



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**ANALISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL.  
DESARROLLO DE UNA PRACTICA COMO PROPUESTA  
PARA EL LABORATORIO DE ANALISIS DE MEDICAMENTOS.  
(CLAVE 1846)**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**P R E S E N T A**  
**DIANA IRENE MENDEZ BAUTISTA**



**MEXICO, D. F.**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA**

**2004**



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**JURADO ASIGNADO:**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>Prof.</b>	<b>ISAURA LUISA CARRERA GARCÍA</b>
<b>VOCAL</b>	<b>Prof.</b>	<b>MARÍA TERESA BUENTELLO RODRÍGUEZ</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Prof.</b>	<b>HONORIA FUENTES SIXTOS</b>
<b>1er. SUPLENTE</b>	<b>Prof.</b>	<b>NATIVIDAD GARCÍA ESCAMILLA</b>
<b>2do. SUPLENTE</b>	<b>Prof.</b>	<b>ANEL VERÓNICA GARDUÑO GARCÍA</b>

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

**Laboratorio I-E, Edificio A, Facultad de Química, UNAM.**

  
\_\_\_\_\_  
**ISAURA LUISA CARRERA GARCÍA**  
**ASESOR DEL TEMA**

  
\_\_\_\_\_  
**DIANA IRENE MÉNDEZ BAUTISTA**

**SUSTENTANTE**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Diana Irene  
Méndez Bautista  
FECHA: 24 Junio 2004  
FIRMA: 

## DEDICATORIAS

*A mi madre:*

*Te admiro por ser tan valiente. Doy gracias a Dios porque tuve la fortuna de ser tu hija y aprender de ti; este sueño que ya es una realidad es tuyo también. Porque no hay palabras para expresar lo que has hecho por mí, este trabajo está dedicado especialmente para ti.*

*A mi padre:*

*Porque aunque estés lejos, siempre estamos unidos.*

*A Omar:*

*Aunque nuestras vidas han dado vueltas, nos encontramos. Los sueños se vuelven realidad y éste es solamente el comienzo de uno de ellos. Porque me brindaste tu apoyo incondicional y me diste fuerzas para seguir; por tu amor y paciencia, gracias.*

*Profa. Isaura Carrera:*

*Por su apoyo y enseñanza invaluable. Porque no sólo me transmitió el amor a la docencia, me enseñó gran parte de lo que puedo ser como profesional, mil gracias.*

*Annie y familia:*

*Amiga, porque nuestra amistad fue más allá de tareas, exámenes y reacciones. Tu familia me brindó su confianza, y eso no tiene precio. Dicen que todo principio tiene un final; pero, nuestra amistad no tendrá final.*

*Alé, Azu, Blanca, Nancy y Jaz:*

*Siempre juntas, en las buenas y en las malas.*

*Edgar:*

*Porque al ser tan diferentes, somos semejantes.*

*Gaby:*

*Porque los últimos serán los primeros.*

*Gracias a Dios, por que me permitiste llegar hasta aquí.*

---

ÍNDICE	Página
<b>Objetivos</b>	2
<b>I. Introducción</b>	4
<b>II. Generalidades</b>	
II.1. Información general sobre formas de dosificación	8
II.2 Información general sobre tabletas	
II.2.1. Definición	10
II.2.2. Ventajas	10
II.2.3. Desventajas	11
II.2.4. Tipo de tabletas	11
II.2.5. Operaciones en la elaboración de tabletas	12
II.2.6. Control de calidad en las tabletas	14
II.3. Monografía del Metronidazol	
II.3.1. Nombre químico	16
II.3.2. Nombre genérico	17
II.3.3. Nombre comercial	17
II.3.4. Fórmula condensada	17
II.3.5. Fórmula desarrollada	17
II.3.6. Masa molecular	17
II.3.7. Descripción	18
II.3.8. Solubilidad	18
II.3.9. Intervalo de fusión	18
II.3.10. Pruebas de identificación	18
II.4. Información médica	
II.4.1. Indicaciones terapéuticas	19
II.4.2. Farmacocinética y farmacodinamia en humanos	19
II.4.3. Mecanismo de acción	20
II.4.4. Contraindicaciones	20
II.4.5. Precauciones	20
II.4.6. Reacciones secundarias o adversas	21
II.4.7. Interacciones medicamentosas y de otro género	21
II.4.8. Precauciones y relación con efectos carcinogénicos, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad	22

---

---

II.4.9. Dosis	22
II.4.10 Sobredosificación	23
II.4.11 Presentaciones comerciales	23
<b>III. Planeación y justificación.</b>	
III.1. Identidad	25
III.2. Disolución	29
III.3. Valoración	33
III.4. Uniformidad de dosis	39
III.4.1. Uniformidad de contenido	42
III.4.2. Método especial	45
III.4.3. Variación de masa	46
<b>IV. Parte experimental</b>	
IV.1. Reactivos y equipo	49
IV.2. Identidad	49
IV.3. Disolución	51
IV.4. Valoración	53
IV.5. Uniformidad de dosis	
IV.5.1. Uniformidad de contenido	55
IV.5.2. Método especial	56
IV.5.3. Variación de masa	57
IV.6 Esquemas de trabajo	58
<b>V. Resultados y discusión</b>	
V.1. Identidad	77
V.2. Disolución	78
V.3. Valoración	79
V.4. Uniformidad de dosis	
V.4.1. Uniformidad de contenido	83
V.4.2. Método especial	84
V.4.3. Variación de masa	86
<b>VI. Conclusiones</b>	89
<b>VII. Bibliografía</b>	91
<b>VIII. Anexos</b>	95
<b>IX. Apéndice</b>	105

---

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- ▲ Desarrollar una práctica para el laboratorio de la asignatura “Análisis de Medicamentos” (Clave 1846), que cumpla con las exigencias académicas del curso y a la vez sea factible su realización de acuerdo con la infraestructura de los laboratorios del área.

### OBJETIVOS PARTICULARES

- ▲ Revisar el programa de prácticas vigente.
  - ▲ Seleccionar la forma farmacéutica, y el principio activo para el desarrollo de la práctica, usando como criterios de selección:
    - ✓ Forma Farmacéutica: Que sea de las comúnmente utilizadas.
    - ✓ Principio Activo: Relacionado con las enfermedades más comunes de la población mexicana.
    - ✓ Bajo las premisas anteriores, que exista un método de análisis publicado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
  - ▲ Modificar, si es posible las cantidades de reactivos para disminuir el costo de la práctica., considerando los tres puntos críticos dentro del análisis de medicamentos que son:
    - 1º. Confiabilidad en los resultados.
    - 2º. Uso racional de reactivos.
    - 3º. Generación mínima de residuos.
  - ▲ Diseñar las estrategias, que permitan al alumno obtener los resultados de aprendizaje esperados.
-

# I. INTRODUCCIÓN

## I INTRODUCCIÓN

En este trabajo se desarrolla una práctica como propuesta para el laboratorio de Análisis de Medicamentos, para ello se tomó en cuenta la información farmacopéica disponible, la infraestructura de los laboratorios donde se imparte la materia (Lab. 1-E y Lab. 1-F) y las exigencias generales incluidas en las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL's). Lo anterior permitirá al alumno manejar información relacionada con los procedimientos y métodos que se utilizan en la industria para el análisis de medicamentos; así como brindará la oportunidad de tener una visión real del campo de trabajo, ya que se le presenta un problema real que debe ser capaz de solucionar.

La asignatura se imparte a estudiantes del octavo semestre de la carrera de Q.F.B.; en el plan de estudios actual, tiene un valor curricular de 12 créditos (3 horas de teoría y 6 horas de laboratorio). Uno de los objetivos de la materia es familiarizar al alumno con el uso adecuado e interpretación correcta de la información oficial relacionada con el control de calidad de los medicamentos, por lo anterior, es fundamental el manejo adecuado de las diferentes farmacopeas.

Los laboratorios donde se imparte la materia, cuentan con la infraestructura básica para desarrollar trabajo analítico, pero es necesario reconocer que en ocasiones el material es inadecuado y/o insuficiente, por lo que se dificulta el desarrollo de la práctica, y por ende, en algunas ocasiones es difícil llegar a resultados concluyentes. Cuando el estudiante tiene una relación directa que involucra el análisis de medicamentos, en sus diferentes formas farmacéuticas (cápsulas, tabletas, inyectables, etc.), generalmente se le presentan una serie de dificultades, como lo es la elección adecuada del material de vidrio, el tipo de cuidados que debe tener con la forma farmacéutica, el manejo de las muestras, etc.; el conocimiento y aplicación de las BPL's permitirá disminuir de forma considerable estas limitaciones.

Se eligió trabajar con Tabletas, ya que es una forma farmacéutica muy utilizada en México y en el mundo, que presenta grandes ventajas como: posología inequívoca, versátil y razonablemente exacta para su administración, así como un carácter compacto y tamaño reducido entre otras. En el caso del principio activo, el

Metronidazol, además de ser un fármaco de gran importancia clínica en países en vías de desarrollo, puede presentar problemas toxicológicos.

Las aportaciones de este trabajo son las siguientes:

1. Que el estudiante al utilizar un método confiable, adquiera seguridad al realizar el trabajo analítico y evalúe personalmente su desempeño en actividades experimentales.
2. Que el alumno, al contar con el material, equipo e instrumentos adecuados, minimice la cantidad de errores. De esta manera se contribuye a enriquecer la formación analítica del estudiante.
3. Que el costo de la práctica sea razonable para la Institución, además de disminuir la cantidad de residuos que se generen.
4. Que el estudiante tenga la oportunidad de tomar decisiones y aplicar criterios que se han desarrollado a lo largo de su formación.

Se diseñó la siguiente mecánica de trabajo:

- Evaluar los diferentes métodos reportados para el análisis farmacopéico completo de la forma farmacéutica, haciendo una revisión detallada de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) y la Farmacopea Británica (BP, por sus siglas en inglés).
- Establecer, de acuerdo a las BPL's e infraestructura de los laboratorios del área de Farmacia, el material adecuado para el trabajo experimental.
- Aplicar, modificar, adaptar y comparar (estadísticamente) la metodología analítica que aparece en FEUM, USP y BP.

- Proponer aquella que mejor se adapte al laboratorio y que cumpla con las exigencias académicas de la asignatura.

Se proporciona la monografía completa para el análisis de la forma farmacéutica. Las determinaciones incluidas son las que refiere la FEUM, sin embargo se proponen algunas modificaciones en la metodología analítica con objeto de cumplir con los objetivos señalados.

Cabe destacar, que todas las pruebas que se realizan, se harán empleando los reactivos y disposiciones mencionadas en el capítulo de Métodos Generales de Análisis que se encuentran en cada una de las Farmacopeas, ya que el objetivo es verificar la calidad de los productos cumpliendo con los requisitos oficiales.

## II. GENERALIDADES

## II. GENERALIDADES

### II.1. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE FORMAS FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN<sup>1,2,3,4</sup>:

Los fármacos raramente son administrados solos, es decir, que dentro de su formulación no se encuentren combinados con excipientes, los cuales tienen una amplia variedad de funciones. Dentro de un uso selectivo de estos excipientes, se pueden obtener varias preparaciones farmacéuticas, ya que estos solubilizan, suspenden, espesan, diluyen, emulsifican, estabilizan, preservan, dan color e incluso sabor a las formas de dosificación, por lo que cada tipo, es única en sus características físicas y farmacéuticas.

La creación de las formas farmacéuticas ha sido por las siguientes razones:

1. Protección del fármaco del oxígeno atmosférico y la humedad.
2. Protección del fármaco de la influencia destructiva de los ácidos gástricos después de su administración.
3. Ocultar el olor ó sabor amargo, salado o desagradable de un fármaco.
4. Obtener preparaciones líquidas de sustancias que son insolubles o inestables en el vehículo escogido.
5. Alargar la acción terapéutica de un fármaco a través de mecanismos de liberación controlada.
6. Optimizar la acción terapéutica de fármacos de administración tópica.
7. Administrar fármacos directamente en el torrente sanguíneo o dentro de tejidos corporales.
8. Optimizar la acción terapéutica de fármacos a través de la terapia de inhalación.
9. Administrar fármacos por orificios corporales (vía rectal o vaginal).

La mayoría de los fármacos son administrados en miligramos, estas cantidades son muy pequeñas para ser pesadas en cualquier balanza, además de incómodas para el paciente. Cuando la dosis de un fármaco es muy pequeña, las formas farmacéuticas de dosificación sólidas, como las tabletas y cápsulas, deben ser

---

preparadas con diluyentes que incrementan el tamaño de la forma farmacéutica de dosificación unitaria.

Las consideraciones terapéuticas en el diseño de una forma de dosificación son:

- ***La naturaleza de la enfermedad:*** Es importante saber si el tratamiento de la enfermedad es sistémico o local, si la enfermedad debe ser tratada con prontitud (emergencia), y se encuentre comprometida la vida del paciente, etc.
- ***Fármaco:*** Se debe tener en cuenta las características físicas y químicas del fármaco.
- ***Edad del paciente:*** La edad del paciente influye de manera considerable en la forma farmacéutica, para niños menores de 5 años las formas farmacéuticas líquidas son preferidas sobre las sólidas. Estos líquidos son generalmente jarabes o suspensiones con un sabor agradable. Durante la niñez y la adolescencia, hay rechazo a las formas de dosificación sólidas como las tabletas, por esta razón se han creado las tabletas masticables y las cápsulas, que tienen una mejor aceptación. Los adultos prefieren las presentaciones sólidas, porque son de fácil transporte.
- ***Vía de administración:*** Cada fármaco tiene sus propias características de absorción, dependiendo de la vía de administración. La absorción de un fármaco es el factor más importante para la selección de la vía de administración. Las vías de administración más comunes son: Dérmica, Inhalación, Intradérmica, Intramuscular, Intravenosa, Nasal, Oftálmica, Oral, Ótica, Rectal, Sublingual y Vaginal.
- ***Efecto Biofarmacéutico:*** Se debe saber cual es la farmacocinética del fármaco, es decir su Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (sistema LADME) del fármaco.

Por último, las formas farmacéuticas de dosificación preparadas, deben ser evaluadas en la última parte del estudio clínico antes de ser usadas.

## **II.2. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE TABLETAS:**

### **II.2.1. DEFINICIÓN<sup>5</sup>:**

Las tabletas son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o por moldeo.

### **II.2.2. VENTAJAS<sup>2,5</sup>:**

Las ventajas de esta forma posológica para administrar fármacos que son activos por vía oral, son las siguientes:

- ▲ *Posología*: La posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. Con fundamento en una formulación adecuada, con auxilio de la maquinaria moderna y el control de calidad correspondiente, cada tableta contiene la cantidad de principio(s) activo(s) que se declara en el marbete.
- ▲ *Características organolépticas*: Es posible enmascarar el olor ó sabor, ó atenuar ó anular el color de diversos fármacos, drogas vegetales y adyuvantes que poseen caracteres peculiares y a veces desagradables para los sentidos.
- ▲ *Administración*: Su formato, carácter compacto y tamaño reducido, las hacen de fácil administración. Son aceptados por el paciente con facilidad incluyendo niños y ancianos. A diferencia de las formas líquidas, no requieren medidas, siendo su volumen reducido. Permite cómodamente el cumplimiento de las exigencias horarias de la posología. Otra ventaja es la relativa facilidad para transformarse (según necesidades del paciente) en otra forma farmacéutica, como suspensión, solución, etc.

- ▲ Otras ventajas que se tienen de esta forma farmacéutica son las siguientes,
  - *Mejor conservación*: La estabilidad de esta forma es superior a la de las formas líquidas.
  - *Elegancia farmacéutica*: Las tabletas permiten una gran diversidad de formatos, colores y hasta el envasado, lo cual da un sello de individualización a los preparados.
  - *Fácil identificación*.

### II.2.3. DESVENTAJAS<sup>2</sup>:

Algunas limitaciones que alejan a las tabletas de la forma posológica ideal son las siguientes:

- ▲ Muchas personas (lactantes y pacientes inconscientes), no pueden ingerir las tabletas.
- ▲ Son de manufactura compleja.
- ▲ Son de biodisponibilidad permanentemente cuestionada, por efecto del primer paso.

### II.2.4. TIPOS DE TABLETAS<sup>1,2</sup>:

Existen numerosas variantes de las tabletas, entre ellas:

- ▲ *Tabletas simples*: logradas por aglomeración de polvos o gránulos por medio de presión, se clasifican en:
  - *Tabletas de uso oral*: Tablet bucales y tabletas sublinguales.
  - *Tabletas vaginales*.
  - *Tabletas de uso parenteral*.

- ▲ *Tabletas multicapa*: Comprimidos compuestos de dos etapas o más, que permite aislar ingredientes que son incompatibles.
- ▲ *Tabletas recubiertas*: Subforma que permite encubrir al comprimido simple o desnudo.
- ▲ *Tabletas de biodisponibilidad programada*: Aquellos comprimidos que liberan gradualmente los fármacos que contienen.

## II.2.5. OPERACIONES EN LA ELABORACIÓN DE TABLETAS<sup>2,5</sup>:

La mayoría de los comprimidos o tabletas consisten en: el o los principios activos, un diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante, pueden llevar también colorantes autorizados o lacas (colorantes absorbidos en contacto con hidróxido de aluminio), saborizantes y edulcorantes.

Los diluyentes se agregan cuando la cantidad de principio activo es pequeña o se dificulta la compresión. Los aglutinantes dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión; pueden agregarse secos pero son más efectivos cuando se agregan en solución. Los desintegrantes sirven como auxiliar en la fragmentación de los comprimidos después de su administración. Los lubricantes reducen la fricción y el ciclo de expulsión durante la compresión, auxilian previniendo la adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones. Los colorantes a menudo se agregan a las formulaciones por su valor estético o para identificación.

Los comprimidos se preparan por tres métodos generales: granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa.

∅ *GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA:*

En este tipo de granulación, el o los principios activos se mezclan con el diluyente y suficiente solución aglutinante o disolvente para formar una masa humedecida que va a ser forzada a pasar a través de una malla. Una vez que los granulados han pasado a través de la malla, se secan, se reducen de tamaño y se mezclan con los aditivos restantes incluyendo el desintegrante y el lubricante.

∅ *GRANULACIÓN VIA SECA:*

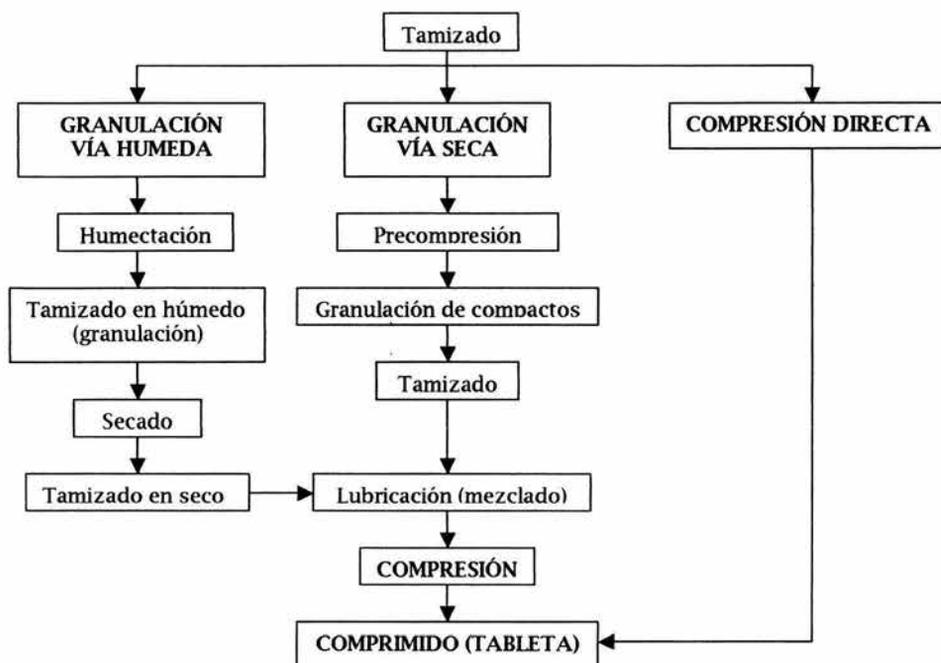
La granulación vía seca implica la compactación de la formulación a altas presiones, generando comprimidos grandes y compactos, los cuales se muelen y se pasan por una malla adecuada para formar un granulado de tamaño de partícula deseada. La ventaja es que se elimina el calor y la humedad en el proceso.

∅ *COMPRESIÓN DIRECTA:*

La compresión directa evita muchos problemas asociados con las granulaciones seca y húmeda, sin embargo las propiedades físicas individuales inherentes de los diluyentes pueden alterar el flujo y compresión características. (*Ver Diagrama 1*)

**Diagrama 1. Procesos involucrados en la elaboración de tabletas.**





A lo largo de todos los procesos se realizan ensayos y controles de calidad.

## II.2.6. CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS<sup>1,2,5</sup>:

La calidad representa el conjunto de características que posee un producto, que define y determina su aceptabilidad. El criterio de calidad evoluciona inevitablemente con el tiempo y es una medida del progreso científico y técnico en un determinado campo. Las exigencias que se establecieron para las tabletas hace medio siglo, actualmente nos parecerían muy burdas.

El control de la calidad debe ser un esfuerzo organizado para suministrar y mantener, en la tableta final, los rasgos deseados y las propiedades características de identidad, pureza, uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad, dentro de los límites establecidos.

Existen en general cuatro áreas de comprobación de la calidad, en las cuales deben aplicarse métodos analíticos para asegurar una buena manufactura de los comprimidos:

- ▲ Ensayos generalmente farmacopéicos para los fármacos y excipientes.
- ▲ Estudios Intermedios de Producción.
- ▲ Estudios Finales de Producción
- ▲ Estudios Terminales de la Producción.

Los parámetros de comprobación de la calidad son múltiples, los que comúnmente investigan son:

▲ *Características organolépticas:*

- Apariencia visual.
- Olor.
- Textura.
- Sabor.

▲ *Características geométricas:*

- Formas, marcas y logotipos.
- Dimensiones (diámetro, espesor, corona y borde).

▲ *Características mecánicas:*

- Dureza y resistencia mecánica (friabilidad).

▲ *Características químicas:*

- Identidad de los principios activos.
- Ensayo de las sustancias relacionadas o de degradación.
- Valoración del o los principios activos.

- Humedad o pérdida por secado (cuando se requiera).

▲ *Características relacionadas con la posología.*

- Uniformidad de peso.
- Uniformidad de dosis.

▲ *Características de estabilidad.*

- Estabilidad del fármaco.
- Estabilidad del color.
- Efectos de la humedad.
- Efectos de la luz.
- Efectos del calor.
- Condiciones de almacenaje.

▲ *Características de biodisponibilidad.*

- Desintegración de la forma farmacéutica.
- Disolución del principio activo.

## II.3. MONOGRAFÍA DEL METRONIDAZOL

### II.3.1. NOMBRE QUÍMICO:

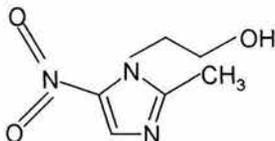
- 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol
- 2-metil-5-nitro-1-imidazoletanol
- 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-3-azopirrol
- 1-(β-etilol)-2-metil-5-nitro-3-azopirrol

**II.3.2. NOMBRE GENÉRICO<sup>6</sup>:**

Metronidazol

**II.3.3. NOMBRE COMERCIAL<sup>7</sup>:**

NOMBRE	PRESENTACIÓN	LABORATORIO
AMEBLIN	Suspensión oral	DEGORT'S
FLAGENASE	Suspensión oral, tabletas y tabletas vaginales	LIOMONT
FLAGYL	Comprimidos, óvulos, soln. inyectable,	RHÔNE-POULENC RORER
FLAGYL V	Óvulos	RHÔNE-POULENC RORER
METROGEL	Gel	GALDERMA
SELEGIL	Comprimidos	DIBA
SERVIZOL	Grageas	NOVARTIS
VERTISAL	Cápsulas y soln. inyectable, susp. oral	SILANES

**II.3.4. FÓRMULA CONDENSADA<sup>8</sup>:****II.3.5. FÓRMULA DESARROLLADA<sup>9</sup>:****II.3.6. MASA MOLECULAR<sup>6</sup>:**

171.16

**II.3.7. DESCRIPCIÓN<sup>5,6</sup>:**

Polvo cristalino de color blanco o amarillo pálido, de olor débil o inodoro; de sabor amargo, y ligeramente salino, no es higroscópico.

**II.3.8. SOLUBILIDAD<sup>5,6</sup>:**

Soluble a 20°C en ácidos diluidos; poco soluble en agua y en dimetilformamida; ligeramente soluble en alcohol, cloroformo y éter.

**II.3.9. INTERVALO DE FUSIÓN<sup>6</sup>:**

159°C a 163°C

**II.3.10. PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN<sup>5,8</sup>:**

- ✓ **I.R.:** El espectro de absorción en la región de infrarrojo de la muestra en una dispersión de bromuro de potasio, presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la de una preparación de la Sref preparada de manera similar.
- ✓ **U.V.:** El espectro de absorción en la región ultravioleta de la muestra en una solución 1 en 50 000 (20 µg/mL) en solución de ácido sulfúrico en metanol (1:350), exhibe máximos y mínimos, a las mismas longitudes de onda que el de una solución de la Sref preparada de manera similar.
- ✓ Disolver 150 mg de la muestra en 10 mL de ácido sulfúrico diluido (1:350). Agregar 10 mL de SR de trinitrofenol y dejar reposar la mezcla por 30 minutos. Lavar el precipitado obtenido con pequeñas porciones de agua fría con ayuda del vacío. Secar 1 hora a 105°C. Determinar el intervalo de fusión: 140° a 152°C. Precaución: los picratos pueden explotar.

- ✓ A 10 mg de la muestra, agregar 1 mL de agua, 0.25 mL de ácido clorhídrico y 10 mg de polvo de zinc, calentar en BM durante 5 minutos. Enfriar en hielo la mezcla. Agregar 0.5 mL de solución de nitrito de sodio y eliminar el exceso de nitrito con ácido sulfámico. Agregar 0.5 mL de este producto a una mezcla de solución de 2 naftol y solución 0.5M de hidróxido de sodio (0.5:2.0). Se produce una coloración naranja-rojo.

#### **II.4. INFORMACIÓN MÉDICA<sup>7,9,10</sup>:**

##### **II.4.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

El Metronidazol es activo contra diversos protozoos parásitos anaerobios y bacterias anaerobias. Tiene acción tricomonocida directa.

Indicado contra amebiasis intra y extraintestinal, giardiasis y tricomoniasis. Para tratamiento de infecciones anaeróbicas sistémicas causadas por *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Veillonella sp.*

##### **II.4.2. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:**

Una vez ingerido el compuesto, por lo común se absorbe de manera completa y rápida, aproximadamente una hora después de ingerir una sola dosis de 500 mg se obtienen concentraciones plasmáticas de 10 µg/mL (las concentraciones efectivas medias del compuesto son de 8 µg/mL o menos para casi todos los protozoos y bacterias sensibles). Su vida media plasmática es de 8 horas y su volumen de distribución es aproximadamente el del agua corporal total. En el Líquido Ceforraquídeo (LCR) se alcanzan también niveles terapéuticos.

Se ha observado que el Metronidazol sin cambios y varios de sus metabolitos se excretan en diferentes proporciones en la orina de animales de experimentación y

del hombre después de la administración oral del compuesto original. También se elimina en leche materna, en saliva y en el esperma del hombre.

#### **II.4.3. MECANISMO DE ACCIÓN:**

El mecanismo de acción de los nitroimidazoles se refleja en la toxicidad selectiva que poseen contra microorganismos anaerobios o microaerofilicos y células anóxicas o hipóxicas. El Metronidazol podría considerarse como un profármaco porque necesita activación metabólica por parte de microorganismos sensibles.

Una vez que se ha difundido en el interior de los microorganismos y células sensibles, el grupo nitro acepta electrones de proteínas transportadoras de electrones con potenciales redox negativos suficientemente pequeños, como las flavoproteínas en células de mamíferos y las ferredoxinas o su equivalente en protozoos y bacterias.

El Metronidazol sufre una reducción química intracelular durante el metabolismo anaeróbico. Los electrones para la reducción tal vez provengan de diversas sustancias reducidas endógenas como el fosfato dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADPH) o el sulfuro.

El Metronidazol reducido, daña la estructura helicoidal del DNA, así como la ruptura de cordones y disminución de la función de dicho ácido, lo cual inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y causa la muerte celular.

#### **II.4.4. CONTRAINDICACIONES:**

En pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas o con padecimientos activos del SNC, y el en primer trimestre del embarazo.

#### **II.4.5. PRECAUCIONES:**

Se debe prohibir la ingesta de alcohol durante el tratamiento.

**II.4.6. REACCIONES SECUNDARIAS O ADVERSAS:**

- ▲ *Trastornos Gastrointestinales:* Dolor epigástrico, náusea, vómito y diarrea. Glositis, sabor metálico y anorexia.
- ▲ *Reacciones de Hipersensibilidad:* Rash, prurito, rubor, urticaria, fiebre, angioedema, shock anafiláctico.
- ▲ *Alteraciones al SNC y Periférico:* Neuropatía sensorial periférica, cefalea, convulsiones, vértigo y ataxia.
- ▲ *Desordenes psiquiátricos:* Confusión y alucinaciones.
- ▲ *Daño hematológico:* Se han reportado casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.
- ▲ *Daño hepático:* Muy raramente se han reportado casos reversibles de pruebas de función hepática anormal

**II.4.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

- ▲ *Anticoagulantes orales (Warfarina):* Inhibe su metabolismo y puede ocasionar sangrados.
- ▲ *Cimetidina:* Puede retardar la eliminación e incrementar los niveles sanguíneos del metronidazol.
- ▲ *Disulfiram:* Puede producir psicosis aguda o estado confusional.
- ▲ *Etanol:* Palpitaciones, taquicardia, náuseas y vómito.

- ▲ *Barbitúricos*: Inducen falla terapéutica ya que acortan la vida media del Metronidazol porque aceleran su metabolismo.
- ▲ *Fármacos neurotóxicos*: Incrementan el riesgo de neurotoxicidad.
- ▲ *Fenitoína*: Decrementa el aclaramiento de la fenitoína.

#### II.4.8. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS CARCINOGENICOS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Se ha demostrado que el Metronidazol es carcinogénico en el ratón y rata. En humanos se ha demostrado el incremento de riesgo carcinogénico. Es mutágeno en bacterias *in vitro*.

#### II.4.9. DOSIS:

Para tratamiento de infecciones anaeróbicas sistémicas causadas por *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Veillonella sp*:

- *Cápsulas y tabletas*: Adolescentes y adultos: 7.5 mg/Kg hasta 1000 mg cada 6 horas por 7 días o más con un máximo de 4000 mg al día. Niños: 7.5 mg /kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 8 horas.
- *Infusión I.V.*: Adolescentes y adultos: Inicial: 15 mg/kg y las consecutivas 7.5 mg/kg hasta 1000 mg cada 6 horas por 7 días o más con un máximo de 4000 mg al día. Niños: 7.5 mg /kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 8 horas.

Para tratamiento de amebiasis (*Entamoeba histolytica*):

- *Cápsulas y tabletas*: Adultos: de 500 a 750 mg por 5 a 10 días. Niños: 11.6 a 16.7 mg/kg por 10 días.

Para tratamiento de tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*):

- Cápsulas y tabletas: Adultos: 2000 mg como dosis única, posteriormente 1000 mg cada 24 horas o 250 mg por 7 días. Niños: 5 mg/kg por 7 días.

Para tratamiento de vaginosis bacterial:

- Gel vaginal: Adultos: 37.5 mg (1 aplicador) por 5 días.
- Tabletas vaginales: Adultos: 500 mg de 10 a 20 días.

#### II.4.10. SOBREDOSIFICACIÓN:

Puede presentarse después de una dosis oral única de 15 g.

#### II.4.11. PRESENTACIONES COMERCIALES:

- ▲ Tabletas de 250 mg
- ▲ Tabletas de 500 mg
- ▲ Suspensión a 125 mg/ media cucharada. Frasco con 120 mL
- ▲ Suspensión a 250 mg/ media cucharada. Frasco con 120 mL
- ▲ Óvulos dosificados a 500 mg
- ▲ Inyectable por cada 100 mL contiene 500 mg.
- ▲ Gel: Cada 100 g contienen 0.75 g de Metronidazol.

### **III. PLANEACIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

### III. PLANEACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

En esta parte del trabajo se justifica los métodos a seguir y se hace la planeación de cada una de las pruebas.

#### III.1. IDENTIDAD<sup>5,13,14,22</sup>:

Los ensayos de identidad están destinados a verificar la identidad de la sustancia por analizar, algunas pruebas identifican grupos funcionales particulares, mientras otras identifican a la molécula en sí.

Para esta prueba (Identidad), se compararon los métodos establecidos en USP 27 y en FEUM 7<sup>a</sup> ed. En la USP 27 se señalan dos pruebas de identificación del principio activo en la forma farmacéutica:

- La prueba de identidad **A** consiste en tomar una porción de tabletas pulverizadas equivalente a 300 mg de Metronidazol, adicionar 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 100), agitar por algunos minutos y filtrar: las alícuotas del filtrado adecuadamente diluido, responden a la prueba B de Identificación de Metronidazol Materia Prima (MP). La prueba B para Metronidazol MP, consiste en la Absorción Ultravioleta (UV) de una solución de 20 µg/mL de Metronidazol en un medio de ácido sulfúrico en metanol (1 en 350) comparada con una solución de la Referencia preparada de manera similar.
- La prueba de identidad **B** para Metronidazol Tabletas, se realiza por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR), comparando el tiempo de retención del pico mayor en el cromatograma del Ensayo o Valoración contra la preparación del estándar de la misma prueba.

La FEUM 7<sup>a</sup> ed., presenta una prueba de identificación completa:

- La prueba de identidad **A**, que consiste en lo siguiente: Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de Metronidazol, agitar con 40 mL de cloroformo durante 15 minutos y filtrar. Mezclar 2 mL de esta solución con 500 mg de bromuro de potasio y evaporar a sequedad con corriente de nitrógeno o aire seco. Elaborar las correspondientes pastillas de bromuro de potasio con la preparación de referencia y de la muestra. Obtener sus respectivos espectros de absorción. El espectro de absorción infrarrojo de la muestra, debe exhibir máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación de la referencia de Metronidazol, tratada en las mismas condiciones.

En la siguiente parte de la monografía, hay una indicación de otra prueba de identidad, pero ésta se encuentra incompleta, además de que en la parte de *Sustancias Relacionadas* se habla de una prueba de Identidad C (CLAR), que corresponde a la parte incompleta que aparece en la monografía, por lo que se supone que hay tres pruebas de identidad, y que de ellas sólo la A está completa, faltando la Prueba B en su totalidad y la C que está incompleta. Lo anterior llevó a revisar una edición anterior, FEUM 6ª ed., en donde se encuentran tres métodos para el ensayo de identidad, que son los siguientes:

- La prueba de identidad **A** corresponde a la misma que en la FEUM 7ª ed.
- La prueba de identidad **B** se realiza por espectrofotometría UV en donde se realiza una comparación del principio activo contra una sustancia de Referencia a una concentración conocida, preparada de manera similar que la muestra.
- ▲ **Solución de Referencia:** Pesar una cantidad equivalente a 10 mg de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 1 mL de solución (1:100) de ácido clorhídrico, disolver y aforar con solución de (1:350) de ácido sulfúrico en metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con

solución (1:350) de ácido sulfúrico en metanol y mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de Metronidazol.

- ▲ **Solución de la muestra:** Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una cantidad del polvo equivalente a 250 mg de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 25 mL y agregar 15 mL de solución (1:100) de ácido clorhídrico, agitar durante 10 minutos, aforar con solución (1:100) de ácido clorhídrico, mezclar y filtrar. Pasar una alícuota de 2 mL de la solución a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con solución (1:350) de ácido sulfúrico en metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con solución (1:350) de ácido sulfúrico en metanol y mezclar.
- ▲ **Procedimiento:** El espectro de absorción UV de la solución de la muestra, debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la solución de referencia en celdas de 1 cm y usando una solución (1:350) de ácido sulfúrico en metanol como blanco de ajuste.
- La prueba de identidad C se realiza por Cromatografía en Capa Fina (CCF), el soporte es Gel de sílice 60 F254.
  - ▲ **Fase móvil:** Mezcla cloroformo, dimetilformamida, solución al 90 por ciento v/v de ácido fórmico (16:4:1)
  - ▲ **Solución de la muestra:** Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una cantidad del polvo equivalente a 200 mg de Metronidazol, agregar 5 mL de una mezcla (1:1) cloroformo-metanol, agitar mecánicamente durante 5 minutos y centrifugar.
  - ▲ **Solución de la Referencia:** Preparar una solución de la referencia de Metronidazol en una mezcla (1:1) cloroformo-metanol, que contenga 40 mg/mL de Metronidazol (Solución 1). Preparar soluciones de 2-metil-5-nitroimidazol en una mezcla de cloroformo-metanol (1:1) que contengan

200 µg/mL y 80 µg/mL de 2-metil-5-nitroimidazol (soluciones 2 y 3 respectivamente).

- ▲ **Procedimiento:** Aplicar a la cromatopla en carriles separados, 20 µL de la preparación de referencia, 20 µL de la solución de la muestra y 20 µL de las soluciones 1 y 2 de 2-metil-5-nitroimidazol. Desarrollar el cromatograma, dejar correr la fase móvil hasta 15 cm arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatopla de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, dejar evaporar el disolvente y observar bajo luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida con la solución 1.

En la FEUM 6ª ed., la prueba C es por CCF pero en la información incompleta que se presenta en FEUM 7ª ed. se refiere a CLAR. Debido a que en los laboratorios del área no se cuenta con un espectrofotómetro de IR ni con un equipo de CLAR, no es posible realizar la prueba B de USP 27 ni la prueba A de FEUM 6ª y 7ª ed. En el caso de la Prueba C de FEUM 6ª ed. sólo puede ser realizada como un ensayo de identidad, ya que no se cuenta con la impureza (2-metil-5-nitroimidazol), y esto le resta riqueza a la metodología.

La prueba de Identidad seleccionada, ya que se puede realizar dentro de los Laboratorios, es la Identificación por Espectrofotometría UV. Las pruebas relativas a este método son la Prueba de identidad A de USP 27 y la prueba de identidad B de FEUM 6ª ed. Al analizar el esquema de trabajo de FEUM 6ª ed. se decidió realizar el método de USP 27 por la siguiente razón:

- Para la preparación de la referencia se pesan 10 mg de Metronidazol, y aún cuando se maneja como prueba cualitativa, pesar en las balanzas con que se cuenta en el Laboratorio (precisión  $\pm 0.1$  mg), representaría un error de la pesada de 1.0 por ciento. Además se cuenta con sustancias de referencia interna, por lo que es posible pesar más cantidad.

Por lo anterior, se decidió realizar la prueba de identidad A establecida en USP 27, ya que sólo se indica la concentración final a la que se llega, y deja al criterio del analista la decisión acerca de la cantidad de Sref y de las diluciones necesarias para llegar a la concentración deseada. Se realizan algunas modificaciones relacionadas con el peso de la muestra, con el objetivo de facilitar el esquema de diluciones y evaluar las diferencias en los resultados.

### III.2. DISOLUCIÓN<sup>4,5,15,16,22</sup>:

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida (sólido) se disuelve en un disolvente para dar una solución (dispersión molecular homogénea). Esta prueba es un indicador confiable para evaluar la posible interferencia de los excipientes así como la influencia del método de fabricación sobre la liberación o disolución del principio activo de la forma farmacéutica.

De manera general, la prueba de disolución se realiza de la siguiente forma:

1. Colocar la cantidad de volumen del medio de disolución, indicado en la monografía para el producto, en el vaso del aparato que también se especifica en la monografía.
2. Calentar el baño del aparato, introducir los vasos en el baño y permitir que la temperatura del medio se equilibre.
3. Sumergir las unidades de dosis en el medio de disolución sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados en la monografía del producto.

Cuando ha transcurrido el tiempo establecido, se toma una alícuota adecuada para la determinación. Se filtra inmediatamente y se enfría a temperatura ambiente. Por último, si es necesario, se hacen las diluciones adecuadas para llegar a la concentración de trabajo y realizar la cuantificación del principio activo.

Los criterios de aceptación son los siguientes:

<b>Tabla 1. Criterios de aceptación para muestras unitarias</b>		
<b>ETAPA</b>	<b>No. DE UNIDADES</b>	<b>CRITERIOS DE ACEPTACIÓN*</b>
S1	6	Cada unidad es no menor de Q+5%.
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a Q-15%.
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15%, y ninguna unidad es inferior a Q-25%.

\*Nota: Los criterios corresponden a lo establecido en FEUM 7ª ed. y USP 27.

Para la prueba de disolución de las Tabletas de Metronidazol, se comparó el método de USP 27 y el de FEUM 7ª ed. Al realizar el estudio de ambas metodologías se encontraron similitudes que son las siguientes:

- ✧ Aparato No. 1 (canastilla)
- ✧ Q = 85 por ciento
- ✧ Velocidad: 100 rpm
- ✧ Tiempo: 60 minutos
- ✧ Medio: Acido Clorhídrico 0.1 N, 900 mL.
- ✧ La cuantificación de Metronidazol es espectrofotométrica a partir de las absorbancias obtenidas a una longitud de onda alrededor de 278 nm en porciones filtradas de la solución bajo prueba, adecuadamente diluidas con solución 0.1 N de ácido clorhídrico y comparadas con una solución de la referencia de Metronidazol de concentración conocida, disuelta en el mismo medio.

Las diferencias que se encontraron son las siguientes:

En FEUM 7ª ed., la preparación de la referencia se hace de la siguiente forma: Pesar exactamente una cantidad equivalente a 11 mg de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con la solución de ácido clorhídrico, mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz

volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con la solución 0.1 N de ácido clorhídrico, mezclar. Esta solución contiene 11  $\mu\text{g/mL}$  de Metronidazol.

En el caso de USP 27, sólo se indica que la solución de referencia debe prepararse a una concentración conocida de Metronidazol en el mismo medio de disolución.

Del análisis de estas diferencias, se decide seguir la metodología de USP 27, ya que según lo indica FEUM 7ª ed., pesar 11 mg en el tipo de balanzas que se tienen en los laboratorios (sensibilidad  $\pm 0.1$  mg) representaría mucho error; otro punto que se toma en cuenta, es que en el laboratorio se cuenta con sustancias de referencia internas, por lo que es posible pesar una cantidad mayor de ellas. La USP 27 deja al criterio del analista la elección del peso de la sustancia de referencia y las diluciones adecuadas.

La concentración final aproximada a la que se decidió trabajar la Referencia es de 20  $\mu\text{g/mL}$ , la decisión se basó en lo siguiente:

- ◇ Es la concentración de trabajo indicada en Uniformidad de Contenido.

La *ley de Beer* permite relacionar la concentración de una solución con la intensidad de luz transmitida después de atravesar un determinado espesor; esta ley exige para su aplicación:

- ∅ Radiación perfectamente monocromática.
- ∅ Paso a través de un medio ópticamente homogéneo que no disperse la radiación.
- ∅ Un haz estrictamente paralelo; y,
- ∅ Que las moléculas absorbentes no estén nunca lo suficientemente próximas a una u otras moléculas para que se vea afectada la estructura de las mismas y por lo tanto sus niveles de energía.

En este último punto, es conveniente señalar que en concentraciones elevadas una molécula absorbente no puede seguir siendo considerada como separada de otras moléculas similares por un espacio vacío (muestras de gases) o por un océano infinito de moléculas de disolvente.

Se considera adecuado un intervalo de absorción de la solución entre un 0.155 y 0.699, por que se ha demostrado que en éste es donde la mayoría de los instrumentos dan mayor reproducibilidad y exactitud. Lo anterior se basa en el cálculo del error relativo de la medición en función del error absoluto cometido al medir la Transmitancia (T). A partir de estos datos se obtienen los valores de la tabla 2, suponiendo un error absoluto máximo de 0.005 en la medida de la Transmitancia normal de la mayoría de los instrumentos.

**Tabla 2. Valores de Error relativo en función de la Concentración**

Transmitancia, T	Absorbancia, A	Error relativo en la concentración (%)
0.95	0.022	+ 10.2
0.90	0.046	+ 4.74
0.80	0.097	+ 2.80
<b>0.70</b>	<b>0.155</b>	<b>+ 2.00</b>
<b>0.60</b>	<b>0.222</b>	<b>+ 1.63</b>
<b>0.50</b>	<b>0.301</b>	<b>+ 1.44</b>
<b>0.40</b>	<b>0.399</b>	<b>+ 1.36</b>
<b>0.398</b>	<b>0.400</b>	<b>+ 1.363</b>
<b>0.30</b>	<b>0.523</b>	<b>+ 1.38</b>
<b>0.20</b>	<b>0.699</b>	<b>+ 1.55</b>
0.159	0.800	+ 1.711
0.126	0.900	+ 1.915
0.10	1.000	+ 2.17
0.030	1.523	+ 4.75
0.020	1.699	+ 6.38

En productos farmacéuticos es habitual tomar como criterio de pureza un valor denominado  $A_{1\text{cm}}^{1\%}$  ó  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ , también llamado "coeficiente de extinción específica", que se aplica al cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la

concentración de la sustancia (c), expresada en gramos por 100 mL y el espesor de la celda atravesado (b) por la energía luminosa expresado en centímetros. El valor anterior no debe ser confundido con el término de absorptividad (a) que es el cociente de dividir la absorbancia (A) entre el producto de la concentración de la sustancia (c), expresada en gramos por litro, y el espesor atravesado por la energía luminosa (b) expresado en centímetros.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} \text{ ó } E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{A}{(c b)}$$

donde:

$A_{1\text{cm}}^{1\%}$  ó  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ : Coeficiente de extinción específica

A : absorbancia

c : Concentración de la sustancia (g/100 mL)

b : Espesor atravesado expresado en centímetros

$$a = \frac{A}{(c b)}$$

donde:

a : Absorptividad

A : absorbancia

c : Concentración de la sustancia (g/L)

b : Espesor atravesado expresado en cm

Para el Metronidazol el valor (reportado en la literatura) de  $A_{1\text{cm}}^{1\%}$  a una longitud de onda de máxima absorción de 277 nm es de 365 a 395, por lo que en la lectura de absorbancia de una solución de 20 µg/mL, se obtendría un error aproximado de  $\pm 1.711\%$ , que es menor al 2.0% establecido para métodos espectrofotométricos.

### III.3. VALORACIÓN:<sup>1,5,11,12,13,17,18,19,20,22</sup>

La valoración del principio activo es un parámetro indispensable para verificar la calidad del medicamento. Para establecer esta prueba se realizó una revisión de diferentes ediciones de las Farmacopeas más utilizadas en el laboratorio de la asignatura: FEUM, USP y BP. En esta revisión, se encontraron algunas metodologías

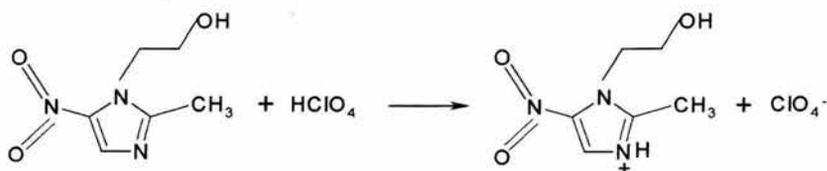
que, de acuerdo con la infraestructura de los laboratorios, podían implementarse en ellos. Se utilizaron tres métodos Farmacopéicos y dos métodos alternos propuestos.

- ✓ El primer método que se recomienda probar es el publicado en USP XIX, consiste en lo siguiente: Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas. Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso. Extraer con 4 porciones de 10 mL de acetona caliente. Reunir los extractos y adicionar 40 mL de anhídrido acético y 2 gotas de S.I verde de malaquita. Titular con S.V. de Acido Perclórico 0.1 N (usando una microbureta de 10 mL) hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo. Realizar un blanco de la determinación, y hacer corrección si es necesario. Cada mL de Acido Perclórico 0.1 N es equivalente a 17.12 mg de  $C_6H_9N_3O_3$ .
- ✓ El segundo método es el publicado en BP 2002, que consiste en lo siguiente: Pesar y pulverizar 20 tabletas. Transferir una cantidad del polvo que contenga 0.2 g de Metronidazol a un crisol de fondo poroso y extraer con 6 porciones de 10 mL de acetona caliente. Enfriar, adicionar a los extractos combinados 50 mL de anhídrido acético y 0.1 mL de una solución al 1% de verde brillante en anhídrido acético y titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 M hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo. Repetir la operación sin las tabletas pulverizadas. La diferencia entre las titulaciones representa la cantidad de ácido perclórico requerido. Cada mL de solución 0.1 M de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg de  $C_6H_9N_3O_3$ .
- ✓ El tercer método que se recomienda probar es el publicado en FEUM 7ª ed. y USP XXI ed. que consiste en lo siguiente: Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y triturarlas hasta polvo fino. Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de Metronidazol y pasar a un filtro de vidrio de porosidad media y extraer con 4 porciones de 10 mL de acetona caliente. Evaporar los extractos combinados sobre una parrilla de calentamiento y disolver el residuo con 60 mL de Ácido acético glacial. Titular con solución 0.1 N de ácido perclórico, determinar el punto final potenciométricamente usando electrodos de vidrio/calomel. Correr un blanco de

reactivos y hacer las correcciones necesarias. Calcular considerando que cada mL de solución 0.1 N de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg de  $C_6H_9N_3O_3$ .

- ✓ La primera propuesta de un método alternativo a los oficiales, se denominará "Método A"; éste es una modificación del método de FEUM 7ª -USP XXI, en donde la detección del punto final de la valoración, no se hace potenciométricamente sino con un indicador ácido-base, como lo es, el verde de malaquita en ácido acético al 1%.
- ✓ El segundo método propuesto, se denominará como "Método B"; es una adaptación de BP 2002; en lugar de reunir los extractos de acetona y adicionar anhídrido acético, los extractos se evaporan a sequedad y el residuo se disuelve en ácido acético glacial.

La reacción que se lleva a cabo en todos los casos es:



Los métodos A y B se basan en los métodos farmacopéicos, y se proponen con el objetivo de comparar estas metodologías con las oficiales, además de evaluar cuál es la más conveniente para la implementación en los Laboratorios.

Para la comparación de metodologías, se realizarán seis determinaciones por pesadas independientes y un blanco para cada método, con el fin de encontrar la metodología que sea la mejor para la aplicación dentro del Laboratorio. La mecánica de trabajo será la siguiente:

- I. Los primeros métodos a evaluar son el de USP XIX y BP 2002. Esta decisión se toma con el objetivo de comparar los resultados promedio de la valoración de ambos métodos, y evaluar las diferencias estadísticas entre ellos. El día 1 se analizan tres muestras de cada método, y el día 2, las tres muestras finales. En

ambos casos, se partirá de la misma muestra analítica, es decir del mismo homogenizado de tabletas.

- II. Los siguientes métodos son el de USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed. y el Método A. Esto se realiza con el mismo objetivo anterior, comparar los resultados promedio de la valoración y evaluar las diferencias estadísticas en ambos métodos. El día 3 se analizarán tres muestras de cada método, y el día 4, las tres muestras finales. Al igual que en el caso anterior, las muestras deben provenir del mismo homogenizado de las tabletas.
- III. Si el Método A es equivalente al Farmacopéico (USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed.), se evaluarán y compararán el Método A y el Método B de la siguiente forma: El día 5 se analizarán tres muestras de cada método, y el día 6, las tres muestras finales. Al igual que en el caso anterior, se partirá del mismo homogenizado de tabletas.
- IV. En caso de que el Método A no sea equivalente al Farmacopéico (USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed.), se deberá comparar el Método B con el Farmacopéico (USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed.) y posteriormente comparar el Método A con el Método B.

Para realizar el cálculo del contenido de Metronidazol por Tableta, se toma la equivalencia que proporcionan las Farmacopeas según la reacción del analito (Metronidazol) con el valorante (Ac. Perclórico): cada mililitro de Ac. Perclórico 0.1 N equivale a 17.12 mg de Metronidazol.

Para la solución volumétrica (S.V.) de Acido Perclórico, se revisó lo concerniente a su preparación y características en USP XIX, USP XXI, USP 27, BP 2002, y FEUM 7<sup>a</sup> ed. Después de analizar las discrepancias entre las Farmacopeas, se estableció como límites de agua presente en la solución entre un 0.1 y 0.2%.

- ❖ La USP XIX, USP XXI y la FEUM 7<sup>a</sup> ed., indican como límites de 0.02 a 0.05% de agua.
- ❖ La USP 27 señala como límites de 0.02 a 0.5% de agua.

- ❖ La BP 2002 indica como límite de 0.1 a 0.2%.

Al analizar esta información se llegó a la conclusión de que existe un error en la FEUM 7ª ed., la USP XXI y la USP XIX respecto a la cantidad de agua titulable.

El agua debido a sus propiedades químicas y su amplia participación en sistemas biológicos constituye al disolvente más usado en análisis volumétrico. En volumetría de neutralización, el agua puede actuar como segundo par ácido-base, es anfotérica, frente a los ácidos actúa como base y frente a las bases actúa como ácido. Esta propiedad del agua, que facilita su empleo en la volumetría de neutralización constituye a la vez una desventaja en la valoración de sustancias débilmente ácidas y débilmente básicas.

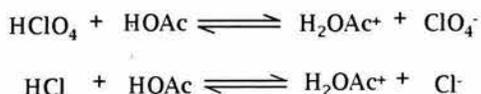
En la valoración de un ácido muy débil con una base fuerte el agua actuaría como ácido débil y competiría con el ácido por los OH del valorante. De igual forma al valorar una base débil con un ácido fuerte al agua aceptaría protones. Por estos motivos las sustancias débilmente ácidas o básicas resultan muy difíciles de valorar en solución acuosa. El Metronidazol se encuentra en este último caso, es una base muy débil ( $pK_b$  en agua  $\approx 7.0$ )

Entre todas las propiedades de un disolvente que pueden afectar su uso son de especial atención, la capacidad de autodisociación, el carácter ácido-base y la constante dieléctrica. El carácter ácido-base de un disolvente es de gran importancia en las valoraciones de solutos, ya sean ácidos o básicos. Un soluto puede reaccionar con un disolvente total o parcialmente.

Si el soluto reacciona totalmente con el disolvente, se dice que es *nivelador*. El caso más común para disolventes niveladores es el agua, éste es un disolvente nivelador para los ácidos minerales (HCl, HClO<sub>4</sub>, etc.), es decir, estos ácidos en agua presentan igual fortaleza (aunque son de fortaleza diferente), son capaces de convertir el H<sub>2</sub>O en un hidronio (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>). Por su parte el ácido acético glacial es un disolvente nivelador para bases que en agua son más fuertes que la anilina ( $pK_b \approx$

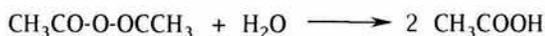
9.4), el ácido acético se transforma así en la base más fuerte posible en este disolvente.

Si el soluto reacciona parcialmente con el disolvente, se dice que es *diferenciador*. Ya se ha señalado que el agua nivela la fuerza de los ácido minerales; en un disolvente ácido, como el ácido acético glacial, la mayor fuerza del ácido perclórico sobre el ácido clorhídrico permite titularlo en una etapa diferente a la de este último.



El primer equilibrio se desplaza mucho más hacia la derecha que el segundo, por lo que titular una mezcla de los dos ácidos en ácido acético, en la curva de titulación se encuentran dos intervalos y se dice que los ácidos han sido diferenciados.

Para titular una base débil (como es el Metronidazol), los disolventes deben ser neutros ó ácidos, el más usado es el ácido acético glacial. En cuanto al valorante, se deben utilizar los ácidos más fuertes en medio acético, el más aconsejable es el ácido perclórico, por su fortaleza en este medio. Los comercios disponen de ácido perclórico en forma de solución acuosa concentrada (69% - 72%), debido a que la presencia del agua es perjudicial para la determinación, la cantidad deseada de ácido perclórico se mezcla con ácido acético y después se adiciona anhídrido acético en una cantidad aproximada (lo recomendado son 26 mL por Litro de valorante) que se necesita para que reaccione con el agua que se estima está presente. El producto de la reacción es ácido acético.



Se debe evitar añadir un exceso de anhídrido, porque las muestras acilables, tales como las aminas, podrían convertirse en su presencia, en compuestos menos

básicos (este es el caso del Metronidazol). Se sabe que entre un 0.02 y 0.5% de agua, el error es mínimo en la sensibilidad de la valoración.

#### **III.4. UNIFORMIDAD DE DOSIS<sup>5,13,22</sup>:**

La Uniformidad de Dosis se puede demostrar por los métodos de Variación de Masa o el de Uniformidad de Contenido. La FEUM 7ª ed., señala que los requisitos para aplicar Variación de Masa son los siguientes: Cuando el producto por analizar contiene 50 mg o más de principio activo (P.A.) y si el principio activo constituye el 50 por ciento o más de la masa total del preparado farmacéutico. En el caso de la Uniformidad de Contenido, se aplica cuando no se cumple con los requisitos anteriormente mencionados y cuando se indique en la monografía individual.

La USP 27 señala que la Uniformidad de Contenido puede ser aplicada en todos los casos. Esta prueba es requerida para:

- a) Tabletas recubiertas, aquellas que contienen 50 mg o más de PA que representa el 50% o más (por peso) de la tableta.
- b) Sistemas transdérmicos.
- c) Suspensiones en contenedores de dosis única o en cápsulas de gelatina blanda.
- d) Soluciones o polvos para inhalación empacadas en sistemas de dosificación unitarias.
- e) Sólidos (incluyendo estériles) que son empacados en contenedores de dosificación unitaria y que contienen sustancias activas o inactivas, excepto aquellas en la que la prueba de Variación de Masa debe ser aplicada.
- f) Supositorios.

La USP 27 también indica que en el caso de que la prueba de Uniformidad de Contenido no sea requerida, la prueba de Variación de Masa debe ser aplicada en las siguientes situaciones:

- a) Productos que contienen 50 mg o más del PA que representan el 50 % o mas por peso de la unidad de dosificación, ó en el caso de las cápsulas de gelatina dura, que contienen otro PA en menor proporción, se le debe realizar también a ese PA la Uniformidad de Contenido.
- b) Cápsulas de gelatina blanda llenadas con líquidos en forma de suspensión.
- c) Sólidos (incluyendo los estériles) que son empacados en contenedores de dosificación unitaria, con o sin sustancias adicionadas, las cuales pueden ser activas o inactivas.
- d) Soluciones para inhalación, soluciones orales y jarabes cuando los artículos son empacados en contenedores de dosificación unitaria.

La BP 2002 no establece esta prueba como Uniformidad de Dosis, sino únicamente como Uniformidad de Contenido y Uniformidad de Masa, en la parte de generalidades para Tabletas, las dos pruebas anteriormente mencionadas deben realizarse cuando se cumplen los siguientes requisitos:

- **Uniformidad de Contenido:** A menos de que se especifique otra cosa, tabletas con menos de 2 mg del Principio Activo ó menos del 2 por ciento de la masa total cumplen con la prueba A de Uniformidad de Contenido. Si la preparación tiene más de un Principio Activo, la prueba aplica sólo para los ingredientes que cumplen con las condiciones arriba mencionadas. La prueba no es requerida para multivitamínicos y preparaciones con elementos en concentraciones de trazas.
- **Uniformidad de Masa:** Cumplen con la prueba de Uniformidad de Masa para preparaciones de dosificación unitaria. Si la prueba de Uniformidad de Contenido se realiza, la Uniformidad de masa no es requerida.

En el caso de las tabletas de Metronidazol analizadas, cumplen con los requisitos generales para utilizar el método de Variación de Masa (ya que contienen 250 mg de P.A.), pero en la monografía se describe un método especial para el análisis individual de cada tableta (Uniformidad de Contenido), por lo que este método (Uniformidad de Contenido) es el que debe aplicarse.

El criterio de aceptación para las tres Farmacopeas (a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual) para estas dos pruebas es el siguiente:

- A. Si el promedio de los límites especificados para el contenido del PA en la monografía individual es menor o igual al 100.0%, se aplican las siguientes interpretaciones:
- a. Si no se especifica otra cosa en la monografía individual, los requisitos para la Uniformidad de Dosis se cumplen si la cantidad del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades de dosis determinada según el método de Variación de Masa o el de Uniformidad de Contenido, está dentro del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual al 6.0%.
  - b. Si una unidad está fuera del rango de 85.0% y 115.0% de la cantidad etiquetada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete, o si la DER es mayor al 6.0% o si se presentan ambas situaciones, probar 20 unidades más.
  - c. Los requisitos se cumplen si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del rango de 85.0% y 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la DER de las 30 unidades de dosis no es mayor de 7.8%.
- B. Si el promedio de los límites especificados para el contenido del PA en la monografía individual es mayor al 100.0%, se aplican las siguientes interpretaciones:
- a. Si el promedio del valor de las unidades probadas es de 100.0% o menor, se aplican los criterios de A.

- b. Si el promedio del valor de las unidades probadas es mayor o igual a los límites especificados para el contenido del PA en la monografía individual, se aplican los criterios de A, excepto que la palabra "marbete" se haya remplazado por las palabras "marbete multiplicado por el promedio de los límites especificados para el contenido de PA en la monografía dividido entre 100".
- c. Si el valor promedio de las unidades de dosificación probadas está entre 100.0% y el promedio de los límites especificados para el contenido del PA en la monografía individual, se aplican los criterios de A, excepto que la palabra "marbete" deba ser remplazada por las palabras "marbete multiplicado por el valor promedio de los límites de las unidades de dosificación probadas (expresado como por ciento de marbete) dividido entre 100".

#### III.4.1. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO<sup>5,13,21,22</sup>:

De manera general, la prueba de Uniformidad de Contenido se realiza seleccionando 30 unidades; en la primera etapa se analizan 10 unidades individualmente, y en la segunda etapa se analizan las siguientes 20 unidades como indica la prueba de Valoración a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual para la prueba de Uniformidad de Contenido.

En este caso, se revisó lo que se señala para esta prueba en USP 27 en el <905>, FEUM 7ª ed. en el MGA 0299 y de BP 2002 en el Apéndice XII H.

- El procedimiento que indica la USP 27 es el siguiente: Transferir una tableta a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar alrededor de 100 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 100) y agitar por 30 minutos. Diluir con ácido clorhídrico diluido (1 en 100) a volumen y mezclar. Filtrar, descartar los primeros 15 mL del filtrado. Diluir el filtrado cuantitativamente con ácido clorhídrico diluido (1 en 100), para obtener una solución que tenga una concentración alrededor de 0.2 mg/mL de Metronidazol. Tomar 10.0 mL de

esta solución a una matraz volumétrico de 100 mL, diluir con ácido clorhídrico diluido (1 en 100) a volumen y mezclar. Determinar al mismo tiempo la absorbancia de la solución de prueba y de una solución estándar de Metronidazol preparada de manera similar, teniendo una concentración conocida de 20  $\mu\text{g/mL}$ , en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorción alrededor de 278 nm, usando como blanco de ajuste ácido clorhídrico diluido (1 en 100).

- El procedimiento que indica FEUM 7<sup>a</sup> ed. es el siguiente:
  - ▲ **Preparación de la Referencia:** Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de Metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v, mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v, mezclar. Esta solución contienen 20  $\mu\text{g/mL}$  de Metronidazol. (\*Nota 1)
  - ▲ **Preparación de la muestra:** Pasar una tableta a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v y agitar durante 30 minutos, llevar al aforo con la solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v y mezclar. Filtrar y descartar los primeros 15 mL del filtrado, pasar una alícuota adecuada del filtrado (en el producto que se trabaja 2.0 mL, \*Nota 2) a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v, mezclar.
  - ▲ **Procedimiento:** Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 278 nm aproximadamente, empleando celdas de 1 cm y solución de ácido clorhídrico al 1 por ciento v/v como blanco de ajuste.

*\*Nota 1: Error en FEUM, en la última línea de este procedimiento, ya que dice que la solución preparada contiene 20  $\mu\text{L}$  de solución Metronidazol, en lugar de 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Metronidazol.*

*\*Nota 2: La indicación de FEUM se transcribe a continuación: "...Filtrar y descartar los primeros 15 mL del filtrado, pasar una alícuota de 1 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con solución de ácido...", la indicación anterior solo es correcta para las tabletas de Metronidazol de 500 mg, pero en el mercado existen presentaciones de tabletas de 250 mg. Al seguir la indicación la concentración final de la solución sería de 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Metronidazol.*

- La BP 2002, no proporciona algún método especial en la monografía individual para la prueba de Uniformidad de Contenido; sin embargo en el Apéndice XII H, explica que la prueba se encuentra basada en el método de Valoración del Principio Activo, por lo que se debe utilizar este método para el análisis individual de las 10 unidades.

Se decidió realizar la metodología que indica USP 27 de la siguiente manera:

- ✓ Para la preparación de la Referencia, la USP 27 deja al criterio del analista la elección del peso de la sustancia de referencia y las diluciones adecuadas, por ello se diseña un esquema que tome en cuenta el uso racional de reactivos y la generación mínima de residuos.
- ✓ Para la preparación de la muestra la USP 27 indica trabajar a una concentración final de 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y tiene una exigencia antes de llegar a la concentración final, la cual es que se debe obtener una solución de 0.2 mg/mL de Metronidazol. Se planea realizar la metodología de USP 27 y en forma paralela una modificación del método. A partir del filtrado de la primera dilución de la tableta en el matraz de 250 mL, se seguirán dos caminos:
  1. Se toma una alícuota de 10.0 mL del filtrado y se pasa a un matraz de 50 mL, esta solución contiene el equivalente a 0.2 mg/mL de Metronidazol. Se

toma una alícuota de 5.0 mL del matraz anterior y se pasa a un matraz de 50 mL, esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.

2. Se toma una alícuota de 2.0 mL del filtrado y se pasa a un matraz de 100 mL, esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.

#### V.4.2. MÉTODO ESPECIAL<sup>5,22</sup>:

Tanto en USP 27 como en FEUM 7<sup>a</sup> ed. se señala que si hay un procedimiento especial para Uniformidad de Contenido especificado en la monografía individual, esto es, si el procedimiento para esta prueba es diferente que el de la Valoración, se debe hacer una corrección:

- 1) Preparar una muestra compuesta de un número suficiente de unidades de dosificación para obtener una cantidad de muestra que requiere la Valoración en la monografía individual, más la cantidad requerida de muestra para el procedimiento especial de Uniformidad de Contenido. Obtener una mezcla homogénea.
- 2) Analizar por separado, a) como la Valoración y, b) usando el método especial para Uniformidad de Contenido.
- 3) Calcular la cantidad de Principio Activo equivalente a una unidad de dosificación, usando los resultados obtenidos en a) la Valoración, y usando los resultados obtenidos en el procedimiento especial (b).
- 4) Calcular el factor de corrección F, por la fórmula:

$$F = A / P$$

En donde A es la cantidad de Principio Activo equivalente por unidad de dosificación obtenido en la Valoración y P es la cantidad de Principio Activo

equivalente a una unidad de dosificación obtenido en el procedimiento especial. Si

$$\frac{100 [A - P]}{A}$$

es mayor que 10, la corrección del Factor no es válida.

- 5) La corrección puede ser aplicada sólo si F es no menor que 1.030 y no mayor que 1.100, o no menor que 0.900 y no mayor que 0.970, y si F está entre 0.970 y 1.030 no se requiere hacer corrección.
- 6) Si F se encuentra entre 1.030 y 1.100, ó entre 0.900 y 0.970, calcular la cantidad del Principio Activo en cada unidad de dosificación multiplicando cada una de las cantidades encontradas usando el procedimiento especial por F.

#### V.4.3. VARIACIÓN DE MASA<sup>5,13,22</sup>:

Como prueba adicional se planea también realizar el método de Variación de Masa y comparar los resultados de este método con los obtenidos en Uniformidad de Contenido. Se revisó la información de USP 27 en el <905>, de FEUM 7ª ed. en el Método General de Análisis (MGA) 0299 y de BP 2002 en el Apéndice XII G.

El método general para esta prueba según FEUM 7ª ed. y USP 27 es el siguiente: Seleccionar no menos de 30 tabletas. Pesar con precisión de forma individual 10 tabletas y calcular la masa promedio. Con el resultado de la valoración del Principio Activo, calcular el contenido de P.A. para cada una de las tabletas.

En el caso de BP 2002, como ya se indicó, la prueba se encuentra bajo el nombre de Uniformidad de Masa en el Apéndice XII G; se realiza pesando 20 unidades de dosificación unitaria, y se calcula el peso promedio (masa). El criterio es el siguiente: no más de dos pesos individuales se desvían del peso promedio según la Tabla 3:

**Tabla 3. Criterios de Aceptación para Tabletas. Uniformidad de Masa.**

<b>Forma Farmacéutica</b>	<b>Peso Promedio (masa)</b>	<b>Porcentaje de desviación</b>
Tabletas	80 mg o menos	10
	Más de 80 mg y menos de 250 mg	7.5
	250 mg o más	5

## IV. PARTE EXPERIMENTAL

#### IV. PARTE EXPERIMENTAL

##### IV.1. REACTIVOS Y EQUIPO

Todos los reactivos utilizados en las determinaciones analíticas son grado reactivo analítico (RA).

Las Tabletas de Metronidazol fueron proporcionadas por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química, e identificadas con el lote TFII300996-GARM. Las tabletas probadas contienen 250 mg de Metronidazol.

Para la prueba de Identidad, Disolución y Uniformidad de Dosis se usó un Espectrofotómetro marca Shimadzu, modelo UV-1201S.

Para la valoración potenciométrica de las Tabletas de Metronidazol se utilizó un potenciómetro marca TACUSSEL tipo 2G8W serie K3 No. 31510

Para la prueba de Disolución se usó un Disolutor marca VANKEL, modelo VK-700; el recirculador utilizado fue marca VANKEL, modelo VK-750D.

Para todos los análisis se usó la misma balanza analítica marca OHAUS, modelo GA200, con sensibilidad de  $\pm 0.1$  mg.

##### IV.2. IDENTIDAD<sup>20,21</sup>:

El procedimiento que se siguió es el siguiente:

✧ Preparación de la Referencia:

1. Pesar exactamente 25 mg de la Sref de Metronidazol.
2. Pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350), mezclar.
3. Pasar una alícuota de 1.0 mL de esta solución a un matraz de volumétrico de 25 mL.

4. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350), mezclar. Esta solución contiene 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Metronidazol.

❖ Preparación de la muestra (Método de USP 27 sin modificaciones):

1. Pesar no menos de 10 tabletas.
2. Triturar hasta polvo fino.
3. Pesar una porción equivalente a 300 mg de Metronidazol.
4. Adicionar 20 mL de Ácido clorhídrico (1:100), y agitar por algunos minutos, Filtrar.
5. Pasar una alícuota de 2.0 mL del filtrado anterior a una matraz volumétrico de 50 mL.
6. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350).
7. Pasar una alícuota de 2.0 mL del matraz anterior a un matraz volumétrico de 50 mL.
8. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350). Esta solución contiene el equivalente a 24  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Metronidazol.

❖ Se realizó una modificación de la cantidad de muestra a pesar para llegar a la concentración teórica requerida. El *Método 1*, es el siguiente:

1. Pesar no menos de 10 tabletas.
2. Triturar hasta polvo fino.
3. Pesar una porción equivalente a 250 mg de Metronidazol.
4. Adicionar 20 mL de Ácido clorhídrico (1:100), y agitar por algunos minutos, Filtrar.
5. Pasar una alícuota de 2.0 mL del filtrado anterior a una matraz volumétrico de 50 mL.
6. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350).
7. Pasar una alícuota de 2.0 mL del matraz anterior a un matraz volumétrico de 50 mL.
8. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350). Esta solución contiene el equivalente a 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de Metronidazol.

◇ Se realizó una segunda modificación de la cantidad de muestra a pesar. El *Método 2*, es el siguiente:

1. Pesar no menos de 10 tabletas.
2. Triturar hasta polvo fino.
3. Pesar una porción equivalente a 200 mg de Metronidazol.
4. Adicionar 20 mL de Ácido clorhídrico (1:100), y agitar por algunos minutos, Filtrar.
5. Pasar una alícuota de 1.0 mL del filtrado anterior a una matraz volumétrico de 50 mL.
6. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350).
7. Pasar una alícuota de 5.0 mL del matraz anterior a un matraz volumétrico de 50 mL.
8. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350). Esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.

Para realizar las tres pruebas se utilizaron los mismos reactivos y la misma muestra analítica, para evitar variaciones adicionales a las planeadas.

#### IV.3. DISOLUCIÓN<sup>20,21</sup>:

El procedimiento que se siguió es el siguiente:

- Preparación de la muestra:
  1. Ajustar la altura de la canastillas según lo indica USP 27.
  2. Colocar 900 mL de Ácido Clorhídrico 0.1 N (previamente desgasificado) en cada vaso.
  3. Calentar el baño del disolutor a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y permitir que la temperatura del medio se equilibre
  4. Colocar las tabletas en las canastillas del aparato.
  5. Sumergir las tabletas sin provocar burbujas hasta que la distancia del fondo del vaso y de la canastilla sea de  $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ .

6. Accionar el aparato inmediatamente a una velocidad de 100 rpm, durante 60 minutos.
7. Terminado el tiempo, se toma una muestra de 5 a 10 mL de cada uno de los vasos de disolución y se colocan en tubos de ensaye previamente identificados. Se dejan enfriar a temperatura ambiente.
8. Según el marbete, las tabletas utilizadas son de 250 mg, por lo que se realizó el siguiente esquema de diluciones: Pasar alícuota de 2.0 mL de cada tubo a matraces volumétricos de 25 mL. Llevar al aforo con la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N.

- Preparación de la Referencia:

1. Pesar exactamente 50 mg de la Sref de Metronidazol.
2. Pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N, mezclar.
3. Pasar una alícuota de 1.0 mL de esta solución a un matraz de volumétrico de 50 mL.
4. Llevar al aforo con la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N, mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de Metronidazol.

- Procedimiento General:

1. Determinar la cantidad de Metronidazol disuelta, a partir de las absorbancias obtenidas de las preparaciones de la referencia y de la muestra, a una longitud de onda alrededor de 278 nm, usando como blanco de ajuste la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N.

El medio de disolución se preparó según las exigencias de la USP 27. El método de desgasificación se realizó con el equipo que cuenta el laboratorio.

**IV.4. VALORACIÓN<sup>20,21</sup>:**

El primer método utilizado (USP XIX) consiste en lo siguiente:

1. Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas.
2. Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso.
3. Extraer con 4 porciones de 10 mL de acetona caliente.
4. Reunir los extractos y adicionar 40 mL de anhídrido acético y 2 gotas de S.I verde de malaquita.
5. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N (usando una microbureta de 10 mL) hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo.
6. Calcular la cantidad de Metronidazol en miligramos por tableta.

El segundo método utilizado (BP 2002) consiste en lo siguiente:

1. Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas.
2. Pesar una cantidad equivalente a 200 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso.
3. Extraer con 6 porciones de 10 mL de acetona caliente. Dejar enfriar.
4. Reunir los extractos y adicionar 50 mL de anhídrido acético y 0.1 mL de una solución al 1% de verde brillante.
5. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 M hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo.
6. Calcular la cantidad de Metronidazol en miligramos por tableta.

El tercer método utilizado (FEUM 7<sup>a</sup> ed. y USP XXI ed.) consiste en lo siguiente:

1. Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas.
2. Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso.
3. Extraer con 4 porciones de 10 mL de acetona caliente.
4. Reunir los extractos y evaporar a sequedad en una parrilla de calentamiento

5. Disolver el residuo con 60 mL de Ácido acético glacial.
6. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N y determinar el punto final potenciométricamente.
7. Calcular la cantidad de Metronidazol en miligramos por tableta.

El Método A consiste en lo siguiente:

1. Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas.
2. Pesar una cantidad equivalente a 100 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso.
3. Extraer con 4 porciones de 10 mL de acetona caliente.
4. Reunir los extractos y evaporar a sequedad en una parrilla de calentamiento.
5. Disolver el residuo con 60 mL de Ácido acético glacial.
6. Adicionar dos gotas de una solución de verde de malaquita al 1%.
7. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo.
8. Calcular la cantidad de Metronidazol en miligramos por tableta.

El Método B consiste en lo siguiente:

1. Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas.
2. Pesar una cantidad equivalente a 200 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso.
3. Extraer con 6 porciones de 10 mL de acetona caliente.
4. Reunir los extractos y evaporar a sequedad en una parrilla de calentamiento.
5. Redisolver el residuo con 60 mL de Ácido acético glacial.
6. Adicionar dos gotas de una solución de verde de malaquita al 1%.
7. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo.
8. Calcular la cantidad de Metronidazol en miligramos por tableta.

La solución indicadora (SI) de verde de malaquita o verde brillante se proporcionó ya preparada.

**IV.5. UNIFORMIDAD DE DOSIS****IV.5.1. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO<sup>20,21</sup>:**

El procedimiento que se siguió es el siguiente:

◇ Preparación de la Referencia:

1. Pesar en una nave una cantidad de la Sref. Equivalente a 50 mg y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL.
2. Disolver con solución al 1% v/v de ácido clorhídrico y llevar al aforo con la misma solución.
3. Pasar una alícuota de 1.0 mL a un matraz de 50 mL.
4. Llevar al aforo con la solución al 1% v/v de ácido clorhídrico.

◇ Preparación de la muestra, Método USP 27:

1. Tomar una tableta y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL.
2. Adicionar 100 mL de la solución de ácido clorhídrico al 1% v/v y agitar por 30 minutos.
3. Llevar al aforo con la solución de ácido clorhídrico y mezclar.
4. Filtrar y descartar los primeros 15 mL.
5. Pasar una alícuota de 10.0 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 50 mL.
6. Llevar al aforo con la solución al 1% v/v de ácido clorhídrico. Esta solución contiene 0.2 mg/mL de Metronidazol.
7. Pasar una alícuota de 5.0 mL del matraz anterior a un matraz volumétrico de 50 mL.
8. Llevar al aforo con la solución al 1% v/v de ácido clorhídrico. Esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.
9. Repetir el procedimiento hasta terminar con las siguientes 9 unidades.

◇ Preparación de la muestra, variante del método anterior:

1. A partir del paso 4 del método anterior, pasar una alícuota de 2.0 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL.
2. Llevar al aforo con la solución al 1% v/v de ácido clorhídrico. Esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.
3. Repetir el procedimiento con 9 tabletas más.

✧ Procedimiento General:

1. Determinar la cantidad de Metronidazol disuelta, a partir de las absorbancias obtenidas de las preparaciones de la referencia y de la muestra, a una longitud de onda alrededor de 278 nm, usando como blanco de ajuste la solución de Ácido clorhídrico al 1% v/v.

#### IV.5.2.MÉTODO ESPECIAL<sup>20,21</sup>:

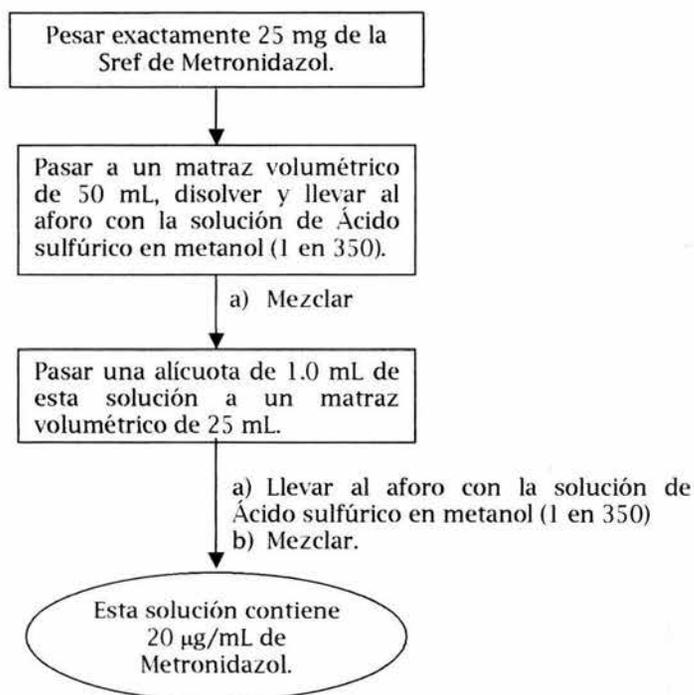
Para la realización de este método, ya se habrá decidido cuál es el procedimiento más adecuado para la Valoración del Principio Activo. El procedimiento que se siguió es el siguiente:

1. Del homogenizado de 20 Tabletas de la Prueba de Valoración, pesar la misma cantidad de muestra que contenga el equivalente de Metronidazol que indique el método elegido, y pasar a un mortero.
2. Tomar una Tableta (muestra para la prueba de Uniformidad de Contenido) e incorporar al mortero.
3. Pulverizar y mezclar la muestra compuesta.
4. Retirar la cantidad de muestra pesada para la Valoración y analizar según lo indica el procedimiento que se haya escogido.
5. El resto de la muestra compuesta corresponde a la muestra de Uniformidad de Contenido y se pasa cuantitativamente para seguir el método señalado.
6. Calcular la cantidad de Metronidazol por tableta, según el método de Valoración y el método de Uniformidad de Contenido.
7. Realizar las correcciones si son necesarias.

**IV.5.3. VARIACIÓN DE MASA<sup>20,21</sup>:**

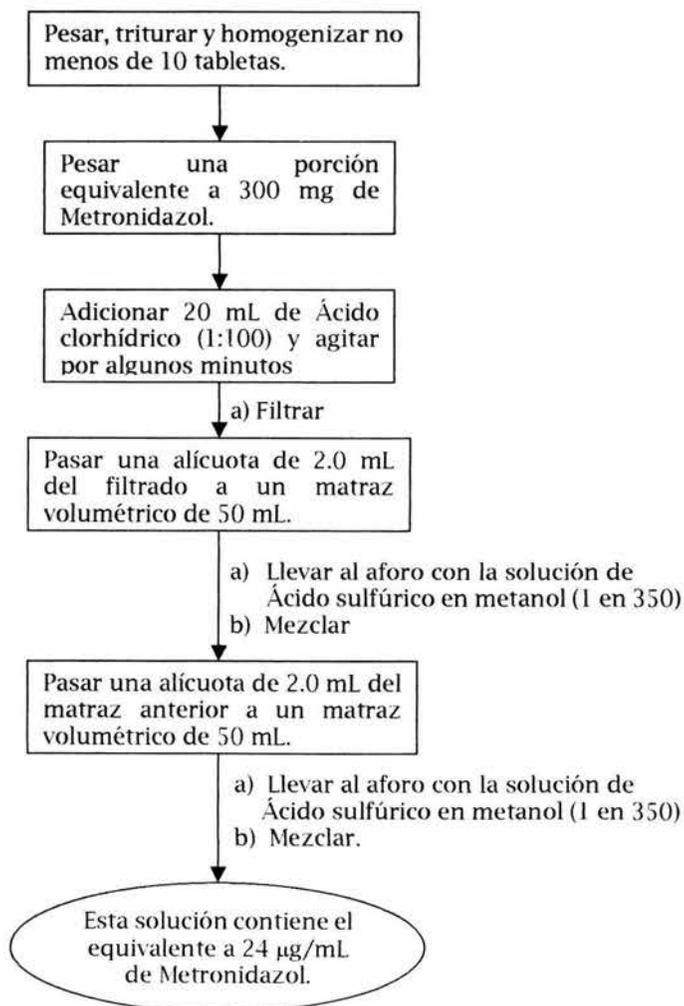
El procedimiento es el siguiente:

1. Seleccionar no menos de 30 tabletas.
2. Pesar con precisión de forma individual 10 tabletas y calcular la masa promedio.
3. Con el resultado de la valoración del Principio Activo, calcular el contenido de P.A. para cada una de las tabletas.

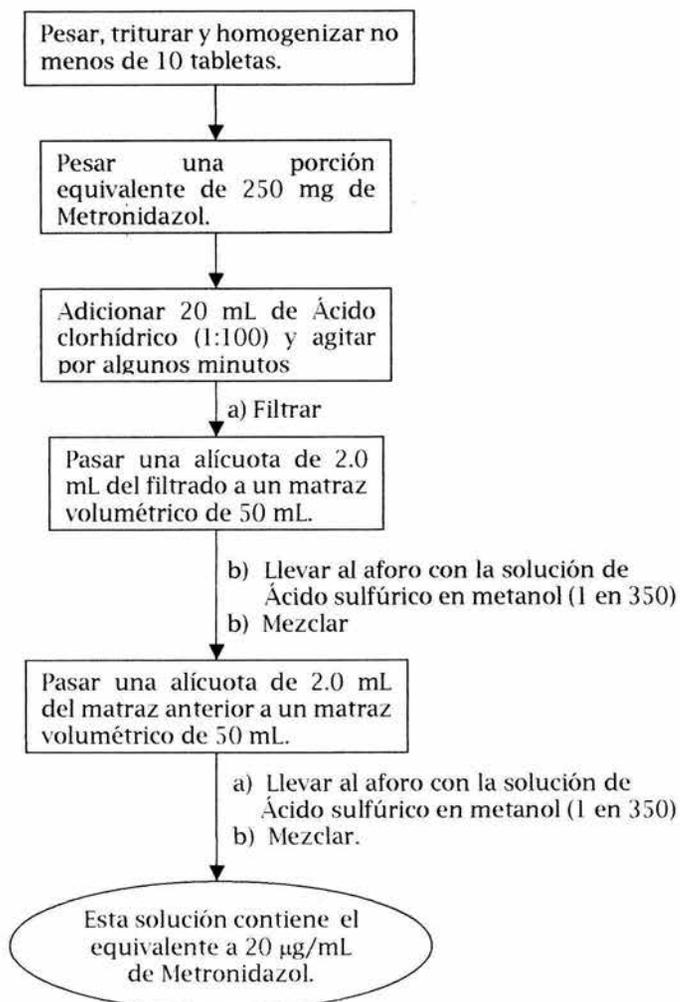
**IV.6. ESQUEMAS DE TRABAJO:****IV.6.1.IDENTIDAD:****IV.6.1.1 PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA:**

## IV.6.1.2. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

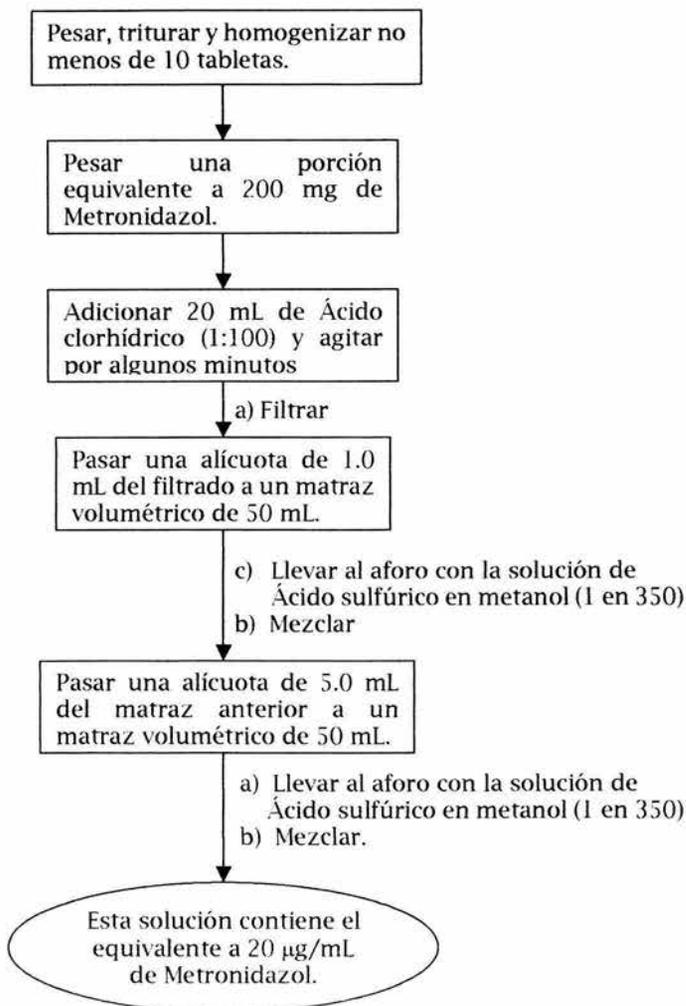
## IV.6.1.2.1. Método según USP 27

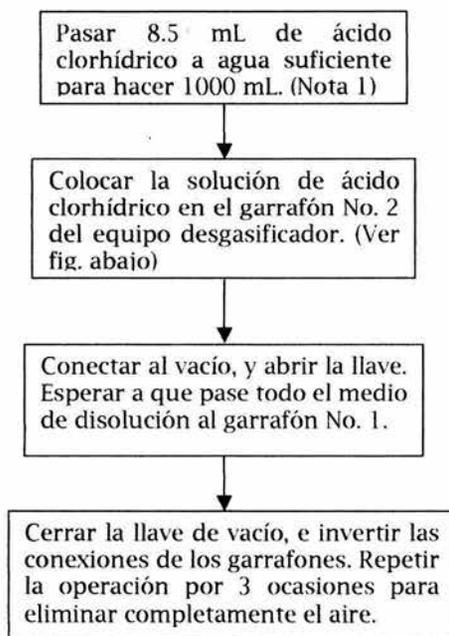


## IV.6.1.2.2. Método 1

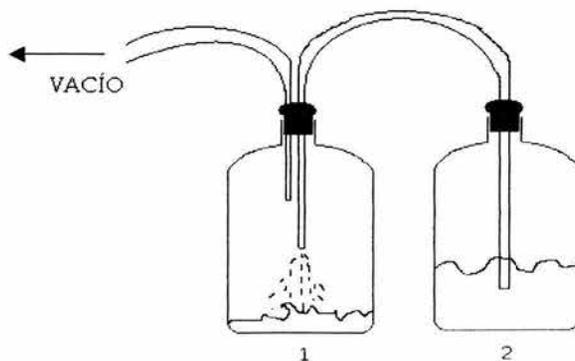


## IV.6.1.2.3. Método 2



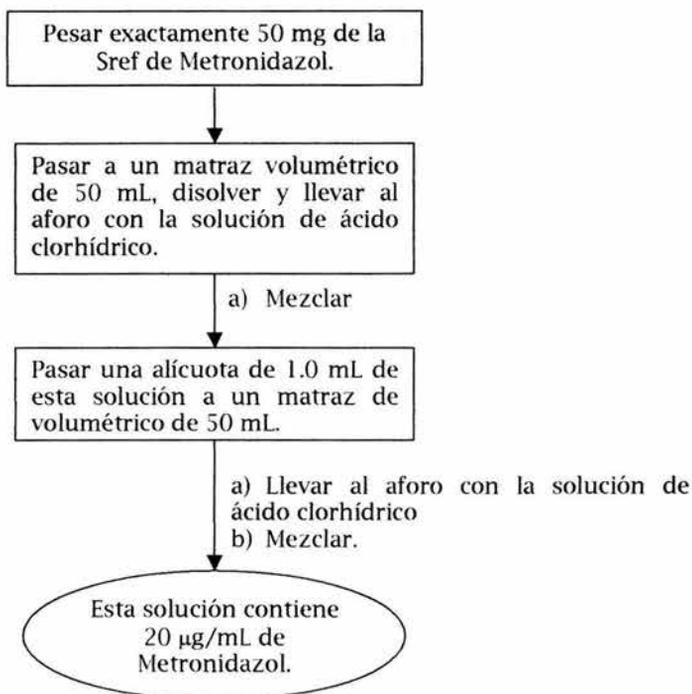
**IV.6.2.DISOLUCIÓN:****IV.6.2.1. REACTIVOS:****IV.6.2.1.1. Preparación de la solución de ácido clorhídrico 0.1 N:**

*Nota 1:* Preparar como mínimo 6 L.

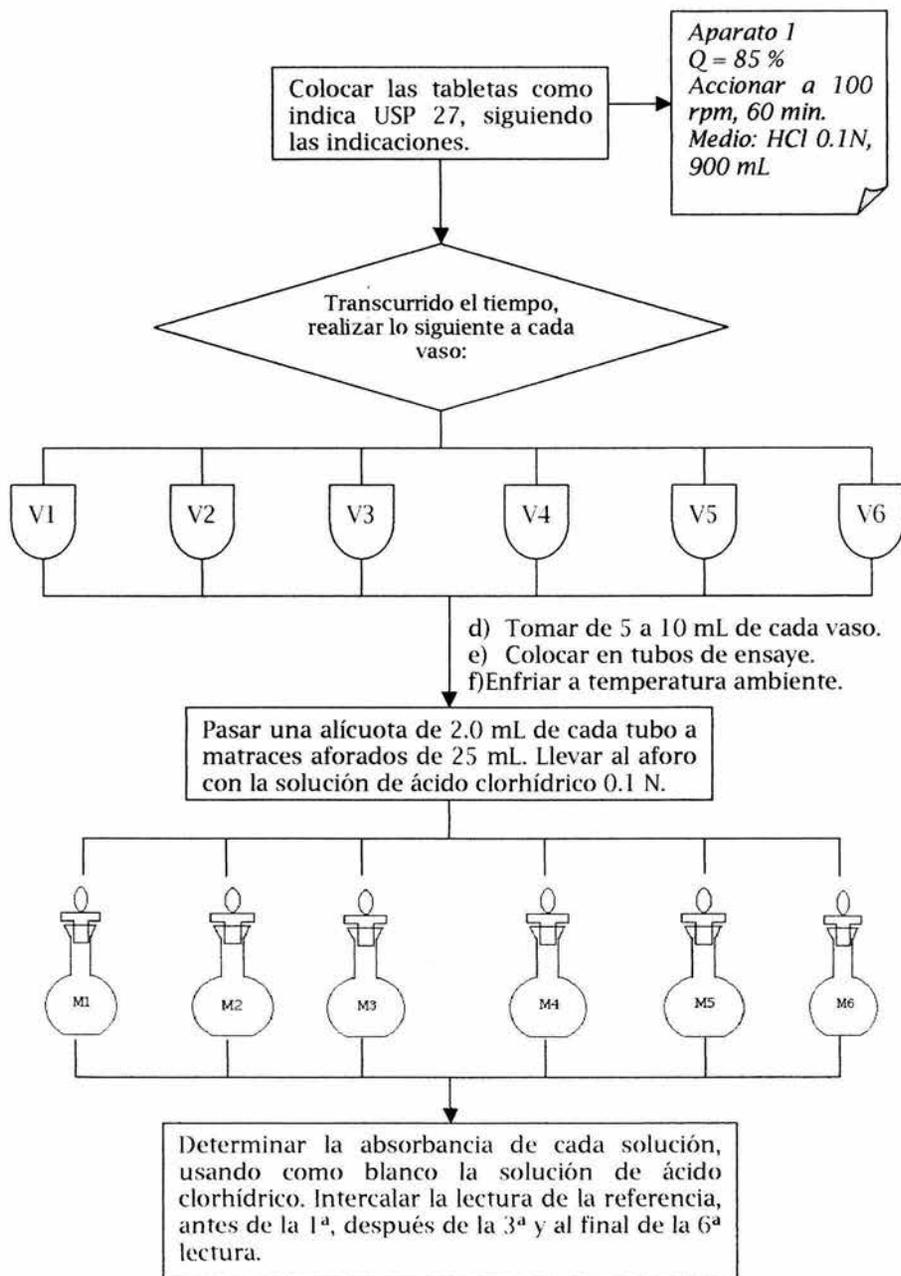


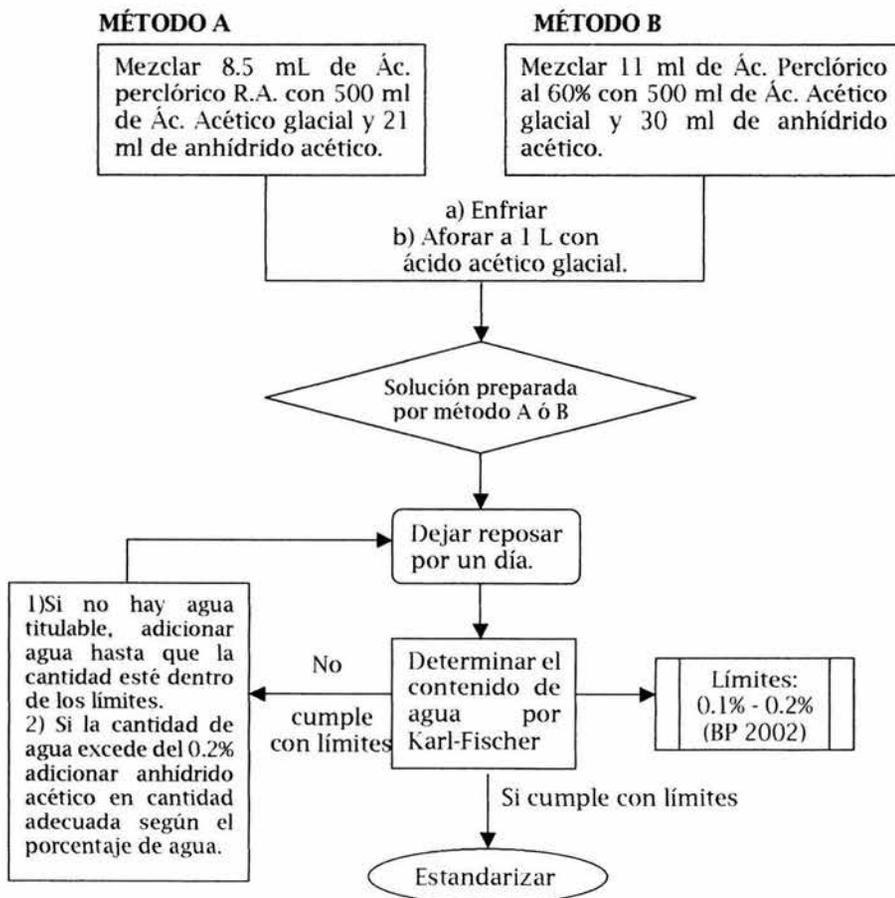
**Equipo de desgasificación**

## IV.6.2.1.2. PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA:

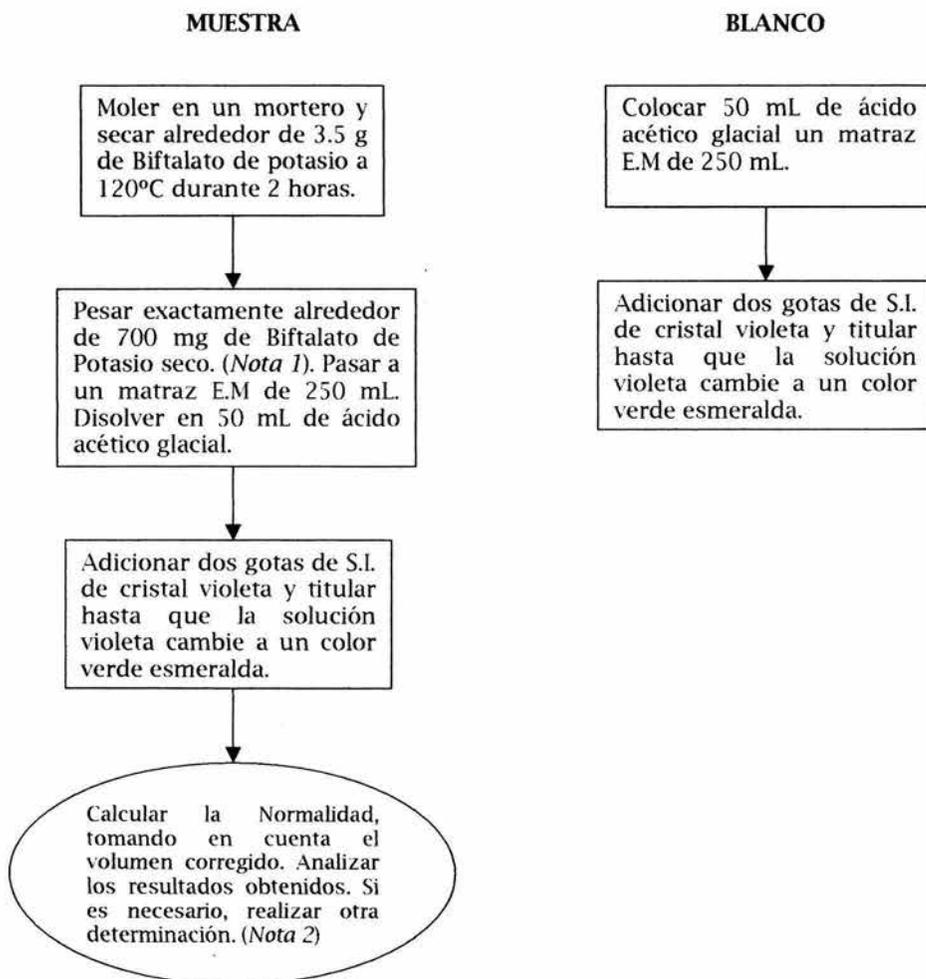


## IV.6.2.2. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:



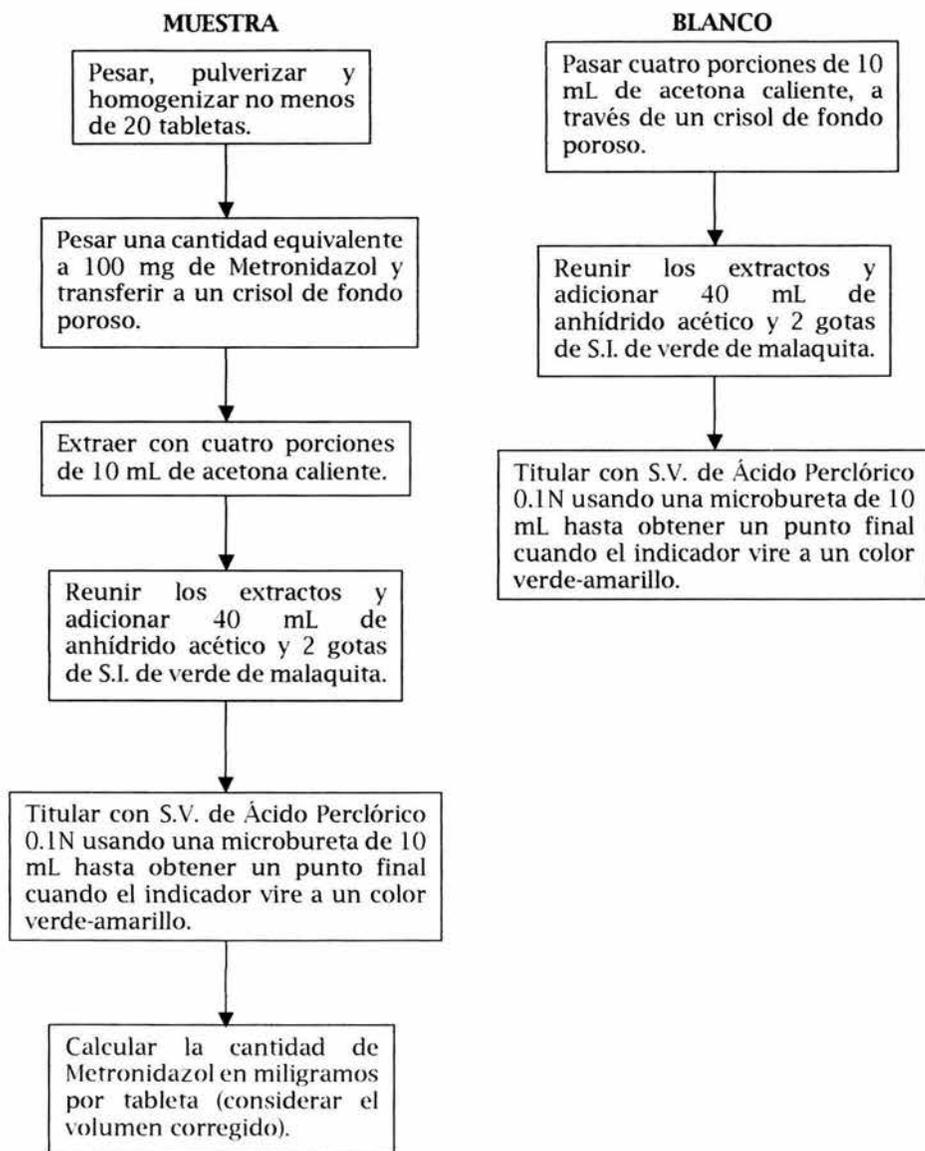
**IV.6.3. VALORACIÓN:****IV.6.3.1. REACTIVOS:****IV.6.3.1.1. Preparación de la S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N:**

## IV.6.3.1.2. Estandarización de la S.V. de Acido Perclórico 0.1 N:



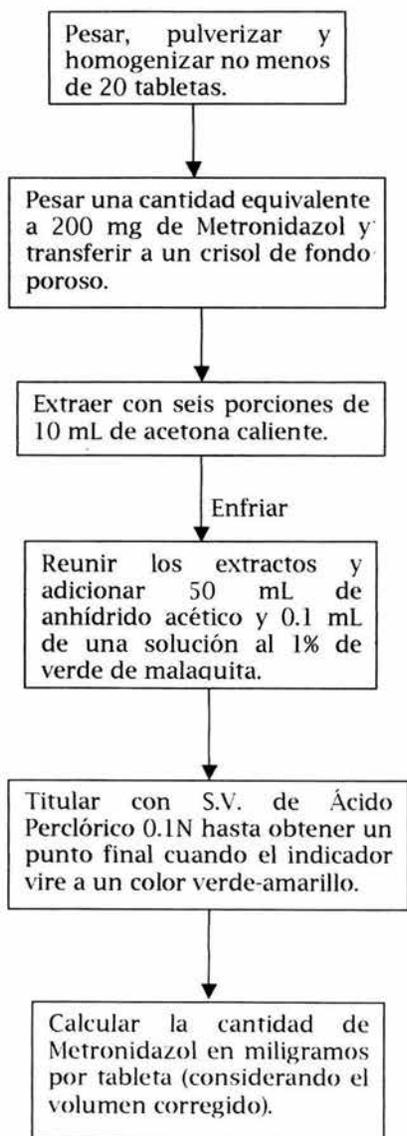
NOTA 1: Se recomienda realizar como mínimo tres determinaciones por pesadas independientes.

NOTA 2: Calcular la D.E.R. para saber la precisión con la que se ha trabajado.

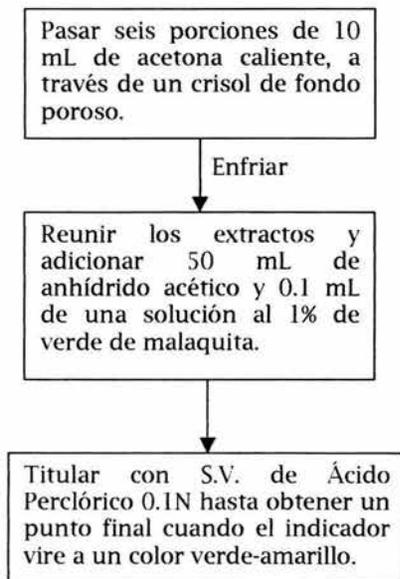
**IV.6.3.2. MÉTODOS:****IV.6.3.2.1. Método según USP XIX ed.**

## IV.6.3.2.2. Método según BP 2002 ed.

## MUESTRA

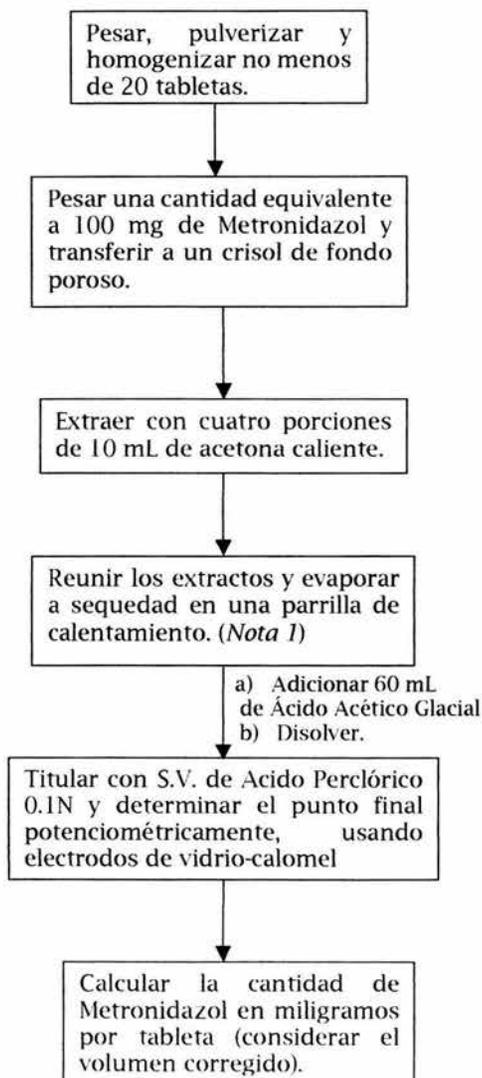


## BLANCO

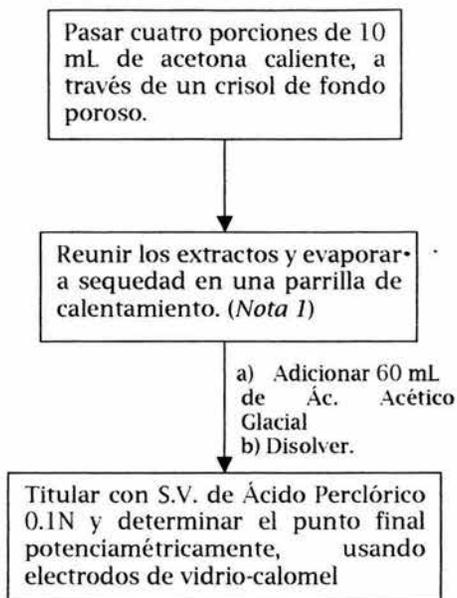


## IV.6.3.2.3. Método según USP XXI ed. y FEUM 7ª ed.

## MUESTRA



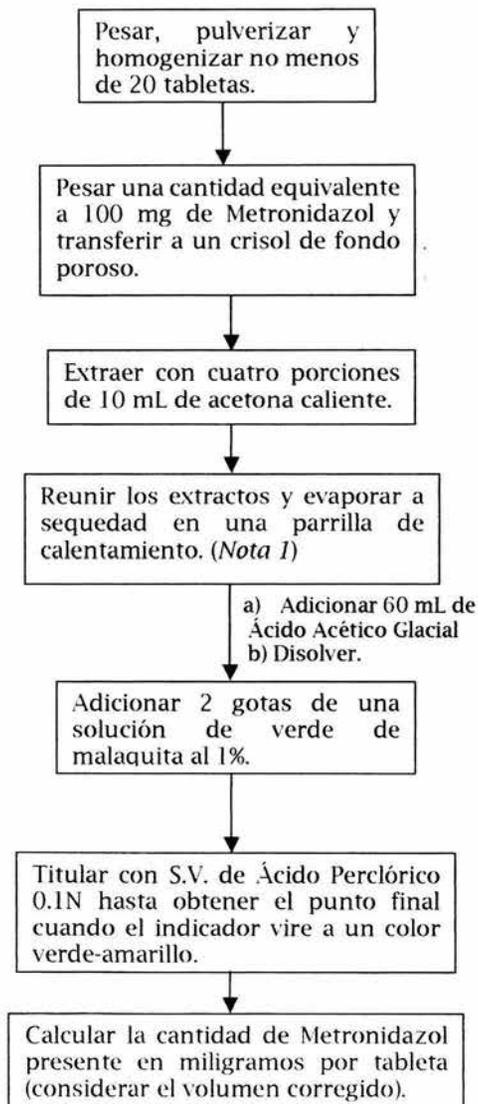
## BLANCO



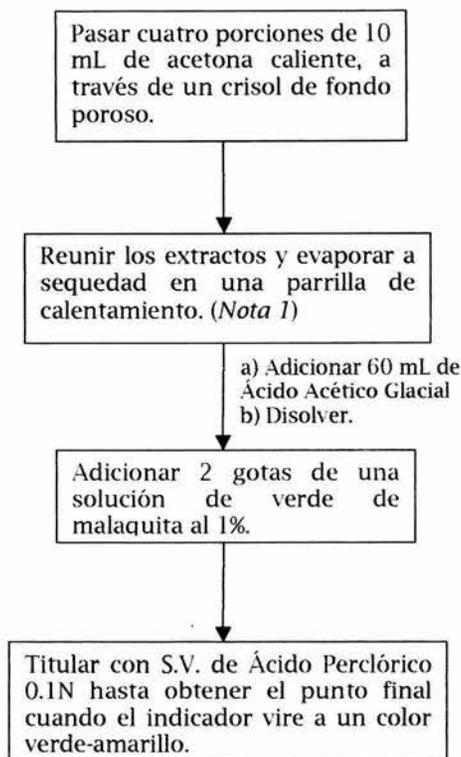
NOTA 1: Realizar este paso en la campana de extracción.

## IV.6.3.2.4. Método A.

## MUESTRA

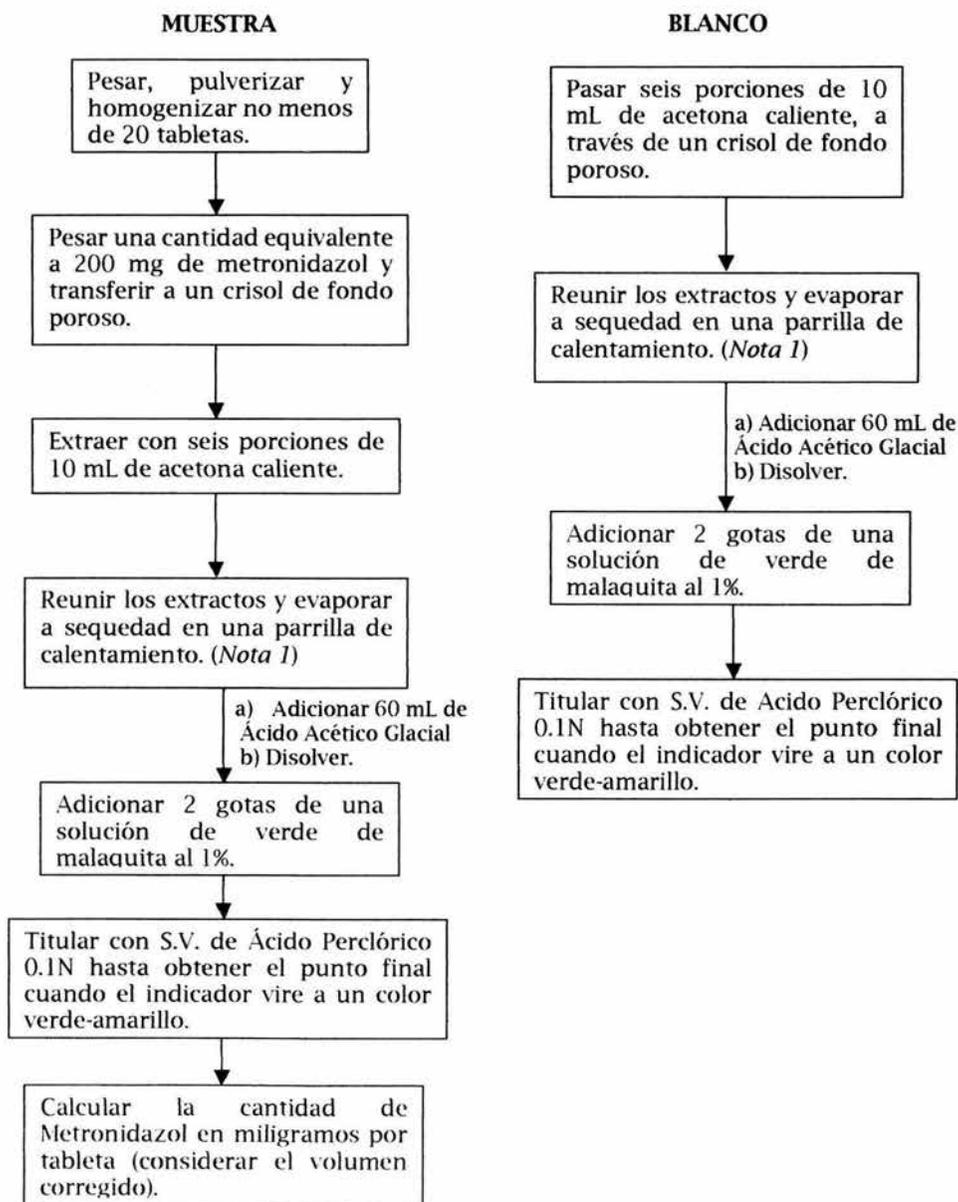


## BLANCO

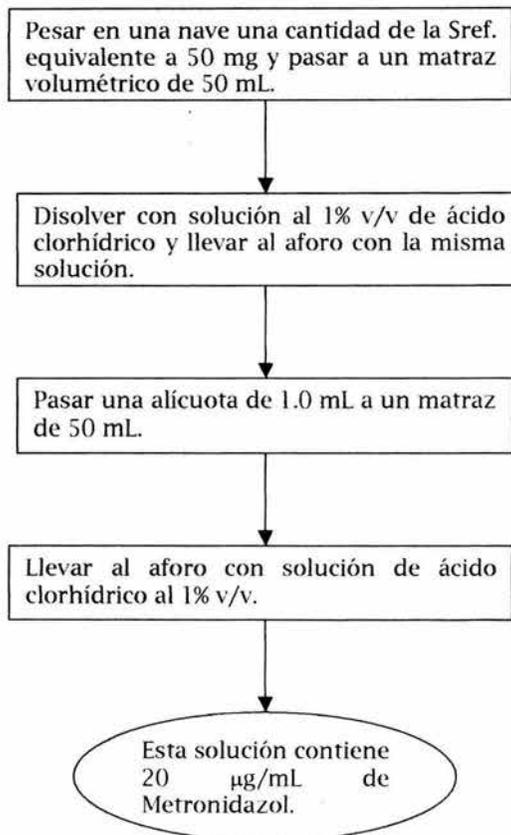


NOTA 1: Realizar este paso en la campana de extracción.

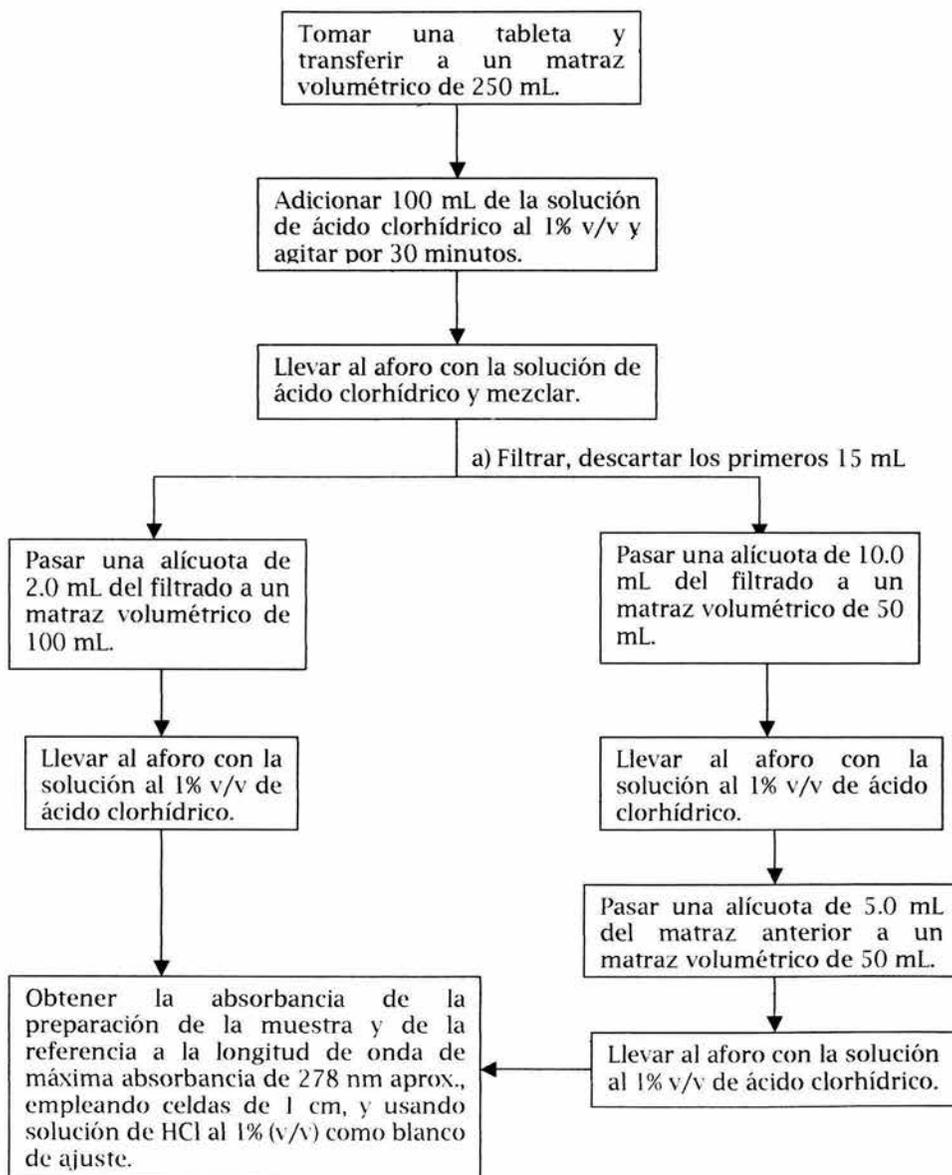
## IV.6.3.2.5. Método B.



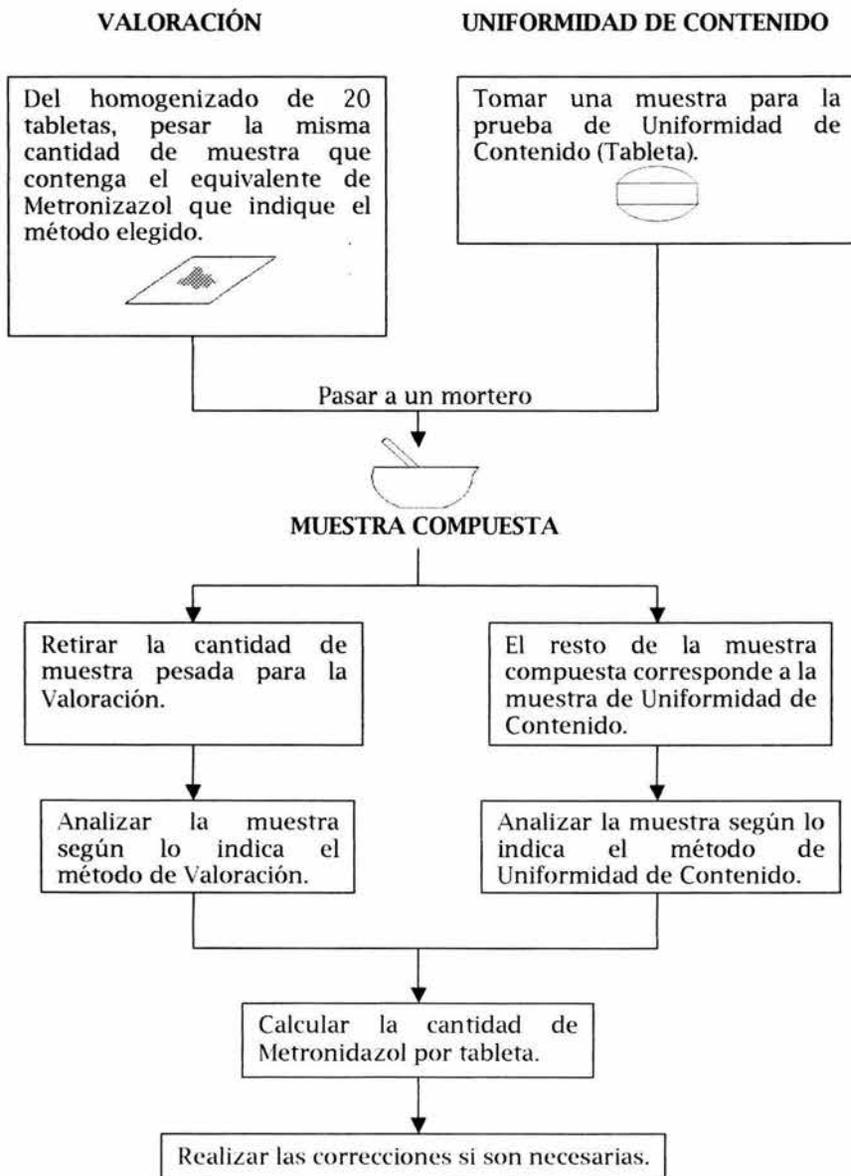
NOTA 1: Realizar este paso en la campana de extracción.

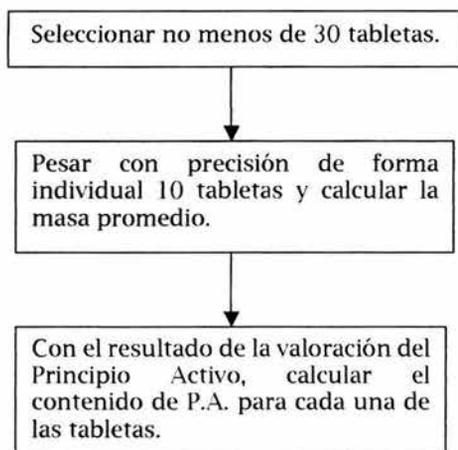
**IV.6.4.UNIFORMIDAD DE DOSIS:****IV.4.4.1. Uniformidad de Contenido:****IV.4.4.1.1. Preparación de la Referencia:**

## IV.6.4.1.2. Preparación de la muestra:



## IV.6.4.2. Método especial:



**IV.6.4.3. Variación de masa:**

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### V.1. IDENTIDAD:

Los resultados obtenidos para la prueba de Identidad con las diferentes metodologías (USP 27, *Método 1* y *Método 2*), son iguales. En las tres soluciones se observan claramente los máximos y mínimos de las preparaciones (*Ver Anexo I*).

Para todas las preparaciones se realizó un barrido de 200 a 400 nm. La solución de Referencia presentó un máximo a 275 nm, mientras que todas las preparaciones problema presentaron un máximo a 274.5 nm. Los resultados son los siguientes:

**Tabla 4. Resultados obtenidos para la Prueba de Identidad.**

	Referencia	Método USP 27	Método 1	Método 2
$\lambda_{\text{máxima}}$ (nm)	275.0	274.5	274.5	274.5
$\lambda_{\text{mínima}}$ (nm)	235.0	230.0	230.0	230.0

Aún cuando en el Método 1 y 2 se pesó una menor cantidad de Metronidazol, no se ven afectados los resultados, lo que indica que la cantidad de muestra no influye de forma crítica en la identificación del Principio Activo. La referencia no indica comparar absortividades por lo que el dato de absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción no es relevante.

El Método que se recomienda implementar en el laboratorio es el Método 2, en donde se utiliza una muestra que contiene menor cantidad de Metronidazol. La generación de residuos es en volumen equivalente en los tres métodos.

## V.2. DISOLUCIÓN:

En la prueba de Disolución se obtuvieron los siguientes resultados (*Ver Anexo II*):

**Tabla 5. Resultados obtenidos en la 1ª etapa (S1) de la prueba de Disolución.**

Vaso	Abs <sub>λ=278nm</sub>	mg disueltos/Tab	% (respecto al marbete)
1	0.766	225.8	90
2	0.768	226.4	91
3	0.773	227.8	91
4	0.733	216.6	<b>87</b>
5	0.797	234.9	94
6	0.778	229.3	92

Para el análisis de los resultados se usaron los límites establecidos por USP 27 y FEUM 7ª ed. Como puede observarse, en el caso del vaso No. 4, el resultado obtenido es menor que Q+5% (90%), por lo que fue necesario pasar a la segunda etapa de análisis. En esta etapa se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 6. Resultados obtenidos en la 2ª etapa (S2) de la prueba de Disolución.**

Vaso	Abs <sub>λ=278nm</sub>	mg disueltos/Tab	%
1	0.719	217.7	87
2	0.744	225.3	90
3	0.751	227.4	91
4	0.765	231.7	93
5	0.794	240.4	96
6	0.732	221.4	89

Para poder analizar los resultados es necesario organizarlos en un grupo de 12 unidades:

**Tabla 7. Análisis de los resultados de la 2ª etapa (S1 + S2) de la prueba de Disolución.**

<b>Unidad</b>	<b>S2</b>
1	90
2	91
3	91
4	87
5	94
6	92
7	87
8	90
9	91
10	93
11	96
12	89
<i>Promedio</i>	91

En este caso, el promedio de las 12 unidades es no menor que Q (85%) y ninguna unidad es menor que Q-15% (70%), por lo que no fue necesario realizar la tercera etapa de la prueba de disolución.

Como se ve en los resultados de la Tabla 7, los métodos probados son susceptibles de realizarse correctamente en el laboratorio, además de que permiten la obtención de resultados confiables durante el desarrollo de la práctica.

### V.3. VALORACIÓN:

Utilizando el método según USP XIX, se obtuvieron 225.6 mg de Metronidazol por Tableta, mientras que con el método BP 2002 233.2 mg de Metronidazol por Tableta. Ambos métodos se trabajaron simultáneamente, utilizando la misma muestra analítica para evitar una variable de análisis. (Ver Tabla 8)

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Tabla 8. Resultados obtenidos con el Método según USP XIX y el Método según BP 2002.**

Determinación	USP XIX (mg de Metronidazol)	BP 2002 (mg de Metronidazol)
1	222.4	232.0
2	<b>233.0</b>	234.3
3	231.6	232.2
4	221.8	232.8
5	222.4	235.5
6	222.5	232.4
<b>Promedio</b>	225.6	233.2
<i>Desviación estándar</i>	5.2017	1.3957
<i>DER (%)</i>	2.3055	0.5985

En la Tabla 8, con el método de USP XIX se observa un resultado que podría considerarse dudoso con respecto a los otros cinco, que es 233.0, el cual no se sabe si rechazar o no. Para ello se aplicó la prueba  $Q$  de Dixon, en donde la  $Q_{\text{teo}}$  es 0.56 y la  $Q_{\text{exp}}$  es de 0.12 que indica que el dato no debe rechazarse ya que tiene una probabilidad del 90% de pertenecer a la misma población. (Ver Anexo III)

Se realizó una prueba “ $t$ ” de Hipótesis para comparar los promedios de ambos métodos y saber de este modo si hay una diferencia significativa entre cada uno de ellos. (Ver Anexo III)

El resultado indicó que con una confiabilidad de un 95%, el método según USP XIX es diferente del método según BP 2002, por lo que la cantidad de recobro del Principio Activo es mayor con el método de BP 2002 que con el de USP XIX.

La siguiente comparación que se hizo fue el método según USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed. con el Método A. En el método USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed., se realiza una valoración potenciométrica. (Ver Anexo IV)

Para el método según USP XXI-FEUM 7<sup>a</sup> ed., se obtuvo un dato promedio de 212.2 mg de Metronidazol por tableta, mientras que para el Método A propuesto se obtuvo un dato promedio de 209.7 mg de Metronidazol por Tableta. (Ver Tabla 9)

**Tabla 9. Resultados obtenidos con el Método según USP XXI-FEUM 7ª ed., y el Método A.**

<b>Determinación</b>	<b>USP XXI-FEUM 7ª ed. (mg de Metronidazol)</b>	<b>Método A (mg de Metronidazol)</b>
1	206.6	212.6
2	<b>193.4</b>	<b>187.0</b>
3	221.0	217.1
4	214.5	209.2
5	217.0	219.2
6	220.9	213.0
<b>Promedio</b>	212.2	209.7
<i>Desviación estándar</i>	10.6419	11.6606
<i>DER (%)</i>	5.0143	5.5611

Con el método USP XXI-FEUM 7ª ed. se observa un dato dudoso que es 193.4 y con el Método A el dato que podría también considerarse dudoso es 187.0, los cuales no se sabe si aceptar o rechazar. Para ello se aplicó la prueba de  $Q$ , que indica que el dato de 193.4 no debe ser rechazado y el dato de 187.0 debe ser rechazado, esta decisión tiene una confiabilidad del 90%, por lo que el nuevo promedio de los cinco datos restantes es 214.2. (*Ver Anexo III*)

Se realizó una prueba " $t$ " de Hipótesis para comparar los promedios ambos métodos (212.2 y 214.2, respectivamente) y saber de este modo si hay una diferencia significativa entre cada uno de ellos. El resultado indicó que con una confiabilidad de un 95%, el método según USP XXI-FEUM 7ª ed. y el Método A son equivalentes. (*Ver Anexo III*)

Como el Método A resultó equivalente con el método USP XXI-FEUM 7ª ed., no fue necesario comparar el Método B con el método USP XXI-FEUM 7ª ed. Por lo tanto se hizo la siguiente comparación que fue entre el Método A y el Método B. Para el Método A se obtuvo un promedio de 233.0 mg de Metronidazol por Tableta, mientras que para el Método B se obtuvo un dato de 232.7 mg de Metronidazol. (*Ver Tabla 10*)

**Tabla 10. Resultados obtenidos con el Método A y el Método B.**

<b>Determinación</b>	<b>Método A (mg de Metronidazol)</b>	<b>Método B (mg de Metronidazol)</b>
1	228.5	230.5
2	229.8	230.7
3	232.5	230.9
4	235.1	232.5
5	235.3	233.2
6	236.5	<b>238.1</b>
<b>Promedio</b>	233.0	232.7
<i>Desviación estándar</i>	3.2457	2.8814
<i>DER (%)</i>	1.3933	1.2385

Con el Método A se observa un posible dato dudoso que es 228.5 y con el Método B el dato que podría también considerarse dudoso es 238.1, los cuales no se sabe si aceptar o rechazar. Para ello se aplicó la prueba de  $Q$ , de Dixon, que indica que el dato de 228.5 no debe ser rechazado y el dato de 238.1 debe ser rechazado, la decisión tiene una confiabilidad del 90%, el nuevo promedio es 231.6. (Ver Anexo III)

Se realizó una prueba "t" de Hipótesis para comparar los promedios de ambos métodos (228.5 y 231.6, respectivamente) y saber de este modo si hay una diferencia significativa entre cada uno de ellos. El resultado indicó que con una confiabilidad de un 95%, el Método A y el Método B son equivalentes. (Ver Anexo III)

De todos los métodos probados, se considera que el Método B es más adecuado para la implementación dentro del Laboratorio por las siguientes razones:

- ▲ Pesar una mayor cantidad de muestra ( $m \approx 200$  mg de Metronidazol), se disminuye el error de pesada y se requiere más volumen de titulante, por lo que no hay exigencia en usar una microbureta.
- ▲ No es necesario agregar anhídrido acético debido a que se evapora toda la acetona presente, esto disminuye el costo de la práctica y hay más seguridad, pues el anhídrido acético si es inhalado produce irritación del tracto

respiratorio y bronquitis, si existe contacto con la piel produce quemaduras, inflamación, daño del tejido.

#### V.4. UNIFORMIDAD DE DOSIS:

##### V.4.1. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:

Los resultados que se obtuvieron para Uniformidad de Contenido por el Método de USP 27 son los siguientes:

**Tabla 11. Resultados obtenidos para la prueba de Uniformidad de Contenido con el Método USP 27**

Determinación	Abs. <sub><math>\lambda_{=277nm}</math></sub>	mg Metronidazol/Tab	%
1	0.709	266.7	106.7
2	0.620	233.2	93.3
3	0.702	264.0	105.6
4	0.685	257.7	103.1
5	0.691	259.9	104.0
6	0.746	268.8	107.5
7	0.680	246.8	98.7
8	0.757	272.8	109.1
9	0.720	259.4	103.8
10	0.700	251.9	100.8
		<i>Promedio</i>	103.3
		<i>Desviación estándar</i>	4.67
		<i>DER (%)</i>	4.5

**Tabla 12. Resultados obtenidos para la prueba de Uniformidad de Contenido con la variante del Método USP 27**

Determinación	Abs <sub>λ=277nm</sub>	mg Metronidazol/Tab	%
1	0.707	265.9	106.4
2	0.625	235.1	94.0
3	0.702	264.1	105.6
4	0.690	259.5	103.8
5	0.694	261.0	104.4
6	0.744	268.1	107.2
7	0.685	247.1	98.8
8	0.754	271.7	108.7
9	0.721	259.8	103.9
10	0.700	252.2	100.9
<i>Promedio</i>			103.4
<i>Desviación estándar</i>			4.38
<i>DER (%)</i>			4.2

Para esta prueba se buscó el máximo alrededor de la longitud de onda señalada en la referencia, la cual fue de 277 nm. A esta longitud de onda se realizó la cuantificación del Principio Activo.

En esta prueba no fue necesario analizar 20 unidades más, debido a que ninguna se encontraba fuera del rango del 85.0% al 115.0%, y la DER es menor de 6.0%. Como puede observarse, los promedios obtenidos para ambos métodos son muy semejantes. De los dos métodos probados, se recomienda utilizar la variante del método de USP 27 debido a que la exigencia de obtener una solución de 0.2 mg/mL de Metronidazol, no tiene repercusión en los resultados obtenidos, además de que se elimina una dilución que no es necesaria.

#### V.4.2. MÉTODO ESPECIAL:

Para esta prueba se utilizó el Método B de Valoración y la variante del Método de USP 27. Para el análisis según el método de Valoración se obtuvieron 244.4 mg, mientras que para el método de Uniformidad de Dosis 252.8 mg de Metronidazol.

Para calcular el factor de corrección, se realizó lo siguiente:

$$F = \frac{A}{P} \longrightarrow F = \frac{244.4}{252.8} = 0.967$$

El factor de corrección obtenido es de 0.967. Este valor es no menor que 0.900 y no mayor que 0.970, por lo que se debe realizar una corrección en los resultados de Uniformidad de Dosis.

Para saber si la corrección es válida, se realizó el siguiente cálculo:

$$\frac{100 [A - P]}{A} \longrightarrow \frac{100 [244.4 - 252.8]}{244.4} = 3.4$$

Este cálculo es menor que 10, por lo tanto la corrección es válida. Los resultados de Uniformidad de Dosis se presentan a continuación:

**Tabla 13. Resultados obtenidos para la prueba de Uniformidad de Contenido con la variante del Método USP 27**

Determinación	mg Metronidazol/Tab	mg Metronidazol/Tab (Corregidos)	%
1	265.9	257.1	102.8
2	235.1	227.3	90.9
3	264.1	255.4	102.2
4	259.5	250.9	100.4
5	261.0	252.4	101.0
6	268.1	259.3	103.7
7	247.1	238.9	95.6
8	271.7	262.7	105.1
9	259.8	251.2	100.5
10	252.2	243.9	97.6
		<i>Promedio</i>	100.0
		<i>Desviación estándar</i>	4.2
		<i>DER (%)</i>	4.2

El cálculo del Factor de corrección se hace con el objetivo de evaluar las diferencias de ambas metodologías (Valoración y Uniformidad de Contenido) a través de los resultados. Es por ello que se deben corregir los resultados obtenidos para obtener los valores verdaderos del Método Especial.

#### V.4.3. VARIACIÓN DE MASA:

Esta prueba se realizó usando el dato de Valoración obtenido con el Método B (232.7 mg Metronidazol/tab), además de que se usaron las masa de las tabletas utilizadas para la prueba de Uniformidad de Dosis. Ya que se tenía contemplado efectuar esta determinación, aún cuando no lo indica la Referencia, las tabletas que se utilizaron en la prueba de Uniformidad de Contenido se les determinó su masa, y estos son los datos que se utilizan. Los resultados son los siguientes:

**Tabla 14. Resultados obtenidos para la prueba de Variación de Masa (usando el dato del Método B)**

Tableta	Masa (g)	mg Metronidazol/Tab	%
1	0,4849	231,8	92,7
2	0,4793	229,2	91,7
3	0,4761	227,6	91,1
4	0,5016	239,8	95,9
5	0,4789	229,0	91,6
6	0,4832	231,0	92,4
7	0,4931	235,8	94,3
8	0,4995	238,8	95,5
9	0,4871	232,9	93,2
10	0,4768	228,0	91,2
<i>Promedio</i>			93,0
<i>Desviación estándar</i>			1,76
<i>DER (%)</i>			1,9

Para saber si este resultado es equivalente al obtenido a la prueba de Uniformidad de Dosis se realizó una prueba "t" de Hipótesis para poder comparar los promedios (100.0 % y 93.0%), y saber si hay una diferencia significativa entre ellos. El

resultado indicó que con una confiabilidad del 95%, que el método de Variación de Masa y el de Uniformidad de Contenido no son equivalentes. (*Ver Anexo III*)

El resultado anterior, nos lleva a la conclusión que el método de Variación de Masa no es el adecuado para evaluar la Uniformidad de Dosis, y de este modo justifica la instrucción farmacopéica de realizar la Uniformidad de Contenido.

## VI. CONCLUSIONES

## VI. CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo fue el desarrollo de una práctica para el laboratorio de la asignatura de Análisis de Medicamentos. Este objetivo se alcanzó mediante la evaluación de diferentes metodologías, hasta la obtención de aquella que mejor cumpla con las exigencias académicas del curso y que se pueda realizar de acuerdo a la infraestructura de los laboratorios del área.

Se logró modificar las cantidades de reactivos para disminuir el costo de la práctica sin disminuir la confiabilidad de los resultados.

Al realizar las diferentes revisiones de las referencias bibliográficas, se pudo evaluar las diferentes metodologías existentes para el análisis de las Tabletas de Metronidazol (USP, BP, FEUM), en algunos casos se lograron identificar errores en algunas de ellas (FEUM).

Es importante señalar que la preparación de medicamentos debe realizarse siguiendo procedimientos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's), por personal debidamente capacitado y bajo estricto control, empleando ingredientes en cantidad necesaria para que al final de la fabricación y durante la vida útil de la especialidad o preparado farmacéutico, cumpla con la calidad que se desea, pero también, aquél profesionalista que se dedique al análisis de un medicamento, debe ser capaz de evaluar la calidad del producto de forma crítica y confiable.

Finalmente con la realización de esta práctica se espera que el alumno pueda aplicar y manejar información relacionada con los procedimientos y métodos que se utilizan en la Industria para el análisis de medicamentos; así como tener una visión real del campo de trabajo.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

**VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. The United States Pharmacopeia (USP 25/NF 20). United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2002.
2. Helman, José. "Farmacotecnia. Teórica y Práctica", Tomo VI. Compañía Editorial Continental, México. 1981. Capítulo 47.
3. Alfonso, Gennaro. "Farmacia de Remington", 19ª ed. Tomo I y II. Editorial Médica Panamericana. México. 1990.
4. Howard C. Ansel. "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms". 4<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger Editors. USA, 1985.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª ed. Tomo I y II. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2000.
6. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, drugs and biologicals. Susan Budavari, 12<sup>th</sup> ed. Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co. NY, 1996.
7. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 46ª ed., Ediciones PLM. México. 2000.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5ª ed. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
9. Goodman & Gilman A y Cols. "Las bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9ª ed. Vol. I y II. Edit. McGraw Hill. México, 1996.
10. 2002 Drug Hand Book. Blanchard and Loeb Publishers. USA. 2002. pp: 489-490.

11. The United States Pharmacopeia (USP XIX/NF XIV). United States Pharmacopeia Convention, Inc.,.
12. The United States Pharmacopeia (USP XXI/NF XVI). United States Pharmacopeia Convention, Inc., 1985.
13. British Pharmacopoeia (BP). Tomo I y II. Landen. 2002.
14. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6ª ed. Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 1995.
15. Ball Oriol, Castillo Benito del. "Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud". Única edición. Edit. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos y UAM-Xochimilco. México, 2002.
16. Bermejo Martínez, Francisco. "Química Analítica General, Cuantitativa e Instrumental", 6ª ed., Vol. II. Editorial Paraninfo, S.A. España, 1991.
17. Connors, Keneth A. "Curso de Análisis Farmacéutico (Ensayo del Medicamento)". 2ª ed. Edit. Reverté. España, 1981.
18. Skoog, Douglas A. "Fundamentos de Química Analítica". 4ª ed. Edit. Reverté, S.A. México, 1996.
19. Fritz, S. James. "Acid-Base Titrations in Nonaqueous Solvents". Allyn and Bacon, Inc. USA, 1973.
20. Hernández Rodríguez, Mario. "Manual Teórico Práctico de Análisis Químico Farmacéutico, Primera parte". Universidad de la Habana, Facultad de Farmacia y Alimentos.

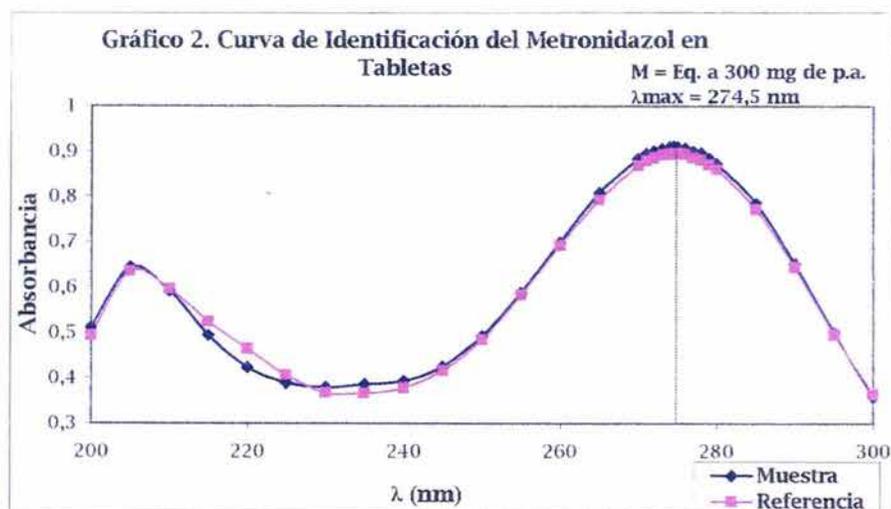
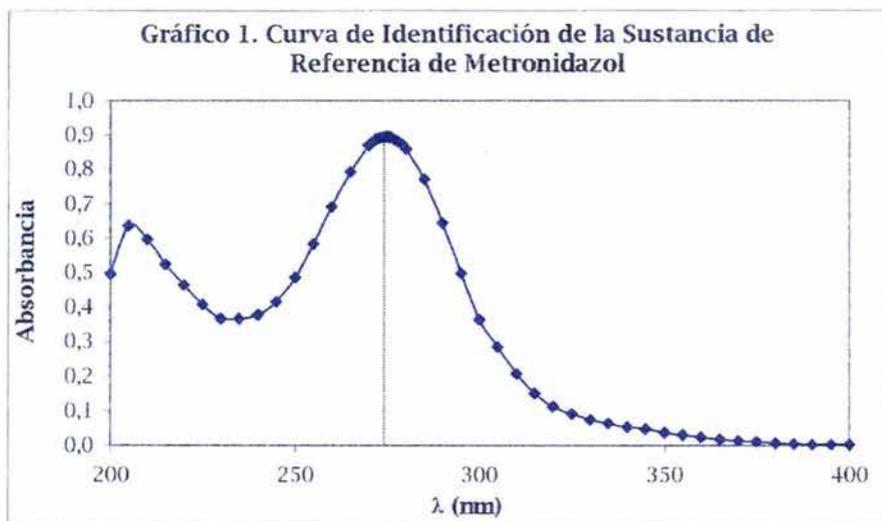
21. The United States Pharmacopeia (USP XXII/NF XVI). United States Pharmacopeia Convention, Inc.,
22. The United States Pharmacopeia (USP 27/NF 22). United States Pharmacopeia Convention, Inc., 2004.
23. Mendenhall, William. Probabilidad y estadística para Ingeniería y Ciencias. 4ª ed. Edit. Prentice Hall. México, 1997.

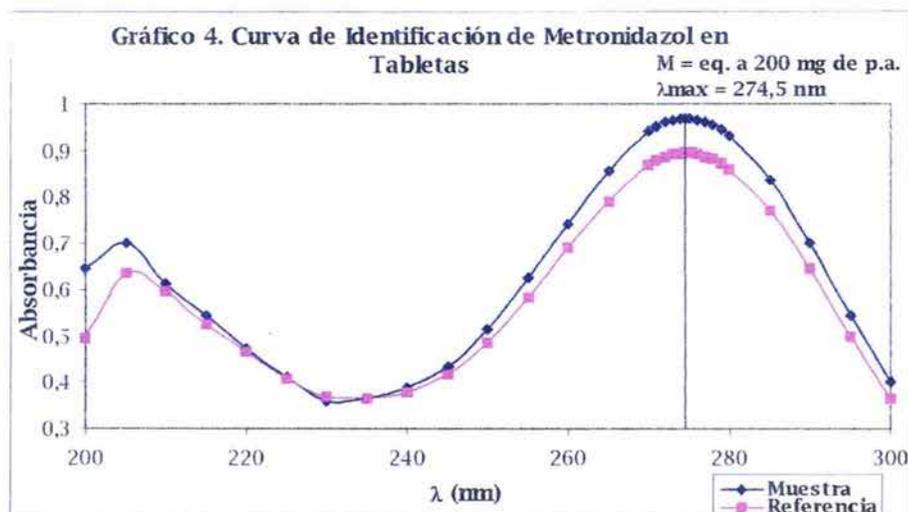
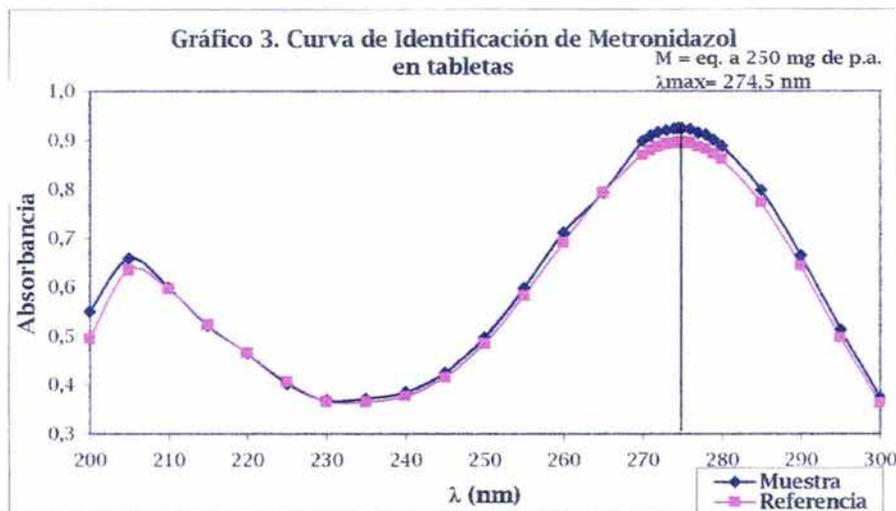
**VIII. ANEXOS**

## VIII. ANEXOS

## VIII.1. ANEXO I

Espectros de absorción obtenidos para la prueba de Identidad. Se presenta en la Gráfica 1 el espectro completo de 200 a 400 nm de la Referencia de Metronidazol, ya que arriba de 300 nm no aparecen máximos o mínimos detectables, las Gráficas 2, 3 y 4 presentan los espectros de absorción UV de 200 a 300 nm.





## VIII.2. ANEXO II

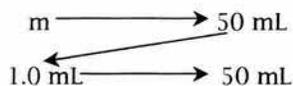
Para obtener la cantidad de % disuelto, se realizaron diferentes cálculos, como ejemplo, se tomarán los datos del Vaso 1 de la 1ª etapa (S1) de la prueba de Disolución. (Ver tabla 5)

**Datos:**

- Referencia

$m = 0.0504 \text{ g}$   
 Pureza = 99.6 %  
 Concentración final = 20.2  $\mu\text{g/mL}$   
 $\text{Abs}_{278 \text{ nm}} = 0.771$

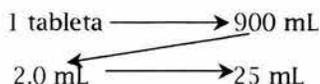
Esquema de dilución:



- Muestra

$\text{Abs}_{278 \text{ nm}} = 0.766$

Esquema de dilución:

**Fórmula:**

$$\text{mg de Metronidazol} /_{\text{Tab}} = \left( \frac{A_m}{A_{\text{ref}}} \right) \times C_{\text{ref}} \times \text{FD}$$

donde:

$A_m$  : Absorbancia de la muestra

$A_{\text{ref}}$  : Absorbancia de la Referencia

$C_{\text{ref}}$  : Concentración de la Referencia en  $\mu\text{g/mL}$

FD : Factor de dilución, en este caso es:

$$\text{FD} = \frac{900 \text{ mL} \times 25 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = 11250 \times \left( \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}} \right) = 11.25$$

Sustituyendo:

$$\text{mg de Metronidazol} /_{\text{Tab}} = \frac{0.766}{0.771} \times 20.2 \times 11.25 = 225.8 \text{ mg de Metronidazol} /_{\text{Tab}}$$

$$\% \text{ disuelto} = \frac{225.8 \text{ mg}}{250 \text{ mg}} \times 100 = 90 \%$$

## VIII.3. ANEXO III

a) Prueba  $Q$  de Dixon<sup>17</sup>

A menudo cuando se realiza un análisis cuantitativo, se obtienen diferentes datos, y la pregunta que surge es si se debe o no rechazar un dato aparentemente disperso. Existe una prueba estadística (no paramétrica) denominada Prueba  $Q$  de Dixon que se puede aplicar a una serie de datos. Para ello se utiliza una tabla de valores de  $Q$  críticos. Como ejemplo de cálculo se toma la serie de datos de la Valoración según el método USP XIX. (Ver tabla 8)

## DATOS:

1. 222.4	4. 221.8
2. <b>233.0</b>	5. 222.4
3. 231.6	6. 222.5

En esta serie, hay un dato que se podría considerar como disperso, el No. 2 (233.0); para decidir si se puede rechazar, se aplica la prueba de  $Q$ ; como primer paso es necesario arreglar los datos de acuerdo a su magnitud:

1. 233.0
2. 231.6
3. 222.5
4. 222.4
5. 222.4
6. 221.8

El siguiente paso, es calcular la  $Q_{exp}$ , de la siguiente manera:

$$Q_{exp} = \frac{\Delta_{dev}}{w}$$

dónde:

$\Delta_{dev}$  = Diferencia entre el valor disperso y el más próximo

$w$  = Ámbito de los resultados

## Sustituyendo:

$$Q_{exp} = \frac{233.0 - 231.6}{233.0 - 221.8} = 0.13$$

En este caso el valor de  $Q_{critica}$  para  $n=6$  es 0.56. Si un valor de  $Q_{exp}$  que se calcule a partir de datos experimentales, excede el valor de  $Q_{critico}$  para el número de muestras que se indican, entonces existe el 90% de probabilidad de que el dato disperso se debe rechazar, si no se cumple lo anterior, el dato que se consideraba disperso si pertenece a la población.

**b) Prueba de Hipótesis para comparar medias<sup>23</sup>**

Como ejemplo para el cálculo, se toman los resultados obtenidos con el Método según USP XIX y el Método BP 2002. (Ver tabla 8). Las pruebas de hipótesis se presentan como un procedimiento que implica los siguientes pasos:

**A. Datos**

$$n_1 = n_2 = 6$$

$$x_1 = 233.2$$

$$x_2 = 225.6$$

$$\sigma_1 = 1.3957$$

$$\sigma_2 = 5.2047$$

$$DER = 0.5985\%$$

$$DER = 2.3055\%$$

**Suposiciones:**

1. Las poblaciones de las que se escogieron las muestras tienen distribuciones de frecuencia relativa aproximadamente normales.
2. Las varianzas de las dos poblaciones no son iguales.
3. Las muestras se escogen de forma aleatoria de las dos poblaciones.

**B. Formular hipótesis acerca del parámetro o parámetros de acuerdo con el problema que se tiene (Ho y Ha)**

$$H_0 = x_1 = x_2 (x_1 - x_2 = 0) \therefore D_0 = 0$$

$$H_a = x_1 \neq x_2$$

**C. Escoger un nivel de significación o riesgo,  $\alpha$ .**

$$\alpha = 0.05$$

**D. Escoger el estadígrafo de prueba cuya distribución muestral es conocida en el supuesto de que Ho sea cierta.**

- Para  $n_1 = n_2 = n$ , el estadígrafo de prueba es:

$$t = \frac{(x_1 - x_2) - D_0}{\sqrt{\frac{1}{n}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}} = \frac{(233.2 - 225.6) - 0}{\sqrt{\frac{1}{6}(1.3957^2 + 5.2047^2)}} = 3.465$$

- Grados de libertad:

$$v = n_1 + n_2 - 2 = 2(n - 1)$$

$$v = 2(6 - 1) = 10$$

- Decidir la aceptación o rechazo de  $H_0$  y dar una conclusión al problema planteado.

$$t_{0.05} = 1.895; \quad t > t_{0.05} \therefore \text{Se rechaza } H_0$$

- Para  $n_1 \neq n_2$ , el estadígrafo de prueba es:

$$t = \frac{(x_1 - x_2) - D_0}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

- Grados de libertad:

$$v = \frac{\left( \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2} \right)^2}{\left[ \frac{(\sigma_1^2/n_1)^2}{n_1 - 1} + \frac{(\sigma_2^2/n_2)^2}{n_2 - 1} \right]}$$

*Nota:* El valor de  $v$  generalmente no es entero, es necesario redondear al entero menor más cercano para utilizar la tabla de  $t$ .

## VIII.4. ANEXO IV

Los resultados obtenidos para la prueba preliminar del Método USP XXI-FEUM 7ª ed. de la valoración potenciométrica de las tabletas de metronidazol, son los siguientes:

## VALORACIÓN DE TABLETAS DE METRONIDAZOL

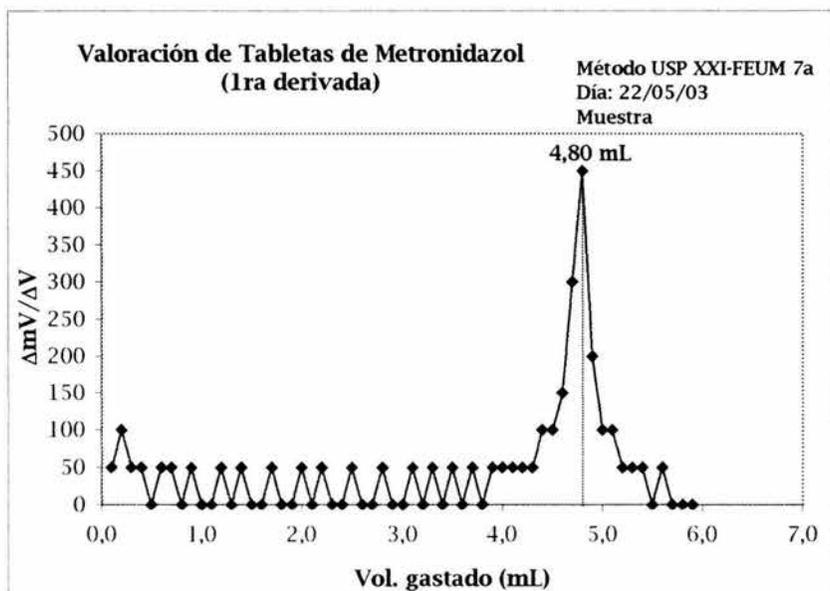
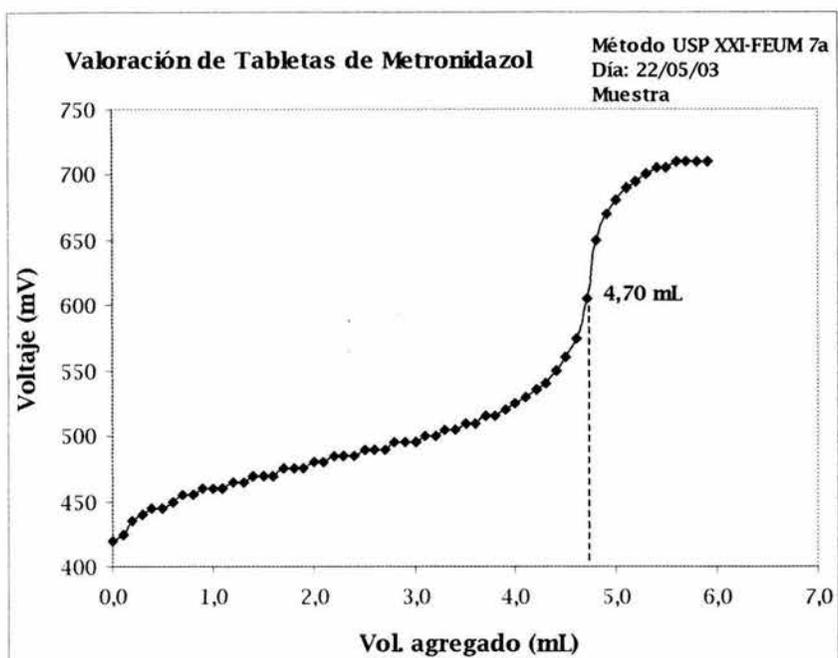
## Prueba preliminar

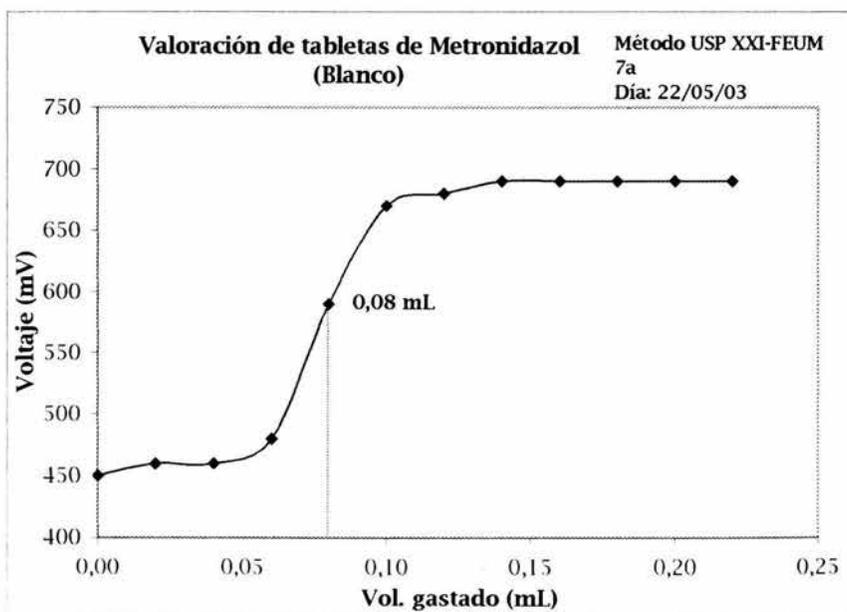
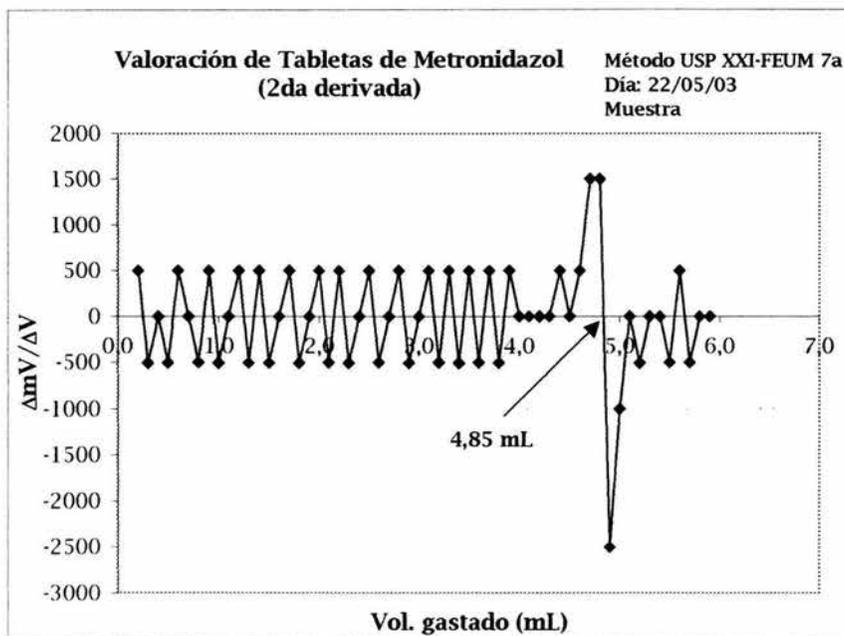
Día: 22/05/03

m1 = 0,1878g

Vol. Gastado (mL)	Vol.* Promedio (mL)	Voltaje (mV)	$\Delta mV/\Delta V$ (1ra)	$\Delta^2 mV/\Delta V^2$ (2da)	Vol. Gastado (mL)	Vol.* Promedio (mL)	Voltaje (mV)	$\Delta mV/\Delta V$ (1ra)	$\Delta^2 mV/\Delta V^2$ (2da)
0,00		420			3,00	2,95	495	0	0
0,10	0,05	425	50		3,10	3,05	500	50	500
0,20	0,15	435	100	500	3,20	3,15	500	0	-500
0,30	0,25	440	50	-500	3,30	3,25	505	50	500
0,40	0,35	445	50	0	3,40	3,35	505	0	-500
0,50	0,45	445	0	-500	3,50	3,45	510	50	500
0,60	0,55	450	50	500	3,60	3,55	510	0	-500
0,70	0,65	455	50	0	3,70	3,65	515	50	500
0,80	0,75	455	0	-500	3,80	3,75	515	0	-500
0,90	0,85	460	50	500	3,90	3,85	520	50	500
1,00	0,95	460	0	-500	4,00	3,95	525	50	0
1,10	1,05	460	0	0	4,10	4,05	530	50	0
1,20	1,15	465	50	500	4,20	4,15	535	50	0
1,30	1,25	465	0	-500	4,30	4,25	540	50	0
1,40	1,35	470	50	500	4,40	4,35	550	100	500
1,50	1,45	470	0	-500	4,50	4,45	560	100	0
1,60	1,55	470	0	0	4,60	4,55	575	150	500
1,70	1,65	475	50	500	4,70	4,65	605	300	1500
1,80	1,75	475	0	-500	4,80	4,75	650	450	1500
1,90	1,85	475	0	0	4,90	4,85	670	200	-2500
2,00	1,95	480	50	500	5,00	4,95	680	100	-1000
2,10	2,05	480	0	-500	5,10	5,05	690	100	0
2,20	2,15	485	50	500	5,20	5,15	695	50	-500
2,30	2,25	485	0	-500	5,30	5,25	700	50	0
2,40	2,35	485	0	0	5,40	5,35	705	50	0
2,50	2,45	490	50	500	5,50	5,45	705	0	-500
2,60	2,55	490	0	-500	5,60	5,55	710	50	500
2,70	2,65	490	0	0	5,70	5,65	710	0	-500
2,80	2,75	495	50	500	5,80	5,75	710	0	0
2,90	2,85	495	0	-500	5,90	5,85	710	0	0

\*Nota:  $(V_2 + V_1) / 2$ ej:  $(0.00 \text{ mL} + 0.10 \text{ mL}) / 2 = 0.05 \text{ mL}$





## IX. APÉNDICE

En las siguientes páginas se presenta la propuesta de la práctica así como el proyecto para el informe de resultados analíticos.



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 1 de 13

En vigor:

### 1. IDENTIDAD:

#### 1.1 MATERIAL Y EQUIPO:

- 2 Naves para pesar
- 1 Matraz Volumétrico de 25 mL
- 3 Matraces Volumétricos de 50 mL
- 2 Pipetas Volumétricas de 1 mL
- 1 Pipeta Volumétrica de 5 mL
- 1 Probeta graduada de 25 mL
- 2 Vasos de precipitados de 50 mL
- 2 Vasos de precipitados de 100 mL
- 1 Agitador de vidrio
- 1 Embudo de filtración rápida
- 1 Anillo metálico
- 1 Espátula Cr/Ni
- 1 Mortero con Pistilo
- 1 Pizeta
- 1 Par de celdas de cuarzo
- 1 Balanza Analítica
- 1 Espectrofotómetro UV-Visible

#### 1.2 REACTIVOS:

- Solución de Ácido Sulfúrico en Metanol (1:350)
- Solución de Ácido Clorhídrico (1:100)
- Sref de Metronidazol

#### 1.3 PROCEDIMIENTO:

◇ Preparación de la Referencia:

1. Pesar exactamente alrededor de 25 mg de la Sref de Metronidazol.
2. Pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con solución de Ácido Sulfúrico en Metanol (1 en 350), mezclar.
3. Pasar una alícuota de 1.0 mL de esta solución a un matraz de volumétrico de 25 mL.
4. Llevar al aforo con la solución de Ácido Sulfúrico en Metanol (1 en 350), mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de Metronidazol.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 2 de 13

En vigor:

◇ Preparación de la muestra:

1. Pesar no menos de 10 tabletas.
2. Triturar hasta polvo fino.
3. Pesar una porción equivalente a 200 mg de Metronidazol.
4. Adicionar 20 mL de Ácido Clorhídrico (1:100), y agitar por algunos minutos, Filtrar.
5. Pasar una alícuota de 1.0 mL del filtrado anterior a una matraz volumétrico de 50 mL.
6. Llevar al aforo con la Solución de Ácido Sulfúrico en Metanol (1 en 350).
7. Pasar una alícuota de 5.0 mL del matraz anterior a un matraz volumétrico de 50 mL.
8. Llevar al aforo con la solución de Ácido sulfúrico en metanol (1 en 350). Esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.

◇ Procedimiento general:

1. Encender el espectrofómetro 30 minutos antes de utilizarlo.
2. Programar el intervalo de lectura del espectrofotómetro en un rango de 200 a 400 nm.
3. Verificar la lámpara, así como la velocidad de lectura.
4. Corregir la línea base con la Solución de Ácido Sulfúrico en Metanol (1 en 350).
5. Lavar y enjuagar la celda con la Solución de Referencia.
6. Realizar el barrido de la Solución de Referencia.
7. Obtener los máximos y mínimos de la solución.
8. Lavar y enjuagar la celda con la Solución de la Muestra.
9. Realizar el barrido de la Solución de la muestra.
10. Obtener los máximos y mínimos de la solución.

2. DISOLUCIÓN:

2.1 MATERIAL Y EQUIPO:

- 6 Jeringas con filtro
- 6 Tubos de ensaye 16 X 150
- 6 Pipetas Volumétricas de 2 mL
- 6 Matraces Volumétricos de 25 mL
- 1 Nave para pesar
- 2 Matraz Volumétrico de 50 mL
- 1 Pipeta Volumétrica de 1 mL

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por: D. Méndez	Revisada por:	Aprobada por:	Pág: 3 de 13
			En vigor:

- 1 Espátula Cr/Ni
- 1 Cronómetro
- 1 Termómetro
- 1 Gradilla
- 1 Pizeta
- 1 Par de celdas de cuarzo
- 1 Balanza Analítica
- 1 Disolutor
- 1 Espectrofotómetro UV-Visible

**2.2 REACTIVOS:**

- Solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N
- Sref de Metronidazol

**2.3 PROCEDIMIENTO:**

## ◇ Preparación de la muestra:

1. Ajustar la altura de la canastillas según lo indica USP 25.
2. Colocar 900 mL de Ácido Clorhídrico 0.1 N (previamente desgasificado) en cada vaso.
3. Calentar el baño del disolutor a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y permitir que la temperatura del medio se equilibre
4. Colocar las tabletas en las canastillas del aparato.
5. Sumergir las tabletas sin provocar burbujas hasta que la distancia del fondo del vaso y de la canastilla sea de  $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ .
6. Accionar el aparato inmediatamente a una velocidad de 100 rpm, durante 60 minutos.
7. Terminado el tiempo, se toma con jeringa una muestra de 5 a 10 mL de cada uno de los vasos de disolución y se colocan en tubos de ensaye previamente identificados. Se dejan enfriar a temperatura ambiente.
8. Según el marbete se debe establecer el esquema de diluciones. En el caso de las tabletas de 250 mg, se pasa una alícuota de 2.0 mL de cada tubo a matraces volumétricos de 25 mL. Llevar al aforo con la solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N.



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL

Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 4 de 13

En vigor:

◇ Preparación de la Referencia:

5. Pesar exactamente 50 mg de la Sref de Metronidazol.
6. Pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N, mezclar.
7. Pasar una alícuota de 1.0 mL de esta solución a un matraz de volumétrico de 50 mL.
8. Llevar al aforo con la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N, mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de Metronidazol.

◇ Procedimiento General:

1. A partir de las absorbancias obtenidas de las preparaciones de la referencia y de la muestra, a una longitud de onda de máxima absorción alrededor de 278 nm, usando como blanco de ajuste la solución de Ácido clorhídrico 0.1 N, determinar la cantidad de Metronidazol disuelta usando la siguiente fórmula:

$$\text{mg de Metronidazol} / \text{Tab} = \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \times C_{ref} \times \text{FD}$$

donde:

$A_m$  : Absorbancia de la muestra

$A_{ref}$  : Absorbancia de la Referencia

$C_{ref}$  : Concentración de la Referencia en µg/mL

FD : Factor de dilución, en este caso es:

$$\text{FD} = \frac{900 \text{ mL} \times 25 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = 11250 \times \left( \frac{1 \text{ mg}}{1000 \text{ µg}} \right) = 11.25$$

**Tabla 1. Criterios de aceptación para muestras unitarias**

ETAPA	No. DE UNIDADES	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN*
S1	6	Cada unidad es no menor de Q+5%.
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a Q-15%.
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15%, y ninguna unidad es inferior a Q-25%.

\*Nota: Los criterios corresponden a lo establecido en FEUM 7ª ed. y USP 25.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por: D. Méndez	Revisada por:	Aprobada por:	Pág: 5 de 13
			En vigor:

**3. VALORACIÓN:****3.1 MATERIAL Y EQUIPO:**

- 2 Naves para pesar
- 3 Crisol de fondo poroso
- 3 Agitadores de vidrio
- 3 Kitasato con manguera
- 3 Tubos de ensaye
- 3 Vidrio de reloj
- 3 Matraces E.M. de 250 mL
- 1 Probeta graduada de 10 mL
- 1 Vaso de precipitados de 250 mL
- 1 Vaso de precipitados de 100 mL
- 1 Bureta de 25 mL
- 1 Pinzas para bureta
- 1 Espátula Cr/Ni
- 1 Mortero
- Perlas de ebullición
- 1 Parrilla de calentamiento con agitador magnético
- 1 Balanza Analítica

**3.2 REACTIVOS**

- Acetona R.A.
- Ácido acético glacial R.A.
- S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N
- Solución indicadora de verde de malaquita en ácido acético al 1%

**3.3 PROCEDIMIENTO:**

◇ Preparación del Blanco:

1. Pasar 6 porciones de 10 mL de acetona caliente a través de un crisol de fondo poroso.
2. Reunir los extractos y evaporar a sequedad en una parrilla de calentamiento.\*
3. Adicionar 60 mL de Ácido acético glacial.
4. Adicionar dos gotas de una solución de verde de malaquita al 1%.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 6 de 13

En vigor:

5. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo.

◇ Preparación de la Muestra:

1. Pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas.
2. Pesar una cantidad equivalente a 200 mg de Metronidazol y transferir a un crisol de fondo poroso.
3. Extraer con 6 porciones de 10 mL de acetona caliente.
4. Reunir los extractos y evaporar a sequedad en una parrilla de calentamiento.\*
5. Redisolver el residuo con 60 mL de Ácido acético glacial.
6. Adicionar dos gotas de una solución de verde de malaquita al 1%.
7. Titular con S.V. de Ácido Perclórico 0.1 N hasta obtener el punto final cuando el indicador vire a un color verde-amarillo.
8. Calcular la cantidad de Metronidazol en miligramos por tableta con la siguiente fórmula:

$$\text{mg de Metronidazol} / \text{Tab} = \frac{(V_m - V_b) \times \left( \frac{N_{\text{real}}}{N_{\text{teo}}} \right) \times 17.12 \times \bar{X}}{m}$$

donde:

$V_m$  : Mililitros de Ácido Perclórico 0.1 N gastados por la muestra

$V_b$  : Mililitros de Ácido Perclórico 0.1 N gastados por el blanco

$N_{\text{real}}$  : Normalidad real del Ácido Perclórico

$N_{\text{teo}}$  : Normalidad teórica del Ácido Perclórico

$m$  : masa en miligramos de las tabletas pulverizadas

$\bar{X}$  : Masa promedio en miligramos de las 20 tabletas

\*: Cada mL de solución 0.1 N de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg de Metronidazol.

9. Hacer réplica de la valoración.

\*Nota: realizar este paso en la campana de extracción.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 7 de 13

En vigor:

#### 4. UNIFORMIDAD DE DOSIS (UNIFORMIDAD DE CONTENIDO):

##### 4.1 MATERIAL Y EQUIPO:

- 1 Nave para pesar
- 1 Pipeta volumétrica de 1 mL
- 2 Matraces Volumétricos de 50 mL
- 10 Matraces Volumétricos de 250 mL
- 10 Embudos de filtración rápida
- 10 Matraces E.M. de 250 mL
- 10 Matraces volumétricos de 100 mL
- 10 Pipetas volumétricas de 2 mL
- 2 Probetas graduadas de 100 mL
- 1 Espátula Cr/Ni
- 1 Pizeta
- 1 Balanza analítica
- 1 Espectrofotómetro UV-Visible

##### 4.2 REACTIVOS:

- Solución de Ácido Clorhídrico al 1% (v/v)
- Sref de Metronidazol

##### 4.3 PROCEDIMIENTO:

◇ Preparación de la Referencia:

1. Pesar en una nave una cantidad de la Sref equivalente a 50 mg y pasar a un matraz volumétrico de 50 mL.
2. Disolver con solución al 1% v/v de ácido clorhídrico y llevar al aforo con la misma solución.
3. Pasar una alícuota de 1.0 mL a un matraz de 50 mL.
4. Llevar al aforo con la solución al 1% v/v de ácido clorhídrico. Esta solución contiene 20 µg/mL.

◇ Preparación de la muestra:

1. Tomar una tableta y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 8 de 13

En vigor:

- Adicionar 100 mL de la solución de ácido clorhídrico al 1% v/v y agitar por 30 minutos.
- Llevar al aforo con la solución de ácido clorhídrico y mezclar.
- Filtrar y descartar los primeros 15 mL y pasar una alícuota de 2.0 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL.
- Llevar al aforo con la solución al 1% v/v de ácido clorhídrico. Esta solución contiene el equivalente a 20 µg/mL de Metronidazol.
- Repetir el procedimiento con 9 tabletas más.

◇ Procedimiento General:

- A partir de las absorbancias obtenidas de las preparaciones de la referencia y de las muestras, a una longitud de onda de máxima absorbancia alrededor de 278 nm, usando como blanco de ajuste la solución de Ácido clorhídrico al 1% (v/v), determinar la cantidad de Metronidazol disuelta usando la siguiente fórmula:

$$\text{mg de Metronidazol} / \text{Tab} = \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \times C_{ref} \times \text{FD}$$

donde:

$A_m$  : Absorbancia de la muestra

$A_{ref}$  : Absorbancia de la Referencia

$C_{ref}$  : Concentración de la Referencia en µg/mL

FD : Factor de dilución, en este caso es:

$$\text{FD} = \frac{900 \text{ mL} \times 25 \text{ mL}}{2 \text{ mL}} = 11250 \times \left( \frac{1 \text{ mg}}{1000 \text{ µg}} \right) = 11.25$$

- Si la cantidad de principio activo de cada una de las 10 unidades de dosis determinadas está dentro del rango de 85.0% y 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual al 6.0%, cumple con la prueba.
- Si una unidad está fuera del rango de 85.0% y 115.0% de la cantidad etiquetada y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete, o si la DER es mayor al 6.0% o si se presentan ambas situaciones, probar 20 unidades más.
- Los requisitos se cumplen si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del rango de 85.0% y 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y ninguna unidad está

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 9 de 13

En vigor:

fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la DER de las 30 unidades de dosis no es mayor de 7.8%.

### 5. MÉTODO ESPECIAL:

**IMPORTANTE:** Realizar este procedimiento el día que se realice la Valoración.

#### 5.1 MATERIAL Y EQUIPO:

- 1 Nave para pesar
- 1 Crisol de fondo poroso
- 1 Agitador de vidrio
- 1 Kitasato con manguera
- 1 Tubo de ensaye
- 1 Vidrio de reloj
- 2 Matraces E.M. de 250 mL
- 1 Probeta graduada de 10 mL
- 1 Probeta graduada de 100 mL
- 1 Vaso de precipitados de 250 mL
- 1 Vaso de precipitados de 100 mL
- 1 Matraz volumétrico de 250 mL
- 1 Embudo de filtración rápida
- 1 Matraz volumétrico de 100 mL
- 1 Pipeta volumétrico de 2 mL
- 1 Bureta de 25 mL
- 1 Pinzas para bureta
- 1 Espátula Cr/Ni
- 1 Mortero con pistilo
- 1 Pizeta
- Perlas de ebullición
- 1 Parrilla de calentamiento con agitador magnético
- 1 Balanza analítica
- 1 Espectrofotómetro UV-Visible

#### 5.2 REACTIVOS:

- Acetona R.A
- Ácido acético glacial R.A.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 10 de 13

En vigor:

- S.V. de Ácido Perclórico
- S.I. de verde de malaquita en ácido acético glacial al 1%
- Solución de Ácido Clorhídrico al 1% (v/v)
- Sref de Metronidazol.

### 5.3 PROCEDIMIENTO:

1. Del homogenizado de 20 Tabletas de la Prueba de Valoración, pesar la cantidad equivalente de Metronidazol que indique el método ( $m_{\text{valoración}}$ ) y pasar a un mortero.
2. Tomar una Tableta (muestra para la prueba de Uniformidad de Contenido) e incorporar al mortero.
3. Pulverizar y mezclar la muestra compuesta.
4. Pesar la cantidad de muestra pesada originalmente para la Valoración ( $m_{\text{valoración}}$ ) y analizar según lo indica el procedimiento.
5. El resto de la muestra compuesta corresponde a la muestra de Uniformidad de Contenido y se pasa cuantitativamente para seguir el método especial para la prueba.
6. Calcular la cantidad de Metronidazol por tableta, según el método de Valoración y el método de Uniformidad de Contenido.
7. Calcular el factor de corrección F, por la fórmula:

$$F = A / P$$

Donde:

A : Cantidad de Principio Activo equivalente por unidad de dosificación obtenido en la Valoración.

P : Cantidad de Principio Activo equivalente a una unidad de dosificación obtenido en el procedimiento de Uniformidad de Contenido.

8. Si

$$\frac{100 [A - P]}{A}$$

es mayor que 10, la corrección del Factor no es válida.

9. La corrección puede ser aplicada sólo si F es no menor que 1.030 y no mayor que 1.100, o no menor que 0.900 y no mayor que 0.970, y si F esta entre 0.970 y 1.030 no se requiere hacer corrección.

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 11 de 13

En vigor:

10. Si F se encuentra entre 1.030 y 1.100, ó entre 0.900 y 0.970, calcular la cantidad del Principio Activo en cada unidad de dosificación multiplicando cada una de las cantidades encontradas usando el procedimiento especial por F.
11. Realizar las correcciones si son necesarias.

### 6. PREPARACIÓN DE REACTIVOS

#### A. SOLUCIÓN DE ÁCIDO SULFÚRICO EN METANOL (1:350)

- ▲ Mezclar 1 mL de Ácido Sulfúrico con 350 mL de metanol

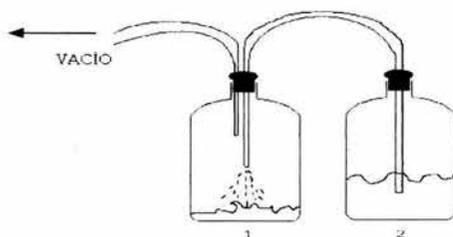
#### B. SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO (1:100 ó 1% (v/v))

- ▲ Mezclar 1 mL de Ácido Clorhídrico con 100 mL de agua destilada

#### C. SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.1 N

- ▲ Pasar 8.5 mL de Ácido Clorhídrico concentrado a un matraz volumétrico de 1000 mL, llevar al aforo con agua destilada.\*
- ▲ Colocar la solución de Ácido Clorhídrico en el garrafón No. 2 del equipo degasificador. (Ver fig. abajo)
- ▲ Conectar al vacío, y abrir la llave. Esperar a que pase todo el medio de disolución al garrafón No. 2.
- ▲ Cerrar la llave de vacío, e invertir las conexiones de los garrafones. Repetir la operación por 3 ocasiones para eliminar completamente el aire.

\*Nota: Preparar como mínimo 6 L.



Equipo de degasificación

## FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

## ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL



Escrita por: D. Méndez	Revisada por:	Aprobada por:	Pág: 12 de 13
			En vigor:

**D. S.V. DE ÁCIDO PERCLÓRICO 0.1 N**▲ **Método A:**

- Mezclar 8.5 mL de Ácido Perclórico R.A. con 500 mL de Ácido acético glacial y 21 mL de Anhídrido acético.

▲ **Método B:**

- Mezclar 11 mL de Ácido Perclórico al 60% con 500 mL de Ácido acético glacial y 30 mL de Anhídrido acético.

▲ Ya sea la preparación por el Método A o B, enfriar y aforar a 1000 mL con Ácido acético glacial.

▲ Dejar reposar un día.

▲ Determinar el contenido de agua por Karl-Fisher. (Límite: 0.1%-0.2%)

▲ Si no hay agua titulable, adicionar agua hasta que la cantidad esté dentro de los límites. Si la cantidad de agua excede del 0.2%, adicionar más Anhídrido acético en cantidad adecuada según el porcentaje de agua. Dejar reposar un día y determinar la cantidad de agua. Estandarizar.

▲ **Estandarización:**

- Moler en un mortero y secar alrededor de 3.5 g de Bifalato de potasio a 120°C durante 2 horas.
- Pesar exactamente alrededor de 700 mg de Bifalato de potasio seco.(\*1)
- Pasar a un matraz EM de 250 mL. Disolver en 50 mL de Ácido acético glacial.
- Adicionar dos gotas de SI de cristal violeta y titular con el ácido perclórico hasta que la solución cambie a un verde esmeralda.
- Realizar un blanco.(\*2)
- Calcular la Normalidad tomando en cuenta el volumen corregido. Analizar los resultados obtenidos. Si es necesario realizar otra determinación.(\*3)

\*NOTA 1: Se recomienda realizar como mínimo tres determinaciones por pesadas independientes.

\*NOTA 2: Un blanco es por definición, todos los reactivos menos el analito que se desea determinar, en este caso el analito es el Bifalato de potasio.

\*NOTA 3: Calcular la D.E.R. para saber la precisión con la que se ha trabajado.

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

**ANÁLISIS DE TABLETAS DE METRONIDAZOL**Escrita por:  
D. Méndez

Revisada por:

Aprobada por:

Pág: 13 de 13

En vigor:

**E. S.I. DE VERDE DE MALAQUITA AL 1%**

- Disolver 1 g de Oxalato de verde de malaquita en 100 mL de Ácido acético glacial. (Se recomienda preparar como máximo 25 mL)

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS

<b>PRODUCTO:</b>	<b>FECHA DE RECEPCIÓN:</b>
<b>LOTE:</b>	<b>CANTIDAD:</b>
<b>NO. DE ANÁLISIS:</b>	<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:</b>

### 1. IDENTIDAD:

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_

SUSTANCIA DE REFERENCIA DE METRONIDAZOL:

DATOS DEL ESTÁNDAR	
Estándar :	Metronidazol
Pureza:	
Lote:	
Peso tara:	
Peso tara + Std:	
Peso real:	
Concentración:	

PRODUCTO: TABLETAS DE METRONIDAZOL

Peso de 10 Tabletas: \_\_\_\_\_ g

Peso promedio: \_\_\_\_\_ g

DATOS DE LA MUESTRA		
Peso tara (g)	Peso tara + muestra (g)	Peso real (g)

BALANZA: \_\_\_\_\_

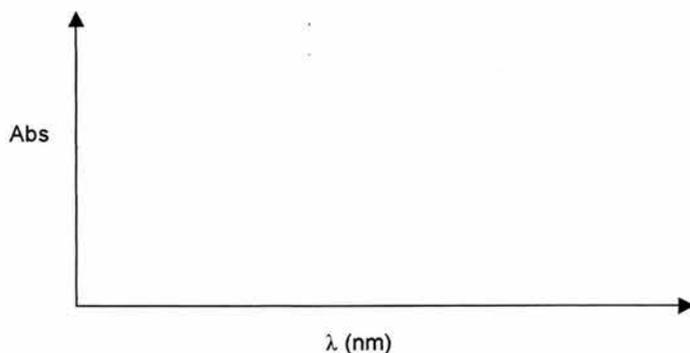


## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



ESPECTROFOTÓMETRO: \_\_\_\_\_

**Gráfico 1. Identificación de Metronidazol**



	Referencia	Muestra
$\lambda_{\text{máxima}}$ (nm)		
$\lambda_{\text{mínima}}$ (nm)		

DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



### 2. DISOLUCIÓN:

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_

SUSTANCIA DE REFERENCIA DE METRONIDAZOL: \_\_\_\_\_

ESPECTROFOTÓMETRO: \_\_\_\_\_

DATOS DEL ESTÁNDAR	
Estándar :	Metronidazol
Pureza:	
Lote:	
Peso tara:	
Peso tara + Std:	
Peso real:	
Concentración:	
$\lambda$ máxima :	
Absorbancia:	

PRODUCTO: TABLETAS DE METRONIDAZOL

 DISOLUTOR: \_\_\_\_\_ Temp. del Baño: \_\_\_\_\_  
 r.p.m. : \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

### PRIMERA ETAPA (S1)

DATOS DE LA MUESTRA			
Vaso	Absorbancia	mg Metronidazol/ tab	% Disuelto (respecto al marbete)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
		Promedio	

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

---



---



---



---

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

### SEGUNDA ETAPA (S1 + S2)

DISOLUTOR: \_\_\_\_\_

Temp. del Baño: \_\_\_\_\_

r.p.m.: \_\_\_\_\_

Tiempo: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LA MUESTRA

Vaso	Absorbancia	mg Metronidazol/ tab	% Disuelto (respecto al marbete)
1			
2			
3			
4			
5			
6			

TABLETA	% DISUELTO	TABLETA	% DISUELTO
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	
		Promedio <small>(12/12)</small>	

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

### TERCERA ETAPA (S1 + S2 + S3)

DISOLUTOR: \_\_\_\_\_

Temp. del Baño: \_\_\_\_\_

r.p.m. : \_\_\_\_\_

Tiempo: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LA MUESTRA

Vaso	Absorbancia	mg Metronidazol/ tab	% Disuelto (respecto al marbete)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

**INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS**

TABLETA	% DISUELTO	TABLETA	% DISUELTO
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12		24	
		Promedio <small>(24/24)</small>	

DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



### 3. VALORACIÓN:

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_

DATOS INICIALES			
N <sub>HClO4</sub> :		DER (%):	
V <sub>b</sub> (mL):			

#### PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:

Peso de 20 Tabletas: \_\_\_\_\_ g

Peso promedio: \_\_\_\_\_ g

DATOS DE LA MUESTRA						
Muestra	Peso tara (g)	Peso tara + muestra (g)	Peso real (g)	V <sub>m</sub> (mL)	Metronidazol (mg/Tab)	Porcentaje (%)
1						
2						
3						
4						
				Promedio		

DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



### 4. UNIFORMIDAD DE DOSIS (UNIFORMIDAD DE CONTENIDO):

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_ Fecha de término: \_\_\_\_\_

SUSTANCIA DE REFERENCIA DE METRONIDAZOL:

ESPECTROFOTÓMETRO: \_\_\_\_\_

DATOS DEL ESTÁNDAR	
Estándar :	Metronidazol
Pureza:	
Lote:	
Peso tara:	
Peso tara + Std:	
Peso real:	
Concentración:	
$\lambda$ máxima :	
Absorbancia:	

PRODUCTO: TABLETAS DE METRONIDAZOL

DATOS DE LA MUESTRA			
Tableta	$A_{\lambda=}$	Metronidazol (mg/Tab)	Porcentaje (%)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
		Promedio <sub>(10/10)</sub>	
		$\sigma$	
		DER (%)	



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

### SEGUNDA ETAPA

#### DATOS DE LA MUESTRA

Tableta	$A_{\lambda=}$	Metronidazol (mg)	Porcentaje (%)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



Promedio<sub>(30/30)</sub> = \_\_\_\_\_

$\sigma$  = \_\_\_\_\_

DER (%) = \_\_\_\_\_

DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

### 5. METODO ESPECIAL:

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Fecha de término: \_\_\_\_\_

### MUESTRA DE VALORACIÓN:

DATOS INICIALES			
N <sub>HClO4</sub> :		DER (%):	
V <sub>b</sub> (mL):			

DATOS DE LA MUESTRA						
Muestra	Peso tara (g)	Peso tara + muestra (g)	Peso real (g)	V <sub>m</sub> (mL)	Metronidazol (mg/Tab)	Porcentaje (%)
1						

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



MUESTRA DE UNIFORMIDAD DE DOSIS:

ESPECTROFOTÓMETRO: \_\_\_\_\_

DATOS DEL ESTÁNDAR	
Estándar :	Metronidazol
Pureza:	
Lote:	
Peso tara:	
Peso tara + Std:	
Peso real:	
Concentración:	
$\lambda$ máxima :	
Absorbancia:	

PRODUCTO: TABLETAS DE METRONIDAZOL

DATOS DE LA MUESTRA			
Tableta	A <sub>λ=</sub>	Metronidazol (mg/Tab)	Porcentaje (%)
1			

FACTOR DE CORRECCIÓN:

$$F = \text{_____} ; \quad \frac{100 [A - P]}{A} =$$

DICTAMEN: \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

---



---



---



---



## INFORME DE RESULTADOS ANALÍTICOS



### DATOS CORREGIDOS DE LA MUESTRA

Tableta	Metronidazol (mg/Tab)	Metronidazol (mg/Tab) Datos corregidos	Porcentaje (%)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

REALIZÓ: \_\_\_\_\_

VERIFICÓ: \_\_\_\_\_

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS

**RESULTADOS**

<b>PRODUCTO:</b>	<b>LOTE:</b>	<b>FECHA DE INICIO:</b>
<b>PRINCIPIO ACTIVO:</b>	<b>FECHA DE FABRICACIÓN:</b>	<b>FECHA DE TÉRMINO:</b>
<b>FORMA FARMACÉUTICA:</b>	<b>REFERENCIA:</b>	<b>CANTIDAD:</b>
<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>DICTAMEN:</b>		
<b>ANALISTAS:</b>		