

302827
9



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.

ESCUELA DE QUIMICA
INCORPORADA A LA U. N. A. M.

“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD
DEL METRONIDAZOL DEL SECTOR SALUD
Y DEL SECTOR PRIVADO”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
SUSANA GUADALUPE LIMON ZUÑIGA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Página
CAPITULO I INTRODUCCION	1
CAPITULO II INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA	
2.1. Conceptos del Control de Calidad	
2.1.1. Importancia de la calidad	3
2.1.2. El control de calidad en - la industria farmacéutica	4
2.1.3. Etapas de control de un - producto farmacéutico	5
2.2. Metronidazol	
2.2.1. Historia	6
2.2.2. Monografía	6
2.2.3. Farmacocinética	
2.2.3.1. Absorción	8
2.2.3.2. Distribución	11
2.2.3.3. Metabolismo	11
2.2.3.4. Eliminación	12
2.2.4. Farmacología	13
2.2.5. Uso Clínico	15
CAPITULO III PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Diagrama de flujo	18
3.2. Metodología	19
3.3. Resultados	20

CAPITULO IV	DISCUSION	31
CAPITULO V	RESUMEN	33
CAPITULO VI	CONCLUSIONES	35
	BIBLIOGRAFIA	36
	APENDICE	
	G.1. Material. Reactivos y Aparatos	
	G.1.1. Material	42
	G.1.2. Reactivos	43
	G.1.3. Aparatos	43
	G.2. Pruebas de Control de Producto terminado	
	G.2.1. Peso Promedio	43
	G.2.2. Ensayos de identidad	44
	G.2.3. Uniformidad de contenido	45
	G.2.4. Valoración	45
	G.2.5. Disolución	46

CAPITULO I
INTRODUCCION

INTRODUCCION

Un producto, sea cual sea su género, puede ser considerado como bueno no por su presentación, sino por las normas de calidad que se han llevado a cabo desde la elaboración de las materias primas hasta el producto terminado.

La Calidad en todos los productos es la base de la aceptación, bienestar, seguridad y tranquilidad del consumidor (12). En el caso de los medicamentos, se trata de la propia vida de las personas, de ahí que la industria farmacéutica se preocupa no solo de vender sus productos, sino de que estos se encuentren en las condiciones óptimas para ser utilizados.

Para que un medicamento sea catalogado como de "buena calidad", debe cumplir con ciertos requisitos previamente establecidos (12). En nuestro país la norma máxima en que se encuentran estipuladas tales características es la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) (24).

En México, la procedencia de los medicamentos es a partir de los grandes sectores: Salud y Privado. Algunos de estos medicamentos son ampliamente prescritos a todos los estratos de la población por ambos sectores, debido a las necesidades de la misma; tal es el caso del metronidazol, por ser un fármaco de primera elección contra parasitosis comunes en el país.

El metronidazol tanto del Sector Salud como del Sector Privado debe cumplir con las pruebas de control de calidad que indica la FEUM. Para corroborar lo anterior se llevó a cabo este estudio; cuyo objetivo es realizar dichas pruebas en tabletas de 250 mg de metronidazol obtenidas de diferentes lotes del Sector Salud y del Sector Privado, con el fin de evaluar y comparar la calidad de este medicamento en los dos sectores.

CAPITULO II
INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA

INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA

2.1. CONCEPTOS DEL CONTROL DE CALIDAD

2.1.1. Importancia de la Calidad.

La meta de la industria, respecto a la competencia en la calidad del producto, se puede decir que es la de obtener un producto cuya calidad haya sido diseñada, producida y conservada a un costo razonable y que satisfaga por entero al consumidor (4).

La palabra calidad se suele interpretar como "lo mejor para el consumidor" dentro de ciertas condiciones que dependen del uso y precio del producto, por lo que se relaciona calidad con el costo del producto. El Control de Calidad es un conjunto de medidas para asegurar que los resultados sean satisfactorios (4,12).

En la actualidad la calidad se planea, y en ello participa lo mismo la gerencia, administracion, ventas y control de calidad; juntos determinan las actitudes del cliente y lo que espera el comprador en cuanto a esa calidad (4).

La calidad y seguridad del producto han llegado a ser de importancia primordial para todas las industrias, debido a que por esto se pueden realizar buenas ventas de calidad, y por consiguiente los clientes compraran mas de una vez, cuando lo requieran.

2.1.2. El Control de Calidad en la Industria Farmacéutica.

El control de calidad en la industria farmacéutica es el esfuerzo organizado dentro de todo establecimiento con miras a diseñar, producir, mantener y asegurar la calidad especificada en cada unidad de producto que se distribuye. Es también un conjunto de patrones y normas de actividades relacionadas entre sí, destinadas a lograr que los productos elaborados tengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas (4,12).

La seguridad de la calidad es la responsabilidad que una industria farmacéutica tiene de determinar que los sistemas, recursos y procedimientos escritos sean adecuados y se cumplan, a los efectos de asegurar que los productos son controlados y que sus formas posológicas finales cumplen todas las especificaciones que corresponden (12).

El departamento de control de calidad en la industria farmacéutica tiene una función supervisora e interviene para mejorar la calidad de todo trabajo y todo producto, certificando que cumple con una serie de especificaciones, las cuales se encuentran descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Para que el departamento realice sus funciones, utiliza procedimientos físicos, químicos, biológicos, etc.. Las principales áreas donde interviene son: control de materias primas, control de proceso, control final, investigación y desarrollo; además de otras áreas como: control de equipo y de

personal, recalibración de material de cristalería, muestras de retención, validación y documentación (11.29).

2.1.3. Etapas de control de un producto farmacéutico.

Primero se realiza un control analítico de las materias primas que se utilizarán en la producción del medicamento. Durante el proceso se efectúan pruebas para determinar o verificar al mismo, con esto se va asegurando la calidad. El producto terminado a su vez llega al laboratorio de control para que sea confirmada su calidad a través de las diferentes pruebas especificadas para cada producto en particular; de los resultados que se obtengan en esta última etapa, dependerá si el producto es comercializado o no (10).

Tan importante es el análisis efectuado, como poseer buenas especificaciones, ya que el cumplimiento de éstas asegura una calidad mínima aceptable. Generalmente en cada país existe una norma máxima que determina las especificaciones que deben seguir los productos y si el laboratorio posee un departamento de investigación y desarrollo genera sus propias especificaciones, que incluso llegan a ser más exigentes que las primeras. Como la finalidad es mejorar la calidad que ya se tiene, la empresa debe también mejorar sus métodos para que la producción tenga la calidad que esas especificaciones exigen (10).

2.2. METRONIDAZOL

2.2.1. Historia.

El descubrimiento de la azomicina (2 - nitroimidazol) por Nakamura en 1955 y la demostración de sus propiedades tricomonocidas por Horie en 1956, abrieron el camino a la síntesis química y las pruebas biológicas de muchos nitroimidazoles. Posteriormente se hicieron estudios más detallados del uso del metronidazol y trabajos presentados por varios investigadores, demostraron que el fármaco era efectivo en el tratamiento de tricomoniasis, giardiasis y amebiasis (7,32).

2.2.2. Monografía.

Nombres químicos y sinónimos.

El metronidazol químicamente se conoce como:

- 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - metil - 5 - nitroimidazol;
- 2 - metil - 5 - nitroimidazol - 1 - etanol;
- 1 - imidazol - 1 - etanol - 2 - metil - 5 - nitro;
- 1 - (B - hidroxietil) - 2 - metil - 5 - nitroimidazol.

Fórmula condensada.

C H N O
6 9 3 3

Residuo de la Ionización.

No más de 0.5%.

Metales pesados.

No más del 0.005%.

Sustancias de Hámicas.

Disolver 1 g de la muestra en -
10 ml de ácido clorhídrico 1:2. La solución debe ser
clara.

Identificación y pureza.

Por ultravioleta e infrarrojo
y valoración respectivamente (Ver Apéndice 0.2.2.).

2.2.3. FARMACOCINETICA

2.2.3.1 Absorción.

El metronidazol es rápidamente absorbido en
forma adecuada (80%) después de una administración oral,
alcanzando su concentración máxima entre la primera y
segunda hora. Su vida media en el plasma es de 0 a 10
horas. Las dosis repetidas de 6 a 8 horas resultan en un
cierto grado de acumulación del fármaco sin influir en la
velocidad de eliminación (3,6,20,23). Existe una relación
lineal entre la dosis y la concentración plasmática con dosis

entre 200 y 2000 mg (8).

Relación entre la absorción y la formulación.

Para que un fármaco sea introducido al organismo debe acondicionarse en una forma farmacéutica, la cual deberá ser de acuerdo a las necesidades e indicaciones del mismo (12). En el caso del metronidazol se tienen las siguientes presentaciones farmacéuticas: tabletas orales, óvulos, inyecciones y supositorios (17).

Las tabletas de metronidazol contienen entre un 40% y 60% del principio activo (13,14). Se ha visto que en algunos casos este medicamento parece ser inerte en los tratamientos que se utiliza, así lo demuestran los niveles sanguíneos bajos obtenidos de algunos pacientes estudiados. Por lo anterior Itiola y Pilpel realizaron un trabajo sobre diferentes formulaciones con metronidazol para conocer si eso era lo que afectaba la biodisponibilidad del fármaco. Se comprobó que algunos ingredientes de la fórmula influyen en el tiempo de desintegración y disolución de las tabletas, así como el grado de humectación de las mismas, reflejándose todo esto en la biodisponibilidad del medicamento (13).

Antes de que un medicamento sea absorbido por el organismo, primero debe de ser liberado del principio activo; este proceso a su vez está compuesto de otros dos: desintegración y disolución (27,29). La disolución depende de la desintegración y esta de la naturaleza y

cantidad de los agentes aglutinantes de la fórmula, así como del tamaño de partícula (13).

En trabajos realizados por Lauwo (1984-1985) se demostró que el tamaño de partícula afecta la desintegración y como consecuencia la disolución de las tabletas de metronidazol; al mismo tiempo compara la influencia de los agentes aglutinantes [que otros autores y también han realizado (13,14,19)] tales como: polivinilpirrolidona, metilcelulosa y gelatina. Los resultados indican que a menor tamaño de partícula son mayores la desintegración y la disolución; también que, las tabletas que contenían en su fórmula polivinilpirrolidona liberan al fármaco más rápidamente (15,16).

La dureza de las tabletas influye también en los valores de desintegración y disolución de las mismas. A mayor dureza menor desintegración, sin que por esto deba descuidarse la friabilidad de las tabletas, porque no tiene que ser quebradiza para ser fácilmente desintegrable (6). Por otra parte, los aparatos utilizados en la prueba de disolución juegan un papel muy importante en los resultados de ésta (1). Según un estudio hecho por Bavitz y col. el disolutor tipo 1, da valores aceptables de disolución aunque también interviene la formulación de la tableta (1).

Por todo lo anterior son importantes las preformulaciones, ya que con ellas se pueden prever posibles problemas en los medicamentos (19). Así mismo deben considerarse cada uno de los procesos de la fabricación del

modinamento, desde un mezclado correcto hasta la homogeneidad en el color de todos los lotes fabricados, para obtener la eficacia terapéutica y el mismo resultado en cada uno de los productos.

2.2.3.2. Distribución.

La importancia de la unión a proteínas de los fármacos es debido a la probabilidad de que éstos no pueden presentar la acción farmacológica deseada (27). En el caso del metronidazol, sólo un 10% se fija a las proteínas plasmáticas, repercutiendo esto en una penetración adecuada en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo las secreciones vaginales, el líquido seminal, la saliva y la leche materna. También alcanza una concentración terapéutica en el líquido cefalorraquídeo. El volumen de distribución es de aproximadamente 1 lit/Kg de peso corporal (2.8). El metronidazol pasa de la bilis al duodeno, lo cual se confirma al comprobar su presencia en muestras tomadas por punción directa de la vesícula biliar y en la pus de los abscesos hepáticos (20,23).

2.2.3.3. Metabolismo.

El hígado es el sitio principal del metabolismo y esta vía metabólica incluye la oxidación del grupo carboxílico correspondiente, también hay formación de glucuronidos. Sus metabolitos principales son: 2 - metil - 5 - nitroimidazol - acetico y el 2 - (2 - etil - 5 -

nitroimidazolil) etil -alfa - D - glucopiranosidúrico). No se conoce exactamente la actividad biológica de los metabolitos, aunque se ha encontrado que el metabolito ácido es menos activo que el compuesto padre; el metabolito hidroxil tiene actividad contra bacterias anaeróbicas de manera similar al metronidazol (8,20,23).

2.2.3.4. Eliminación.

El metronidazol se excreta por la orina, aproximadamente de un 35% a un 50% a las 24 horas y en un 90% a los 5 días después de la administración de una dosis. Se ha encontrado también en la leche, saliva y espermia del hombre (9).

Welling encontró que la constante de eliminación permanece inalterada después de la primera y última dosis, lo cual indica que el fármaco no estimula ni inhibe su eliminación con dosis múltiples (20).

En pacientes con alteraciones intestinales la eliminación es ligeramente menor que en personas sanas (2). La depuración en personas sanas es de 5.43 lt/hr y en personas con alteraciones intestinales (como colitis duodenal, enfermedad de Crohn y shunt yeyunal) es de 3.68 lt/hr (2).

2.2.4. FARMACOLOGIA

Mecanismo de acción.

Aunque el mecanismo de acción del metronidazol no ha sido bien definido, se cree que actúa provocando una reducción en el ADN celular del microorganismo, lo que ocasiona una pérdida de la estructura helicoidal del mismo y la ruptura de las cadenas, con lo que se altera el funcionamiento biológico del microorganismo y muere (8).

Indicaciones.

El metronidazol es clínicamente activo en las tricomoniasis, amebiasis y giardiasis, así como también en una variedad de infecciones provocadas por bacterias anaerobias obligadas (8,11,23).

Contraindicaciones.

En pacientes con enfermedades activas del sistema nervioso central o con antecedentes de discrasias sanguíneas. Las dosis deben reducirse en pacientes con enfermedad hepática severa. El tratamiento debe ser interrumpido si aparecen ataxia, convulsiones o cualquier otro síntoma del sistema nervioso central (8,23).

Toxicidad.

El metronidazol está considerado como un

medicamento poco tóxico y sólo algunos pacientes presentan los efectos secundarios severos, de los cuales los más comunes son: náuseas, anorexia, diarrea, molestias epigástricas, cólicos abdominales y ocasionalmente cefalalgia y vómitos. Otros síntomas observados pueden ser: urticaria, rubor, prurito, disuria, cistitis, sensación de presión pelviana y sequedad vaginal o vulvar. En pocos casos se han presentado efectos neurotóxicos como mareos, vértigos y raramente incoordinación y ataxia. Si llegara a presentarse hipoestesia o parastesia de una extremidad, debe suspenderse el medicamento.

Interacciones.

La principal interacción que se ha encontrado es cuando existe una administración crónica de fenobarbital, en donde el tratamiento con metronidazol puede no ser efectivo para las infecciones por protozoarios, debido al incremento del metabolismo del metronidazol (8).

Psicología.

En tricomonirosis y giardiasis se prescriben dosis orales de 250 mg tres veces al día durante 7 a 10 días (8,23) o una dosis única de 2 g al día (11).

En amebiasis se administran 750 mg por vía oral tres veces al día durante 5 a 10 días (8); se requieren dosis más altas si se presenta absceso hepático.

En vaginitis inespecíficas se recomiendan 500 mg

dos veces al día por vía oral durante una semana (8).

En infecciones por bacterias anaerobias es mejor administrarlo por vía I.V., aunque las dosis orales de 1 a 1.5 g son efectivas y bien toleradas (8).

2.2.5. USO CLINICO

El metronidazol ha sido el fármaco de mayor elección para varias parasitosis, aunque en los últimos años ha demostrado también su efectividad en el tratamiento de infecciones por bacterias anaerobias (23).

Tricomoniasis

Trichomona vaginalis es el protozoario flagelado que produce la tricomoniasis. Este organismo reside en el tracto genitourinario humano, provocando vaginitis en la mujer o uretritis en el hombre. La infección se transmite principalmente por contacto sexual. Solo las formas de trofozoitos del parásito han sido identificadas en las secreciones infectadas, las cuales se examinan rutinariamente con fines diagnósticos. El tratamiento adecuado tanto para hombres como para mujeres es con metronidazol (8).

Giardiasis.

Es la parasitosis más frecuente en los países desarrollados, provocada por el protozoario Giardia

Lamblia. Se pueden producir casos aislados o epidemias de diarrea que pueden desembocar en una síndrome de mala absorción manifestado por estatorrea y pérdida de peso. Se transmite por las heces, en el agua o en los alimentos contaminados. Los quistes ingeridos se transforman en trofozoitos que eventualmente residen y proliferan en el intestino delgado, en donde pueden o no producir la enfermedad. El diagnóstico se realiza con la identificación de quistes o trofozoitos en las muestras fecales. Se ataca eficazmente con metronidazol (8).

Amibiasis.

Esta parasitosis es producida por Entamoeba histolytica, se transmite por vía oral-fecal y es particularmente común en condiciones deficientes de higiene. Los quistes se transforman en trofozoitos que se alojan en el colon humano. Usualmente los trofozoitos existen en la forma de comensales en el intestino grueso, es decir que producen quistes sin provocar lesión importante en el huésped (5). Si los trofozoitos se transforman en formas patógenas pueden invadir los tejidos, con lo que generan varias manifestaciones locales y sistémicas, incluyendo particularmente la disentería amibiana y los abscesos hepáticos (8). En estas etapas es donde se desarrolla una reacción inmunitaria de protección (25).

La amibiasis es una parasitosis ampliamente distribuida en todo el mundo siendo más severa en las

regiones tropicales y subtropicales. Se estima que en 1984 aproximadamente 500 millones de personas se infectaron con E. histolytica. Unas 400 mil muertes se debieron a amibiasis, la cual está considerada como la tercera causa de mortalidad en el mundo (8,28).

En México la amibiasis es frecuente y constituye un problema prioritario de salud. La infección se encuentra extendida en todo el país, predominando en los medios mal saneados y de bajo nivel socioeconómico (10).

Aunque la letalidad por absceso hepático amibiano se redujo considerablemente de 1973 a 1985, en el adulto se siguen dando cifras elevadas. En los últimos años la letalidad en todo el mundo, debido a esta parasitosis, varió del 0% al 2%; sin embargo, en algunos países, que incluso tienen tasas de amibiasis mucho menores que en México, se observó elevada letalidad en niños (10,29).

En el INSS ha habido un descenso notable en la letalidad en niños, disminuyó del 26.9% a 1.1% entre 1970 y 1985. Esta disminución está relacionada básicamente con:

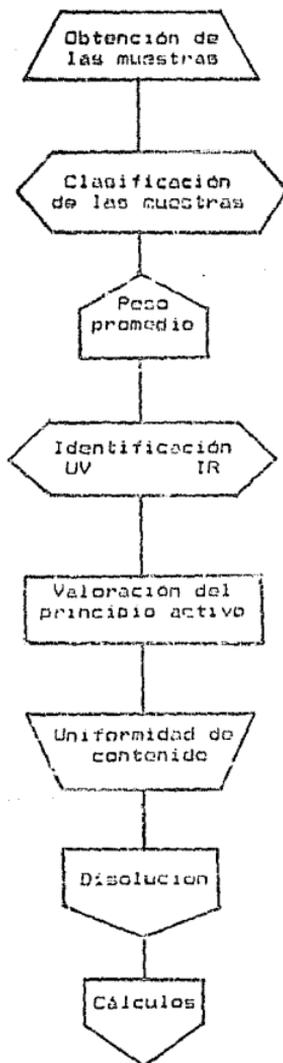
- El diagnóstico oportuno gracias a un mejor conocimiento clínico.
- La utilización selectiva de punción evacuadora o drenaje quirúrgico en un número progresivamente decreciente de casos.
- La utilización del metronidazol en el tratamiento médico de todos los casos (7).

CAPITULO III
PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

DIAGRAMA DE FLUJO

3.1.



Para efectuar la comparación de la calidad de tabletas de 250 mg de metronidazol como único principio activo provenientes del Sector Salud y del Sector Privado, se llevaron a cabo las pruebas especificadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (V edición 1988) y la prueba de peso promedio de tabletas, estipulada en la FNEUM IV (edición 1977).

Las muestras del Sector Privado se adquirieron en varias farmacias: se recolectaron tres lotes distintos de tres laboratorios diferentes y dos lotes más de un cuarto laboratorio. Las muestras del Sector Salud se obtuvieron de diversas clínicas: once lotes distintos de siete laboratorios diferentes. A cada una de las muestras se les asignó un número progresivo para identificarlas y una letra, para diferenciar a los distintos laboratorios elegidos.

Las pruebas que se realizaron a los 11 lotes de ambos sectores fueron:

- Peso promedio de tabletas
- Identificación
- Valoración del principio activo
- Uniformidad de contenido
- Disolución

Las especificaciones para estas pruebas son las señaladas en la FEUM IV y V.

El análisis estadístico que se llevó a cabo fue: la media aritmética y el coeficiente de variación, que se

utilizaron para comprobar que los resultados obtenidos en las pruebas realizadas, cumplen con las especificaciones establecidas.

Para determinar la equivalencia en la calidad entre el metronidazol del Sector Salud y Sector Privado, se utiliza la t de student.

3.3. RESULTADOS

Las siguientes tablas y graficas reopresentan los resultados obtenidos despues de seguir el diagrama de flujo (3.1.).

Las tablas I y II muestran los resultados de la prueba de peso promedio. Las graficas 1,2,3,4 y 5 corresponden a los espectros ultravioleta de las muestras analizadas y en la gráfica 6 se representa el espectro infrarrojo de una de las 22 muestras, debido a que esta es la mas representativa por su claridad y semejanza tanto con el standard como con las otras 21 muestras.

Las pruebas de valoracion, Uniformidad de contenido y disolucion, así como los resultados estadísticos se presentan en las tablas III y IV.

T A B L A I

Peso Promedio
[Variación % según FEUM (+ 5%)]

SECTOR PRIVADO

	Peso Promedio	Variación Max.		Variación Min.	
	mg	mg	%	mg	%
1 A	492.88	510.5	3.57	471.5	4.33
2 A	495.33	508.4	2.65	480.0	1.48
3 A	506.46	525.9	3.83	482.7	4.69
4 B	325.59	329.2	1.10	317.8	2.39
5 B	326.90	332.2	1.48	318.5	2.53
6 B	332.79	334.7	0.75	316.9	4.99
7 C	350.68	359.9	2.62	342.9	2.21
8 C	354.23	368.6	3.84	326.9	4.65
9 C	346.22	361.6	4.13	324.7	3.09
10 D	499.45	508.1	1.73	490.6	1.77
11 D	497.67	509.6	2.39	492.2	1.10

TABLA XI

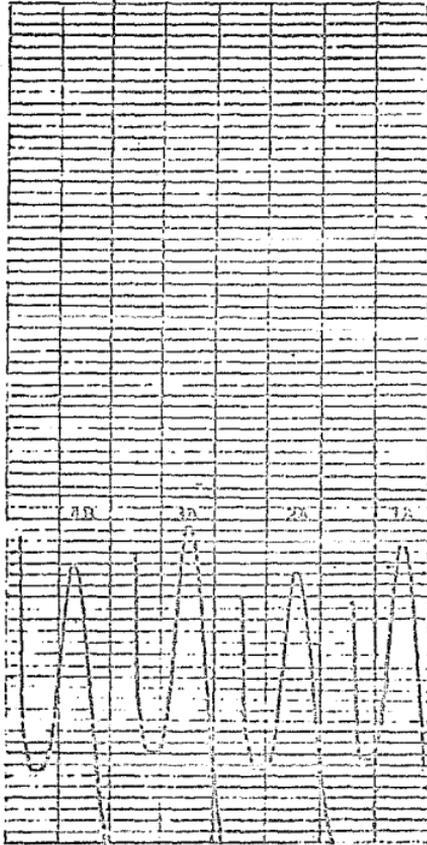
Peso Promedio
[Variación % según FEUM (+ 5%)]

SECTOR SALUD

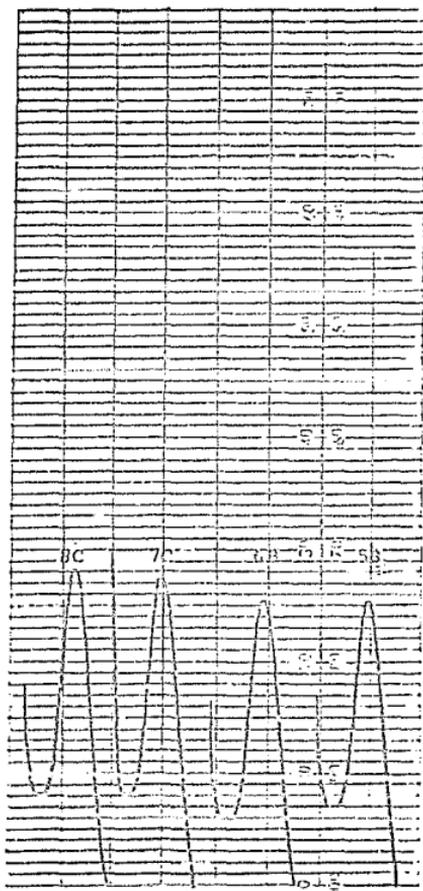
		Peso Promedio	Variación Max.		Variación Min.	
		mg	mg	%	mg	%
1	E	536.52	617.5	3.51	559.9	6.13
2	F	541.07	575.7	6.39	499.6	7.85
3	G	403.52	421.0	3.05	397.2	2.77
4	H	372.85	379.2	1.93	366.3	1.75
5	I	573.25	629.5	9.75	572.4	3.83
6	I	592.10	620.3	4.74	572.4	3.98
7	J	420.18	474.5	2.98	409.3	2.47
8	J	452.10	490.5	5.63	434.4	3.91
9	J	447.82	468.7	4.66	430.5	3.86
10	K	276.97	290.5	4.88	267.2	3.52
11	L	375.71	381.0	1.40	372.3	0.90

N.º 10 según las especificaciones

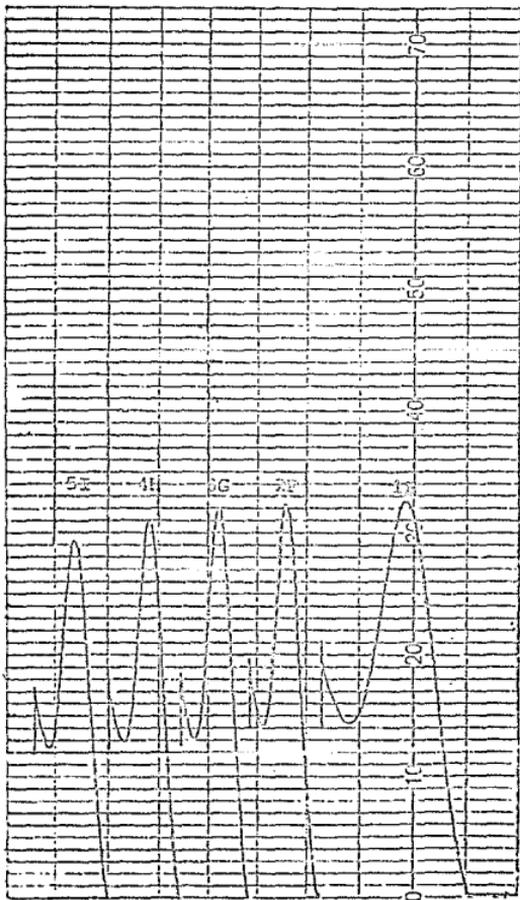
GRAFICA # 1
ESPECTRO ULTRAVIOLETA
DE LAS MUESTRAS



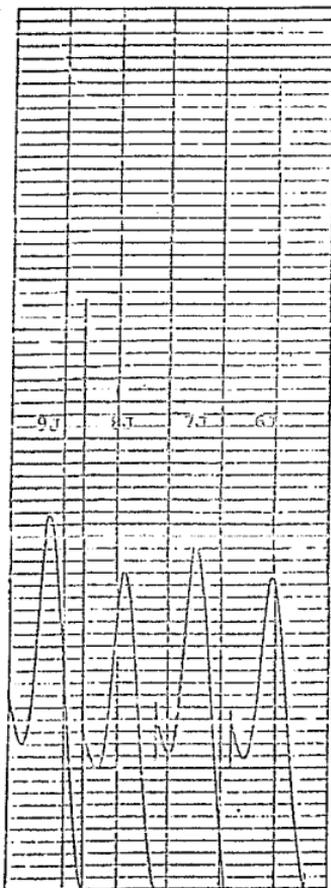
GRAFICA N 2
ESTPECTRO ULTRAVIOLETA
DE LAS MUESTRAS



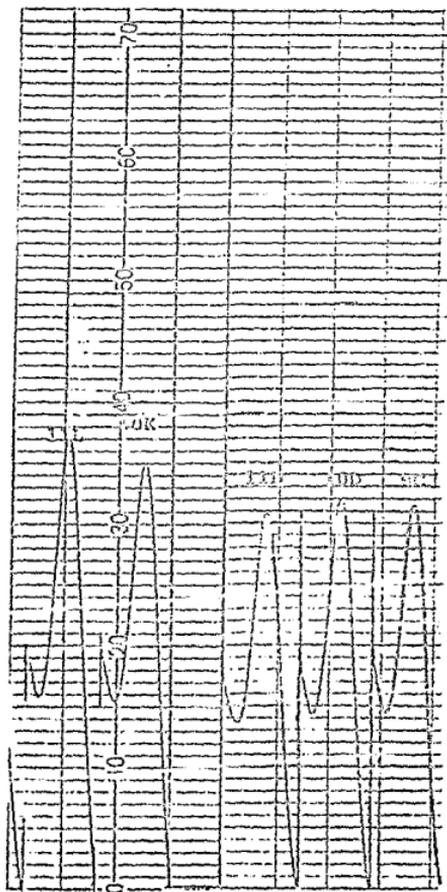
GRAFICA # 3
ESPECTRO ULTRAVIOLETA
DE LAS MUESTRAS



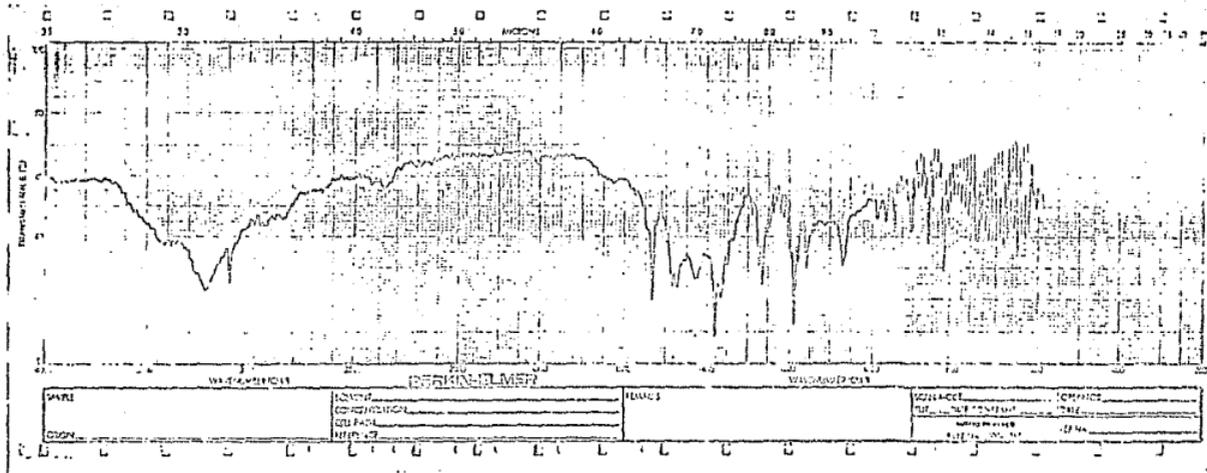
GRAFICA # 4
ESPECTRO ULTRAVIOLETA
DE LAS MUESTRAS



GRAFICA # 5
ESPECTRO ULTRAVIOLETA
DE LAS MUESTRAS



GRAFICA # 6
 ESPECTRO INFRARROJO
 MUESTRA REPRESENTATIVA



T A B L A III

Valoración del principio activo
y Uniformidad de Contenido

SECTOR PRIVADO

	Valoración	Unif.de Cont.
	Promedio	Promedio
	%	%
1 A	99.76	100.88
2 A	100.50	100.81
3 A	99.59	99.41
4 B	100.15	100.42
5 B	99.81	99.75
6 B	99.99	99.19
7 C	101.77	102.03
8 C	103.57	103.37
9 C	100.50	101.23
10 D	99.80	99.45
11 D	101.82	101.98
\bar{x}	100.50	100.77
Desviación estándar	1.32	1.31
CV	1.31	1.30
t student (95%)	0.1964	0.1276

SECTOR SALUD

	Valoración	Unif.de Cont.
	Promedio	Promedio
	%	%
1 E	97.11	96.84
2 F	116.63*	118.66*
3 G	99.63	99.41
4 H	99.55	99.55
5 I	102.45	101.54
6 I	99.21	99.67
7 J	104.96	104.53
8 J	98.76	98.89
9 J	97.66	98.61
10 K	101.45	100.61
11 L	101.43	100.30
\bar{x}	101.77	101.83
Desviación estándar	5.47	5.97
CV	5.39	5.35
t student (95%)	0.1964	0.1276

* = no cumple con las especificaciones

T A B L A I V

Disolución

	SECTOR PRIVADO		SECTOR SALUD	
	Promedio	Q	Promedio	Q
	mg	%	mg	%
1 A	242.99	97.19	151.28*	60.51*
2 A	237.57	91.19	181.40*	72.56*
3 A	234.24	93.70	230.38	92.15
4 B	237.81	95.12	229.83	91.93
5 D	233.11	93.24	230.71	92.28
6 B	229.89	91.95	237.92	95.14
7 C	230.83	92.33	236.57	94.62
8 C	233.86	93.54	236.65	94.66
9 C	237.82	95.12	234.94	93.97
10 D	236.65	94.64	237.63	95.05
11 D	228.99	91.31	231.64	92.65
\bar{X}	233.91	93.56	221.78	88.68
Desviación estandard	4.67	1.87	28.10	11.34
CV	1.99	1.99	12.70	12.78
t student (95%)	0.3235	0.3147	0.3235	0.3147

* = no cumple con las especificaciones

Q% = cantidad porcentual disuelta del principio activo

CAPITULO IV
DISCUSION

DISCUSION

Las pruebas que se realizaron para el control de calidad de las tabletas de metronidazol, se encuentran especificadas en la FEUM V, excepto la prueba de peso promedio (FEUM IV), la cual se considero para este estudio porque algunos laboratorios la realizan como un control de la maquinaria usada para estar seguros del caracter posológico de cada unidad.

La identificación del metronidazol se determinó utilizando los espectros de absorción ultravioleta e infrarrojo obteniéndose resultados positivos (gráficas 1, 2, 3, 4, 5 y 6).

En las tablas I, II, III y IV se encuentran los resultados de las pruebas realizadas a los 22 productos analizados. En estas, se observa que todos los productos del Sector Privado cumplen con los requisitos establecidos.

En cuanto a las muestras provenientes del Sector Salud, tres productos no satisfacen con alguna(s) de las pruebas. El 5 I no cumple con la prueba de peso promedio, el 1E con las pruebas de peso promedio y disolución; y el 2F únicamente satisface la prueba de identificación.

Con la prueba de disolución se sabe que cantidad de principio activo va a quedar realmente disponible para ser absorbido por el organismo y según la FEUM V, para tabletas de metronidazol, debe encontrarse un mínimo del 85% disueltas.

después de 60 minutos a 100 rpm. Los productos 1E y 2F presentan una baja disolución respectivamente, entre el 60% y 73% del principio activo disuelto, lo cual afectará la absorción y la biodisponibilidad del fármaco.

El producto 2F presenta un contenido químico alto que puede influir en la respuesta terapéutica que se espera obtener con este medicamento, ya que puede afectar la concentración plasmática de este y traer como consecuencia una intoxicación.

Es importante señalar, que para poder afirmar que estos productos son de mala calidad, sería necesario hacer varias determinaciones de las pruebas realizadas tanto inter como intra lote del fabricante de dicho producto. Desafortunadamente no se pudo hacer esto, por la dificultad para conseguir las muestras del Sector Salud.

A pesar de los resultados obtenidos, el análisis estadístico ($p > 0.5$) demuestra que los medicamentos analizados de ambos sectores son de buena calidad.

**CAPITULO V
RESUMEN**

RESUMEN

En nuestro país los medicamentos son distribuidos por dos grandes grupos, el Sector Salud y el Sector Privado; ambos deben proveer al consumidor de productos de buena calidad. Para corroborar lo anterior se realizó un estudio comparativo de "control de calidad" del metronidazol, por ser un fármaco muy utilizado en ambos sectores.

Se seleccionaron 11 muestras del Sector Salud y 11 muestras del Sector Privado en la presentación de tabletas de 250 mg de metronidazol como único principio activo de diferentes laboratorios.

Debido a la forma farmacéutica seleccionada, las pruebas de control de calidad realizadas fueron: peso promedio, identificación, valoración del principio activo, uniformidad de contenido y disolución; establecidas en la FEUM IV y V.

Los resultados obtenidos demostraron que todos los productos del Sector Privado cumplieron con las especificaciones establecidas por la FEUM IV y V. De los productos del Sector Salud, dos muestras no cumplieron con la prueba de peso promedio y una de ellas tampoco con la prueba de disolución y otra muestra sólo cumplió con la prueba de identificación. A pesar de estos resultados el análisis estadístico demostró que no existe una diferencia significativa.

entre el metronidazol del Sector Salud y el del Sector Privado en cuanto a la calidad.

**CAPITULO VI
CONCLUSIONES**

CONCLUSIONES

De los 22 productos estudiados, unicamente 3 no satisfacen algunas de las pruebas realizadas, estos productos pertenecen al Sector Salud. Una de las muestras no cumple con la prueba de peso promedio; un producto con las pruebas de peso promedio y disolucion; y el tercero sólo con la prueba de identificacion. Este último, en la prueba de valoración, indica un alto contenido del principio activo, sin embargo en la prueba de disolucion indica que no se encontrará en la cantidad mínima requerida (85%) para proporcionar eficacia terapéutica.

A pesar de los resultados anteriores, en general, los productos de ambos sectores están de acuerdo con las especificaciones estipuladas en la FEUM, con lo que se comprueba que son medicamentos de buena calidad.

Con respecto a la comparación en calidad entre ambos sectores se comprobó que no existe una diferencia estadística significativa (p<0.05) por lo que son equivalentes entre sí, y esto debe ser un factor de confianza tanto para el médico que lo prescribe como para el paciente que lo consume.

Para completar los resultados obtenidos en este trabajo, se sugiere un estudio de bioequivalencia de las muestras analizadas para determinar la bioequivalencia de estas.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ravitz, et. al. "Selection of optimum dissolution test methods in dosage form design." Drug Res. Ind. Pharm. 11/4/761-770 (1985).
- 2.- Bergan, T. et. al. "Pharmacokinetics of metronidazol in patients with enteric disease compared to normal volunteers." Chemotherapy, 27/233-238 (1981).
- 3.- Bergan T. et. al. "Comparative pharmacokinetics of metronidazol and tinidazol and their tissue penetration." Scand. J. Gastro. 20/945-950 (1985).
- 4.- Feigenbaum, V. Armand.
CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD
Segunda edición
C.E.C.S.A.
Mexico (1988).
- 5.- Feria, A.; Tapia, G.; Gonzalez, M. "Estudio de la superficie de trociscos de EMMAPEDA hieroflaxina con citocquímica de alta resolución y microscopía de barrido." Arch. Invest. Med. Mex. 11/88 (1988).
- 6.- Gadalla, M. A. F. et al. "Evaluation of commercial metronidazol tablets." Drug Res. Ind. Pharm. 1/77 - 1097-1115 (1984).

7.- Gonzalez, M.; Gutierrez, G. "Reduccion de la letalidad por absceso hepatico amibiano: Experiencia de un hospital pediátrico mexicano." Arch. Invest. Med. (Mex) 17/Suppl./341 (1986).

8.- Goodman y Gilman.

LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAFEUTICA.

Séptima edición

Editorial Médica Panamericana

México (1987)

9.- Gutiérrez, F. Antonio E.

Proposición a la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos de la monografía del Benzol metronidazol.

Tesis para obtener la Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo.

UNAM, México, 1976

10.- Gutiérrez, G. "Epidemiología y control de la amibiasis en México." Arch. Invest. Med. (Mex.) 17/Suppl./375 (1986).

11.- Hager, W.A. et al. "Metronidazol for vaginal trichomoniasis seven days vs single dose regimens." J.A.M.A. 244/11/1219-1220 (1980).

12.- Helman. Jose.

FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA.

Tomos I y VI

C.E.C.S.A.

Mexico (1988).

13.- Itiola; Pilpel. "Studies on metronidazole tablet formulations" J. Pharm. Pharmacol. 38/81-86 (1986).

14.- Itiola; Pilpel. "Fundamental properties of metronidazole formulations in relation to tableting." J. Pharm. Pharmacol. 39/644-647 (1987).

15.- Lauwo, J.A.K. "Effect of particle size and excipients on the dissolution rate of metronidazole from solid dosage forms II." Drug Dev. Ind. Pharm. 10/7/1085 - 1096 (1984).

16.- Lauwo, J.A.K. "Effect of particle size and excipients on the dissolution rate of metronidazole from solid dosage forms I." Drug Dev. Ind. Pharm. 11/8/1555 - 1576 (1984).

17.- Martindale

THE EXTRAPHARMACOPEIA

Decima octava edicidn

The Pharmaceutical press

EUA 1982

- 18.- Martínez: Hernández: Castro: Ramos: Muñoz: Gutiérrez:
 "Epidemiology of amebiasis in a rural community of
 Mexico: serologic and coproparasitoscopic survey."
Arch. Invest. Med. (Mex) 17/Suppl./367 (1986).
- 19.- Monkauze. B.C. "Stability aspects of preformulation
 and formulation of solid pharmaceuticals." Drug Dev.
Ind. Pharm. 10/8-9/1373-1412 (1984).
- 20.- Monroy, Z. Eva
 Monografía del metronidazol
 Tesis para obtener la Licenciatura de Químico
 Farmacéutico Biólogo.
 UNAM, México. 1978
- 21.- Orozco-Gómez, Luis y col. **ESTA TESIS NO DEBE**
ENFERMEDADES DIARRÉICAS EN EL **UNAM DE LA BIBLIOTECA**
 Octava edición
 Hospital Infantil de México
 México (1983)
- 22.- Ramos. R. Leticia. "Estudio cromosómico en células de
 médula ósea de pacientes tratados con metronidazol."
Arch. Invest. Med. (Mex) 16/Suppl./341 (1986).
- 23.- Rosenblat. J.E. et. al. "Metronidazol" Clin. Proc.
 58/154-157 (1953).

24.- Secretaría de Salud.

FARMACOEPA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Quinta edición

SSA

México (1988)

25.- Sher, A.; Ahmad, S.; Muller-Beratz, N. "Cell mediated

immune responses in experimental amebiasis." Arch.

Invest. Med. (Mex) 11/201 (1980).

26.- Smith, J.A. et al. "Neutropenia associated with

metronidazole." CMA J. 123/202 (1980).

27.- Wagner, J.C.; Benet, L.Z.; Barr, W.H.

BIOFARMACIA GALENICA

Brown and Co.

Boston, Mass. (1985)

28.- Walsh, Julia A. "Amebiasis in the world." Arch.

Invest. Med. (Mex) 17/Supple/385 (1985).

29.- Wayne, W. Daniel.

BIOESTADISTICA

Limusa

México (1985)

30.- Zayas, T. Yolanda

Estudio de la síntesis, usos y demanda del metronidazol y sus derivados en la industria farmacéutica en México.

Tesis para obtener la Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo.

UNAM, México, 1978

APENDICE

APENDICE

8.1. MATERIAL, REACTIVOS Y APARATOS.

8.1.1. Material

- vasos de precipitados de 250 ml
- matraces erlenmeyer de 250 ml
- pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 ml
- pipetas graduadas de 1, 2, 5 y 10 ml
- frasco gotero de 100 ml
- celdillas de cuarzo
- pinzas
- espátula
- piseta
- gasas
- agitador magnético
- baño de agua
- parrilla de calentamiento
- campana de extracción
- standard de metronidazol COSUFAR (Comité Mexicano de Sustancias Farmacéuticas de Referencia).
- cloroformo
- ácido clorhídrico
- ácido sulfúrico
- acetona
- ácido acético glacial
- ácido perclórico

(Todas las sustancias utilizadas son de grado reactivo y de la marca Merck)

8.1.2. Reactivos

- Ácido clorhídrico en agua destilada 1:100
- Ácido clorhídrico 0.1 N
- Ácido sulfúrico en metanol 1:350
- Ácido perclórico 0.1 N

8.1.3. Aparatos

- Infrared 297 Spectrophotometer Perkin-Elmer
- Lambda 3 UV/VIS Spectrophotometer Perkin-Elmer
- Balanza analítica Mettler HC11 y terminal GK 40
- Potenciograph E 576. Metrohm HERISAU
- Dissolutor ESM tipo 1
- Estufa MAPSA modelo HDP-334

8.2. PRUEBAS DE CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

8.2.1. Peso Promedio

Pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcular el peso promedio; los pesos de cuando mas dos de ellas, pueden diferir del peso promedio en \pm 5% y ninguna deber diferir de dicho promedio en más del doble del porciento respectivo.

9.2.2. Ensayos de identidad

-Identificación por IR: moler finamente no menos de 10 tabletas; pesar una cantidad del polvo, equivalente a 100 mg de metronidazol, agregar 40 ml de cloroformo y agitar por 15 minutos, filtrar y evaporar el filtrado a sequedad con nitrógeno e aire seco. Hacer un barrido en el espectrofotómetro de infrarrojo de 4000 nm a 600 nm.

El espectro de absorción IR debe exhibir máximos a las mismas longitudes de onda que una preparación de la solución de referencia de metronidazol tratada en las mismas condiciones (gráfica # 2).

-Identificación por UV: solución de referencia.-
pesar 10 mg de sustancia de referencia de metronidazol, pasar a un matraz volumétrico de 50 ml, agregar 1 ml de solución de HCl en agua (1:100) y llevar al aforo con solución 1:350 de H_2SO_4 en metanol, mezclar. Pasar una parte alícuota de 10 ml de la solución anterior, a un matraz volumétrico de 100 ml llevar al aforo con la solución de H_2SO_4 en metanol y mezclar. Esta solución contiene 20 mcg/ml de metronidazol.

Solución de la muestra.- triturar no menos de 10 tabletas hasta polvo fino; pesar una cantidad equivalente a 250 mg de metronidazol y pasar a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con solución de HCl en agua (1:100), agitar durante 10 minutos y filtrar. Pasar una parte alícuota de 2 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 100 ml. llevar al aforo con solución de H_2SO_4 en metanol y mezclar. Leer en

en un espectrofotómetro UV/VIS a 274 nm, en celdas de 1 cm y usando la solución de referencia de H₂O en metanol como blanco de ajuste (gráfica 1). El espectro de absorción de la muestra debe presentar máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la solución de referencia.

8.2.3. Uniformidad de Contenido.

Para tabletas con 50 mg o más de un ingrediente activo único, que constituye el 50% o más en peso de cada unidad (que es el caso de las tabletas de metronidazol) se aplica la prueba de variación de peso.

Variación de peso: seleccionar no menos de 30 tabletas. Pesar con precisión individualmente 10 tabletas y calcular el peso promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo, calcular la uniformidad de contenido de cada tableta pesada.

Peso promedio --- Valoración principio activo

Peso tableta --- X

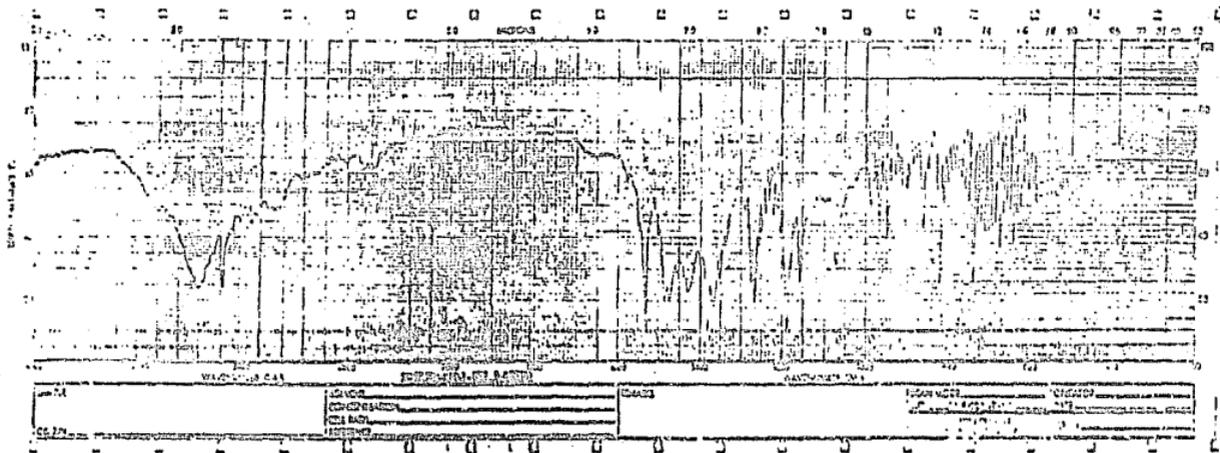
No deben contener menos de 95% ni más de 105%.

8.2.4. Valoración

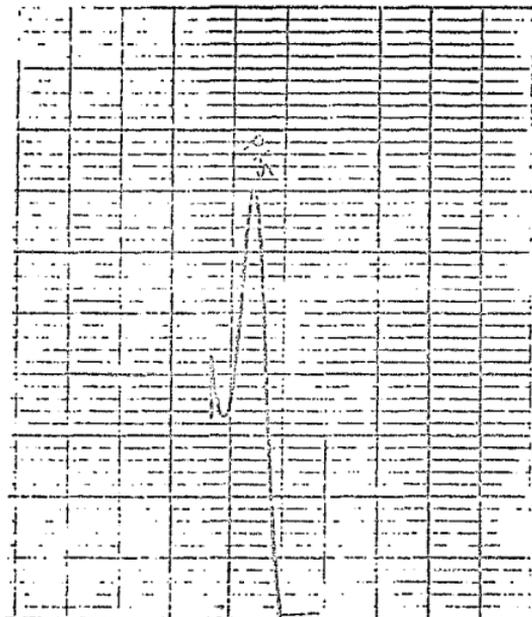
Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y molerlas hasta polvo fino. Pesar una porción equivalente a 100 mg de metronidazol, pasar a un filtro de porosidad media y extraer con 4 porciones de 10 ml cada una, de acetona caliente. Evaporar los extractos sobre una parrilla de calentamiento. Disolver el residuo con 60 ml

GRAFICA # 7
ESPECTRO INFRARROJO
STANDARD

46



GRAFICA # 8
ESPECTRO ULTRAVIOLETA
STANDARD



aproximadamente de ácido acético glacial. Titular con solución 0.1 N de ácido perclórico, determinar el punto final potenciométricamente usando electrodos de vidrio calomel. Correr un blanco de reactivos y hacer las correcciones necesarias.

Calcular la cantidad de principio activo considerando que cada ml de solución de ácido perclórico es equivalente a 17.12 mg de metronidazol:

$$\begin{array}{rcl}
 1 \text{ ml de } \frac{N}{3} \text{ HClO}_4 \text{ 0.1 N} & \text{---} & 17.12 \text{ mg de metronidazol} \\
 \frac{3}{4} & & \\
 \text{ml gastados} & \text{---} & \text{X}
 \end{array}$$

No deberá contener menos del 95% ni más del 105% del principio activo.

3.2.5. Disolución

Colocar 6 tabletas en el disolutor tipo I en una de las canastillas. Agregar 900 ml de HCl 0.1 N en cada vaso a 37°C. hacer funcionar el aparato a 100 rpm durante 60 minutos. Tomar una alícuota de 10 ml y proceder como en la prueba de identificación por UV y comparar con una solución de referencia de metronidazol de concentración igual a la de la muestra y disuelta en el mismo medio (HCl 0.1 N). Determinar la cantidad de metronidazol disuelta, a partir de las absorbancias obtenidas a una longitud de onda de 274 nm.

Absorbancia referencia	---	Concentración referencia
Absorbancia muestra	---	Concentración muestra (X)

No deberá contener menos del 85% del principio activo disuelto. Si dos o más tabletas no cumplen con la prueba, repetir con otras 6 tabletas, el promedio de las 12 no deberá ser menor a 85%.