

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA  
DE COMPRIMIDOS A BASE DE METRONIDAZOL  
QUE SE COMERCIALIZAN  
EN GUATEMALA**

**INFORME DE TESIS  
PRESENTADO POR:**

**MARITZA SANDOVAL LOPEZ**

**Para obtener el título de**

**QUIMICA FARMACEUTICA**

**Guatemala, noviembre de 1997**

86  
7 (1876)  
C.4

JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

- |            |                                    |
|------------|------------------------------------|
| DECANO     | LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR    |
| SECRETARIO | LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA   |
| VOCAL I    | LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ   |
| VOCAL II   | LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN |
| VOCAL III  | LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE      |
| VOCAL IV   | BR. HERBERT RAUL AREVALO ALVARADO  |
| VOCAL V    | BR. MANOLA ANLEU FORTUNY           |



## ACTO QUE DEDICO

- A DIOS: Por darme sabiduría y permitirme llegar hasta aquí.
- A MIS PADRES: Rigoberto Sandoval Guerra  
Estela López Aguilar  
Por su amor y comprensión que siempre me brindaron para poder alcanzar una de mis mayores metas.
- A MIS HERMANOS: Mirna, Jaime y Rafael, por compartir conmigo todas mis experiencias, y el cariño que siempre me han brindado.
- A MIS TÍOS: En general; especialmente a:  
Mario Marroquín y Norma de Marroquín  
Por su amistad, comprensión y cariño que siempre me brindaron incondicionalmente.
- A MIS ABUELOS: Elvira Guerra (Q.E.P.D.)  
Rafael Sandoval (Q.E.P.D.)  
Isabel Aguilar (Q.E.P.D.)  
Oscar López (Q.E.P.D.)  
Julia López  
Por motivarme para lograr esta meta.
- A LOS SEÑORES: Lic. Sergio Morales y Naldy de Morales.
- A MIS CUÑADOS: Edgar y Yoly, por su amistad y apoyo incondicional.
- A MIS SOBRINOS: Rigoberto, Erick y Jaime, con cariño como muestra de mi esfuerzo.
- A MIS PRIMOS: Mario, Oscar, Norma y Juan Luis con especial cariño, por brindarme su amistad y comprensión.
- A MIS AMIGOS: Erika Recinos, Amalia Azurdía, Ingrid Monroy, Cony Rodríguez, Arturo Gómez, Rychy Alquijay, Erika Rodríguez, Manlio Escobar Herbert García, Marlen Corado y Eva Martínez, con quienes he compartido infinidad de experiencias y que cada uno ocupa un lugar especial.

## AGRADECIMIENTO

A mi asesor Licenciado Elfego Rolando López, mi mas sincero agradecimiento por la amistad y ayuda prestada en la elaboración de esta tesis.

De igual forma agradecimiento especial a:

Departamento de Análisis Aplicado

Departamento de Farmacia Industrial

## I N D I C E

<u>CONTENIDO</u>	<u>PAGINA</u>
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	3
3. ANTECEDENTES	5
4. JUSTIFICACION	7
5. OBJETIVOS	8
6. HIPOTESIS	9
7. MATERIALES Y METODOS	10
8. RESULTADOS	16
9. DISCUSION DE RESULTADOS	25
10. CONCLUSIONES	28
11. RECOMENDACIONES	30
12. REFERENCIAS	31
13. ANEXOS	33

## 1. RESUMEN

Si se considera la gran demanda que tiene el metronidazol en el mercado, para combatir enfermedades infecciosas, es evidente la responsabilidad que tiene la industria farmacéutica al fabricar un medicamento de esta clase, el cual debe ser de calidad.

Debido a que no toda la industria nacional realiza estudios del producto, cuando éste se encuentra en el mercado, se consideró de importancia evaluar la calidad fisicoquímica, según especificaciones establecidas en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, de metronidazol en comprimidos fabricado por laboratorios nacionales.

Para la realización de este estudio, se analizaron 12 muestras de 4 laboratorios nacionales que fabrican metronidazol y lo distribuyen distintas farmacias en la ciudad de Guatemala.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se encontró que las muestras cumplen con algunas especificaciones organolepticas como apariencia, color y textura.

Ninguna de las muestras analizadas, cumplen con todos los ensayos realizados, ya que fallan en algunos, entre los cuales están, la desintegración, dureza y cuantificación del principio activo.

La presente investigación demostró que las muestras analizadas no cumplen con todos los ensayos realizados, por lo que se concluye que las muestras de comprimidos de metronidazol manufacturados por la industria nacional estudiados, no satisfacen en su totalidad los requerimientos de calidad exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

2 PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

## 2. INTRODUCCION

El metronidazol es un producto de amplia demanda, el cual se utiliza por los consumidores primordialmente para combatir enfermedades infecciosas; existen en el mercado varias formas farmacéuticas de este producto. En la presente investigación se analizó la presentación en comprimidos y se evaluó su calidad fisicoquímica, para determinar si sus características se ajustan a las especificaciones, con las que debe cumplir.

Para esta forma farmacéutica, es necesario considerar la estabilidad, ya que el proceso de compresión es una etapa que podría presentar diversos problemas durante la fabricación; y lo importante es que cumpla con la acción terapéutica deseada.

Por lo tanto se realizó un estudio fisicoquímico de comprimidos a base de metronidazol, que se manufacturan y comercializan en Guatemala y que están registrados en el Departamento de Registro y Control de Medicamentos, de la



Dirección General de Servicios de Salud. Para efectuar el análisis respectivo se seleccionaron cuatro laboratorios, de cada laboratorio, se eligieron tres lotes diferentes y se analizaron de acuerdo a la monografía específica de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

### 3. ANTECEDENTES

De acuerdo a bibliografía consultada, existe poca información acerca de la evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de metronidazol, por lo que se presentan a continuación algunos estudios reportados:

Molina, M. ESTUDIO COMPARATIVO DE TRATAMIENTO CON METRONIDAZOL EN PACIENTES CON VAGINITIS POR TRICHONOMA VAGINALES. En este estudio se analiza la efectividad del tratamiento con metronidazol en diferentes dosis y tiempos variados. Para esto se trabajo con 100 pacientes con triconomiasis, a 50 pacientes se administró un tratamiento de una dosis única de 2 gramos por vía oral, y a los otros 50 pacientes se les administró un tratamiento con metronidazol a dosis de 250 miligramos por vía oral tres veces al día durante 7 días.

De los 50 pacientes con tratamiento de dosis única fueron curados 46 y no curados 4 pacientes, por otro lado los 50 pacientes tratados por 7 días se curaron 41 y no se curaron 9 pacientes (2).

Cruz, M. **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE SUSPENSIONES ORALES MANUFACTURADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL.** Se efectuó un análisis de suspensiones orales entre ellos el metronidazol realizándole una serie de ensayos de calidad según varias farmacopeas para determinar si cumplen o satisfacen los requerimientos de calidad.

Llegándose a la conclusión, por los ensayos realizados, que esta forma farmacéutica no satisface en su totalidad los requerimientos de calidad exigidos por las farmacopeas (3).

Klee, K. **ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS DE ANÁLISIS DE METRONIDAZOL EN TABLETAS.** Se efectuó una comparación de dos métodos de análisis para el metronidazol en tabletas, uno es el método propuesto por la USP XXI y el otro es un método alternativo. El objetivo de esta comparación es determinar la reproducibilidad y exactitud del método propuesto.

El método de la USP XXI consiste en determinar el punto final potenciométricamente, y el método alternativo se determina haciendo uso del espectrofotómetro. Se llegó a la conclusión que el método espectrofotométrico al compararlo con el potenciométrico de la USP, cumple con los requerimientos que esta exige (4).

PROCESAR DE LA...  
6. ...  
...  
...



#### 4. JUSTIFICACION

La evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de metronidazol es de importancia, ya que estos preparados son fabricados en laboratorios nacionales y muchos no realizan un control estricto que asegure y garantice su calidad. Es necesario realizar este análisis, debido a que no se lleva a cabo un control permanente de los productos, por parte de las instituciones, que vigilan la calidad de los productos en Guatemala, ya que únicamente se realiza este control al momento del registro y eventualmente se efectúan muestreos de campo al azar, por lo que no se garantiza que todos los productos que se registran sean analizados durante su vigencia por parte del Laboratorio Unificado de Control de Alimentos y Medicamentos (LUCAM).

74  
PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 GENERALES:

- 5.1.1. Evaluar la calidad fisicoquímica de los medicamentos que se manufacturan en Guatemala, para verificar si cumplen con los requerimientos que indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 5.1.2. Generar información referente a la calidad de productos que se distribuyen y manufacturan en Guatemala.

### 5.2. ESPECÍFICOS:

- 5.2.1. Identificar la presencia del principio activo metronidazol, en los comprimidos de varias industrias farmacéuticas, que los manufacturan en Guatemala.
- 5.2.2. Evaluar, si los comprimidos que se manufacturan en el País, cumplen con los ensayos físicos exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 5.2.3. Cuantificar, si la concentración de metronidazol en las muestras analizadas, se encuentran dentro de los límites exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

## 6. HIPOTESIS

Los comprimidos a base de metronidazol, que se manufacturan en Guatemala, cumplen con todos las especificaciones de calidad que requiere la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Comprimidos a base de metronidazol, que manufactura y comercializa la industria farmacéutica de Guatemala.

### 7.2 MEDIOS:

#### 7.2.1. Recursos Humanos:

Autora: Br. Maritza Sandoval López.

Asesor: Lic. Elfego Rolando López García.

#### 7.2.2. Recursos Materiales:

- \* Instalaciones del Departamento de Análisis aplicado de la Facultad de Farmacia.
- \* Espectrofotómetro
- \* Cristalería y equipo común de laboratorio
- \* Balanza analítica
- \* Equipo para evaluar desintegración
- \* Balones aforados de 50 y 100 ml.
- \* Friabilizador
- \* Durómetro

### 7.3 PROCEDIMIENTO:

#### 7.3.1 Ensayos Organolépticos:

- \* Apariencia: Uniformidad del color, si son blancos luciran uniformidad del color, si son coloreados no exhibiran puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado (5).
- \* Textura: Ausencia o presencia de grietas, microcráteres o polvo suelto sobre la superficie (5).

#### 7.3.2 Ensayos Mecánicos:

- \* Friabilidad : colocar 6 gramos de comprimidos eliminar el polvo y pesar. Se colocan en el tambor cerrar la tapadera y dejar rodar a 25 revoluciones por minuto, durante 4 minutos, se elimina el polvo y se pesan de nuevo. Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 0.8% (5).

- #### 7.3.3 Dureza:
- Colocar la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego realizar la lectura, registrar los datos (5).



#### 7.3.4 Ensayos Físicos:

##### \* Desintegración:

Colocar un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canasta, agregar una malla de metal de mesh 10 a cada tubo y operar el aparato, se utiliza agua como fluido de inmersión a menos que otro fluido sea especificado en la monografía individual, y debe mantener a  $37 \pm 2$  grados centígrados. Observar los comprimidos entre el tiempo límite especificado en la monografía individual, todos los comprimidos deben desintegrarse. Si 1 ó 2 comprimidos no se desintegran completamente, repetir el ensayo sobre 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos evaluados deben desintegrarse (5).

##### \* Variación de Peso:

Pesar 20 comprimidos individualmente, si cada uno de los pesos individuales esta dentro del 90-110% del peso promedio, se acepta como satisfactorio el ensayo de variación de peso (5).

### 7.3.5 Ensayos Químicos:

#### - Identificación del Principio Activo:

##### \* Preparación Del Estandar:

Pesar 10 miligramos de estándar de referencia de Metronidazol, trasvasar a un matraz volumétrico de 50 mililitros, añadir 1 mililitro de solución (1:100) ácido clorhídrico, luego disolver y aforar con solución (1:350) de ácido sulfúrico y metanol.

Trasvasar una alícuota de 10 mililitros de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mililitros, aforar con la solución de ácido sulfúrico en metanol, mezclar. Esta solución contiene 20 microgramos por mililitro de metronidazol (5).

##### \* Preparación de la Muestra:

Pesar 10 tabletas, triturar hasta hacerlo polvo fino, pesar una cantidad equivalente a 250 miligramos de metronidazol, trasvasar a un matraz volumétrico de 25 mililitros, luego aforar con solución (1:100) de ácido clorhídrico, agitar durante 10 minutos, filtrar;

trasvasar una alícuota de 10 mililitros de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mililitros, aforar con la solución ácido de sulfúrico en metanol, mezclar.

Determinar en el espectrofotómetro, en la región ultravioleta a 315 nanómetros, utilizar celdas de 1 centímetro y como blanco una solución de ácido sulfúrico y metanol (1:350) (5).

\* VALORACION:

Pesar 20 tabletas, determinar su peso promedio y triturarlas hasta polvo fino. Pesar una porción del polvo equivalente a 100 miligramos de metronidazol, pasar a un filtro de vidrio de porosidad media y extraer con 4 porciones de 10 mililitros cada una de acetona caliente.

Evaporar los extractos combinados sobre una estufa de calentamiento y disolver el residuo en 60 mililitros aproximadamente de ácido acético glacial. Titular con solución 0.1 normal de ácido perclórico. Cada mililitro de solución 0.1 normal de ácido perclórico es equivalente a 17.12 miligramos de metronidazol.

## 7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

### 7.4.1. DISEÑO DE MUESTREO:

Se tienen 24 laboratorios farmacéuticos que manufacturan y comercializan metronidazol en comprimidos, se seleccionaron 3 lotes de 40 comprimidos cada uno de producciones diferentes, de 4 laboratorios nacionales que manufacturan este producto, se analizaron 12 muestras de cada laboratorio.

### 7.4.2. ANÁLISIS DE RESULTADOS;

\* Los resultados de analizaron mediante estadística descriptiva y se presentan en tablas y gráficas.

## 8. RESULTADOS

Tabla No. 1  
ENSAYOS ORGANOLEPTICOS

MUESTRA	LOTE	APARIENCIA	TEXTURA
A	9606	+	+
A	9611	+	+
A	9615	+	+
B	019	+	+
B	059	+	+
B	136	+	+
C	699	+	+
C	799	+	+
C	999	+	+
D	9501	+	+
D	9510	+	+
D	9608	+	+
		<b>ESPECIFICACIONES</b>	
Cumple	+	Uniformidad de color, sin moteado	Ausencia de grietas y microcráteres
No cumple	-	Exhiben puntos de mayor pigmentación	Presencia de grietas o microcráteres

Tabla No. 2  
ENSAYOS FISICOS

MUESTRA	LOTE	DESINTEGRACIÓN (MINUTOS)	DUREZA (KG F)
A	9606	5	9.6
A	9611	6	14.28
A	9615	5	15.30
B	019	8	15.30
B	059	10	15.90
B	136	10	16.10
C	699	7	16.32
C	799	7	15.80
C	999	8	16.10
D	9501	35	14.50
D	9510	35	15.30
D	9608	35	14.79

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
Desintegracion	Menor de treinta minutos
Dureza	No más de 7 kilogramos fuerza

Tabla 3  
ENSAYOS FÍSICOS

MUESTRA	LOTE	FRIABILIDAD	VARIACIÓN DE PESO
A	9606	+	+
A	9611	+	+
A	9615	+	+
B	019	+	+
B	059	+	+
B	136	+	+
C	699	+	+
C	799	+	+
C	999	+	+
D	9501	+	+
D	9510	+	+
D	9608	+	+

**ESPECIFICACIONES**

**FRIABILIDAD**

Cumple	+	Si es igual o inferior a 0.8%
No cumple	-	Arriba de 0.8%

**VARIACIÓN DE PESO**

Cumple	+	Dentro de límites 90%-110%
No cumple	-	Fuera de límites 90%-110%



Tabla No. 4  
ENSAYOS DE IDENTIFICACIÓN

MUESTRA	LOTE	METRONIDAZOL
A	9606	+
A	9611	+
A	9615	+
B	019	+
B	059	+
B	136	+
C	699	+
C	799	+
C	999	+
D	9501	+
D	9510	+
D	9608	+

ESPECIFICACIÓN

Cumple	+	Lecturas a 315 nanómetros en UV.
No cumple	-	No lee a 315 nanómetros en UV.

TABLA No. 5  
ENSAYOS DE CUANTIFICACION

MUESTRA	LOTE	METRONIDAZOL
A	9606	90.0%
A	9611	98.0%
A	9615	97.5%
B	019	96.0%
B	059	96.9%
B	136	95.9%
C	699	91.9%
C	799	97.2%
C	999	97.8%
D	9501	95.4%
D	9510	96.0%
D	9608	90.3%

**ESPECIFICACIÓN**

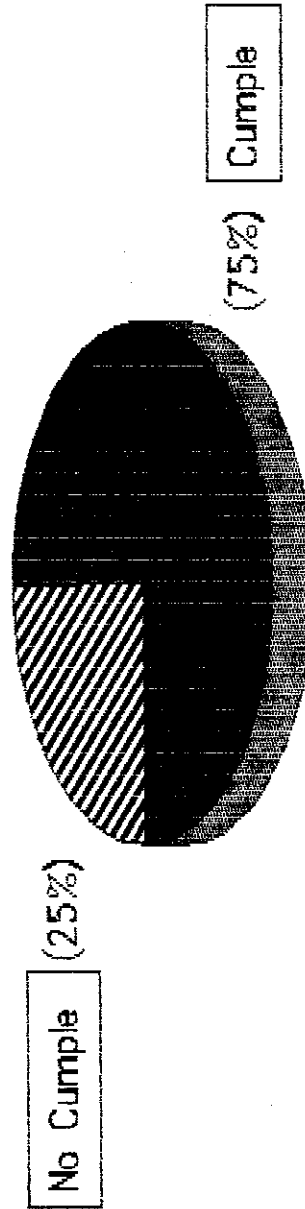
Cumple	Si esta en el rango de 95% a 105 %
No cumple	Si no está en el rango de 95% a 105%

TABLA No. 6

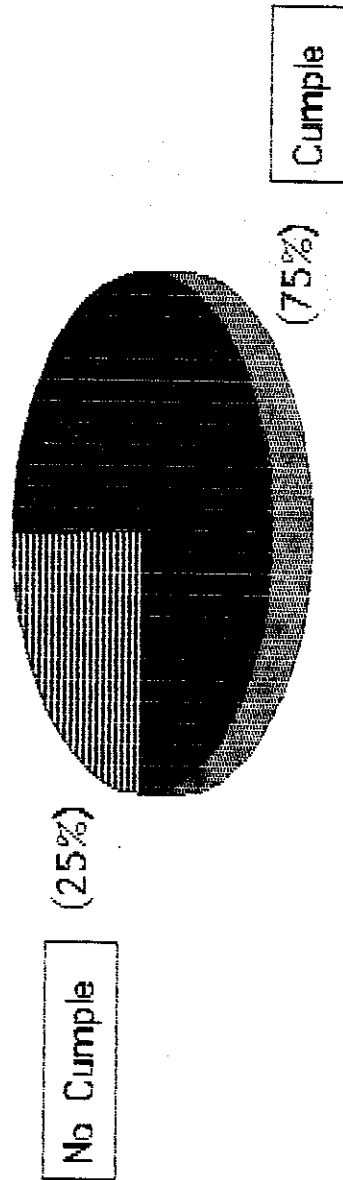
RESULTADOS GLOBALES DE LOS ENSAYOS REALIZADOS

ENSAYO	NUMERO DE MUESTRAS QUE CUMPLEN CON EL ENSAYO	PORCENTAJE DE MUESTRAS QUE CUMPLEN CON EL ENSAYO
Apariencia	12	100%
Color	12	100%
Textura	12	100%
Friabilidad	12	100%
Dureza	00	0.0%
Desintegración	09	75%
Variación de peso	12	100%
Identificación	12	100%
Cuantificación	09	75%

GRAFICA No.1  
DESINTEGRACION



GRAFICA No.2  
CUANTIFICACION



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los comprimidos analizados, constituyen muestras que se distribuyen en diferentes farmacias de la capital de Guatemala, cada una con diferente lote, lo cual se indica en las tablas de los resultados. Se identificó a cada muestra con letra del abecedario a fin de no indicar nombre o marca comercial.

Con respecto a los resultados obtenidos en esta investigación, el 100% de las muestras analizadas, cumplen con los ensayos organolépticos de apariencia y uniformidad de color, sin presencia de grietas y microcráteres sobre la superficie. (Tabla 1).

En el ensayo físico de desintegración, el 75% de las muestras cumplen con el ensayo, y el 25% no cumplen, ya que los comprimidos no se desintegraron antes del tiempo límite, que es de 30 minutos, por lo tanto el principio activo no es liberado en el organismo y de ésta forma no ejerce efecto en el paciente; ya que los tiempos de desintegración oscilan entre 5 y 10 minutos, para las muestras que cumplen con este ensayo.

En el ensayo de dureza realizado a los comprimidos, el 100% no cumple ya que en el momento de realizarles el test, ninguna de las muestras se fractura con una fuerza

menor de 7 kilogramos fuerza aplicada, lo que implica que la mayoría de laboratorios fabricantes consideran importante que sus comprimidos cumplan con el tiempo de desintegración establecido pero no toman en cuenta la dureza, lo que les puede ocasionar problemas futuros en cuanto a la variación de peso y de esta forma ya no tendrán uniformidad en la concentración del principio activo. Con respecto al ensayo de friabilidad, se obtuvo que el 100% de las muestras analizadas cumplen con este ensayo. En el análisis de variación de peso se obtuvo que el 100% de las muestras cumplen con el ensayo, debido a que durante el proceso de compresión no existen variables que les impida mantener el peso dentro de los márgenes previamente establecidos. Con respecto a los ensayos químicos se verificó si lo indicado en el prospecto coincide con la concentración real. El análisis de identificación para el metronidazol se realizó mediante lecturas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 315 nanómetros comprobándose así la presencia del principio activo (Tabla 4). En la cuantificación del principio activo, el 75% de las muestras cumplen con las especificaciones de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y el 25% de las

muestras no cumplen con este ensayo, ya que se encuentran en un 5%, 3.5%, 4.7% mas bajo del límite inferior establecido en las especificaciones, lo cual representan 3 lotes de diferentes casas farmacéuticas que no presentan la concentración en miligramos que indican en el marbete.

Si se hace la comparación de comprimidos de una misma casa farmacéutica pero de diferente lote, puede observarse en los resultados que no existe mucha diferencia respecto a los ensayos organolépticos y físicos ya que presentan casi siempre las mismas características; pero si se hace referencia al ensayo de cuantificación del principio activo existe una diferencia marcada.



## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 El 100% de las muestras analizadas cumplen con los ensayos de apariencia, color y textura que recomienda la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 10.2 El 100% de los comprimidos cumplen con el ensayo de friabilidad exigidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 10.3 El 75% de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de desintegración exigido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 10.4 El 100% de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de variación de peso que recomienda la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 10.5 El 100% de los comprimidos cumplen con el ensayo de identificación de metronidazol exigido por la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

10.6 De las muestras analizadas, el 75% cumplen con el ensayo de cuantificación de metronidazol que exige la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

10.7 El 100% de las muestras, no cumplen con el ensayo de dureza exigido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

## 11. RECOMENDACIONES

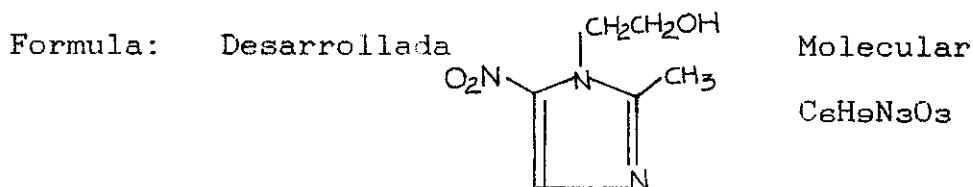
- 11.1 Las autoridades competentes, deben establecer un sistema de control de calidad permanente sobre estas formas farmacéuticas y verificar que los fabricantes cumplan con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes (BPMv), a fin de que lotes que no cumplen con las especificaciones requeridas no sean distribuidos.
- 11.2 Continuar con este tipo de estudios para asegurar y garantizar la calidad de los productos y que de esta forma el consumidor utilice medicamentos eficaces, seguros y confiables.
- 11.3 Realizar un estudio de presencia de contaminantes en metronidazol, como materia prima (temperatura de fusión, pérdida por secado, residuo de ignición, metales pesados, pureza cromatográfica y valoración del principio activo), para garantizar la calidad del producto terminado que contenga metronidazol.

## 12. REFERENCIAS

1. Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México Continental, Vol. 6, 1982. (p.1689, 1740, 1742-1757).
2. Molina Girard, María Hughet. ESTUDIO COMPARATIVO DE TRATAMIENTO CON METRONIDAZOL EN PACIENTES CON VAGINITIS POR TRICHONOMA VAGINALES. USAC. FACULTAD DE DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA. 1982. 44 P.
3. Cruz Aguilar, Millie Elizabeth. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE SUSPENSIONES ORALES MANUFACTURADAS POR LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL. USAC. FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA Noviembre, 1993. 59 p.
4. Klee Vidaurre, Karin Georgina. ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS METODOS DE ANÁLISIS DE METRONIDAZOL EN TABLETAS. USAC. FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA Junio. 1991. 49 p.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. Comisión Permanente de los Estados Unidos Mexicanos. 6a. ed. México, (p. 103, 104, 113, 114, 122, 123, 151-154, 169, 170, 19-201, 205, 222-224, 236,253, 777, 778, 958, 959, 1267, 1268, 1329, 1330).

13. A N E X O S

## METRONIDAZOL



Peso Molecular: 171.16 gramos/mol.

Contiene no menos del 99.0 por ciento y no mas del 101.0 por ciento calculado sobre la sustancia anhidra (5,6).

### SUSTANCIA DE REFERENCIA:

Metronidazol. Secar 2 horas, a 105 grados centígrados (5,6).

### DESCRIPCIÓN:

Polvo cristalino o cristales de color blanco o amarillo pálido, inodoro, estable al aire, pero oscurece al ponerlo a la luz (5,6).

### SOLUBILIDAD:

Poco soluble en agua, alcohol y cloroformo; ligeramente soluble en éter (5,6).

### ENSAYOS DE IDENTIDAD:

A. El espectro de absorción en la región al infrarrojo de la muestra en una dispersion de bromuro de potasio, presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la del estándar preparado de manera similar (5,6).

COPIA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

B. El espectro de absorción en la región al ultravioleta de la muestra en una solución 1 en 50000 preparada con una solución 1 en 350 de ácido sulfúrico en metanol, presenta los mismos máximos y mínimos, a las mismas longitudes de onda que la del estándar preparado de manera similar (5,6).

C. Disolver 150 miligramos de la muestra en 10 mililitros de ácido sulfúrico diluido (1:350). Agregar 10 mililitros de solución de trinitrofenol y dejar reposar la mezcla por 30 minutos. Lavar el precipitado obtenido con pequeñas porciones de agua fría, con ayuda de vacío. Secar 1 hora a 105 grados centígrados. Determinar la temperatura de fusión: 148 y 152 grados centígrados. PRECAUCIÓN: Los picratos pueden explotar (5,6).

D. A 10 miligramos de la muestra, agregar 1 mililitro de agua, 0.25 mililitros de ácido clorhídrico y 10 miligramos de polvo de zinc y calentar en baño de maría 5 minutos. Enfriar en hielo la mezcla. Agregar 0.5 mililitros de solución de nitrito de sodio y eliminar el exceso de nitrito con ácido sulfámico. Agregar 0.5 mililitros de este producto a una mezcla de solución de 2-naftol y solución 0.5 molar de hidróxido de sodio (0.5-2.0). Se produce una coloración naranja-rojo (5,6).

## TEMPERATURA DE FUSIÓN:

Entre 159 y 163 grados centígrados.

La temperatura de fusión es el intervalo de temperatura en el cual una sustancia sólida se colapsa y se funde completamente (5,6).

### APARATO:

Puede emplearse un aparato que produzca resultados precisos, similares a los obtenidos con el que se describe a continuación:

- \* Consiste en un recipiente de vidrio que contiene un líquido transparente que se utiliza como baño.
- \* Un dispositivo de agitación apropiado.
- \* Un termómetro calibrado y certificado, con una escala y graduación adecuada para la sustancia que se va a determinar.
- \* Una fuente de calor regulable.

Tubos capilares de aproximadamente 10 centímetros de largo, con un diámetro interno de 0.8 a 1.2 milímetros y con paredes de 0.2 a 0.3 milímetros de grueso.

Líquido de inmersión del baño que se selecciona de acuerdo con la temperatura requerida, se emplea generalmente petrolato líquido ligero y ciertas mezclas de silicones para altas temperaturas (5,6).



El volumen del líquido en el recipiente debe ser suficiente para sumergir el termómetro a la profundidad específica de modo que el bulbo del termómetro quede aproximadamente a 2 centímetros de distancia del fondo del baño.

El aparato debe ser calibrado periódicamente con una o mas sustancias de referencia para temperatura de fusión, de preferencia aquella cuya temperatura de fusión sea aproximada a la de la sustancia por ensayar (5,6).

#### PROCEDIMIENTO:

Se debe seguir el procedimiento indicado en la monografía específica correspondiente para cada producto. En los casos en que no se indique, seguir el siguiente método:

Preparar la muestra y llenar el tubo capilar de vidrio cerrado por uno de los extremos con suficiente muestra pulverizada y secada, hasta formar en el fondo del tubo de la columna 2.5 a 3.5 milímetros de altura que se empaca uniformemente, golpear el tubo con moderación sobre una superficie sólida (5,6).

Calentar el baño hasta llegar a una temperatura aproximada de 10 grados centígrados abajo de la temperatura esperada para la fusión de la muestra y continuar el calentamiento de tal manera, que la temperatura ascienda alrededor de 1 grado centígrado por minuto. Cuando la temperatura se encuentra 5 grados centígrados abajo del límite inferior de fusión esperado, adherir el capilar al termómetro rápidamente, de tal forma que la altura del capilar quede al nivel del bulbo del termómetro (5,6).

#### PERDIDA POR SECADO:

No mas de 0.5 por ciento. Secar 2 horas a 105 grados centígrados.

Este procedimiento se utiliza para determinar en una sustancia, la cantidad de materia volátil de cualquier naturaleza que se elimina bajo condiciones especificadas.

Pesar 1 a 2 gramos de muestra de la sustancia, si la muestra se encuentra en forma de cristales grandes, estos se reducen a cerca de 2 milímetros triturándolos rápidamente (5,6).

En un pesafiltros tarado de forma baja, previamente desecado durante 30 minutos, bajo las mismas condiciones en que se efectuará la determinación, colocar la muestra, taparla y pesarla, se agita suavemente a uno y otro lado, distribuyendo el contenido tan uniformemente como sea posible hasta un espesor aproximado de 5 milímetros o 10 milímetros, en el caso de materiales voluminosos. Colocar el pesafiltro en el horno y desecar durante el tiempo especificado en cada monografía (5,6).

#### RESIDUO DE LA IGNICION:

No mas de 0.1 por ciento.

Pesar con exactitud de 1 a 2 gramos de sustancia, en un crisol de porcelana que previamente ha sido incinerado, enfriado y pesado.

Calentar suavemente al principio, hasta que la sustancia se carbonice completamente, enfriar, luego humedecer el residuo con 1 mililitro de ácido sulfúrico, calentar suavemente hasta que no se produzcan mas humos blancos, e incinerar a  $800 \pm 25$  grados centígrados, hasta que el carbón se consuma; enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo (5,6).

Si la cantidad de residuo excede el límite especificado, continuar la ignición hasta obtener el peso constante. Realizar la ignición en una cubierta bien ventilada, pero protegida de las corrientes de aire, y a una temperatura tan baja como sea posible para efectuar la combustión completa del carbón. Una mufla es útil, si se desea, y su uso es recompensado para la ignición final (5,6).

#### METALES PESADOS:

No mas de 0.005 por ciento.

Solución estándar: En un tubo de comparación de color de 50 mililitros pipetear 2 mililitros de solución estándar de plomo (20 microgramos de plomo), y diluir con agua a 25 mililitros. Ajustar a un pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1 normal o con hidróxido de amonio 6 normal, usar papel pH, diluir con agua a 40 mililitros y mezclar.

Solución de la muestra: Usar una cantidad en gramos de la muestra la cual se calcula por la fórmula  $2.0/(1000L)$ , en donde L es el límite de metales pesados en porcentaje. Transferir la cantidad pesada de la sustancia a un recipiente adecuado (a un crisol) añadir suficiente ácido sulfúrico para humedecer la sustancia, y cuidadosamente incinerarla a baja temperatura (5,6).

(El recipiente debe estar ligeramente cubierto con una tapadera adecuada durante la incineración). Añadir a la masa carbonizada 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico, y calentar cuidadosamente hasta que no se produzca mas humos. Incinerar preferiblemente en una mufla a 500-600 grados centígrados, hasta que el carbón este completamente destruído, enfriar, añadir 4 mililitros de ácido clorhídrico 6 normal, cubrirlo, y colocarlo en un baño de vapor hasta sequedad y digerir durante 15 minutos destapar y lentamente evaporar hasta que este seco. Humedecer el residuo con una gota de ácido clorhídrico, añadir 10 mililitros de agua caliente y digerir por dos minutos. Anadir hidróxido de amonio 6 normal gota a gota hasta ajustar un pH alcalino, diluir con agua a 25 mililitros y ajustar a un pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1 normal, utilizar papel pH (corto rango) como indicador externo. Filtrar si es necesario, lavar el recipiente y el filtro con 10 mililitros de agua, combinar el filtrado y los lavados en un tubo de Nessler de 50 mililitros, diluir con agua a 40 mililitros y mezclar (5,6).

Procedimiento: A cada uno de los tubos, añadir respectivamente, 10 mililitros de solución de referencia de sulfuro de hidrógeno recién preparada, mezclar, y dejar reposar durante 5 minutos y realizar la comparación observar los tubos de arriba hacia abajo sobre una superficie blanca.

El color de la solución de la muestra no debe ser mas oscuro que el color de la solución de referencia (5,6).

#### PUREZA CROMATOGRAFICA:

Disolver 100 miligramos de metronidazol en 10 mililitros de acetona. De la misma forma preparar una solución estándar de referencia con una concentración de 3 miligramos/mililitro. Diluir una alícuota de esta solución estándar cuantitativamente con acetona para obtener una concentración de 30 gramos/mililitro. En una lámina para cromatografía en capa fina, cubierta con 0.25 milímetros de sílica gel, colocar en forma de puntos separados, porciones de 20 nanolitros de la solución de la muestra, el estándar y la solución diluída del estándar (5,6).

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

Dejar que se sequen las manchas, y desarrollar el cromatograma en un sistema de solvente de cloroformo-alcohol deshidratado-dietilamina-agua (80:10:10:1) hasta que el frente del solvente haya recorrido tres cuartas partes de la longitud de la lámina. Remover la placa del medio, marcar el frente del solvente y evaporar el solvente.

Rociar la placa con tricloruro de titáneo (solución al 20%), calentar a 110 grados centígrados, hasta que un color azul grisáceo comience a desaparecer; enfriar la lámina. Rociar la lámina con solución fast blue salt B (1:100) (PRECAUCIÓN: Rociar esta última solución con ventilación adecuada, evitar inhalar los vapores, y evitar el contacto con la piel), dejar en reposo 3 minutos y rociar con una mezcla de alcohol-agua-hidróxido de amonio (50:30:20), el valor del estándar de referencia de la mancha principal obtenida de la solución de la muestra corresponde a la obtenida en la solución estándar, y ninguna otra mancha, que no sea la principal, obtenida de la solución de la muestra debe ser mas intensa que la mancha obtenida de la solución estándar diluida (5,6).

#### VALORACIÓN:

Disolver 100 miligramos de metronidazol, pesados con exactitud, en 20 mililitros de anhídrido acético, calentar ligeramente para efectuar la solución. Enfriar y añadir 1 gota de solución test de verde de malaquita, titular con una solución valorante de ácido perclórico 0.1 normal, utilizar una bureta de 10 ml hasta alcanzar un punto final amarillo verdoso. Realizar una determinación en un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de ácido perclórico 0.1 normal es equivalente a 17.12 miligramos de metronidazol (5,6).



## TABLETAS O COMPRIMIDOS

Son formas farmacéuticas sólidas, de dosificación, que contienen drogas junto con diluyentes apropiados o sin ellos y que se preparan mediante compresión o moldeado. Se usan desde fines del siglo XIX y su popularidad persiste. Las tabletas son una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrecen al fabricante (sencillez y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, transportar y expedir) y al paciente (exactitud de la dosis, compactación, facilidad para llevar en el bolsillo, sabor suave y administración fácil), (7).

Existe variedad de formas de tabletas, entre estas puede mencionarse discoidales, redondas, ovales, oblongas, cilíndricas o triangulares. Pueden diferir en tamaño y peso según la cantidad de droga que contiene y el método de administración. Se dividen en dos clases según se les prepare mediante compresión o moldeado (1).

## CARACTERÍSTICAS:

Las tabletas comprimidas pueden caracterizarse con una cantidad de especificaciones como diámetro, forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración y características de disolución (8).

Se indican a continuación las características de una tableta o comprimido:

### DUREZA:

La dureza de un material es la capacidad de resistir la penetración por otro. Dependiendo de su valor el comprimido podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte. Se puede medir por varios aparatos entre ellos están Stokes, Strong-Cobb, M-stokes, Erweka. hel,. Una regla común dice que una tableta tiene una dureza apropiada si es lo suficiente firme como para romperse con un chasquido seco al quebrarla entre los dedos segundo y tercero sobre el pulgar como punto de apoyo, pero no se rompe si se pone al piso (1,7,9).

### ESPESOR:

Se controla en cada lote de producción. Este puede modificarse sin alterar el peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como en la velocidad de compresión (5,7).

El espesor de las tabletas se determina con un calibre o medidor de espesor que indica el espesor en milímetros. Puede tolerarse un 5 por ciento en mas o en menos, según el tamaño de la tableta (5,7).

#### PESO DE LA TABLETA:

Este es determinado por el lleno volumétrico de la cavidad de la matriz al comprimir. Al calibrar la maquina tableteadora se ajusta el llenado para obtener tabletas del peso que se desea. El peso de la tableta es la cantidad de granulación que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico.

Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso medio. La variación respecto del valor medio en el peso de no mas de dos de las tabletas no debe discrepar en un porcentaje mayor que el que consigna a continuación y ninguna tableta debe diferir en mas del doble de ese porcentaje (5,7,8).

PESO MEDIO	DIFERENCIA PORCENTUAL
130 miligramos o menos	10
130-324 miligramos	7.5
Mas de 324 miligramos	5



#### UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:

Para verificar de que cada tableta contiene la cantidad de droga especificada y con escasa variación entre las tabletas de un lote específico (5,7,9).

#### DESINTEGRACIÓN:

Para que una droga se absorba, esta debe estar en solución y la prueba de la desintegración solo mide el tiempo requerido, en un jugo simulado dado de condiciones para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas. La prueba de la desintegración se usa para controlar tabletas que se han de administrar por vía oral, salvo cuando se debe masticar antes de deglutirlas o cuando están destinadas a liberar la droga en un período dado.

El aparato consiste en un bastidor que contiene seis tubos de plástico abiertos arriba y en el fondo; el fondo de los tubos esta ocluido por un tamiz malla. El bastidor se sumerge en un bano de un líquido apropiado y se mantiene a 37 grados centígrados, con preferencia en un vaso de precipitación de un litro. El bastidor sube y baja en el líquido con un ritmo específico (5,8,9).

El volumen del líquido es tal, que en la carrera ascendente la malla de alambre queda por lo menos 2.5 centímetros debajo de la superficie del líquido y descienden hasta no menos de 2.5 centímetros del fondo en la carrera descendente.

Las tabletas se colocan en cada uno de los seis cilindros junto con un disco de plástico sobre la tableta, a menos que la monografía indique otro modo.

El punto final de la prueba ocurre cuando todo residuo remanente es una masa blanda sin un centro blando palpable. Los discos de plástico contribuyen a la tarea de hacer pasar por el tamiz toda la masa blanda que se forma.

Para las tabletas comprimidas no revestidas, el líquido de prueba suele ser agua a una temperatura de 37 grados centígrados, pero en algunos casos las monografías especifican que se debe usar líquido gástrico simulado (5,8,9).

#### PRUEBA DE DISOLUCIÓN:

Para ciertas tabletas, las monografías dispone el cumplimiento de límites de disolución y no de desintegración. Como la absorción y la biodisponibilidad fisiológica de la droga dependen de que la sustancia este disuelta, las características de disolución apropiadas son una propiedad importante de una tableta satisfactoria.

Lo mismo que la prueba de desintegración, la prueba de la disolución sirve para medir el tiempo que un porcentaje de la droga de una tableta tarda en entrar en solución. Se hace con miras a evaluar la disponibilidad fisiológica de la sustancia. Esta prueba de disolución ofrece un medio de control para tener la seguridad de que determinada formulación de tabletas o comprimidos es la misma en cuanto a la disolución, que la de la tanda de comprimidos que había resultado ser eficaz al principio (1,5,7).