

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

FARMACOPEA ARGENTINA

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

FAX 5411-4340-0853

METRONIDAZOL

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 118037)

2- Metil-5-nitroimidazol-1-etanol.

$C_6H_9N_3O_3$

P. Mol.: 171,16

Descripción: polvo cristalino casi blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Two.

Disco de KBr.

(Ver espectro adjunto).

Pérdida por secado: 0,05 % (determinaciones efectuadas: 6; desviación estándar: 0,01).

Temperatura: 105 °C.

Tiempo: 3 horas.

Rango de fusión: 160,1 – 161,7 °C (promedio de 6 determinaciones).

Realizado sobre sustancia tal cual.

Capilar colocado a 149 °C, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,025 mg/ml.

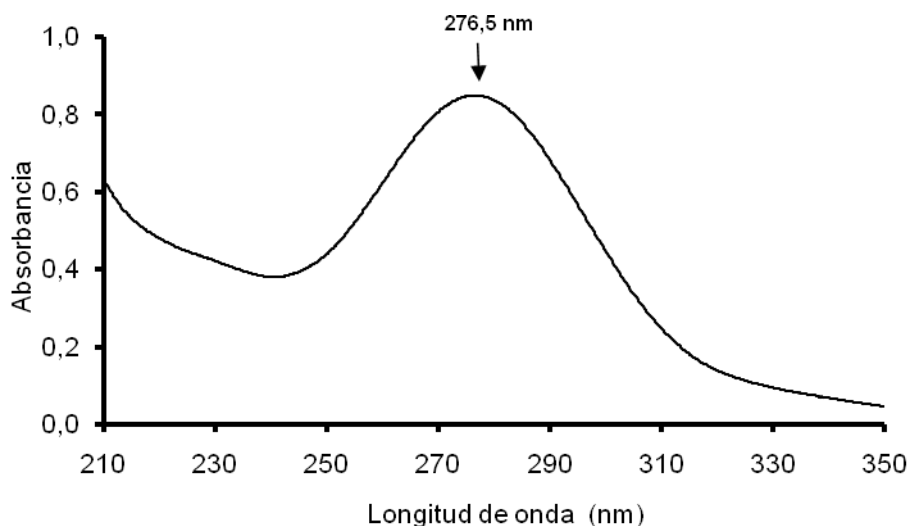
Disolvente: solución de ácido clorhídrico 0,1 M.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 0,5.

Barrido UV entre 210 y 350 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700.



Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

λ : 276,5 nm.

$A = 0,847$ (determinaciones efectuadas: 12; desviación estándar: 0,001).

Nota: la lectura de cada solución se realizó luego de los 15 minutos de su preparación.

Cromatografía en capa delgada:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Fase fija: cromatofolio de gel de sílice 60 F 254, 20 x 20 cm, Merck art. 5735.

Fase móvil: cloroformo - etanol - dietilamina - agua (80:10:10:1).

Disolvente: acetona.

Volumen sembrado de las soluciones: 25 μ l.

Sustancia A (muestra): Metronidazol.

Concentración de la solución A1: 20 mg/ml.

Cantidad sembrada a1: 500 μ g.

Concentración de la solución A2: 0,06 mg/ml.

Cantidad sembrada a2: 1,5 μ g.

Concentración de la solución A3: 0,04 mg/ml.

Cantidad sembrada a3: 1 μ g.

Condiciones de desarrollo: cámara con recubrimiento interno de papel de filtro, saturada durante 1 hora.

Corrida de 17 cm a partir del punto de siembra.
Revelador: luz UV de 254 nm.

Resultado:

Rf de la mancha principal \cong 0,47.
Rf de las soluciones diluidas \cong 0,47.

Para las cantidades sembradas a_2 y a_3 se detectan las manchas correspondientes.

Para la cantidad sembrada a_1 se detecta la mancha principal y no se detectan manchas secundarias. Consecuentemente la eventual presencia de alguna impureza sería inferior a 0,2 %.

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Shimadzu SHIM-pack GIST C18; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm, diámetro de partícula: 3 μ m.

Longitud de onda: 315 nm.

Temperatura: 30 °C.

Fase móvil: solución de fosfato - metanol (70:30).

Preparación de la solución de fosfato: disolver 1,36 g de fosfato diácido de potasio en 1 litro de agua bidestilada y homogeneizar.

Flujo: 1,0 ml/minuto.

Disolvente de la muestra y del testigo: fase móvil.

Muestra: Metronidazol.

Concentración: ~ 0,5 mg/ml.

Preparación de la solución muestra: pesar exactamente alrededor de 25 mg de Metronidazol, transferir a un matraz aforado de 50 ml, disolver y completar a volumen con disolvente. Homogeneizar.

Testigo: 2-metil-4-nitroimidazol.

Solución de resolución: Metronidazol + 2-metil-4-nitroimidazol.

Concentración: 0,0025 mg/ml de Metronidazol y 0,0025 mg/ml de 2-metil-4-nitroimidazol.

Preparación de la solución de resolución: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Metronidazol y 2,5 mg de 2-metil-4-nitroimidazol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con disolvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Solución de referencia: solución diluida de Metronidazol.

Concentración: ~ 0,0025 mg/ml.

Preparación de la solución de referencia: pesar exactamente alrededor de 2,5 mg de Metronidazol, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver y completar a volumen con disolvente. Homogeneizar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz aforado de 50 ml, completar a volumen con disolvente y homogeneizar.

Volumen inyectado de todas las soluciones: 20 μ l.

Cantidad de soluciones de muestras independientes inyectadas: 12.

Cantidad de soluciones de referencia independientes inyectadas: 11.

Resultado: se detecta la presencia de 8 impurezas.

	Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia
Impureza desconocida	3,8	0,012
Impureza desconocida	4,4	0,006
Impureza 2-metil-4-nitroimidazol	4,8	0,013
Impureza desconocida	5,0	0,009
Metronidazol	5,8	pico principal
Impureza desconocida	8,2	0,030
Impureza desconocida	10,7	0,003
Impureza desconocida	13,6	0,002
Impureza desconocida	16,4	0,003

Impurezas totales estimadas: 0,08 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,84 moles % (determinaciones efectuadas: 6, coeficiente de variación: 0,06 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio light de 20 µl con atmósfera de nitrógeno (caudal: 155 ml/min).

Temperatura inicial: 147 °C.

Velocidad de calentamiento: 2 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 160,4 °C (determinaciones efectuadas: 6).

Valoración: 100,1 %; expresada sobre la sustancia seca (determinaciones efectuadas: 11; coeficiente de variación: 0,11 %).

Método: titulación potenciométrica en medio no acuoso con solución de ácido perclórico 0,05 N.

Patrón primario: biftalato de potasio.

Disolvente de la muestra y del patrón primario: 50 ml de ácido acético glacial.

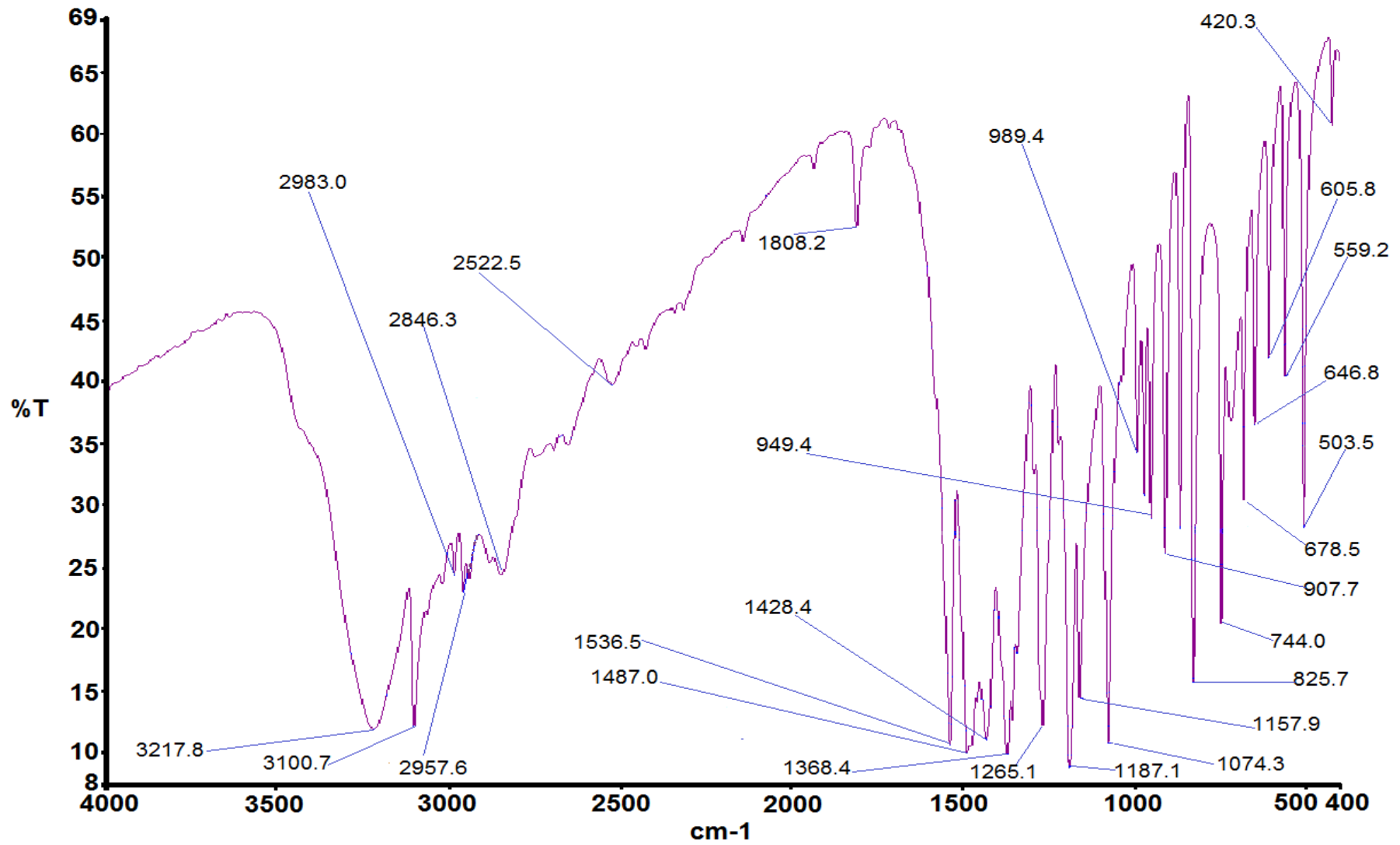
Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904. Software Tiamo 2.3.

Electrodo combinado: solvotrode, Metrohm 6.0229.100.

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a 5 °C ± 3 °C y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Metronidazol está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.



Metronidazol – Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina