

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

**VALIDACION DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO PARA  
CUANTIFICACION DE METRONIDAZOL, MEBENDAZOL, ALBENDAZOL Y**

**TINIDAZOL**

**(Tableta y Suspensión)**

**INFORME FINAL DE TESIS**

**Presentado por:**

**Ana Carolina Valenzuela Mejía**

**Para Optar al Título de:**

**Licenciada en Química Farmacéutica**

**Guatemala, julio de 1999**

**JUNTA DIRECTIVA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**DECANA**

**LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA**

**SECRETARIO**

**LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA**

**VOCAL I**

**DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO**

**VOCAL II**

**DR. RUBEN DARIEL VELASQUEZ MIRANDA**

**VOCAL III**

**LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE**

**VOCAL IV**

**BR. DAVID ESTUARDO DELGADO GONZALEZ**

**VOCAL V**

**BR. ESTUARDO SOLORZANO LEMUS**

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar agradezco a DIOS y a la Virgen María por haber guiado mis pasos hasta lograr alcanzar este objetivo en mi vida.

A mis padres, hermanos y amigos, que me ha apoyado siempre, y me han brindado palabras de aliento para seguir adelante y poder llevar a feliz término este proyecto.

De manera sincera al Laboratorio LASER y a todo su personal por su apoyo y colaboración para la realización de mi proyecto de tesis.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de tesis a mis Padres, como una muestra de amor y agradecimiento por todo el apoyo que he recibido siempre de ellos, por los buenos consejos que en su momento me han dado, por la oportunidad que he tenido de poder desarrollarme como una profesional y principalmente por todo ese amor que durante toda mi vida me han brindado.

**INDICE GENERAL**

	Pag.
1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
3. Antecedentes.....	7
4. Justificación.....	9
5. Objetivos.....	10
6. Hipótesis.....	11
7. Materiales y Métodos.....	12
7.1 Procedimientos de Cuantificación.....	14
7.2 Diseño de Investigación.....	24
8. Resultados – Gráficas.....	29
9. Discusión de Resultados.....	39
10. Conclusiones.....	42
11. Recomendaciones.....	43
12. Referencias.....	44
13. Anexos.....	46

## 1. RESUMEN

Debido a la alta incidencia de infecciones parasitarias en Guatemala, los medicamentos más utilizados en el tratamiento de las infecciones intestinales resultantes, son: Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol. Esto enfatiza la importancia de que la calidad de los mismos debe ir respaldada por medio de la cuantificación rutinaria de los principios activos, sobre todo porque los mismos van dirigidos a personas enfermas, con deficiencias orgánicas previas en la mayoría de los casos.

Pero también cabe señalar, que no todos los laboratorios nacionales que se dedican a la elaboración de dichos medicamentos cuentan con el sofisticado equipo de análisis que se requiere, según farmacopeas, para la cuantificación de los medicamentos mencionados anteriormente. Es entonces factible, proponer en este trabajo de investigación, métodos espectrofotométricos alternativos, para la cuantificación de Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol, que permitan verificar la concentración que se indica para las diferentes formas farmacéuticas, garantizando la reproducibilidad y confiabilidad, conjuntamente con la reducción de los costos .

Finalmente, se concluye en que el método propuesto es confiable y aplicable para la cuantificación. Enfatizando con ello, la importancia de su utilización, ya que representa una considerable reducción de tiempo y de costos. Y gracias a su validación se reafirma su efectividad, reproducibilidad, confiabilidad, repetibilidad, economía y exactitud para el proceso de elección.

## 2. INTRODUCCIÓN

En Guatemala es conocido el problema de las infecciones parasitarias; en virtud que aproximadamente la mitad de la población las padece, según estudios realizados recientemente por INCAP (1). De igual manera, se detectan casos de infecciones intestinales muy frecuentemente. Siendo los medicamentos más utilizados en el tratamiento de dichas infecciones los siguientes: Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol. Por lo que es importante que se realice una cuantificación rutinaria de los principios activos mencionados anteriormente, a las diferentes formas farmacéuticas existentes.

Actualmente en nuestro país, por razones económicas no todas las industrias farmacéuticas (dedicadas a la elaboración de medicamentos) cuentan con el equipo necesario que algunas técnicas modernas exigen para el análisis de los productos terminados.

Es por ello que los laboratorios nacionales, extranjeros y gubernamentales tienen que disponer de métodos de análisis alternativos, rápidos, seguros, confiables y económicos .

Como una posible solución, el presente trabajo de investigación propone métodos espectrofotométricos alternativos, indicados para cuantificar Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol, en tableta oral y en suspensión. Por lo que es necesario validar dichos métodos para asegurar la reproducibilidad y confiabilidad, conjuntamente con la reducción de costos.

La validación puede entenderse como los procedimientos que demuestran que el método mide el analito<sup>a</sup> en la matriz<sup>b</sup> de interés, con una precisión específica y uniforme en el rango de concentraciones en que se usará, describiendo al mismo tiempo las cualidades del método. La matriz es el conjunto de componentes específicos que constituyen la muestra. Ejemplo alimentos, orina, plasma, mezclas químicas artificiales y, en este caso, medicamentos. Un método debe ser validado para cada matriz en que se quiere utilizar, aunque el analito a medir sea el mismo.

En Guatemala, se toma como base para la metodología y especificaciones, a la Farmacopea de los Estados Unidos de América; con la respectiva aclaración de que dicha referencia bibliográfica solamente proporciona información acerca de las monografías del Metronidazol y Mebendazol, y que para el Tinidazol y Albendazol no se encontró información allí. Sin embargo, al consultar la Farmacopea Japonesa puede hallarse la monografía del Tinidazol, pero tampoco aparece la monografía del Albendazol (2). Esto denota que existen pocos estudios realizados acerca de los métodos de análisis para dichos compuestos, y si se toman los encontrados en las farmacopeas investigadas, se observa que en algunas ocasiones no se cuenta con el equipo indicado, siendo por ello necesario validar los métodos modificados.

---

<sup>a</sup> Analito es el principio activo a analizar, sin contener los excipientes en la muestra.

<sup>b</sup> Matriz es el principio activo junto con los excipientes contenidos en la muestra de análisis.

### 3. ANTECEDENTES

En relación a los parasiticidas, existen diversos estudios realizados con base a sus indicaciones terapéuticas, pero sobre aspectos de la cuantificación no se conoce mucho.

En nuestro medio aún no se han realizado estudios factibles y concluyentes acerca del tema. Sin embargo, se han realizado cuantificaciones por otros métodos en países extranjeros y se han reportado mediante documentos (Farmacopeas, artículos científicos, etc.) la siguiente información:

- Método USP XXIII, el cual presenta el método de análisis con HPLC (3).
- Chemical Abstracts hace mención en varios artículos acerca del Metronidazol y Mebendazol: por ej. Kajfez, Franjo y col. 1979, describe la preparación de los derivados 5-Nitroimidazoles, presentando las reacciones químicas y el tratamiento a seguir para la obtención de la sal de estos derivados. Y además, se menciona la creación de un derivado de Metronidazol, más efectivo que éste, comparándose in vitro. En tricomoniasis el compuesto derivado fue bien tolerado por animales de laboratorio. En humanos la ingestión de medicamentos por vía oral fue rápidamente absorbida y el tiempo de vida media en el plasma fue aproximadamente de 4 horas (4) y (5).
- Biagi G.L. 1,982 , explica la farmacología y toxicología de los 5-Nitroimidazoles (6).

- Breccia A. 1,982, describe las propiedades químicas y mecanismos de acción de los Nitroimidazoles que influyen en su farmacología (7).
- India, Rana N. G., Dave Rita V., Petel M.R. analizan tabletas y suspensiones de Metronidazol mediante la adición de  $\text{NH}_2 \text{OH} \cdot \text{HCl}$ , Diciclohexil carboidimida y Cloruro de hierro, diluyendo en Isopropanol, y Acido fórmico, para medir la absorción a una longitud de onda de 520 nm (4) y (5).
- Egipto, Wahbi Abdel 1978, detecta al Mebendazol en tableta por medio del espectrofotómetro, utilizando la solución de Acido perclórico como solvente. Para tableta conteniendo lactosa, almidón, estearato de magnesio y talco, se observa que no hay interferencia alguna. En espectros UV fueron detectadas cantidades de 0.0005% peso/vol. de Mebendazol en soluciones acuosas de Acido perclórico (4) y (5).
- El Index Merck señala la solubilidad y la longitud de onda del Metronidazol y Mebendazol (8).
- La Farmacopea Japonesa presenta únicamente la monografía del Metronidazol y Tinidazol, indicando absorbancia infrarroja para este último (2).

#### 4. JUSTIFICACION

Se considera conveniente la realización de este trabajo de investigación, debido al aporte que proporciona, en cuanto a métodos de análisis modificados, para el Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol, ya que como se ha visto, los métodos presentados para algunos (cromatografía líquida de alta presión y cromatografía de gases) resultan muchas veces costosos, especialmente para los laboratorios nacionales que se dedican a la fabricación de estos productos y que no cuentan con un equipo tan sofisticado.

Sin embargo, para llevar a cabo la adecuada cuantificación es necesario validar dichos métodos, asegurando así la efectividad, reproducibilidad, confiabilidad, repetibilidad, exactitud de los resultados. Siendo éste otro punto más que remarca su importancia.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 GENERAL

5.1.1 Validar métodos espectrofotométricos alternativos para cuantificación de Imidazoles.

### 5.2 ESPECIFICOS

5.2.1 Proporcionar métodos espectrofotométricos alternativos para Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol, en sus formas farmacéuticas: tableta oral y suspensión.

5.2.2 Aportar a los laboratorios nacionales, que se dedican a la fabricación de Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol en tableta oral y suspensión, métodos analíticos alternativos confiables, efectivos, reproducibles, repetitivos, exáctos y económicos, que garanticen y respalden una adecuada cuantificación.

## 6. HIPOTESIS

Los métodos espectrofotométricos propuestos para el análisis cuantitativo de Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol, proporcionan una alternativa exacta, confiable, reproducible, efectiva, repetitiva y económica para los laboratorios nacionales que fabrican los productos mencionados en tableta oral y en suspensión.

## **7. MATERIALES Y METODOS**

### **7.1 Universo de Trabajo**

Método de análisis para Metronidazol, Mebendazol, Albendazol y Tinidazol, en sus formas farmacéuticas: tableta oral y suspensión.

### **7.2 Medios**

#### **7.2.1 Recursos Humanos**

Licda. Lorena Cerna Vásquez (Asesora)

Br. Ana Carolina Valenzuela Mejía (Tesisista)

#### **7.2.2 Recursos Materiales**

##### **7.2.2.1 Equipo:**

Balanza analítica

Espectrofotómetro UV/VIS

Mortero y pistilo

Estufa

Cronómetro

Baño María

Termómetro

Agitador magnético

Pizeta

Espátula de metal

#### **7.2.2.2 Cristalería:**

Balones aforados de 10 mL

Balones aforados de 50 mL

Balones aforados de 100 mL

Beackers de 250 mL

Pipetas de 1 mL, 2 mL y 10 mL

Cubetas espectrofotométricas cuarzo de 1 cm de ancho

Varilla de vidrio

#### **7.2.2.3 Reactivos:**

Acido sulfúrico 0.1 N/ Metanol

Acido clorhídrico 0.1 N/ Isopropanol

Agua destilada

Metronidazol base (USP)

Metronidazol benzoilo

Mebendazol de pureza conocida

Albendazol de pureza conocida

Tinidazol de pureza conocida

### 7.3 Métodos (Procedimientos)

#### 7.3.1 Elaboración de los reactivos

HCl 0.1 en Isopropanol: Medir 8.3 mL de Acido clorhídrico concentrado en un balón de 1000 mL y diluir a 1000 mL con Isopropanol hasta la marca de aforo.

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 N en Metanol: Medir 2.8 mL de Acido sulfúrico concentrado a un balón de 1000 mL, disolver y aforar con Metanol a 1000 mL.

#### 7.3.2 Procedimientos de Cuantificación

##### **Metronidazol base**

(Tableta 250 mg, tableta 500 mg, suspensión 125 mg/5 mL. USP XXIII pp. 1,020; recomienda un contenido no menor de 90.0% y no mayor de 110.0%).

##### **Preparación de la Muestra:**

- Determinar la densidad si es suspensión o el peso promedio si son tabletas.
- Pesar el equivalente a 100 mg de Metronidazol base.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 50 mL de Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar 100 mL con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol (sol.ución # 1).

- Transferir 2 mL de la solución # 1 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol a 10 mL (solución # 2).
- Transferir 1 mL de la solución # 2 a un balón aforado de 10 mL, disolver y aforar a 10 mL con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol (solución # 3).
- La solución # 3 debe tener una concentración de 0.02 mg/mL de Metronidazol base.
- Elaborar soluciones a las siguientes concentraciones: 0.06, 0.04, 0.02, 0.01 y 0.005 mg/mL, aforando con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol, para tener 5 concentraciones en total.
- Leer a 270 nm utilizando de blanco Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol.

NOTA: Cada una de las concentraciones se trabajan por triplicado.

#### **Preparación del Estándar:**

- Pesar 100 mg de Metronidazol base.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 50 mL de Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 100 mL con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol (solución # 4).
- Transferir 2 mL de la solución # 4 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol (solución # 5).

- Transferir 1 mL de la solución # 5 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol (solución # 6).
- La solución # 6 debe tener una concentración de 0.02 mg/mL.
- Leer a 270 nm utilizando como blanco Acido sulfúrico 0.1 N en Metanol.

**Cálculos:**

$$\% \text{ contenido} = \text{AbsM} * [\text{St}]/\text{AbsSt}/[\text{M}] \text{ teórico} * 100 \text{ de Metronidazol.}$$

Donde:

AbsM = Absorbancia de la muestra

[St] = Concentración del estándar en mg/mL

AbsSt = Absorbancia del estándar

[M] teórico = Concentración de la muestra en mg/mL

## **Mebendazol**

(Tableta 100 mg, suspensión 100 mg/5 mL)

### **Preparación de la Muestra:**

- Determinar la densidad si es suspensión o el peso promedio si son tabletas.
- Pesar el equivalente a 100 mg de Mebendazol.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 25 mL de Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 100 mL con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 1).
- Transferir 1 mL de la solución # 1 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol a 10 mL (solución # 2).
- Transferir 1 mL de la solución # 2 a un balón aforado de 10 mL, disolver y aforar a 10 mL con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 3).
- La solución # 3 debe tener una concentración de 0.01 mg/mL de Mebendazol.
- Elaborar soluciones con las siguientes concentraciones: 0.04, 0.02, 0.01, 0.0075 y 0.005 mg/mL, aforando con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol, para tener 5 concentraciones en total.

- Leer a 310 nm utilizando como blanco Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.

NOTA: Cada una de las concentraciones se trabajan por triplicado.

#### **Preparación del Estándar:**

- Pesar 100 mg de Mebendazol.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 25 mL de Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 50 mL con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 4).
- Transferir 1 mL de la solución # 4 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 5).
- Transferir 1 mL de la solución # 5 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 6).
- La solución # 6 debe tener una concentración de 0.01 mg/mL.
- Leer a 310 nm utilizando como blanco Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.

#### **Cálculos:**

$$\% \text{ contenido} = \text{AbsM} * [\text{St}]/\text{AbsSt}/[\text{M}] \text{ teórico} * 100 \text{ de Mebendazol}$$

Donde:

AbsM	=	Absorbancia de la muestra
AbsSt	=	Absorbancia del estándar
[St]	=	Concentración del estándar en mg/mL.
[M] teórico	=	Concentración de la muestra en mg/mL.

### **Albendazol**

(Tableta 200 mg, suspensión 100 mg/5 mL)

#### **Preparación de la Muestra:**

- Determinar la densidad si es suspensión o el peso promedio si son tabletas.
- Pesarse el equivalente a 100 mg de Albendazol.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 50 mL de Ácido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 100 mL con Ácido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 1).
- Transferir 1 mL de la solución # 1 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Ácido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol a 10 mL (solución # 2).

- Transferir 1 mL de la solución # 2 a un balón aforado de 10 mL, disolver y aforar a 10 mL con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 3).
- La solución # 3 debe tener una concentración de 0.01 mg/mL de Albendazol.
- Elaborar soluciones a las siguientes concentraciones: 0.04, 0.02, 0.01, 0.0075 y 0.005 mg/mL, aforando con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol, para tener 5 concentraciones en total.
- Leer a 310 nm utilizando como blanco Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.

NOTA: Cada una de las concentraciones se trabajan por triplicado.

#### **Preparación del Estándar:**

- Pesar 100 mg de Albendazol.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 50 mL de Acido clorhídrico 0.1N en Isopropanol .
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 50 mL con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 4).
- Transferir 1 mL de la solución # 4 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 5).
- Transferir 1 mL de la solución # 5 a un balón aforado de 10 mL y aforar con Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol (solución # 6).

- La solución # 6 debe tener una concentración de 0.01 mg/mL.
- Leer a 310 nm utilizando como blanco Acido clorhídrico 0.1 N en Isopropanol.

**Cálculos:**

$$\% \text{ contenido} = \text{AbsM} * [\text{St}]/\text{AbsSt}/[\text{M}] \text{ teórico} * 100 \text{ de Albendazol}$$

Donde:

AbsM = Absorbancia de la muestra

[St] = Concentración del estándar en mg/mL.

AbsSt = Absorbancia del estándar

[M] teórico = Concentración de la muestra en mg/mL.

## Tinidazol

(Tableta 500 mg, suspensión 1.0 g/5 mL)

### Preparación de la Muestra:

- Determinar la densidad si es suspensión o el peso promedio si son tabletas.
- Pesarse el equivalente a 100 mg de Tinidazol.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 50 mL de agua destilada.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 100 mL con agua destilada (solución # 1).
- Transferir 1 mL de la solución # 1 a un balón aforado de 10 mL y aforar con agua destilada a 10 mL (solución # 2).
- Transferir 1 mL de la solución # 2 a un balón aforado de 10 mL, disolver y aforar a 10 mL con agua destilada (solución # 3).
- La solución # 3 debe tener una concentración de 0.01 mg/mL de Tinidazol.
- Elaborar soluciones a las siguientes concentraciones: 0.04, 0.02, 0.01, 0.0075 y 0.005 mg/mL, aforando con agua destilada, para tener 5 concentraciones en total.
- Leer a 310 nm utilizando como blanco agua destilada.

NOTA: Cada una de las concentraciones se trabajan por triplicado.

**Preparación del Estándar:**

- Pesar 100 mg de Tinidazol.
- Transferirlos a un balón aforado de 100 mL y agregar 50 mL de agua destilada.
- Disolver con agitación por 15 minutos y aforar a 50 mL con agua destilada (solución # 4).
- Transferir 1 mL de la solución # 4 a un balón aforado de 10 mL y aforar con agua destilada (solución # 5).
- Transferir 1 mL de la solución # 5 a un balón aforado de 10 mL y aforar con agua destilada (solución # 6).
- La solución # 6 debe tener una concentración de 0.01 mg/mL.
- Leer a 310 nm utilizando como blanco agua destilada.

**Cálculos:**

$$\% \text{ contenido} = \text{AbsM} * [\text{St}]/\text{AbsSt}/[\text{M}] \text{ teórico} * 100 \text{ de Tinidazol}$$

Donde:

AbsM = Absorbancia de la muestra

[St] = Concentración del estándar en mg/mL

AbsSt = Absorbancia de estándar

[M] teórico = Concentración de la muestra en mg/mL

## 7.4 Diseño de la Investigación: Análisis de los Datos

### Validación de Métodos para Cuantificación

#### 1. ESPECIFICIDAD:

Análisis para determinar que no existan interferentes en la matriz.

Diseño pareado.

Tratamientos:	A	Matriz sin analito
	B	Matriz con analito
Concentraciones de analito:	1.	Y mg/dL
	2.	Y mg/dL
	3.	Y mg/dL
	4.	Y mg/dL
	5.	Y mg/dL

Repeticiones: 3 veces cada concentración (grupo B), 15 veces el grupo B.

El análisis químico debe hacerse por pares (A y B).

Análisis estadístico: t de Student pareada.

\* Si se conocen posibles interferentes es recomendable realizar un tercer grupo conteniéndolos en 5 diferentes concentraciones (3 veces cada una), agregadas a las concentraciones del analito y analizar los resultados de igual forma, primero contra el grupo A y luego contra el grupo B. Seguidamente hacer un análisis de correlación lineal (producto sin interferentes en el eje X y producto con interferentes en el eje Y).

## 2. LINEALIDAD:

Determina el rango lineal de la respuesta analítica. Con los mismos datos del grupo B, realizar un análisis de regresión lineal (concentración conocida en el eje de X y respuesta analítica en el eje Y). Evaluar la ecuación de regresión por medio de análisis de varianza, t de Student para el coeficiente de correlación "r". Siendo por lo tanto "R<sup>2</sup>" el Coeficiente de Determinación.

## 3. SENSIBILIDAD:

Determinación del rango dentro del cual el analito puede ser determinado y relación entre concentración teórica y la reportada por el método analítico.

Con los mismos datos del grupo B, realizar la prueba de t de Student para la hipótesis  $H_0: b = 1$

Si no son buenos resultados, se eliminan extremos y se repite procedimiento, para dar el rango lineal y de sensibilidad.

## 4. PRECISION:

Grado de concordancia entre las valoraciones al hacerlas repetidas veces.

### 4.1 REPETIBILIDAD:

Utilizar un estándar de concentración conocida dentro del rango analítico (mg/dL) y medir la concentración del analito por lo menos 10 veces, realizando

las mediciones bajo las mismas condiciones. Calcular el promedio y desviación estándar, con estos datos la repetibilidad puede establecerse por medio del coeficiente de variación, el cual no deberá ser mayor a un porcentaje pre-establecido, según se indica:

Métodos cromatográficos	2%
Métodos químicos y espectrofotométricos	3%
Métodos microbiológicos	5%

- \* El valor máximo del coeficiente de variación puede establecerse a priori por el investigador.

#### 4.2 REPRODUCIBILIDAD:

Diseño experimental: Diseño cuadrado latino

Factores a analizar: 1) 5 conc. diferentes del analito  
 2) 5 técnicos o analistas diferentes  
 3) 5 condiciones dif. de instrumental

(puede reducirse el número de repeticiones utilizando 3 de cada uno de los factores).

Análisis estadístico: Análisis de varianza

La reproducibilidad se interpreta como la no diferencia entre los resultados obtenidos entre los factores 2 y 3.

### 4.3 PERFIL DE PRECISION

Con los datos obtenidos del grupo B del inciso 1, calcular los coeficientes de variación para cada concentración y realizar una gráfica (perfil de precisión). En el eje X se colocan las concentraciones conocidas del analito y en el eje Y los coeficientes de variación.

Se interpreta de acuerdo al valor límite pre-establecido del coeficiente de variación. De igual forma, se puede establecer el perfil de precisión con los datos del inciso 4.2.

### 5. EXACTITUD:

Grado de acuerdo entre la concentración real y la reportada por el método analítico.

Con los mismos datos del grupo B del inciso 1, determinar el porcentaje de recuperación del analito (% r):

$$\% r = \frac{\text{Conc. encontrada} \times 100}{\text{Conc. conocida}}$$

Con estos valores calcular su promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

Prueba de hipótesis  $H_0: y = 100\%$  (t de Student)

Luego analizar la ecuación de la recta en función de la siguiente hipótesis

$$H_0: a = 0$$

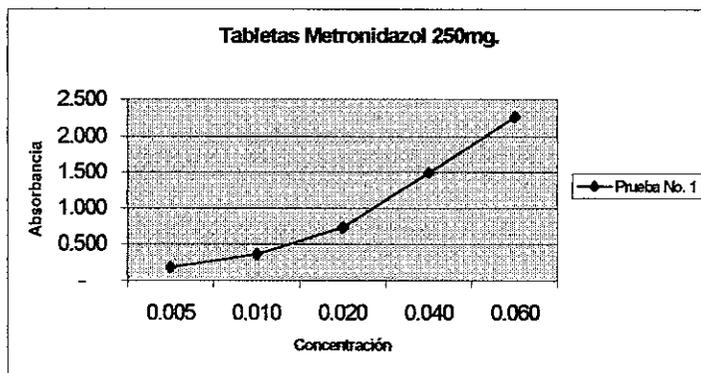
$$H_0: b = 1$$

El análisis estadístico se realiza por medio de la prueba de t de Student e indica si existe algún sesgo o lectura de fondo que afecte la exactitud (9).

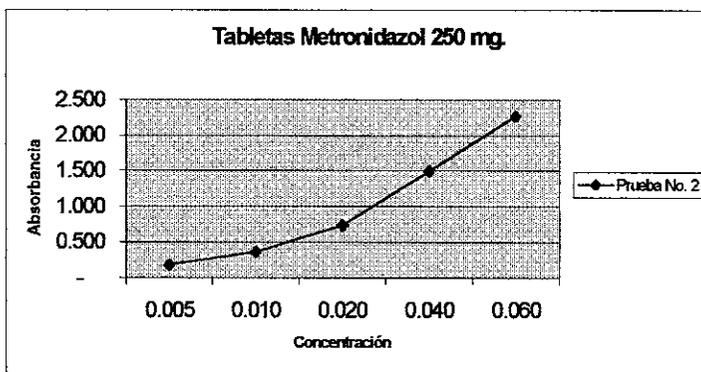
### 8. RESULTADOS

Tabla No. 1

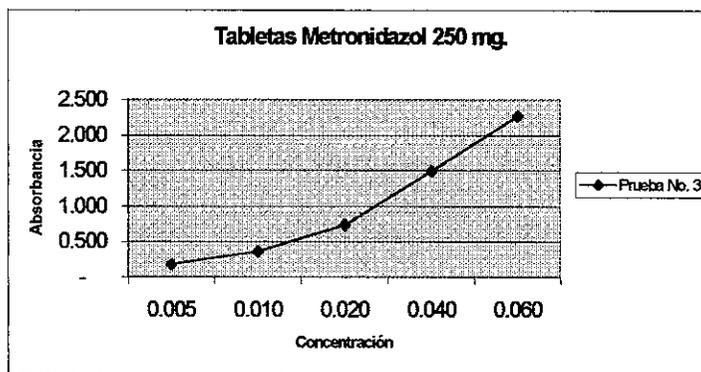
TABLETAS DE METRONIDAZOL DE 250mg									
□ (mg/ml)	□#1 (mg/ml)	□#2 (mg/ml)	□#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.005	0.005	0.005	0.005	0.185	0.182	0.183	100.68%	99.05%	99.59%
0.010	0.010	0.010	0.010	0.364	0.364	0.366	99.05%	99.05%	99.59%
0.020	0.020	0.020	0.020	0.737	0.738	0.739	100.27%	100.41%	100.54%
0.040	0.040	0.040	0.040	1.495	1.497	1.498	101.70%	101.84%	101.90%
0.060	0.060	0.060	0.060	2.270	2.273	2.275	102.95%	103.08%	103.17%
patron	0.02			0.735					



Gráfica No. 1



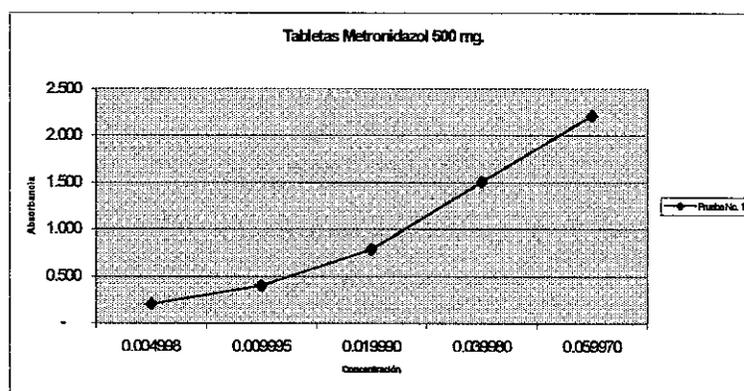
Gráfica No. 2



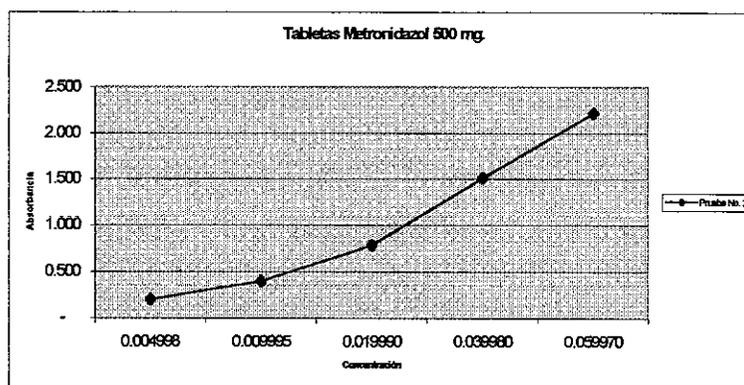
Gráfica No. 3

Tabla No. 2

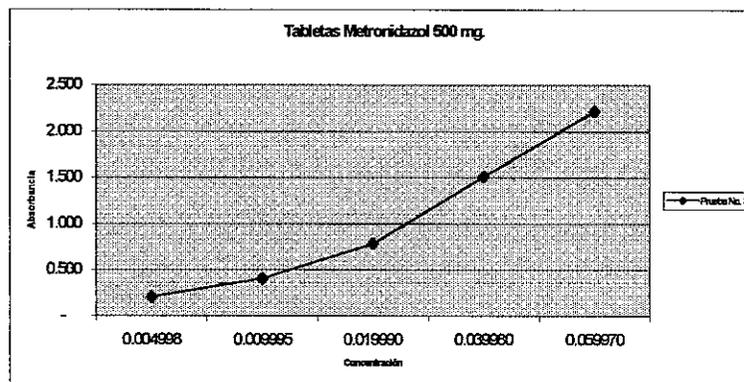
TABLETAS DE METRONIDAZOL DE 500 mg									
C (mg/ml)	l1 (mg/ml)	l2 (mg/ml)	l3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.005	0.004998	0.004998	0.004998	0.201	0.202	0.203	102.73%	103.24%	103.76%
0.010	0.009995	0.009995	0.009995	0.401	0.402	0.404	102.48%	102.73%	103.24%
0.020	0.019990	0.019990	0.019990	0.783	0.784	0.786	100.05%	100.18%	100.43%
0.040	0.039980	0.039980	0.039980	1.511	1.513	1.512	96.54%	96.66%	96.60%
0.060	0.059970	0.059970	0.059970	2.213	2.215	2.215	94.26%	94.34%	94.34%
patron	0.02			0.783					



Gráfica No. 4



Gráfica No. 5

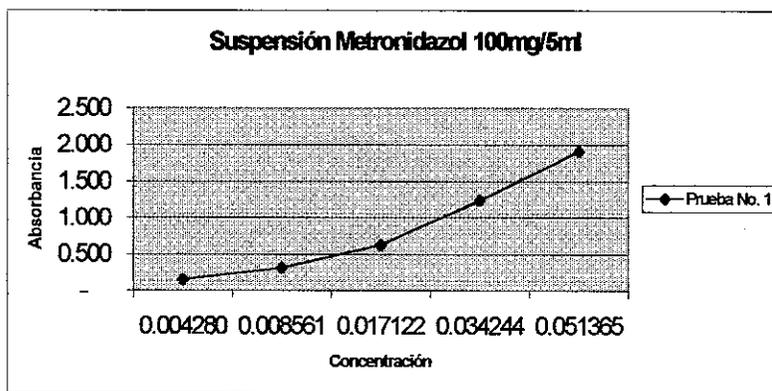


Gráfica No. 6

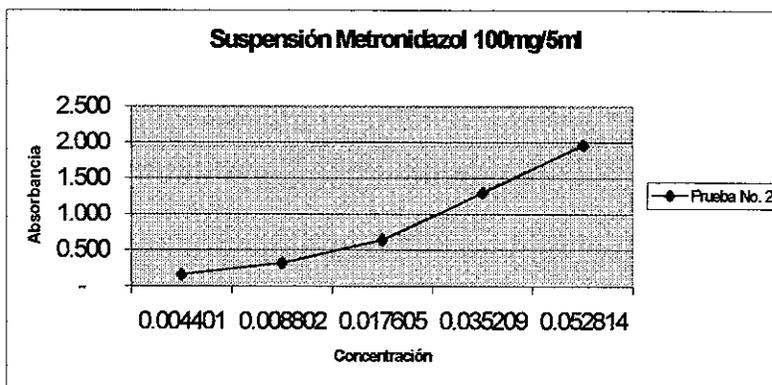
Tabla No. 3

SUSPENSION DE METRONIDAZOL DE 100mg/5ml cont. 120ml

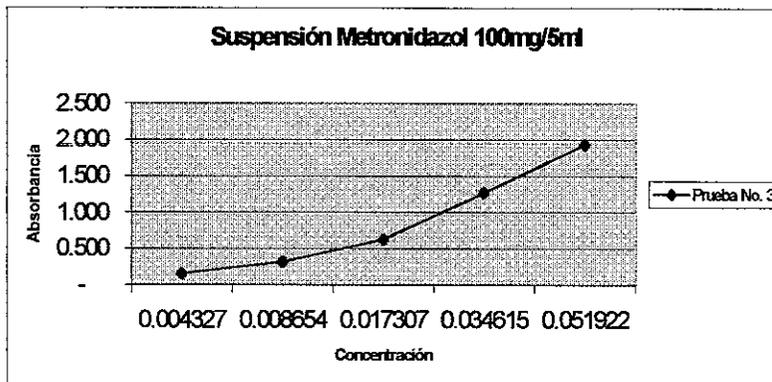
[i] (mg/ml)	[#1 (mg/ml)	[#2 (mg/ml)	[#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.005	0.004280	0.004401	0.004327	0.155	0.159	0.156	100.87%	100.63%	100.43%
0.010	0.008561	0.008802	0.008654	0.309	0.318	0.313	100.54%	100.63%	100.75%
0.020	0.017122	0.017605	0.017307	0.620	0.638	0.627	100.87%	100.95%	100.91%
0.040	0.034244	0.035209	0.034615	1.246	1.297	1.275	101.36%	102.61%	102.60%
0.060	0.051365	0.052814	0.051922	1.910	1.964	1.930	103.58%	103.59%	103.54%
patron	0.02			0.718					



Gráfica No. 7



Gráfica No. 8

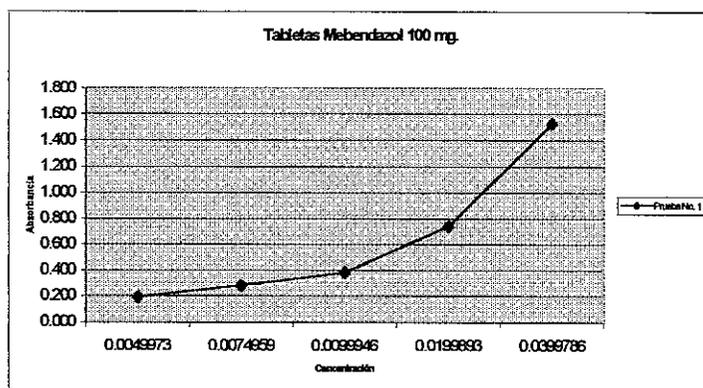


Gráfica No. 9

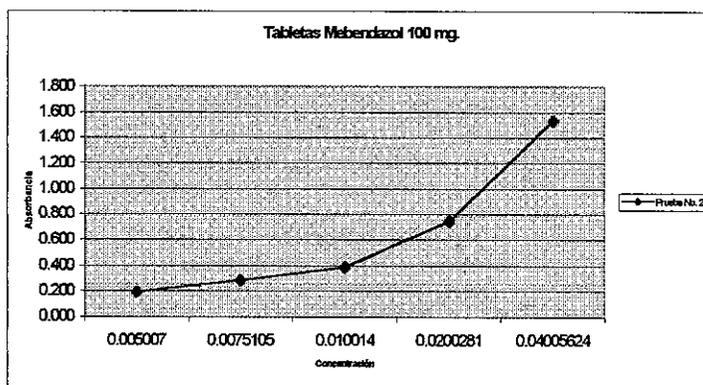
Tabla No. 4

TABLETAS DE MEBENDAZOL 100mg.

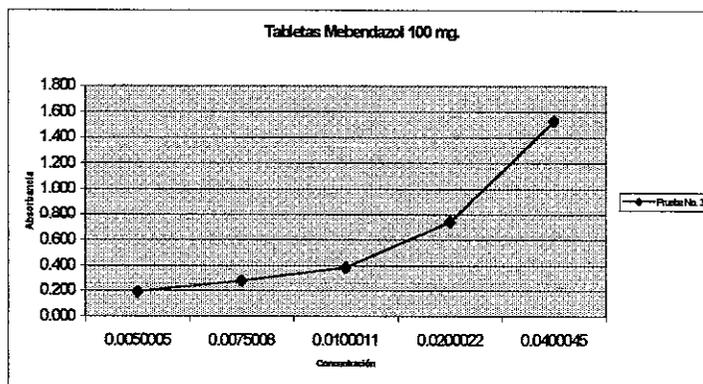
[1] (mg/ml)	[#1] (mg/ml)	[#2] (mg/ml)	[#3] (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.0050	0.004997	0.005007	0.005001	0.190	0.195	0.193	99.01%	101.42%	100.51%
0.0075	0.007496	0.007511	0.007501	0.280	0.285	0.283	97.28%	98.82%	98.25%
0.0100	0.009995	0.010014	0.010001	0.384	0.389	0.387	100.05%	101.16%	100.77%
0.0200	0.019989	0.020028	0.020002	0.741	0.745	0.743	96.54%	96.87%	96.73%
0.0400	0.039979	0.040056	0.040005	1.526	1.533	1.531	99.40%	99.66%	99.66%
patron	0.01			0.384					



Gráfica No. 10



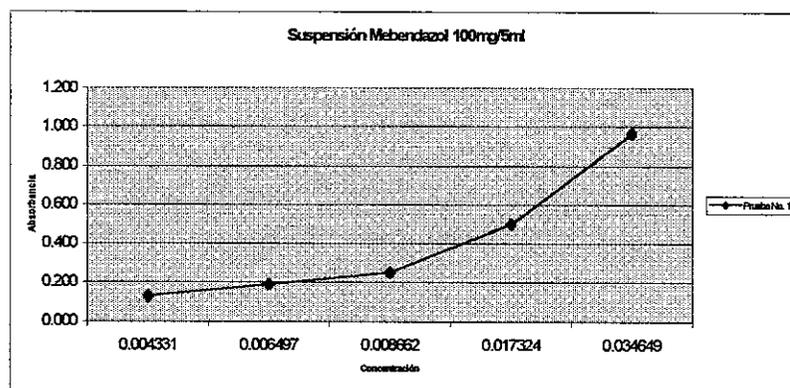
Gráfica No. 11



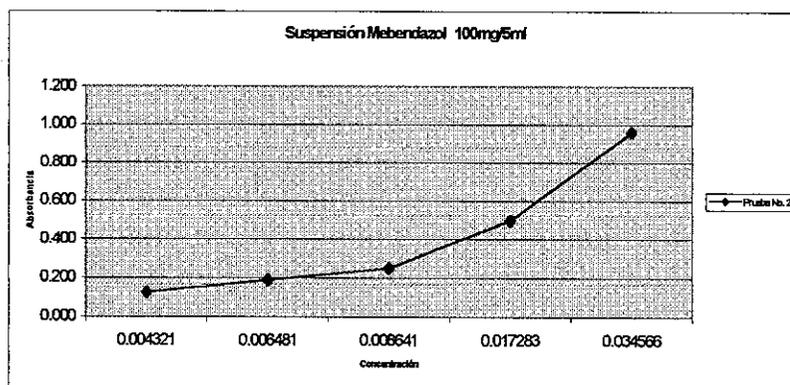
Gráfica No. 12

Tabla No. 5

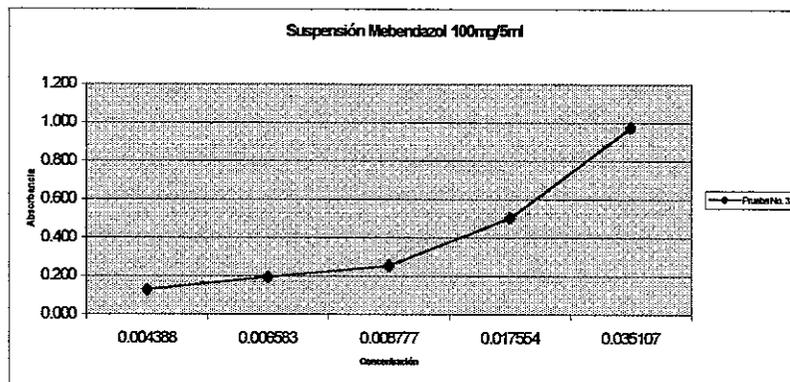
SUSPENSION DE MEBENDAZOL DE 100mg/5ml									
[ ] (mg/ml)	[#1 (mg/ml)	[#2 (mg/ml)	[#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.0050	0.004331	0.004321	0.004388	0.129	0.127	0.130	103.06%	101.71%	102.50%
0.0075	0.006497	0.006481	0.006583	0.190	0.191	0.194	101.20%	101.97%	101.98%
0.0100	0.008662	0.008641	0.008777	0.251	0.250	0.255	100.26%	100.11%	100.53%
0.0200	0.017324	0.017283	0.017554	0.500	0.498	0.504	99.87%	99.70%	99.35%
0.0400	0.034649	0.034566	0.035107	0.967	0.962	0.976	96.57%	96.30%	96.20%
patron	0.01			0.289					



Gráfica No. 13



Gráfica No. 14

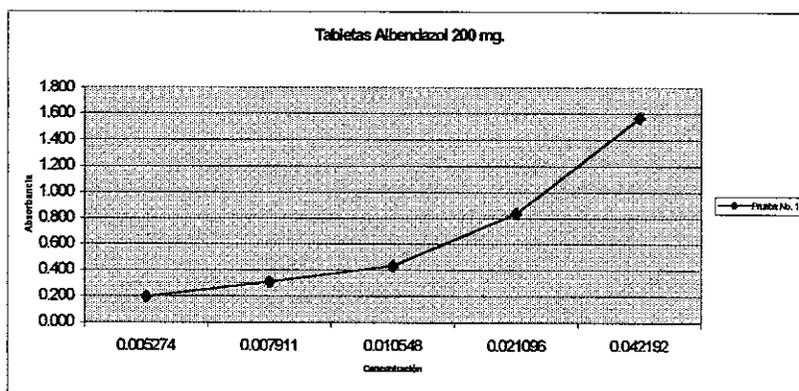


Gráfica No. 15

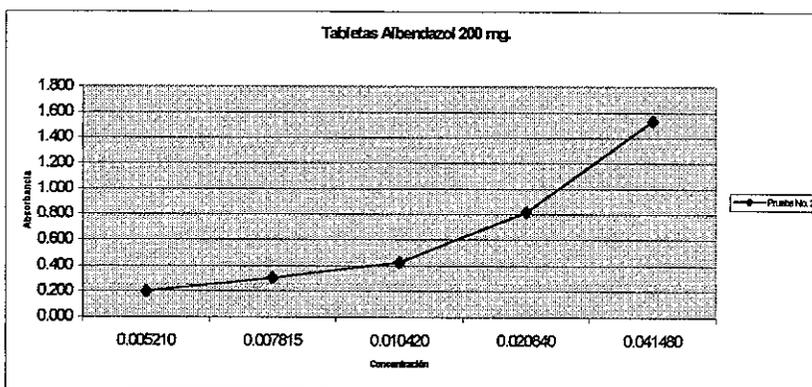
Tabla No. 6

TABLETA DE ALBENDAZOL DE 200mg

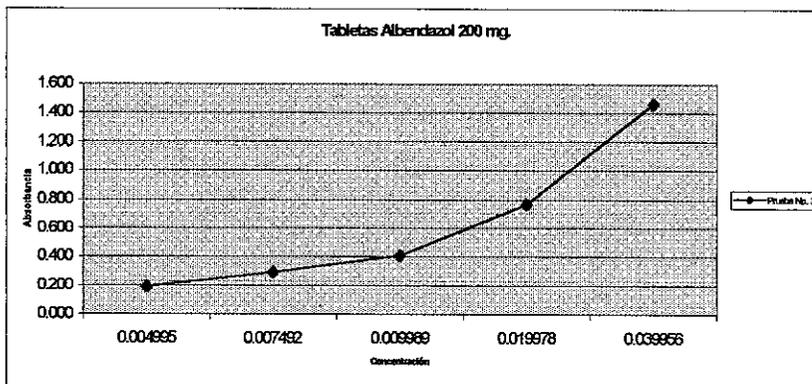
[I] (mg/ml)	[#1 (mg/ml)	[#2 (mg/ml)	[#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.0050	0.005274	0.005210	0.004995	0.198	0.197	0.189	91.79%	92.45%	92.52%
0.0075	0.007911	0.007815	0.007492	0.312	0.308	0.295	96.43%	96.36%	96.27%
0.0100	0.010548	0.010420	0.009989	0.433	0.427	0.409	100.37%	100.19%	100.11%
0.0200	0.021096	0.020840	0.019978	0.834	0.820	0.766	96.66%	96.20%	93.75%
0.0400	0.042192	0.041480	0.039956	1.569	1.533	1.461	90.92%	90.36%	89.40%
patron	0.01			0.409					



Gráfica No. 16



Gráfica No. 17

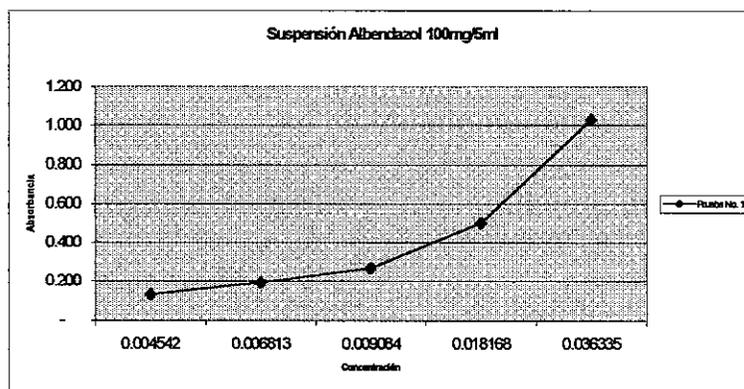


Gráfica No. 18

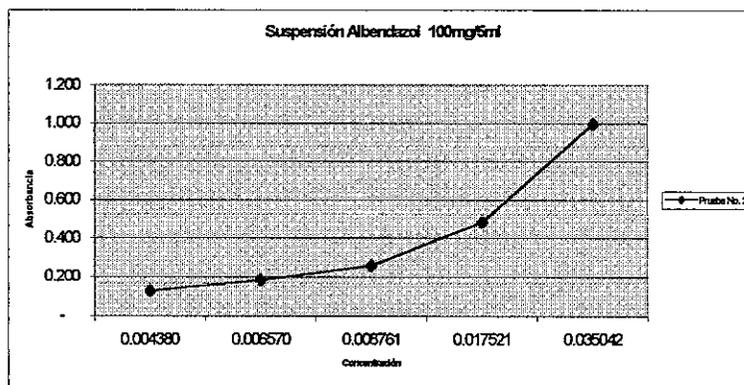
Tabla No. 7

SUSPENSION DE ALBENDAZOL DE 100mg/5ml cont.60 ml.

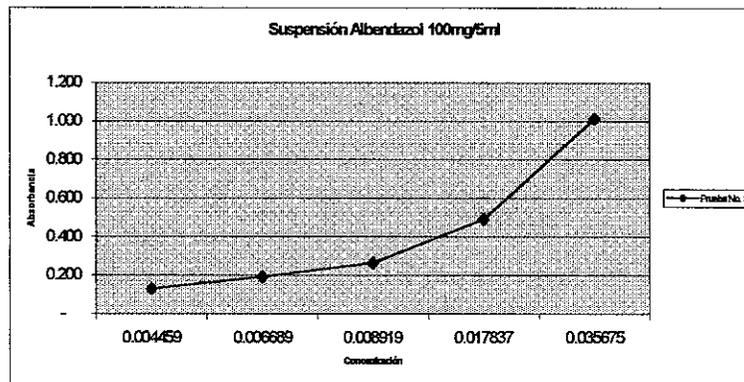
[1] (mg/ml)	[#1 (mg/ml)	[#2 (mg/ml)	[#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.0050	0.004542	0.004380	0.004459	0.133	0.129	0.131	99.26%	99.83%	99.58%
0.0075	0.006813	0.006570	0.006689	0.195	0.187	0.192	97.03%	96.48%	97.30%
0.0100	0.009084	0.008761	0.008919	0.268	0.260	0.264	100.01%	100.61%	100.34%
0.0200	0.018168	0.017521	0.017837	0.502	0.484	0.493	93.67%	93.64%	93.69%
0.0400	0.036335	0.035042	0.035675	1.033	0.996	1.014	96.37%	96.35%	96.35%
patron	0.01			0.295					



Gráfica No. 19



Gráfica No. 20

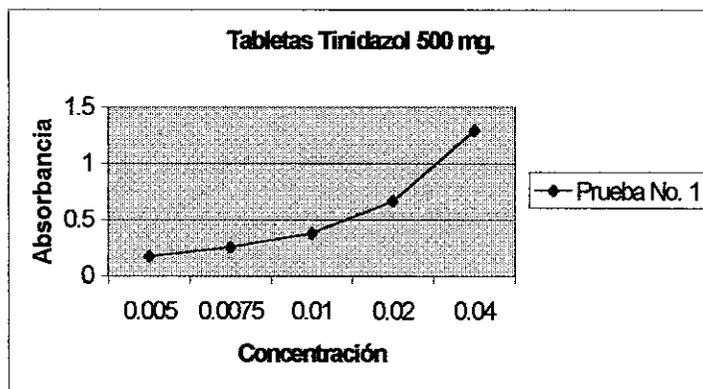


Gráfica No. 21

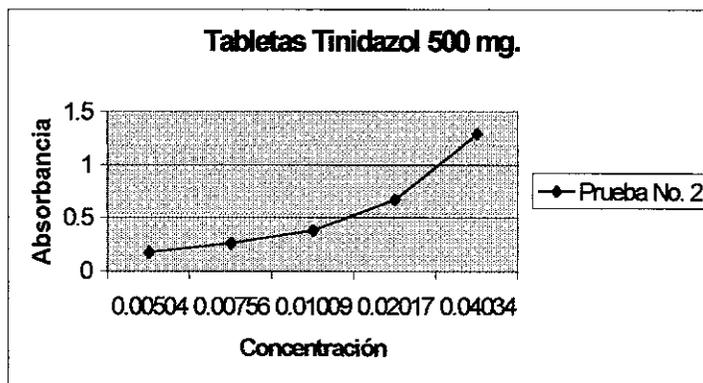
Tabla No. 8

TABLETAS DE TINIDAZOL DE 500 mg.

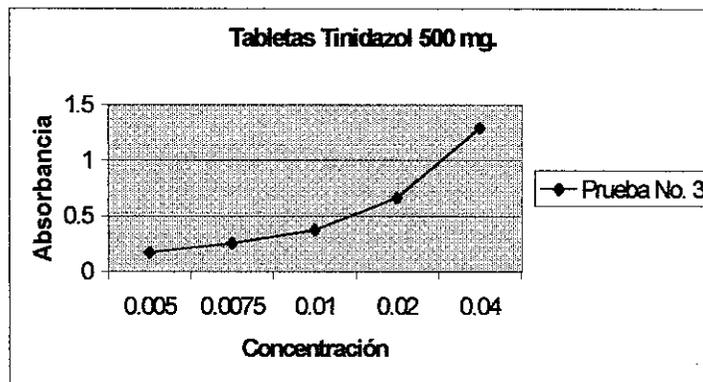
□ (mg/ml)	□#1 (mg/ml)	□#2 (mg/ml)	□#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.0050	0.004999	0.005043	0.004999	0.173	0.176	0.173	92.77%	93.57%	92.77%
0.0075	0.007499	0.007565	0.007499	0.254	0.257	0.254	90.81%	91.08%	90.81%
0.0100	0.009999	0.010086	0.009999	0.378	0.381	0.378	101.35%	101.27%	101.35%
0.0200	0.019998	0.020172	0.019998	0.669	0.672	0.669	89.69%	89.31%	89.69%
0.0400	0.039995	0.040344	0.039995	1.295	1.298	1.295	86.81%	86.25%	86.81%
patron	0.01			0.373					



Gráfica No. 22



Gráfica No. 23

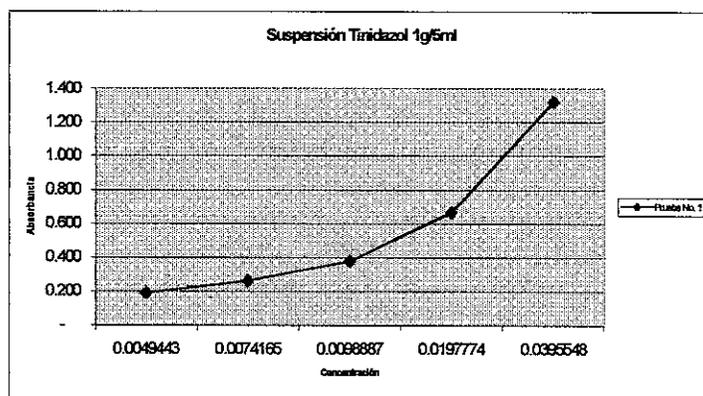


Gráfica No. 24

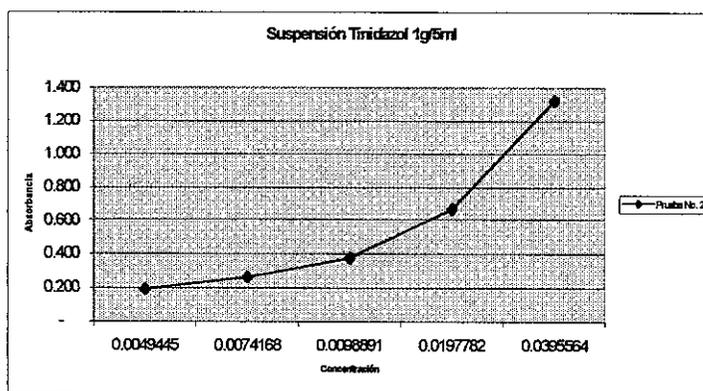
Tabla No. 9

SUSPENSION DE TINIDAZOL DE 1g/5ml cont. 10ml

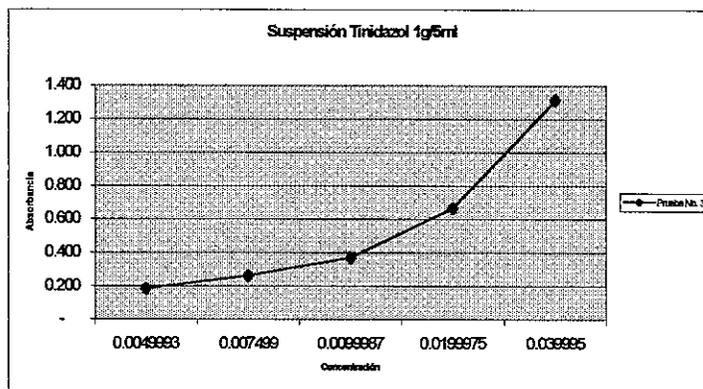
Q (mg/ml)	#1 (mg/ml)	#2 (mg/ml)	#3 (mg/ml)	Abs. #1	Abs. #2	Abs. #3	%#1	%#2	%#3
0.0050	0.004944	0.004945	0.004929	0.191	0.193	0.187	104.41%	105.50%	102.54%
0.0075	0.007417	0.007417	0.007394	0.263	0.265	0.262	95.84%	96.57%	95.77%
0.0100	0.009889	0.009889	0.009858	0.377	0.379	0.372	103.04%	103.58%	101.99%
0.0200	0.019777	0.019778	0.019717	0.670	0.672	0.667	91.56%	91.83%	91.43%
0.0400	0.039555	0.039556	0.039433	1.320	1.322	1.315	90.19%	90.33%	90.13%
patron	0.01			0.37					



Gráfica No. 25



Gráfica No. 26



Gráfica No. 27

**Análisis de los Resultados:**

Los datos estadísticos se resumen en el siguiente cuadro:

**Tabla No. 10**

Tabla	t Student	R <sup>2</sup> (Coef. determinación)	% error
1	390.986	0.9999	0.000
2	190.293	0.9996	0.000
3	152.364	0.9994	0.000
4	2766.045	1.0000	0.000
5	322.903	0.9999	0.000
6	149.403	0.9994	0.000
7	96.967	0.9985	0.000
8	- 0.689	-0.0389	0.503
9	252.073	0.9998	0.000

**Nota:** El presente trabajo no pretende ser comparativo con otro método, y por lo mismo la especificidad no se puede obtener, ya que A (Matríz sin analito) no se realizó.

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Tabla No. 1 y Gráficas No. 1,2 y 3, se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Metronidazol tabletas de 250 mg, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de correlación de 0.9999, y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No. 2 y Gráficas No. 4,5 y 6 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Metronidazol tabletas de 500 mg, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de correlación de 0.9996, y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No. 3 y Gráficas No. 7,8 y 9 se observan los resultado de la cuantificación espectrofotométrica de Metronidazol suspensión de 100 mg/ 5 mL, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) Indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión exactitud, con un coeficiente de correlación de 0.9994 , y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No 4 y Gráficas No. 10,11 y 12 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Mebendazol tabletas de 100 mg, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de correlación de 1.0000, y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No. 5 y Gráficas No. 13, 14 y 15 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Mebendazol suspensión de 100 mg/5 mL, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de correlación de 0.9999, y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No. 6 y Gráficas No. 16,17 y 18 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Albendazol tabletas de 200 mg, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de correlación de 0.9994, y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No. 7 y Gráficas No. 19, 20 y 21 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Albendazol suspensión 100 mg/ 5 mL, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de

especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud , con un coeficiente de correlación de 0.9985, y un porcentaje de error de 0.00.

En la Tabla No. 8 y Gráficas No. 22,23 y 24 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Tinidazol tabletas de 500 mg, los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que existe sesgo, por lo que el método NO cumple con las características de especificidad , linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de correlación de -0.0389 y un porcentaje de error de 0.503.

El método espectrofotométrico con luz ultravioleta no es un método exacto para cuantificar Tinidazol tabletas; probablemente se deba a que las tabletas contienen en su composición un colorante, factor que interfiere en la lectura espectrofotométrica con luz ultravioleta.

En la Tabla No. 9 y Gráficas No. 25,26 y 27 se observan los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Tinidazol suspensión de 1 g/ 5 mL , los cuales al ser analizados por la prueba de la t de Student (ver Tabla No. 10) indica que NO existe sesgo, por lo que el método cumple con las características de especificidad, linealidad, sensibilidad, precisión y exactitud, con un coeficiente de determinación de 0.9998, y un porcentaje de error de 0.00.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1** El método espectrofotométrico con luz ultravioleta es un método exacto, lineal y confiable para cuantificar: Metronidazol tabletas y suspensión, Mebendazol tabletas y suspensión, Albendazol tabletas y suspensión y Tinidazol suspensión, cuyos coeficientes de correlación están cercanos a 1.
- 10.2** La variación observada para el Tinidazol en tableta, se considera no confiable por espectrofotometría UV.
- 10.3** El método propuesto para cuantificación, representa una alternativa de suma importancia en cuanto al control de calidad que pueden realizar los laboratorios que se dedican a la elaboración de los compuestos mencionados, y que no cuentan con el HPLC o IR, que propone la Farmacopea de los Estados Unidos.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Enviar una copia de la tesis a la Jefatura del Laboratorio Unificado de Control de Alimentos y Medicamentos (LUCAM) y a la Jefatura del Departamento de la Dirección General de Servicios de Salud, para brindar información accesible de consulta sobre el Tema.
  
- 11.2 Validar métodos espectrofotométricos para otros compuestos imidazólicos, aplicándose a diferentes concentraciones, como parte de investigaciones posteriores que incrementen el desarrollo experimental y minimicen las variaciones existentes. Presentando los resultados y conclusiones en congresos y/o seminarios dirigidos a la industria.

## 12. REFERENCIAS

- (1) Estadísticas de Salud de las Américas. Edición 1995. Publicación Científica No. 556. Washington, D. C. 20037. E.U.A. OPS. OMS. 1995.
- (2) The Pharmacopoeia of Japan. Twelfth Edition. English Version. The Ministry of Health and Welfare. Japan. 1,991, p.p. 53, 411, 412, 544 y 545.
- (3) USP XXIII edition. NF 18. E.E.U.U. United States Pharmacopeial Convention Inc. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, 1995. p.p. 934, 935, 1020, 1021.
- (4) Chemical Abstracts. 95: 209756; 91: 27362 K; 88: 1772945.
- (5) Kajfez, F:S: 5 - Nitroimidazoles derivates. Appl. 1978: 3-5 (In Chemical Abstracts, E.E.U.U. May 1982. 96: 154866)
- (6) Biagi G.L. The Pharmacology and toxicology of 5 - Nitroimidazole. NATO Adv. Study. Inst. Ser, Ser A. 1982; 1-7 (In Chemical Abstract, E.E.U.U. July 1982. 97: 33019).
- (7) Breccia A. Chemical Properties and Reaction Mechanims of Nitroimidazoles. NATO Adv. study. Inst. Ser, Ser A. 1982; 35-48 (In Chemical Abstracts E.E.U.U. Jan 1979. 90: 38920)
- (8) Index Merck. 11Th Edition. U.S.A.: Published by Merck & Co, Inc. Rahway, N.J. 1989. p.p. 200, 5647, 6977, 9383.
- (9) Kaplan L.; Pesce, A. 2da. ed. Clinical Chemistry and Correlation. Mexico: Mosby, N. 4. 1989. p.p. 290-310.

- (10) Cool E. Fullerton. Farmacia Practica Remington. Vol. 2, 17 ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana. 1987. p.p. 1659, 1661, 1676.
- (11) Drug Information for the Health Care Professional. USP DI. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 16Th Edition. U.S.A.: Printed by Rand Mc Nally, Taunton Massachusetts. 1996. p.p. 30-33.
- (12) Litter, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 7ma. ed. México: El Manual Moderno. 1990. p.p. 1688-1691.
- (13) Katzung B.G. Farmacología Básica y Clínica. 5ta. ed. México: El Manual Moderno. 1990. p.p. 663-665.
- (14) Who Model Prescribing Information. Drugs Used in Parasitic Diseases. Inglaterra: World Health Organization. 1990.
- (15) Lachman L. Lieberman, Kaning J. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2da. de. U.S.A.: Lea & Febiaer Philadelphia. 1976. pp. 346-350, 787.
- (16) British Pharmacopeia. Vo. I y Vol. II. London: Typography by Her Majesty's Stationery Office. 1980. p.p. 790.
- (17) Klaus Hofmann. Imidazole and Its Derivatives Part. I. Interscience Publishers, Inc. New York, 1953. Printed in the USA by Mack Printing Co., Easton, P.A. p.p. 7,10-13 .
- (18) Las condiciones de salud en las Américas. Volumen II. Edición de 1994. Publicación Científica No. 549. OPS. OMS. Washington, D.C. 20037. USA.
- (19) Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8va ed. Editorial Médica Panamericana. México. 1,993. p.p. 939, 970.

### 13. ANEXOS

- Anexo 1:** Propiedades Físicas y Químicas de los compuestos
- Anexo 2:** Elaboración de los Reactivos
- Anexo 3:** Procedimiento de Cuantificación

## 1. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DE CADA COMPUESTO

### 1.1 METRONIDAZOL

2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol; 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole.

$C_6H_9N_3O_3$  P.M.= 171.16, C 42.10%, H 5.30%, N 24.55%, O 28.05%.

Cristales coloreados cremosos. Punto de fusión: 158.-160 °C.

Solubilidad a 20 °C (g/100 mL): 1.0; etanol 0.5; eter < 0.05; cloroformo < 0.05.

Débilmente soluble en DMF (Dimetilformamida). Soluble en ácidos diluïdos. El pH sol. Acido: 5.8.

Hydrochloride,  $C_6H_{10}ClN_3O_3$ , Flagyl IV. Esta sustancia puede razonablemente actuar anticipadamente en procesos carcinógenos. Uso terapéutico: Antiprotozoario (Trichomonas) y treponemicida en animales (8).

Cristales o polvo cristalino blanco amarillo, pálido, inodoro, estable al aire, que se oscurece por exposición a la luz. Preparación: Se condensa 2-Metil-5-nitroimidazol con Clorohidrina de etileno, calentando con un gran exceso de la Clorohidrina. Se retira la Clorohidrina excedente, el residuo se extrae con agua y el extracto se alcaliniza y se extrae con cloroformo. La evaporación rinde el cloroformo crudo que se cristaliza a partir de Acetato de etilo.

El Metronidazol es útil para el tratamiento de infecciones graves, ocasionadas por Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus y Eubacterium. Pudiéndose combinar con un agente antimicrobiano apropiado para infecciones concomitantes con microorganismos aerobios; administrándose el Metronidazol generalmente por vía I.V. Las reacciones adversas producen náusea, vómitos, esofagitis, diarrea, calambres abdominales, sensaciones de hormigueo, prurito y urticaria. La dosis en adultos para tricomoniasis, generalmente es de 500 mg., 3 veces al día, durante 7 a 10 días por vía bucal en niños menores de 2 años, la dosis es de 20 mg/kg/d en tomas fraccionadas, durante 10 días. Las series pueden repetirse en caso necesario (10).

Siendo conveniente en la mujer que padece de tricomoniasis, sobre todo en casos intensos, la aplicación vaginal de un óvulo de 500 mg, por las noches durante el tratamiento bucal.

En las niñas la dosis es de 5 mg/kg, 3 veces diarias durante 7 días; en el hombre suficiente 250 mg, 2 veces diarias por una semana.

La acción tricomonicida (urogenital) tanto en el varón como en la mujer, es curada rápidamente por el Metronidazol, por vía bucal, con desaparición de los trastornos -vaginitis, uretritis- y de los parásitos en las secreciones. Se describe

resistencia parasitaria del *Trichomonas vaginalis* a los nitroimidazoles, tanto in vitro como en la experimentación de animales; lo que puede dar lugar al fracaso del tratamiento en humanos, en algunas ocasiones; pero en general no es de gran importancia práctica y no es frecuente.

En los casos de amebiasis, se recomienda que los pacientes reciban 750 mg, 3 veces al día, durante 5 a 10 días. La dosis diaria para niños es de 35 a 50 mg/kg dividido en 3 dosis durante 10 días. (11)

El Metronidazol y demás nitroimidazoles poseen una acción deletérea sobre la *Giardia lamblia*, agente productos de la giardiasis. El Metronidazol posee también acción amebicida. Respecto a las interacciones medicamentosas, debe evitarse el alcohol junto con el Metronidazol, ya que produce la reacción disulfirámica.

No conviene administrar Metronidazol en la mujer embarazada, sobre todo en el primer trimestre de embarazo.(10)

## 1.2 MEBENDAZOL

(5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamic acid methyl ester; 5-benzoyl-2-benzimidazolecarbamic acid methyl ester; methyl 5-benzoyl-2-benzimidazolecarbamato.  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  P.M.= 295.30, C 65.08%, H 4.44%, N 14.23%, O 16.25%.

Cristales de Acido acético y Metanol. Punto de fusión: 288.5 °C. Soluble en Acido fórmico. Prácticamente insoluble en agua, etanol, eter y cloroformo.

LD oral: > 80 mg/kg en ovejas; > 40 mg/kg en ratones, ratas y gallinas.

Uso terapéutico: Antihelmíntico (nematodos) y también en animales (8).

Polvo blanco a un tanto amarillento. Es el antihelmíntico de elección en las infestaciones por vermes ganchosos (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), Oxiuros (*Enterobius vermicularis*), vermes redondos (*Ascaris lumbricoides*) y vermes en látigo (*Trichuris trichura*). Bloquea la captación de glucosa por los helmintos susceptibles, agotando así el glucógeno almacenado dentro del parásito. La reducción del glucógeno hace que disminuya la formación de Trifosfato de adenosina (ATP) que se requiere para la supervivencia y reproducción del helminto.

Entre las reacciones adversas destacan: Dolor abdominal, diarrea (por infección masiva de vermes). La leucopenia es rara. Esta contraindicado en el embarazo y en personas hipersensibles a ella. La dosis en adultos por vía oral para oxiuriasis es de 100 mg, administrada una sola vez; para otras infecciones es de 100 mg mañana y noche, 3 días consecutivos. En caso necesario, hágase una serie terapéutica a las 3 semanas. Se puede dar una sola dosis de 11 mg/kg (1g como máximo). En triquinosis 200-400 mg, 3 veces al día y luego 400-500 mg, 3 veces al día por 10 días. Los comprimidos se pueden masticar, deglutir o aplastar y mezclar con alimentos (12).

### 1.3 ALBENDAZOL

[5- (Propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl] carbamic acid methyl ester; methyl 5-(propylthio)-2-benzimidazolecarbamato; 5-(propylthio)-2-carbomethoxyamino-benzimidazole.  $C_{12} H_{15} N_3 O_2 S$  P.M.= 265.33; C 54.32%, H 5.70%, N 15.84%, O 12.06%, S 12.08%.

Cristales incoloros. Punto de fusión: 208-210 °C . Uso: Antihelmíntico (8).

Es un benzoimidazol que se absorbe en el tracto gastrointestinal, es rápidamente y extensiblemente metabolizado en el hígado. La fracción absorbida se mantiene en el plasma por un tiempo de 8 horas, su eliminación prolongada es excretada por la orina como un sulfóxido.

Uso terapéutico: En el tratamiento de infecciones por *Echinococcus multilocularis*, infecciones por *Echinococcus granulosus* y neurocisticercosis.

La dosis de administración para echinococosis en adultos es de 10-15 mg/kg, diariamente, por 30 días, dividido en 3 dosis separadas para un tratamiento en períodos de 15 días. En neurocisticercosis, la dosis para adultos es 15 mg/kg diariamente por 30 días.

En contraindicaciones se conoce un tipo de hipersensibilidad. Se debe tener cuidado durante el embarazo ya que el Albendazol presenta un efecto teratogeno y embriotóxico comprobado potencialmente en ratas y conejos.

El Albendazol no debe administrarse cuando hay sospecha o confirmación de un embarazo.

Las reacciones adversas presentan malestar gastrointestinal y dolor de cabeza, que han sido ocasionalmente reportados.

En casos de sobredosis puede realizarse una emesis o lavado gástrico; ya que son de valor si el exceso ha sido tomado en un lapso de pocas horas de ingestión. Otro propósito del tratamiento es sintomático y bien soportado.

No existe un antídoto específico para este tipo de casos.

Almacenamiento: Las Tableta deberán ser almacenadas en recipientes herméticos (13).

## 1.4 TINIDAZOL

1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-2-methyl-5-nitro-1H-imidazole); ethyl[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazole) ethyl sulfona.  $C_8 H_{13} N_3 O_4 S$

P.M.= 247.26 C 38.86%, H 5.30%, N 16.99%, O 25.88%, S 12.97%.

Cristales incoloros de benceno. Punto de fusión: 127-128 °C.

LD en mg/kg: > 3600 oral en ratones de laboratorio (8).

El Tinidazol es un derivado etilsulfonílico del Metronidazol, con igual espectro e igual utilización. Su eficacia es igual o mayor que la del Metronidazol en el tratamiento de amebiasis y tricomoniasis. En giardiasis es eficaz ante las cepas resistentes al Metronidazol. La ventaja sobre el Metronidazol radica en que es eficaz en una sola dosis. Sus efectos colaterales son poco intensos y frecuentes.

Entre las reacciones adversas se presentan: Dolor epigástrico en un 6% de usuarios se dan nauseas, sequedad bucal y proliferación candidiásica en la vagina en el 45% y vómitos en 1%.

Se absorbe bien por vía oral. El 20% se fija a las proteínas plasmáticas. La eliminación se da por vía renal. Su vida media es de 12.5 horas.

La dosis oral en adultos hombres y mujeres para tricomoniasis, es de 2 g en una sola dosis, que se repite al cabo de 3-5 días de reposo (si con la primera dosis no hubo curación); para amebiasis intestinal son 600 mg, 2 veces al día por 5-10 días, o bien 2 g en una sola dosis diaria por 2-6 días. En amebiasis extraintestinal son 800 mg, 3 veces al día por 5 días, o bien 2 g en una sola dosis diaria por 3 días. En caso de giardiasis son 150 mg, 2 veces al día o 2 g una sola dosis diaria (9).

Esta contraindicado en pacientes que padezcan, o posean antecedentes de discracias sanguíneas, aunque no se han observado anomalías hematológicas persistentes en estudios de animales, ni en clínicas humanas. No deberá administrarse en pacientes con trastornos neurológicos orgánicos.

El Tinidazol atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna cuando se administra a las madres que amamantan. Por no conocer los efectos con precisión en el desarrollo del feto y del recién nacido, esta contraindicado durante el primer trimestre del embarazo y en las madres lactantes.

No deberá administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco (13).

## 2. ELABORACION DE LOS REACTIVOS:

### 2.1 - HCl 0.1 N en Isopropanol

$$\frac{0.1 \text{ N}}{12 \text{ N}} \quad \times \quad 1000 \text{ mL Isopropanol} = 8.33 \text{ mL HCl concentrado}$$

Se agregaron 8.33 mL de Acido clorhídrico concentrado al recipiente y luego se completo con Isopropanol para 1000 mL.

### 2.2 - H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 N en Metanol

$$\frac{0.1 \text{ N}}{36 \text{ N}} \quad \times \quad 1000 \text{ mL Metanol} = 2.77 \text{ mL H}_2\text{SO}_4 \text{ concentrado}$$

Se agregaron 2.77 mL de Acido sulfúrico concentrado al recipiente y luego se completo con Metanol para 1000 mL.

**3.4** La obtención de las 5 concentraciones necesarias de la muestra, se llevaron a cabo mediante aproximaciones de dilución, en base a la concentración del patrón (estándar).

$$\text{Concentración} = \frac{\text{Peso muestra (mg)} \times \text{Concentración muestra}}{\text{Masa promedio (mg)}}$$

$$= \frac{\text{Muestra (mg)}}{50 \text{ mL}} = \frac{1 \text{ mg (aprox.)}}{1 \text{ mL}} * \frac{\text{mL(Dil.)}}{10 \text{ mL}} * \frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}}$$

\* Dil. = Se refiere a la dilución realizada para cada caso.

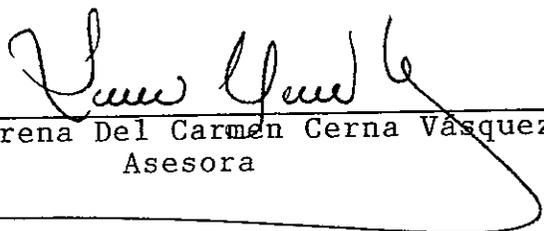
**3.5** Durante la lectura en el Espectrofotómetro se tomó muy en cuenta la ubicación de la región U.V. para determinar primero la longitud de onda del patrón - blanco y luego la determinación de las absorbancias de la muestra (de menor a mayor concentración).

**3.6** El porcentaje fue obtenido en base a la fórmula ya descrita al final del procedimiento de cada compuesto.



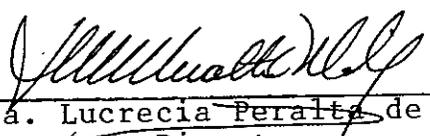
---

Ana Carolina Valenzuela Mejía  
Autora



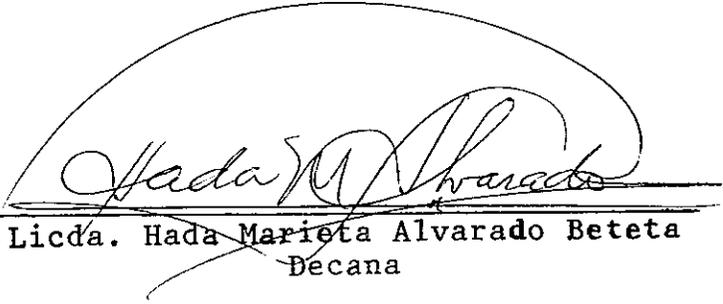
---

Licda. Lorena Del Carmen Cerna Vásquez  
Asesora



---

Licda. Lucrecia Peralta de Madriz  
Directora



---

Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta  
Decana