

720559

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

14



**ESTUDIO DE LA SINTESIS, USOS Y DEMANDA
DEL METRONIDAZOL Y SUS DERIVADOS
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA
EN MEXICO**

TESIS PROFESIONAL

YOLANDA ZAYAS TORRES

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Area de Farmacia "27"

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

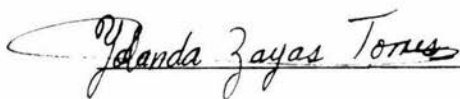
CLAS TESIS 1978
ABD M.C. ~~443~~ 441
FBQHA _____
FYBC _____
S _____



JURADO ASIG- PRESIDENTE: Q.F.B. FERNANDO VELEZ OROZCO
NADO ORIGI-- VOCAL: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
NALMENTE -- SECRETARIO: Q.F.B. MARIO A MIRANDA CASTRO
SEGUN EL TE- 1ER SUPLENTE: Q.F.B. HECTOR JARA FARGEAT
MA. 2DO SUPLENTE: Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

SITIO DONDE - SECRETARIA DE PATRIMONIO Y FOMENTO INDUSTRIAL
SE DESARRO-- DIRECCION GENERAL DE INDUSTRIAS
LLO EL TEMA: SUBDIRECCION DE LA INDUSTRIA QUIMICA.

SUSTENTANTE: MA. YOLANDA ZAYAS TORRES.



ASESOR DEL --
TEMA: MARIO A. MIRANDA CASTRO

LA TENACIDAD Y DESEO DE
SUPERACION, SON EL MEJOR
CAMINO PARA LOGRAR
LOS OBJETIVOS DESEADOS.

A MIS PADRES
LUIS Y YOLANDA
CON TODO CARIÑO Y ADMIRACION POR
SU VALIOSA DEDICACION Y ORIENTACION
PARA ALCANZAR LAS METAS PLANEADAS

A MIS HERMANOS
LUIS Y MATILDE
CUYO EJEMPLO HA SIDO
UN ESTIMULO PARA MI,
CON CARIÑO.
" MUCHAS GRACIAS".

CON AFECTO Y CORDIALIDAD
POR LA ENSEÑANZA RECIBIDA
COMO PROFESIONISTAS Y AMIGOS
DEJANDO UNA HUELLA IMBORRABLE
EN MI VIDA PROFESIONAL A:

QFB. MARIO A. MIRANDA CASTRO
QFB. FERNANDO VELEZ OROZCO
QFB. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
QFB. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
QFB. HECTOR JARA FARGEAT.

ING. JORGE TREVIÑO ZAFATA.
ING. MANUEL MEDELLIN MILAN.

A MI FAMILIA

A MIS AMIGOS.

	PAGS.
INTRODUCCION -----	1
CAPITULO I <u>SINTESIS</u> -----	3
1.- Generalidades-----	3
2.- Preparación de los Imidazoles y Nitroimidazoles y sus principales derivados aceptables farmacéuticamente.-----	5
3.- Antecedentes de la obtención del metronidazol.-----	10
A3.- El metronidazol , a partir del: 2-metil-4- (5) nitroimidazol.-----	12
4.- Obtención de los derivados del metronidazol.-----	12-13
A4 - Benzoilmetronidazol -----	14
B4 - Tinidazol-----	14
5.- Propuesta de una nueva síntesis, para obtener el metronidazol a partir de materias primas fabricadas en México.-----	14-16
CAPITULO II <u>MONOGRAFIA</u> -----	17
A1.- Nombres químicos y sinónimos del Metronidazol.-----	17
2.- Fórmula condensada.-----	17
3.- Fórmula desarrollada.-----	17
4.- Peso molecular.-----	17
5.- Descripción.-----	17
6.- Solubilidad.-----	17
7.- Temperatura de fusión.-----	18
8.- Ensayos de identidad.-----	18

PAGS

9. - Espectrométrica en U.V. e I.R. -----	18
10. - Valoración.-----	19
11. - Ensayos de pureza:-----	22
a) Contenido	
b) pH.	
c) Pérdida al secado.	
d) Residuos de ignición.	
e) Metales pesados.	
f) Impureza.	
12. - Conservación-----	22
B13- Nombres químicos y sinónimos del <u>ben-</u> <u>zoil metronidazol.</u> -----	22
14. - Fórmula condensada-----	23
15. - Fórmula desarrollada-----	23
16. - Peso molecular-----	23
17. - Descripción-----	
18. - Solubilidad.-----	23
19. - Temperatura de fusión.-----	23
20. - Ensayos de identidad.-----	23
21. - Espectrometría en U.V. e I.R.-----	24
22. - Valoración.-----	24
23. - Ensayos de pureza.-----	25
a) Contenido.	
b) pH.	
c) Pérdida al secado.	
d) Residuos de ignición.	
e) Metales pesados.	
f) Impurezas.	

PAGS

24. - Conservación.-----	25
C24- Nombres químicos y sinónimos de <u>tinidazol</u> -----	25
25. - Fórmula condensada.-----	26
26. - Fórmula desarrollada.-----	26
27. - Peso molecular.-----	26
28. - Descripción.-----	26
29. - Solubilidad.-----	26
30. - Temperatura de fusión.-----	26
31. - Ensayos de identidad.-----	26
32. - Espectrometría en U.V. e I.R.-----	27
33. - Valoración.-----	27
34. - Ensayos de pureza:-----	27
a) Contenido.	
b) pH	
c) Pérdida al secado.	
d) Residuos de ignición.	
e) Metales pesados.	
f) Impurezas.	
35. - Conservación.	
 CAPITULO III	
<u>FARMACOLOGIA</u> -----	29
1. - Estudios farmacológicos del <u>metronidazol</u> , <u>benzoi-metronidazol</u> y <u>tinidazol</u> .-----	29
→ a) Resultados obtenidos en trichomoniasis.-----	29
→ b) Efectos de los medicamentos en tratamientos clínicos contra la amibiasis.-----	32

PAGS

2.- Posología y Administración	34	→
3.- Toxicidad, indicaciones y contraindicaciones.	35	→
CAPITULO IV	<u>ESTUDIO DE MERCADO</u> <u>E INTERES ECONOMICO</u>	
	41	
1.- Medicamentos a partir de metronidazol, sus derivados y tendencia futura en el mercado.	41	
2.- Demanda nacional en toneladas; del metronidazol, benzoil metronidazol y tinidazol.	43	
A3- Matemático- logarítmico.	46	
B3.- Gráfico-establecimiento de la ecuación. Coeficiente de correlación.	50	
C3- Indices del Chemical Economical Handbook.	50-57	
D3- Comparación y opinión de los métodos usados.	57-58	
4.- Análisis de la producción nacional; déficit.	62	
A4- Precios nacionales e internacionales.	62	
B4- Fuentes actuales de abastecimiento en México.	63	
C4- Disponibilidad de materias primas.	64	
5.- Posibilidades de producción con mayor integración.	64	
A5- Diagrama de bloques; para la fabricación del metronidazol en el país.	66	
6.- Planes de exportación y estímulos actuales para la obtención de una mayor integración y la ampliación de la capacidad de producción.	65	

	7.- Interés económico del proyecto para la industria farmacéutica en México.-----	69
CAPITULO V	<u>RESULTADOS Y CONCLU-</u> <u>SIONES.</u> -----	70
CAPITULO VI	<u>BIBLIOGRAFIA</u> -----	72

INTRODUCCION:

A partir de los nuevos avances de la tecnología e --- investigación, se ha tratado de encontrar fármacos que presenten características más adecuadas para aliviar los padecimientos del hombre. En este estudio nos referiremos principalmente a aquellos medicamentos designados en la terapia de la amibiasis, trichomoniasis y giardiasis; siendo la primera una de las afecciones más graves que padecemos en México, por lo cual es para nosotros de gran interés -- tratar de erradicar éstos padecimientos. }

[Ha sido el metronidazol, el medicamento de elección, al igual que sus principales derivados, que día con día han confirmado sus características terapéuticas, estos son el benzoilmetronidazol y tinidazol.]

Por otra parte, siendo el metronidazol un fármaco que se produce parcialmente en México; ya que es necesaria la importación de intermediarios para poder prepararlo, además de las importaciones que se efectúan para cubrir el consumo nacional, lo cual para 1976 dió un monto de \$8'117,767.00 donde el tinidazol tuvo un monto de - - - - \$4'326,000.00 pues éste, únicamente se manufactura en el país.

Por lo anterior se enfocará principalmente este trabajo, teniendo por objeto analizar la posible fabricación de metronidazol

en México, tanto por el volumen de consumo o demanda en el país como por el proceso de fabricación. Se propone la síntesis a nivel industrial; con lo anterior se busca tratar de eliminar las importaciones, -- tanto de intermediarios como de producto terminado del metronidazol, -- ya que es el principal sucedáneo de sus derivados.

Como antecedentes al mismo, se enuncia la monografía y farmacología de los medicamentos analizados en este estudio, con el fin de conocer sus características físicas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas más importantes.

Estando conscientes de que en México, es necesario -- desarrollar nuestra investigación, hacia la problemática actual; con éste proyecto de fabricación, se trata de alcanzar mayor grado de integración nacional en la industria farmacéutica. Entendiéndose como mayor grado de integración la participación nacional en el costo directo de --- producción, consistente en la participación de materias primas, mano' de obra directa, combustibles, energía y servicios auxiliares.

SINTESIS

CAPITULO I

1. - GENERALIDADES:

Como resultado de los procesos de síntesis orgánica, realizados desde la década de los cincuentas; se han obtenido compuestos -- con gran actividad farmacéutica, entre ellos tenemos: sulfas, arsenica-- les orgánicos, antibióticos, oxiquinoleínas halogenadas, cloroquina, emetina, etc. Los anteriores, han evolucionado notablemente el campo de la' medicina, en lo referente a infecciones causadas por microorganismos -- patógenos para el hombre.

En el siguiente estudio nos referiremos a la obtención de -- aquéllos medicamentos que han rebasado en actividad terapéutica a los -- mencionados anteriormente, refiriéndonos a su potencia contra aquellas' infecciones que han sido causa de padecimientos tan radicados mundial-- mente, provocando infinidad de muertes, que son:

Amibiasis	"Entamoeba histolytica".
Giardiasis	"Giardia lamblia"
Tricomoniasis	"Trichomona focus y "Trichomona vaginalis".

La investigación no ha cesado, en busca de nuevos com-- puestos que mejoren en acción terapéutica. Fue así que a partir de --- 1958 se sintetizaron los imidazoles, los cuales fueron desplazados y -- perdieron importancia, abandonándose de esta forma subsecuentes prue-- bas de los mismos. (2, 37, 38, 39).

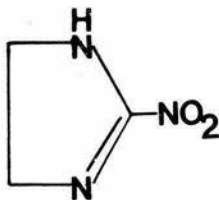
Lo anterior tuvo origen, por la aparición de una nueva pre-- paración de medicamentos a partir de "cultivos" de microorganismos,

comunmente conocidos como antibióticos.

Sin embargo fué por un cultivo preparado por una Cepa de Streptomices a la que fue dado el No. 6670 por lo que se extrajo una mezcla de antibióticos activos sobre ciertos protozoarios. (T. vaginalis).

De esta mezcla aisló un producto activo frente trichomonas, identificándose como:

2-nitroimidazol ó sea Azomicina. $C_3H_4N_2O$



Esta primera evidencia de la actividad de la Azomicina, ha incitado en este trabajo al análisis de los derivados imidazólicos con actividad farmacéutica, que son los antecesores del intermediario de importación 2-metil-5-nitroimidazol y la posibilidad de integrar dicha preparación a partir de materias primas nacionales, con el propósito de sintetizar por completo en México los siguientes medicamentos, objeto de éste trabajo:

METRONIDAZOL-1-(2-Hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol.

BENZOILMETRONIDAZOL-1-(2-benzoil-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol.

TINIDAZOL-1-(2-etyl sulfonil-etyl)-2-metil-5-nitroimidazol.

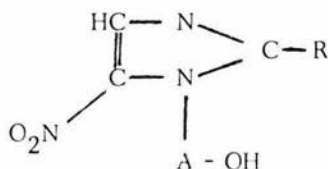
2. - PREPARACION DE LOS IMIDAZOLES Y NITROIMIDAZOLES Y SUS PRINCIPALES DERIVADOS ACEPTABLES --- FARMACEUTICAMENTE.

El uso de nitrofuranos y otros medicamentos aparte de sus -- derivados ya han mostrado su acción antibacterial.]

Son ahora los nitroderivados, heterocíclicos relativamente -- simples "IMIDAZOLES" descubiertos en 1958 por la Asociación de la -- Unión Química de la Rhone-Poulenc (París -Francia). (2, 37, 38, 39).

Los imidazoles se preparan por la condensación en fase vapor de 1, 2 ó 1, 3 diaminas con alcoholes primarios sobre una catálisis ácida.

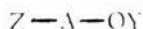
FORMULA GENERAL



Donde:

R = Atomos de hidrógeno y grupos alquilo, metilo ó etilo hasta 5 átomos de carbono.

A = Grupo hidrocarburo alifático, saturado de 2 a 4 átomos de carbono. que comprende reactividad en la ausencia de un agente básico condensado a 4 o (5)-nitroimidazol' cuya fórmula general es:



Donde:

Z = seleccionada según la clase ejem: Cl

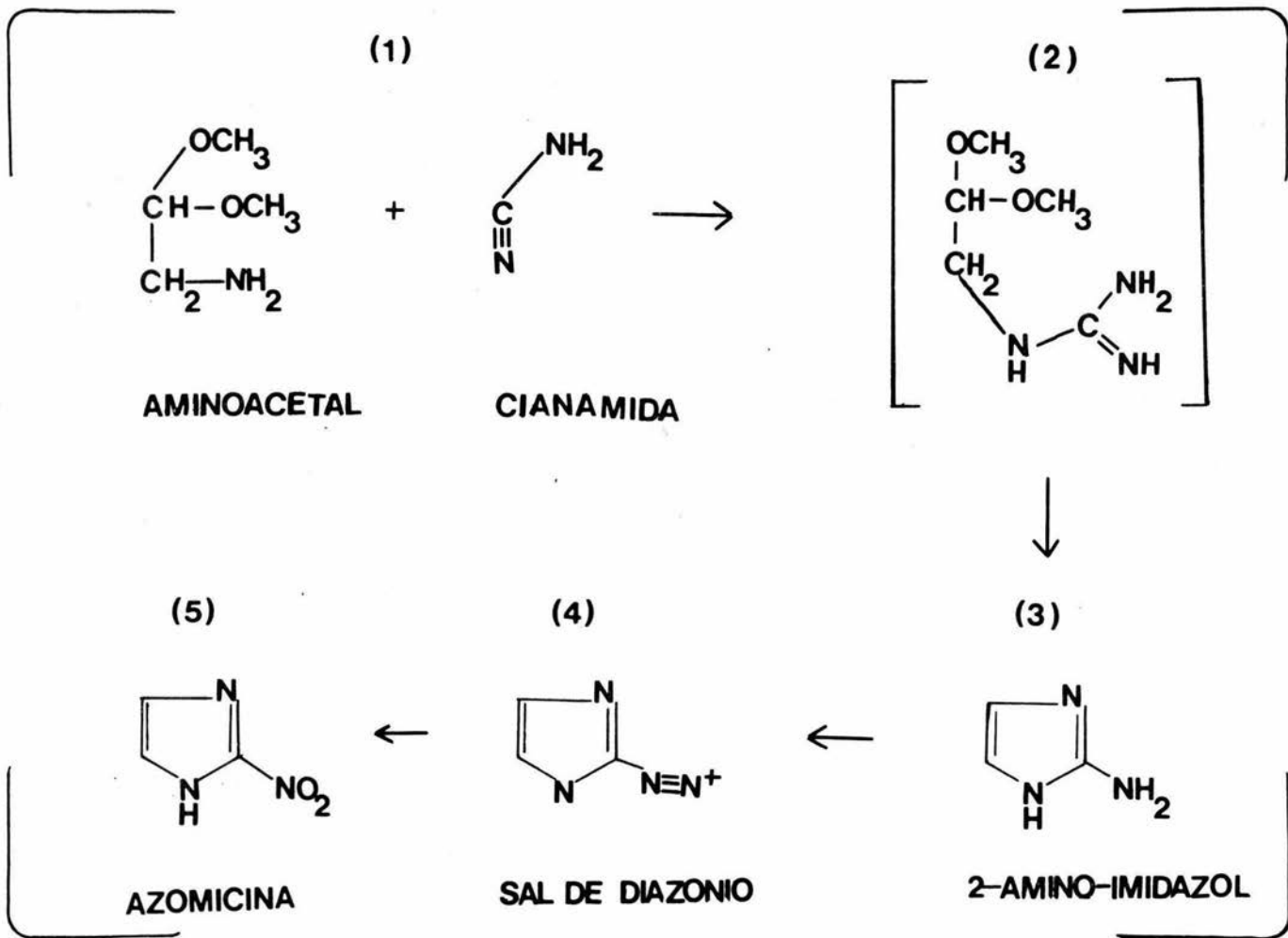
Y = grupo benzil, metoxi benzoil, saliciloil, etc.

[Los IMIDAZOLES, han encontrado un importante sitio en la clínica como agentes antitricomonales, adquiriendo por consiguiente una gran demanda. Estos nuevos imidazoles son empleados preferentemente en forma de ácidos. con la adición de una sal la cual contiene aniones relativamente inocuos para el organismo, presentando un beneficio fisiológico. (48)

Uno de estos agentes sencillos fué la AZOMICINA (5), de gran importancia, ya que fué el primer nitroderivado obtenido del cultivo de una cepa de Streptomyces. Su estructura se estableció en forma diferente a la comunmente utilizada en los compuestos nitrados.]

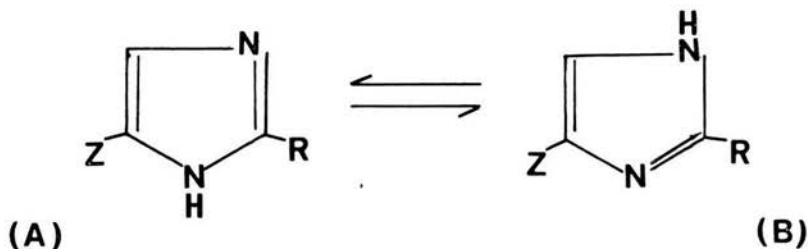
La síntesis total de la AZOMICINA (5), se puede resumir como la condensación de cianamida con aminoacetal (1), tratando al intermediario (2) con un ácido, desplazando al grupo aldehído, la condensación de esta fusión con grupos amino primarios, produce el 2-aminoimidazol (3).

La diazociación del grupo amino en (3), se produce por el desplazamiento de la sal de diazonio (4) por un nitrato de sodio en la presencia de cobre obteniéndose de ésta manera la AZOMICINA (5).



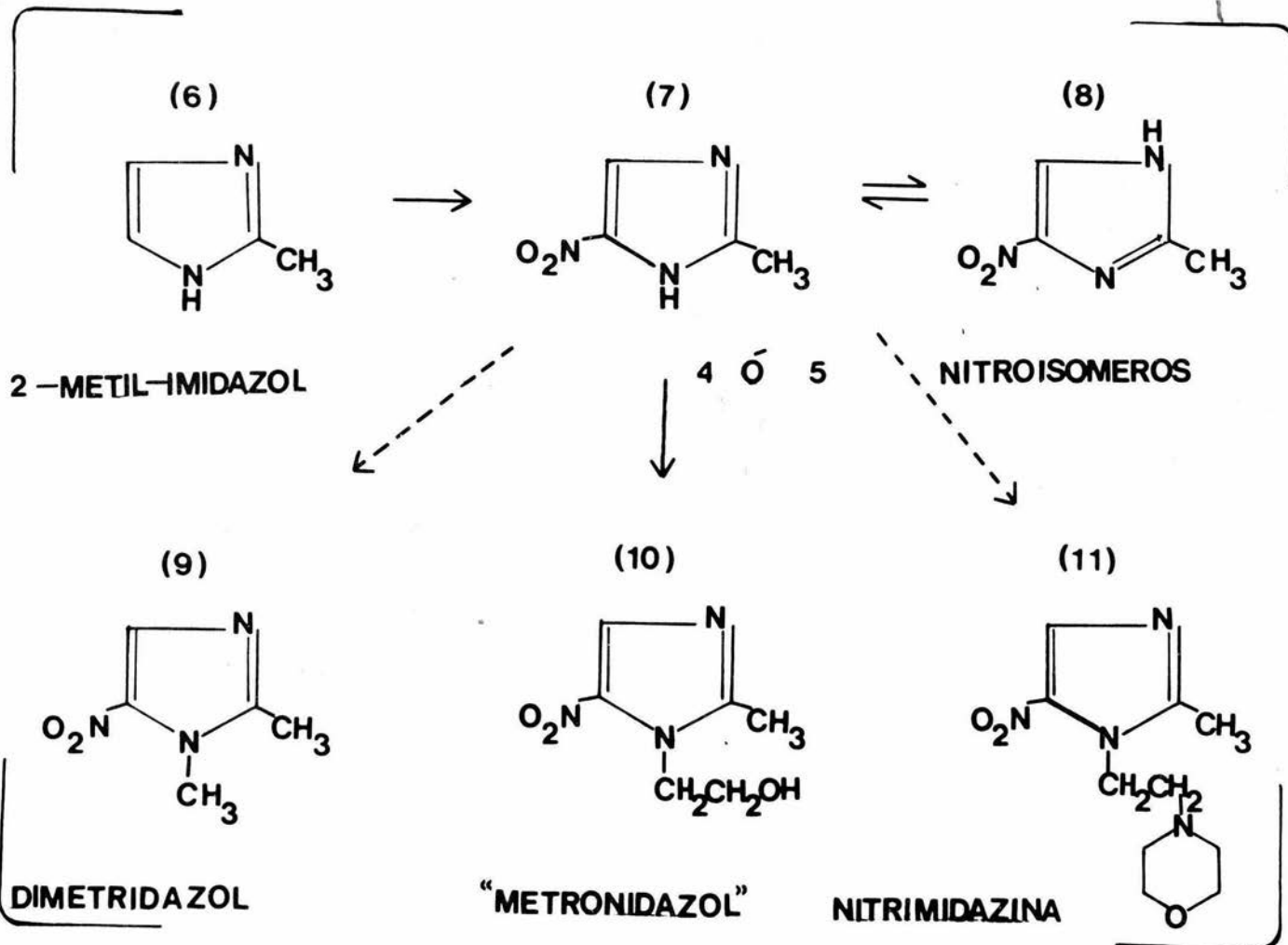
La preparación con detalle de la gran serie de imidazoles, resulta complicada por el equilibrio tautomérico que guardan, por lo cual pueden obtenerse cantidad de isómeros (A, B). De éste modo, aún cuando una reacción designada proporcione 5 isómeros de (A) es aconsejable verificar la especificidad tautomérica de los productos que produzcan 4 isómeros de (B) ó la mezcla de los dos.

Este tautomerismo no ocurre y por consiguiente no causa problemas en la AZOMICINA por la simetría que presenta la molécula.



De esta manera la nitración del 2-metil imidazol (6), produciendo una mezcla de 4 y 5 nitroisómeros (7,8). Esto es posible, no obstante la ventaja sobre el precedente del equilibrio, de tal modo que obtendremos la mezcla predominante, por una simple alquilación de los productos. Esto es posible obtenerlo empíricamente, cuando alquilamos la mezcla (7,8) en presencia de un solvente no polar, favoreciendo la formación de los productos de los 5-nitroisómeros. Recíprocamente con la previa alquilación con solventes como la dimetilformamida formando los productos correspondientes a los 4-nitroisómeros. (41).

La alquilación de los 5 ó 4 nitro compuestos con sulfato de ---



metilo en presencia de solventes no polares formará el Dimetridazol (9), agente antitricomonal usado en práctica veterinaria.

La alquilación con clorhidrina, dará el METRONIDAZOL (10) droga que muestra un extenso uso en el tratamiento de Tricomoniasis vaginal.

Finalmente la alquilación por medio de N-(2-cloro-etil) morfina producirá Nitrimidazina (11). (41).

Han sido muchos y muy variados los derivados imidazólicos que se han preparado, pero pocos los que han presentado importancia farmacológica, además de los citados anteriormente tenemos: (37).

1-(2-Succinoil-oxietil)-2-metil-5-nitroimidazol.

1-(2-Hidroxietyl)-2-etil-5-nitroimidazol

1-(2-Cinamoil-oxietil)-2-metil-5-nitroimidazol

1-(2-dicloro-acetoxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol.

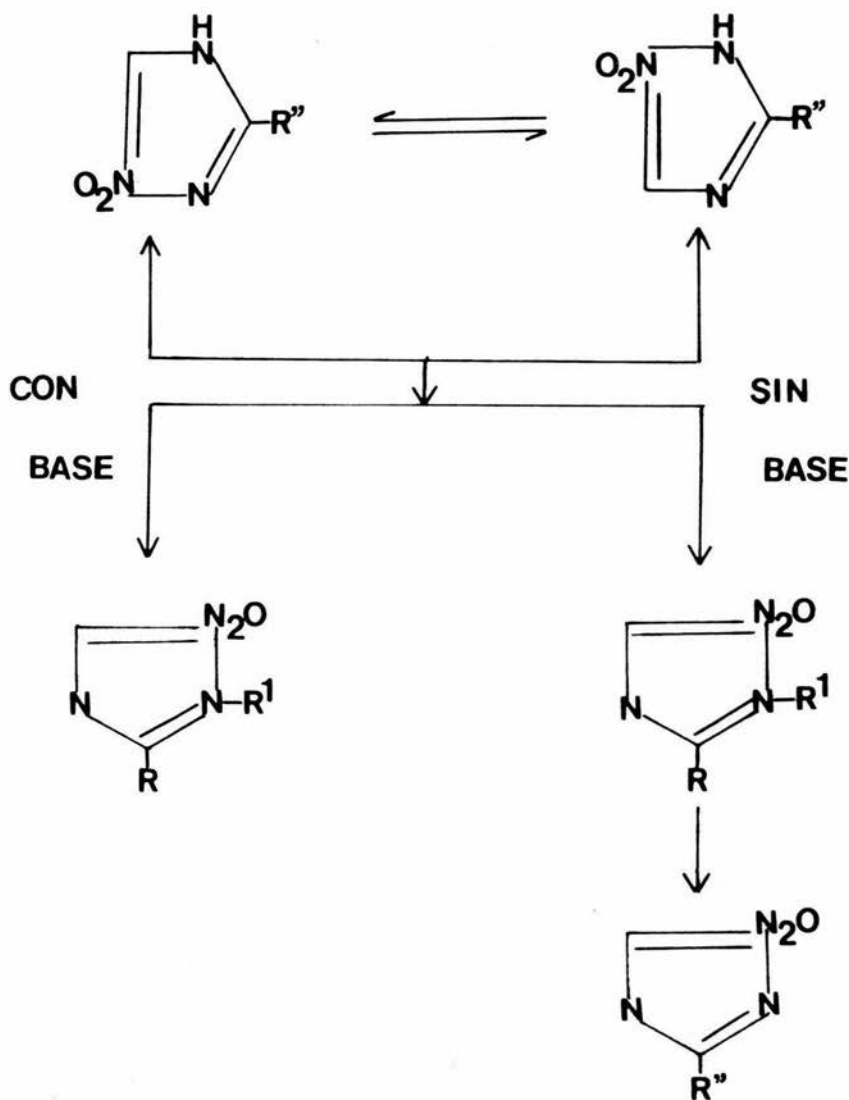
3. - ANTECEDENTES DE LA OBTENCION DEL METRONIDAZOL.

El 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol, ó METRONIDAZOL, fué sintetizado por el método en que se utilizaba ácido tartárico para formar el metil-imidazol. (42, 43, 44).

Farghei y Pyman mostraron que solamente las posiciones 4 y 5 del núcleo del imidazol pueden ser sustituidas por un grupo nitro, preparándose el sulfato de metil imidazol por disolución en ácido sulfúrico concentrado, y tratado con una mezcla sulfonítrica para nitrar, pro-

duciéndose una reacción energética al principio de la mezcla, la cual se puede evitar con un sistema de producción continua.

La alquilación con el sulfato de metilo para obtener los respectivos nitroimidazoles, en las sustituciones 4 ó 5, se obtienen en presencia ó no de una base, de acuerdo a las experimentaciones de Pyman y colaboradores. (44).



El método utilizado para introducir en el carbono 5 el -- nitrógeno, consiste en calentar sin disolver el 4 ó 5 nitroimidazol en -- presencia de clorhidrina de glicol; la reacción es exotérmica y a gran -- escala puede ser muy violenta , lo cual se evita operando con un disol-- vente, introduciendo lentamente el éster en la solución. (2).

A3. - Metronidazol a partir del:

2-metil-4 ó (5) -nitroimidazol.

1. - Una mezcla de 2-metil-4-nitroimidazol con butoxie-- til toluen sulfonato se trata con hidróxido de sodio; se acidifica con áci-- do clorhídrico para dar 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. (45)

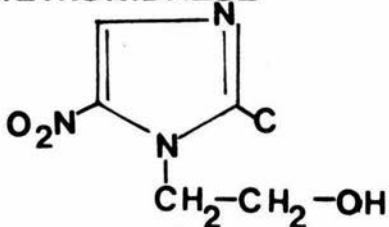
2. - A una mezcla de 2-metil-5-nitroimidazol en ácido --- fórmico se adiciona óxido de etileno, se alcanaliza con sosa, obteniéndose el 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. (46).

3. - A partir de una mezcla de 2-metil-4- (ó 5) , nitroimi-- dazol con etilén clorhidrina se les adiciona clorhidrina, se alcaliniza con hidróxido de sodio, obteniéndose el 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimi-- dazol. (47).

4. - OBTENCION DE LOS DERIVADOS DEL METRONI-- DAZOL, BENZOIL METRONIDAZOL Y TINIDAZOL

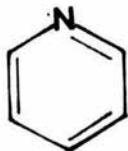
En este inciso, nos referimos principalmente , a aquellos derivados que han tenido gran trascendencia sobre el metronidazol ya -- que muestran una actividad mayor además de una disminución notoria de los efectos toxicológicos, por lo cual se describira brevemente su prepa-- ración a partir del mismo metronidazol. (37) .

"METRONIDAZOL"



A4

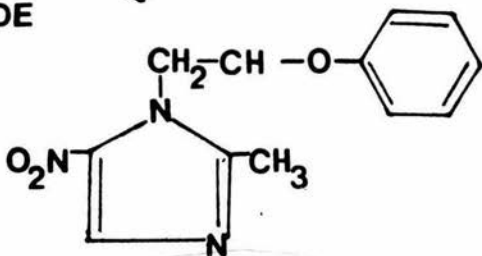
B4



PIRIDINA

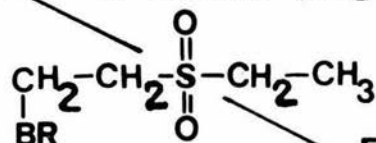


CLORURO DE
BENZOILO



"BENZOILMETRONIDAZOL"

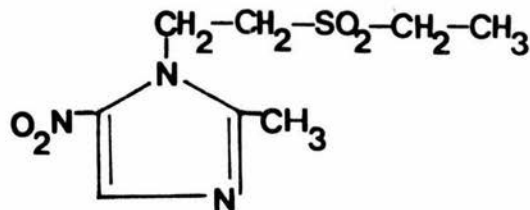
2-BROMO-ETIL-SUL-



FURO DE

DIETILO

NAOCL
HIPOCLORITO DE SODIO



"TINIDAZOL"

A4. - BENZOIL METRONIDAZOL.

A una mezcla de 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol -- con cloruro de benzoilo se le adiciona cloroformo y piridina, se alcaliniza con bicarbonato de sodio, obteniéndose después del lavado y recristalización el 1-(2-benzoil-oxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. (37).

B4 - TINIDAZOL

Con una mezcla de 1-(2-hidroxietil)-2-metil 5-nitroimidazol con 2-bromo-etil-sulfuro-de-diétilo, el cual es oxidado con hipoclorito de sodio, formando su correspondiente sulfona, en presencia de ácido acético glacial y cloroformo y subsecuente alcalinización con sosa, se lava, evapora el solvente y recristaliza obteniéndose el: (71).

1-(2-etil -sulfonil-etilo)-2-metil-5-nitroimidazol.

5. - PROPUESTA DE UNA NUEVA SINTESIS, PARA OBTENER EL METRONIDAZOL A PARTIR DE MATERIAS PRIMAS - FABRICADAS EN MEXICO.

Con la revisión de los incisos anteriores, se pone de manifiesto la necesidad de estudiar la posible obtención del metronidazol en el -- país, ya que éste es preparado en base a la importacion de un intermedio para su producción el 2-metil-5-nitroimidazol.

Con la consciente revisión de la obtención de los imidazoles, - que son los sucedáneos directos de nuestro estudio, se muestra factible - integrar la fabricación en base a materias primas de producción nacional, siendo estas el etilén glicol y el glioxal, éste ultimo tendrfa que importar se en principio. Sin embargo, es posible obtenerlo, con la oxidación -- total del etilén glicol en presencia de oxido de cobre como catalizador. (49).

Los reactivos propuestos en esta síntesis en realidad no muestran problemas, además de ser muchos de ellos de producción nacional entre ellos tenemos: (49).

Oxido de cobre, amoníaco, sulfito de sodio, ácido sulfúrico, nitrato de sodio, ácido acético glacial, ácido formico y óxido de etileno.

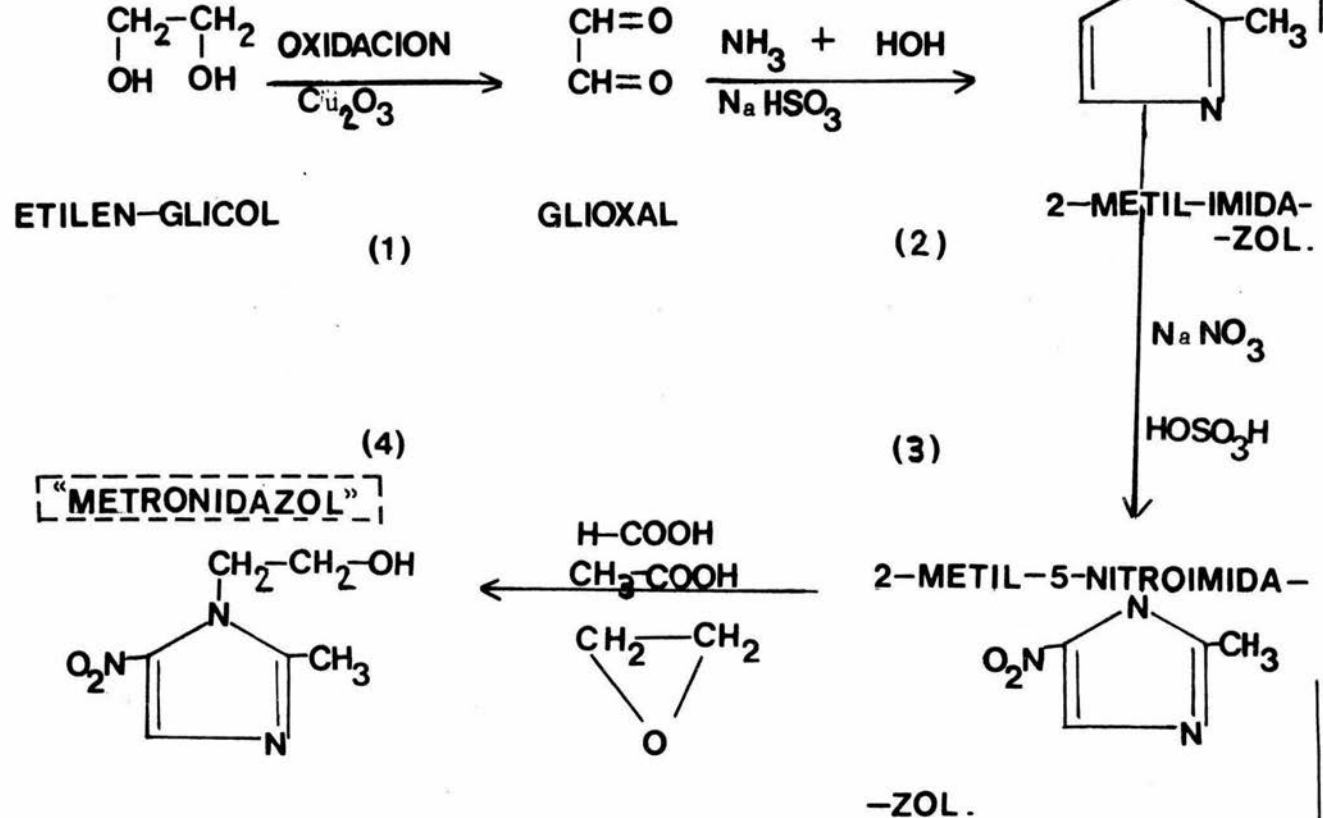
En resumen el proceso constaría de las siguientes etapas: 1, 2, 3 y 4.

Mezcla y reacción del Etilén-glicol y glioxal (1) en presencia de oxido de cobre y alcalinización con amoníaco, adicionando bisulfito de sodio, aquí obtendremos nuestro intermediario de reacción 2-METIL-IMIDAZOL (2) que tratándolo con nitrato de sodio (reacción explosiva) en presencia de ácido sulfúrico nos dará el 2-METIL-5-NITRO IMIDAZOL (3).

El 2-metil-5-nitroimidazol en presencia de ácido acético glacial y óxido de etileno nos dará el 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol METRONIDAZOL (4)

La propuesta de la síntesis anterior, no se puede completar en éste estudio con un balance económico para ver la factibilidad de fabricarse en el país, ya que es necesario contar con los resultados experimentales obteniéndose en la práctica. Por lo anterior no podemos concluir si el proyecto es económicamente costeable.

SINTESIS INDUSTRIAL:



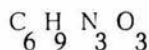
MONOGRAFIA

CAPITULO II

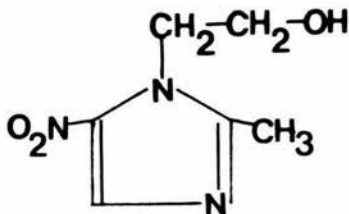
A1. - NOMBRES QUIMICOS Y SINONIMOS DEL METRONIDAZOL (U.S.P.)

1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol, 2-metil-5-nitroimidazol 1-etanol 1H-imidazol-1-etanol-2-metil-5-nitro-2-metil-5-nitro 1-imidazol etanol 1-(α -etilol)-2-metil-5-nitro 3.

2. - FORMULA CONDENSADA:



3. - FORMULA DESARROLLADA:



4. - PESO MOLECULAR: 171.16

5. - DESCRIPCION:

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

6. - SOLUBILIDAD.

Un gr es soluble en p v 100 partes de agua: en p v 200 -- partes de alcohol: en p v 250 partes de cloroformo, en ácidos diluïdos, en acetona

liente, ligeramente soluble en éter (menos 0.05 g/100 ml); pero soluble en dimetil formamida.

7.- TEMPERATURA DE FUSION: 160°C.

8.- ENSAYOS DE IDENTIDAD:

a) El espectro de absorción en el visible se observa de 230 a 350 nm en una celda de 2 cm. con una solución 0.001% p/v de ácido clorhídrico 0.1N.

Se observa una absorbencia máxima de 277 nm cuya extinción es de 0.76.

b) Disolver cerca de 150 mg de metronidazol en 10 ml. de ácido sulfúrico diluido (1:350), adicionarse 10 ml. de trinitrofenil y dejar reposar por 30 min. lavar el precipitado obtenido con varias porciones de agua fría, utilizando succión y secando a 105°C por 1 hr.

El promedio funde entre 148 y 152°C.

9.- ESPECTROMETRIA EN U.V. y I.R.

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

b) El espectro de absorción en infrarrojo, en una dispersión de bromuro de potasio, muestra una absorbencia máxima similar a la que presenta el patrón de referencia U.S.P. del metronidazol. En alcohol a 3200 cm. 1070 cm. para el radical metilo sustituciones -

en el anillo entre 148 y 152°C.

10. - VALORACION:

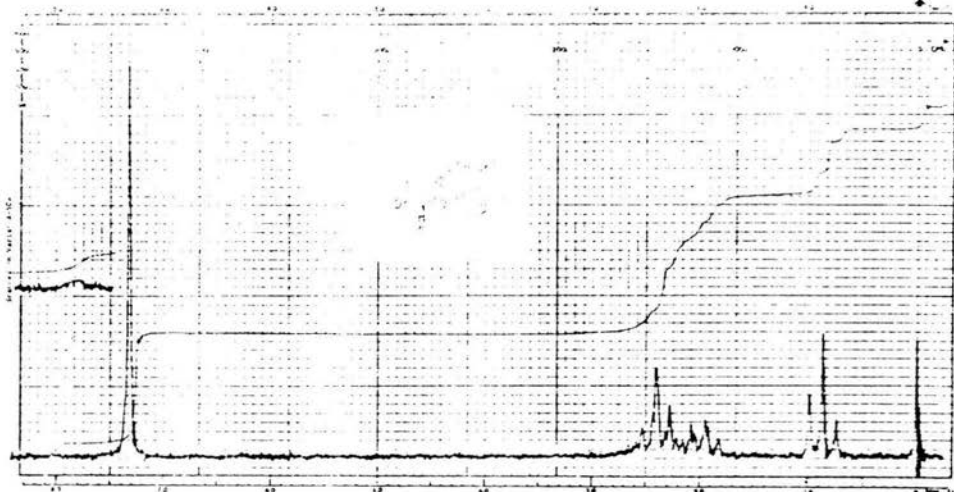
a) Para la valoración del metronidazol, se disuelven 150 - mg. de metronidazol, en 40 ml. de acetona, la solución se calienta y se diluye con 40 ml. de anhídrido acético. Después de enfriar la solución - se adicionan 2 gotas de verde de malaquita y se titula con ácido perclórico 0.1N en ácido acético, hasta obtener una coloración final amarillo verdosa. Se hace un balance con las correcciones necesarias en donde cada ml. de ácido perclórico 0.1N equivale a 17.12mg de $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} & \text{O} \\ 6 & 9 & 3 & 3 \end{matrix}$

El indicador verde de malaquita se prepara disolviendo 1 g. de oxalato de verde de malaquita en 100 ml de ácido acético glacial.

b) Cromatográficos.

Cromatografía en Papel. - El método se desarrolla, poniendo las tiras de papel con las muestras en el disolvente seleccionado --- ejem: butanol saturado/alcohol por un período de 18 hrs. Las tiras se secan con aire y se examinan a la luz U.V., para observar las bandas de absorción que indican la presencia del grupo nitro. Se rocían las tiras con una solución 1.5% de tricloruro de titanio en ácido acético al 10%, -- para reducir el grupo nitro, seguido de la aplicación del reactivo cromatográfico. La secuencia del color desarrollado se observa en las tiras secas. Donde $R_f = 0.80$

En el método por cromatografía en capa fina las placas -- son preparadas con unicel, la cromatografía se lleva a cabo a temperatu



5647 M

2-ETHYL-2-PHENYLGLUTARIMIDE

IR 33598

 $C_{13}H_{15}NO_2$

Mol. Wt. 217.27

Source: National Formulary, Reference Standards,
Washington, D. C.

Filter bandwidth: 4 cps
 Sweep time: 250 sec
 Sweep width: 500 cps
 Sweep offset: 0 cps
 Spectrum amp: 10
 Integral amp: 80 (spec. amp. 5)
 Conc. 50mg/0.5ml $CDCl_3$

ASSIGNMENTS

a	0.87	h	_____
b	2.00	i	_____
c	2.40	j	_____
d	7.32	k	_____
e	8.82	l	_____
f	_____	m	_____
g	_____	n	_____

2-METHYL-5-NITROIMIDAZOLE-1-ETHANOL

 $C_6H_8N_2O_3$

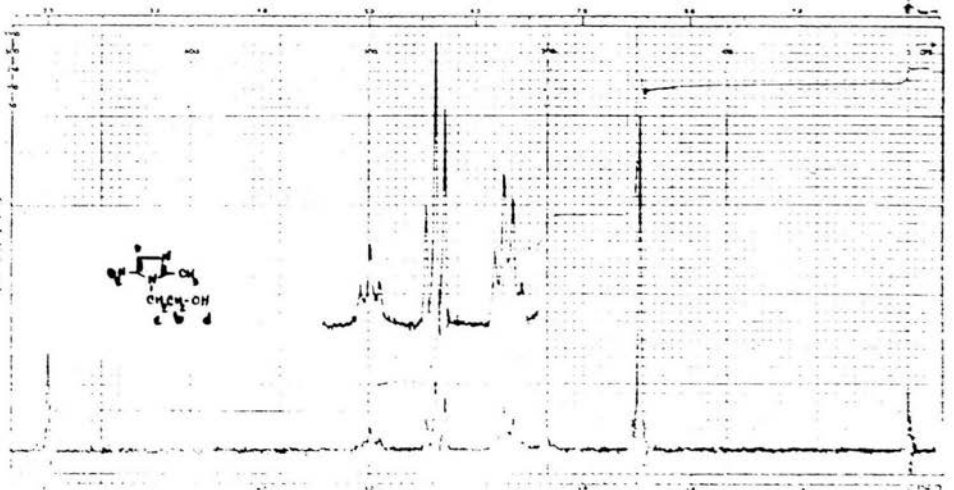
Mol. Wt. 171.16

Source: J. F. Stambaugh, Jr., Jefferson Medical College,
Philadelphia, Pa.

Filter bandwidth: 4 cps
 Sweep time: 250 sec
 Sweep width: 500 cps
 Sweep offset: 0 cps
 Spectrum amp: 10
 Integral amp: 80 (spec. amp. 5)
 Conc. 50mg/0.5ml Dimethyl sulfoxide- d_6

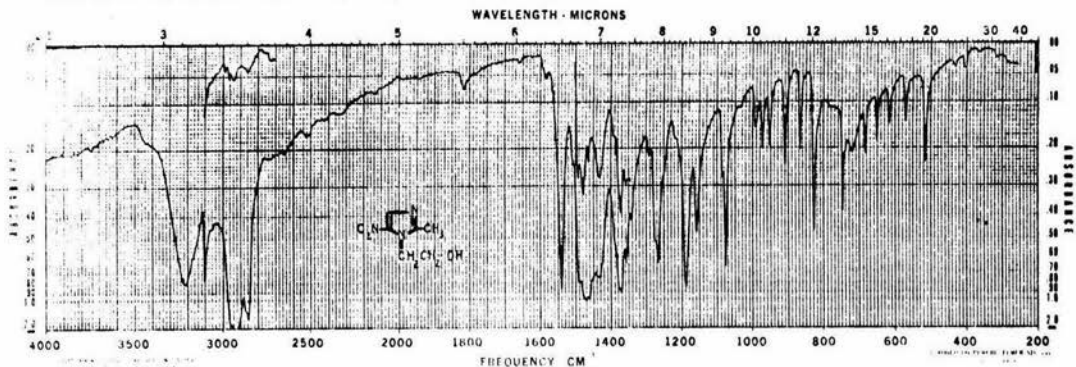
ASSIGNMENTS

a	2.48	h	_____
b	3.70	i	_____
c	4.34	j	_____
d	4.59	k	_____
e	7.99	l	_____
f	2.49 TMSO- d_6	m	_____
g	3.35 H_2O	n	_____

N.M.R.


5648 M

4-METHYL-5-NITROIMIDAZOLE-1-ETHANOL



$C_6H_9N_3O_3$

M.W. 171.16

M.P. 158-160°C

Split Mull

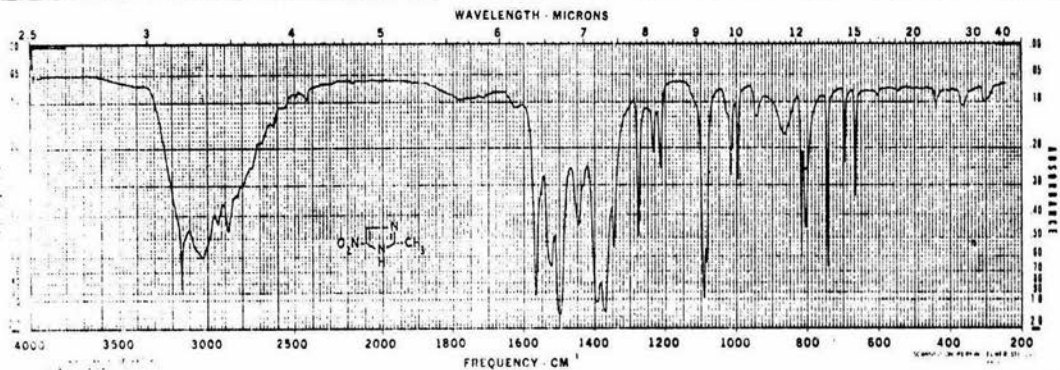


©1969

Source: J. E. Stambaugh, Jr., Jefferson Medical College, Philadelphia, Pa.

14987 K

2-METHYL-5-NITROIMIDAZOLE



$C_4H_5N_3O_2$

M.W. 127.10

M.P. 252-254°C

KBr Wafer



©1969

Source: Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin

14988 K

ra ambiente con una técnica ascendente y un tiempo de 3 a 5 horas.

El medio dispersión es butanol saturado con agua, obteniendo un $R_f=0,84$

11. - ENSAYOS DE PUREZA:

a) Contenido: contiene no menos de 99% más de 101% de -

$$\begin{array}{cccc} \text{C} & \text{H} & \text{N} & \text{O} \\ 6 & 9 & 3 & 3 \end{array}$$
calculado en base seca:

b) pH: de una solución acuosa saturada es igual a 5.8

c) Pérdida al secado: cuando se seca a 105°C hasta obtener un peso constante, no pierde más del 0.5% de su peso.

d) Residuos de ignición: no más de 0.1% utilizando 1 gr. de metronidazol para la prueba.

e) Metales pesados: disolver el residuo obtenido de la prueba de residuo a la ignición en 1 ml. de ácido clorhídrico; evaporar a sequedad y disolver en 50 ml. de agua. Diluir 20 ml. de esta solución en 25 ml. de agua y seguir la prueba según el método general. El límite es de 0.005%.

f) Impurezas: no debe presentar más de 0.1% de cenizas.

12. - CONSERVACION:

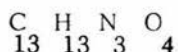
Protéjase de la luz en envases herméticamente cerrados; color ámbar. (30, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62).

B13. - NOMBRES QUÍMICOS Y SINÓNIMOS DEL BENZOIL METRONIDAZOL.

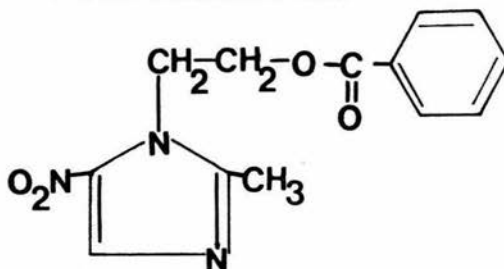
Benzoato de 1-2-hidroxi-etil-2-metil-5-nitroimidazol .

1-(2-benzoil-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol.

14.- FORMULA CONDENSADA:



15.- FORMULA DESARROLLADA



16.- PESO MOLECULAR: 276.26

17.- DESCRIPCION:

Polvo cristalino blanco cremoso, con ligero sabor amargo.

18.- SOLUBILIDAD:

Soluble en ácido acético y en la mayoría de los disolventes orgánicos, insoluble en agua.

19.- TEMPERATURA DE FUSION: 98-102oC.

20.- ENSAYOS DE IDENTIDAD:

a) Alcalinizar una suspensión de benzoil-metronidazol en agua con solución de hidróxido de sodio, calentar ligeramente después -- de la hidrólisis se obtendrá un precipitado el cual responde a las siguientes reacciones:

1) Calentar aproximadamente 100 mg de precipitado con -- una mezcla de 1 ml de agua en 0.25 ml de HCl y 10 mg de Zn en polvo, - mantener la mezcla en baño maría por 5 min; enfriar, filtrar y añadir - 1 ml de solución de NaNO_2 (1:100) v/v recién preparada; a 1 ml. de ---

ésta y añadir 1 ml de solución reactivo de 2 naftol, produciéndose inmediatamente un intenso color rojo.

2) Di solveer aproximadamente 100 mg del precipitado en - 2 ml de solución reactivo de NaOH, calentar ligeramente se produce un' intenso color violeta, que cambia a amarillo por la adición de un exceso de HCl (1:100) y a rojo violeta al agregar solución reactivo de NaOH.

3) Di solveer aproximadamente 100 mg del precipitado en - 10 ml. de H_2SO_4 de (1:350 v/v), añadir 10 ml de solución reactivo de - trinitrofenol y dejar reposar por 30 min. lavar el precipitado obtenido - con varias porciones de agua fría, secar a 105oC por 1 hr. El producto funde a 148oC 152oC.

21. - ESPECTROMETRIA EN U.V. y I.R.

En etanol en solución al 0.001% (p/v), presenta máximos a 230-231 nm y 309-310 nm y un mínimo a 259-260 nm. En el máximo 309-310 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 335 (+ 10%) I.R. en dispersión la mezcla al 2% 1 cm - de la muestra del B.M. con KBr misma intensidad del patrón de referencia.

22. - VALORACION:

a) Pesar con exactitud 100 mg de benzoil-metronidazol - colocarlos en un matríz volumétrico de 100 ml. Disolver con etanol - y aforar. Tomar una alicuota de 1 ml y llevarlo a 100 ml con etanol -- para obtener una concentración de 10 mcg/ml. Determinar la absorción de esta solución a 309-310 nm. usando etanol como blanco. Efectuar una determinación en las mismas condiciones con benzoil metroni--

dazol como patrón.

Donde la cantidad de mcg/ml de patrón = C por la absor-
bencia de la solución muestra = Au sobre la absorbencia de la solución'
patrón As.

$$C \times \frac{AU}{AS}$$

23. - ENSAYOS DE PUREZA.

a) Contenido, no menos de 99% y no más de 101% de - - -

$\begin{matrix} C & H & N & O \\ 13 & 13 & 3 & 4 \end{matrix}$ calculado sobre sequedad deseada a 105oC.

b) pH 5 a 7 suspensión acuosa al (2% p/v)

c) Pérdida al secado. - No más de 1% al 105oC

d) Residuo de ignición. - No más de 0.1%

e) Metales pesados. - No más de 20 p.p.m.

f) Impurezas. - Determinado sobre cromatografía en pla-
ca fina, se deberá obtener una sola mancha con un Rf= 1.0.

24. - CONSERVACION. (30, 37, 39, 53, 56, 58, 59, 60, 61).

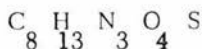
En frasco bien cerrado, protegiéndolo de la luz.

C24. - NOMBRES QUIMICOS Y SINONIMOS DEL
TINIDAZOL

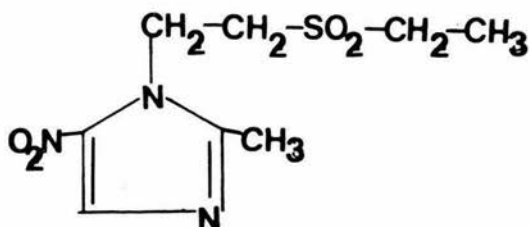
1-(2-etilsulfonil)-etilo-2-metil-5-nitroimidazol ó

(2-metil-5-nitro-1-imidazol-etil-sulfonato).- 2-etil.

25. - FORMULA CONDENSADA:



26. - FORMULA DESARROLLADA



27. - PESO MOLECULAR: 247.26

28. - DESCRIPCION:

Polvo cristalino, crema ó amarillento de apariencia uniforme libre de contaminantes, olor característico ligeramente débil.

29. - SOLUBILIDAD:

Al 1% p/v en metanol, debe de estar claro y libre de contaminantes miscibles.

30. - TEMPERATURA DE FUSION: 127°C 128°C.

31. - ENSAYOS DE IDENTIDAD:

a) En cromatografía en luz visible usando como diluyente 95/5 v/v de etil-cetona-dietil-amina; a cargar 10 ml de una solución de 50 mg/ml 1/1 (v/v) de cloroformo-metanol se detecta en luz visible a 254 nm.

Al 1% en metanol el tinidazol debe de estar libre de contaminantes miscibles.

b) Rocíar al 1% (p v), una solución de fluor-borato de p-nitrobenzen-diazonio, después de unos minutos rocíar la placa con 5% de una solución de carbonato de sodio y 2-metil imidazol, aparecerá una mancha naranja que pasará a amarillo.

c) Rocíar 0.5% (p/v) de una solución acuosa de pinocriptol amarillo, después de unos minutos agregar 5% (p/v) de una solución de carbonato de sodio y ácido p-toluén sulfónico; aparecerá una banda roja naranja que oscurecerá en un tiempo.

El tamaño de la partícula al verse en U.V. a 366 nm debe ser de 20 a 30 nm. y ninguna mayor de 100 m.

32. - ESPECTROMETRIA EN U.V. y I.R.

Al determinarse el espectro de absorcion en U.V. , en -- metanol; no debe ser menor de 97.5% y no mayor de 102.5% determinándose a 310 nm, usando un coeficiente de extracción $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 354$.

Determinándose en I.R. debe ser idéntico, por el método de NUJOL-MULL (Bromuro de potasio).

METODO POTENCIO-METRICO

Se emplea el método de titulación no acuosa, usándose una cantidad aproximadamente de 0.45 g de muestra exactamente pesados; en 10 ml de ácido acético glacial, usándose como indicador una solución -- de alfa-naftol-bencia.

Cada ml de ácido perclórico 0.1N equivale a 5.13 ng de --

C H N O S seguridad del método de 97.5 - 102.5%
8 13 3 4

34. - ENSAYOS DE PUREZA.

a) Contenido:

Contiene no menos de 99% y no más de 102% de C H N O S
8 13 3 4
calculado en base seca.

b) pH:

En suspensión al 1% en agua es de 5 a 7.5

c) Pérdida al secado. - Secando a 100 oC por 4 hrs. hasta - tener un peso constante no debe perder más del 1% de su peso.

d) Residuos de ignición; sobre — 1 gr exactamente pesado de tinidazol y humedecido con H_2SO_4 no debe ser mayor de 0.1%.

e) Metales pesados:

Determinados sobre el residuo de ignición, siguiendo la - prueba según el método general, no debe ser mayor de 25 p.p.m.

f) Impurezas:

No debe presentar más de 0.1% de sulfatos.

35. - CONSERVACION: (50, 53, 55, 56, 58, 59).

Protéjase de la luz y en lugares frescos y secos.

Manejarse el medicamento en lotes pequeños por lo cual el muestreo -- para el análisis debe tomarse de una muestra representativa del lote.

FARMACOLOGIA

CAPITULO III

1. - ESTUDIOS FARMACOLOGICOS DEL METRONIDAZOL
BENZOIL-METRONIDAZOL y TINIDAZOL.a) Resultados obtenidos en Trichomoniasis:

Fué a partir de la síntesis de la azomicina, por Nakamura -- (1955) y su comprobación de su actividad tricomonicida⁽¹⁾ en donde encontramos un campo nuevo, en la obtención y farmacología de los nitroimidazoles y derivados en el tratamiento de infecciones parasitarias: -- amebianas y protozoarias.

En (1959), Cosar y colaboradores reportaron la actividad tricomonicida in vivo e in vitro del metronidazol (2).

Los estudios efectuados por Powell y colaboradores (3) muestran que el benzoil metronidazol, administrado oralmente en forma de suspensión tiene una alta actividad en el tratamiento de la trichomonas' vaginalis, tanto en hombres como en mujeres.

En los trabajos efectuados por H.I. Howes y J.E. Lynchy (4) el tinidazol most ró ser el más potente en el tratamiento de los géneros Focus y Vaginalis siendo determinantes, con un 90% de curación y sanando con un segundo tratamiento.

De acuerdo a los tratamientos clínicos realizados, los resumiremos en los siguientes cuadros:

Cuadro I

Cuadro II

Cuadro III

CUADRO I

METRONIDAZOL EN TRICOMONIASIS

NUMERO DE PACIENTES - MUJERES	DOSES EN MG.	Nº. ADMINISTRACIONES/DIA	DURACION -- TRATAMIENTO DIAS.	VIA DE ADMINISTRACION	% CON EFECTOS SECUNDARIOS	% CURADOS CON 1 REGIMEN	% PACIENTES CON OTRO REGIMEN	PACIENTES SIN RESULTADOS %	PACIENTES CURADOS %	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.
50	200	3	10	-	-	0	-	-	98	7
33	200	3	7	-	0	79	15	15	100	8
127	200	3	5	-	1	49	53	13	86	6
66	200	3	10	-	21	38	0	3	92	5
27	250	3	10	-	44	96	4	7	86	5
21	250	3	7	-	0	-	-	-	96	5
19	250	4	5	-	0	-	-	-	94	5
43	250	-	-	-	-	91	9	0	100	5
48	200	3	-	-	29	33	37	10	89	5
52	200	3	7	-	6	10	-	-	93	5
7 embarazada	200	3	7	-	42	57	43	43	57	8
7 " "	200	3	10	-	14	14	86	86	100	5
7 " "	200	2	5	-	-	28	0	0	27	5
5 " "	200	3	10	-	14	100	40	20	80	5

CUADRO II

TINIDAZOL EN TRICOMONIASIS

NUMERO DE PA---CIENTES	DOSIS' EN MG	Nº . ADMI-NISTRACIO NES DIA--RIAS	DURACION TRATA---MIENTO DIAS	VIA DE ADMI--NISTRA CION	% PACIEN--TES EFEC TOS SE---CUNDA---RIOS	% PACIEN--TES CURA DOS CON' 2 REGIMEN	% PACIEN TES CON' TRATA---MIENTO' SUBSE---CUENTE	% PACIEN TES SIN - RESULTA DO	% FA--CIEN--TES - CURA DOS	RI - FI - RIEN CIAS
60	1000	3	10	Oral local	2	98	4	0	95	4
55	500	3	5	-	1	100	-	0	100	4
50	500	3	3	-	3	98	2	0	100	4
45	500	3	3	-	0	97	3	0	100	4
47	500	3	3	-	0	99	-	0	99	4
36	500	3	3	-	2	95	-	0	95	4
38	500	3	3	-	0	99	1	0	100	4
30	500	3	3	-	3	96	4	0	100	4
32	500	3	3	-	0	98	-	0	98	4
28	500	3	3	-	0	95	-	0	95	4
25	500	3	3	-	0	96	-	0	96	4
35	500	3	3	-	1	90	5	0	95	4

CUADRO III

BENZOILMETRONIDAZOL EN TRICOMONIASIS

47	500	3	3	-	2	95	-	0	95	3
28	500	3	5	-	0	90	10	0	100	3
25	500	3	3	-	0	99	1	0	100	3
36	500	3	3	-	0	98	-	0	98	3
48	500	3	3	-	0	95	5	0	100	3
27	500	3	3	-	0	96	-	0	96	3

Analizando los resultados observados en los cuadros anteriores, se pone de manifiesto la eficiencia del metronidazol (cuadro I), -ya sea administrado en pacientes embarazadas ó nó; sin embargo se han encontrado reacciones adversas ó tóxicas siendo más notorias en las pacientes en gestación; por lo cual se ha tomado en consideración encontrar un posible derivado de este medicamento que siga cumpliendo el objetivo señalado.

Este ya ha sido encontrado y probado (cuadro II): el tinidazol ha demostrado una gran eficacia sobre el metronidazol ya que es notoria la inhibición más completa de los efectos secundarios ó tóxicos además de un mayor porcentaje de curación a intervalos de tratamientos --- más cortos; lo cual ayudará a que sea el medicamento de elección para la tricomoniasis.

El benzoi-metronidazol no ha alcanzado gran importancia en el tratamiento de la tricomoniasis. Sin embargo ha mostrado algunos cuadros curativos tanto en mujeres como en hombres, siendo específico para *T. vaginalis* únicamente, reportándose diferentes casos clínicos. (Cuadro III).

b) Efectos de los medicamentos en tratamientos clínicos contra la amibiasis.

Dentro de los últimos descubrimientos en la quimioterapia de las infecciones amibianas, ha sido el metronidazol, el medicamento que administrado oralmente muestra efectividad en la luz intestinal como en las infecciones sistémicas debido al microorganismo conocido como *Entamoeba histolytica*. (5, 9).

En México esta afección ha alcanzado gran importancia por la frecuencia de las infecciones; según datos estadísticos reportados en el I.M.S.S. (13), en un estudio realizado en diferentes Estados del país. Se muestra que del total de pacientes hospitalizados en un año (278,425), el 0.7% se debió a cuadros de absceso amibiano; de ellos fallecieron (12,171), de éstos 114 pacientes por el absceso amibiano, que representó el 0.9% es decir murió 1 de cada 10 enfermos.

Los padecimientos amibianos más comunes en nuestro medio son:

Absceso hepático amibiano

Proctocolitis amibiana

Proctitis ulcerosa amibiana

Desentería amibiana

Amibiasis invasora cerebral

Amibiasis de órganos genitales en ambos sexos.

Las anteriores infecciones serán representadas en los cuadros IV, V, VI. Por estudios efectuados en México como en --- EE. UU. (10, 11, 12).

Ha sido el benzoil-metronidazol el medicamento que -- mostró excelentes resultados en pediatría. (14, 15).

Con el objeto de valorar la eficacia y toxicidad del tinidazol en la amibiasis (cuadro VI) se observan resultados satisfactorios en cuanto a la reducción de los efectos secundarios o anulación de los mismos en

comparación con los otros medicamentos; sin embargo vemos mayor --
eficacia terapéutica con el metronidazol, en estas afecciones (15, 16, 17).

CANCER

Se ha encontrado que el metronidazol presenta un efecto -
mutagénico, permitiéndole actuar como agente bactericida y es de pro--
fundo interés el hecho de que los fármacos usados en la terapia canceri--
gena, presentan actividad mutagénica (21).

Por lo mismo, este medicamento ha sido utilizado como -
un radio sensibilizador, en células anóxicas . (22, 23), que ha permiti--
do una disminución en la cantidad de radiaciones necesarias para elimi--
nar células tumorales. Lo anterior significa un posible avance, en la --
terapia anticancerígena con el uso del metronidazol.

2.- POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Se recomienda administrar estos medicamentos durante -
ó después de cada alimento en su forma oral.

Si las infecciones son severas es conveniente continuar --
con un segundo tratamiento. (Cuadro VII).

3.- TOXICIDAD, INDICACIONES Y CONTRAINDICA- CIONES.

a) TOXICIDAD

El metronidazol se ha considerado, por la mayoría de los
médicos como no tóxico, ya que sólo en algunos pacientes se encuentran
los efectos secundarios severos, que impiden por consiguiente continuar
con la terapia. En la misma forma se ha señalado al Benzoi-metroni--

dazol como inocuo, sin embargo se han presentado reacciones secundarias; que son malestar para el paciente . A continuación nombraremos algunas de ellas: náuseas, vómitos, cefaléa, anorexia, diarrea, -- dolor abdominal, vértigo, constipación, sabor metálico, lexicopenia, - aturdimiento, lengua zarrosa, bochorno, incoordinación, atoxia, pares-- tésis, confusión, irritabilidad, depresión, insomnio, erupciones, erite-- matosas, urticaria, squiredad de la boca, prurito vaginal, cistitis, poliuria, congestión nasal, fiebre, dolor de articulaciones, proctitis, plu-- ria, cambios en los niveles de nitrógeno en sangre y orina, cambios en las concentraciones de albúmina, en los trazos electrocardiográficos, - se ha observado depresión de la onda T.

Por lo general todas las reacciones secundarias que representan molestia, desaparecen de inmediato al finalizar el tratamiento.

(3, 6, 8, 28, 29, 30, 31, 42, 33, 34, 35).

De lo contrario a los medicamentos anteriores el Tinidazol ha mostrado ser atóxico, ya que se necesitan dosis 100 veces superiores a las terapéuticas para que aparezcan efectos de toxicidad.

Se han informado ligeros efectos sobre el aparato gastro-in-- testinal, aunque sólo han sido ocasionalmente importantes.

Al igual que otros derivados nitroimidazólicos, el Tinidazol puede causar leucopenia transitoria. (16, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32).

b. - INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Los 3 medicamentos tratados en este estudio se encuentran

contraindicados en pacientes que presenten ant cedentes, de discrasia sanguínea, enfermedad orgánica activa del S.N.C. así como a pacientes que presenten hipersensibilidad al fármaco.

Todavía no se conocen los efectos Teratogénicos que -- puedan presentar el metronidazol, benzoil-metronidazol y tinidazol; -- sin embargo se ha estudiado en pruebas farmacológicas efectuadas en animales, que el fármaco atraviesa la barrera placentaria, penetrando de esta manera en la circulación fetal con gran rapidez; por consiguiente no es recomendable utilizar estos medicamentos durante el primer y último trimestre del embarazo. En casos que se compruebe severidad de la infección; tratar preferentemente al paciente en los últimos -- ó 3 primeros meses de embarazo deberán valorarse los beneficios potenciales contra los posibles peligros para la madre y el feto.

Es necesario efectuar un análisis clínico total y diferencial de leucositos, antes y después del tratamiento con algunos de éstos -- productos medicinales, especialmente cuando sea indispensable prescribir un segundo tratamiento. Durante el mismo quedará prohibida la ingestión de bebidas alcohólicas; ya que pueden causar dolores abdominales, vómitos, náuseas y cefaleas así como inhibir la eficacia total -- del medicamento.

Deberá suspenderse de inmediato el fármaco, si aparecen signos neurológicos en especial la ataxia.

Se recomienda tener en observación a las pacientes en pe

río de lactancia, ya que el medicamento es parcialmente escretado - en la leche materna; por lo cual deberá suspenderse al niño ésta forma de alimentación. (3, 5, 6, 8, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

CUADRO IV
METRONIDAZOL EN AMIBIASIS

NUMERO DE PA--- CIENTES	DOSIS EN -- MG.	NO. ADMINIS TRACIONES ⁵ DIA	DURA-- CION -- TRATA- MIENTO DIA	VIA DE - ADMINIS TRACION	% EFEC- - TO SECUN DARIO	% CURA- DOS 1 RE GIMEN	% PACIEN TES CON ^T OTRO RE- GIMEN	% PACIEN TES SIN - RESULTA DOS	% PA- CIEN- TES -- CURA- DOS	REFE REN- CIAS
20	200	3	7	-	98	60	40	40	60	10
10	800	3	5	-	81	90	10	10	60	10
15	750	3	5	-	43	87	7	13	100	10
14	250	2	7	-	88	93	3	0	100	11
7	800	1	10	-	75	86	14	14	100	11
2	500	1	21	-	90	100	0	0	100	12
1	500	1	30	-	90	100	0	0	100	12

CUADRO V
BENZOIL METRONIDAZOL EN AMIBIASIS

17	800	3	10	oral	85	85	15	7	93	14
15	800	3	10	oral	75	100	0	0	100	14
20	800	3	15	oral	100	95	5	0	100	15
12	800	3	15	oral	60	88	13	8	92	15
12	800	3	10	oral	60	100	0	0	100	15
30	800	3	10	oral	35	90	10	0	100	14
21	800	3	10	oral	20	100	0	0	100	15
51 niños	800	3	3	oral	70	95	0	5	95	14

CUADRO VI
TINIDAZOL EN AMIBIASIS

NUMERO DE PACIENTES	DOSIS EN MG	NO. ADMINISTRACIONES DIA	DURACION TRATAMIENTO	VIA DE ADMINISTRACION	% EFECTO SECUNDARIO	% CURADOS 1 REGIMEN	% PACIENTES OTRO REGIMEN	% PACIENTES SIN RESULTADOS	% PACIENTES CURADOS	REFERENCIAS
22	2000	3	3	ORAL	0	95	4	1	95	16
28	2000	1	3	Oral	0	86	-	14	86	19
35	2000	3	3	Oral	0	87	-	3	87	16
48	2000	3	5	Oral	0	96	4	1	96	16
51	2000	3	5	Oral	0	85	10	5	85	16
70	2000	3	3	Oral	0	98	-	2	98	19
85	2000	3	3	Oral	0	80	15	10	80	19

CUADRO VII
TINIDAZOL EN GIARDIASIS

52	1500	3	3	Oral	0	96	-	0	96	
----	------	---	---	------	---	----	---	---	----	--

La eficacia del Tinidazol fué nuevamente demostrada contra la GIARDIA LAMBLIA, (cuadro VII). Se efectuaron estos estudios en una población indígena del Estado de México, Hospital Mazahua "Albert Schweitzer" en Santa Ana Nichi, Municipio de San Felipe del Progreso. Abril - Junio 1977 (20).

CUADRO VII

MEDICAMENTO	AFECCION	ADULTOS DOSIS	NIÑOS DOSIS	VIA DL ADMINIS- TRACION.
METRONIDAZOL	Tricomoniasis	25 mg/3 veces día - -- por 10 días mujeres ovulos 500 mg-local por 10 días --		Nota: Forma oral. - Administrar durante ó después de un ali- mento. OTAL ó TO- PICA. Infecciones -- severas. Combina- ción del tratamiento
	Amibiasis	750 mg/3 veces día por - 5 a 10 días	35-50 mg/kg. por día en 3 - dosis. 10 -- días consec- tivos	Oral (5, 6, 8, 12, 24, 25, 26)
BENZOILMETRONIDA- ZOL	Tricomoniasis	2000 mg/día por 10 --- días	-	Oral, ó Tópica (ovulos)
	Amibiasis	1500 ó 2000 mg/día de - 10 a 15 días	25-35 mg/kg. 50 mg/kg. Durante 11 día	Oral. (5, 8, 9, 24, 26)
TINIDAZOL	Tricomoniasis	8000 mg/día 1 dosis/ - día 2 a 3 días	Oral	
	Amibiasis	8000 mg/día durante -- 2 a 3 días	50-60 mg/kg 1 dosis durante' 3 días	Oral
	Giardiasis	1500 mg/día por 3 días	50-60 mg/kg.	(16, 19, 27, 28, 29, 30)

CAPITULO IV

ESTUDIO DE MERCADO E INTERES ECONOMICO

1. - Medicamentos a partir de metronidazol, sus derivados y tendencia futura en el mercado.

A partir de la introducción del metronidazol al mercado en México en el año de 1969 se han desarrollado infinidad de formulaciones, las -- cuales llevan como ingrediente activo el 1-(2-hidroxi-etil-2-metil-5-ni - troimidazol (metronidazol); además de otros intermediarios con interés farmacológicos para completar una acción farmacéutica.

Podemos contar entre cuarenta formulaciones en el mercado nacional que son las siguientes: (63) .

FLAGYL	FEDAL-GENDAZOL
FASYGIN	FEDAL-NIDAZOL
ALUGASTIN	FLAGENASE
BIOMONA	GIATRICAL
BIOTAZOL	GYTRIL
BRITIMIDAZOL	KOLPOTRICOM
CANESTEN	LAMBLIT
DUOPARAS	LURDAZOL
ELIZOL	METRAMIB
METRO ANDER	METRIZOL ENTERICO
METRO FUR	METRONIDAZOL VALDECASAS
MOREDAZOL	NAXCOGIL

NIDROZOL	TRICOSEPT
NITROBAS	TRICOZOL
ORLADAZOL	TRIVIAL
RETOFAR	TRONIZOL
RODOGYL	VANITROL
SELEGIL	VERTISAL
TABAGYN	VIOCASE

En este análisis, nos referimos al FLAGYL (metronidazol) que es sucedáneo del benzoil metronidazol y del tinidazol éste último conocido como FASYGIN. (63).

Por lo anterior, la demanda en el mercado del metronidazol, ha alcanzado proporciones muy altas; en cuanto a la infinidad de formulaciones que se elaboran, es necesario por lo tanto recalcar el beneficio terapéutico que ha alcanzado el metronidazol, en favor de la población que padece las infecciones tan radicadas como son: AMIBIASIS, GIARDIASIS y TRICHOMONIASIS. (CAP III).

Los derivados de este medicamento, han surgido en busca de una mayor acción farmacológica y la disminución de los efectos secundarios o tóxicos, siendo el benzoil-metronidazol, el indicado en terapia infantil y el tinidazol o FASYGIN que se introdujo en el país a partir de 1973 ha alcanzado una demanda cada vez mayor; ya que sobre el metronidazol tiene la gran ventaja de no causar efectos tóxicos o secundarios; además de una terapia muy corta, con un alto porcentaje de probabilidades de éxito. (37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,).

Es importante indicar que son innecesarias tantas formula-

ciones ya que representan duplicidad en muchos de los casos, en que encontramos el mismo principio activo con la misma dosificación con excipientes diferentes lo cual representa un costo mayor y por tanto en muchos casos un precio de venta inadecuado. Sin embargo por lo anterior no debe entenderse su explotación en monopolios, que causarían una balanza negativa, por lo cual es conveniente tener no más de cinco formulaciones similares en el mercado, lo que ayudará a una economía directa para el país en la rama farmacéutica, así como a una mejor oferta sobre la demanda de los medicamentos, creando de esta manera una competencia favorable, tanto en precios como en calidad. (68).

2. - DEMANDA NACIONAL EN TONELADAS, DEL METRONIDAZOL, BENZOILMETRONIDAZOL Y TINIDAZOL.

La demanda aparente del Metronidazol obtenida a partir de la producción nacional más importaciones, ha dado los siguientes resultados: (64).

1975	36 ton.
1976	45 ton.
1977	60 ton.

La producción nacional no abastece completamente la demanda, la cual se tiene que cubrir con importaciones.

Para el benzoil-metronidazol la demanda ha sido de

1975	4 ton.
1976	6 ton.
1977	12 ton.

El tinidazol se introdujo al mercado a partir de 1973, teniendo poca demanda. Por la falta de conocimiento de la droga como un derivado del metronidazol, ya que éste último se encontraba en su mayor auge. Sin embargo, al demostrarse la poca o ninguna toxicidad, del tinidazol em

pezó a consumirse en mayor cantidad. La demanda fué la siguiente:

1975	1 ton.
1976	3 ton.
1977	5 ton.

Por lo anterior la tendencia en la demanda de estos -- medicamentos es sumamente representativa y muestra un futuro importan te en el mercado de los mismos. (64, 65).

a2 Importaciones en los últimos 10 años.

	METRONIDAZOL KG.	BENZOIL METRONIDAZOL KG.	TINIDAZOL KG.
1968	3078	268	-
1969	6832	200	-
1970	4771	325	-
1971	6971	1304	-
1972	11135	3126	-
1973	16884	3826	144
1974	19581	879	1781
1975	18000	751	941
1976	21348	101	2425

Con los datos anteriores no es posible aceptar una demanda -- adecuada ya que tenemos infinidad de factores que influyen para que se -- realicen las mismas, como son: consumo, producción, precios, existencias etc., los cuales influirán directamente en la cantidad de medicamentos ' que se requiera importar. Sin embargo se utilizaron estos datos para la proyección de la demanda, ya que es difícil conocer el consumo nacional de estos medicamentos. (64, 65).

b2.- Principales productores mundiales: (45, 67).

PAIS	EMPRESA
EE.UU.	PFIZER, SA.
FRANCIA	PHONE POULANC
ITALIA	PIERREL
ALEMANIA	BAYER

Las cuales tienen empresas filiales en varios países del mundo como son: España, Suiza, Bélgica, Reino Unido, Dinamarca, Polo--

nia, Argentina, Colombia, Brasil, Chile, México, etc. (68, 69).

En algunos de ellos, han instalado plantas procesadoras por las necesidades en el consumo de los productos.

c2.- TRATAMIENTO ARANCELARIO

Es de importancia llevar un control de las materias químico farmacéuticas, ya sean materias primas básicas o intermediarios; que se utilicen en la elaboración de los medicamentos.

En base a lo anterior se crearon los aranceles, dandonos a conocer el impuesto sobre la Tarifa de Importación; que se calcula -- tomándose en cuenta el precio internacional del producto, de esta manera se protege al fabricante nacional y se crean ingresos fiscales.

El producto se conocerá con una clave llamada Fracción Arancelaria:

A partir del 29 de diciembre a la fecha estos medicamentos se importan por la fracción semigenérica 29.35.A.034 la cual se conoce como nitroimidazol y sus derivados de sustitución, debido a la poca importación de los mismos, por la producción nacional.

FRACCION ANTERIOR 1976-1977	FRACCION ACTUAL 1978	NOMBRE DEL PRODUCTO
29.35.A.018	29.35.A.034	1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol
29.35.A.029	29.35.A.034	1-(2-benzoil-oxi-etil)-2-metil-5-nitroimidazol
29.35.A.046	29.35.A.034	1-(2-etil-sulfonil-etil)-2-metil-5-nitroimidazol.

Esto sujeto a la Comisión Nacional de Aranceles de la Secretaría de Comercio; que opinará si las fracciones se derogan, anulan -- ó si el arancel aumenta ó disminuye, así como el control ó liberación de las mismas, por medio de permisos determinados. (66).

3.- PROYECCION DE LA DEMANDA A 5 AÑOS

La siguiente proyección se efectúa para conocer el crecimiento en la demanda de los medicamentos tratados en este trabajo, que son el metronidazol, benzoilmetronidazol y tinidazol.

Se han escogido tres métodos para llegar a los resultados estimándolos a 5 años. Como datos se han tomado los correspondientes

a las importaciones a partir de 1968-1976; proyectando hasta el año de 1983.

a3. - Método -Matemático-Logarítmico: (72)

Proyección de la demanda para el METRONIDAZOL

DATOS ESTADISTICOS DE LA DEMANDA DE 1968 a 1976
GRAFICA I

AÑO	KG.	
1968	<u>3078</u>	
1969	6832	
1970	4771	
1971	6961	
1972	11135	
1973	26884	N = 8
1974	19581	
1975	18000	
1976	<u>21348</u>	

Para un primer cálculo de la proyección de la demanda de este producto, haremos uso de la expresión logarítmica.

$$Tq = \text{Antilog} \left[\frac{1}{n-1} (\log C_n - \log C_1) \right] - 1$$

..... IV 3 - a3

en donde:

Tq = tasa de crecimiento anual

n = número de datos

C₁ = primer dato

C_n = último dato

$$Tq = \text{Antilog} \left(\frac{1}{8} (\log 21,348 - \log 3078) \right) - 1$$

$$Tq = (0.125 (4.329 - 3.488)) - 1$$

$$Tq = \text{anti} (0.125 (0.84)) - 1$$

$$Tq = \text{anti} (0.105) - 1$$

$$Tq = 1.277 - 1$$

$$Tq = .27$$

De la aplicación de los datos arriba citados a la expresión IV 4a - 1 se obtiene una tasa de crecimiento anual de:

$$Tq = 27.7\% \text{ tasa de crecimiento anual.}$$

Para obtener la proyección de la demanda en años futuros; se requiere extrapolar siendo la forma más precisa el uso de la expresión exponencial: (72).

$$Q_n = Q_0 (1 + T)^n$$

en donde:

Q_n = Primer período

Q_0 ⇒ Dato del primer período

t = Tasa de crecimiento anual

n = Exponencial

$$\text{De donde } Q_{77} = 20,835 (1.27)^1$$

AÑOS	KG.
1977	26,455
1978	33,597
1979	42,669
1980	54,189
1981	68,820
1982	87,402
1983	111,000

TABLA I

Datos estadísticos de la demanda de Benzoi-metronidazol

de 1968 a 1976. GRAFICA I

AÑOS	KG.
1968	268
1969	200
1970	325
1971	1,304
1972	3,126
1973	4,826
1974	3,879
1975	1,150
1976	101

N = 7

Como en el caso anterior la proyección de la demanda se puede obtener mediante la expresión: IV-3- a3

$$Tq = 1.23 - 1$$

$$Tq = .23$$

$$Tq = 23\% \text{ tasa de crecimiento anual.}$$

Para obtener la proyección de la demanda en años futuros, se requiere extrapolar:

$$Qn = Qo (1 + T)^n$$

De donde $Q77 = 1404 (1.23)^1$

<u>AÑO</u>	<u>KG.</u>
1977	1727
1978	2124
1979	2613
1980	3214
1981	3953
1982	4862
1983	5980

TABLA II

Datos estadísticos de la demanda del tinidazol de 1973 a 1976

GRAFICA I

<u>AÑO</u>	<u>KG.</u>	
1973	144	
1974	1781	n = 2
1975	941	
1976	2425	

Para obtener la proyección de la demanda en años futuros se extrapolará con la expresión ya conocida.

$$Q_n = Q_0 (1 + t)^n$$

con la tasa de crecimiento obtenida $T_q = 16.9\%$ anual

$$Q_{76} = 2434 (1 + .169)^1$$

$$Q_{76} = 2434 (.169)^1$$

<u>AÑO</u>	<u>KG.</u>
1977	2845
1978	3326
1979	3888
1980	4545
1981	5313
1982	6211
1983	7261

TABLA III

b3. Gráfico. Establecimiento de la Ecuación
Coeficiente de correlación.

El siguiente método se realizó con programas de computación, en el sistema de lenguaje FORTRAN. De esta manera fueron suministrados los datos necesarios a la computadora, (importación de los productos). CUADROS I, II, III, IV, V y VI

Aquí se le dió una rutina y subrutina para que guardara los primeros datos en su memoria. Obteniéndose para cada caso su correspondiente ecuación y coeficiente de correlación para poder efectuar la proyección. GRAFICA II

En los 3 casos fué tomado el grado 1 para trabajar, la ecuación y con el coeficiente de correlación mas cercano a la unidad. Los datos para la proyección, se obtuvieron con los valores acumulados de las importaciones. TABLA I, II, III

c3.- Indices del Chemical Economical Handbook. (70)

Demanda para Metronidazol GRAFICA III

1968 1976 3078 Kg.— 21,348 Kg.
Radio $\frac{21,348}{3078} = 6.9$ 27% crecimiento anual

AÑC	KG.	FACTOR	KG.
1977	21,348	1.2700	27,112
1978	21,348	1.6129	34,432
1979	21,348	2.0484	43,729
1980	21,348	2.6014	55,535
1981	21,348	3.3038	70,530
1982	21,348	4.1959	89,574
1983	21,348	5.3288	113,759

TABLA I

ESTADÍSTICO DE LA SUCESION PARA EL METRÓNICO 20L

EN LA ESCALA (A-N)

PARA EL GRADO 1 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .975473

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05

PARA EL GRADO 2 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .975935

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .5764513497012E-02

PARA EL GRADO 3 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .976352

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 -.7029931121525E+00 .3676428585263E-13

PARA EL GRADO 4 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993232

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1067372893415E+04 -.2197333988206E+01 .1130496631972E-02

PARA EL GRADO 5 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993626

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .4542684867663E+13 -.2923484832821E+00 -.8423996143665E-13

PARA EL GRADO 6 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993509

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .4525766915757E+03 -.6907642880764E+00 .334339733300E-13

PARA EL GRADO 7 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993516

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .3821414669578E+03 -.5019772661856E+00 .1874170243012E-03

PARA EL GRADO 8 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993514

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1112721311932E-12 -.1336462158167E-16

PARA EL GRADO 9 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993517

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .2951762072966E+03 -.2809805491545E+00 .8245033249066E-06

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .993504

Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON

-.12235422951385E+00 .1203266661656E+05 .1297751088438E+05 .5522959300854E+11 -.8754892688759E+00 -.1412068416977E-03

ESTO FUE CALCULADO CON LOS SIG VALORES

X	Y
968.	3078.00
969.	9910.00
970.	14681.00
971.	21652.00
972.	32787.00
973.	50671.00
974.	62223.00
975.	82201.00
976.	104249.00

EXTRAPOLACION PARA EL METRONIDAZOL
 AÑO VALOR REAL VALOR ACUM.

2

969.	3078.00	3078.00
970.	6832.00	9910.00
971.	4771.00	14681.00
972.	6971.00	21652.00
973.	11135.00	32787.00
974.	26864.00	59651.00
975.	3152.00	62803.00
976.	20076.00	82879.00
976.	21348.00	104249.00

PARA EL GRADO 1-EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .975473

LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON -.12235423951308+08 .1263266661656E+05

AÑO 977.	EXTRAPOLACION	2442.33	EXTR. ACUM.	105691.33
AÑO 978.	EXTRAPOLACION	12633.00	EXTR. ACUM.	119324.00
AÑO 979.	EXTRAPOLACION	12633.67	EXTR. ACUM.	131956.67
AÑO 980.	EXTRAPOLACION	12633.33	EXTR. ACUM.	144589.33
AÑO 981.	EXTRAPOLACION	12633.00	EXTR. ACUM.	157222.00
AÑO 982.	EXTRAPOLACION	12633.67	EXTR. ACUM.	169854.67
AÑO 983.	EXTRAPOLACION	12633.33	EXTR. ACUM.	182487.33
AÑO 984.	EXTRAPOLACION	12633.00	EXTR. ACUM.	195120.00
AÑO 985.	EXTRAPOLACION	12633.67	EXTR. ACUM.	207752.67
AÑO 986.	EXTRAPOLACION	12633.33	EXTR. ACUM.	220385.33
AÑO 987.	EXTRAPOLACION	12633.00	EXTR. ACUM.	233018.00



ESTADÍSTICA DE LA CUANTIA PARA EL ZENZOILMETRINO420L
EN LA ESCALA (A.N)

PARA EL GRADO 1 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .958071				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178509033780E+07	.2248383324419E+14			
PARA EL GRADO 2 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .958307				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178509032111E+07	.2247828554267E+04	.5707075619941E-03		
PARA EL GRADO 3 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .958550				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507898880E+07	.2281475043260E+04	-.692476113264E-01	.3621634604714E-14	
PARA EL GRADO 4 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .963401				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507898879E+07	.2282352588882E+04	.1046219470115E+03	-.2193797335931E+00	.110809246881E-12
PARA EL GRADO 5 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .963475				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507898804E+07	.2282588329670E+04	.7398585604465E+02	-.1200198984464E+00	.1187535626013E-04
.3421199573564E-07				
PARA EL GRADO 6 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .963432				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507898323E+07	.2283278581246E+04	.8316444629415E+02	-.2031424105141E+10	.2036422284777E-10
-.1497972733730E-06	.5914624896232E-10			
PARA EL GRADO 7 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .963405				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507791010E+07	.2284597889732E+04	.1808205675811E+03	-.4652132451275E+00	.501686296774E-07
-.1495660214276E-06	.3452162561025E-09	-.1129068950135E-12		
PARA EL GRADO 8 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .963309				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507898308E+07	.228908602479E+04	.8440432745291E+03	-.1613302883617E+01	.7352152874173E-04
-.7081768274590E-06	.1015554642640E-08	.1562876533081E-12	-.4296480968660E-15	
PARA EL GRADO 9 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .963383				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507880959E+07	.2290624545450E+04	.5527159245388E+03	-.7691928738634E+00	.471487745574E-04
-.3878180363043E-06	.3739022262632E-09	.4766831811177E-12	.5298174534558E-10	-.3104579029668E-14
PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .964666				
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .2178507873868E+07	.2293883715121E+04	.2205398850144E+04	-.2257077119615E+01	-.3121567271262E-07
-.2333722612383E-06	.152393229264E-08	.42462335588723E-12	.1193356819524E-14	.198809438773E-17
-.244333028876E-20				

ESTO FUE CALCULADO CON LOS SIG VALORES

X	Y
968.	268.00
969.	468.00
970.	793.00
971.	2097.00
972.	5703.00
973.	10049.00
974.	17029.00
975.	14679.00
976.	14780.00



EXTRAPOLACION PARA EL BENZOILMETRONIDATOL
ANO VALOR REAL VALOR ACUM.

968.	258.00	258.00
969.	266.00	524.00
970.	325.00	793.00
971.	1304.80	2097.80
972.	3126.00	5223.80
973.	4876.80	10100.60
974.	3879.00	13979.60
975.	751.00	14730.60
976.	101.00	14831.60

PARA EL GRADO 1 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .958071
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON $-.2174508835780E+07$ $.2248383324419E+06$

ANO 977. EXTRAPOLACION	2242.47	EXTR. ACUM.	14162.47
ANO 978. EXTRAPOLACION	2248.86	EXTR. ACUM.	20410.86
ANO 979. EXTRAPOLACION	2249.24	EXTR. ACUM.	22659.24
ANO 980. EXTRAPOLACION	2248.62	EXTR. ACUM.	24907.62
ANO 981. EXTRAPOLACION	2249.01	EXTR. ACUM.	27156.01
ANO 982. EXTRAPOLACION	2248.39	EXTR. ACUM.	29404.39
ANO 983. EXTRAPOLACION	2248.77	EXTR. ACUM.	31652.77
ANO 984. EXTRAPOLACION	2249.16	EXTR. ACUM.	33901.16
ANO 985. EXTRAPOLACION	2248.54	EXTR. ACUM.	36149.54
ANO 986. EXTRAPOLACION	2248.92	EXTR. ACUM.	38397.92
ANO 987. EXTRAPOLACION	2249.31	EXTR. ACUM.	40646.31



APLICACION DE LA ECUACION PARA EL TENDIZCL EN LA ESCALA (A.M)

PARA EL GRADO 1 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.986131			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .15770813701455E+07	.163214908590E+04			
PARA EL GRADO 2 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.986260			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .15770813701455E+07	.1632086367379E+04	.1165852911338E-03		
PARA EL GRADO 3 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.986356			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .15770813701455E+07	.1632767976146E+04	-.1445520021633E-02	.845230187996E-07	
PARA EL GRADO 4 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.986637			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .1577081377625E+07	.1633232205509E+04	.1271287680238E+03	-.2609142413420E+00	.1304715210000E-07
PARA EL GRADO 5 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.990253			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .15770813776131E+07	.1632994752286E+04	.6462531068928E+02	-.5190639969143E-02	-.193505746711E-07
PARA EL GRADO 6 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.990331			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .1577081378060E+07	.1633060358296E+04	.8274836616297E+02	-.1202726170728E+00	.2195805423181E-04
PARA EL GRADO 7 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.990331			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .1577081378151E+07	.1632994725217E+04	.3429533697501E+02	-.2452717081484E-01	-.1363508941174E-04
PARA EL GRADO 8 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.990303			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .1577081378196E+07	.1632959710256E+04	.2164753852264E+02	-.2117809128817E-02	-.1928000000000E-04
PARA EL GRADO 9 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.990317			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .157708137825E+07	.1632922903848E+04	.9579026174315E+01	.1243273563601E-01	-.1271131636879E-04
PARA EL GRADO 10 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES	.989820			
Y LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON				
- .1577081378035E+07	.1632779271637E+04	.1926427035217E+03	.3006900350353E+00	-.8197050655133E-03
- .1757235169040E-06	.5024629982462E-09	-.5931461123595E-12	.8832119572076E-15	.1555910601670E-17
- .4459000000000E-21				

ESTO FUE CALCULADO CON LOS SIG VALORES

x	y
373.	144.00
374.	144.00
375.	144.00
376.	144.00

EXTRAPOLACION PARA EL TINDIAZOL
 AÑO VALOR REAL VALOR ACUM.

973.	144.00	1144.00
974.	1761.00	2261.00
975.	941.00	3382.00
976.	2425.00	4627.00

PARA EL GRADO 1 EL COEFICIENTE DE CORRELACION ES .996007
 * LOS COEFICIENTES DEL POLINOMIO SON $-1.577051381685E+07$ $.1632199986598E+04$

977.	EXTRAPOLACION	1351.00	EXTR. ACUM.	17578.00
978.	EXTRAPOLACION	1633.20	EXTR. ACUM.	19210.20
979.	EXTRAPOLACION	1632.40	EXTR. ACUM.	20842.60
980.	EXTRAPOLACION	1632.60	EXTR. ACUM.	22474.60
981.	EXTRAPOLACION	1632.80	EXTR. ACUM.	24106.80
982.	EXTRAPOLACION	1633.00	EXTR. ACUM.	25739.00
983.	EXTRAPOLACION	1632.20	EXTR. ACUM.	27371.20
984.	EXTRAPOLACION	1632.40	EXTR. ACUM.	29003.40
985.	EXTRAPOLACION	1632.60	EXTR. ACUM.	30635.60
986.	EXTRAPOLACION	1632.80	EXTR. ACUM.	32267.80
987.	EXTRAPOLACION	1633.00	EXTR. ACUM.	33900.00

Demanda para el Benzoil-Metronidazol GRAFICA III

1968 1976 268 $\frac{1,150}{268} = 4.29$ 23% crecimiento anual

AÑO	KG.	FACTOR	KG.
1977	1150	1.2300	1415
1978	1150	1.5129	1740
1979	1150	1.8609	2140
1980	1150	2.2889	2632
1981	1150	2.8153	3238
1982	1150	3.4628	3982
1983	1150	4.2593	4898

Demanda para el Tinidazol GRAFICA III

1973 1976 1781 Kg. 2,425 Kg.

Radio $\frac{2,425}{1781} = 1.3615 = 16.7\%$ crecimiento anual

1977	2425	1.1670	2830
1978	2425	1.3619	3303
1979	2425	1.5893	3854
1980	2425	1.8547	4498
1981	2425	2.1641	5249
1982	2425	2.5260	6126
1983	2425	2.9478	7148

TABLA III

d3. - COMPARACION Y OPINION DE LOS METODOS USADOS

Las siguientes tablas (I, II y III), facilitan la comparación de los métodos utilizados, para la proyección de la demanda del Metronidazol, Benzoi-metronidazol y Tinidazol.

Podemos observar, que los métodos matematico-logaritmico y del Chemicals Economical-Handbook, dan resultados similares, debido a que ambos se basan en expresiones logarítmicas, sin embargo ésta similitud no debe tomarse como representativa de resultados confiables; -

ya que las mismas son aproximadas, por lo cual desvirtuarán un resultado real.

En comparación de los métodos anteriores con el método gráfico (columna central) encontramos una gran diferencia en los resultados obtenidos; lo anterior se podría explicar por los parámetros utilizados en éste método como son: los valores reales acumulados, la obtención de la ecuación exponencial, por medio de la gráfica de los valores reales acumulados y la subsecuente obtención del coeficiente de correlación utilizándose el más cercano al valor unitario.

Podemos concluir, que el método gráfico nos lleva a una aproximación mas real para la estimación de la demanda nacional aparente.

DEMANDA DEL METRONIDAZOL TABLA I

AÑOS	METODO MATEMATICO LOGARITMICO (TON)	METODO GRAFICO (TON)	INDICES DEL CHEMICAL ECONOMIC HANDBOOK. (TON).
1977	27	106	27
1978	34	119	35
1979	43	131	44
1980	54	144	55
1981	69	157	71
1982	87	169	89
1983	111	182	114

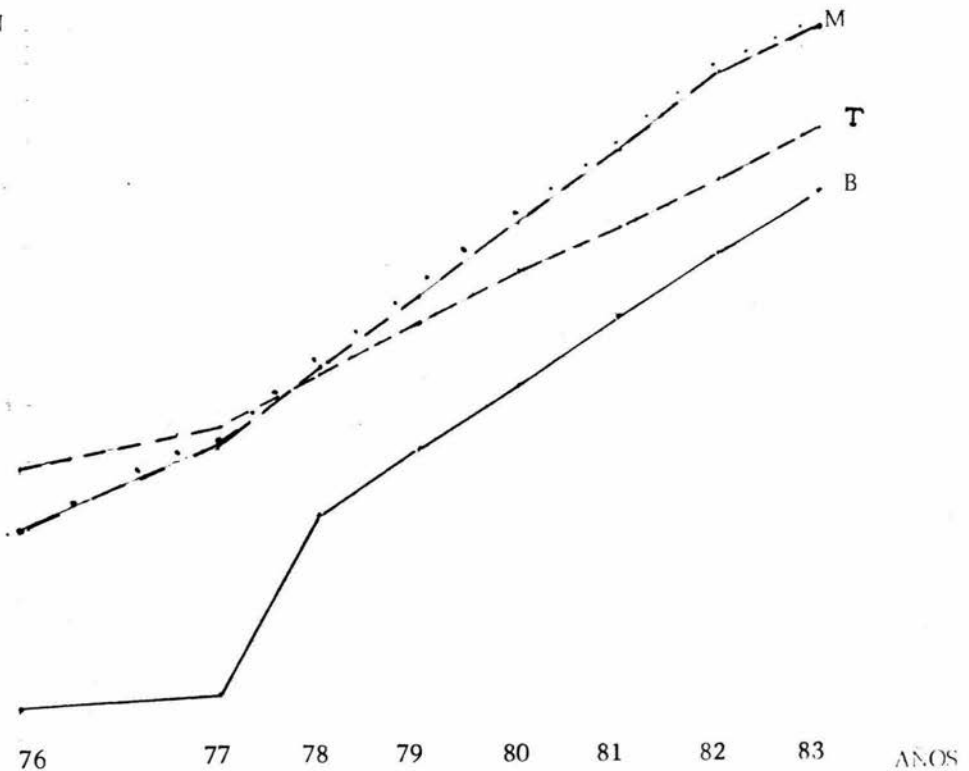
DEMANDA DEL BENZOIL METRONIDAZOL TABLA II

1977	1	18	1
1978	2	20	2
1979	3	22	2
1980	3,5	24	3
1981	4	27	3
1982	5	29	4
1983	6	31	5

DEMANDA POR EL METODO MATEMATICO-LOGARITMICO

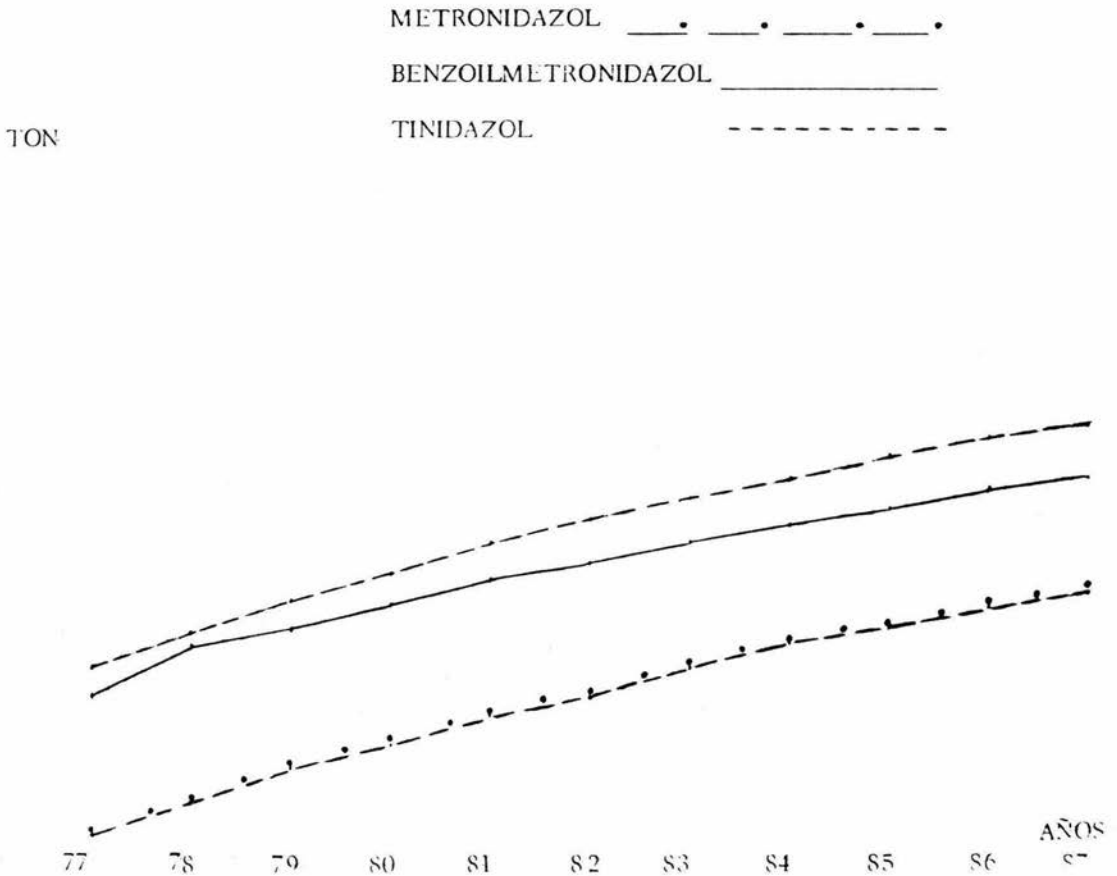
AÑO	METRONIDAZOL (TON)	BENZOILME TRONIDAZOL (TON)	TINIDAZOL (TON)
1977	26	17	28
1978	34	21	33
1979	43	26	39
1980	54	32	46
1981	69	40	53
1982	87	49	62
1983	111	60	73
1984	140	74	85
1985	179	90	99
1986	127	111	116
1987	189	137	121

TON



DEMANDA POR EL METODO GRAFICO

AÑO	METRONIDAZOL (TON)	BENZOILME- TRONIDAZOL (TON)	TINIDAZOL (TON)
1977	107	182	176
1978	119	204	192
1979	132	227	208
1980	144	249	225
1981	157	271	241
1982	170	294	257
1983	183	317	273
1984	195	339	290
1985	208	361	306
1986	221	384	327
1987	233	406	340

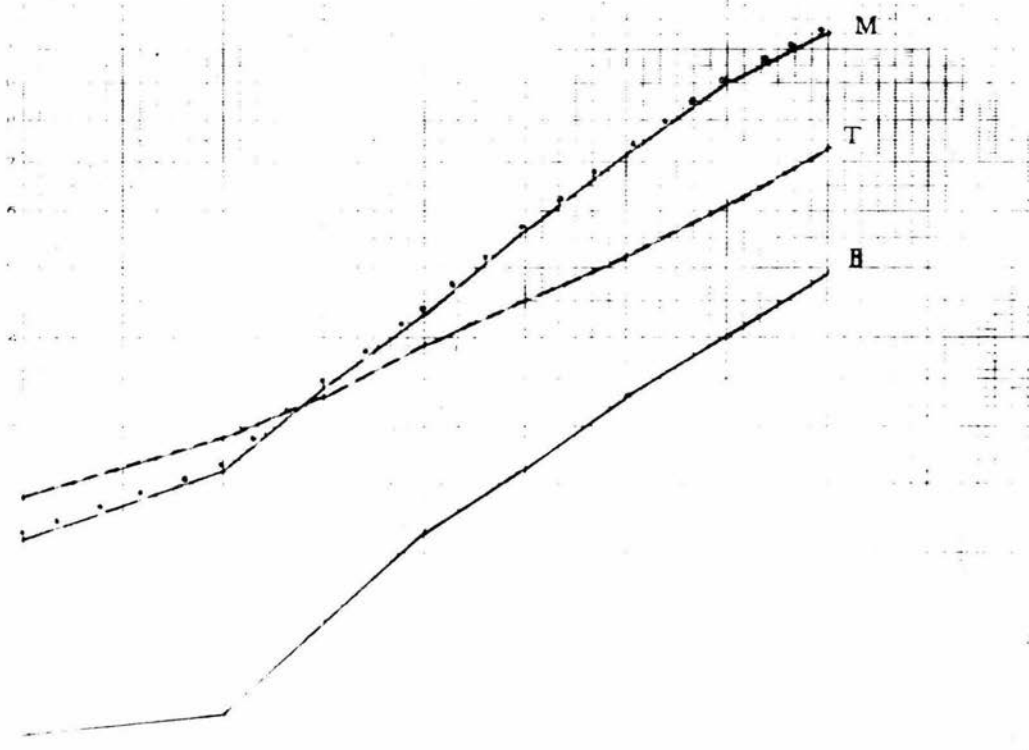


GRAFICA III

DEMANDA POR LOS INDICES DEL CHEMICALS ECONOMICALS HANDBOOK.

AÑO	METRONIDAZOL	BENZOIL METRONIDAZOL (TON)	TINIDAZOL TON
1977	27	14	28
1978	34	17	33
1979	43	21	39
1980	56	26	45
1981	71	33	52
1982	90	40	61
1983	114	49	71
1984	144	60	83
1985	183	74	97
1986	233	91	113
1987	296	112	121

TON



76 77 78 79 80 81 82 83 AÑOS

DEMANDA DEL TINIDAZOL TABLA III

AÑOS	METODO MATEMATICO LOGARITMICO (TON)	METODO GRAFICO (TON)	INDICES DEL -- CHEMICAL ECONOMIC HANDBOOK (TON).
1977	3	17	3
1978	3	19	3
1979	4	20	4
1980	5	22	4
1981	5	24	5
1982	6	25	6
1983	7	27	7

4.- ANALISIS DE LA PRODUCCION NACIONAL, DEFICIT

a4.- Precios nacionales e internacionales

Internacionalmente los precios de venta se han cotizado de acuerdo a la demanda, producción y calidad del producto; los siguientes datos se tomaron principalmente de los precios ofrecidos por Estados Unidos de Norteamérica. Oil Pains and Drug Reporter (OPD), ya que es una de las fuentes más importantes mundialmente. (64, 65, 67).

<u>PRODUCTO</u>	<u>PRECIO DE VENTA INTERNACIONAL \$/MN.</u>
METRONIDAZOL	290.00 \$/KG.
BENZOIL METRONIDAZOL	684.00 \$/KG.
TINIDAZOL	4,900.00 \$/KG.

Los precios nacionales se estiman:

<u>PRODUCTO</u>	<u>PRECIO DE VENTA NACIONAL \$/MN.</u>
METRONIDAZOL	750.00 \$/KG.
BENZOIL METRONIDAZOL	950.00 \$/KG.
TINIDAZOL	

Estos datos muestran, la inflación tan grande que se tiene al respecto, en la que influyen muchos factores, entre ellos las importaciones de los intermediarios, pagos de patentes y tecnologías, además de otros costos de producción que nos darán como resultado un precio

final del producto. De aquí la necesidad de integrar la producción nacional en vista de la gran demanda que ofrecen estos medicamentos.

b4.- Fuentes Actuales de Abastecimiento en México.

Dos empresas elaboran el Metronidazol y el Benzoi l Me--
tronidazol en el país:

RHODIA MEXICANA, S.A.

SIGNA, S.A.

La primera lo utiliza para la producción de sus propios -
medicamentos y ambas empresas aba stecen a otras como materia pri--
ma, entre las que podemos mencionar: Laboratorios Sylanes, S.A., -
Helm de México, S.A., Sica, S. A.

El tinidazol se obtiene unicamente a través de Pfizer, S.A.

El medicamento terminado lo ma nufacturaran y lo distribu
yen muchos laboratorios en el país; en sus diferentes formas farma---
céuticas, suspensión, tabletas, óvulos, entre estos tenemos: (63).

LABORATORIOS KENER
LABORATORIOS CARNOT
BRITER, S.A.
BAYER DE MEXICO, S.A.
LABORATORIOS LIOMONT, S.A.
RHODIA MEXICANA, S.A.
LABORATORIOS QUERALT MIR, S.A.
FARMACEUTICOS LORSA, S.A.
ESTABLECIMIENTOS GREY, S.A.
ANDERSON DE MEXICO, S.A.
RANDALL PHARMACEUTICAL DE MEXICO, S.A. DE C.V.
WAYNE, S.A.

LABORATORIOS SOPHIA, S.A.
 LABORATORIOS FUSTERY, S.A.
 CHINOIN LABORATORIOS FARMACEUTICOS, S.A.
 FARMACEUTICOS RAYERE, SA.
 RECORDATI DE MEXICO, S.A.
 FARMACEUTICOS DIBA, S.A.
 RONTI DE MEXICO, S.A.
 LABORATORIOS HORMONA, S.A.
 DOKTER, S.A.
 LABORATORIOS EUROMEX S.A.
 LABORATORIOS SILANES, S.A.
 WELTER DE MEXICO, S.A.
 FARMACEUTICOS LAKESIDE, S.A.
 LABORATORIOS PFIZER, S.A.

c4. - Disponibilidad de Materias Primas.

Las materias primas en la elaboración del metronidazol, tienen un mercado muy amplio, por lo que se localizan fácil y rápidamente. La mayoría se elaboran en el país y el resto se puede obtener de importación, entre estas tenemos:

Acido nítrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, anhídrido acético, etanol, amoníaco, sosa, carbón activado, agua bidestilada. (64)

5. - POSIBILIDADES DE PRODUCCION, CON MAYOR INTEGRACIÓN.

Con la revisión del capítulo I, es importante pensar en los beneficios que representaría la obtención del metronidazol a partir de materias primas fabricadas en México. Con el etilenglicol se ha pensado en una posible síntesis, ya que éste representa una integración nacional del 100% con una producción de 600 tons. anuales.

Juntamente el glicoxal el cual representa un producto de exportación.

Los demás catalizadores de la reacción son de procedencia nacional entre ellos: amoníaco, sulfito de sodio, ácido acético.

Es importante promover la integración del glioxal, ya sea que se presenten nuevos programas de fabricación o a exhortar a los -- fabricantes establecidos de materias primas para que estudien esta posibilidad que representa uno de nuestros productos más importantes, en la nueva síntesis del metronidazol. (49).

A continuación presentamos un diagrama de bloques sencillo que nos podrá dar una idea del equipo primordial para la fabricación del producto. (A5) . (49).

6. - PLANES DE EXPORTACION Y ESTIMULOS ACTUALES PARA OBTENCION DE UNA MAYOR INTEGRACION Y LA AMPLIACION DE LA CAPACIDAD DE PRODUCCION.

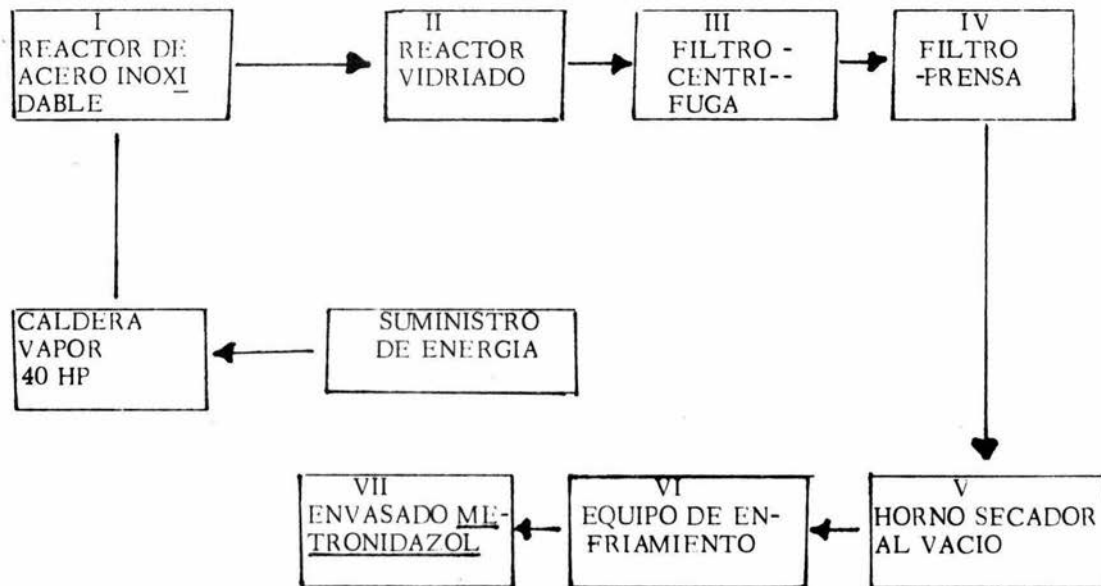
En base al análisis económico y técnico en este trabajo, se propone la integración de la fabricación en México del derivado del nitroimidazol conocido como Metronidazol. Con objeto de cubrir la demanda nacional y en especial la factibilidad de exportar al mercado de Sudamérica, que representa un suministro potencial no cubierto, en donde además se puede aprovechar las concesiones a través de la Asociación Latinoamericana de Libre Comercio (ALALC)

Los estímulos actuales para la obtención de una mayor integración y la ampliación de la capacidad de producción se pueden resumir en los puntos siguientes:

1. - Se puede lograr el establecimiento o la permanencia --- del requisito de previo permiso de importación para el producto que se planea integrar en su producción.

DIAGRAMA DE BLOQUES

A5



- I. - MEZCLA - ETILEN-GLICOL + GLIOXAL
 II. - REACCION - $C_2H_6O_2 + C_2H_2O_2 + NH_3 + HO_3H + NaNO_3 + \text{CH}_2=CH_2$
 III. - PURIFICACION - DECANTACION DE IMPUREZAS- NO REACCIONANTES
 IV. - PURIFICACION-FILTRACION DE IMPUREZAS- REACTIVOS, SOLVENTES
 V. - SECADO- PRODUCTO FINAL EVAPORACION DE LIQUIDOS
 VII. - PRODUCTO TERMINADO FORMA SOLIDA (POLVO) METRONIDAZOL.

Accesorios:
 Bombas
 Tanques de almacenamiento.

(49)

2.- Es posible autorizar a la empresa, la importacion de materias primas hasta en tanto no se fabriquen en México; o de acuerdo a lo que se determine dentro de las etapas de integracion nacional establecidas por el programa.

3.- Cualquier empresa que quiera dedicarse a la misma actividad, deberá de cumplir con los requisitos y condiciones referentes a participación nacional, en el capital social, grado de integracion y precios de venta a que se le sujetó a la primera empresa que concertó el programa de fabricación, lográndose de esta manera, la competencia en el mercado en igualdad de condiciones.

4.- Se pueden percibir los beneficios fiscales mediante las reglas complementarias y los Decretos de Descentralizacion Industrial y Desarrollo Regional del 20 de julio de 1972.

La fabricación del metronidazol a partir de etilenglicol tendrá que consultarse a la Comisión Petroquímica Mexicana, si es necesario el permiso petroquímico correspondiente, en caso de ser requerido este estudio petroquímico, se presentará a la Subdirección de Petroquímica de la Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial.

El estudio petroquímico es similar al del programa de fabricación, tomándose en cuenta que es requisito indispensable contar con el 60% del capital social suscrito por personas o firmas de nacionalidad mexicana.

BENEFICIO A LAS EMPRESAS FABRICANTES POR -
MEDIO DEL PROGRAMA DE FABRICACION.



Los aspectos básicos en el análisis del programa de fabricación son los siguientes

1. - Capital social, mínimo de participación nacional 51%.
Capital social extranjero 49%; se analiza si la fabricación es de interés nacional ó si la aportación tecnológica es trascendental.
2. - Planes de exportación; programa extensivo de la misma.
3. - Precios propuestos.
4. - Costo de producción.
5. - Si el producto a fabricar esta sujeto a las normas de calidad.
6. - El pago de regalías de acuerdo al registro de tecnología.
7. - Etapas de integración.

En este estudio pretendemos sean innecesarios los puntos 6 y 7 ya que presentamos una integración casi completa; buscando alcan

zar la máxima integración a corto plazo, con la posible fabricación de -- las materias primas importadas. (64, 65, 66)

7.- INTERES ECONOMICO DEL PROYECTO, PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA EN MEXICO.

En base a la proyección estimada de la demanda del metronidazol y sus derivados, nos muestra un interes a la reducción de gastos que podría representar el obtener este producto en el país; de esta manera, es significativo el provecho que obtendría en este pequeño renglón de medicamentos, la industria farmacéutica en México.

No se ha presentado en este trabajo una evaluación sistemática para el proyecto, ya que se considera conveniente, tener como antecedentes principales; el rendimiento que se pueda obtener con la síntesis presentada; lo cual se logra con un estudio profundo a nivel laboratorio y subsecuentemente llevarlo a pruebas a nivel planta piloto. En base a los resultados obtenidos, se podría efectuar una evaluación más profunda y precisa de este proyecto.

Es importante demostrar el beneficio que representa este estudio para poder contar con el metronidazol como un intermediario de reacción en la obtención de sus derivados, benzoi-metronidazol y tinidazol que presentan igualmente un interés cada vez mayor en sus demandas.

En la presente revisión bibliográfica, se consideran los aspectos, monográficos y clínico-farmacológicos como antecedentes básicos para el apoyo principal de este estudio, respecto a la síntesis -- y estudio de mercado e interés económico, del METRONIDAZOL, BENZOIL METRONIDAZOL y TINIDAZOL, de donde obtenemos las siguientes conclusiones:

1) Se hace patente la necesidad de estimular la producción en México, del metronidazol íntegramente con el apoyo de la síntesis propuesta a partir del etilen-glicol y el glioxal o sea desde las materias -- primas básicas.

2) No obstante el posible desplazo del metronidazol como medicamento de primera indicación contra la amibiasis, tricomoniasis y giardiasis en el país, es factible pensar en este como un intermediario directo para la preparación de sus subsecuentes derivados revisados en este trabajo, el benzoil-metronidazol y el tinidazol, los cuales han alcanzado una gran demanda.

3) Debemos considerar como estímulos reales, a esta fabricación, los resultados obtenidos estimativamente de la demanda de estos medicamentos, calculada a 5 años (1978-1983), la cual nos muestra tentativamente resultados satisfactorios.

4) Es necesario pensar, en el apoyo máximo, al objetivo de este trabajo, por la necesidad de llevar a la práctica ésta propuesta para poder obtener rendimientos reales a nivel laboratorio y planta piloto, para que a partir de éstos, se estime una capacidad de planta comercial y de ahí evaluar la factibilidad económica del proyecto.

5) La ejecución del proyecto puede apoyarse por medio de un programa de fabricación, lográndose con ello el control a las importaciones y se puede proponer la fabricación por etapas o sea importar en principio el glixal, mientras se pueda obtener de origen nacional, obteniéndose una integración total y un balance positivo de divisas. De ésta manera cubrir por completo el mercado nacional, con la posibilidad de exportar al mercado de Centro y Sudamérica por medio de la Asociación Latinoamericana de Libre Comercio (ALALC).

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

- (1) Nakamura, S., 1955 Structure of Azomycin A new Antibiotic. Pharm. Bull . . . 3: 379 - 383
- (2) Cosar. C. 1959; Nitroimidazoles Preparati6n et Activit6 chimicoth6rapeutique. Arznei-mittel Forsch, 16 (1) , 23 - 9
- (3) Powell, S. J. C. 1972. Some New Nitroimidazoles derivates clinical trials, an Amebic - Liver-Abcees and other infections as Trichomona Vaginalis Am. J. Trop. ed. Hyg 21: 518
- (4) H.I. Howes, jr. J.E. Lynch, and J.I. Kivlin. (1969) Antimicrobial Agent And Chemotherapy. Tinidazole, A. New Antiprotozoal Agent: effect on --- Trichomonas And. other Protozoa. Chas, Pfizer And Co. In . Groton, Conneeticut 003, 10 Copyrioh (c) 1970 Generican Society For. Microbiology. Printed In. U.S.A.
- (5) Durel, P.J., Couture, 1960. Flagyl (metronidazole) But. J. Vener. Dis. 36: 154
- (6) Nicol, C.S., J. Barrow 1960. Flagyl (8823 RP) In The Treatment of Trichomoniasis. Brit. J. Vener. Dis. 6: 152
- (7) The United States Dispensatory 27 ed. , 753-4
- (8) Willcon, R., 1960. A Imidazole Derivative (Flagyl) efective Orally In Vaginal Trichomoniasis. Brit. Vener Dis.36: 175
- (9) Goodman, L.S., A. Gilman; 1962 Bases Farmacol6gicas de la terapeutica Segunda Edici6n , ed., 1366.
- (10) Becerra E. J., 1971 Frecuencia de la Rectocolitis Amibiana y Abceso Amibiano Agudo; en la Ciudad de M6xico, Arch. - Inv. Med. 337.
- (11) Jinich, H.F. Schnaas 1971; Frecuencia del Abceso Hepatico Amibiano en Clientes Particulares Arch. Inv. Med. Supl. 1, 33 - 34

- (12) Landa, L.A. Perches. 1971
El tratamiento del absceso hepático amibiano con Metronidazol.
Arch. Inv. Med. Supl. 1, 421-26
- (13) Pardo, G.A. Frecuencia de la rectocolitis amibiana aguda en diversas unidades del I.M.S.S.
Arch. Inv. Med. Supl. 1, 335-36 (1971).
- (14) Gutierrez T.G. (1971)
Aspectos clínicos de la amibiasis invasora en niños
Arch. Inv. Med. Supl. 1. 355-60 y 349-54
- (15) Metlich A., Marti. M., Nava C.
Protocolitis amibiana, su tratamiento con Tinidazol
Rev. Med. Mexicana. Tomo LIII Año LIV Núm 1160
México, D. F., julio 25 de 1973
Absceso Hepático Amibiano.
- (16) García, S.M. AR. Silva 1971
Amibiasis de órganos genitales en ambos sexos
Arch. Inv. Med. 367.
- (17) Lombardo, L.B. Flores 1971.
Amibiasis invasora cerebral.
Arch. Inv. Med. ,361
- (18) Dra. Martínez C., Dra. Sánchez C.E. Dr. Chávez N.O. 1976.
Servicio de Gastroenterología
Clínica I Hospital No. 15
"Ignacio Zaragoza" del I.M S.S. Inv.Med.Int. 3, 121
- (19) Dres. Elmar Heimgartner y Verena. H.
Hospital Mazahua "Albert Schweitzer"
Santa Ana Nichi, Edo. de México
Inv. Med. Int. (1977) 4, 585.
- (20) Legator, M S.T. H Connor. 1975
Detection Of Mutagenic Activity of metranidazole And Niridazole in Body Fluids of Human And mice.
science, 188, 1118.
- (21) Foster, J.I. 1973, Radiosensitization of Anoxic Cells by Metronidazole.

- (22) Stone R. 1974. Tumor And normal tissue response to Metronidazole and Irradiation In Mice, *Radiology*; 133: 441.
- (23) Ralph, E.D., J. Clarke, 1974. Pharmacokinetic Of Metronidazole As Determined by bioassay Antimi. *Ag. Chem.*, 6: 6, 691.
- (24) Taylor, J.A. H.H. Migliardi, 1970. Tinidazole And Metronidazole Pharmacokinetics In Man And Mouse *Anti. Ag. Che.*, 267 - 70.
- (25) Griffin, F.M., 1973 Failure of Metronidazole To cure Hepatic Amebic Abscess. *New. Eng. J. Med.* 288; 1397
- (26) P.G. Welling, And A. M. Monro, The Pharmacokinetics of Metronidazole And Tinidazole In Man. From The Research Division, Pfizer Ltd; Sandwich, Kent (England). 1970.
- (27) Cervantes. L.F. Kuri. H.J. Castillo. A; Tratamiento del Absceso hepático amibiano, con tinidazol. Hospital General, C.M.N. I.M.S.S. México 7, D. F. Vol. 40, Julio-Agosto 1975.
- (28) Dres. Orozco H.M. Franco M.S. Soto H., Estudio del Tinidazol, en el tratamiento de la Rectocolitis Amibiana. *Inv. Med. Int.* 1975.
- (29) Esesarte de G., M.D. chief of Proctology Departament. Instituto Nacional de la Nutrición en México. The effect of Tinidazol in Amoebic Proctosigmoiditis. *J. Int. Med. Res.* (1974), 2, 335
- (30) The Merck Index. METRONIDAZOLE and TINIDAZOLE, 9va. Ed., 803-1218
- (31) New and no Official Drug., 1964., Metronidazole, 160-161.
- (32) Scot, G.M., P.O. Kana., (1961) Further observations on Metronidazole (FLAGYL). *Brit. J. Vener. Dic.* 37:278.
- (33) La Nouvelle Presse. Med., 1974. Metronidazole et -- Amibiase. 3: 1240.

- (34) Andre L.J. A. Pieri, 1968. Le Metronidazole, Amoebicide de contact dans le traitement de l'amibiase, *Med. Trop.* 28, 365.
- (35) Videau, D. 1972. Methode Biologique de dosage du Metronidazole et du Dimetridazole surgerme anaerobie. *Path. Biol.* 20: 625.
- (36) Rosenkranz, H. 1976, Mutagenicity of Metronidazole: Structure-Activity relationships. *Mutation -- Research.* 38. 203.
- (37) Patent. Office. July 5 (1960) 2, 944, 061.
- (38) Chemical Abstracts, Vol. 64 (1966).
- (39) Chemical Abstracts, Vol. 55 (1958-1961).
- (40) Burger. A., Wiley Interscience Wiley, J. and Sons. New York, London, Toronto. (1970). Medicinal Chemistry third Edition part 1, 542-543.
- (41) Lenicer, D., Mitscher L., The Organic Chemistry of. Drug Synthesis. Wiley, J. and Sons, N.Y. London, Toronto. (1977). 238-241 y 250-252.
- (42) Farger, R.F. L. Pyman, 1919. *J. Chem. Soc.*, 115, 219.
- (43) Pershia, G.N. Synthesis and Trichomonal cidal action of Metronidazole an its 4-isomers. *Med. Prom. SSSR.* 18 (10) 12-16.
- (44) Pyman. F.L. C.E. Hazeldine., 1924 *J. Chem.Soc.* 125: 1431.
- (45) Sociedad Española de Especialidades Farmacéuticas. (1969) *Appl.* Oct. 19 (1964). 5 p.p.
- (46) Hans, S., (1965) 5- Nitroimidazoles. *Mayo* 25 (1965). *Appl.* Nov. 3 (1964), 3 p.p.
- (47) Grimson, A. J.L. Ridd. *J. Chemical Soc.* 1352, (1960).

- (48) Lancini, G.C., Lanzari, E.
Experimentia, 21, 83 (1965).
- (49) Industrial and Engineering Chemistry.
43, 786-794 (1951).
- (50) United States Pharmacopeia., XIX 327
- (51) Stambaugh, J.E. (1967) The characterization of -
substituted Nitroimidazoles on paper and thinlayer
Chromatography by colorimetric reactions.
J. Chrom, 31, 128.
- (52) Speck, W.T. (1976) Metronidazole biossay.
Soc. Microb, 8: 260
- (53) British Pharm. (1973) Metronidazole and Tinidazole.
- (54) Murray, M.F. Biacan (1969) Analysis of Metronida-
zole- J. Phar. Scien. 58: 11.
- (55) Modern Drug Encyclopedia, (1973) Metronidazole and
Tinidazole. 495-97.
- (56) Lau, C., Colorimetric determination of some N-1 sus-
tituted Nitroimidazoles.
J. Pharm. Sciens. 58: 1, 55
- (57) Vignolini, L., (1963) Etude Polarographique de quel-
ques composés Heterocycliques Nitrés.
Chim. Analyt., 45: 9
- (58) I.U.P.A.C. (1957).
- (59) National Formulary XIX.
- (60) Lancet. 7477: 1329-1331 (1966).
- (61) Bull Trau, Soc. Pharm. Lyon. 15 (1) 47, (1971).
- (62) The Sadtler, Standard Spectra. NMR 5333-6000
Prim. 34933, Gratin. 14987.
Sadler Research Laboratories. Philadelphia, P.A.
19104. (1972)- (1977).

- (63) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, S. A. Dr. Emilio Rosenstein. PLM. 24o. Ed. Mex. 1977.
- (64) Anuario Estadístico de Comercio Exterior, de los -- Estados Unidos Mexicanos. Dirección General de -- Estadística. (1968-1976).
- (65) Relaciones del Comité No. 60 de Importaciones y Ex portaciones del Comercio Exterior de Productos Far macéuticos. SEPAFIN. (1976-1977).
- (66) Tarifa del Impuesto General de Importación. Tomo I México (1975). Secretaría de Hacienda y Crédito Públi co. Dirección General de Estudios Hacendarios y --- Asuntos Internacionales.
- (67) Oil Pains and Drug Reporter. O.P.D. (1976).
- (68) Ullmann, F., Enciclopedia de Química Industrial, G. Gilli. Barcelona. (1930-1940).
- (69) Kirk, R.E. and Othmer, O.F., Encyclopedy of Chemi cal. Technology, Interscience. Wiley, N.Y. (1949-1957).
- (70) Chemical Economics Handbook. INDEX Growth-Factors.
- (71) U.S. Patent. 3,376,311 PFIZER (1968).
- (72) Dr. Archondo Salvador
Tendencias Presentes y Futuras del Mercado. O.C.D.E.
Unidad Aspectos Mercadológicos
Mayo-Agosto 1978.
(Curso OEA).