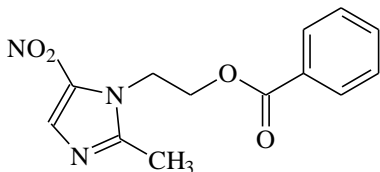


# METRONIDAZOL, BENZOATO DE



3  
4  $C_{13}H_{13}N_3O_4$  PM: 275,26 13182-89-3

5 **Definición** - Benzoato de Metronidazol es  
6 Benzoato de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-  
7 1-il)etilo. Debe contener no menos de 98,5 por  
8 ciento y no más de 101,0 por ciento de  
9  $C_{13}H_{13}N_3O_4$ , calculado sobre la sustancia seca y  
10 debe cumplir con las siguientes especificaciones.

11 **Caracteres generales** - Polvo o copos cristali-  
12 nos, blancos o ligeramente amarillentos. Fácilmen-  
13 te soluble en cloruro de metileno; soluble en acetona;  
14 poco soluble en etanol; muy poco soluble en  
15 éter; prácticamente insoluble en agua.

16 Presenta polimorfismo.

17 **Sustancias de referencia** -  
18 Metronidazol SR-FA. Benzoato de  
19 Metronidazol SR-FA.

## CONSERVACIÓN

21 En envases inactivos bien cerrados.

## ENSAYOS

### Identificación

24 **A** - Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

26 **B** - Absorción ultravioleta <470>.  
27 *Solvente:* ácido clorhídrico 2,8 M.

28 *Concentración:* 0,01 mg por mL.

29 Examinar entre 220 y 350. La solución  
30 debe presentar dos máximos de absorción a 232 y  
31 275 nm. La absorbancia específica en el máximo  
32 de absorción, 232 nm, debe estar comprendido  
33 entre 525 y 575.

### Acidez

35 Disolver 2,0 g de Benzoato de Metronidazol en  
36 una mezcla de dimetilformamida y agua (20:20)  
37 previamente neutralizada con ácido clorhídrico  
38 0,02 M, empleando 0,2 mL de solución de rojo  
39 de metilo (SR). No deben consumirse más de  
40 0,25 mL de hidróxido de sodio 0,02 M.

41 **Determinación del punto de fusión** <260>

42 Entre 99 y 102 °C.

43 **Determinación del residuo de ignición** <270>

44 No más de 0,1 %.

### Sustancias relacionadas

46 **Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo  
47 para cromatografía de líquidos con un detector  
48 ultravioleta ajustado a 235 nm y una columna de  
49 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida  
50 por diisobutiloctadecilsilano químicamente unido a  
51 partículas esféricas de sílice de 5 µm de diámetro.  
52 El caudal debe ser aproximadamente 1,0 mL por  
53 minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente  
54 modo:

| Tiempo (minutos) | Solución A (%) | Solución B (%) | Etapas           |
|------------------|----------------|----------------|------------------|
| 0-5              | 80             | 20             | Isocrático       |
| 5-15             | 80→55          | 20→45          | Gradiente lineal |
| 15-40            | 55             | 45             | Gradiente lineal |

55 **Solución A** - Disolver 1,5 g de fosfato mono-  
56 básico de potasio en 800 mL, ajustar a pH 3,2 con  
57 ácido fosfórico, diluir a 1 litro con agua y mezclar.

58 **Solución B** - Acetonitrilo.

59 **Fase móvil** - Emplear mezclas variables de *So-*  
60 *lución A* y *Solución B*, según se indica en *Sistema*  
61 *cromatográfico*. Hacer los ajustes necesarios (ver  
62 *Aptitud del sistema en 100. Cromatografía*).

63 **Diluyente** - *Solución A* y *Solución B* (55:45).

64 **Solución de resolución** - Pesar una cantidad  
65 apropiada y realizar diluciones cuantitativas para  
66 obtener una solución que contenga exactamente  
67 alrededor de 10 µg de *Metronidazol*, 10 µg de  
68 2-metil-4-nitroimidazol y 10 µg de *Ácido Benzoico*  
69 por mL en *Diluyente*.

70 **Solución estándar** - Pesar una cantidad apro-  
71 piada y realizar diluciones cuantitativas para obte-  
72 ner una solución que contenga exactamente alrede-  
73 dor de 10 µg de Benzoato de Metronidazol SR-FA  
74 por mL en *Diluyente*.

75 **Solución muestra** - Pesar exactamente alrede-  
76 dor de 100 mg de Benzoato de Metronidazol, trans-  
77 ferir a un matraz aforado de 100 mL, completar a  
78 volumen con *Diluyente* y mezclar.

79 **Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) -  
80 Cromatografiar la *Solución de resolución* y regis-  
81 trar las respuestas de los picos según se indica en  
82 *Procedimiento*: el tiempo de retención del pico de  
83 benzoato de metronidazol debe ser aproximada-  
84 mente 20 minutos; la resolución *R* entre los picos  
85 de 2-metil-4-nitroimidazol y metronidazol no debe  
86 ser menor de 2,0. Cromatografiar la *Solución*  
87 *estándar* y registrar las respuestas de los picos  
88 según se indica en *Procedimiento*: la desviación

89 estándar relativa para inyecciones repetidas del 130  
 90 pico de metronidazol no debe ser mayor de 5 %. 131  
 91 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el  
 92 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-  
 93 te 20 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución*  
 94 *estándar*, registrar los cromatogramas y medir las  
 95 respuestas de todos los picos. Identificar los picos  
 96 que pudieran aparecer en el cromatograma de la  
 97 *Solución muestra* y calcular los porcentajes presen-  
 98 tes en la porción de Benzoato de Metronidazol en  
 99 ensayo con respecto a la respuesta del pico princi-  
 100 pal obtenido con la *Solución estándar*. Debe cum-  
 101 plir con los requisitos de la siguiente tabla.

| <i>Sustancia relacionada</i>                    | <i>Tiempo de retención relativo</i> | <i>Límite (%)</i> |
|---|-------------------------------------|-------------------|
| 2-metil-4-nitroimidazol (impureza A)            | 0,17                                | 0,1               |
| metronidazol                                    | 0,20                                | 0,1               |
| ácido benzoico                                  | 0,7                                 | 0,1               |
| benzoato de metronidazol individual desconocida | 1,0                                 | -                 |
| totales   | -                                   | 0,1               |

102

#### **Límite de metales pesados <590>**

103

104 *Método VI*. Preparar la *Solución estándar* em-  
 105 pleando 2 mL de *Solución estándar de*  
 106 *Pb (10 ppm)*: no debe contener más de 0,002 %.

107

#### **Pérdida por secado <680>**

108

108 Secar a 80 °C durante 3 horas: no debe perder  
 109 más de 0,5 % de su peso.

110

### **VALORACIÓN**

111

112 Pesar exactamente alrededor de 250 mg de  
 113 Benzoato de Metronidazol, disolver en 50 mL de  
 114 ácido acético anhidro. Titular con ácido perclóri-  
 115 co 0,1 M (SV), determinando el punto final potenci-  
 116 ómetricamente. Realizar una determinación con  
 117 un blanco y hacer las correcciones necesarias (ver  
 118 780. *Volumetría*). Cada mL de ácido perclóri-  
 118 co 0,1 M equivale a 27,53 mg de C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

119

120

121

122 *Cambios propuestos por el Servicio de Materiales*  
 123 *de Referencia:*

124

124 *Sustancias relacionadas – Cambio de TLC por*  
 125 *HPLC*

126

- Referencia bibliográfica: EP 8.0 con modificaciones realizadas por el Servicio.

127

128

- Justificación: mayor sensibilidad, mejor cuantificación.

129