enterohepático de acción prolongada.

c) Metabolismo.

Con el objeto de determinar el metabolismo - del metronidazol en el hombre, Law (39), administró a un voluntario 1 g de metronidazol por vía - oral en forma de tabletas. Los nitroimidazoles presentados en las muestras fueron determinados cuantitativamente mediante un método colorimétrico y una técnica cromatográfica. De esta manera se separó e identificó a los metabolitos y al fármaco inalterado presentes en la orina. Los principales metabolitos encontrados fueron el ácido 2-metil-5-nitroimidazolil-ácético, un ácido glucurónico que se presume sea el ácido 2-(2-etil-5-nitroimidazolil) etil-alfa-D-glucopiranosidúrico, además del fármaco - - inalterado. [El metronidazol exhibe un metabolismo idéntico en el hombre y en el perro (39); la prin

cial vía metabólica incluye la oxidación del grupo oxhidrilo dando lugar a la formación del ácido-carboxílico correspondiente.

Generalmente en los mamíferos los compuestos-nitrados son reducidos] sin embargo, resulta interesante notar que en el caso del metronidazol no hay evidencia alguna de la reducción del grupo nitro.

[Por otro lado, Stambaugh (29), reportó como metabolito principal el 1-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol, el cual se forma a partir de la oxidación del grupo 2-metilo dando el alcohol correspondiente.] El estudio fué realizado en 24 pacientes quienes recibieron 250 mg de metronidazol 3 veces al día. Se tomaron muestras de orina siendo analizadas por cromatografía en papel, además de utilizar una columna de intercambio iónico para la separación de los metabolitos. El espectro de infra-rojo del metabolito principal antes mencionado fué idéntico al comparado con 1-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol. También se reporta la existencia de pequeñas cantidades (menos de 10 %), del derivado 1-ácido correspondiente.

[Manthei (53), apoyando los resultados de Law (39), encontró cromatográficamente en muestras de orina 5 metabolitos del metronidazol: Un glucurónico, un ácido probablemente derivado de la oxidación del metronidazol, la glicina conjugada de éste ácido, un bis-azo derivado del metronidazol. Sin embargo en otros estudios realizados en pacientes con *T. vaginalis*, Manthei (30) apoya las observaciones de Stambaugh (29) al encontrar: el metronidazol inalterado, un producto identificado como-

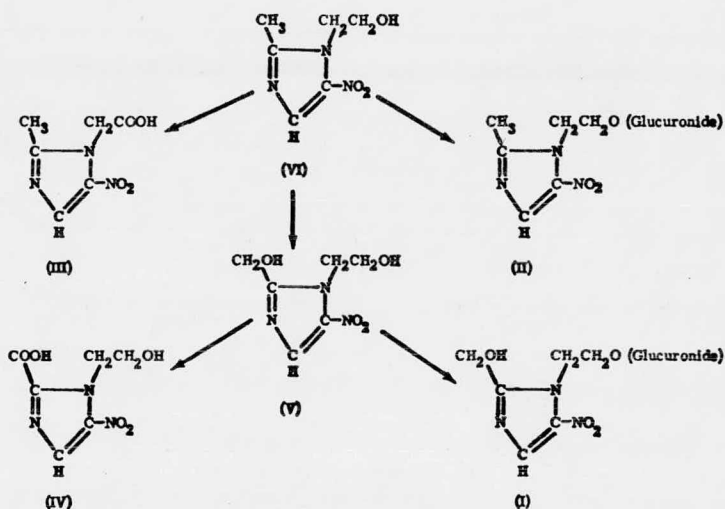
1-(beta-hidroxietil)-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol además de un compuesto lipofílico fluorescente a la luz U.V. identificado tentativamente como una gama-lactona, resultado de la ciclación en las posiciones 1- y 2- del anillo del metronidazol.]

Recientemente Wood (54), en contraste con las investigaciones anteriores, comunica que en sus estudios en plasma no encuentra una evidencia clara acerca de los metabolitos reportados por Law y - - Stambaugh en orina (29, 39).

El metabolismo del metronidazol (25, 55) ocurre en el hígado y quizá también en el cólon ya - que se ha encontrado el metabolito carboxilado en las muestras de heces; sin embargo podría también considerarse a la recirculación enterohepática como posible fuente de éste compuesto. La cantidad - de dicho metabolito alcanza un máximo en el cuarto día después de la administración. Asimismo se ha - demostrado su presencia en el pus extraído de abcesos hepáticos.

No se conoce exactamente la actividad biológica de los metabolitos (10); sin embargo, algunos - autores mencionan que estos son inactivos, (55).

[En resumen, los metabolitos propuestos por - los diferentes autores son los siguientes:



En donde:

- I.- Glucoronico derivado de 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.
- II.- Glucoronico derivado de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol.
- III.- Acido 2-metil-5-nitroimidazol acético.
- IV.- Acido 1-(2-hidroxietil)-2-carboxilico-5-nitroimidazol.
- V.- 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol.
- VI.- 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol - (metronidazol).

d) Eliminación.

La fracción de dosis de metronidazol reportada que se excreta en orina en forma inalterada, va r ñ a considerablemente dependiendo del método analítico utilizado para su determinación cuantitativa. Por ejemplo en los trabajos iniciales de excreción urinaria de metronidazol realizados por Kane (52)-utilizando el método polarográfico para su valoración, se encuentra que la excreción total después de veinticuatro horas de la administración oral de una dosis de 200 mg, presenta un rango de 13 a - - 58 %. Al dosificar 200 mg 3 veces al día durante 7 días, la excreción urinaria en las primeras 24 - - hrs. f u é aproximadamente del 50 % poniéndose de m a n i f i e s t a d e además una variación en el perfil de excreción de los pacientes. Durante el período de o b s e r v a c i o n en 2 pacientes bajo este régimen, se r e c o b r a d e en orina el 81 y 67 % del total de fármaco.

Por su parte Durel (8), mediante un método colorimétrico, reportó que en un estudio llevado a cabo en 2 pacientes quienes recibieron 250 mg de metronidazol 2 veces al día, el 48 y 36 % del total de fármaco administrado f u é excretado en orina en las primeras 24 horas; la mayor parte de ésta fracción se excretó en forma inalterada y el 12 y 26 % en cada caso se excretó en su forma conjugada con huellas de los derivados amínicos. Sus datos sugieren que la excreción es rápida y continua ya que en un individuo ocurre en las primeras 20 horas y en el otro entre las 12 y 24 horas. Uno de dichos pacientes f u é observado durante 4 días encontrándose que al tercer día el 80 % de la cantidad ingerida h a b i a s i d o excretada en orina; poste-

riormente sólo se encontraron huellas del fármaco en orina. En otro estudio realizado por Durel (14), con diferentes regímenes de dosificación: 250 mg por la mañana y por la tarde, 250 mg una vez al día y 100 mg 2 veces al día, se observa que en el primer tratamiento hay una tendencia mínima del fármaco a acumularse en el organismo.

Ings (39), utilizando un método colorimétrico previa separación de los compuestos por cromatografía en papel y columnas de intercambio iónico, reporta que del 60 a 70 % del metronidazol se excreta inalterado en la orina, el 26 % en forma de ácido y el 5 % en forma de glucorónico conjugado. Es de hacer notar que la dosis fué de 1 g en forma oral.

Welling (10), encontró que las constantes promedio de eliminación permanecen inalteradas después de la primera y la última dosis. Esto implica que el fármaco no estimula ni inhibe su eliminación en regímenes de dosis múltiple.

Nicol (9), en un estudio realizado en 122 mujeres con *T. vaginalis* a las que se les administró oralmente 200 mg de metronidazol, 3 veces al día por 5 días, encontró en suero y orina analizados por el método polarográfico y bioensayo, resultados inferiores en el caso del bioensayo.

En la tabla IV se muestran los resultados obtenidos por Kane (52).

Tabla IV

Excreción Renal de Metronidazol, después de la administración oral de 200 mg., determinada por el método polarográfico.

Metronidazol en Orina (mg)

Pacientes

tiempo (hrs.)	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
1-2	4.2	14.1	9.9	7.5	9	3.5	13	7	7.5	9.2	8
2-4	3.8	13	10.8	9.6	13.3	6.5	16	10.2	20.8	11.2	8.1
4-8	2.6	53.8	---	23	21	16	37	12	39.4	4.9	18.6
8-12	7.5	--	31.5	--	7.2	--	20	--	25	--	12
12-24	8.2	10.3	1.6	35.8	19.5	29.1	3	31.7	22.9	30.8	26.6
% exc.	13	46	27	38	35	28	45	32	58	28	37

El aclaramiento renal que presenta el metronidazol en un adulto promedio (10.2 ml/min) es el responsable de la vida media tan prolongada. Al utilizar un método microbiológico para determinar la fracción de metronidazol excretado inalterado en orina se encontró un 15 a 20 %, en contraste con un 35 a 60 %, cuantificado por métodos químicos, lo cual indica que el fármaco se excreta en parte como metabolitos inactivos, (56).

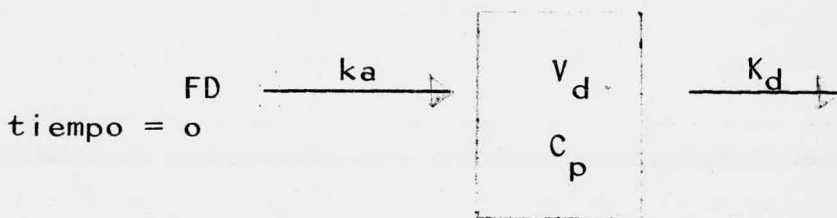
[La excreción del metronidazol es predominantemente renal, aunque también ocurre por vía biliar y digestiva, (57).]

El metronidazol presenta una farmacocinética-explicable mediante un modelo abierto de un compartimento. Esto es, la concentración del fármaco en el cuerpo a tiempo t (hrs.), después de una dosis oral, se describe por la ecuación:

$$C_p = \frac{F d}{V_d} \frac{k_a}{k_a - k_d} e^{-k_d t} - e^{-k_a t}$$

donde; C_p es la concentración del fármaco (mcg/ml) en el volumen de distribución V_d (ml), F es la fracción de la dosis (D) que se absorbe eventualmente, k_a y k_d (horas⁻¹) son las constantes de primer orden de absorción y eliminación, respectivamente.

El esquema del modelo abierto de un compartimiento podría ser representado de la siguiente forma:



En la tabla V se presentan datos obtenidos de 7 pacientes voluntarias después de la administración oral de 200 mg de metronidazol en dosis simples y múltiples, (10).

Después del análisis farmacocinético de estos datos, suponiendo un modelo abierto de un compartimiento, se encontrarón los siguientes parámetros farmacocinéticos, los cuales se muestran en la tabla VI.

Tabla V

Niveles Séricos de Metronidazol Inalterado.

tiempo (horas)	C _P Promedio (mcg/ml)	tiempo (horas)	C _P promedio (mcg/ml)
0	0.0	96	2.18
0.5	3.41	98	5.43
1	4.91	168	2.74
2	4.59	170	6.37
3	4.24	192	2.47
5	3.31	192.5	5.52
8	2.42	193	6.56
24	0.47	194	6.40
32	0.13	195	5.06
48	0.02	197	4.49
50	4.45	200	3.93
72	1.97	216	0.55
74	5.19	224	0.17

Tabla VI

Parámetros Farmacocinéticos.

k_a (horas ⁻¹)	3.12	S'	(P < 0.05)
K_d (horas ⁻¹)	0.12	S	(P < 0.001)
FD / V_d (mcg/ml)	5.99	N.S."	
C_{pmax} . obs (mcg/ml)	7.07	(0.05 P . 0.1)	
C_{pmax} . cal (mcg/ml)	6.98	S	(P < 0.01)
C_{pmin} . obs (mcg/ml)	2.47	S	(P < 0.001)
C_{pmin} . cal (mcg/ml)	2.16	S	(P < 0.001)
$\frac{C_{pmin}.obs}{C_{pmax}.obs}$ (%)	35	S	(P < 0.001)
$\frac{C_{pmin}.cal}{C_{pmax}.cal}$ (%)	30.4	S	(P < 0.05)
$t_{1/2}$ (horas)	6.21	"",	13.8 ""'
Aclaramiento Renal(ml/min)..	10.2		

nota:

' significativo

" no significativo

"" Tomado de la referencia 10. El valor reportado es bajo debido a que el método utilizado para el análisis no es específico para metronidazol sino que se incluyó a los metabolitos.

""' Tomado de la referencia 21.

6.- Metodología Analítica de los Estados Farmacocinéticos.

Estos métodos implican dos aspectos a seguir para determinar la cantidad de metronidazol presente en especímenes biológicos, que son: un primer método de extracción y segundo la valoración en sí. Para valorar el metronidazol se utilizan métodos colorimétricos, espectrofotométricos, polarográficos, cromatográficos y microbiológicos, los cuales se relatan a continuación

a) Colorimétrico.

En colorimetría se utilizan dos tipos clásicos de reacciones que son la diazoación y la copulación, para la determinación de compuestos que contienen núcleos imidazólicos, es por ello que con el método de Bratton-Marsbal los nitroimidazoles, pueden ser detectados con la reducción del grupo nitro a la amina correspondiente. Esta, es una reacción sensible pero es de poco valor cuando se quieren diferenciar entre varios nitroimidazoles ya que todos producen color rojo. La mezcla de nitroimidazoles puede ser separada por cromatografía en papel o en capa fina después de lo cual pueden ser identificados por una serie de reacciones colorimétricas; éste tipo de reacciones dependen de la reducción de los nitroimidazoles al aminoimidazol correspondiente, o bien a la hidrólisis del grupo nitro y diazoación con éste de alguna amina seguida de una copulación con uno u otro de los siguientes reactivos: ácido sulfanílico, p-dimetilaminobenzaldehído o ninhidrina. Una comparación de la velocidad de reacción y de la secuencia del desarrollo

MUESTRA DE SANGRE U ORINA

↓
EXTRAER A pH 9 DESPUES DE ADICIONAR NaCl

↓
ACETATO DE ETILO

↓
EVAPORAR A SEQUEDAD, DISOLVER RESIDUOS EN METANOL

↓
CCF

↓
ELUIR LAS MANCHAS CON 2 ml DE METANOL

↓
METANOL

↓
ALICUOTA EVAPORADA A SEQUEDAD BAJO NITROGENO
DISOLVER RESIDUOS EN NaOH 0.1 N, HIDROLIZAR.

↓
LA CONCENTRACION DE NO₂ SE DETERMINA POR :

↓
METODO COLORIMETRICO DE BRATTON-MARSHALL

del color de los nitroimidazoles conocidos, con estos reactivos, puede llevar a la dentificación tentativa de ciertos substituyentes en el anillo imidazólico, en particular el grupo 2-metilo puede ser caracterizado por el uso de estos 3 reactivos. El análisis del mecanismo de estas reacciones ayuda a caracterizar los grupos substituyentes y a identificar los patrones de sustitución de los nitroimidazoles, (58).

En 1970 Silva (22), utilizó el método descrito por Lau (59), para determinar las concentraciones de metronidazol en muestras biológicas añadiendo un paso de separación por medio de cromatografía en capa fina (CCF), para reafirmar la especificidad de la valoración. A continuación se muestra un diagrama de la secuencia a seguir para efectuar éste análisis.

Comentario: en general se trata de un método poco sensible para usarla con muestras de fluidos biológicos.

⇒ b) Espectrofométrico.

Lau (59), reportó un método de valoración para nitroimidazoles N-1 sustituido, el cual se basa en la hidrólisis alcalina de la molécula del nitroimidazol dando como resultado cantidades estequiométricas del ión nitrito presente en la reacción que a su vez puede ser utilizado para determinar la cantidad de nitroimidazol presente en la muestra por analizar. Para determinar la cantidad de ión nitrito existen varios procedimientos que involucran una diazo-copulación. El método más conveniente debido a su sensibilidad es aquel en que se

lleva a cabo la reacción colorida de Bratton-Marshall: Incluye la diazoación de la sulfamilamida con el ácido nitroso formado a partir del nitroimidazol que se valora, esta sal se trata con un compuesto copulante aromático formando una sustancia colorida que puede ser valorada espectrofotométricamente, ya que la concentración del nitroimidazol después de la hidrólisis alcalina, diazoación y copulación es proporcional a la absorbancia. La velocidad de la hidrólisis y la consiguiente formación del ión nitrito dependen de la configuración estructural del sustituyente en el núcleo imidazólico. Parece ser que las condiciones más adecuadas para la hidrólisis son aquellas en las que se utiliza una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, además de un baño de agua hirviente. El tiempo de calentamiento para realizar una hidrólisis cuantitativa puede encontrarse por medio de una gráfica de % de degradación calculado como ión nitrito formado contra tiempo, aunque se recomienda utilizar un tiempo de 2 horas (59). El método tiene una sensibilidad muy alta debido a que pueden detectarse 0.1 mcg/ml de solución y los parámetros operacionales son rápidos, simples y selectivos.

c) Polarográfico.

El procedimiento analítico más utilizado para la determinación de nitroimidazoles en fluidos biológicos ha sido la técnica polarográfica, la cual es suficientemente específica y sensible, pero complicada debido a la necesidad de instrumentación especial y a la dificultad de reproducción. Los parámetros analíticos para la determinación polarográfica fueron desarrollados por Mc Donald (56) y se aplican directamente al análisis de metronidazol

en sangre. El método descrito por Kane (57) para muestras biológicas depende del análisis polarográfico y detecta el material que contiene los núcleos de nitroimidazoles intactos, pero no es específico ya que no diferencia entre el metronidazol y sus metabolitos. Kane (52), en sus estudios del metabolismo del metronidazol utiliza la valoración polarográfica, reportando que da resultados comparables a los que se obtienen por bioensayo.

Vignolini (60), realizó un estudio polarográfico, mostrando que los compuestos heterocíclicos-nitrados como el metronidazol son fácilmente electroreducibles, llevando a cabo ésta reducción con un electrodo de mercurio a un pH determinado con una solución polarográfica de 10 mcg/ml y usando un electrodo de referencia de calomel, en las siguientes condiciones: sensibilidad 5 mcamperes, tiempo de goteo de 4 segundos y una temperatura de 22-25 grados. La reducción electroquímica se lleva a cabo en dos tiempos cuando menos, en los cuales aparecen dos picos distanciados. A pH 2 se observa mejor el polarograma del metronidazol.

Silva (56), desarrolló un método polarográfico para la cuantificación de metronidazol en sangre y orina, el cual consiste en una reducción electroquímica llevada a cabo en medio alcalino, pasando el nitroimidazol a aminoimidazol, con un límite de sensibilidad de 0.3 mcg/ml de muestra analizada. Este procedimiento consta de un paso previo al análisis polarográfico, que consiste en una separación por medio de cromatografía en capafina.

d) Cromatografía en fase Gas-Líquido.

Durante el transcurso de la última década, se han desarrollado varios métodos analíticos en los que se aplican las bases de la cromatografía para la determinación cuantitativa del metronidazol y sus metabolitos. Estos métodos han sido estudiados por varios investigadores y su trabajo se ha dirigido a encontrar las condiciones más adecuadas para el desarrollo de un método más sensible, ya que en los ensayos rutinarios no es posible determinar concentraciones muy bajas (del orden de 0.01 a - - 0.02 mcg/ml) de metronidazol por medio de los métodos clásicos (polarográfico, colorimétrico, etc.). Es debido a esto que Silva (56), desarrolla un método analítico para determinar los niveles en plasma y orina de nitroimidazoles N-1 sustituidos empleando una extracción selectiva y separando los compuestos de los extractos de eter por medio de cromatografía en capa fina, en sangre y orina como un paso previo al análisis por cromatografía en fase gas-líquido (CGL). Se utiliza un detector de captura de electrones ya que los derivados sililados de los nitroimidazoles son muy sensibles a este tipo de detector, alcanzando un límite de sensibilidad de 0.01 a 10 mcg/ml de muestra y recobrando un 83 % del compuesto que se encontraba en la muestra analizada.

Midha (57), reporta en la literatura un nuevo tipo de CGL para determinar los niveles terapéuticos de metronidazol en plasma, empleando un detector de ionización a la flama lo cual permite eliminar el paso de CCF. Este procedimiento puede ser aplicado en forma rutinaria para cuantificar los niveles de metronidazol en plasma después de la ad

ministración de dosis terapéuticas simples.

En 1974 Wood (54), reportó un método analítico similar al de Midha, pero sugiere un cambio de los disolventes utilizados en el ensayo, debido a la dificultad de obtención comercial de los mismos. Enfatiza además las ventajas que su forma de análisis presenta sobre el primero ya que no es posible detectar los metabolitos del metronidazol con el método propuesto por Midha. Los tiempos de retención de los derivados trimetilados son los siguientes: metronidazol, 4.1 min; ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-acético, 5.1 min; alcohol miristílico 8.1 min. En el siguiente esquema de resumen los pasos a seguir para el análisis por CGL.



e) Microbiológico.

El método micribiológico ha sido utilizado - por diferentes investigadores para determinar los niveles de metronidazol en especímenes biológicos. Los estudios se diferencian por el tipo de microorganismo utilizado y los medios de cultivo empleados en el análisis. Para concentraciones de fármaco de 2 mcg/ml se utiliza *Clostridium perfringers* o *C. capitovale* (22), en concentraciones de 0.25 - - mcg/ml a 2 mcg/ml se debe hacer uso de cultivos al tamente sensitivos de *C. sporogenes*. Los niveles séricos promedio encontrados después de la administración de una dosis simple de 500 y 250 mg de metronidazol son de 1..5 y 6.2 mcg/ml respectivamente con este método (61).

Con la técnica del disco (26), se pueden cuantear muestras de orina, sangre y fluídos biológicos no estériles como saliva y bilis; los cuales - no pueden ser titulados turbidimétricamente. Esta técnica es muy sensible y consiste en diluir las - muestras de sangre y orina en una mezcla de solución reguladora de Britton y alcohol, después de - centrifugar se impregnan los discos de papel con - el sobrenadante y se acomodan en las cajas. El microorganismo es *Clostridium botulinum* y el período de incubación es de 24 horas a una temperatura de 37°. El análisis debe ser llevado a cabo en condiciones anaeróbicas. Se obtiene una precisión de - 7 % permitiendo titular concentraciones del orden de 0.6 mcg/ml de metronidazol.

Se ha reportado en la literatura (32), que el suero humano normal presenta un efecto tricomonici

da que puede interferir en las determinaciones biológicas de los niveles séricos del metronidazol, - ésto puede ser evitado calentando el suero a 56 - grados por 30 minutos.

En el esquema I se resumen los pasos a seguir en los diferentes tipos de análisis.

E S Q U E M A I

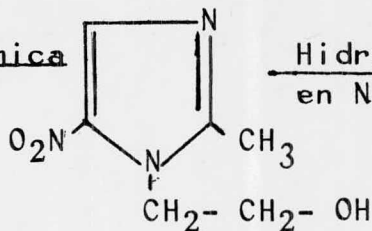
Reducción Electro Química
en NaOH 0.1N

AMINO-IMIDAZOL



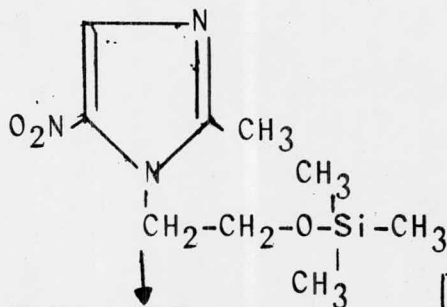
ANALISIS POLAROGRAFICO

Sensibilidad 0.3 mcg/ml



+

Reactivo Silante



ANALISIS CGL

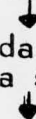
Sensibilidad 1-2 ng

Hidrolizado Na NO₂ + Residuo
en NaOH 0.1N Imidazolico

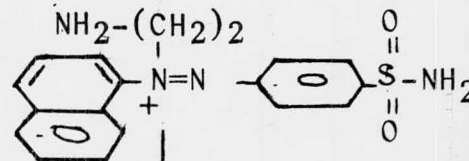
HCl



HNO₂



utilidad para diazo
ras la sulfanilamida



CROMOFORO DE
BRATTON - MARSHALL

$\lambda_{max} = 545$

Sensibilidad 1-2 mcg/ml

C A P I T U L O I I I

I N T E R E S E C O N O M I C O1.- Situación del Medicamento a Partir de su Introducción en México.

A partir de 1967, fecha en que apareció en el mercado el metronidazol, precedido por una serie - de pruebas farmacológicas, subclínicas y clínicas-exhaustivas que demostraron su efectividad en el - tratamiento de enfermedades provocadas por microorganismos patógenos, éste fármaco ha registrado diferentes cambios en el mercado.

Su consumo inicial fué subsanado por importaciones controladas por la SIC a nivel particular o en importaciones directas para el ISSSTE, la SSA y el IMSS.

La situación de su demanda a través del tiempo puede observarse en la tabla VII.

2.- Demanda Nacional Aparente.

En 1976 salieron al mercado 18 toneladas que cubrieron totalmente el consumo nacional del metronidazol las cuales fueron importadas de diversos - países.

3.- Fracción Arancelaria.

29-35-A.018

Tabla VII

Importaciones de Metronidazol

AÑO	VALOR (\$)	Cantidad (Kg)
1968	1,720,431	3,078
1969	2,020,728	6,832
1970	973,033	4,751
1971	1,287,108	6,901
1972	2,105,608	11,135
1973	4,670,194	26,894
1974	4,207,579	19,581
1975	2,664,451	18,000
1976	4,019,859	21,348

4.- Proyección de la Demanda de Metronidazol e Importaciones en los Últimos 10 años.

Esta demanda se ha obtenido a partir de los índices de crecimiento de acuerdo al sistema del Chemical Economic Handbook.

El índice de crecimiento se consideró obteniendo el incremento en la demanda nacional a partir del año de 1968 a 1976 y la proyección de la demanda total del metronidazol fué de + 27 % anual. Si la proyección de crecimiento continúa cada año entonces el consumo en 1982 será de 13 toneladas/año. Sin embargo se debe de considerar al metronidazol como un caso especial en México ya que debemos de recordar que es un fármaco utilizado en el tratamiento de la endemia principal del país: la amibiasis. En la tabla VIII se enlistan los datos encontrados con el sistema antes mencionado.

5.- Fabricantes y Distribuidores en el País y en el Mundo.

Actualmente, en México sólo dos empresas obtienen a partir de intermediarios el metronidazol:

RHODIA MEXICANA, S.A.

José María Rico # 611
México 12, D.F.

SIGNA, S.A.

Calzada Miguel Angel de Quevedo 8-509
México 21, D.F.

Tabla VIII

Proyección de la Demanda Aparente de Metronidazol.

AÑO	CANTIDAD (Kg)	PRECIO PROMEDIO \$/ Kg.
1968	3,078	558
1969	6,832	296
1970	4,771	204
1971	6,971	185
1972	11,135	190
1973	26,884	174
1974	3,152	1,103
1975	20,078	352
1976	21,348	189
1977	3,909	
1978	4,964	
1979	6,304	
1980	8.007	
1981	10,169	
1982	12,914	

En 1976, los países de los que se hicieron - las importaciones de metronidazol fueron los siguientes: Alemania Occidental, Dinamarca, Estados Unidos de Norteamérica, Italia, Polonia y Suiza.

6.- Disponibilidad de Materias Primas.

En México no disponemos de las materias primas necesarias para sintetizar el metronidazol porque no se elaboraran en el país y es necesaria la importación de intermediarios: se importa 2-metil-5-nitroimidazol y su precio en el mercado es de \$ 200/kg. Consideramos que contamos con la tecnología y las materias básicas para realizar la síntesis completa y que no debemos de restringirnos a la preparación del metronidazol a partir del último intermediario necesario para la síntesis.

7.- Situación actual y su tendencia en el mercado.

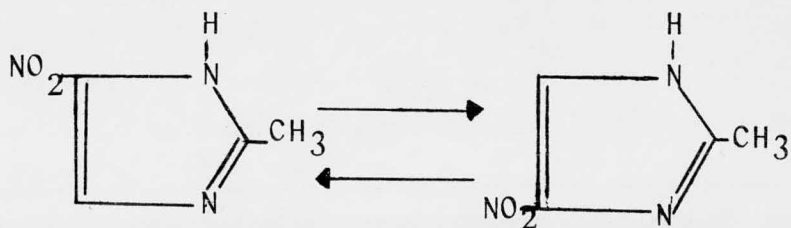
En general la vida media de los medicamentos es de 10 años, por lo que se podría pensar que el metronidazol como tal tendería a desaparecer del mercado. Sin embargo por las ventajas clínicas que presenta sobre estos amebicidas y benzoilmetronidazol y tinidazol, cuenta con un mercado muy fuerte que puede acrecentar su demanda, por ello concluimos que el metronidazol es un caso especial y que su vida media en el mercado será mayor de la normal, - (62-66).

C A P I T U L O I V

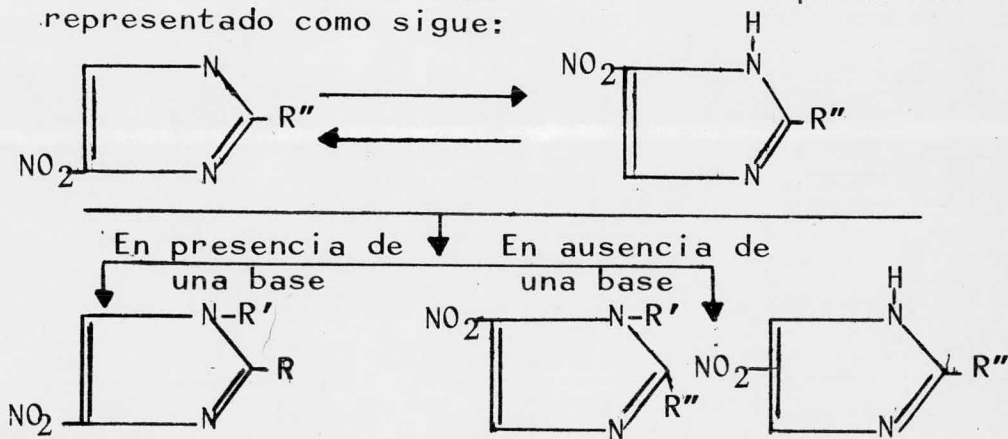
SINTESIS Y METODOS DE ANALISIS1.- Generalidades.

El 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol, (metronidazol) fué sintetizado siguiendo un método en el que inicialmente se utiliza ácido tartárico y ácido dicarboxílico en presencia de ácido nítrico para formar el metil imidazol (67). Farghei y Pyman (68) han mostrado que sólo las posiciones 4- y 5 del anillo imidazólico pueden ser sustituidas por un grupo nitro. Para realizar esta sustitución se prepara el sulfato de metil imidazol por disolución en ácido sulfúrico concentrado. El sulfato es posteriormente tratado a 120° con una mezcla sulfonítrica para nitrar, produciéndose una reacción enérgica al principio del calentamiento, por lo que se recomienda empezar a escala con unos centenares de gramos de metil imidazol, aunque esta incomodidad puede evitarse operando con un sistema continuo de producción, (7).

Se debe de recordar que los imidazoles no sustituidos en el nitrógeno existen en solución bajo dos formas tautoméricas en equilibrio prototrópico. El caso del nitro-4-(5)-imidazol, en particular fué estudiado por Grimson y colaboradores (69), quienes determinaron las condiciones de existencia en solución de las dos formas, las cuales se muestran en el esquema siguiente:



Pyman y colaboradores (70), fueron los primeros en constatar que la reacción del sulfato de metilo sobre el nitro-4(5)-imidazol se consigue según se opere en presencia de una base o no. Cosar (7) menciona haber obtenido resultados similares a los de Pyman en el caso del 2-metil-4(5)-nitroimidazol, de tal forma que la reacción en presencia de una base 2-metil-4(5)-nitroimidazol puede ser representado como sigue:



El método que generalmente se utiliza para introducir en el C₅ el nitrógeno, consiste en calentar sin disolvente el 4(5)-nitroimidazol en presencia de clorhidrina de glicol. La reacción es exotérmica y a gran escala puede ser muy violenta, entonces es preferible operar con un disolvente, introduciendo lentamente el éster en la solución tolúlica hirviente del nitroimidazol, (7).

2.- Método de síntesis de los intermediarios.

a) 2-metil-imidazol.

El ácido tartárico es nitrado para obtener el ácido dinítrico, el cual es convertido en la sal de amonio del ácido dihidro-succínicó; al adicionar amoníaco y ácido acético se produce la sal de amonió del ácido dicarboxi-4(5)imidazol, (65-68%), siendo descarboxilado a 230-70° para producir 2-metil imidazol (95-99 %), (67).

b) Sulfato ácido de 2-metil-imidazol.

Se disuelven 380 g de 2-metil imidazol (4.63-mol) en 926 ml de ácido sulfúrico 10 N (4.63 mol), se hierven a reflujo en un baño de agua corriente, destilando después bajo una presión de 20 a 30 mm-de Hg. El sulfato de 2-metil imidazol se obtiene - bajo la forma de un aceite rojo que cristaliza lentamente, (7).

c) 2-metil-4(5)-nitroimidazol.

Se disuelve el sulfato ácido de 2-metil imidazol en 550 ml de ácido nítrico, sin rebasar los - 40°; se enfría la solución en agua helada y se añaden 160 ml de ácido nítrico, sin pasar de 25°, adicionando 640 ml de ácido sulfúrico, sin pasar de - 18°. La solución sulfonítrica producida se conserva en un baño de hielo, se lleva a reflujo anhidrido para conservar 140° en el aparato de nitración, corriendo la solución sulfonítrica en el matraz - por un período de 2 horas. Desde los primeros pasos en la reacción de nitración empieza la formación de vapores nítricos. Para lograr la nitración

se calienta el líquido recolectado, en baño maría (hirviendo) por una hora. Después de la refrigeración se vierte la mezcla reaccionante sobre 7 Kilogramos de hielo seco y se neutraliza a pH 4 sin rebasar 25°, por la adición de amoníaco concentrado. El 2-metil nitroimidazol precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. Después de la recristalización en agua se obtienen 232 g (39 %) de un producto blanco-cremoso cuyo punto de fusión es de -255°.

d) 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, -
(metronidazol)

Una mezcla de 635 g de 2-metil-4(5)-nitroimidazol y 3.22 Kg de etilen clorhidrina se calienta a reflujo durante 24 hrs. El exceso de clorhidrina se destila bajo una presión de 20 mm de Hg. El residuo se pone en agua, filtrando la parte insoluble, lavándola con agua y secándola, recuperando - así 255 g de 1-(2-hidroxietil)2-metil-5-nitroimidazol, (40 %). Se recristaliza directamente y el precipitado que aparece se lava con agua, recristalizado de etanol y decolorando con carbón animal. Se obtienen 186 g de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol como polvo cristalino amarillo pálido - con un punto de fusión de 160°. Acidificando las - aguas madres alcalinas del producto bruto a pH 2 - con ácido clorhídrico se separan nuevamente 45 g - (7 %) de metil imidazol con lo cual el rendimiento de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-nitroimidazol sobre - el metil-imidazol consumido sube a 40 % (7).

3.- Diferentes Procesos de Obtención a Partir de -2-metil-4(5)-nitroimidazol.

a) Con Oxido de Etileno.

Se disuelven 127 g de 2-metil-5-nitroimidazol en 120 ml de ácido fórmico a temperaturas de 35 a-40°. Se adicionan de 23-25 g de óxido de etileno; la adición requiere de 10 a 20 min. y la mezcla se agita por 30 min. El ácido fórmico se remueve a vacío y el residuo se trata con 40 ml de agua, dejándolo en reposo por una hora. La mezcla se filtra para dar 3 g de 2-metil-5-nitroimidazol, adicionando sosa, la mezcla se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua fría, al secarlo se obtienen 8 g de 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol crudo. La extracción del filtrado con cloroformo o butanol da 3 g de 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol crudo, se recristaliza en una mezcla de metanol, isopropanol y acetato de etilo para dar 8.5 g de 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol con un punto de fusión de 160°, (71).

b) Con Butoxietyl p-Toluen-Sulfonato.

Una mezcla de 38.1 g de 2-metil-4-nitroimidazol y 81 g de butoxietyl p-toluensulfonato, se calienta y se agita por 4 hrs. a 145°, se deja toda la noche en 3 ml de agua alcalinizada con hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo para dar un residuo aceitoso de 1-(2-butoxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol el cual se hierve a reflujo con 225 ml de HCl (20 %) para dar 14 g de 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol, con un punto de fusión de 158-160°, (72).

5.- Derivados.

a) Benzoil Imidazol. (Método de Obtención).

A una suspensión de 171 g de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, 82 g de piridina y 1.65 l de cloroformo, se agregan lentamente una solución de 146 g de cloruro de benzoilo en 160 ml de cloroformo, manteniendo una temperatura de 5°.- Se deja reposar durante 16 hrs. a temperatura ambiente y se lava la solución reaccionante con agua, enseguida con una solución de carbonato de sodio y nuevamente con agua. Se concentra a sequedad bajo presión reducida. La recristalización se hace en acetato de etilo dando lugar a 244 g (89%) de un producto cristalino blanco con un punto de fusión de 71°, (7).

b) Benzoil Imidazol (Valoración).

Disolver cerca de 500 mg, exactamente pesados, en 100 ml de ácido acético glacial y 10 ml de anhídrido acético. Titular con ácido clorhídrico 0.1 N, detectando el punto final potenciométricamente. Cada ml de HCl 0.1 N equivale a 27.62 mg de $C_{13}H_{13}O_4N_3$.

6.- Método de Análisis para Materia Prima y Producto Terminado.

a) Farmacopéicos.

Para valorar el metronidazol, la Farmacopea Británica menciona una titulación no acuosa en ácido acético, con para-naftol benzoína como indicador, (16). Murray (11), aduce que con éste indica-

dor de los cambios observados en el color no son muy agudos y se da lugar además a la formación de precipitados antes del punto final de la valoración. Al utilizar verde de malaquita como indicador en ácido acético, no se obtiene un punto final claro, pero éste el cual puede observarse si se trabaja con anhídrido acético.

El método que se sugiere es el convencional de la Farmacopea de los Estados Unidos (11), que implica una separación de la base orgánica de sustancias inorgánicas. Se utiliza acetona caliente como disolvente debido a que el grado de solubilidad del metronidazol en acetona fría es muy bajo, además de que se ahorra tiempo, ya que no es necesario evaporar la acetona, sino que sólo se agrega anhídrido acético (un volumen igual) y se titula directamente en la mezcla de disolventes. Con el paso de extracción en un embudo de separación se evita el paso de centrifugación.

Los métodos colorimétricos o espectrofotométricos, en los que se lleva al cabo la reducción del grupo nitro a la amina correspondiente seguida de la reacción de diazocoplación y lectura, sirven como base para la prueba de identidad (11).

Método de valoración de metronidazol: Se disuelve 150 mg de metronidazol en 40 ml de acetona, la solución se calienta y se diluye con 40 ml de anhídrido acético. Después de enfriar la solución se adicionan 2 gotas de verde de malaquita y se titula con ácido perclórico 0.1 N, en ácido acético, hasta obtener una coloración final amarillo-verdosa. Se hace un blanco con las correcciones ne-

cesarias. Cada ml de ácido perclórico 0.1 N equivale a 17.12 mg de $C_6H_9N_3O_3$. El indicador verde de malaquita se prepara disolviendo 1 g de oxalato de verde de malaquita en 100 ml de ácido acético glacial, (11, 17).

b) Por Cromatografía en Papel y en Capa Fina.

La cromatografía en papel (58), consiste en una cromatografía descendente en la que se utiliza papel Wathman # 1. Los valores de Rf dependen del sistema de disolventes utilizado. El método se desarrolla poniendo las tiras de papel con las muestras en el disolvente seleccionado por un período de 18 horas. Las tiras se secan con aire y se examinan a luz U.V. para observar las bandas de absorción que indican la presencia del grupo nitro. Se rocían las tiras con una solución 1.5 % de tricloruro de titanio en ácido acético al 10 %, para reducir el grupo nitro, seguido de la aplicación del reactivo cromatográfico. La secuencia del color de sarrollado se observa en las tiras secas.

En el método por cromatografía en capa fina, las placas se preparan con avicel. La cromatografía se lleva a cabo a temperatura ambiente con una técnica ascendente y en un tiempo de 3 a 5 horas. Se sigue la misma secuencia que en la cromatografía en papel, encontrándose los siguientes valores de Rf para el metronidazol, dependiendo del sistema de disolventes utilizado:

Cromatografía en papel			Cromatografía en capa		
A	B	C	A	D	E
Rf. 0.80	0.85	0.80	0.84	0.82	0.84

en donde los disolventes utilizados son:

- A) butanol saturado con agua
- B) n-propanol-amoniaco (70:30)
- C) butanol-ácido acético-agua (120:30:50)
- D) butanol-ácido fórmico-agua (154:20:26)
- E) isopropanol-amoniaco-agua (160:8:32)

Los reactivos cromatográficos usados y el color desarrollado después de la reducción con tri--cloruro de titanio se mencionan a continuación: - Reactivo de Erlich, color rosa; Reactivo de Pauly, color arena; Ninhidrina, color verde.

c) Instrumentales

El espectro de absorción en infra-rojo en una dispersión de bromuro de potasio, muestra una absorbancia máxima similar a la que presenta el patrón de referencia U.S.P. del metronidazol. OH a 3200 cm^{-1} ; 1070 cm^{-1} para el radical metilo; sustituciones en el anillo entre 800 y 1200 cm^{-1} ; anillo con sustitución en la posición 5 se observa a 1120 cm^{-1} .

El espectro de absorción ultravioleta de una solución 1:50,000 de metronidazol disuelto en ácido sulfúrico y metanol (1:350), exhibe un máximo a 277 nm y un mínimo a 240 nm con una $E_{\text{max}}^{1\%}$ de 370.

La absorción en el visible se observa de 230- a 350 nm en una celda de 2 cm con una solución - - 0.001 % p/v en ácido clorhídrico 0.1 N. Se observa una absorbancia máxima a 277 nm, cuya extinción es de 0.76, (17, 29, 61).

En el capítulo I se mencionan los métodos físicoquímicos que son específicos para fluidos biológicos.

CAPITULO V

DISCUSION

En la actualidad uno de los fármacos más utilizados en la terapia amibiana y tricomonicida es el metronidazol; en los trabajos referidos en ésta monografía puede observarse que el metronidazol - presenta una efectividad del 80 al 95 % de los casos tratados, aunque en algunas ocasiones es necesario recurrir a tratamientos sucesivos con el mismo fármaco para alcanzar la efectividad que se menciona. Es notorio observar que los efectos tóxicos del metronidazol pasan casi desapercibidos ya que la mayoría de los autores no los mencionan. En el capítulo II se ha hecho hincapié en todos los efectos secundarios que presenta el metronidazol y se deja a la consideración del lector el discernir sobre si el metronidazol puede considerarse como un fármaco poco tóxico. Deben resaltarse en especial los efectos de náuseas y vómito que hacen intolerable al fármaco, motivo por el cual en muchos casos es necesario suspender el tratamiento y los efectos leucopénicos y de moniliasis que son causados por la administración del metronidazol aunados al hecho de que el mecanismo de acción propuesto hace suponer una actividad citotóxica potencial. En las tablas I y II pueden observarse los porcentajes - tan altos de efectos secundarios producidos, los - cuales son más marcados en las mujeres embarazadas y en la tabla III se observa como son ignorados estos efectos, ya que no se reportan. En la tabla - III se puede ver que el número de pacientes que necesitan de tratamientos consecutivos es menor en - amibiasis que en el caso de tricomonas vaginales,-

aunque parece ser que el metronidazol es más efectivo en el tratamiento de abscesos hepáticos, estos, que su efecto sistémico es más marcado que el de contacto.

[El metronidazol de acuerdo con las investigaciones realizadas exhibe un perfil de absorción variable.] Se aduce que las fallas que presenta son debidas a una absorción inadecuada del fármaco o a probables reinfestaciones de los pacientes. [El metronidazol es un fármaco que gracias al tamaño de su molécula y a que se une a proteínas en un porcentaje muy bajo puede distribuirse fácilmente en el organismo.] Los resultados reportados por diferentes autores en cuanto a la unión a proteínas discrepan, ya que unos mencionan que ésta unión no alcanza siquiera el 1 % mientras que otros mencionan el 20%. De forma similar en el caso de los metabolitos del metronidazol algunos mencionan que el metabolito principal es aquel en el que se lleva al cabo la oxidación del grupo 2-metilo mientras que para otros el metabolito principal es el derivado de la oxidación total de la cadena alquíl hidroxilada lateral, dando como resultado un ácido. Tal parece que dependiendo del tipo de fluido biológico analizado se encuentran resultados diferentes ya que los metabolitos encontrados en fluido vaginal, en plasma o en orina son diferentes y se encuentran en proporciones diversas.]

El perfil de excreción del metronidazol es variable y va desde un 81 % hasta un 60 % dependiendo del paciente y del método analítico que se utilice para valorar las muestras ya que en algunos casos el método detecta tanto a los metabolitos co

mo al metronidazol inalterado presente en las - - muestras. Cuando se comparan los datos de excre- - ción obtenidos por los métodos polarográfico y microbiológico se encuentra que en el último caso - los resultados son menores que en el primero ya - que con el análisis polarográfico se detecta toda aquella materia en la que esté presente el grupo - nitro. Por otro lado podría pensarse que en el caso del análisis microbiológico los resultados son más bajos debido a que ciertos metabolitos son - - inactivos.

Como se muestra en este trabajo existen ya mé todos adecuados para valorar el metronidazol tanto en fluidos biológicos como en materia prima y producto terminado. El método a utilizar depende de - los medios con que se cuente y de las necesidades particulares que se tengan. Es necesario en todos los tipos de análisis realizar un paso previo para separar los metabolitos del metronidazol y poder - llevar a cabo una cuantificación confiable, ya - que en general los diferentes autores que han realizado investigaciones sobre el metabolismo del me tronidazol no se han puesto de acuerdo en si los - metabolitos son inactivos o no.

De los métodos analíticos que se mencionan po siblemente los que tienen mayor interés son los mé todos cromatográficos, particularmente el de croma tografía de gases tanto para el análisis de mate- - ria prima y producto terminado, como para el análi sis en fluidos biológicos. En el futuro es de espe rarse que se desarrollen métodos igualmente idó - neos utilizando la cromatografía de líquidos de al ta presión.

En cuanto al factor económico dadas las condi -
ciones actuales del país, se considera la conve- -
niencia de fabricar éste fármaco en México ya que
en 1976 se importaron 21 ton y en los últimos 11 -
años 104 ton., con la consiguiente fuga de divi- -
sas, se piensa que la infraestructura científica y
técnica del país permitiría fabricarlo en México -
totalmente y no sólo a partir de productos interme-
dios avanzados de síntesis.

Para realizar la síntesis total del metronida-
zol es necesario formar inicialmente el anillo imi-
dazólico. La nitración posterior se lleva al cabo-
en presencia de una base ya que de lo contrario se
obtiene una mezcla de 4(5)-nitroimidazol. El méto-
do más idóneo para introducir la cadena lateral en
el anillo imidazólico parece ser que es aquel en -
que se utiliza la etilen clorhidrina, debido al -
rendimiento que se obtiene, aunque requiere de un
calentamiento de 24 horas en comparación con el mé-
todo en que se utiliza ácido fórmico y óxido de c-
etileno en el que el tiempo de calentamiento es mí-
nimo pero el rendimiento es menor.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

En la presente revisión bibliográfica se consideran los aspectos analíticos, biofarmacéuticos, clínico-farmacológicos, de mercado y síntesis del metronidazol, de ellos se desprenden las siguientes conclusiones:

a) El método analítico que se considera más aceptable para la valoración del metronidazol en fluidos orgánicos es aquel en que se utiliza la cromatografía en fase gas-líquido.

b) Se hace patente la necesidad de realizar estudios sobre la biofarmacia del metronidazol ya que éstos aspectos no están completamente definidos.

[c) Debido a la mutagenicidad que presenta tanto el metronidazol como sus metabolitos, es necesario considerar su uso en los tratamientos clínicos, además de que debe ser seriamente reconsiderada su toxicidad.]

d) Sería recomendable, si es que este fármaco permanece en el mercado, que se fabricara en México no sólo a partir de los intermediarios que se importan sino desde las materias primas básicas.

C A P I T U L O V I I

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

- 1.- Landa, L., A., Perches 1971. El tratamiento - del absceso hepático amibiano con metronidazol. Arch. Inv. Med. Supl. 1, 421-26.
- 2.- Pardo, G.A., 1971. Frecuencia de la rectocolitis amibiana aguda en diversas unidades del - IMSS en el D.F. y Valle de México. Arch. Inv. Med. supl. 1, 335-36.
- 3.- Becerra, E.J., 1971. Frecuencia de la rectocolitis amibiana aguda en clientela privada en - la Cd. de México. Arch. Inv. Med. Supl. 1, - 337-8.
- 4.- Jinich, H.F., Schnaas 1971. Frecuencia del abceso hepático amibiano en clientela particu-- lar. Arch. Inv. Med. Supl. 1, 33-34.
- 5.- Gutierrez, T.G., 1971. Aspectos clínicos de - la amibiàsis invasora en niños. Arch. Inv. - Med. Supl. 1, 349-54.
- 6.- Gutierrez, T.G., 1971. Aspectos clínicos de - la amibiàsis invasora en niños. Arch. Inv. - Med. Supl. 1, 355-60.
- 7.- Cosar, C. 1966. Nitroimidazoles - Preparation et activité chimicothérapeutique. Arzneimi- - ttel-Forsch, 16 (1), 23-9.

- 8.- Durel, P.J., Couture, 1960. Flagyl (metronidazole). Brit. J. Vener. Dis. 36:154.
- 9.- Nicol, C.S., J. Barrow. 1960. Flagyl (8823 RP)- in the treatment of trichomoniasis. Brit. J.- Vener. Dis. 6:152.
- 10.- Landa, L., A. Perches 1971. El tratamiento del absceso hepático amibiano agudo con metronidazol. Arch. Inv. Med. Supl. 1, 421-26.
- 11.- Murray, M., F. Biacan, 1969. Analysis of metronidazole. J. Phar. Scien., 58:11.
- 12.- The United States Dispensatory. 27 ed., 753-4.
- 13.- Modern Drug Encyclopedia, 1973. Metronidazole. 495-96.
- 14.- The Merck Index. Metronidazol. 8va. ed., 695.
- 15.- New and no Official Drug, 1964. Metronidazole. 160-61.
- 16.- British Pharm., 1973. Metronidazole.
- 17.- United States Pharm., XIX. Metronidazol. 327.
- 18.- Willcon, R., 1960. A imidazole derivative - - (Flagyl) efectiva orally in vaginal trichomoniasis. Brit. Vener. Dis. 36:175.
- 19.- Editorial, 1960. The control of human trichomoniasis. Brit. J. Vener. Dis. 36:145.

- 20.- Scot, G.M., P.O. Kane 1961. Further observations on metronidazole (Flagyl). Brit. J. Vener. Dis. 37:278.
- 21.- Taylor, J.A., J.H. Migliardi, 1970. Tinidazole and metronidazole Pharmacokinetics in man-mouse. Antimi. Ag. Chem., 267-70.
- 22.- Ralph, E.D., J. Clarke, 1974. Pharmacokinetic of metronidazole as determined by bioassay. Antimi. Ag. Chem., 6:6, 691.
- 23.- Powell, S.J., 1972. Some new nitroimidazole derivatives clinical trials an amebic liver abscess. Am. J. Trop. Med. Hyg. 21:518.
- 24.- La nouvelle Presse Med., 1974. Metronidazole et amibiase 3:1240.
- 25.- Andre, L.J., A. Pieri, 1968. Le metronidazole, amoebicide de contact dans le traitement de l'amibiase. Med. Trop. 28, 365.
- 26.- Videau, D., 1972. Methode biologique de dosage du metronidazole et du dimetridazole sur germe anaerobie. Path. Biol., 20:625.
- 27.- Griffin, F.M., 1973. Failure of metronidazole to cure hepatic amebic abscess. New Eng. J. Med., 288:1397.
- 28.- Ings, R., 1973. The mode of action of metronidazole in *Trichomonas vaginalis* and other micro-organisms. J. Pharm., 23, 1421.

- 29.- Stambaugh, J.E., L.G. Feo, 1967. Isolation - and identification of the major urinary metabolite of metronidazole. *Life Sciences*, 6, - - 1811-19.
- 30.- Manthei, R.W., L.J. Feo, 1969. Identificación de los metabolitos del metronidazol en vagina humana. *Wiadomosci Parazytologiczne T. XV.* - nr., 3-6.
- 31.- Fluker, J.L., 1969. Two unusual cases. *Brit.- J. Vener. Dis.*, 36, 280.
- 32.- Forsgren, A., 1972. Influence of normal human serum on the determination of trichomonocidal drug concentrations. *Brit. J. Vener. Dis.*, - 48, 205.
- 33.- Penick, S.B., N, Russell, 1969. Metronidazole in the treatment of alcoholism. *Amer. J. Psychiat.*, 125:8.
- 34.- Rosenkranz, H., 1976. Mutagenicity of metronidazole: Structure -activity relationships. - *Mutation Research*, 38, 203.
- 35.- Legator, M.S., T.H. Connor, 1975. Detection of mutagenic activity of metronidazole and niridazole in body fluids of human and mice. - *Science*, 188, 1118.
- 36.- Lysloff, G.O., 1972. Anti-Addictive Chemotherapy- Metronidazole and alcohol aversion. *Br. H. Addict.* 67, 239.

- 37.- Nakamura, S., 1955. Structure of azomycin, A new antibiotic. Pharm. Bull., 3:379-383.
- 28.- Stambaugh, J.E., L.G. Leo, 1968. The isolation and identification of the urinary oxidative metabolites of metronidazole in man. The J. Pharm. Experimen. Therap. 161:2, 373-281.
- 39.- Ings, R.M., G. Law, 1966. The metabolism of metronidazole Biochem. Pharm., 15:515.
- 40.- Goodman, L.S., A. Gilman, 1962. Bases farmacológicas de la terapéutica. Segunda ed., 1366.
- 41.- Becerra, E.J., 1971. Frecuencia de la rectocolitis amibiana aguda en clientela particular en la Cd. de México. Arch. Inv. Med., 337.
- 42.- Gonzalez, M.F., R.A. Lee, 1971. Influencia del sexo y la edad en la amibiasis invasora del hígado. Arch. Inv. Med., 395.
- 43.- Lombardo, L., B. Flores, 1971. Amibiasis invasora cerebral. Arch. Inv. Med., 361.
- 44.- García, S.M., A.R. Silva, 1971. Amibiasis de organos genitales en ambos sexos. Arch. Inv. Med. 367.
- 45.- Gutierrez, T.J., 1971. Aspectos clínicos de la amibiasis invasora en niños, II, Arch. - - Inv. Med., 355-60.
- 46.- Gutierrez, I.J. Aspectos clínicos de la amibiasis invasora en niños, II. Arch. Inv. Med.,

349-54.

- 47.- Foster, J.L., P.J. Conroy, 1976. Metronidazole: Characterization as a cytotoxic drug specific for hypoxic tumor cells J. Cancer, 33, - 485.
- 48.- Jinich, H., 1971. Frecuencia del absceso hepático amibiano en clientela particular. Arch.- Inv. Med., 333.
- 49.- Taylor, J., 1964. Metronidazole, a new agent for combined somatic and psychic therapy of - alcoholism. Bull. Los Angeles Soc., 29, 158-- 162.
- 50.- Foster, J.L., 1973. Radiosensitization of anoxic cells by metronidazole.
- 51.- Stone, R., 1974. Tumor and normal tissue response to metronidazole and irradiation in mice, Radiology, 133:441.
- 52.- Kane, P.O., 1961. Absorption and excretion of metronidazole Part 1. Serum concentration and urinary excretion. Brit. J. vener. Dis., 37:- 273.
- 53.- Kane, P.O., 1961. Absorption and excretion of metronidazole. Part II. Brit. J. Vener. Dis., 37:276.
- 54.- Wood, N.F., 1974. GLC análisis of metronidazole in human plasma. J. Pharm. Science, 64:6, 1048.

- 55.- Pieri, F., 1969. Etude du metabolisme du metronidazole chez l'homme. *Med. Trop.*, 29:483.
- 56.- Silva, J.A., 1970. Absortimetric, Polarographic, and GLC Assay for the determination de- N- sustitud nitroimidazoles in blood and urine. *J. Pharm. Sciens.*, 59:2, 201.
- 57.- Midha, K.K., 1973. Determination of the therapeutic levels of metronidazole in plasma by - GLC. *Chrom.*, 1976.
- 58.- Stambaugh, J.E., 1967. The characterization of sustituted nitroimidazoles on paper and thin-layer chromatography by colorimetric reactions. *J. Chrom.*, 31, 128.
- 59.- Lau, C., 1969. Colorimetric determination of- some N-1 sustituted nitroimidazoles. *J. Pharm. Sciens.*, 58:1, 55.
- 60.- Vignolini, L., 1963. Etude polarographique de quelques composés hetérocycliques nitrés. - *Chim. Analyt.*, 45:9.
- 61.- Speck, W.T., 1976. Metronidazole, biossay. - *Soc. Microb.*, 8:260.
- 62.- Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial, Subdirección de la Industria Química. Índice de tarifas de importación. Fracciones arancelarias.
- 63.- Secretaría del Patrimonio y Fomento Industrial. Subdirección de la Industria Química.

Anuario de importaciones.

- 64.- Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. Subdirección de la Industria Química.- Anuario de la ANIQ.
- 65.- Secretaría de Comercio. IMCE. Dirección de Estadística. Importaciones de 1975-1976.
- 66.- Chemical Economical Handbook. Stanford Research Institute Introduction -Index- Growth - factors 1976.
- 67.- Pershia, G.N., Synthesis and trichomonocidal action of metronidazole and its 4-isomers. - Med. Prom. SSSR 18 (10), 12-16.
- 68.- Farger, R. F.L. Pyman, 1919. J. Chem. Soc., 115, 219.
- 69.- Grimson, A. J.L. Ridd, J. Chem. Soc., 1352 (1960).
- 70.- Pyman, F.L., C.E. Hazeldine, 1924. J. Chem. Soc., 125:1431.
- 71.- Hans, S., 1965. 5-nitroimidazoles, mayo 25, 1965. appl. Nov. 3, 1964, 3 p.p.
- 72.- Sociedad Española de Especialidades Farmacéuticas. 1969. appl. oct. 19, 1964; 5 p.p.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79