

Técnicas electroquímicas para el estudio farmacocinético del metronidazol: prueba de concepto.

Electrochemical Measurements for the Pharmacokinetic Study of Metronidazole: Proof of Concept.

M. Gómez-Hernández^a , D. A. Valtierra-Barragán^a , M. Hurtado-Y-de-la-Peña^a , G. Alarcón-Angeles^{a*} 

^aFarmacocinética y Farmacodinamia, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, 04960 Ciudad de México.

Resumen

Este estudio se presenta como una prueba de concepto de un método electroquímico para monitorear la farmacocinética (PK) del metronidazol (MTZ) usando muestras de orina. Se empleó voltamperometría de pulso diferencial para monitorear el fármaco. La reducción del MTZ se observó a un potencial de pico catódico de -0.70 V vs Ag/AgCl (pH = 8.0). El método es lineal en un rango de 3.93 a 58 µg/mL de MTZ en orina blanco. Con un coeficiente de correlación de 0.9979 y un límite de cuantificación de 11.44±0.1 µg/mL. Este método se usó para estudiar la farmacocinética del MTZ en muestras de orina recolectadas durante 48 horas. Los resultados indicaron que el 80% del MTZ administrado fue excretado en la orina. Se determinó la vida media (9.07 h) y la constante de eliminación (0.076 h⁻¹) del fármaco, coincidiendo con datos obtenidos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Estos resultados demuestran la viabilidad del método voltamperométrico desarrollado para estudiar la farmacocinética de otros fármacos.

Palabras Clave: electroquímica, voltamperometría, metronidazol, farmacocinética, prueba-de-concepto

Abstract

This study presents a proof of concept for an electrochemical method to monitor the pharmacokinetics (PK) of metronidazole (MTZ) using urine samples. Differential pulse voltammetry was employed to monitor the drug. The reduction of MTZ was observed at a cathodic peak potential of -0.70 V vs. Ag/AgCl (pH = 8.0). The method is linear within a range of 3.93 to 58 µg/mL of MTZ in blank urine, with a correlation coefficient of 0.9979 and a quantification limit of 11.44 ±0.1 µg/mL. This method was used to study the pharmacokinetics of MTZ in urine samples collected over 48 hours. The results indicated that 80% of the administered MTZ was excreted in the urine. Key parameters such as half-life (9.07 h) and elimination rate constant (0.076 h⁻¹) were determined, matching data obtained through high-performance liquid chromatography. These results demonstrate the feasibility of the developed voltammetric method for studying the pharmacokinetics of other drugs.

Keywords: electrochemical, voltammetry, pharmacokinetics, proof of concept.

1. Introducción

Conocer la farmacocinética (PK por sus siglas en inglés) es fundamental en la optimización de la farmacoterapia, ya que proporciona información sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Este conocimiento es particularmente de interés cuando se trata de antibióticos, ya que ayuda a mejorar su eficacia terapéutica evitando llegar a niveles de toxicidad.

Usualmente el estudio de la farmacocinética se realiza en muestras plasmáticas, lo cual permite tener un número importante de parámetros farmacocinéticos. No obstante, las muestras de orina pueden proporcionar valiosa información de algunos parámetros, y resulta una forma menos invasiva de obtener datos. A partir de muestras de orina se puede conocer la eliminación urinaria del fármaco y sus metabolitos en función del tiempo, la cantidad total de fármaco eliminado, la velocidad de eliminación y la fracción de la dosis administrada que se elimina por la orina.

*Autor para la correspondencia: galarcon@correo.xoc.uam.mx

Correo electrónico: galarcon@correo.xoc.uam.mx (Georgina Alarcón-Angeles), mgomez@correo.xoc.uam.mx (Martín Gómez Hernández), 2173065419@alumnos.xoc.uam.mx (Diego Valtierra Barragán) mhurtado@correo.xoc.uam.mx (Marcela Hurtado Y de la Peña)

Historial del manuscrito: recibido el 24/04/2024, última versión-revisada recibida el 02/10/2024, aceptado el 22/10/2024, en línea (postprint) desde el 16/05/2025, publicado el 05/07/2025. DOI: <https://doi.org/10.29057/icbi.v13i25.12830>



En este contexto, la cantidad total de fármaco eliminado se refiere a la suma de la cantidad de fármaco alterado (metabolizado) e inalterado que se excreta vía renal del cuerpo durante un período de tiempo determinado. Esta medida es importante en farmacocinética ya que está relacionada con la cantidad de fármaco absorbida. Para el metronidazol (MTZ) hay información acerca de altos porcentajes de eliminación renal (80%) (Kane, *et al.*, 1961) de tal forma que se puede relacionar con la cantidad total de fármaco absorbida desde la forma farmacéutica y por lo tanto con la biodisponibilidad del producto.

Por otra parte, los parámetros de vida media y velocidad de eliminación, que son fundamentales para definir la posología del medicamento, se pueden obtener a partir de datos urinarios.

Como prueba de concepto del estudio de los parámetros farmacocinéticos mencionados se propone al MTZ, es un principio activo perteneciente al grupo de los nitroimidazoles, que ha demostrado su eficacia contra bacterias anaeróbicas y algunos tipos de parásitos. La actividad antibacteriana del MTZ fue descubierta en el año de 1962, ocupándolo para el tratamiento de tricomoniasis y gingivitis (Shinn 1962, Dunn, 2007). La importancia actual del MTZ radica en su eficacia contra la *Helicobacter pylori*, causante de gastritis y en infecciones contra la clostridia (Lau 1992)

Se ha reportado que el MTZ administrado en forma oral es absorbido rápidamente alcanzando una biodisponibilidad cercana al 100%. El fármaco puede sufrir tres procesos de modificación antes de ser eliminado por el organismo. Los metabolitos que se encuentran en mayor proporción son el metabolito hidroxilado (1-2 hidroxietil-2-hidroxi-metil-5-nitroimidazol), el cual mantiene su actividad antimicrobiana; otro metabolito producido es el metabolito ácido (ácido 2-metil-5-nitroimidazol acético), el cual no tiene actividad antimicrobiana (los metabolitos al igual que el MTZ inalterado son eliminados principalmente vía renal). El tiempo de vida media del MTZ es aproximadamente de 8 horas en pacientes sanos (Lau et al. 1992, Freeman, et al. 1997). Se debe considerar que el MTZ presenta actividad carcinogénica en animales (Connor et al. 1977), que puede llegar a ser tóxico a nivel del sistema nervioso central (Saunders, 1978, Grill, 2011), y que algunos reportes indican que “las complicaciones neurológicas son comunes con dosis superiores a 2g/día durante períodos prolongados” (Augustin-Bandera, 2020), por lo que es de gran importancia monitorear la evolución temporal de los niveles del fármaco en los fluidos corporales como resultado de la absorción, distribución y eliminación de un fármaco después de su administración. Para ello se requiere de un análisis de rutina rápido y sencillo, sin embargo, el reto principal es el tratamiento de muestras biológicas.

Usualmente el análisis del MTZ y sus metabolitos se ha realizado a través de métodos como, espectroscopia (Lan, 2017, Korany, 2015, Tan, 2006), cromatografía (Rudnicki, 2020, Xie, 2022), los cuales permite la evaluación del fármaco en concentraciones que se encuentran en el orden de $\mu\text{g/mL}$. Sin embargo, estos métodos presentan desventajas como su alto costo, uso de solventes orgánicos, tiempo de análisis prolongados (de 13 a 30 min). En la tendencia del uso de nuevas técnicas para este fin, se tienen registrados métodos electroquímicos (Lan, 2017, Liu, 2018, Mahmoud, 2016, Pilehvar, 2016) que permiten la determinación de MTZ

en medicamentos (Lu, 2004) y en fluidos biológicos (Bartlett, 2005). Estos métodos involucran el uso de electrodos modificados con diseños complejos, que incluyen nanopartículas metálicas, nanotubos de carbono, entre otros (Lotfi, 2024, Xia, 2021, Yuan, 2019, Yu, 2023), contribuyendo a la detección rápida y límites de detección menores a 1.0 ppm.

En este trabajo se presenta la prueba de concepto para un método electroquímico destinado a monitorear la farmacocinética del MTZ, utilizando la técnica de voltamperometría diferencial de pulso, con un electrodo de trabajo de carbón vítreo (GCE), en una solución amortiguadora Britton-Robinson con un pH de 8.4. Se evalúa la corriente del pico catódico asociada al proceso de reducción del MTZ, ver la Figura 1

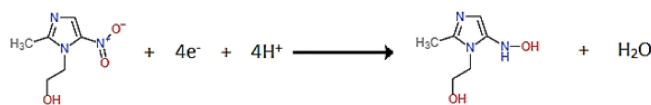


Figura 1. Reacción de reducción electroquímica del MTZ en GCE

2. Metodología

2.1 Sistema Electroquímico

Las mediciones voltamperométricas se hicieron utilizando un potenciostato BAS 100B, BASi, con una celda electroquímica típica de tres electrodos. Se usó un electrodo de trabajo de carbón vítreo (GCE) de diámetro de 3.0 mm, un electrodo de referencia Ag/AgCl y un electrodo de Pt como contra-electrodo, todos ellos de la marca BASi. Las soluciones fueron preparadas utilizando NaCl, H_3BO_3 , CH_3COOH , H_3PO_4 y NaOH, marca J. Baker y MTZ (sigma Aldrich), todos los reactivos utilizados fueron grado reactivo analítico. Todas las soluciones se prepararon con agua desionizada ($18\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$) y libres de oxígeno. La caracterización del MTZ se hizo por voltamperometría cíclica (VC), mientras que para la cuantificación de MTZ se aplicó voltamperometría diferencial de pulsos (VDP), con los siguientes parámetros: ventana de potencial de 50 mV a -1000 mV, velocidad de barrido de 50 mV s^{-1} , tiempo de pulso de 200 ms, con amplitud de pulso de 50 mV.

2.2. Caracterización electroquímica de MTZ

La caracterización del fármaco se hizo a una concentración de $1 \times 10^{-3}\text{ M}$, en solución amortiguadora Britton-Robinson (SA-BR) $1 \times 10^{-2}\text{ M}$, NaCl $1 \times 10^{-2}\text{ M}$ a pH 8.4 (donde la especie predominante del MTZ es la neutra) (Villanueva-Reynoso, 2023) y, utilizando la voltamperometría cíclica, a una velocidad de barrido de 50 mVs^{-1} , en una ventana de potencial de -250 mV a -1000 mV. Además, se realizó el estudio de pH, para lo cual se prepararon SA-BR $1 \times 10^{-2}\text{ M}$, NaCl $1 \times 10^{-2}\text{ M}$ en el intervalo de pH de 2 a 11 pH

2.3. Evaluación de la linealidad y precisión del sistema de MTZ

Para evaluar la linealidad del sistema se realizaron 3 curvas de calibración en el intervalo de concentraciones de

3.75 a 120 $\mu\text{g/mL}$ de MTZ en solución amortiguadora Britton-Robinson (SA-BR) $1 \times 10^{-2}\text{M}$ pH 8.4 y NaCl $1 \times 10^{-2}\text{M}$, usando las condiciones antes señaladas. La precisión del sistema se evaluó con 6 soluciones independientes de MTZ a una misma concentración, en 2 días diferentes. El límite de detección y de cuantificación se determina a partir de la desviación estándar (σ) de la magnitud de la respuesta analítica y de la pendiente (s) de la ecuación de regresión, utilizando: $3.3*(\sigma/s)$ y $10*(\sigma/s)$ para LOD y LQ respectivamente.

2.4. Curva de calibración de MTZ estándar en orina

Para la determinación cuantitativa del fármaco en orina se construyó una curva de calibración del estándar de MTZ en "orina blanco", en un intervalo de concentración de $2.3 \times 10^{-5}\text{M}$ a $3.5 \times 10^{-4}\text{M}$ ($3.93 \mu\text{g/mL}$ a $58 \mu\text{g/mL}$). Se prepara una solución stock de (1.71mg/mL) de MTZ en orina y se mezcla con la SA-BR $1 \times 10^{-2}\text{M}$, pH 8.4 y NaCl $1 \times 10^{-2}\text{M}$ hasta una composición de 10% V/V de orina en SA-BR. La orina blanco se obtuvo de un paciente sano, el tratamiento de la muestra consistió en una dilución en SA-BR, como se mencionó en la metodología.

2.5. Determinación del MTZ excretado en orina

Dado que el MTZ en su forma alterada e inalterada se reduce a potenciales similares, el grupo funcional nitro ($-\text{NO}_2$) y que las propiedades de difusión de los metabolitos son iguales al MTZ (Loft, 1990), es posible seguir la cantidad total de MTZ a través de la señal de reducción obtenida vía electroquímica. Por lo que, la evaluación de la farmacocinética del MTZ y sus metabolitos se realizó a partir del análisis de un total de 11 muestras de orina tomadas en un periodo de 48 h de un voluntario sano cuya dosis oral única de MTZ fue de 500 mg. La orina colectada se mantuvo en refrigeración hasta su análisis. El tratamiento de las muestras consistió en la dilución 1:10 de la muestra de orina en SA-BR $1 \times 10^{-2}\text{M}$ pH 8.4. Todas las muestras se analizaron con agitación previa y con atmósfera de nitrógeno constante.

Para las mediciones cromatográficas se utilizó un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (Knauer) con bomba Smartline 100, detector de arreglo de diodos Mod. PDA 288 a 254 y automuestreador Mod. 3950. La columna fue Thermo Scientific BDS Hypersil C18 ($5 \mu\text{m}$) $250 \times 4.6 \text{mm}$. La fase móvil consistió en acetonitrilo y ácido acético al 1% (55:45 v/v) a una velocidad de flujo 1 mL/min.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Caracterización electroquímica

El voltamperograma obtenido utilizando el electrodo de carbón vítreo, muestra una señal de reducción del MTZ a un potencial de pico catódico (Epc) de -700mV , al invertir el sentido del barrido de potencial no se observó algún pico de oxidación asociado a los productos de la reducción, por lo que se puede considerar que la reacción electroquímica de reducción del MTZ es un proceso irreversible o lento relacionado a la transferencia de los electrones, o que tiene reacciones químicas acopladas (protonación), está

característica es consistente con lo que se ha reportado en la literatura (Sehatnia, et al., 2015).

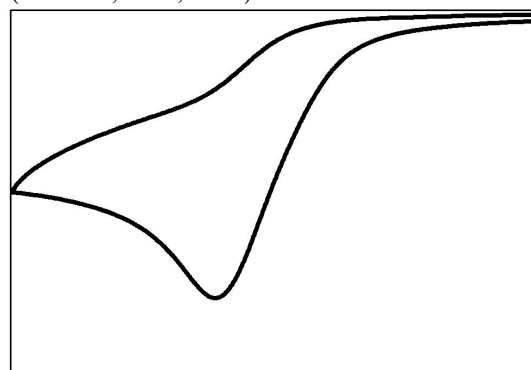


Figura 2. VC del MTZ a $1 \times 10^{-3}\text{M}$ (0.17mg/mL) electrodo: GCE, en SA-BR pH 8.4. Velocidad de barrido, 50mVs^{-1}

Así también, al cambiar la velocidad de barrido del potencial de electrodo origina que el potencial de reducción (pico catódico) cambie 50mV hacia valores más negativos, al incrementar la velocidad de barrido.

Un análisis del mecanismo de reducción, utilizando la ecuación de Laviron (Laviron, 1979) y los datos experimentales de Epc en función de la velocidad de barrido de potencial, permite obtener un α de 0.572 para un intervalo de velocidad de 40 a 400mVs^{-1} . Utilizando el valor de α se calcula el número de electrones transferidos, de acuerdo a $\Delta E_p = 1.15 RT/\alpha nF$ (Bard & Faulkner, 2004), para la reducción del MTZ obteniendo un valor de 3.79 (aproximadamente 4 electrones), por lo que, la reducción electroquímica del MTZ, a pH=8.0, en SA-BR, puede ser asociada al grupo nitro ($-\text{NO}_2$) que se reduce a hidroxilamina ($-\text{NHOH}$), como se representa en la Figura 1, lo cual es consistente con los resultados obtenidos en reportes previos (Peng et al., 2012, Lu, et al., 2004).

Para determinar si el proceso electroquímico de reducción del MTZ está asociado con un proceso de difusión o de adsorción, se realizó un estudio de la velocidad (v) de barrido (10 a 1000mVs^{-1}). Los resultados obtenidos (Figura 3) muestran la variación de la corriente de pico en función de la velocidad y la raíz de la velocidad ($v^{1/2}$) en el intervalo de 10 a 1000mVs^{-1} , así como la dependencia del potencial.

Se demuestra que la corriente del pico es directamente proporcional a la raíz cuadrada de la velocidad ($v^{1/2}$), y está representada por la ecuación lineal $i (\mu\text{A}) = 163.9v^{1/2} \pm 0.45 + 8.3 \pm 0.25$ con $r^2 = 0.999$. El coeficiente de difusión del MTZ en la interfase GCE/SA-BR se calculó experimentalmente considerando una área electroactiva del electrodo de 4.7mm^2 (calculada con una solución de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) y aplicando la ecuación de Randles-Sevcik (Pingarron et al., 2003) para un sistema irreversible, dando como resultado un coeficiente de difusión para el MTZ de $1.05 \times 10^{-7} \text{cm}^2\text{s}^{-1}$.

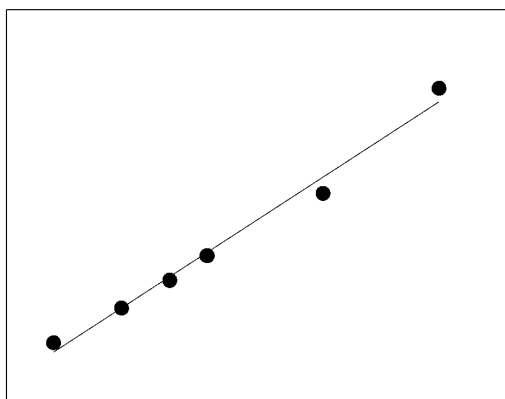
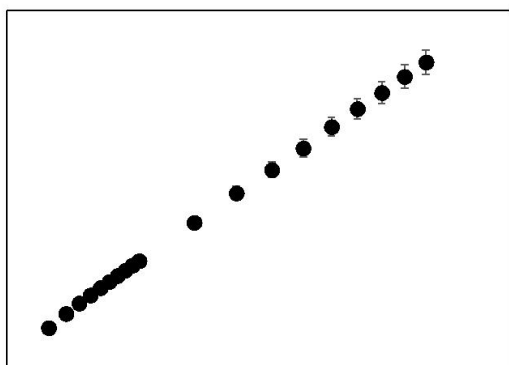
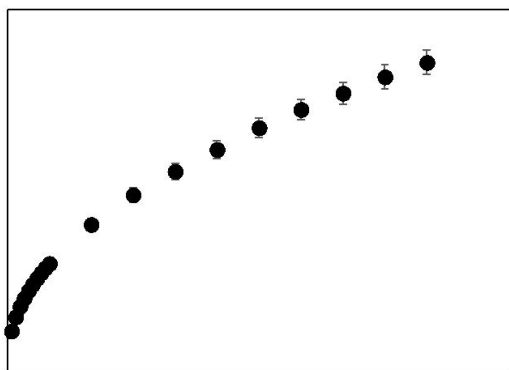


Figura 3. Relación de la corriente de pico catódico (i) en función de a) la velocidad y b) la raíz cuadrada de la velocidad ($v^{1/2}$), c) relación del potencial de pico catódico en función del logaritmo natural de la velocidad de barrido evaluado en una solución de MTZ (5×10^{-5} M = $1.7 \mu\text{g/mL}$) en solución amortiguadora BR pH 8.4

3.2. Linealidad del sistema y precisión del sistema para la cuantificación del MTZ

Una vez caracterizado el comportamiento del MTZ, se propone el método analítico utilizando la corriente de la señal de reducción del MTZ. Para evaluar la calidad de los resultados obtenidos en la cuantificación del MTZ se evaluó

la linealidad con 5 niveles de concentración con 3 repeticiones ($n=3$) y la precisión del sistema intradía ($n=6$).

El análisis cuantitativo del MTZ se hizo utilizando la VDP, esta técnica permite disminuir la interferencia de la corriente capacitiva y favorece los límites de detección y cuantificación. La curva de calibración del MTZ en buffer en SA-BR pH 8.4, fue obtenida por triplicado a partir de las lecturas de corriente en el intervalo de concentraciones (C) de 3.75 a $120 \mu\text{g/mL}$ de MTZ (Figura 4), la ecuación que representa el comportamiento lineal de la curva de calibración para el MTZ es:

$i(\mu\text{A}) = 0.117 (\mu\text{A}/\mu\text{g/mL}) C \pm 0.003 + 0.2838(\mu\text{A}) \pm 0.17$ con $r^2 = 0.9985$, a partir del análisis de datos se encontró que el error típico asociado a la ecuación de la recta es $0.02 \mu\text{A}$.

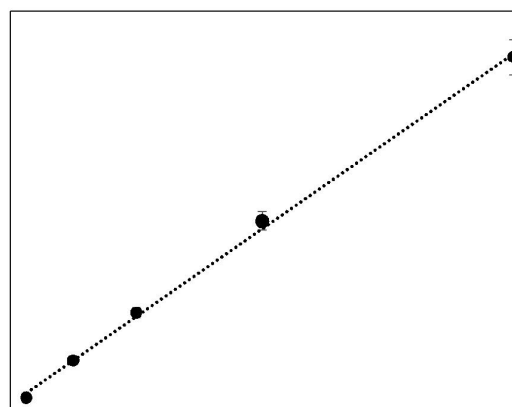


Figura 4. Curva de calibración de la corriente de pico catódico en función de la concentración de MTZ (3.75 a $120 \mu\text{g/mL}$) en SA-BR pH 8.4

La precisión inter-día del sistema se evaluó analizando 6 soluciones de MTZ con concentración de $60 \mu\text{g/mL}$ en SA-RB pH=8.4, en 2 días diferentes, los resultados se muestran en la Tabla 1. Se calcula la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación. Considerando que el valor del coeficiente de variación total (%CV) es menor al 3.0% se concluye que el sistema es preciso.

Tabla 1. Evaluación de la precisión del sistema de MTZ ($60 \mu\text{g/mL}$).

Repetición	Día 1 ($i/\mu\text{A}$)	Día 2 ($i/\mu\text{A}$)
1	7.72	7.37
2	7.56	7.71
3	7.75	7.85
4	8.03	7.98
5	8.18	7.91
6	7.89	7.69
Media	7.86	7.75
DE	0.23	0.22
Promedio-total	7.80	
DE-total	0.22	
%CV	2.78	

concuenda con lo reportado en la literatura (Kane, et al., 1961).

3.3. Análisis farmacocinético de MTZ en orina

La Figura 5 muestra ejemplo de los voltamperogramas obtenidos para la curva de calibración de MTZ en orina utilizando VDP. La curva de calibración obtenida a partir de la señal de reducción del MTZ en orina, cumple con el criterio de linealidad con $r = 0.9979$, un intervalo de $3.93 \mu\text{g/mL}$ a $58 \mu\text{g/mL}$, con un límite de detección de $3.7 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ y un límite de cuantificación de $11.44 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$. Con estos valores de los parámetros estadísticos y analíticos, se comprueba que el método empleado para la cuantificación es lineal en el intervalo de concentraciones de 3.75 a $58 \mu\text{g/mL}$ con una sensibilidad de $0.10 \pm 0.002 \mu\text{A}/(\mu\text{g/mL})$ para realizar la determinación cuantitativa de MTZ.

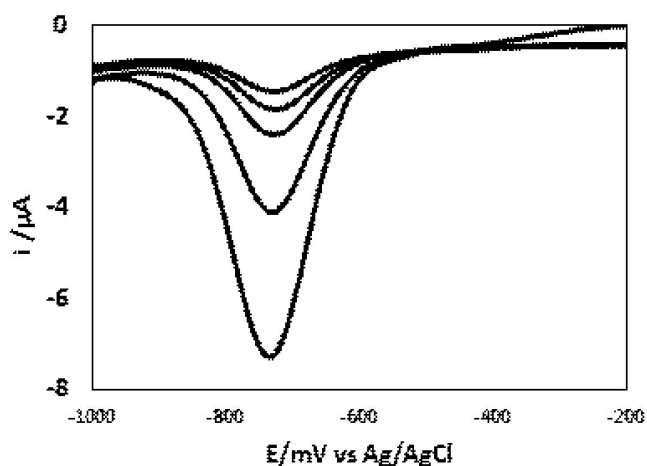


Figura 5. Voltamperometría diferencial de pulso para diferentes concentraciones de MTZ en orina con solución BR 0.1 M pH 8.4 Intervalo: 3.75 a $58 \mu\text{g/mL}$, velocidad de barrido: 50 mV s^{-1} .

Para evaluar la cantidad excretada de MTZ en orina se analizaron las muestras colectadas durante 48 horas después de la administración, y se determinó la concentración del MTZ utilizando como referencia la curva de calibración de la figura 4. Considerando el volumen total de orina de cada muestra se calcula la cantidad de MTZ excretada a un tiempo dado, y finalmente se sumaron las cantidades obtenidas a cada tiempo de muestreo de orina para obtener el total excretado en función del tiempo. Las muestras también fueron analizadas por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), y se calculó la cantidad excretada de fármaco a partir de las áreas de pico cromatográfico interpolando en la curva de calibración estándar de MTZ, ver Figura 6.

Se puede observar que hay similitud en las cantidades de MTZ en orina evaluadas por los dos métodos analíticos, VDP y HPLC, las diferencias observadas en las gráficas de la Figura 6 se pueden deber a la precisión y a la sensibilidad de cada uno de los métodos analíticos.

De la Figura 6 también se puede deducir la cinética de eliminación de MTZ. Se puede observar que a las 10 horas se ha eliminado más del 50 % de la cantidad total excretada de MTZ y sus metabolitos en orina, que fue de 398 mg en ambos métodos, esta cantidad corresponde al 80% del fármaco administrado, y es un porcentaje de eliminación por orina que

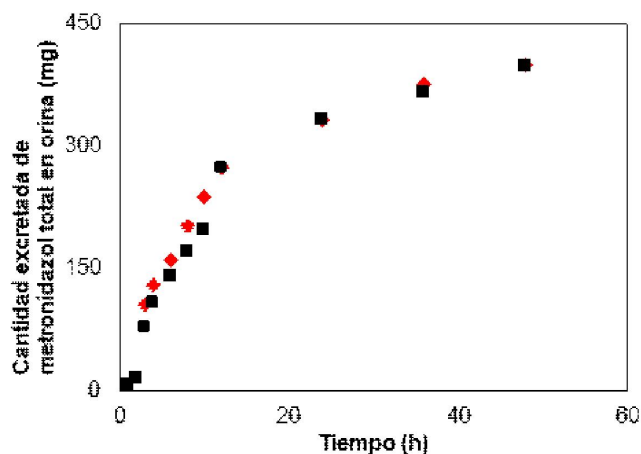


Figura 6. Cantidad acumulada de MTZ eliminado por orina durante 48 horas, determinación realizada por CLAR (■) y VDP (♦).

Con las cantidades de MTZ excretadas por orina, se puede obtener más información de la farmacocinética del MTZ. Se construye un gráfico logarítmico con los datos obtenidos de la cantidad de MTZ que queda por excretar ($C_{\infty} - C_t$) en función el tiempo (t) y con ello estimar la constante (K_e) de eliminación del fármaco. C_t y C_{∞} representan la cantidad total eliminada a un tiempo determinado y a tiempo infinito, respectivamente.

$$\log \log (C_{\infty} - C_t) = \log C_{\infty} - \frac{K_e}{2.303} t \dots \dots Ec(1)$$

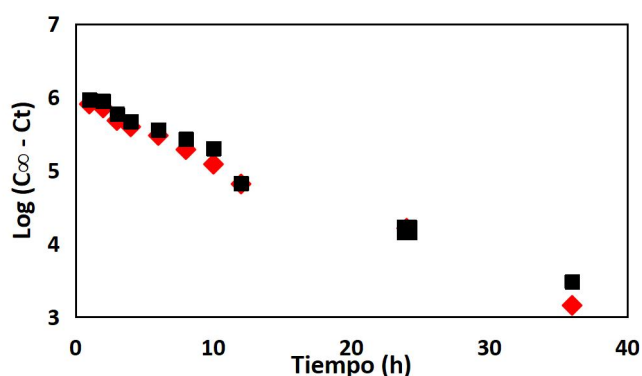


Figura 7. Relación del logaritmo de la diferencia de cantidad remanente en función del tiempo obtenidos mediante CLAR (■) y VDP (♦).

En la Figura 7 se representa el modelo matemático del método de la cantidad de fármaco que queda por excretarse o ARE conocido como “sigma menos”, con el que se analiza el proceso de eliminación del MTZ (Ec1)

El coeficiente de correlación lineal ($r^2 > 0.98$) demuestra que los datos experimentales se ajustan a un modelo de cinética de eliminación de primer orden. A partir de la representación gráfica y del modelo farmacocinético se calculó el tiempo de vida media ($T_{1/2}$) y la constante de eliminación del fármaco (K_e). Los resultados obtenidos para

estos dos parámetros farmacocinéticos obtenidos por mediciones electroquímicas son comparables con los obtenidos utilizando CLAR, así como con lo reportado en la literatura (Kane, et al. 1961, Lau et al. 1992), ver Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos del MTZ obtenidos al evaluar muestras de orina por VDP y CLAR.

Parámetros	VDP	CLAR
Rango (µg/mL)	4 a 59	0.15 a 30
LOD (µg/mL)	3.7±0.1	0.15±0.027
LOQ (µg/mL)	11.44±0.1	2±0.092
% Eliminación (%)	79.79	79.52
T _½ (h)	9.07	9.58
K _e (h ⁻¹)	0.076	0.072

4. Conclusiones

A partir de las propiedades electroquímicas del MTZ y sus metabolitos en medio acuoso, se ha desarrollado un método voltamperométrico lineal y sensible que permite cuantificar la cantidad total de MTZ en orina. La ventaja de esta propuesta radica en un análisis rápido con un tratamiento simple de la muestra, etapa que solo involucró la dilución de la orina en la solución amortiguadora. Los resultados farmacocinéticos obtenidos con este método voltamperométrico son comparables con los obtenidos con una metodología por cromatografía de líquidos de alta resolución. Los parámetros farmacocinéticos de la eliminación del MTZ son similares entre sí y concuerdan con los valores reportados en la literatura. El método electroquímico para estudios farmacocinéticos en muestras de orina, evaluado como prueba de concepto confirma la utilidad y ventajas de las técnicas electroquímica para el seguimiento farmacocinético de otros fármacos, especialmente aquellos cuyas propiedades espectrofotométricas limitan un análisis por CLAR.

Agradecimientos

GAA externa su gratitud al SNII por la distinción y el estímulo otorgado durante la realización de este proyecto.

5. Referencias

- Bard, A. y Faulkner, L., 2004. *Electrochemical Methods Fundamentals and Application*. Wiley, New York.
- Bartlett, P., Ghoneim, E., El-Hefnawy, G., El-Hallag, I., (2005). Voltammetry and determination of metronidazole at a carbon fiber microdisk electrode. *Talanta*, 66, 869-874. DOI:10.1016/j.talanta.2004.12.048.
- Bendesky, A., Menéndez, D., Ostrosky-Wegman, P. (2002). Is metronidazole carcinogenic?. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 511, 133-144. DOI: 10.1016/s1383-5742(02)00007-8
- Connor, T., Stoeckel, M., Evrard, J., Legator, M., (1977). The Contribution of Metronidazole and Two Metabolites to the Mutagenic Activity Detected in Urine of Treated Humans and Mice. *Cancer Research*, 37, 629-633.
- Dunn, L.A., Andrews, K.T., McCarthy, J.S., (2007). The activity of protease inhibitors against *Giardia duodenalis* and metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29, 98-102. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.026
- Freeman, C. D., Klutman, N. E., Lamp, K. C., (1997). Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*, 54, 679-708. DOI: 10.2165/00003495-199754050-00003.
- Grill, M.F., Maganti, R.K., (2011). Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72, 381-393. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x
- Kane, P., McFadzean, J., Squires, S., (1961). Absorption and excretion of metronidazole. *The British journal of venereal diseases*, 37, 273-275. DOI: 10.1136/sti.37.4.273
- Korany M.A., Abdine H.H., Ragab, M.A.A., Aboras, S.I., (2015). Application of derivative spectrophotometry under orthogonal polynomial at unequal intervals: determination of metronidazole and nystatin in their pharmaceutical mixture. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 143 281-287. DOI: 10.1016/j.saa.2015.01.076.
- Lan, L., Yao, Y. Ping, J. Ying, Y. (2017). Recent advances in nanomaterial-based biosensors for antibiotics detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 91,504-514. DOI:10.1016/j.bios.2017.01.007
- Lau, A. H., Lam, N. P., Piscitelli, S. C., Wilkes, L., Wilkes, L. H., (1992). Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clinical pharmacokinetics*. 23, 328-364. DOI: 10.2165/00003088-199223050-00002
- Laviron, E., (1979). The use of lineal potential sweep voltammetry and of A.C. voltammetry for the study of the surface electrochemical reaction of strongly adsorbed systems and of redox modified electrodes. *Journal of electroanalytical chemistry*, 100, 263-270. DOI: 10.1016/S0022-0728(79)80167-9.
- Liu, X., Huang, D., Lai C., Zeng, G., Qin, L., Zhang, C., Yi, H., Li, B., Deng, R., Liu, S., Zhang, Y., (2018). Recent advances in sensors for tetracycline antibiotics and their applications. *Trends in Analytical Chemistry* ,109, 260-274. DOI: 10.1016/j.trac.2018.10.011.
- Loft, S., Døssing, M., Poulsen H.E., Sonne J., Simonsen, K.L., Andreassen, P.B., (1986). Influence of dose and route of administration on disposition of metronidazole and its major metabolites. *European Journal of Clinical pharmacology*, 30, 467-473. DOI: 10.1007/BF00607962.
- Loft S. (1990). Metronidazole and antipyrine as probes for the study of foreign compound metabolism. *Pharmacology and toxicology*, 66,1-3. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1990.tb01611.x
- Lotfi N., Majidi M. Re., Asadpour-Zeynali K., (2024) Application of Co9S8@ MoS2 core-shell/rGO nanocomposite as a novel electrocatalyst in preparation of sensor for the determination of metronidazole. *Journal of Applied Electrochemistry*, 54, 687-702. DOI:10.1007/s10800-023-01981-1.
- Lu, S., Wu, K., Dang, X., Hu, S., (2004). Electrochemical reduction and voltammetric determination of metronidazole at a nanomaterial thin film coated glassy carbon electrode. *Talanta*, 63, 653. DOI: 10.1016/j.talanta.2003.12.005.
- Mahmoud, M. Randa, E., Salam, A., Hadad, M. G., (2016). Development and Optimization of HPLC Analysis of Metronidazole, Diloxanide, Spiramycin and Clotrimazole in Pharmaceutical Dosage Forms Using Experimental Design. *Journal of chromatographic science*, 54, 1701-1712. DOI: 10.1093/chromsci/bmw126.
- Peng, J., Hou, C., Hu, X., (2012). Determination of metronidazole in pharmaceutical dosage forms based on reduction at graphene and ionic

- liquid composite film modified electrode. *Sensors and Actuators B*, 169, 81-87.
DOI:10.1016/j.snb.2012.03.040.
- Pilehvar, S., Gielkens, K., Trashin, S. A., Dardenne, F., Blust, R., De Wae, I. K., (2016). (Electro)Sensing of Phenicol Antibiotics—A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56, 2416-2429.
DOI: 10.1080/10408398.2013.845140
- Pingarrón, J., Sánchez, P., (2003). Química electroanalítica: Fundamentos y aplicaciones. Editorial Síntesis, Madrid.
- Edward D. Ralph, John T. Clarke, Robert D. Libke, Redi. P. Luthy and William Kirby M.M., (1974). Pharmacokinetic of metronidazole determined by bioassay. *Antimicrobial agent and chemotherapy*, 6, 691-696.
DOI: 10.1128/AAC.6.6.691.
- Rudnicki, K., Sipa, K., Brycht, M., Borgul, P., Skrzypek, S., Poltorak, L., (2020). Electrochemical sensing of fluoroquinolone antibiotics. *Trends in Analytical Chemistry*, 128, 115907.
DOI:10.1016/j.trac.2020.115907.
- Saunders, M., Dische, S., Anderson, P., 1978. The Neurotoxicity of Metronidazole and its relationship to dose, half-life and concentration in the serum. *British Journal of Cancer*, 37, 268-270.
- Shinn, D., (1962). Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. *The Lancet*, 279, 1191.
DOI:10.1016/S0140-6736(62)92243-2
- Tan, S., Jiang, J., Yan, B., Shen, G., Yu, R., (2006). Preparation of a novel fluorescence probe based on covalent immobilization by emulsion polymerization and its application to the determination of metronidazole. *Analytica chimica acta*, 560, 191-196.
DOI:10.1016/j.aca.2005.12.011
- Villanueva-Reynoso, J. H., Guzmán-Hernández, D. S., Ramírez-Silva, M. T., Juárez-Gómez, J., & Rojas-Hernández, A. (2023). Determinación de la constante de acidez del metronidazol por espectroscopia ultravioleta en medio acuoso. *Pádi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*, 11(Especial), 50-53.
[DOI:10.29057/icbi.v11iEspecial.10232](https://doi.org/10.29057/icbi.v11iEspecial.10232)
- Xia, Y.M., Ou, X., Zhao, Y., Xia, M., Chen, D., Gao, W.W., (2021). Facile synthesis of reduced graphene oxide-octahedral Mn₃O₄ nanocomposites as a platform for the electrochemical determination of metronidazole and sulfamonomethoxine. *Electroanalysis*, 33, 1646-1656.
DOI:10.1002/elan.202100015
- Xie, F., Liu, L., Wang, Y., Peng, Y., Li, S., (2022). An UPLC-PDA assay for simultaneous determination of seven antibiotics in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 210, 114558, DOI:10.1016/j.jpba.2021.114558
- Yu, T., Glennon, L., Fenelon, O., Breslin, C.B., (2023). Electrodeposition of bismuth at a graphene modified carbon electrode and its application as an easily regenerated sensor for the electrochemical determination of the antimicrobial drug metronidazole. *Talanta*, 251:123758
DOI: 10.1016/j.talanta.2022.123758
- Yuan, S., Bo, X., Guo, L., (2019). In-situ insertion of multi-walled carbon nanotubes in the Fe₃O₄/N/C composite derived from iron based metal-organic frameworks as a catalyst for effective sensing acetaminophen and metronidazole. *Talanta*, 193:100-109.
DOI: 10.1016/j.talanta.2018.09.065