



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
«ZARAGOZA»**

**«ESTUDIO DE LA INTERACCION FARMACO-
EXCIPIENTE POR CALORIMETRIA DE EXPLO-
RACION DIFERENCIAL (DSC) EN TABLETAS
DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL»**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MA. DE LOS ANGELES VIDAL MILLAN

México. D. F.

1982





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAGINA
1.- Introducción	1
2.- Fundamentación del tema	4
2.1) Antecedentes	4
2.2) Aspectos teóricos del método	5
2.3) Propiedades del diclorhidrato de etam - butol	15
3.- Planteamiento del problema	17
4.- Objetivos	18
5.- Hipótesis	19
6.- Material y Métodos	20
6.1) Obtención de termogramas	20
6.2) Identificación de la presencia de exi - pientes en tabletas de diclorhidrato de etambutol	27
6.3) Análisis de las tabletas de diclorhidra to de etambutol	33
7.- Desarrollo	35
7.1) Consideraciones previas	35
7.2) Desarrollo del trabajo	36
7.3) Resultados	37
8.- Discusión	47
9.- Conclusión	51
10.- Propuestas y/o recomendaciones	52
11.- Anexo	53
12.- Bibliografía	88

"ESTUDIO DE LA INTERACCION FARMACO-EXCIPIENTE POR
CALORIMETRIA DE EXPLORACION DIFERENCIAL (DSC) EN
TABLETAS DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL"

1. INTRODUCCION

En la actualidad ha aumentado la aparición de reportes sobre la interacción entre fármaco y excipiente en formas farmacéuticas sólidas (1), por lo que estos deben seleccionarse adecuadamente efectuando una serie de estudios previos para lograrlo. Entendiendo como excipiente aquellas sustancias ajenas al principio activo las cuales se usan para dar las características adecuadas a la forma farmacéutica y que deben ser química y farmacológicamente inertes.

Los estudios de estabilidad de mezclas fármaco-excipiente (estudios de preformulación) son diseñados para seleccionar una lista básica de excipientes, los cuales puedan ser usados exitosamente para la elaboración de un producto terminado lo suficientemente estable y que pueda ser almacenado por un tiempo razonable sin cambiar a una forma inactiva o tóxica.

Los estudios clásicos de estabilidad para la elección de excipientes se efectúan sometiendo las muestras a condiciones drásticas llamadas pruebas de estabilidad acelerada que usualmente requieren de semanas a meses, por lo que la tecnología farmacéutica ayudada por el análisis ha intensificado la investigación para detectar interacción fármaco-excipiente. No obstante si esta ope-

(2)

ración puede ser simplificada; se ha observado que el DSC y el DTA (análisis térmico diferencial) ofrecen una posible solución a este problema.

El DTA (y recientemente el DSC) es una herramienta analítica muy antigua que recientemente ha ganado interés en la industria farmacéutica por la facilidad y rapidez para eliminar posibles excipientes incompatibles en los trabajos de preformulación con el uso de relativamente pequeñas cantidades de muestra. Y se piensa que si estos métodos funcionan para mezclas binarias también pueden ser adaptables al examen de producto terminado (2).

El análisis térmico comprende una serie de métodos instrumentales que miden la variación de las propiedades físicas o químicas de las sustancias en función de la temperatura o del tiempo, constituida entre otras por el DSC. Este es un método termoanalítico -- el cual mide la energía calorífica absorbida o desprendida cuando ocurren cambios físicos o químicos en una muestra con respecto a una referencia al ser sometidas a un proceso de calentamiento a velocidad controlada (o temperatura constante).

El método DSC aplicado en estudios de interacción fármaco-excipiente compara la conducta térmica del fármaco puro y los de cada uno de los excipientes con los de las parejas de mezclas fármaco-excipiente, si resulta una conducta térmica inesperada en estas con respecto a la del principio activo puro, se puede sospechar de la existencia de interacción y posible incompatibilidad (3). Basándose en esto, se estudia la interacción fármaco excipiente en tabletas de diclorhidrato de etambutol

(3)

de las cuales se tienen antecedentes de inestabilidad (4) usando este método térmico, teniendo presente que de las formas farmacéuticas que existen en la actualidad, las tabletas se hallan entre las mas frecuentemente empleadas y que el fármaco estudiado es un tuberculostático de uso actual en el país.

Se comienza el trabajo con un estudio térmico del diclorhidrato de etambutol, el cual servirá como referencia respecto al cual se compararán posteriormente el de las tabletas. No limitándose a decir si hay o no interacción en dicha forma farmacéutica, sino se trata de conocer cual (es) excipiente (s) es el causante de dicha interacción efectuando un análisis de identificación de la presencia de excipientes en las tabletas y posteriormente estudiando estas mezclas por DSC.

El fin que se persigue aquí no es referente a estudios de preformulación, mas bien se pretende resaltar la importancia del método DSC para aplicarlo no solo a este tipo de estudios, sino para evaluar las formulaciones, en este caso de tabletas existentes en el mercado y también para señalar la importancia de efectuar estudios de preformulación para la elección de excipientes siempre que se elabore un nuevo medicamento o se modifique una formulación ya existente, y evitar de esta manera estos problemas.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

2.1) Antecedentes.

Los orígenes del análisis térmico se remontan a la época de la alquimia, ya que ellos usaban el calor para diferenciar ciertos productos, más fue Lavoasier el primero en reportar medidas calorimétricas. Se puede situar los principios del análisis térmico diferencial por los trabajos de Le Chatelier publicados en 1887 (3).

Esta técnica es usada en la química mineral, y no es sino hasta 1941 que se publican los primeros trabajos de su uso en la química orgánica, siendo además muy escasos, debido quizás a que los aparatos eran obra original de laboratorios altamente especializados y a la falta de aparatos lo suficientemente precisos (3).

En los 60's debido a la disponibilidad de instrumentos comerciales y a la elaboración de aparatos confiables y más precisos, el DTA y recientemente el DSC son herramientas analíticas que últimamente han ganado interés en la industria farmacéutica por la facilidad y rapidez para eliminar excipientes que probablemente sean incompatibles en los trabajos de preformulación con el uso de relativamente pequeñas cantidades de muestra.

En 1967 Simon (5) presentó un trabajo donde resalta el uso de esta técnica (DTA) como una herramienta para la rápida evaluación de la interacción fármaco-excipiente en estudios de preformulación.

(5)

En 1969 Jacobson y Reier (6) presentaron un estudio de la incompatibilidad de algunos antibióticos - (dicloxacilin, penicilina G y ampicilina) con excipientes como son lactosa, estearato de magnesio y ácido esteárico por DTA encontrando que el ácido esteárico era incompatible con dichos antibióticos.

En 1973 Jacobson y Gibbs (7) presentaron un estudio sobre la interacción entre cefradine y algunos excipientes como son N-metil glucosamina, trometanina fosfato trisódico dodecahidratado y carbonato de sodio anhidro, en estudios de preformulación por DTA para una formulación parenteral. Encontrando que el carbonato de sodio anhidro era el único que no interaccionaba con cefradine.

En 1977 Chye y Hersey (2) presentaron un estudio sobre la estabilidad de mezclas oxitetraciclina-excipiente para la formulación de tabletas, encontrando interacción con el estearato de magnesio, glucomato de calcio, manitol y dextrosa.

2.2) Aspectos Teóricos del Método.

El análisis térmico comprende un conjunto de métodos que miden las variaciones de las propiedades físicas o químicas de una sustancia en función del tiempo (en condiciones isotérmicas) o de la temperatura. Estos métodos dependiendo del fenómeno que miden son:

Dilatometría que mide variación de dimensión

Termogravimetría que mide variación de peso

Análisis térmico diferencial que mide variación-

(6)

de energía.

Calorimetría diferencial que mide variación de energía.

Análisis del efluente que mide desolvatación y descomposición térmica.

Aunque el DTA y el DSC miden el mismo fenómeno los principios de la determinación son diferentes (el diseño instrumental es diferente). En la fig 2.1 se muestran las diferencias entre estos dos aparatos.

Los dos métodos se basan en el control de la temperatura entre dos soportes metálicos donde en uno se coloca la muestra y en otro la referencia, ambos soportes son sujetos a idénticos regímenes de calentamiento a velocidad lineal o bien son mantenidos a una temperatura determinada para trabajos en condiciones isotérmicas, si se suceden cambios físicos o químicos en la muestra (tales como cambios de fase y de estructura cristalina, reacciones de deshidratación, descomposición, oxidación, reducción, etc.) habrá absorción o desprendimiento de calor provocando una diferencia de temperatura entre muestra y referencia (8).

En el caso del DTA el aparato lo que registra es la diferencia de temperaturas entre la muestra y la referencia en función de la temperatura o del tiempo en forma de picos hacia arriba o hacia abajo dependiendo si el fenómeno es exotérmico o endotérmico (llamadas endotermas o exotermas respectivamente). La gráfica obtenida aquí es llamada curva o termograma DTA (3 y 8), ver fig 2.1.

(7)

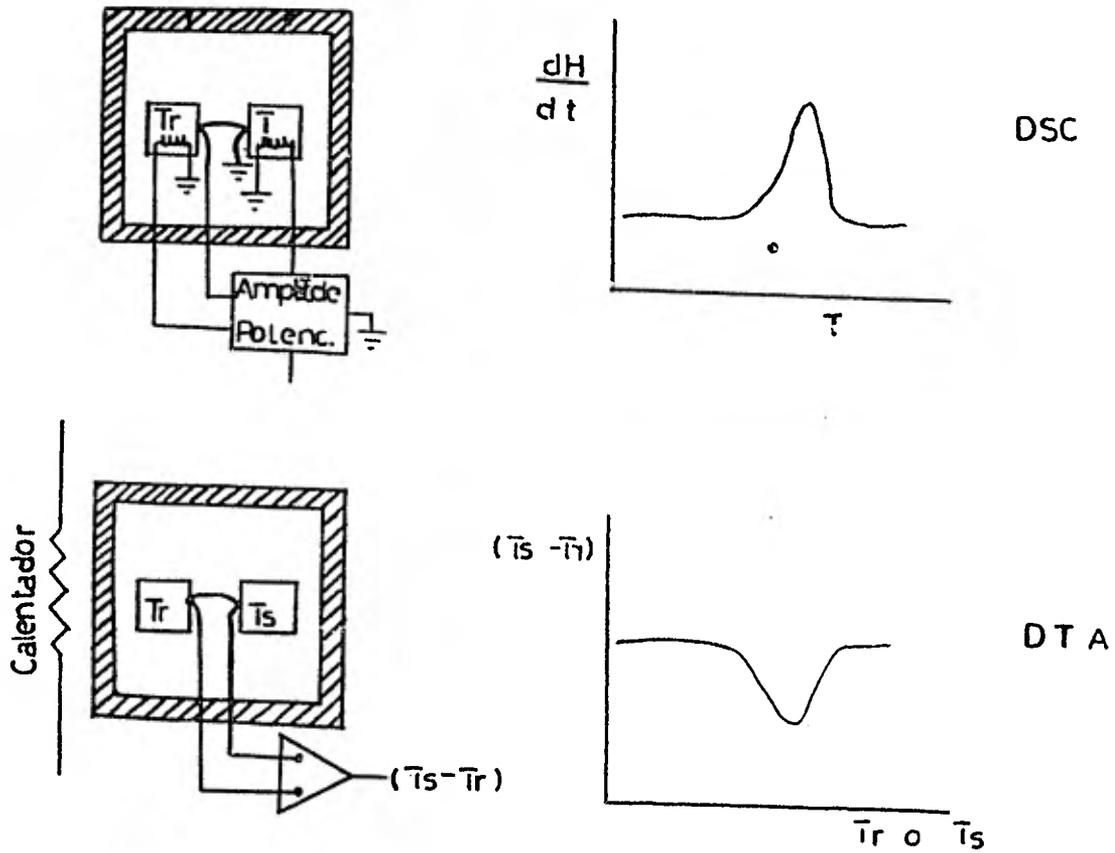


Fig. 2.1 Diferencias entre DSC y DTA

En el caso del DSC, el aparato está provisto de un generador de potencia que lo que hace es compensar la diferencia de temperaturas entre la muestra y la referencia hasta hacerla cero. Es esta energía aplicada la que se registra en el graficador del aparato en función de la temperatura o del tiempo en forma de pi-

(8)

cos hacia arriba o hacia abajo (llamadas exotermas o endotermas respectivamente) según donde se aplique la potencia, si en la muestra o en la referencia. La curva resultante es llamada curva o termograma DSC. Si no ocurre ningún fenómeno en la muestra, la gráfica será una línea recta (ver fig 2.1) (5y8).

Como el DSC es un método de temperatura dinámica y que depende de complejos procesos de transferencia de calor tiene un gran número de variables que pueden afectar las curvas experimentales. Si la curva DSC es usada para propósitos cualitativos, forma, posición y número de endotermas y exotermas son importantes. Por un cambio de condiciones la posición de estas cambiará e incluso puede llegar a desaparecer. Para estudios cuantitativos, el área bajo la curva es de mayor interés y los parámetros experimentales, deben ser conocidos (8).

El método DSC (y DTA) dependen de dos categorías de variables:

-Instrumentales

- a) Velocidad de calentamiento
- b) Velocidad en la respuesta del registrador
- c) Atmósfera del horno

-De la muestra

- a) Tamaño de la muestra
- b) tamaño de partícula

De estas variables en la tabla 2.1 se resumen las más importantes llamadas parámetros críticos operacionales (8).

Tabla 2.1 Parametros Críticos Operacionales

Tamaño de la muestra.

Grande: Usadas para detectar energias de transición baja, muestra no homogénea, baja resolución y exactitud de temperatura. Requiere de alta velocidad de calentamiento.

Pequeña: Buena resolución en los picos de la curva picos afilados y no requiere de alta velocidad de calentamiento.

Velocidad de calentamiento.

Rápida: Aumenta la sensibilidad, disminuye resolución y exactitud en la lectura de temperatura.

Lenta: Disminuye sensibilidad, aumenta resolución y exactitud en la lectura de la temperatura.

Atmósfera.

Los gases presentes en la atmósfera pueden reaccionar con la muestra.

Velocidad de calentamiento.- Altas velocidades de calentamiento requieren de muestras grandes (las cuales son indeseables a menos que la energía de transición de la muestra sea pequeña), disminuye resolución entre picos adyacentes y aumenta el error en la lectura de la temperatura de transición ; sin embargo lenta velocidad de calentamiento disminuye la resolución, aumenta sensibilidad y aumenta el error de la temperatura de transición, una velocidad generalmente

(10)

satisfactoria es de alrededor de 15 a 20 °C/min (8y9)

Atmósfera de horno.- El uso de gases bajo condiciones normales de operación es necesaria y tiene como finalidad purgar y limpiar de impurezas la atmósfera que rodea a los soportes durante las transiciones. Se puede trabajar con flujo de diferentes gases, generalmente se usa gases inertes como nitrógeno y helio en algunos estudios como es el caso de oxidaciones se usa oxígeno, el cual reacciona con la muestra.

Tamaño de la muestra.- El área bajo el pico esta relacionado con la cantidad de muestra, por lo que el tamaño de ésta influirá en la del pico. Generalmente se prefiere muestras pequeñas (de 1 a 2 mg) (8 y 9), - pues con las grandes se corre el peligro de contaminar el equipo además de requerir altas velocidades de calentamiento. La elección del tamaño de la muestra depende de la energía de transición de ésta, si es grande requerirá de una muestra pequeña y si es pequeña se necesitara una muestra grande.

Tamaño de partícula de la muestra.- Para obtener una máxima resolución y agudeza de los picos en la obtención de termogramas de muestras solidas, la muestra debe estar en forma tal que se tenga la máxima superficie de contacto por lo que se prefiere muestras finamente pulverizadas.

Efecto de diluyente.- El uso de diluir la muestra tiene como propósito desde el punto de vista analítico resaltar o enmascarar las propiedades termicas del compuesto bajo estudio. El diluyente puede alterar la altura y posición de los picos, si este diluyente es inerte

(11)

te, el termograma del material a prueba será lo más cercano al de la muestra pura; mas si el diluyente es reactivo puede anular las propiedades térmicas del material original produciendo un efecto enmascarante (10)

En base a lo anterior las condiciones operacionales se eligen dependiendo de la conducta térmica de la muestra y del estudio a realizar.

El número, forma y posición de los picos endotérmicos o exotérmicos con respecto a la temperatura pueden ser usados como medio de identificación cualitativa de las sustancias bajo estudio; como el área bajo el pico es proporcional al cambio de calor involucrado, la técnica también es usada para la determinación semicuantitativa o cuantitativa del calor de reacción. A su vez el calor de reacción es proporcional a la cantidad de sustancia reaccionante, por lo que el método puede ser usado en análisis cuantitativo (3 y 8).

Como se mencionó son numerosos los factores que afectan la curva DSC, sin embargo las curvas son reproducibles para cualquier instrumento dado por lo que esta técnica tiene innumerables usos. Desde el punto de vista cualitativo puede ser usado como medio de identificación, estudios de estabilidad térmica y oxidativa, cambios de forma cristalina, actividad catalítica y antioxidante, etc. de sustancias orgánicas e inorgánicas (8).

La curva DSC también puede ser usada con fines semicuantitativos considerando lo siguiente: Si al comienzo de la transformación el desplazamiento de la pluma lo hace formando un ángulo lo mas cercano a 90° y

(12)

y el descenso lo hace lo mas perpendicular posible formando un pico estrecho se dice que la substancia es mas pura (9).

Cuantitativamente por adecuada calibración del instrumento la curva DSC puede ser usada para cálculo de parámetros fisicoquímicos como son: calor específico calor de reacción y determinación de pureza química y óptica de substancias entre otras (3).

Una de las aplicaciones importantes en la industria farmacéutica y que es la que nos ocupa, es en los estudios de interacción de excipientes en trabajos de preformulación de formas sólidas de dosificación para la elección de excipientes.

Entre los estudios de estabilidad para la elección de excipientes usando DTA como un método para lograrlo tenemos:

-Estudio de estabilidad de algunos antibióticos como son dicloxacilina, penicilina G y ampicilina con lactosa, estearato de magnesio y ácido esteárico como excipientes, encontrando que este último era el mas incompatible (6). Los termogramas obtenidos en este estudio se muestran en la fig 2.2.

-En los estudios de interacción de cefradine con N-metilglucosamina, trometamina, fosfatotrisódico dodecahidratado y carbonato de sodio anhidro en estudios de preformulación para una formulación parenteral, se encontró que el carbonato de sodio anhidro hera el único que no interaccionaba con el cefradine. Los resultados son mostrados en la fig 2.3 a) y b) (7).

(13)

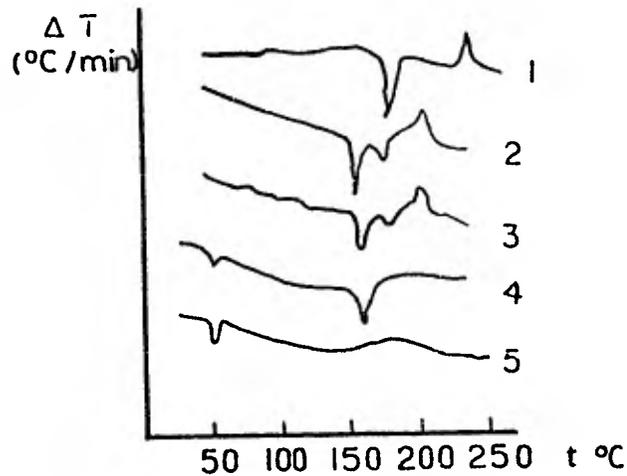


Fig 2.2. Termograma de dicloxacilina sódica y mezclas. En 1, tenemos dicloxacilina; en 2, 76 % de dicloxacilina+24 % de lactosa; 3, 73 % de dicloxacilina+23 % de lactosa+4 % de estearato de magnesio; 4, 71 % de dicloxacilina+22 % de lactosa+4 % de estearato de magnesio+ 3 % de ácido esteárico; 5, 93 % de dicloxacilina+ 7 % de ácido esteárico.

-Estudio de estabilidad de mezclas oxitetraclina-excipiente para la formulación de tabletas de oxitetraclina, encontrando que interactuaba con estearato de magnesio, gluconato de calcio, manitol y dextrosa - (2)

En todos estos estudios mencionados arriba, si los picos característicos del fármaco sólo se alteraban e incluso llegaban a desaparecer al mezclarlo con otros componentes como son los excipientes, por lo que se consideró interacción y posible incompatibilidad. Resultado que en todos los casos concordó al efectuar las pruebas clásicas de estabilidad acelerada; los excipientes que mostraron interacción con el fármaco por DTA muestra

(14)

incompatibilidad por pruebas clásicas de estabilidad -
acelerada.

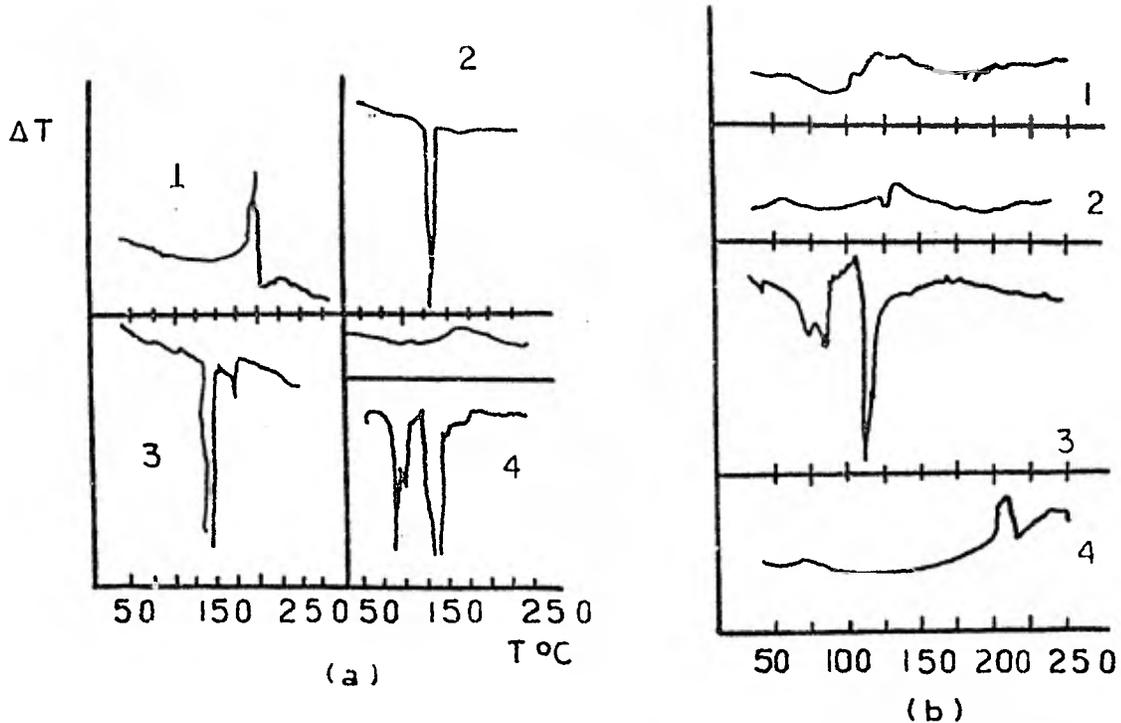


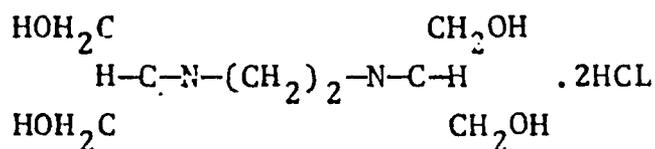
Fig 2.3- (a). Termogramas de materia
les puros: 1, cefradine; 2, N-metilgluco-
samina; 3, trometamina; 4, carbonato de
sodio anhidro; y 5, fosfato de sodio dode-
cahidratado. (b). Termogramas de mezclas
de cefradine con: 1, N-metilglucosamina;
2, trometamina; 3, fosfato de sodio dodeca-
hidratado; 4, carbonato de sodio anhidro.

El DSC tiene sus limitaciones para usarlo en la -
detección de interacción fármaco-excipiente. Una de --
las más importantes es que si el fármaco descompone an-
tes de fundir el método no puede usarse para estos fi-

(15)

2.3) Propiedades del Diclorhidrato de etambutol.

La fórmula del diclorhidrato de etambutol es



Se presenta como cristales blancos e incoloros, - es higroscópico con un punto de fusión de 199 a 204 °C fácilmente soluble en cloroformo y dimetilsulfoxido; - soluble en etanol y difícilmente soluble en cloroformo y acetona. Posee actividad optica y la forma (+) es la activa farmacológicamente, usado como tuberculostático (11 y 12).

En (9) se reporta el DTA del diclorhidrato de etambutol, y se muestra en la fig 2.4.

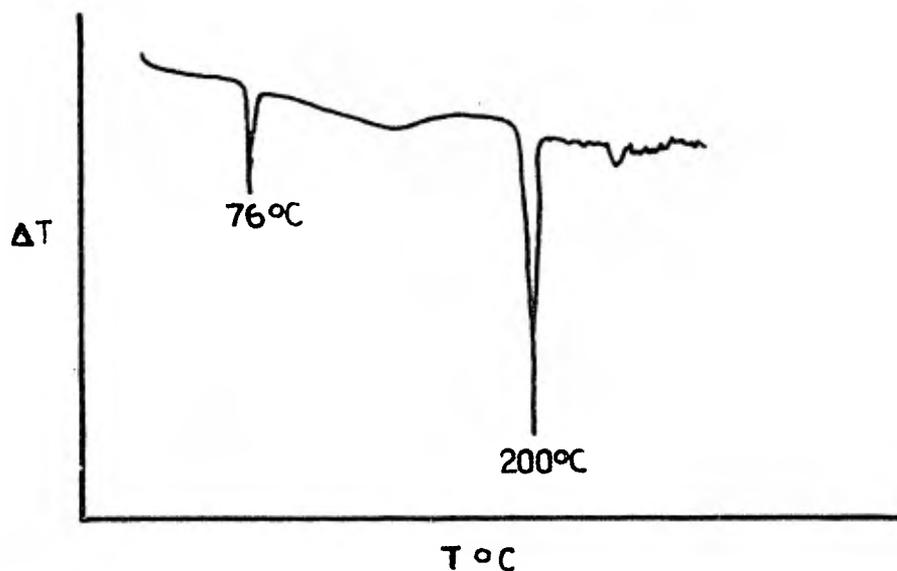


Fig 2.4. Termograma del diclorhidrato de etambutol

(16)

Se prepara por calentamiento de dicloruro de etileno con (+)-2-aminobutanol, o por alquilación de este último con glioxal usando NaBH_4 como agente reductor - (11).

El diclorhidrato de etambutol como medicamento se presenta en forma de tabletas conteniendo 100 y 400 mg (12).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existen en el laboratorio de control analítico* - antecedentes de falta de estabilidad de algunos lotes de tabletas de diclorhidrato de etambutol, elaboradas por diferentes laboratorios. Esta inestabilidad se -- presenta como moteado, irregularidad en el color, dureza y friabilidad.

Debido a que el problema abarco un número considerable de muestras se vió la posibilidad de aplicar la calorimetría de exploración diferencial para evidenciar si el problema se debía a interacción fármaco-excipiente, lo cual explicaría por lo menos en parte la inestabilidad de estos medicamentos.

* Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, sección de Control analítico de medicamentos.

4. OBJETIVOS.

Una de las razones de la existencia de problemas de estabilidad de medicamentos es la inadecuada elección de excipientes, por lo que siempre que se formula o reformula una forma farmacéutica es necesario efectuar una serie de pruebas llamadas estudios de pre formulación con la finalidad de obtener un medicamento fisicoquímicamente estable y biodisponible. De no ser así se corre el riesgo de obtener un producto final inestable el cual con el tiempo puede alterarse y parece que es lo que sucede con las tabletas de diclorhidrato de etambutol, por lo que el objetivo de este trabajo es:

- Detectar la existencia de interacción fármaco--excipiente por DSC en tabletas de diclorhidrato de etambutol de diferente procedencia.

- Si la interacción es observada, detectar cual(es) excipiente(s) es el responsable del problema.

5. HIPOTESIS.

Los estudios analíticos de varios investigadores han demostrado la utilidad de la calorimetría de exploración diferencial, para poner de manifiesto la interacción fármaco-excipiente, al alterarse la curva de fusión o termograma de un fármaco puro y mezclado con diferentes excipientes, se observa que algunos de estos (excipientes) no modifican su termograma (del fármaco) por el contrario otros alteran no solo la posición de la endoterma de fusión, sino que hasta llega a desaparecer.

La determinación del punto de fusión es uno de los métodos más antiguos de la química orgánica y es utilizado como parte de las pruebas de identidad, permite verificar la integridad de la molécula, ausencia de contaminantes, etc.

Si la curva de fusión de un compuesto, obtenida en condiciones definidas se altera, se puede deducir que se ha alterado la estructura física o química de estas. En el estudio que se proyecta se obtendrán: los termogramas de las materias primas del diclorhidrato de etambutol; los termogramas del polvo de las tabletas en estudio; se determinará la presencia de algunos excipientes en estas tabletas; se obtendrán los termogramas de las mezclas de materias primas del fármaco con excipientes para de esta manera determinar cuales de ellos afectan el termograma del fármaco.

6. MATERIAL Y METODOS.

6.1) Obtención de termogramas.

Equipo.- Calorimetro Perkin Elmer, modelo DSC-1B
Microbalanza Cahn Gram Electrobalance,
W. H. & Co.

Material.- Mortero

Reactivos.-Cloruro de metileno
Diclorhidrato de etmabutol (materia
prima)

El calorimetro Perkin Elmer modelo DSC-1B, esta
constituído de (ver fig 6.1) (13):

1.- Unidad analizadora, la cual contiene.

1a) Promedio, usado para calibrar la tempera-
tura promedio contra un estandar de temperatura de fu-
sión conocida.

1b) Diferencial, usado para calibrar la tempe-
ratura diferencial, usando dos estandares del mismo ma-
terial en cada soporte, compensando pequeñas diferen-
cias entre los soportes de muestra y referencia.

1c), 1d), 1e) y 1f) son usados para el análisis
del efluente.

1g) y 1h) son los soportes de la muestra y de
la referencia, aqui se coloca el platillo de la mues-
tra y referencia.

2.-Unidad de control.

2a) Pendiente (o corrector de linea base) cuya
función es la de corregir la linea base, ajustando la
potencia aplicada al calentador de cada soporte (el -
control compensa por diferencia las caracterfsticas de

(21)

disipación de calor de los soportes).

2b) Rango, provee de seis posibilidades para elegir la sensibilidad deseada. El control de este es - calibrado en mcal/seg.

2c) Cero, permite colocar la pluma en cualquier parte de la carta.

2d) Velocidad de calentamiento, nos permite seleccionar entre ocho diferentes velocidades de calentamiento y es calibrado en °C/min.

2e) Incremento-neutro-disminución, permite aumentar o disminuir la temperatura promedio a la velocidad de calentamiento seleccionada automáticamente. El interruptor es colocado en posición neutral para operaciones isotérmicas, o bien para subir o bajar la temperatura manualmente (manteniendo 2b en precalentamiento)

2f) Temperatura, indica la temperatura actual en °K y puede ser manualmente aumentada o disminuida - cuando 2e está en posición neutra.

2g) Potencia, esta se halla encendida cuando la energía eléctrica es aplicada al instrumento.

2h) Temperatura Promedio, se halla encendida cuando la temperatura programada en 2f) se alcanza en el platillo de la muestra.

3.- Graficador.

3a) Velocidad de la carta, se puede elegir -- varias velocidades en pulg/min ó pulg/hr

El calorímetro Perkin Elmer modelo DSC-1B está provisto de accesorios como son: estándares para calibración (estaño, plomo, indio y platillo de referencia), - platillos para muestra (de aluminio) y cobre platillos

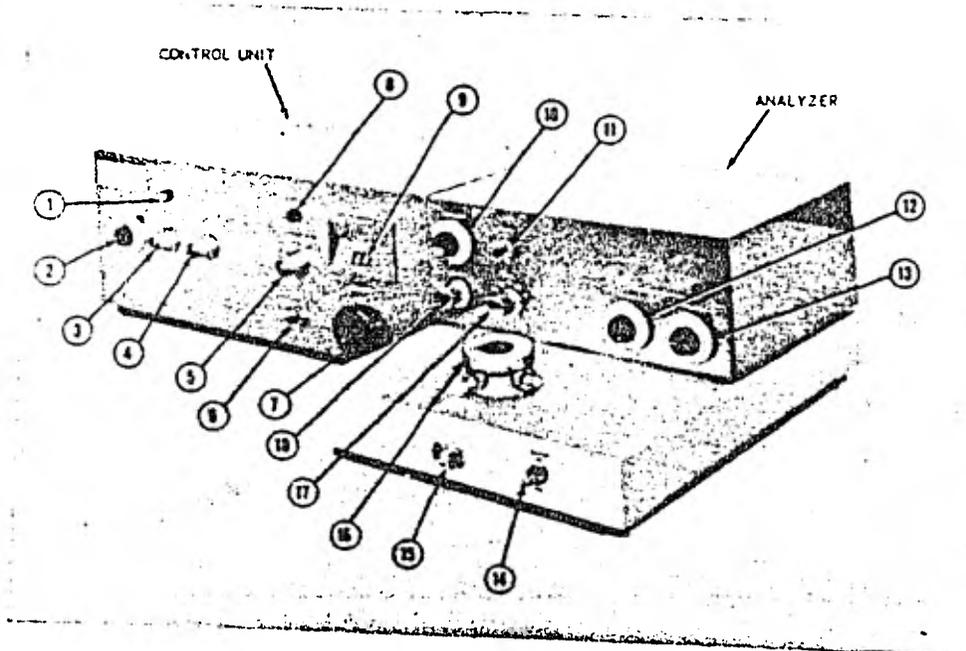
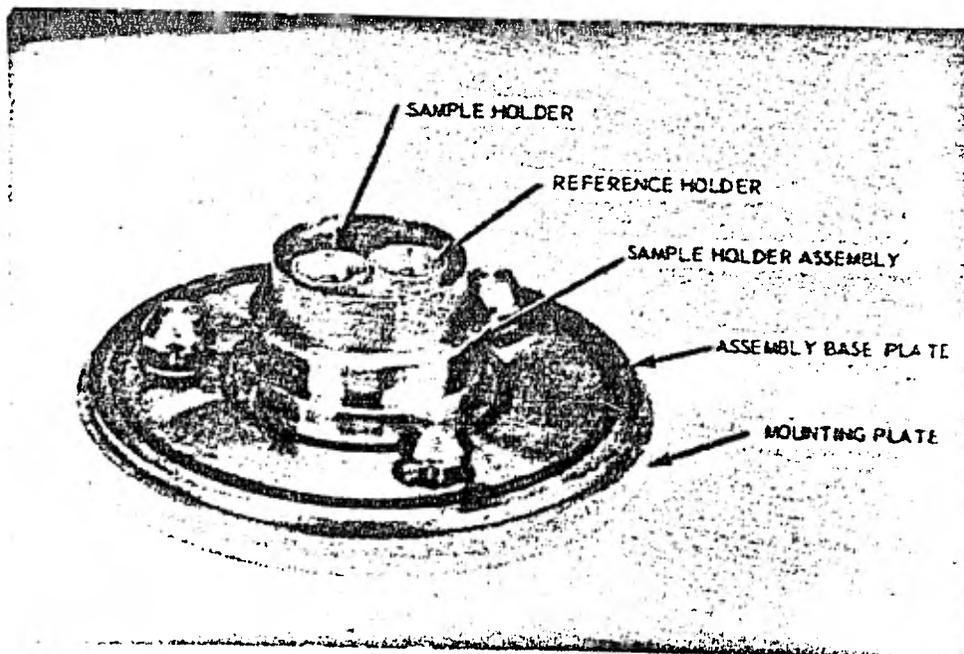


Fig. 6.1 Calorímetro Perkin Elmer modelo DSC-1B

1. Potencia 2. Pendiente (corrector de línea base) 3. Rango 4. Cero
5. Velocidad de calentamiento 6. Incremento-neutro-disminución 7.
Control manual de la temperatura 8. Temperatura promedio 9. Temperatu-
ra 10. Cero grueso (detector) 11. Polaridad (detector) 12. Promedio
(calibración) 13. Diferencial (calibración) 14. Calentador 15. In-
yector 16. Cubierta 17. Rango (detector) 18. Cero fino (detector)



Interior de la cubierta (16)

(23)

prensa para sellar platillos (para muestra volátil y - para muestra no volátil) y cubierta para trabajar a bajas temperaturas.

El funcionamiento del calorímetro Perkin Elmer modelo DSC-1B se basa en el control de la temperatura de dos soportes metálicos, donde en uno se coloca la muestra y en otro la referencia. El sistema consiste de -- dos controles (o programadores) separados (ver fig 6.2) uno es el control de la temperatura promedio y el otro es el control de la temperatura diferencial.

El programador de la temperatura promedio da una señal eléctrica la que es proporcional a la temperatura deseada de los soportes de muestra y referencia. - La información de este es transmitida al registrador apareciendo en la escala de la abscisa. La señal pro--gramada es comparada con la señal de la temperatura -- promedio de la resistencia de platino que se halla en los soportes de la muestra y referencia, si esta temperatura que llega al programador es mayor que la temperatura promedio de la muestra y referencia más energía alimentará a los calentadores de ambos soportes.- Si la temperatura promedio en la resistencia de platino es mayor que la demandada por el programa, la energía para ambos calentadores disminuirá. En resumen, este control se encarga de mantener un programa de calentamiento en ambos soportes.

En el control de la temperatura diferencial, la - señal representa las temperaturas de la muestra y referencia medidas por un termómetro de platino. Si la temperatura de la muestra o de la referencia es mayor, el

Control de la Temperatura diferencial. Temperatura de la muestra.

Control de la Temperatura promedio. Temperatura de muestra.

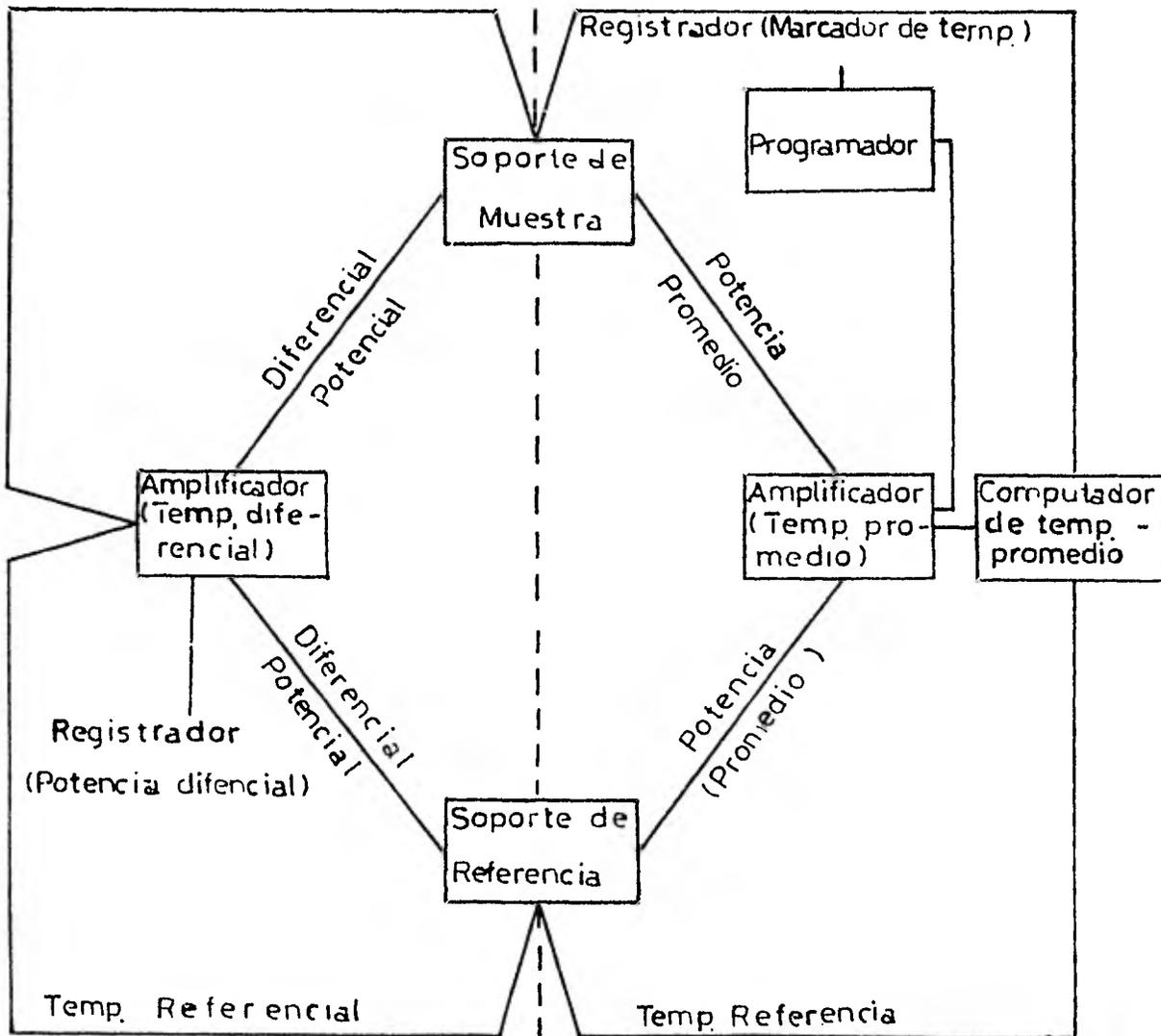


Fig 6.2. Diagrama que muestra los controles del calorimetro diferencial Perkin Elmer modelo - - DSC-1B

(25)

amplificador de la temperatura diferencial rendirá incrementos o decrementos pequeños de energía en el calentador de la muestra o de la referencia según sea el caso, y una señal proporcional a la diferencia de energía se transmitirá al registrador produciendo picos; la integral del pico resultante representa la energía interna del cambio y la dirección de este dependerá de cuanta más potencia se requerirá en el calentador de la muestra o de la referencia, según sea el caso.

En resumen la unidad de control contiene el amplificador de la temperatura promedio y de la temperatura diferencial y un circuito de atenuación para el rango. El analizador contiene el control termostático de los soportes y de los controles para calibrar el sistema usando estándares con temperaturas de transición conocida.

El operador usando la unidad de control puede obtener las condiciones instrumentales deseadas de temperatura de inicio, velocidad de calentamiento y rango de sensibilidad. Además con el cero se puede colocar la plumilla donde se quiera sobre la carta.

El aparato nos permite elegir entre las siguientes condiciones instrumentales:

Rango de sensibilidad de 1 a 32 mcal/seg.

Velocidad de calentamiento de 0.625 a 80 ° C/min

Rango de temperatura de 173 a 773 ° K

Velocidad de la carta de 0.5 a 8 pulg/min

Descrito el equipo se procederá a indicar la metodología a seguir para la obtención de termogramas.

(26)

6.1.1.- Limpieza del equipo

- Limpiar los soportes de muestra y referencia con un isopo con cloruro de metileno.

- Subir la temperatura a 750 °K y mantenerla así durante 15 min.

- Bajar la temperatura a la ambiente.

- Corroborar la limpieza del equipo efectuando un barrido de temperatura en el rango y condiciones instrumentales bajo las cuales se va a trabajar (sin colocar muestra) obteniéndose una línea recta como termograma si el equipo está limpio. Si presenta ligera tendencia a subir o a bajar se corrige con la pendiente, pero si aparecen picos, es señal de que el equipo está contaminado.

- Si el equipo presenta señales de contaminación debe repetirse nuevamente todo el proceso de limpieza.

6.1.2.- Trazo de termogramas de muestras.

-Pulverizar la muestra en un mortero (si es necesario).

- Pesar en la microbalanza sobre el platillo de aluminio para muestra no volátil, la cantidad deseada (de 1 a 3.5 mg). Es importante señalar que los platillos deber ser siempre manipulados con pinzas para evitar así contaminación.

- Sellar el platillo con la prensa adecuada.

- Colocar el platillo sellado en el calorímetro sobre el soporte de la muestra y un platillo igual sellado sin muestra en el de la referencia.

- Se establecen las condiciones instrumentales -

(27)

bajo las cuales se desea trabajar y que son:

Rango de sensibilidad de 4 mcal/seg

Velocidad de calentamiento 10 °C/min

Rango de barrido de temperatura de 47 a alrededor de 223 °C.

Velocidad de la carta de 1 pulg/min

Peso de la muestra de 1 a 3.5 mg

Siguiendo este procedimiento se obtendrán los termogramas de: el diclorhidrato de etambutol materia prima, de las tabletas con este farmaco, de los excipientes (algunos) que poseen estas formulaciones y de las mezclas fámaco-excipiente.

6.2. Identificación de la presencia de Excipientes en tabletas de diclorhidrato de etambutol.

Equipo:

Balanza Análitica

Material:

Matraces ellenmeyer de 25 ml

Embudos de separación de 60 ml

Probetas graduadas de 5, 10, 50 y 100 ml

Matraces aforados de 10, 25, 100 ml

embudos de filtración rápida

Placas de silica gel G para cromatografía en capa fina.

Cámara para cromatografía en capa fina

Papel filtro de 1 y 42

Revelador

Micropipeta de 5 a 50 mcl

Reactivos.-

Iodo, anilin, difenilamina, ácido ftalico, ninhi -

drina como reveladores.

Acido esteárico, estearato de magnesio, lactosa - sacarosa, almidón, goma arabiga, goma acaxia, alginato de sodio, celulosa, polivinilpirrolidona (PVP) y gelatina como excipientes.

Heptano, eter etilico, ácido acético, n-butanol, fenol como fase móvil.

Ioduro de potasio, antrona, ácido sulfúrico, ácido clorhidrico, agua oxigenada, zinc en polvo, benzeno p-dimetilamino benzaldehido para reacciones.

Para efectuar la identificación de la presencia de excipientes se tomo en cuenta que las tabletas contienen en su formulación diluentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y desintegran - tes principalmente (algunos contienen ademas coloran - tes, saborizantes, endulcorantes, etc.) En cada uno de estos grupos tenemos los siguientes (14 y 15):

Diluentes los cuales son el principal componente de la tableta (dependiendo de la cantidad de fármaco presente) entre los que tenemos lactosa, almidón, avicel y manitol.

Aglutinantes cuya proporción varía con el tipo de compuesto usado para este fin, entre los que tenemos algunas gomas como la acacia que es de las mas usadas en una proporción del 2 al 5 %, la gelatina del 1 al 4 %, azucar del 2 al 20 % (tiende a obscurecer), almidón (de arroz, maiz y papa) del 1 al 4 %, alginato de sodio de un 3 a 5 % y polivinilpirrolidona del 2 al 5 %.

(29)

Lubricantes entre los que se tienen a los estearatos metálicos usados del 1% a menos, el ácido esteárico del 1 al 5% y las ceras de alto punto de fusión de 3 al 5%.

Deslizantes entre los que se encuentran el talco en proporción del 1 al 5%.

Desintegrantes de los cuales las gomas Karagua y guar en proporción del 1 al 10 se usan, alginatos del 5 al 10% y el avicel de 25%.

La metodología a usar para efectuar la identificación de la presencia de excipientes se baso en la referencia 16, tratando de estudiar excipientes de todos los grupos antes mencionados (som agotar posibilidades)

La metodología a seguir para la identificación de la presencia de excipientes se da a continuación:

6.2.1.0 Estearato de Magnesio y ácido esteárico por cromatografía en capa fina.- Pulverizar las tabletas y pesar 600mg (que equivalen aproximadamente a 5 mg de ácido esteárico y estearato de magnesio) por duplicado colocarlo en un matraz erlenmeyer de 250ml conteniendo de 5 a 10 ml de HCl 2N, calentar a ebullición durante 2 minutos y transferir a embudos de separación de 60 ml y extraer con tres porciones de 5 ml de eter etilico. Evaporar los extractos etereos reunidos. La otra parte se trata igual excepto que en vez de usar HCl 2N se usa agua (para determinar ácido esteárico).

Se procede a efectuar la cromatografía con las siguientes condiciones:

Fase estacionaria silica gel G activada durante 30 minutos a 120 °C.

(30)

Fase móvil heptano-eter etílico-ácido acético -
90:10:2 v/v/v.

Solución testigo colocar en la placa una solución testigo de 20 mcg de ácido esteárico en cloroformo (6-mg aforados a 10 ml con cloroformo).

Solución a ensayar el residuo de la extracción e-
terea aforada a 25 ml con cloroformo.

Revelador vapores de iodo.

6.2.2.- Lactosa y Sacarosa por cromatografía en -
capa fina bajo las siguientes condiciones:

Fase fija celulosa

Fase móvil agua-n-butanol-ácido acético 2:6:2 -
v/v/v.

Solución testigo 20 mcg de cada uno de los produc-
tos a ensayar disueltos en agua (90 mg aforados a 10 ml
con agua). Aplicar 25 mcl a la placa.

Solución a ensayar 300 mg del polvo de las table*
tas (que equivalen a aproximadamente a 20 mcg del azu-
car) aforados a 10 ml con agua, posteriormente se fil-
tran y de aquí se aplican 25 mcl a la placa.

Revelador anilina al 1% en 5 volúmenes de acetona
difenilamina al 1% en 5 volúmenes de acetona. Mezclar
y agregar 1 volumen de ácido fosfórico concentrado agi-
tar y conservar en frío hasta su uso. Después de ro-
ciar la placa mantenerla durante 10 minutos a 120 °C.

6.2.3.- Almidón .- Hacer una suspensión acuosa de 50-
mg de polvo de cada una de las tabletas y agregar de 2
a 3 gotas de lugol, coloración azul indica la presen-
cia del almidón.

(31)

6.2.4.- Goma arabiga, goma tragacanto, alginato de sodio. La hidrólisis en medio ácido conduce a la formación de compuestos específicos separables e identificables por cromatografía en capa fina.

Condiciones de hidrólisis. Introducir 600 mg de polvo de tabletas suspender en 5 ml de ácido sulfúrico 4N en un matraz erlenmeyer de 25 ml y tapar. sumergir en baño maría durante 4 horas, enfriar y agregar 5 ml de agua y neutralizar con hidróxido de bario, filtrar la solución y evaporar el filtrado a sequedad.

Identificar cada uno de los productos por cromatografía en capa fina bajo las siguientes condiciones:

Fase fija celulosa

Fase móvil n-butanol-ácido acético-agua 51:10:20 v/v/v.

Solución testigo 5 a 10 ml que contenga de 35 a 50 mcg del producto puro hidrolizado (se pesa 0.1 g del producto puro, se hidroliza y se afora al final a 1 ml y se aplican 5 ml.)

Solución a ensayar 5 a 10 ml que contengan de 25 a 50 mcg del producto hidrolizado y se aforan a 1 ml.

Revelador disolver 0.93 g de anilina en 1.66 g de ácido ftálico en 100 ml de n-butanol saturado de agua - después vaporizar y mantener el cromatograma a 105 °C durante 10 minutos.

6.2.5.- Celulosa en presencia de almidón.- tomar 600 mg del polvo de las tabletas correspondiente a 50 mg de celulosa.

Una extracción acuosa o ácida antes de la hidrólisis permite eliminar compuestos solubles de la tableta

(32)

Después centrifugar, poner el residuo en suspensión con 10 ml de HCl 5N y calentar en un baño de agua a 80 °C durante 2 minutos. Centrifugar, después lavar con agua hasta la eliminación completa de productos de hidrólisis del almidón (verificar por medio del reactivo del lugol). Secar el residuo a la estufa y agregar 1 ml de la solución al 0.06% de antrona en ácido sulfúrico. Calentar en baño maría por unos instantes aparece una coloración verde.

Efectuar un testigo usando 50 mg de celulosa pura y seguir todo el procedimiento.

6.2.6.- Gelatina por cromatografía en capa fina de los productos de hidrólisis.

Condiciones de hidrólisis.- Introducir 500 mg de polvo en 1 ml de HCl 6N en un matraz erlenmeyer de 25 ml y cerrarlo. Sumergir en baño maría por 3 horas- evaporar la solución clorhídrica y extraer con 1 ml de agua. De aquí proceder a cromatografía.

Fase fija sílica gel G

Fase móvil fenol-agua 75-25 p/p

Solución testigo. Solución acuosa de 1 mg/ml (100 g de gelatina hidrolizada y aforada a 25 ml con agua). se aplican 10 µl.

Solución a ensayar. 10 µl de la solución hidrolizada (500 mg en 1 ml de agua)

Revelador. Secar durante 10 minutos a 100 °C después de pulverizar una solución al 0.5% de ninhidrina en acetona.

6.2.7.- Polivinilpirrolidona. A una solución acuosa ob

(33)

tenida a partir de una cantidad de 600 mg de polvo de las tabletas referente a 10 mg aproximadamente de PVP. ajustar con algunos ml de agua oxigenada. Evaporar en baño maría extraer 2 veces con 20 ml de alcohol etílico hirviendo. filtrar cada vez para eliminar lo insoluble y evaporar el filtrado a sequedad en baño maría el residuo introducirlo en un tubo de ensayo y adicionar algunos mg de zinc cubrir el tubo con un papel filtro humedecido con algunas gotas de solución benzénica al 5% de p-dimetilamina benzaldehído.

Calentar suavemente el tubo sobre la flama, aparición de una coloración violeta sobre el papel (presencia del nucleo pirrolico).

Conjuntamente efectuar un testigo usando 12 mg de PVP y tratarlo de igual forma que las muestras.

6.3.- Análisis de tabletas de diclorhidrato de etambutol (solo identificación, contamine y ensayo) por el método de la referencia (17).

Equipo.-

Balanza analítica

Material.-

Camara para cromatografía en capa fina

Placas de silica gel G para cromatografía en capa fina.

Micropipeta de 5 a 50 ml

Matraces aforados de 25, 50 y 100 ml

Bureta de 25 ml

Probeta de 25 y 100 ml

Embudos de separación de 50 ml

(34)

Reactivos.- Cadmio, ninhidrina, hidróxido de sodio, 1-naftolbenzeína, acetona, metanol, cloroformo, ácido perclórico, ácido clorhídrico y acetato de etilo, además de (+)-2-aminobutanol como contaminante.

6.3.1.- Identificación de diclorhidrato de etambutol y de (+)-2-aminobutanol como contaminante por cromatografía en capa fina.

Fase fija sílica gel G

Fase móvil acetato de etilo-ácido acético-ácido clorhídrico-agua en proporción 1:7:1:1 v/v/v/v.

Revelador cadmio-ninhidrina

Solución testigo, preparar una solución al 5% en metanol y aplicar 5 mcl.

Solución tipo, preparar una solución al 5% en metanol y aplicar 5 mcl.

Contaminante, preparar una solución al 0.05% en metanol y aplicar 5 mcl.

Antes de revelar calentar la placa a 105°C por 5 minutos, enfriar y rociar la solución de cadmio ninhidrina, dejar secar y calentar a 105°C durante 15 minutos.

6.3.2.- Ensayo de las tabletas de diclorhidrato de etambutol, pesar y pulverizar 20 tabletas, disolver una cantidad de polvo equivalente a 0.2 g. de diclorhidrato de etambutol en 10 ml. de hidróxido de sodio 2 N y extraer con 5 porciones sucesiva de 25 ml. de cloroformo. Reducir los extractos en un baño de agua a aproximadamente 25 ml., filtrar y adicionar 100 ml. de ácido acético glacial y titular con ácido perclórico 0.1 N usando 1-naftolbenzeína como indicador.

7. DESARROLLO:

7.1) Consideraciones Previas.

En el presente trabajo se utilizaron los excipientes y fármacos de grado farmacéutico, pero no se efectuaron las determinaciones analíticas para saber con precisión la calidad de los mismos. En el caso de las materias primas de diclorhidrato de etambutol, se determinó su identidad, presencia de impurezas por cromatografía en capa fina y el ensayo por el método de la referencia (17).

Se estudiaron 19 lotes de tabletas correspondientes a 8 fabricantes y 5 materias primas diferentes, -- parte de ellas fueron adquiridas en la farmacia y otras son parte de las muestras recibidas para el análisis -- en el laboratorio*.

Las condiciones instrumentales usadas para la obtención de termogramas se hizo en base a que se trata de un estudio cualitativo y a las recomendaciones de la referencia (9), que permitieron obtener cartas con dimensiones manejables, buenas alturas de picos y suficiente sensibilidad para observar pequeñas variaciones tanto por lo que respecta a intensidad como a la aparición de nuevos picos.

Las mezclas fármaco-excipiente se hicieron en base a los excipientes encontrados en la identificación de la presencia de estos en las tabletas, comenzando con el excipiente común y continuando con los demás. -- Para hacer dichas mezclas se tomo en cuenta las concentraciones usuales de estos (excipientes) en la elabora-

ción de tabletas.

7.2) Desarrollo del Trabajo.

El desarrollo del trabajo fué el siguiente:

7.2.1) Obtención de los termogramas de diclorhidrato de etambutol materia prima. La metodología para obtenerlos fué indicada en el capítulo anterior - (ver sección 6.1)

7.2.2) Obtención de los termogramas de las tabletas de diclorhidrato de etambutol. La metodología para obtenerlos fué indicada en el capítulo anterior - (ver sección 6.1).

7.2.3) Realización de las pruebas de identidad para la presencia de los siguientes excipientes: - PVP, lactosa, sacarosa, ácido esteárico estearato de magnesio, celulosa, almidón de arroz y almidón de maíz en las tabletas de diclorhidrato de etambutol. Efectuado siguiendo la metodología del capítulo anterior (ver sección 6.2).

7.2.4) Obtención de los termogramas de los excipientes efectuados siguiendo la metodología indicada en el capítulo anterior (ver sección 6.1).

7.2.5) Obtención de los termogramas de las mezclas fármaco-excipiente preparando la muestra haciendo las siguientes mezclas:

Mezcla de MP 5 con	Peso de (mg)	
	Materia Prima	Excipiente
Lactosa	41.0	13.3
Lactosa	19.9	19.5
Sacarosa	39.8	2.25
Sacarosa	38.4	6.25

(37)

Mezcla de MP 5 con	Peso de (mg)	
	Materia prima	Excipiente
Sacarosa	39.8	12.7
Acido esteárico	39.6	1.09
Acido esteárico	38.8	6.80
Celulosa	39.8	22.7
PVP	39.8	1.96
PVP	20.3	20.0
Almidón de arroz	37.8	11.2
Almidón de maíz	40.1	13.6

los termogramas se obtienen siguiendo la metodología - del capítulo anterior (ver sección 6.1)

7.2.6) Realización de algunos análisis para verificar la cantidad de principio activo por valoración con ácido perclórico en ácido acético glacial, así como la identidad del mismo y presencia de contaminante por cromatografía en capa fina, siguiendo la metodología in dicada en el capítulo anterior (ver sección 6.3).

7.3) Resultados.

7.3.1) Termogramas del diclorhidrato de etambutol materia prima.- Los termogramas de las materias primas del diclorhidrato de etambutol se muestran en la fig 7.1 a, b, c, d y e; de las cinco materias primas estudiadas.

7.3.2) Termogramas de las tabletas de diclorhidrato de etambutol.- Los termogramas de las tabletas de diclorhidrato de etambutol, se muestran en la fig 7.2 b, c, d, e, f, g, h e i. En la 7.2 a se tiene el termograma de la materia prima del diclorhidrato de etambutol para comparar.

(38)

7.3.3) Identificación de la presencia de excipientes en las tabletas de diclorhidrato de etambutol .- Los resultados obtenidos al efectuar la identificación de la presencia de excipientes en las tabletas de diclorhidrato de etambutol se muestran en la tabla 7.1 donde los excipientes analizados son: lactosa, sacarosa, almidón, celulosa, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), gelatina, alginato de sodio, goma acacia y goma tragacanto en las tabletas de la fig 7.2 c, d, e y f.

7.3.4) Termogramas de los excipientes.- Los termogramas de los diferentes excipientes se muestran en las figs 7.3 b y e; 7.4 b y e y 7.5 b, d t f correspondiente a los siguientes excipientes: lactosa, sacarosa, PVP, ácido esteárico, almidón de maíz, almidón de arroz y celulosa.

7.3.5) Termogramas de las mezclas fármaco-excipientes.- Los termogramas de las mezclas diclorhidrato de etambutol-excipiente se muestran en las figs 7.3 c, d, f, g y h; 7.4 c, d, f y g; correspondiente a las siguientes mezclas de diclorhidrato de etambutol con: lactosa, lactosa, sacarosa, sacarosa, sacarosa, - PVP, PVP, ácido esteárico, ácido esteárico, almidón de maíz, almidón de arroz y celulosa.

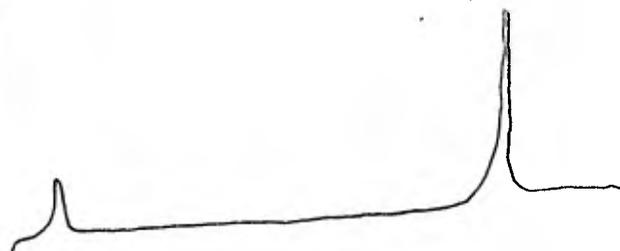
7.3.6) Análisis de las tabletas de diclorhidrato de etambutol.- Los resultados obtenidos en la prueba de identidad, presencia de contaminante y ensayo de las tabletas de diclorhidrato de etambutol se muestran en la tabla 7.2.

NOTA.- Los termogramas presentados aqui fueron di

(39)

bujados de los termogramas originales, cuyas reducciones se presentan en el anexo. Con la finalidad de visualizar las alteraciones o cambios en los termogramas con respecto al de la materia prima del diclorhidrato de etambutol.

(40)



(e)

Muestra de 2.020 mg. de MP 5

(d)



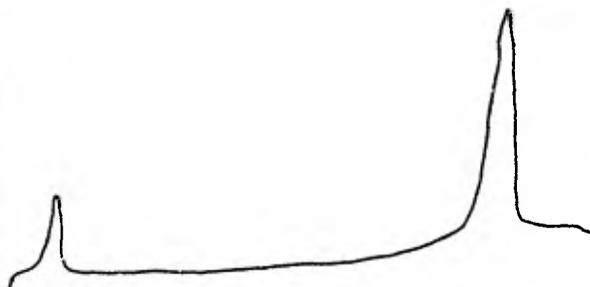
Muestra de 2.008 mg. de MP 4

(c)



Muestra de 2.040 mg. de MP 3

(b)



Muestra de 2.082 mg. de MP 2

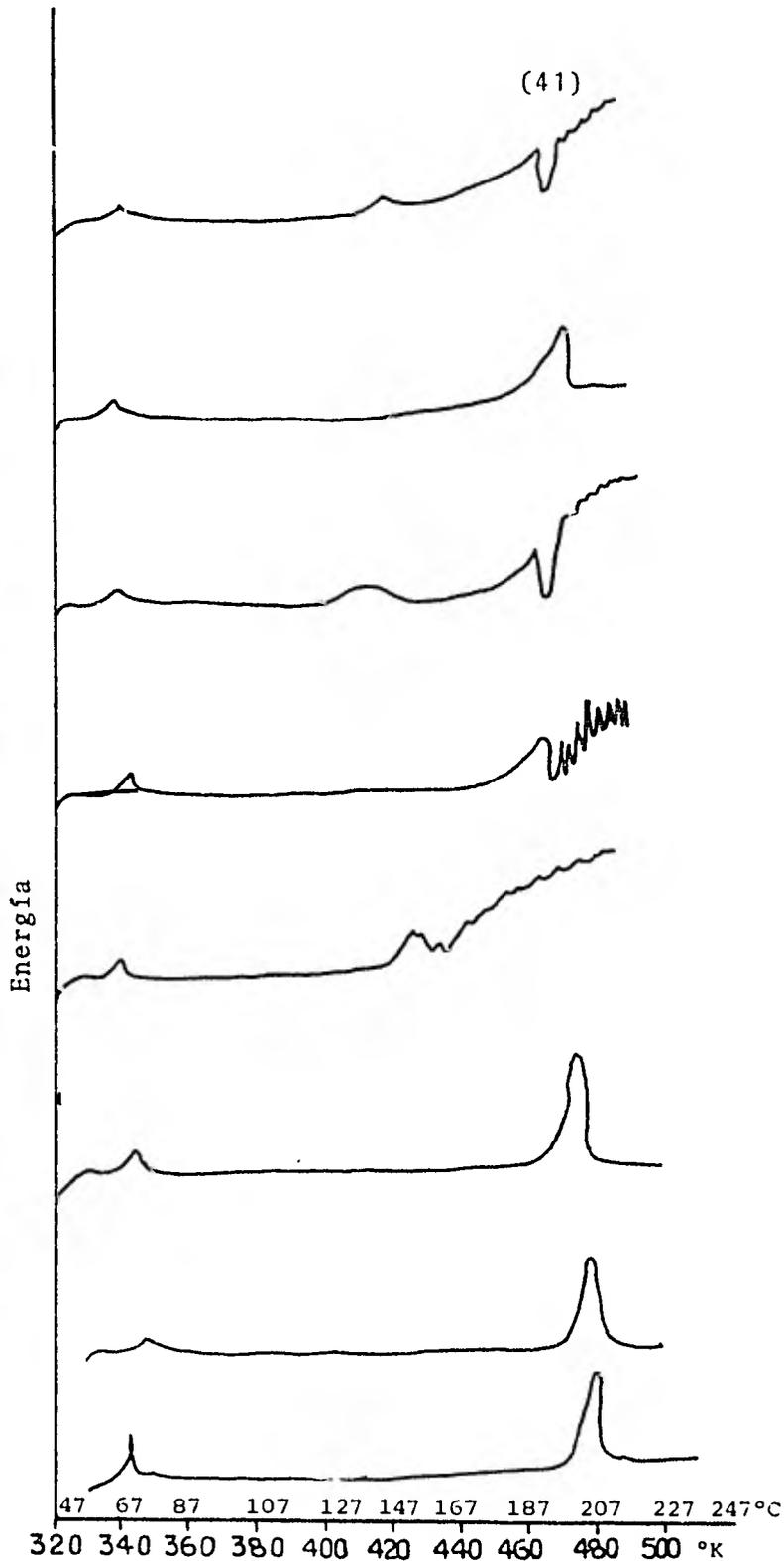
(a)



Muestra de 2.052 mg. de MP 1

47 67 87 107 127 147 167 187 207 227 247°C
20 340 360 380 400 420 440 460 480 500 °K

Fig. 7.1 Termogramas de las materias primas (MP) de diclorhidrato de etambutol, bajo las siguientes condiciones instrumentales: velocidad de calentamiento 10°C/min, rango de sensibilidad 4 mcal/min. y velocidad de carta 1 pulg/min.



(h)
 TP
 Muestra de 3.480 mg. equivalente
 a 2.305 mg. de fármaco.

(g)
 TM
 Muestra de 3.168 mg. equivalente
 a 2.112 mg. de fármaco.

(f)
 TE
 Muestra de 3.188 mg. equivalente
 a 2.091 mg. de fármaco.

(e)
 TBJ
 Muestra de 2.880 mg. equivalente
 a 1.814 mg. de fármaco.

(d)
 TL
 Muestra de 3.072 mg. equivalente
 a 2.104 mg. de fármaco.

(c)
 TPL
 Muestra de 2.948 mg. equivalente
 a 2.237 mg. de fármaco.

(b)
 TI
 Muestra de 3.024 mg. equivalente
 a 2.25 mg. de fármaco.

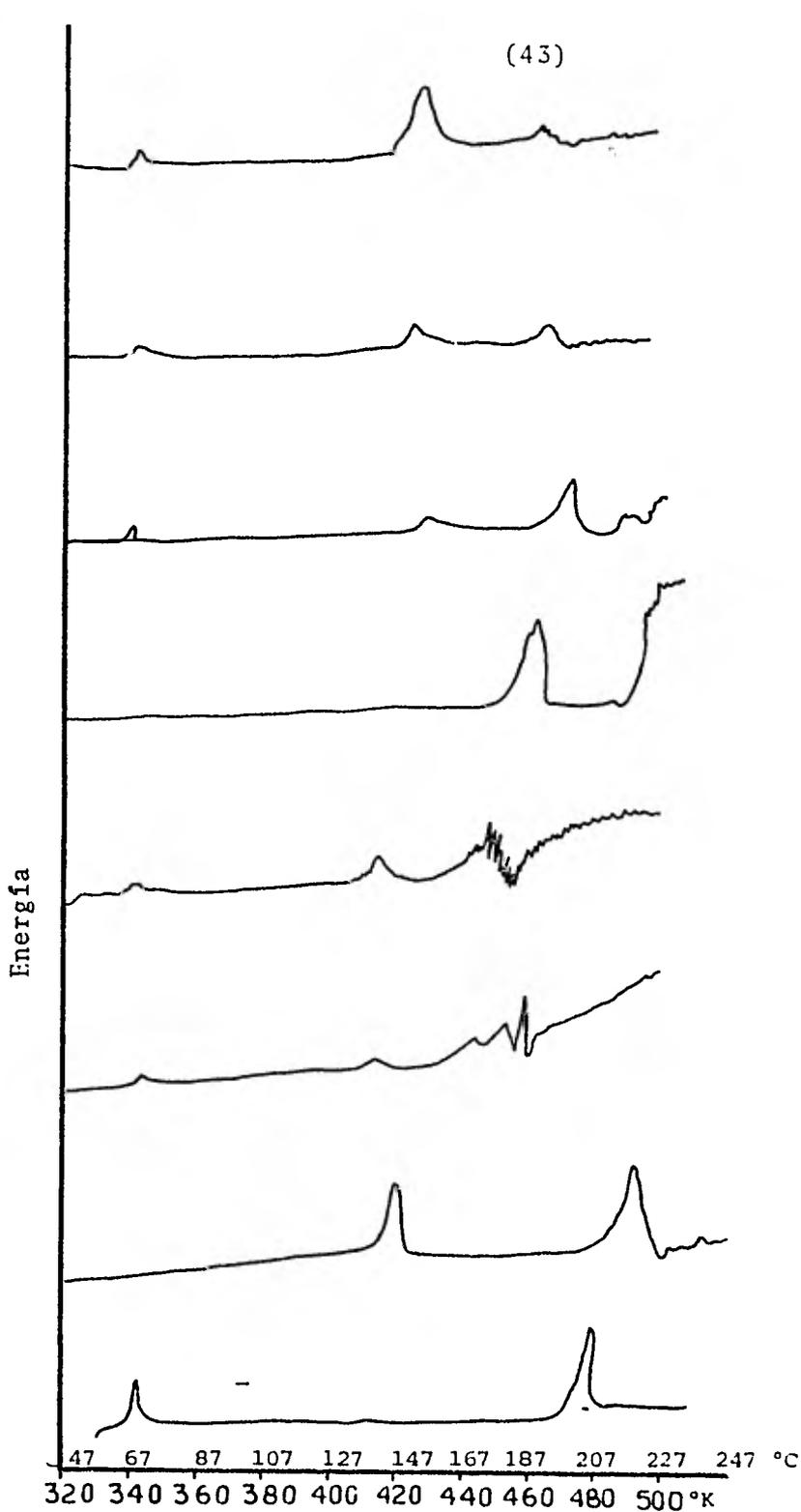
(a)
 Diclorhidrato de etambutol (MP 1)
 Muestra de 2.052 mg.

Fig. 7.2 Termogramas de las tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, bajo las siguientes condiciones instrumentales: velocidad de calentamiento 10°C/min; rango de sensibilidad 4 mcal/min; velocidad de carta 1 pulg/min.

T A B L A 7.1

ANALISIS DE EXCIPIENTES EN TABLETAS DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL								
EXCIPIENTE	LABORATORIO							
	TL	TB 1	TP	TE	TF	TI	TM	TPL
Lactosa	-	+	+	+	-	-	-	-
Sacarosa	+	-	-	-	+	-	-	-
Almidón	-	+	-	+	+	-		
Celulosa	-	-	+	-				
PVP	+	+	+	+				
Gelatina	-	-	-	-				
Alginato	-	-	-	-				
Goma Acacia	-	-	-	-				
Goma Tragacanto	-	-	-	-				
Estearato de Magnesio	-	-	+	+				
Acido Esteárico	+	+	-	-				

(42)



(h)
 Mezcla de sacarosa (24.19% de esta en la mezcla).
 Muestra de 1.904 mg. equivalente a 1.451 mg. de fármaco.

(g)
 Mezcla de sacarosa (14 % de esta en la mezcla).
 Muestra de 1.232 mg. equivalente a 1.060 mg. de fármaco.

(f)
 Mezcla de sacarosa (5.36 % de esta en la mezcla).
 Muestra de 1.648 mg. equivalente a 1.559 mg. de fármaco.

(e)
 Sacarosa.
 Muestra de 2.420 mg.

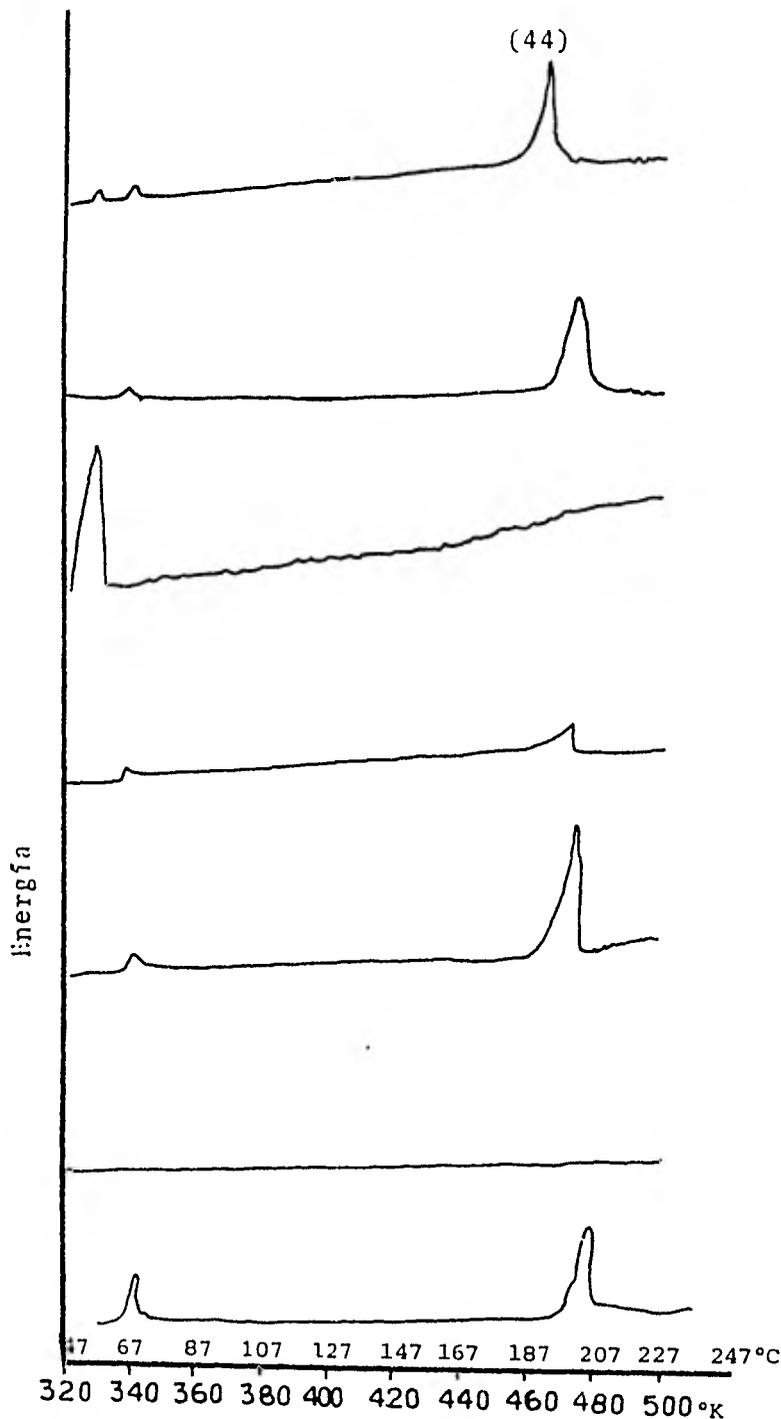
(d)
 Mezcla de lactosa (49.4 % de esta en la mezcla).
 Muestra de 2.164 mg. equivalente a 1.093 mg. de fármaco.

(c)
 Mezcla de lactosa (24.43 % de esta en la mezcla).
 Muestra de 2.436 mg. equivalente a 1.840 mg. de fármaco.

(b)
 Lactosa.
 Muestra de 2.948 mg.

(a)
 Diclorhidrato de etambutol.
 (MP 1)

Fig. 7.3 Termogramas de las mezclas de diclorhidrato de etambutol-excipiente bajo las siguientes condiciones intrumentales: velocidad de calentamiento 10°C/min.; rango de sensibilidad 1 mcal/seg.; velocidad de carta 1 pulg./min.



(g)
 Mezcla de Acido Esteárico.
 (14.91% de esta en la mezcla).
 Muestra de 1.112 mg. equivalente
 a 1.082 mg. de fármaco.

(f)
 Mezcla de Acido Esteárico.
 (2.7% de esta en la mezcla).
 Muestra de 1.288 mg. equivalente
 a 1.096 mg. de fármaco.

(e)
 Acido esteárico.
 Muestra de 1.352 mg.

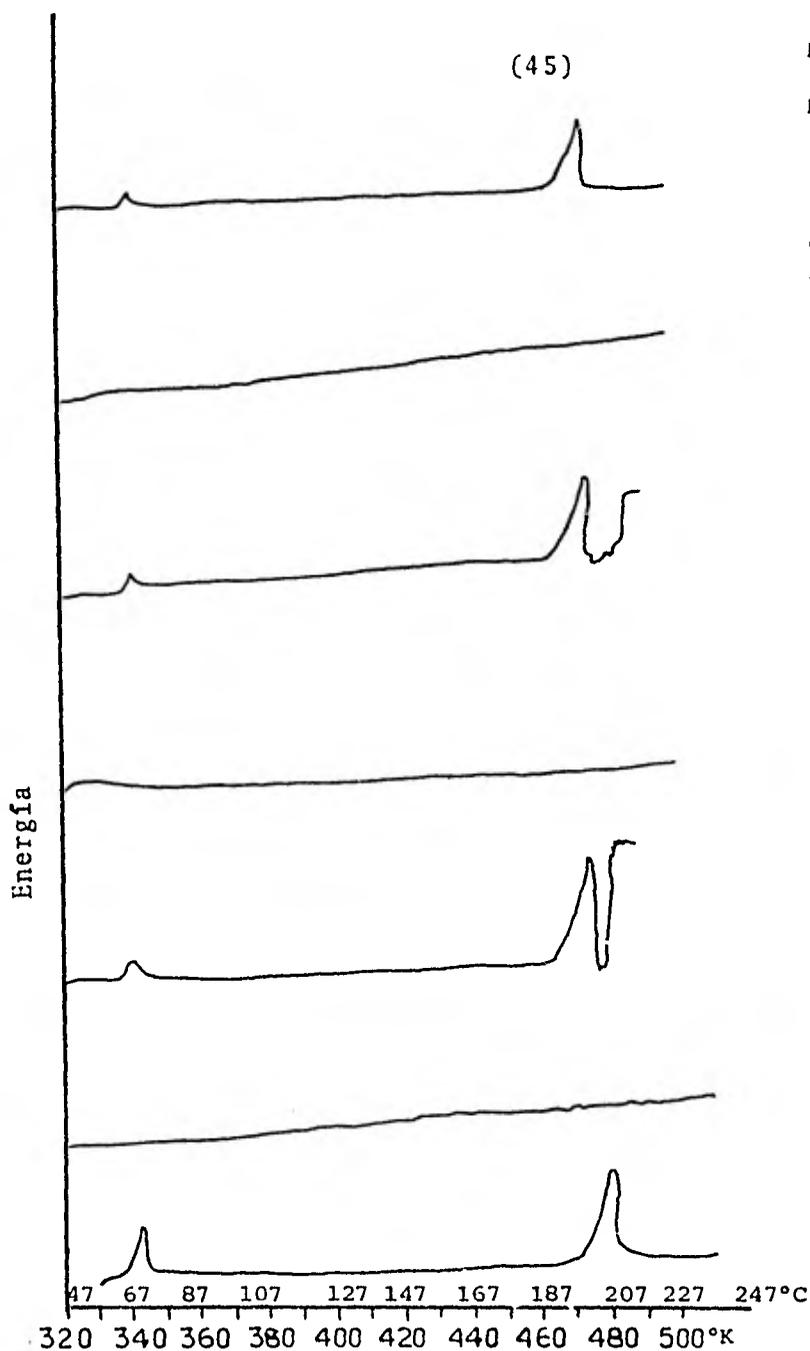
(d)
 Mezcla de PVP
 (49.63% de esta en la mezcla)
 Muestra de 2.388 mg. equivalente
 a 1.203 mg. de fármaco.

(c)
 Mezcla de PVP
 (4.69% de esta en la mezcla)
 Muestra de 2.388 mg. equivalente
 a 1.203 mg. de fármaco.

(b)
 PVP
 Muestra de 2.192 mg.

(a)
 Diclorhidrato de etambutol (MP 1)
 Muestra de 2.052 mg.

Fig. 7.4 Termogramas de las mezclas diclorhidrato de etambutol-excipiente, bajo las siguientes condiciones instrumentales: velocidad de calentamiento 10°C; rango de sensibilidad 4 mcal/seg.; velocidad de carta 1 pulg/min.



(g)

Mezcla de celulosa
(36.32% de esta en la mezcla)
Muestra de 2.216 mg. equivalente
a 1.410 mg. del fármaco.

(f)

Celulosa
Muestra de 3.196 mg.

(e)

Mezcla de almidón de arroz
(22.86% de esta en la mezcla)
Muestra de 1.576 mg. equivalente
a 1.216 mg. del fármaco.

(d)

Almidón de arroz
Muestra de 1.4 mg.

(c)

Mezcla de almidón de maíz
(25.32% de esta en la mezcla)
Muestra de 2.060 mg. equivalente
a 1.540 mg. del fármaco.

(b)

Almidón de maíz
Muestra de 1.892 mg.

(a)

Diclorhidrato de etambutol (MP 1)
Muestra de 2.052 mg.

Fig. 7.5 Termogramas de las mezclas de diclorhidrato de etambutol-excipientes, bajo las siguientes condiciones instrumentales: velocidad de calentamiento 10°C/min.; rango de sensibilidad 4 mcal/seg.; velocidad de carta 1 pulg/min.

(46)
T A B L A 7.2

ANALISIS DE TABLETAS DE DICLORHIDRATO DE ETAMBUTOL				
Laboratorio	Peso Promedio (mg.)	Ensayo %	Identidad	Presencia de Contaminante
TL	583.99	99.26	+	+
TB 1	635.14	104.98	+	+
TB 2	632.53	93.31	+	+
TB 3	623.08	93.36	+	+
TB 4	651.07	100.40	+	-
TB 5	641.60	99.35	+	-
TB 6	648.99	98.43	+	-
TP	603.82	104.05	+	-
TE	609.80	103.03	+	-
TF 1	616.92	99.40	+	-
TF 2	604.3	95.78	+	-
TF 3	603.33	95.86	+	-
TF 4	598.30	93.47	+	-
TF 5	596.60	95.68	+	-
TF 6	599.40	96.64	+	-
TI	536.9	94.86	+	-
TM	599.86	97.40	+	-
TPL	526.96		+	-

* Según indicaciones British Pharmacopoeia 1980

8. DISCUSION.

En los termogramas de las cinco materias primas de diclorhidrato de etambutol (fig 7.1 a, b, c, d y e) se observa una conducta térmica similar (de acuerdo a la reportada en la referencia 9) presentando dos endotermas: la primera a 70 °C debida posiblemente a una transición cristalina y la segunda a 206 °C debida a la fusión, a excepción de la MP 3 (fig 7.1 c) que presenta tres endotermas (67, 180 y 203 °C). La depresión en la temperatura de aparición de las endotermas y la presencia de una más en esta materia prima, puede atribuirse a la presencia de algún contaminante o producto de degradación.

En cuanto a forma y altura de las endotermas en los termogramas del diclorhidrato de etambutol materia prima, varían de uno a otro debido a diferencias en la pureza y tamaño de las muestras.

Los termogramas resultantes de las tabletas de diclorhidrato de etambutol los dividiremos en dos grupos: los que presentan alteración de la conducta térmica -- (endoterma de fusión fundamentalmente) con respecto a las materias primas del fármaco solo, y las que no lo presentan.

Los termogramas de las tabletas de la fig 7.2 d, e, f y h no presentan la endoterma de fusión típica del diclorhidrato de etambutol y todos presentan aparición de descomposición. En el termograma de la fig 7.2 h se tiene una endoterma pequeña a 143 °C y otra mas grande a 188 °C y posterior descomposición; en el de la fig 7.2 f se tiene una endoterma pequeña a 143 °C y otra -

(48)

más grande a 188°C; en el de la fig. 7.2d tenemos dos endotermas, una a 152°C y otra a 155°C y posterior-descomposición a menor temperatura que las dos anteriores y el de la fig. 7.2e poseen una endoterma a 191°C y descomposición.

En los termogramas de la fig. 7.2b, c, g, h, se observa que todas presentan la primera y segunda endoterma que aparece en las materias primas del diclorhidrato de etambutol, con depresión del punto de fusión en diferente grado, lo cual se considera normal debido a que es una mezcla del fármaco con los excipientes.

En la fig. 7.2a se presenta el termograma de una de las materias primas de diclorhidrato de etambutol con el fin de facilitar la observación de las alteraciones del termograma en las diversas formulaciones de las tabletas.

El hecho de obtener formulaciones que presentaron alteraciones en el termograma (fig. 7.2d, e, f, g) - nos condujo a efectuar un estudio de identificación - de la presencia de excipientes como PVP, lactosa, sacarosa, ácido esteárico, estearato de magnesio, almidón y celulosa. Los resultados obtenidos aquí nos revelaron la presencia de un excipiente común entre ellos, la PVP; los otros excipientes fueron la lactosa presente en 7.2d, e, f; sacarosa presente en fig.7.2d , e; ácido esteárico presente en 7.2d, e; estearato de magnesio presente en la fig. 7.2f, h; almidón presente en fig. 7.2e, f y celulosa presente en fig. 7.2h.

Después del estudio de identificación de la presencia de excipientes arriba mencionado en las table-

tas de diclorhidrato de etambutol, se estudió la conducta térmica de cada uno de ellos; los termogramas se muestran en la fig 7.3 b y e; 7.4 b y e y 7.5 b, d y f que corresponden a los siguientes excipientes: lactosa, sacarosa, PVP, ácido esteárico, almidón de maíz, almidón de arroz y celulosa. Para posteriormente efectuar la mezcla del fármaco con cada uno de estos excipientes con el fin de encontrar cual (es) excipiente(s) causa dicha interacción.

En la mezcla de PVP observamos (fig 7.4 c) que la endoterma de fusión del diclorhidrato de etambutol permanece, pero al aumentar la proporción de PVP en la mezcla observamos si no la desaparición de dicha endoterma, si un alto grado de alteración.

En la mezcla con lactosa (fig 7.3 b y e) observamos desaparición de las endotermas de fusión tanto de la lactosa (218 °C) como la del diclorhidrato de etambutol (206 °C) así como la aparición de nuevas endotermas (171 y 180 °C) y descomposición. Esto es más evidente en la fig 7.3 d en la cual el contenido de lactosa en la mezcla se incrementa.

En la mezcla de sacarosa (fig 7.3 f, g y h) observamos la desaparición de la endoterma de la sacarosa (190 °C fig 7.3 e) y la desaparición gradual de la endoterma de fusión del diclorhidrato de etambutol al ir aumentando la proporción de sacarosa hasta desaparición (fig 7.3 h), presentándose una nueva endoterma a aproximadamente 154 °C la cual aumenta de tamaño conforme la del diclorhidrato de etambutol desaparece.

En las mezclas con ácido esteárico, almidón de -

maíz, almidón de arroz y celulosa (fig. 7.4 f, g ; fig. 7.5 c, e, g) encontramos que la curva de fusión típica del diclorhidrato de etambutol no se altera, salvo ligera depresión del punto de fusión.

Resumiendo podemos decir que al efectuar las mezclas del fármaco con lactosa, sacarosa y PVP interaccionan con el diclorhidrato de etambutol.

Se consideró importante efectuar la identidad de lactosa, sacarosa y almidón en el resto de las tabletas (ver table 7.1) encontrando que las muestras correspondientes a las figs. 7 b, c, g, no las contienen, pero la muestra 7.2 i, si la contiene en pequeña proporción, estos resultados justifican el no haber encontrado alterados los termogramas correspondientes a estas muestras.

Como complemento a este estudio se efectuó el control de calidad de las tabletas de diclorhidrato de etambutol; se realizaron pruebas de identidad para el principio activo, presencia del 2-aminobutanol como contaminante, obteniéndose que las muestras TB 2, TB 3, TF 4 y TI estan fuera de especificación en relación al ensayo y TL, TB 1, y TB 3 en relación al contaminante (por encima de lo especificado). Pruebas efectuadas por el método de (14).

9. CONCLUSION

Podemos decir que se cumplieron los objetivos planeados originalmente, es decir, que la calorimetría de exploración diferencial fue capaz de detectar diferencias en los termogramas de las distintas formulaciones de las tabletas de diclorhidrato de etambutol estudiadas, así como la interacción fármaco-excipientes y los excipientes causantes de dicha interacción.

Al efectuar la identificación de la presencia de excipientes en las tabletas que presentaron problemas en su termograma, seguida de estudio térmico de las mezclas fármaco-excipientes, para ver el efecto de estos sobre la formulación, se encontró que la lactosa, sacarosa y PVP son los causantes de la alteración de los termogramas de las tabletas y que la celulosa almidón y ácido esteárico no provocan ninguna alteración.

Los estudios de interacción fármaco-excipientes por calorimetría de exploración diferencial se diseñaron para ser utilizados en estudios de preformulación, no obstante se pensó en la posibilidad de que fueran utilizados para estudiar producto terminado, en este caso tabletas de diclorhidrato de etambutol con antecedentes de inestabilidad. Esto nos permitió por un lado mostrar la utilidad del método y por otro lado explicar la existencia de problemas en este medicamento (tabletas de diclorhidrato de etambutol).

Finalmente podemos decir que la calorimetría de exploración diferencial es un método rápido para detectar interacción fármaco-excipientes, tanto en estudios de preformulación como para evaluar producto terminado.

10. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

se recomienda hacer una revisión (a los laboratorios que lo elaboran) de las formulaciones de las tabletas de diclorhidrato de etambutol.

Se propone que se vea la posibilidad de aplicar el método de calorimetría de exploración diferencial para estudios de preformulación en medicamentos con otro principio activo que no sea diclorhidrato de etambutol; así como también el producto terminado con otros fármacos que tengan antecedentes de problemas de estabilidad.

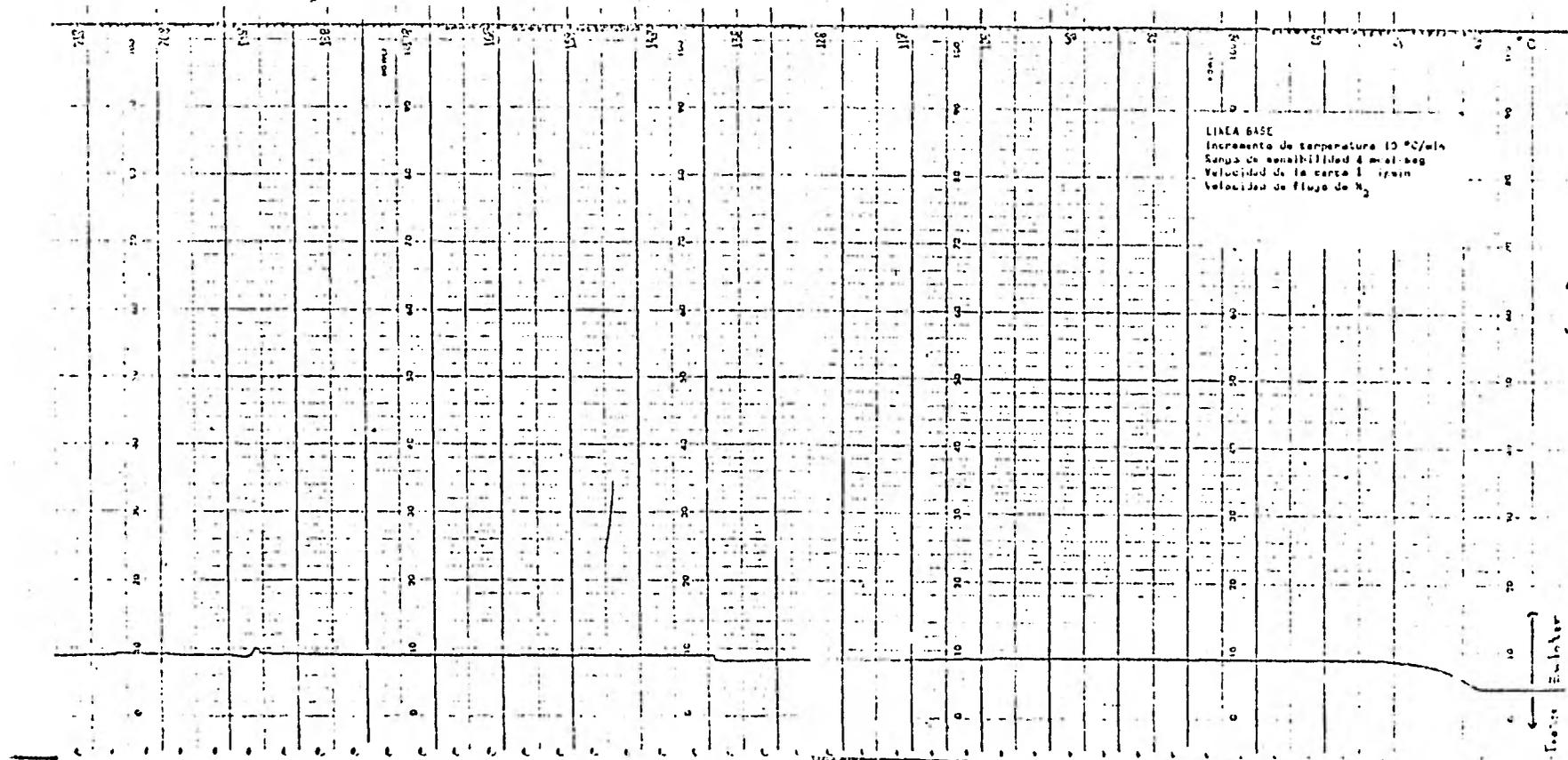
Se recomienda que siempre se estudie la interacción de excipientes, y no se conozca la formulación es importante efectuar una identificación de la presencia de excipientes para saber cual excipiente causa problemas.

(53)

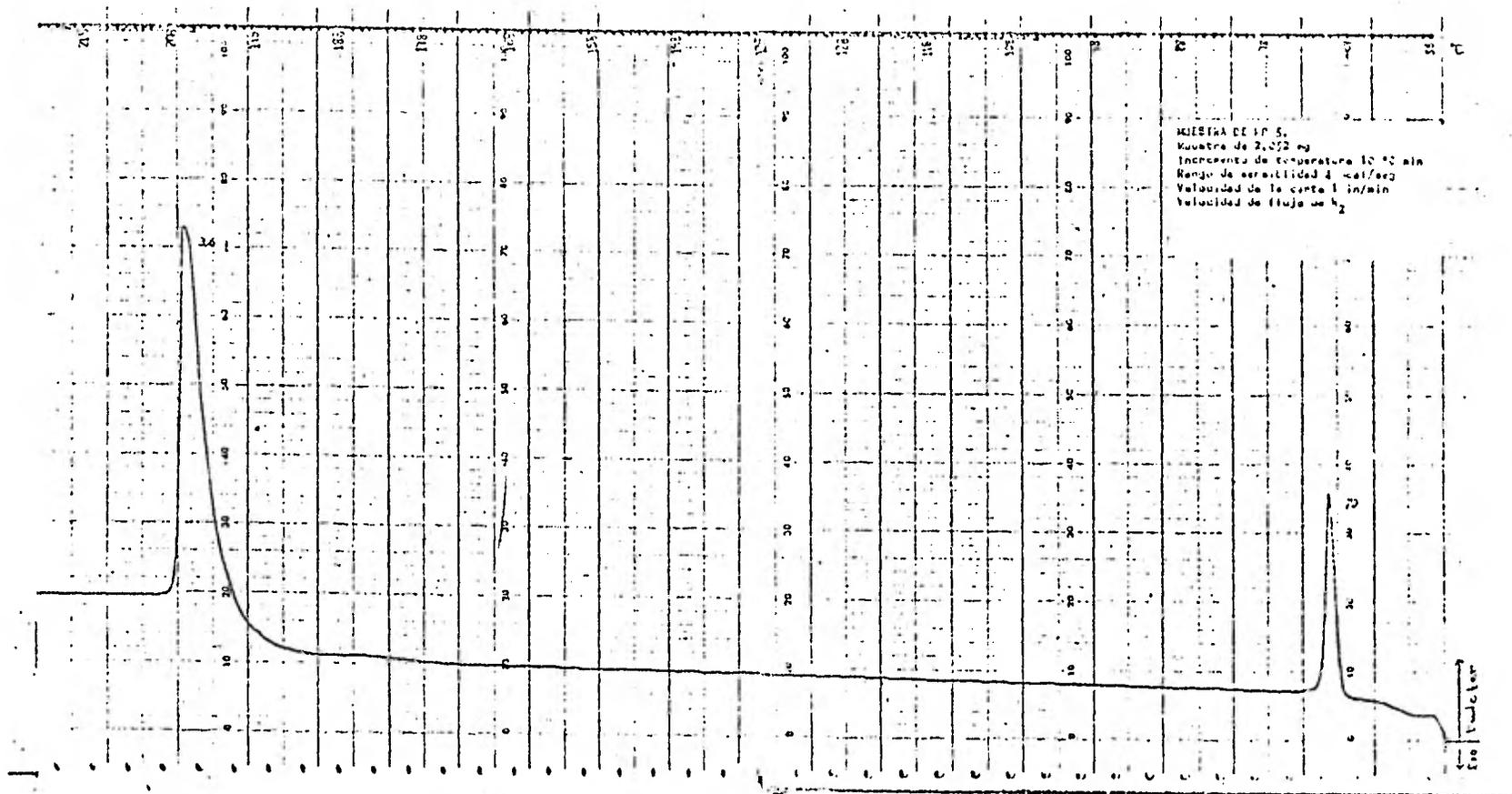
11. ANEXO.

A continuación se presentan las reducciones de los termogramas originales como evidencia experimental.

(54)

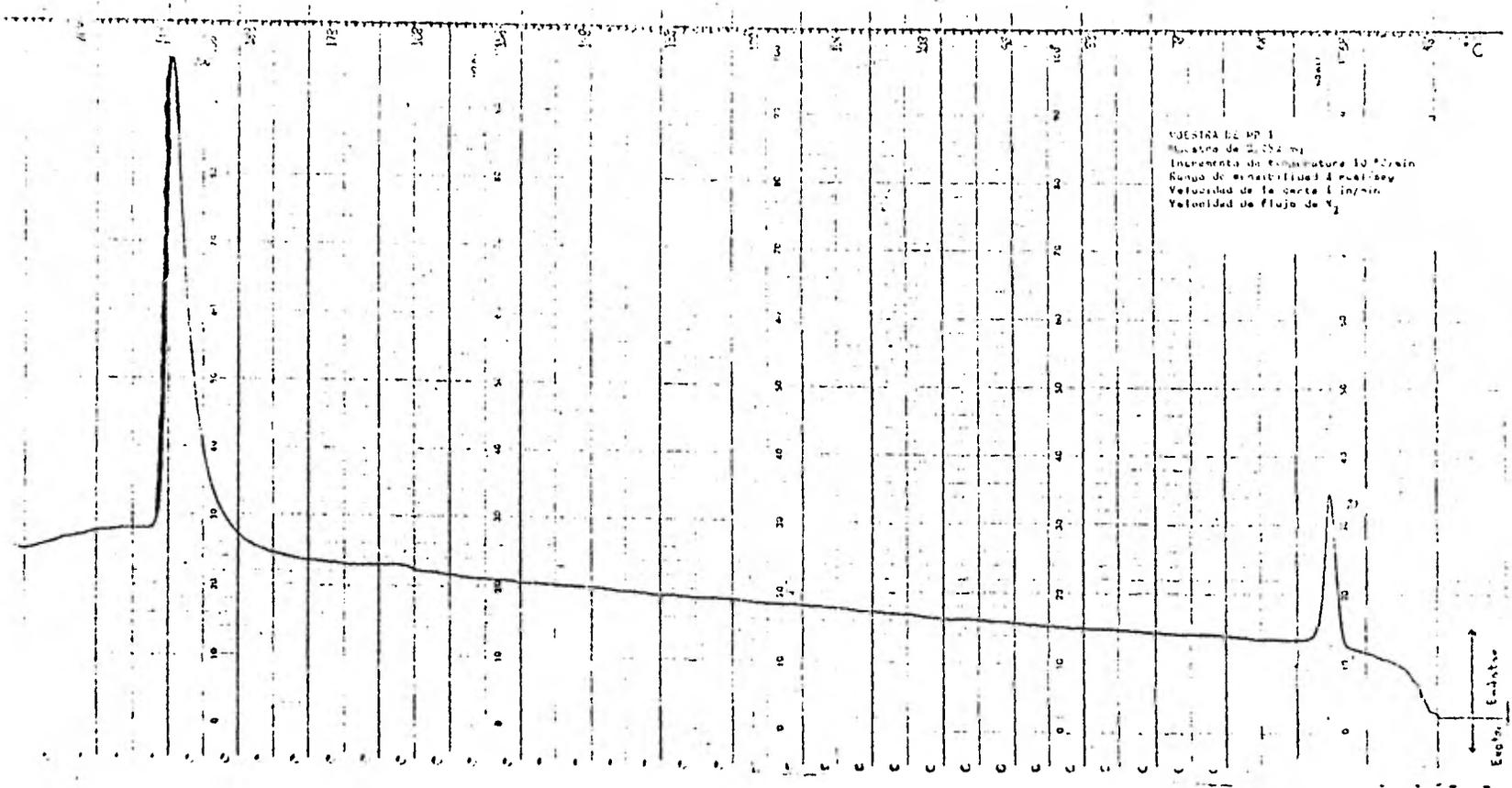


Termograma que nos presenta la linea base, obtenida bajo las condiciones arriba mencionadas.

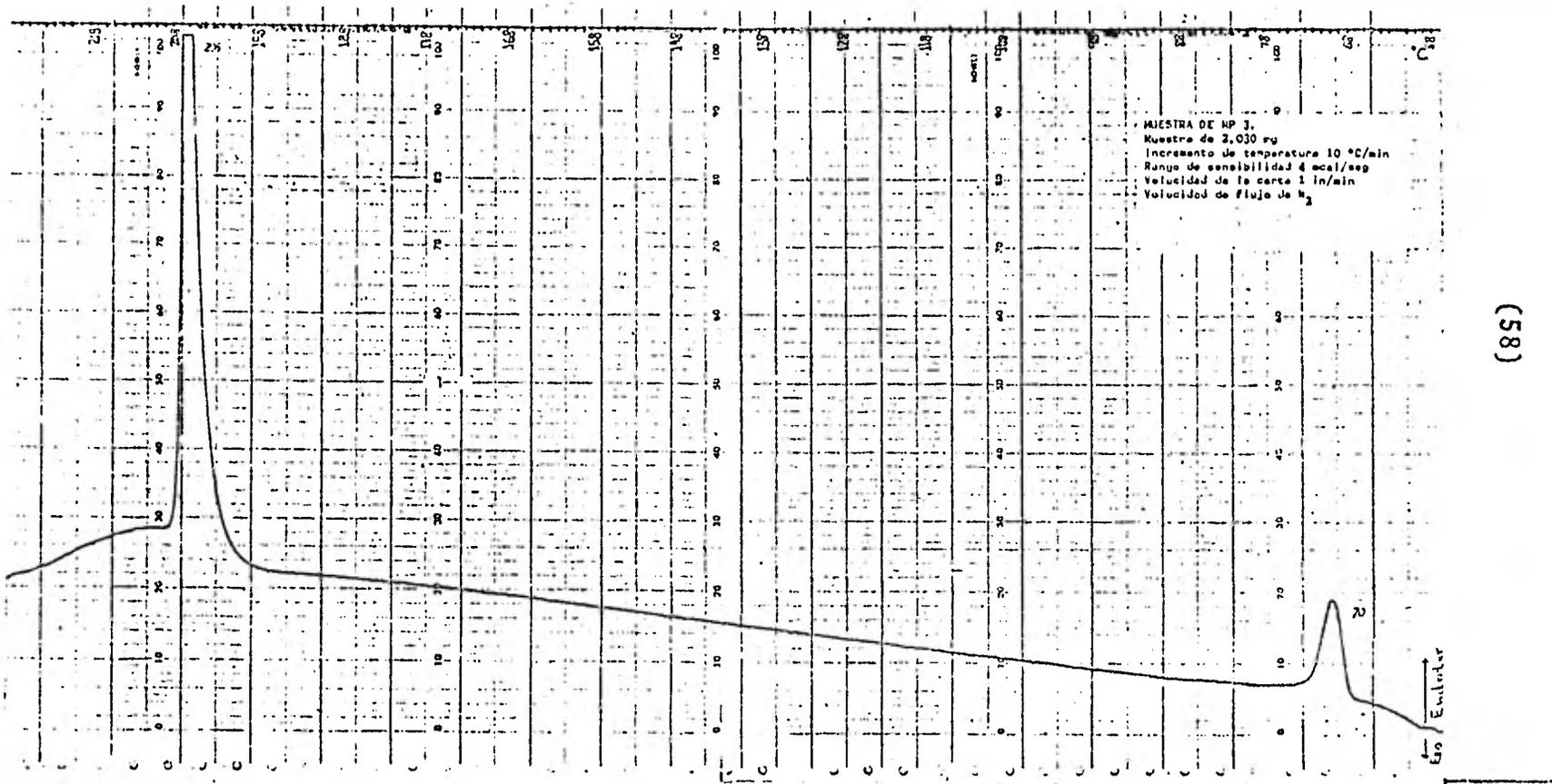


(55)

Termograma de la materia prima (MP) del diclorhidrato de etambutol, obtenida según condiciones arriba mencionadas.

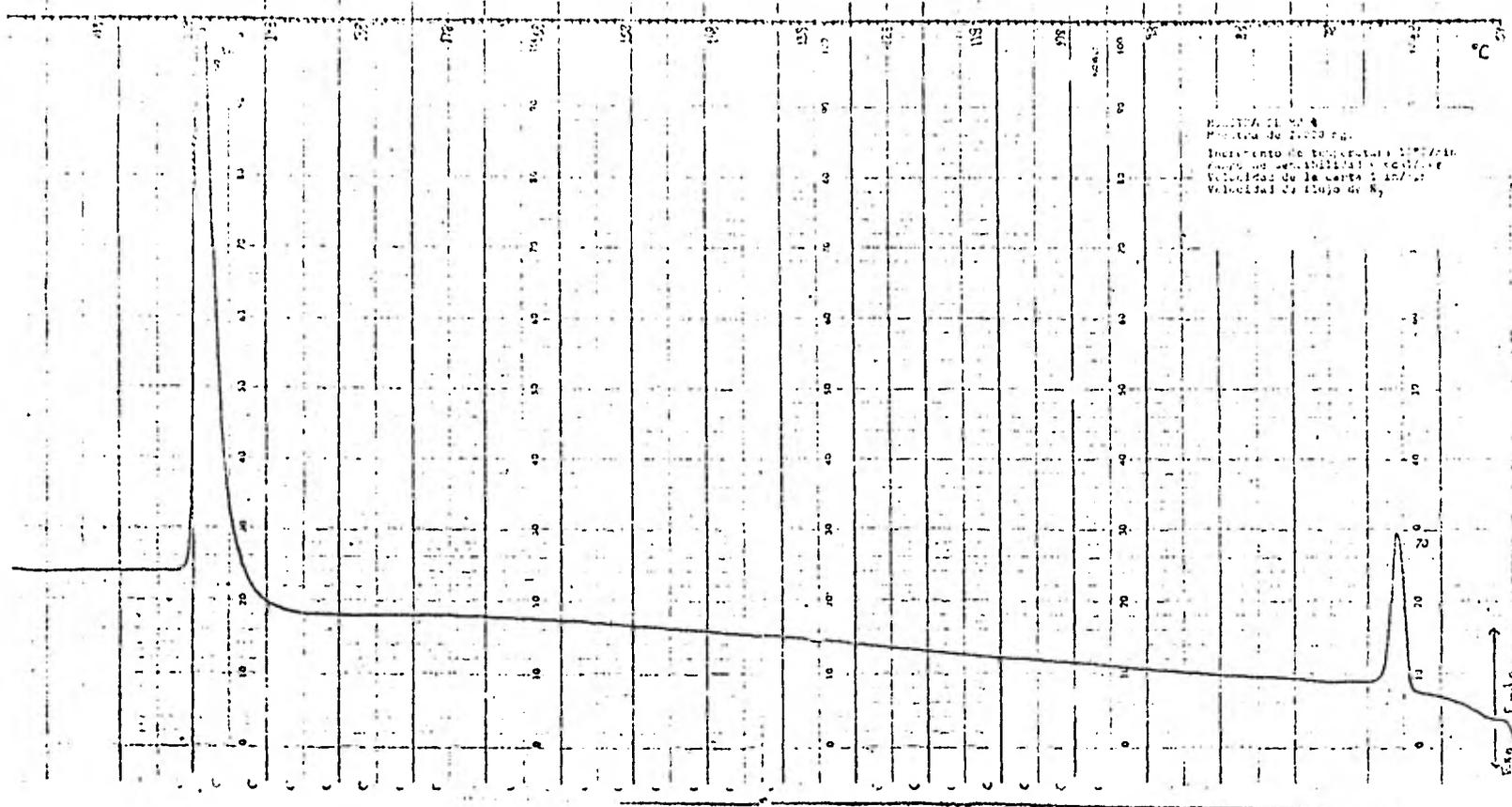


Termograma de la materia prima (MP) de diclorhidrato de etambutol, obtenida según condiciones arriba mencionadas



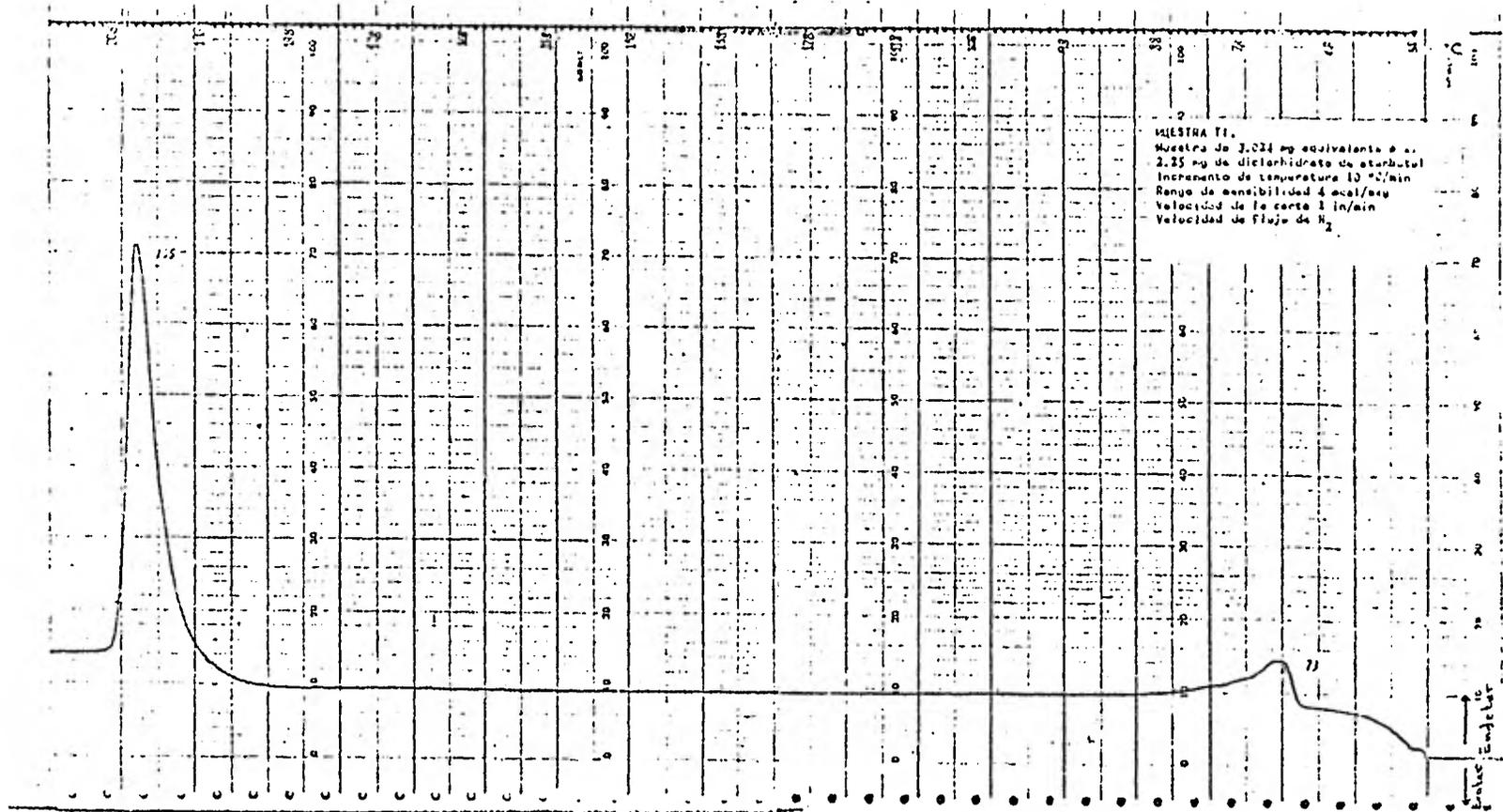
(58)

Termograma de la materia prima (MP) de diclorhidrato de etambutol, obtenida según condiciones arriba mencionadas.

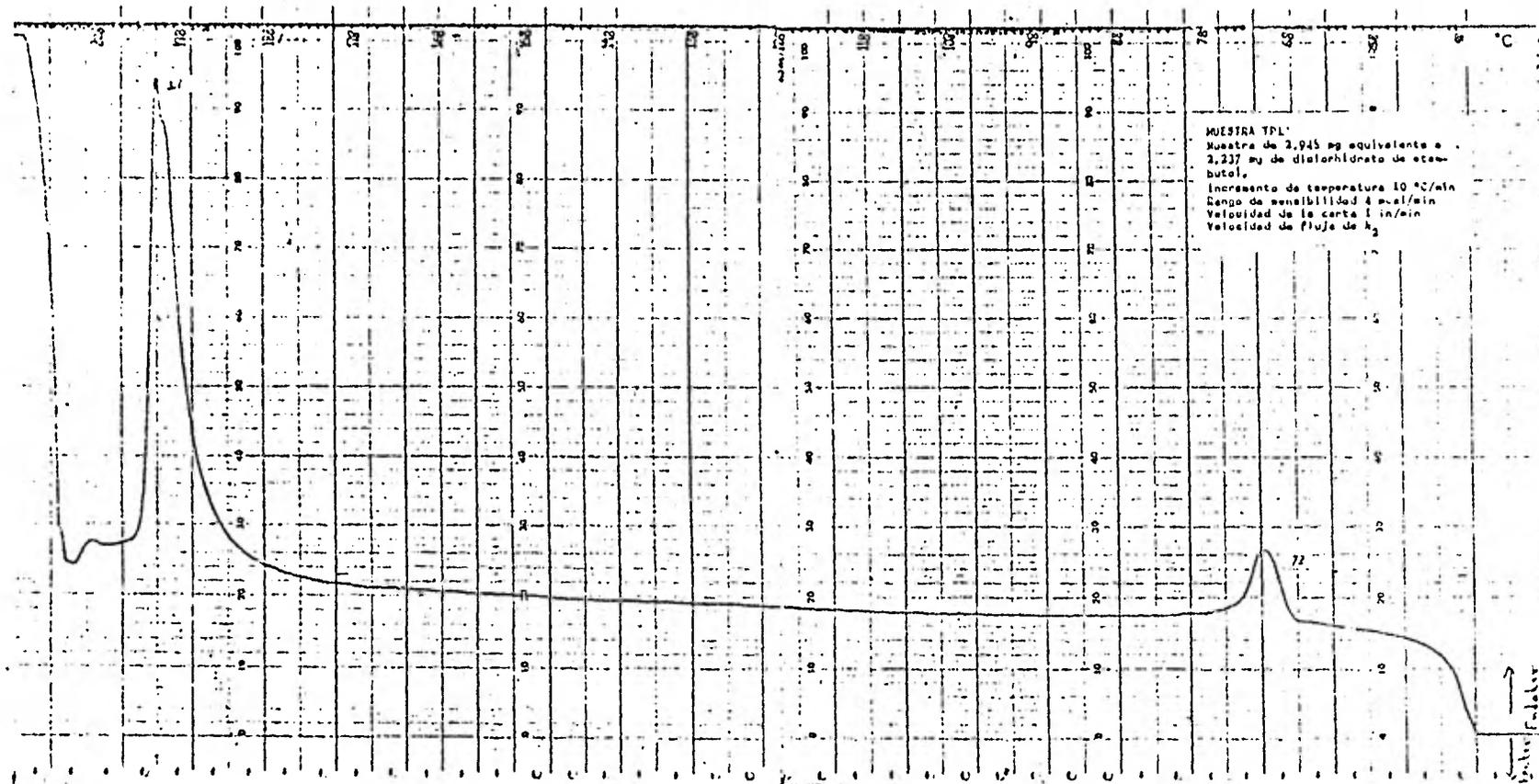


(59)

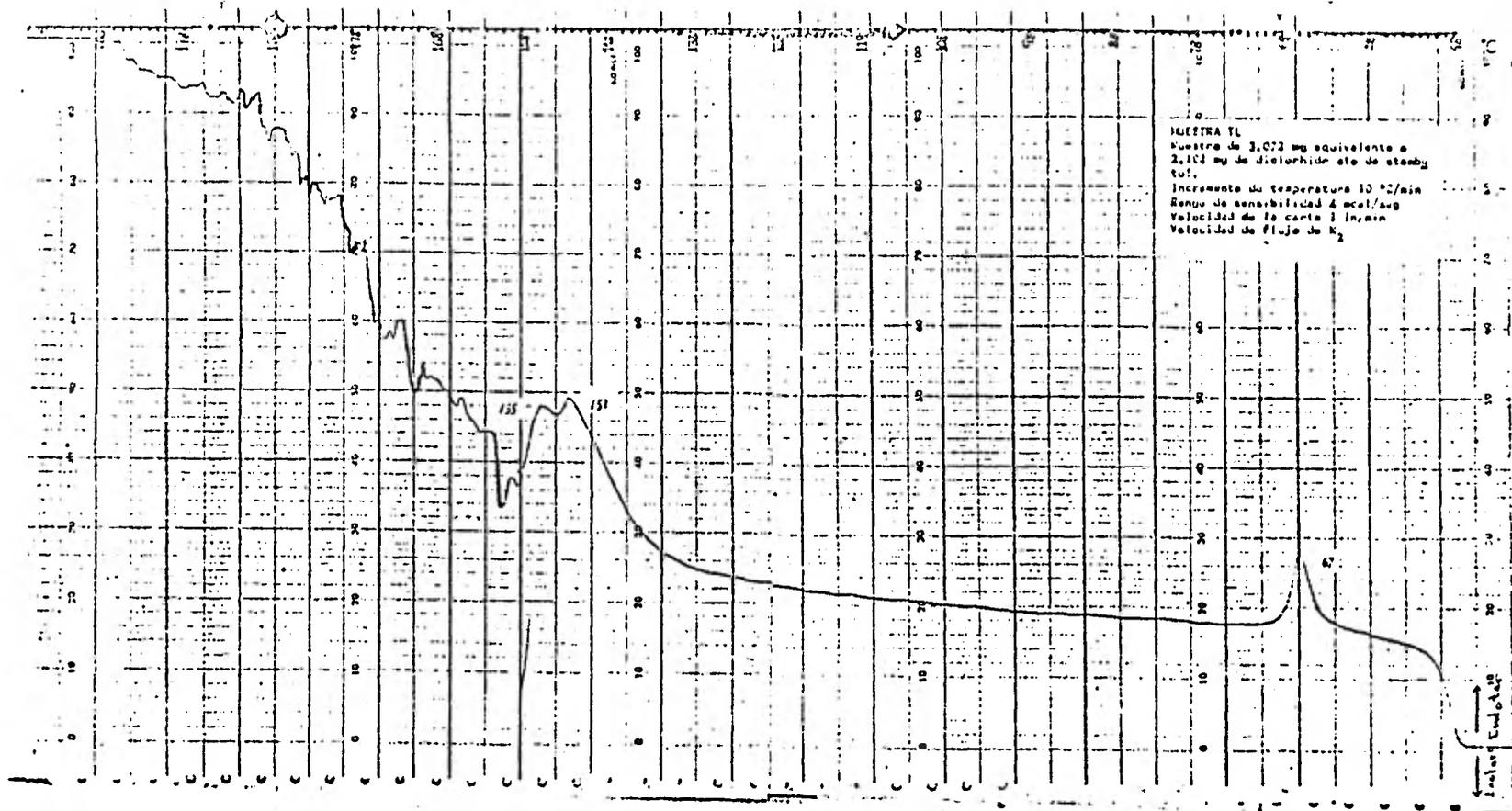
Termograma de la materia prima (MP) de diclorhidrato de etambutol, obtenida según condiciones arriba mencionadas.



Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenida según condiciones arriba mencionadas .

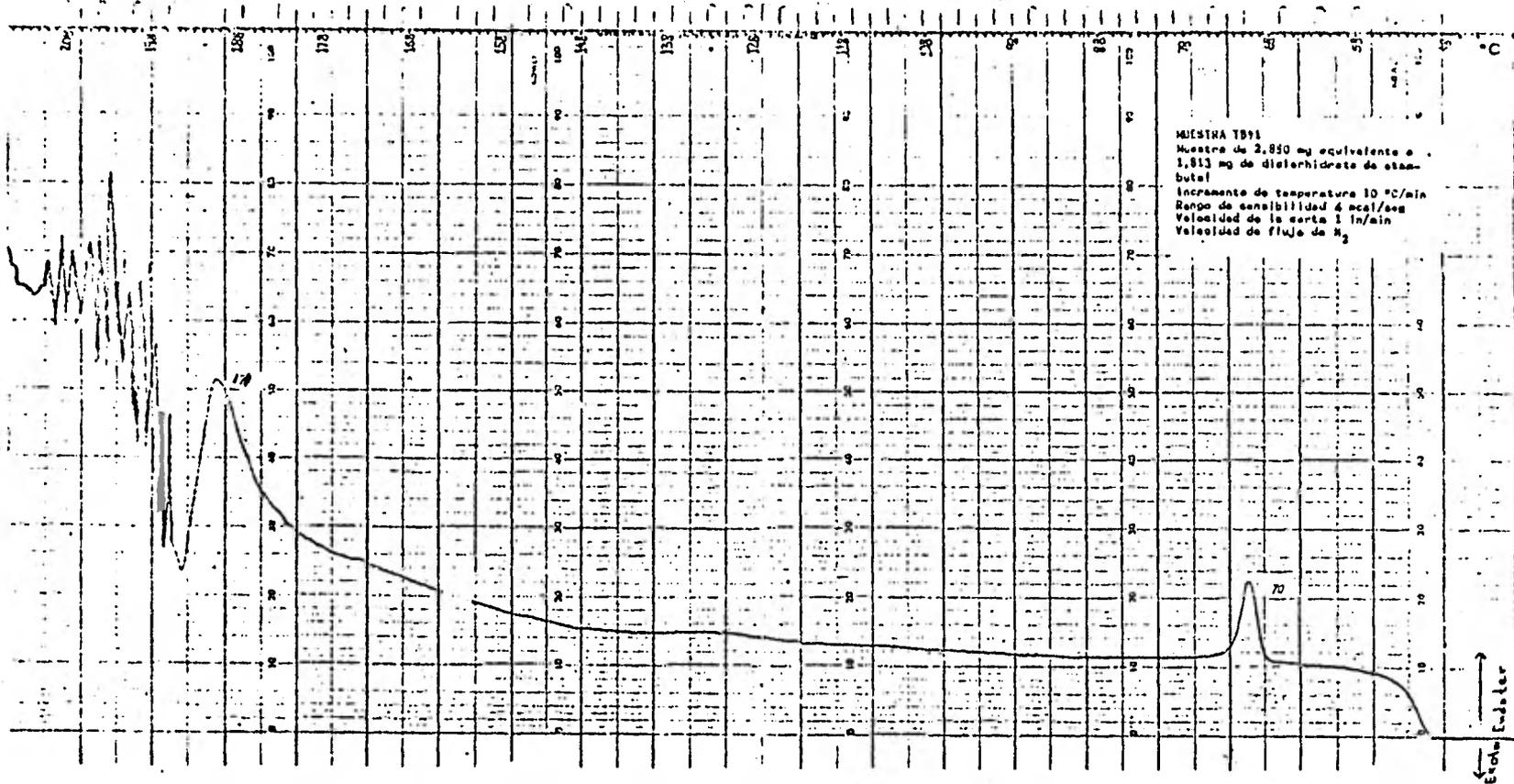


Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidas según condiciones arriba mencionadas

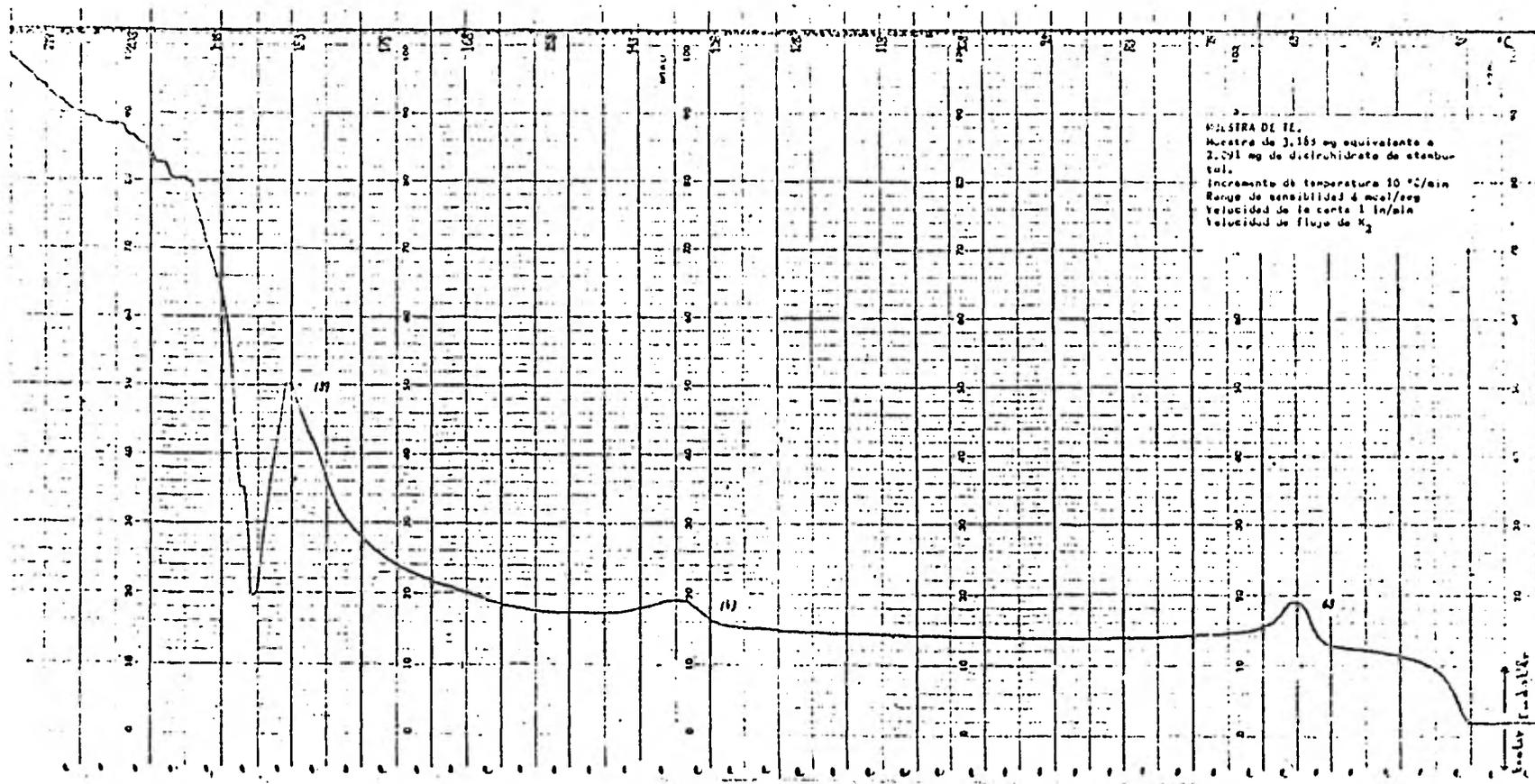


(62)

Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidos según condiciones arriba mencionadas

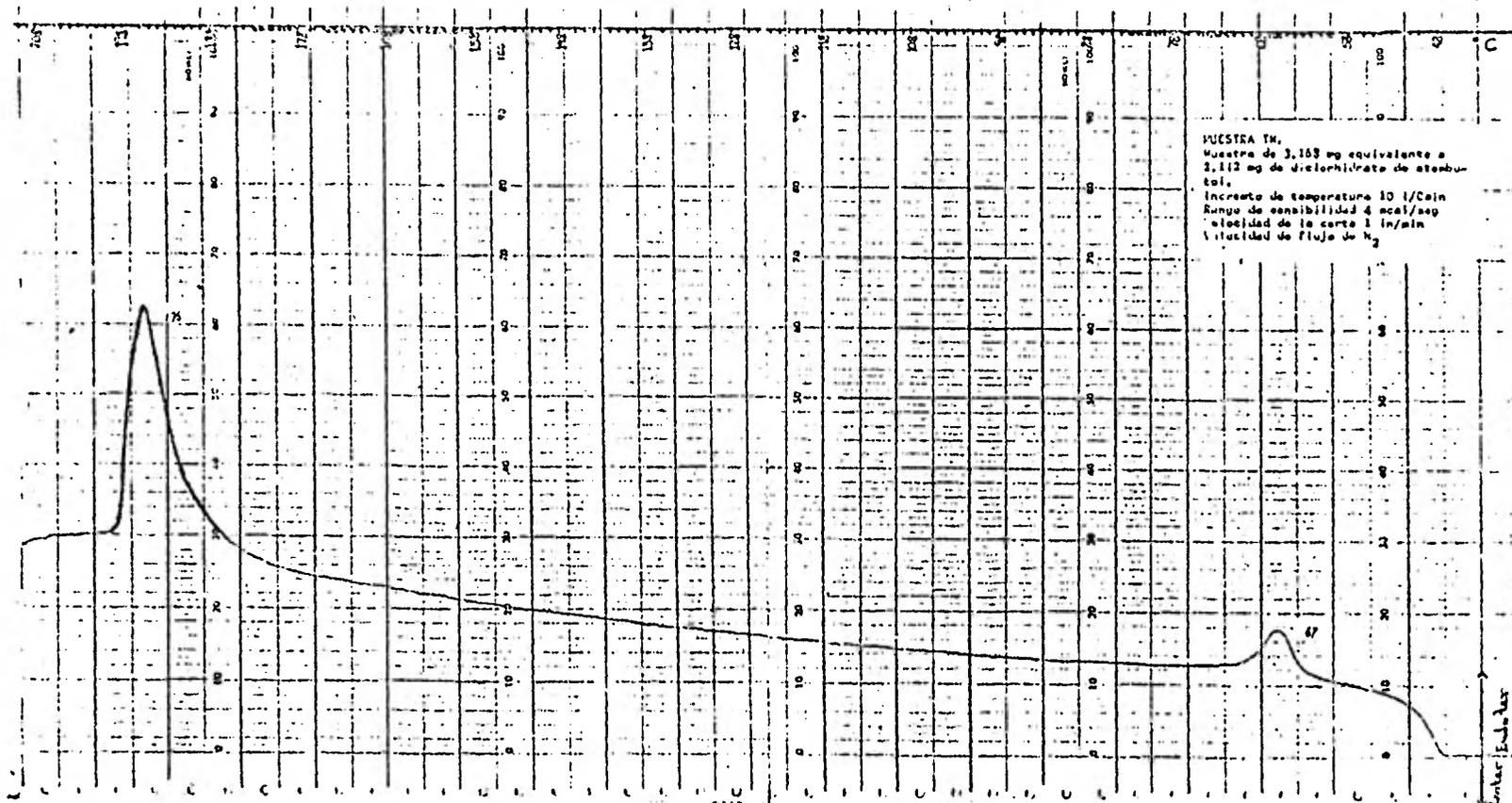


Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenido según condiciones arriba mencionadas



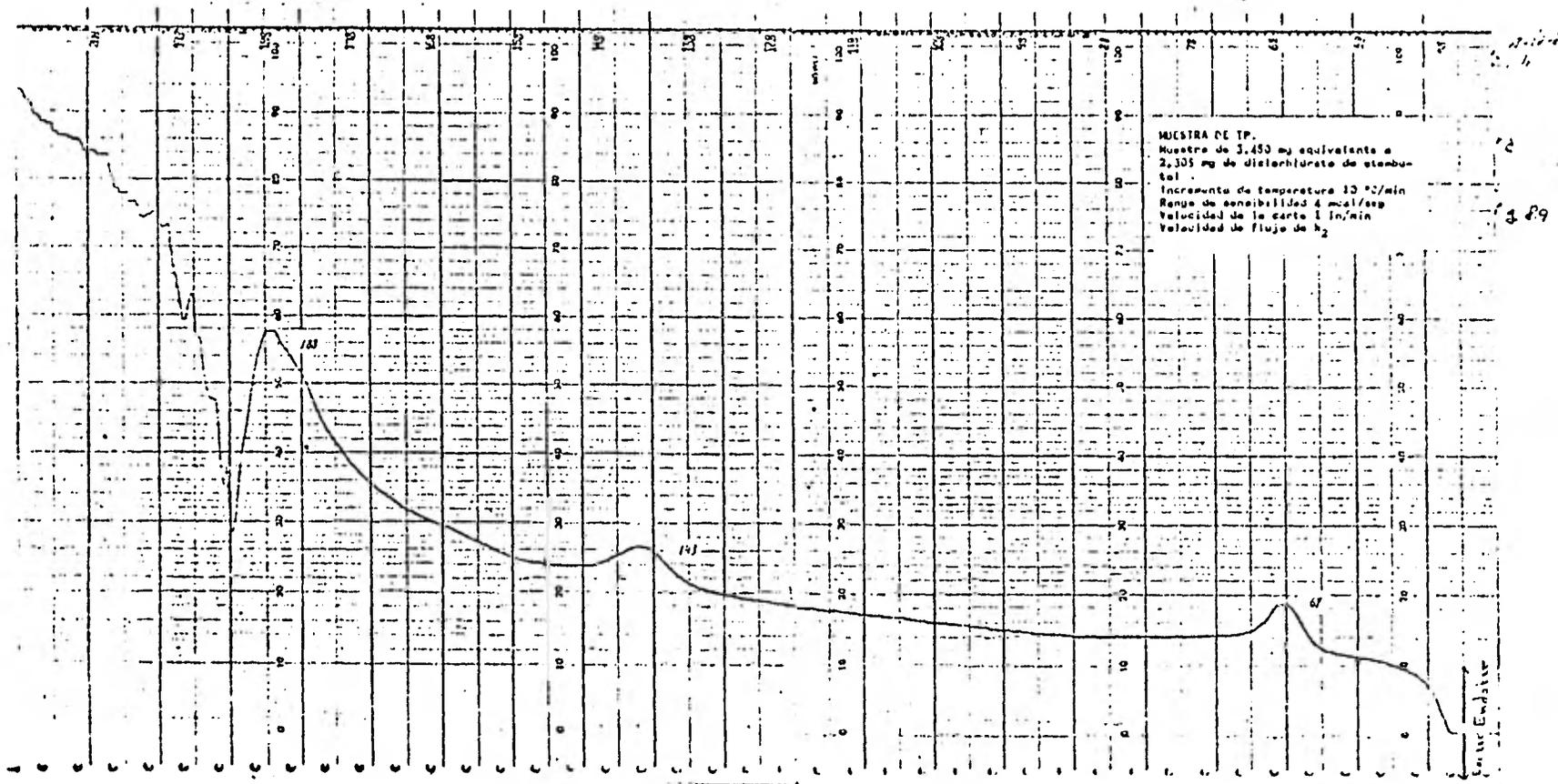
(64)

Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidas según condicio-
 nes arriba mencionadas.

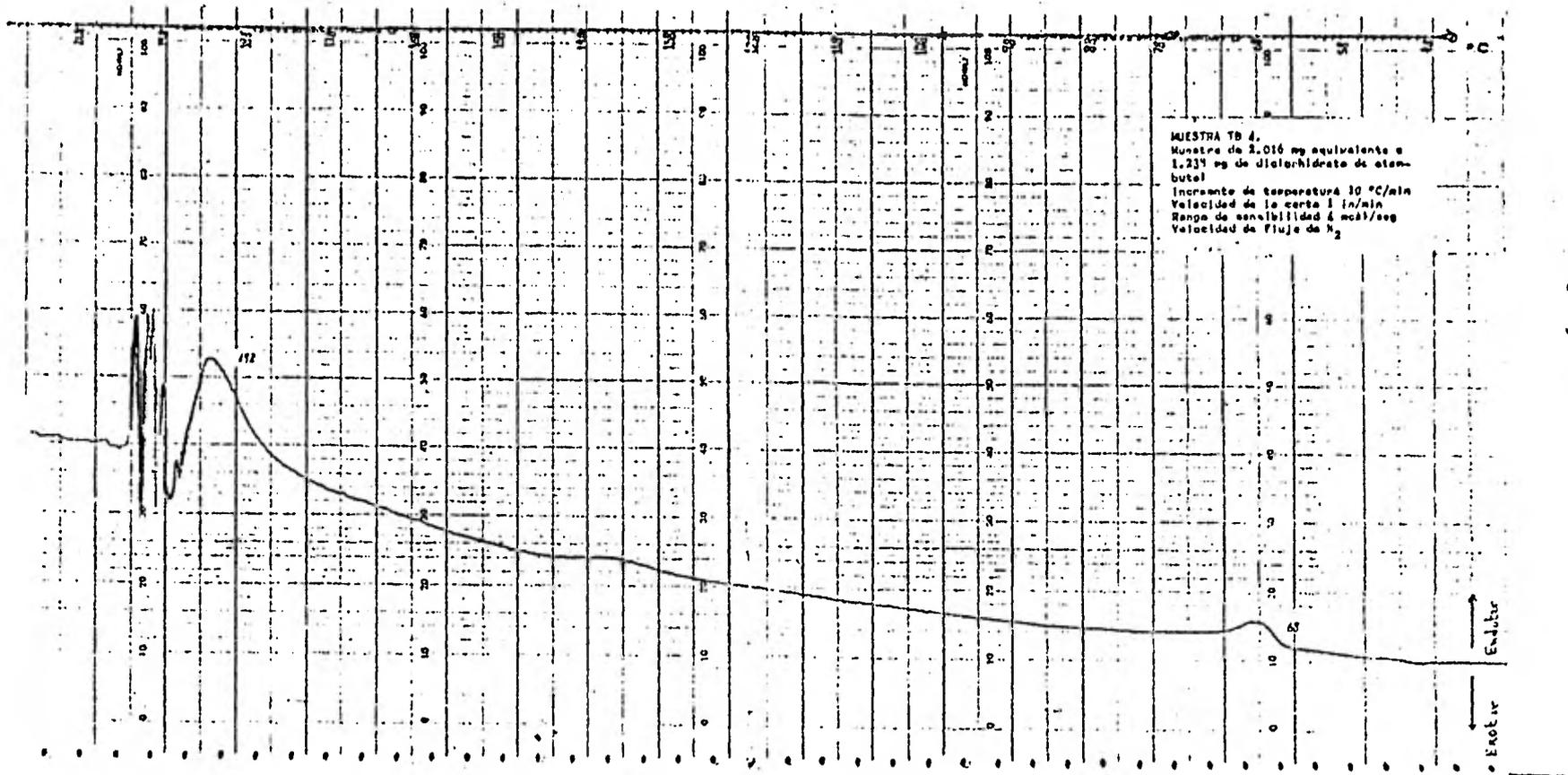


MUESTRA TM,
 Muestra de 3,169 mg equivalente a
 2,112 mg de diclorhidrato de etambu-
 tol,
 Incremento de temperatura 10 1/Coin
 Rango de sensibilidad 4 mcal/seg
 Velocidad de la corte 1 in/min
 Velocidad de Flujo de N₂

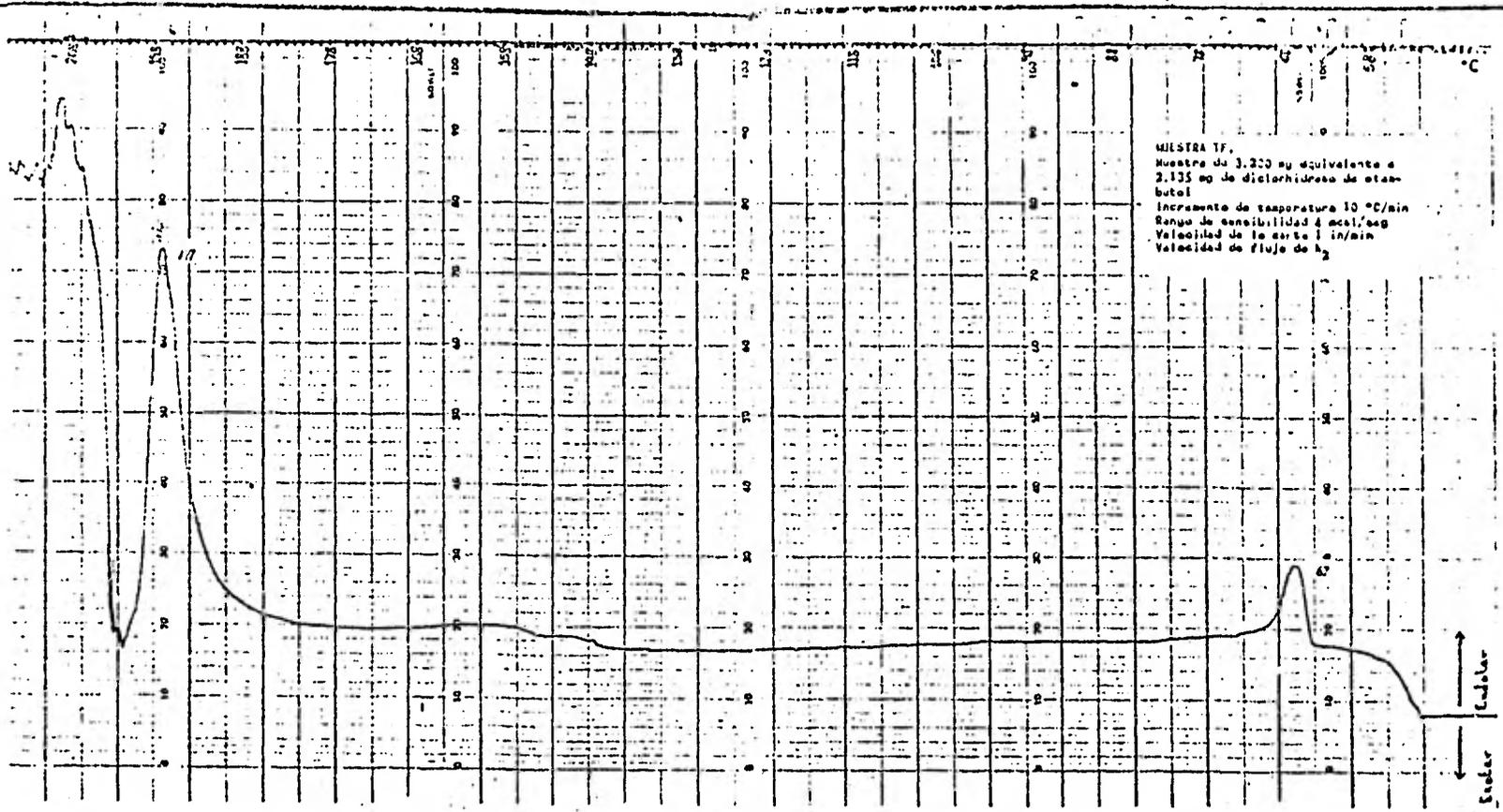
Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidas según condiciones arriba mencionadas



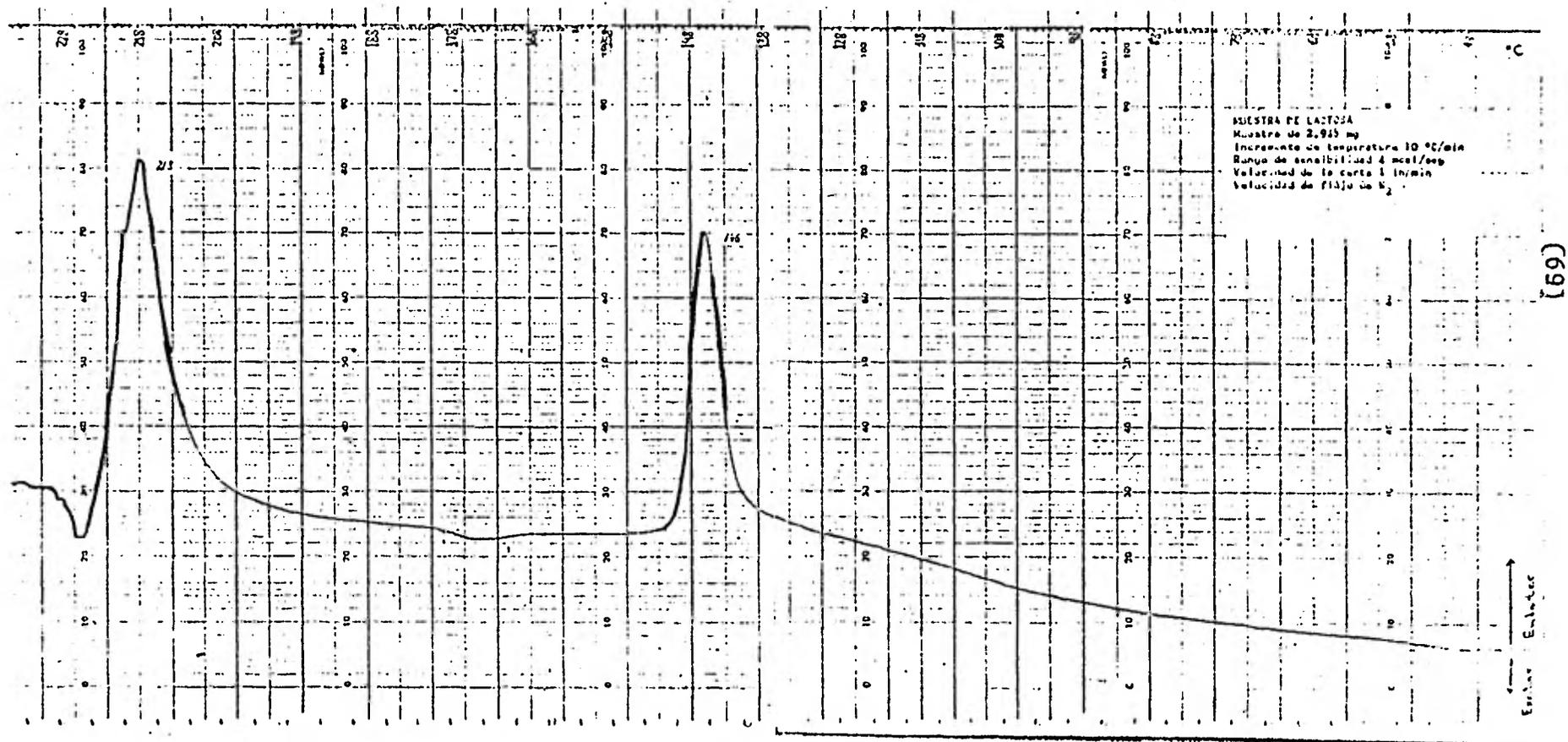
Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidas según condiciones arriba mencionadas



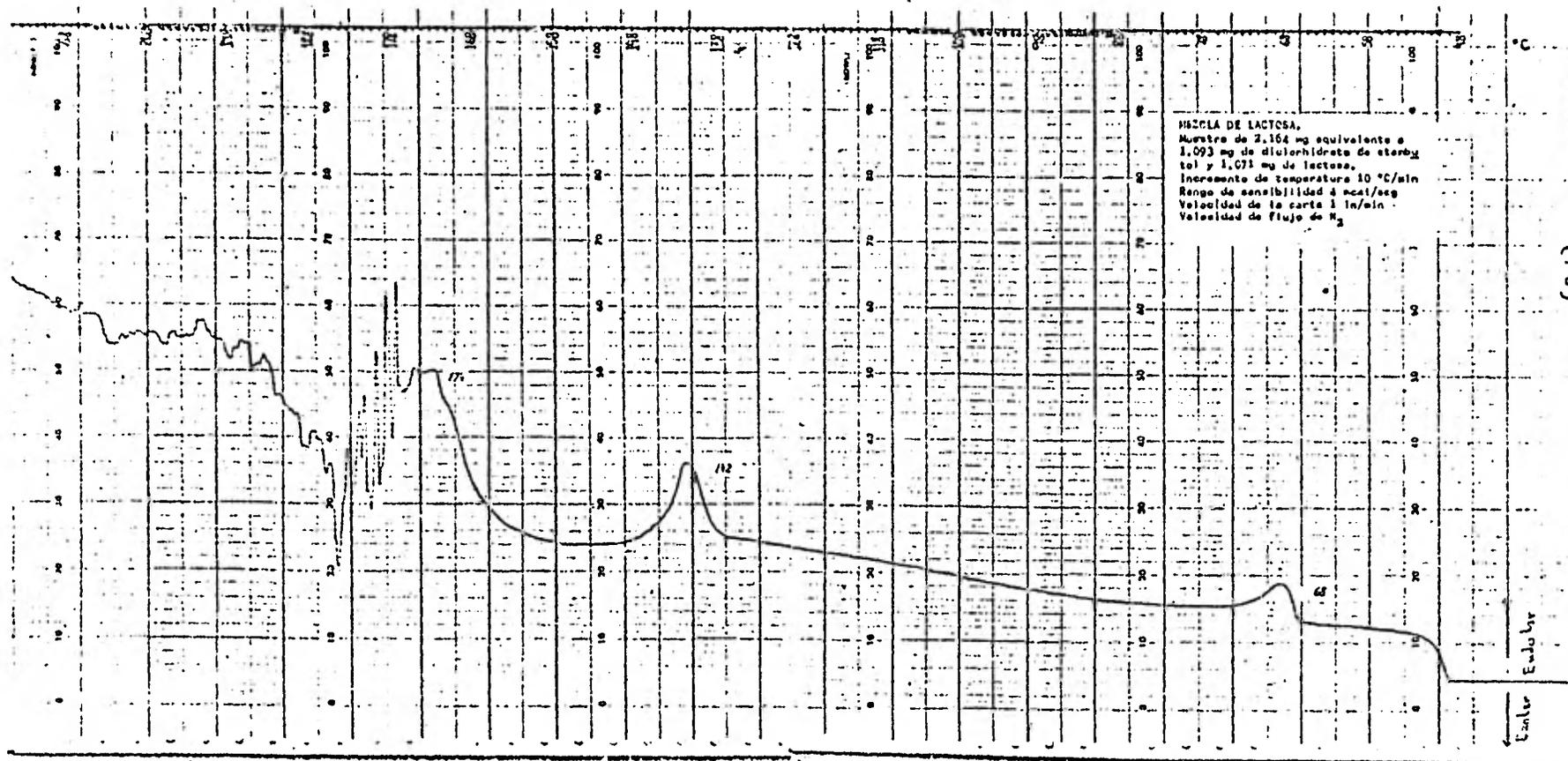
Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidas según condiciones arriba mencionadas.



Termograma de tabletas (T) de diclorhidrato de etambutol, obtenidas según condiciones arriba mencionadas



Termograma de lactosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas

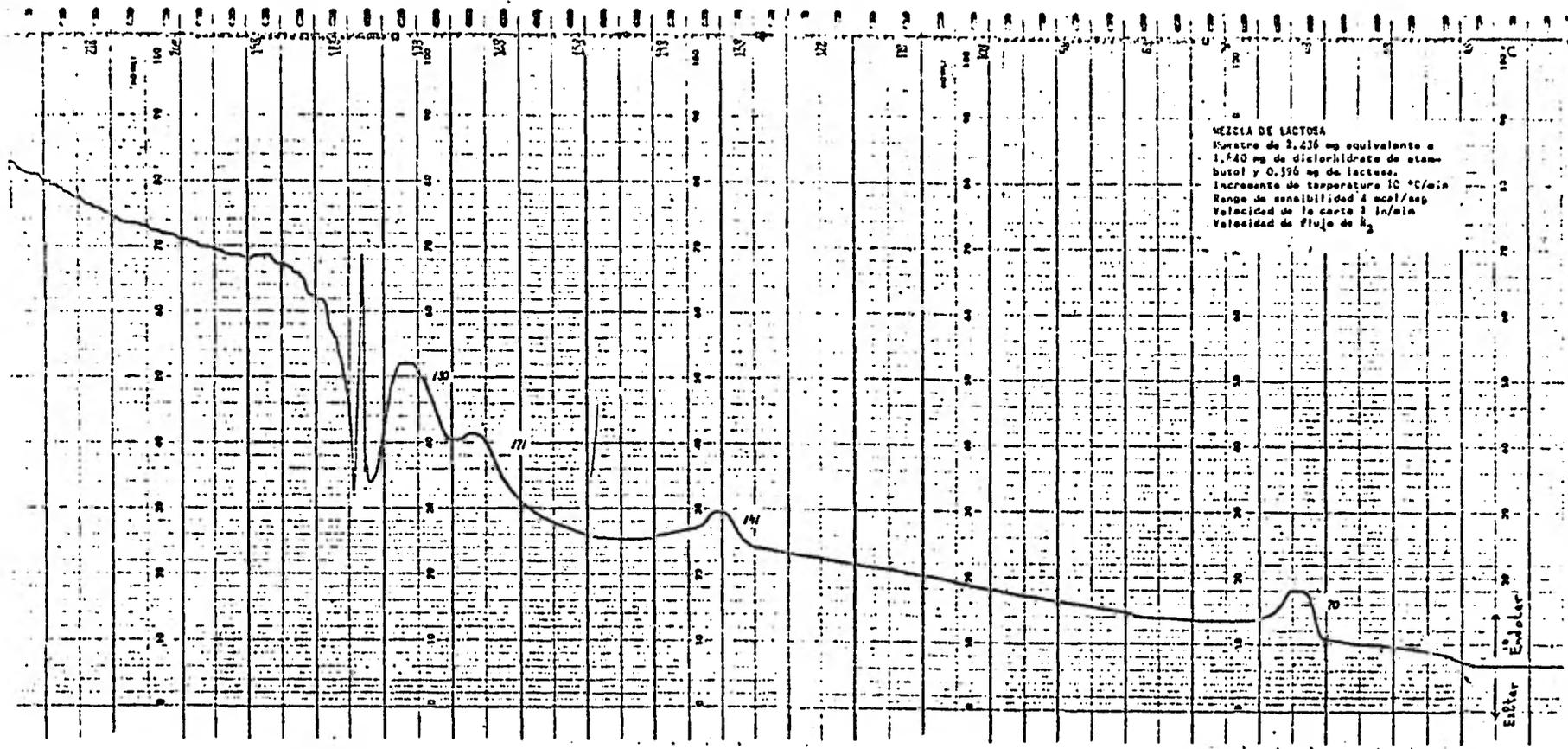


(70)

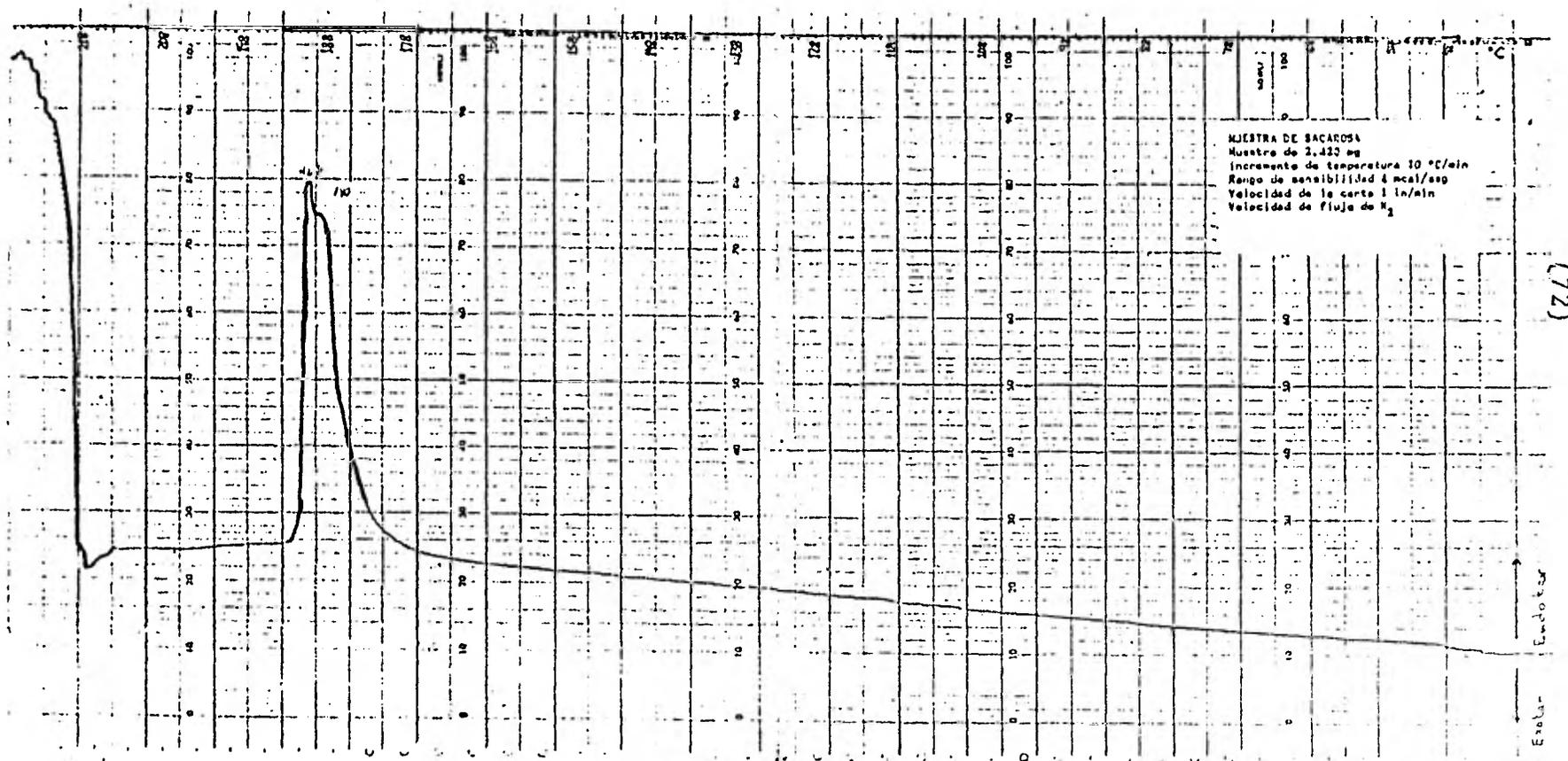
Termograma de mezcla con lactosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas

MEZCLA DE LACTOSA
Muestra de 2,236 mg equivalente a
1,540 mg de dihidrato de estam-
butol y 0,396 mg de lactosa.
Incremento de temperatura 10 °C/min
Rango de sensibilidad 4 mcal/esp
Velocidad de la carta 1 in/min
Velocidad de flujo de 2

(71)

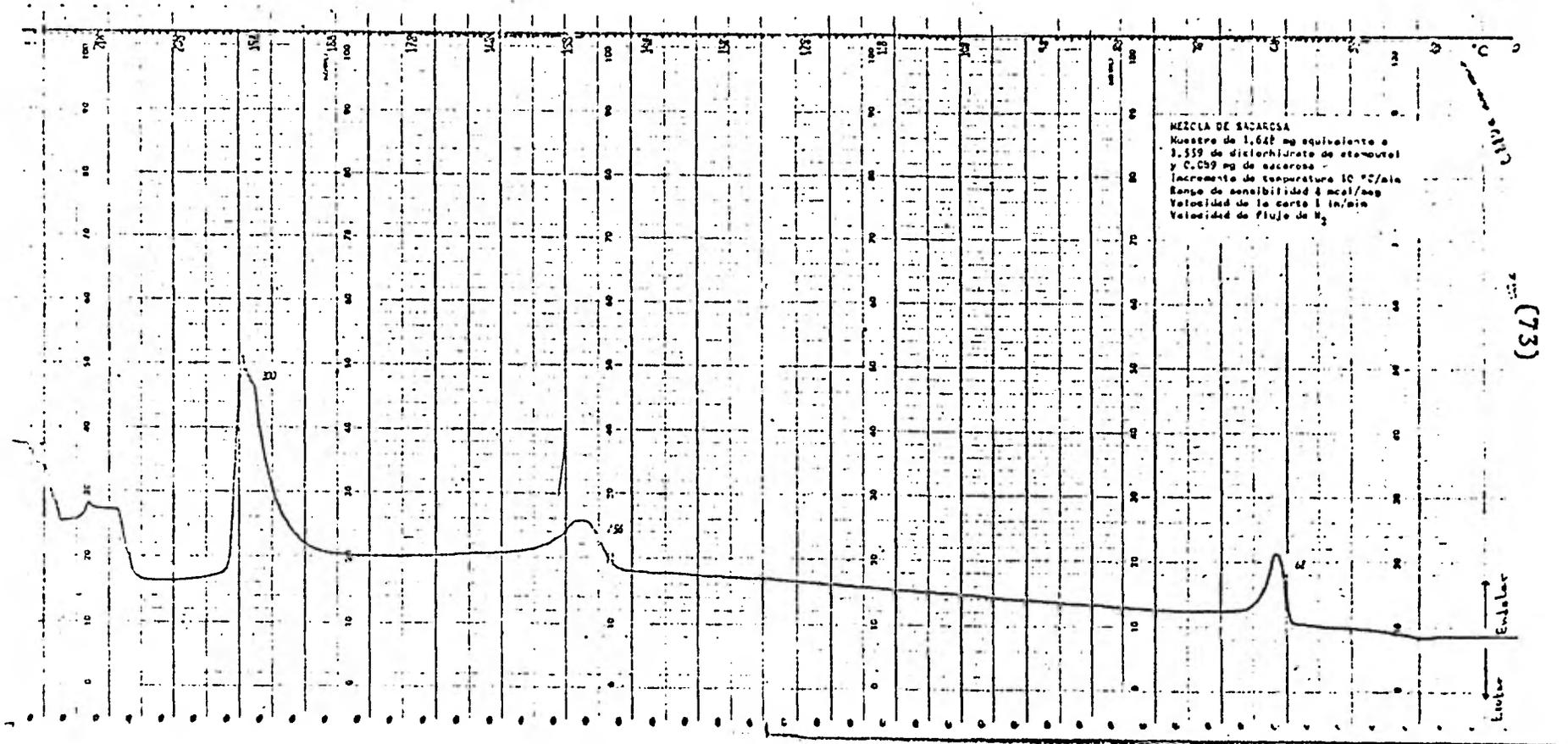


Termograma de mezcla con lactosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas

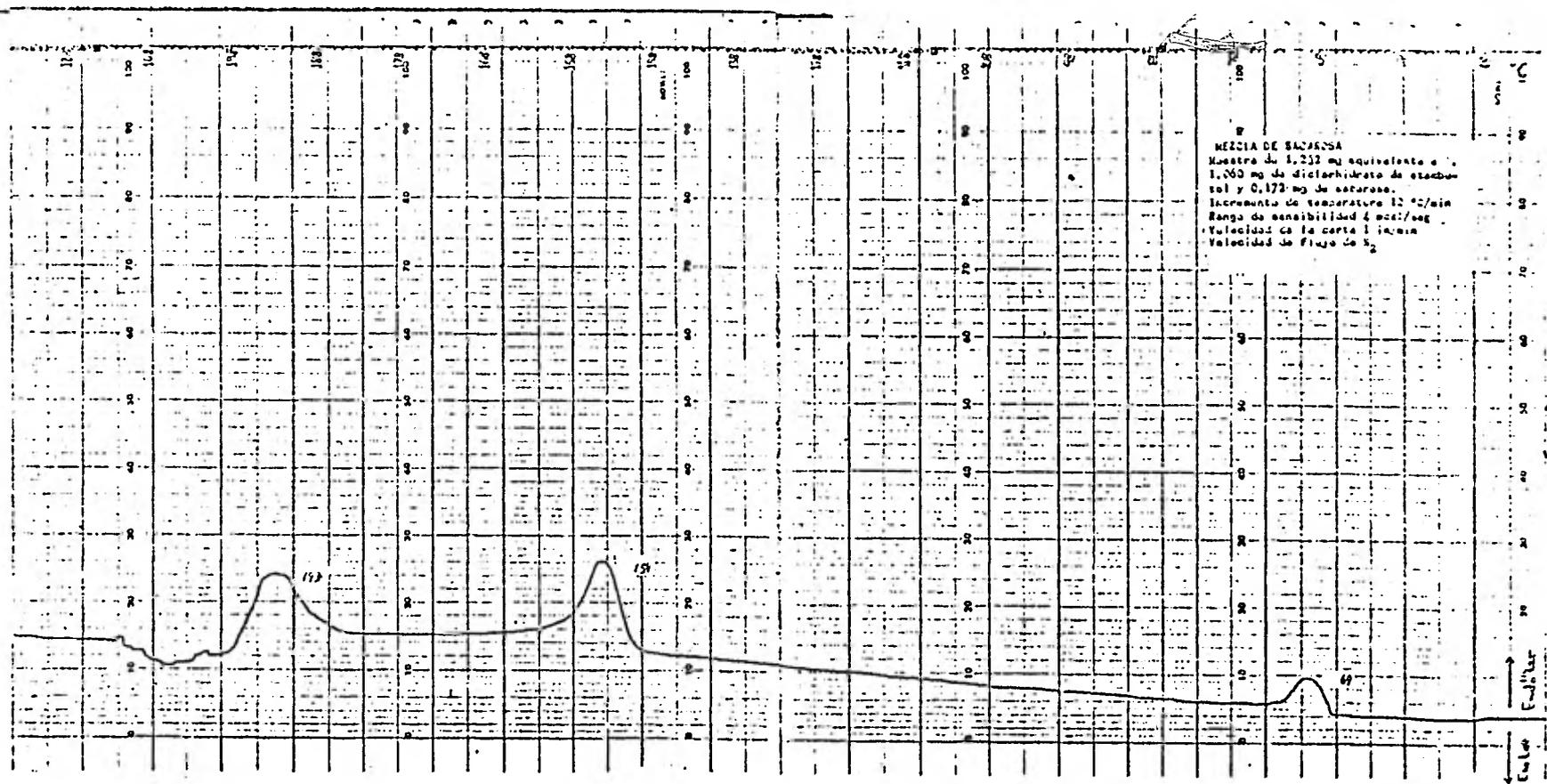


(72)

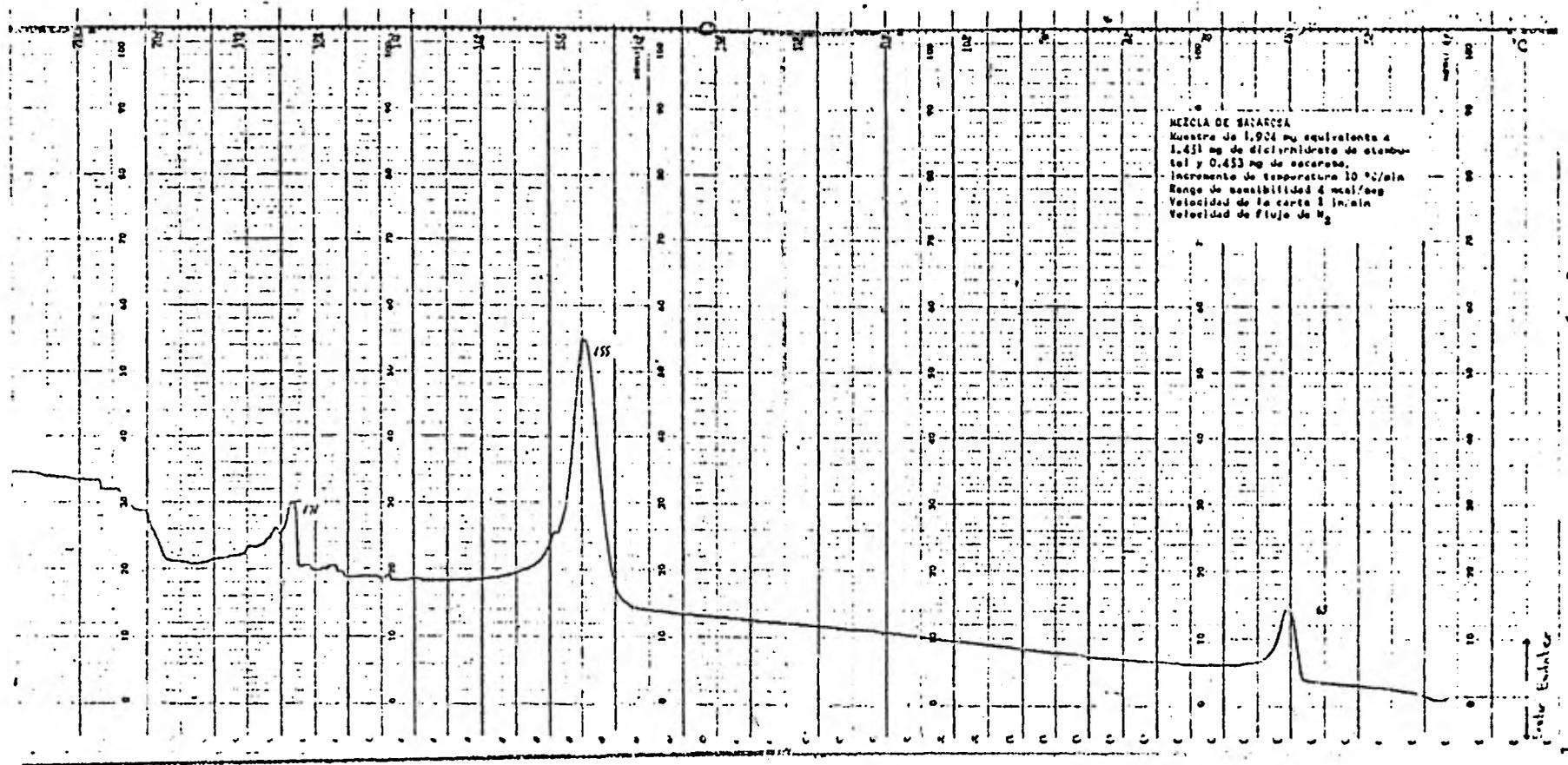
Termograma de sacarosa, obtenido segun condiciones arriba mencionadas



Termograma de mezcla con sacarosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas

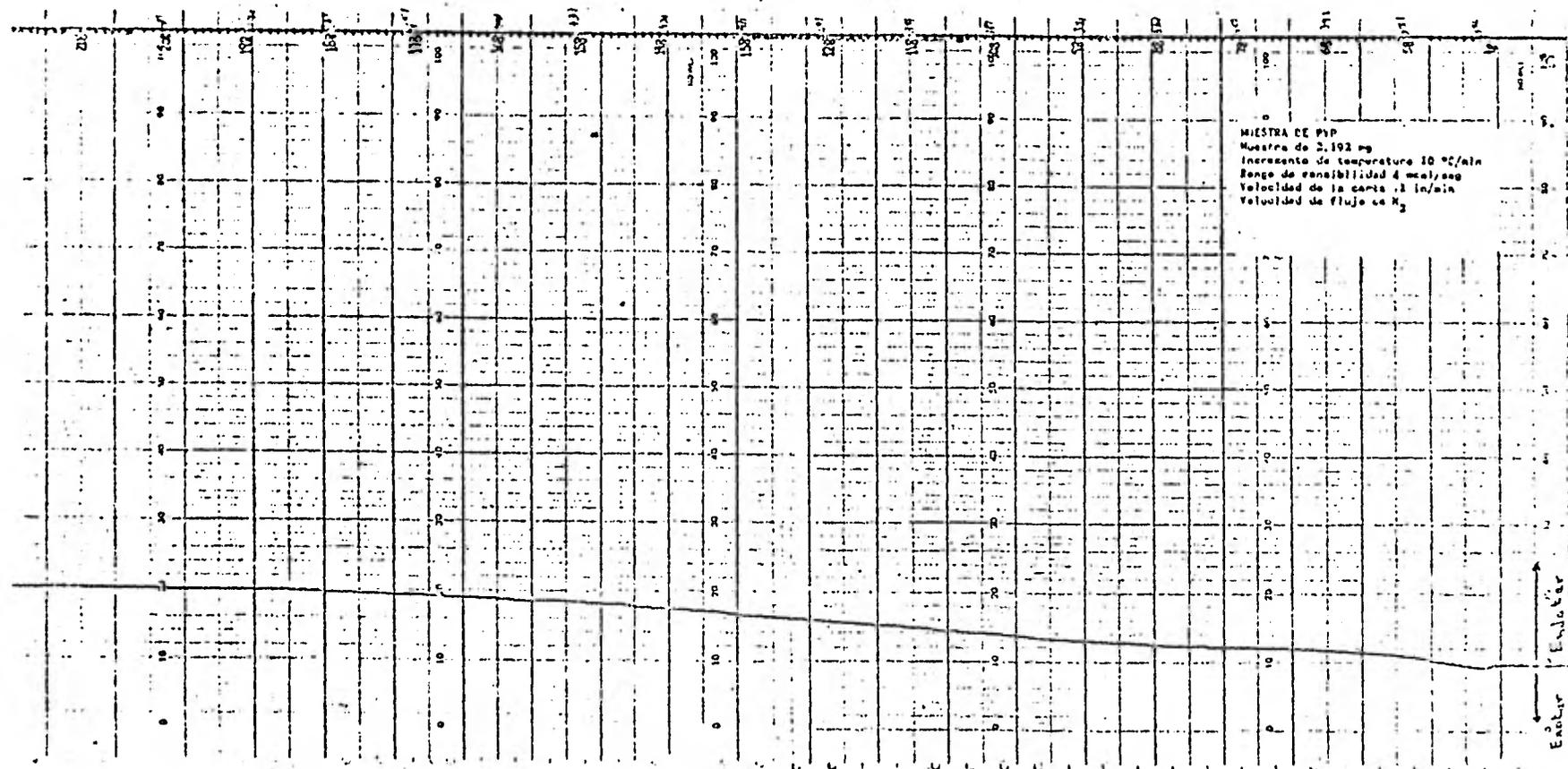


Termograma de mezcla con sacarosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas

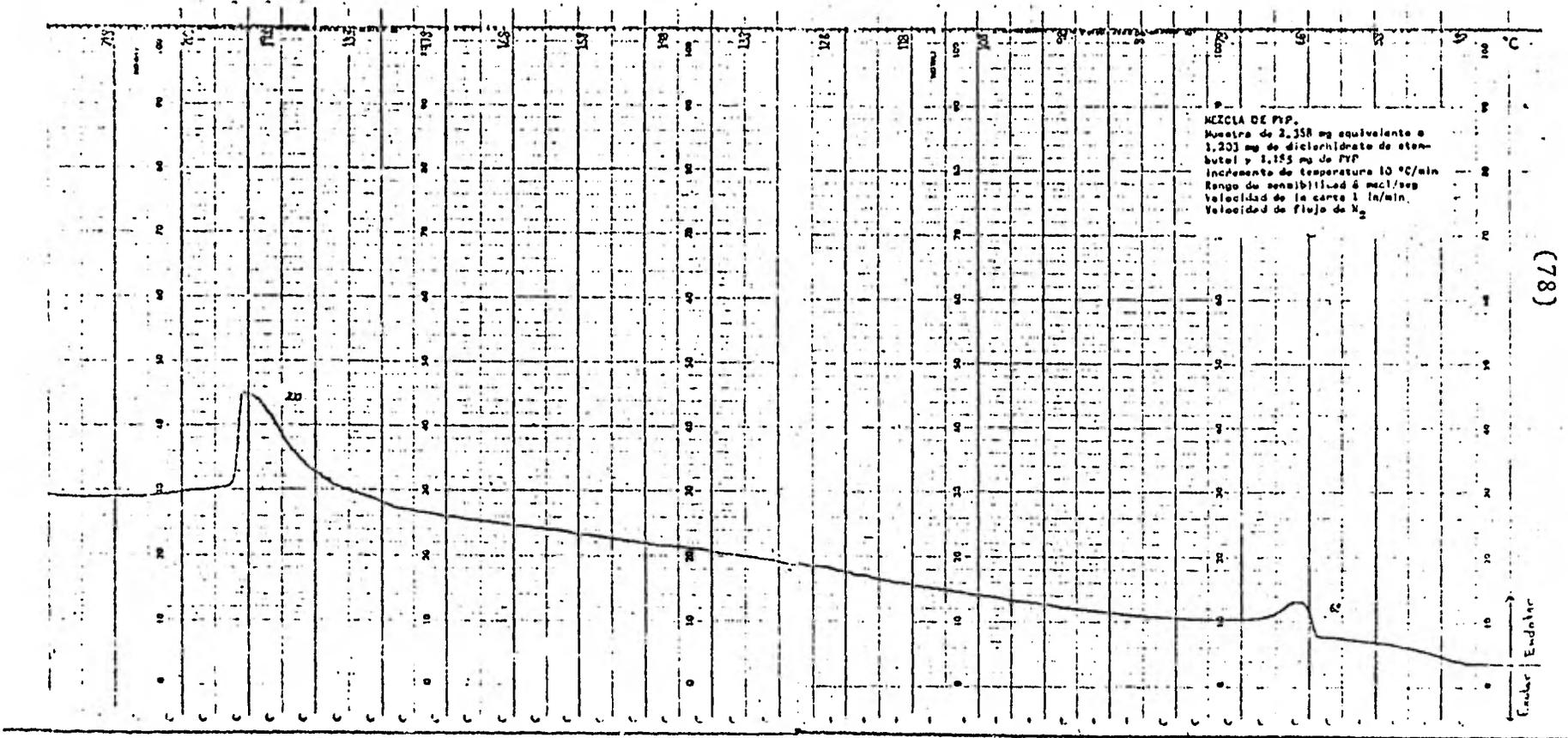


(75)

Termograma de mezcla con sacarosa, obtenida según condiciones arriba mencionadas

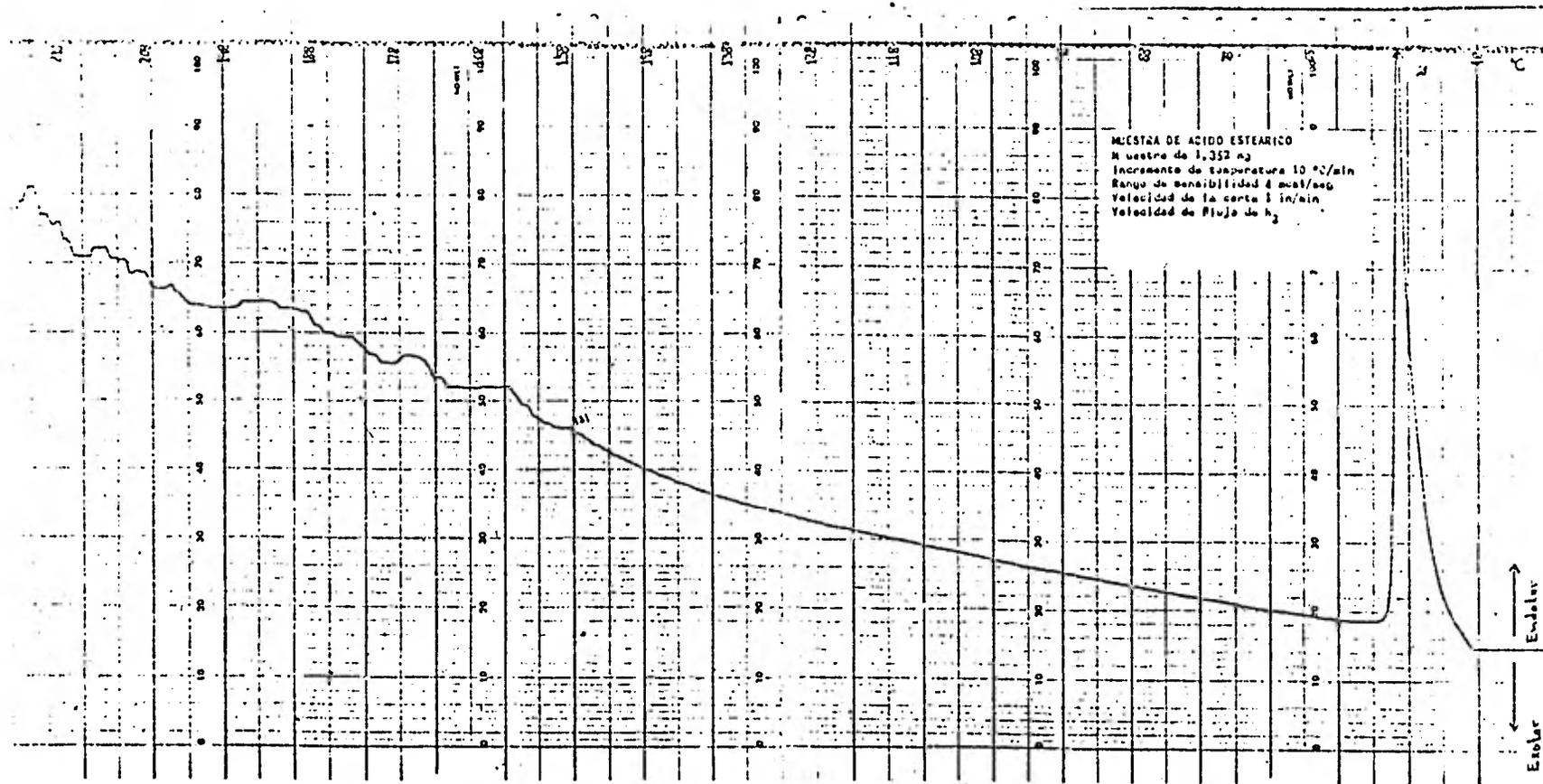


Termograma de PVP, obtenido según condiciones arriba mencionadas



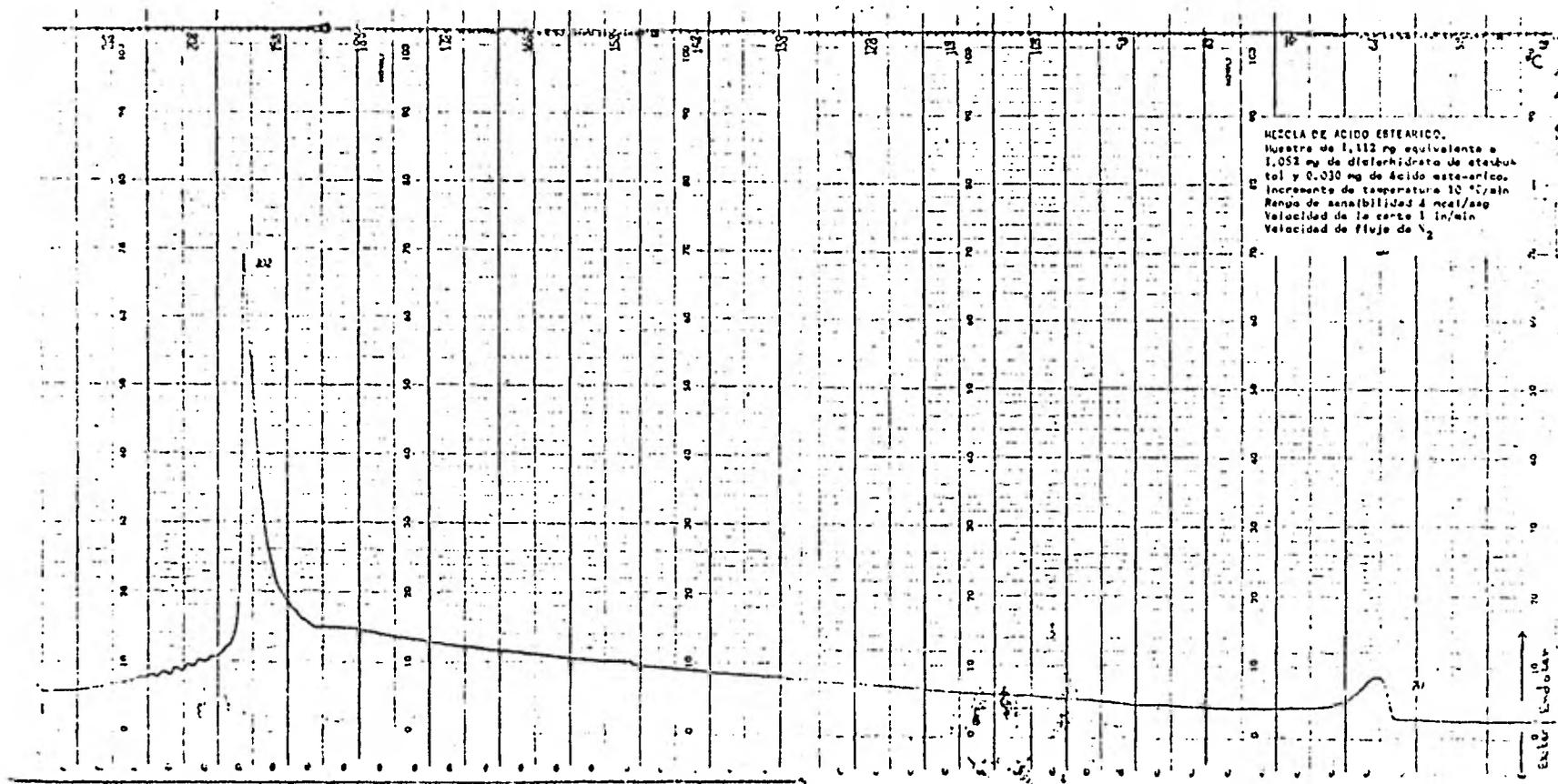
(78)

Termograma de mezcla con PVP, obtenido según condiciones arriba mencionadas

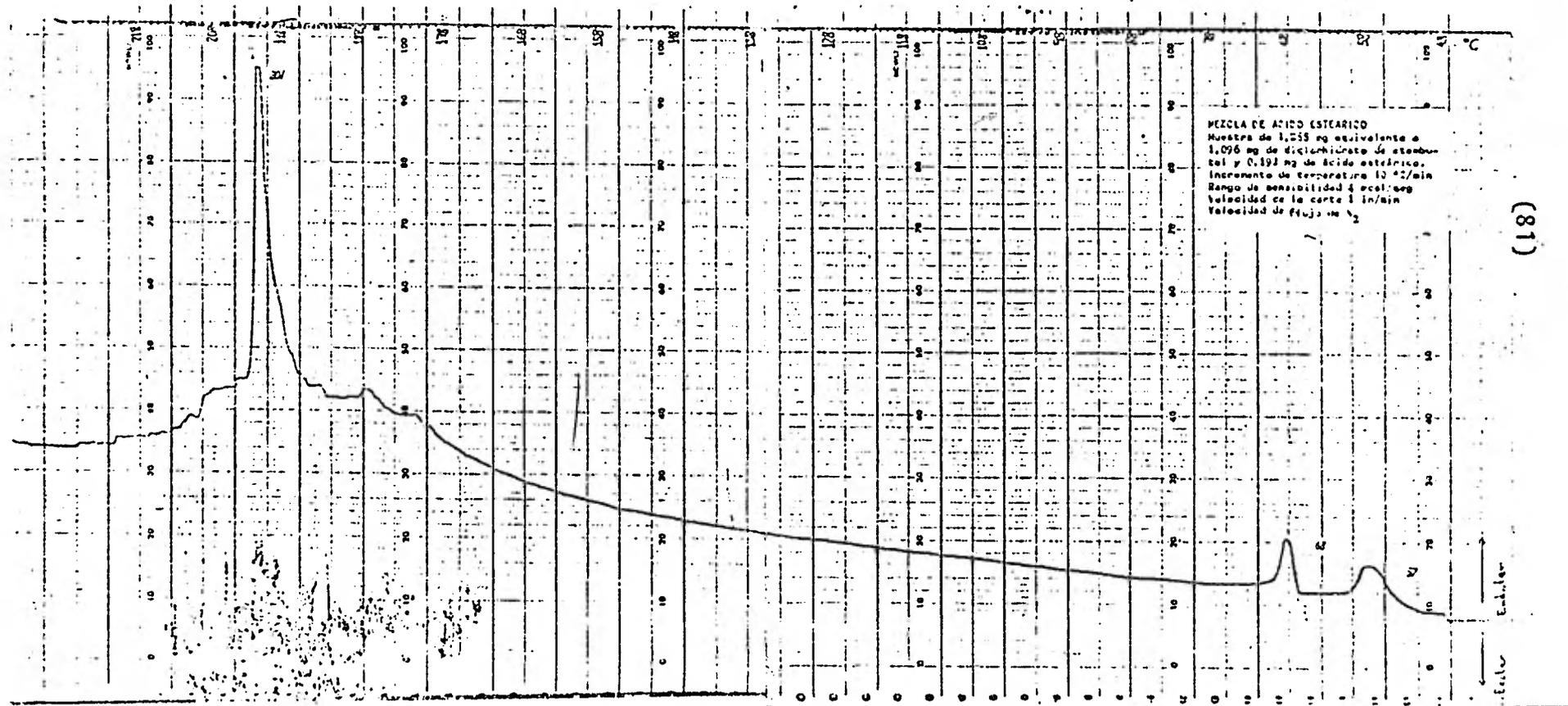


(79)

Termograma de ácido esteárico, obtenido según condiciones arriba mencionadas

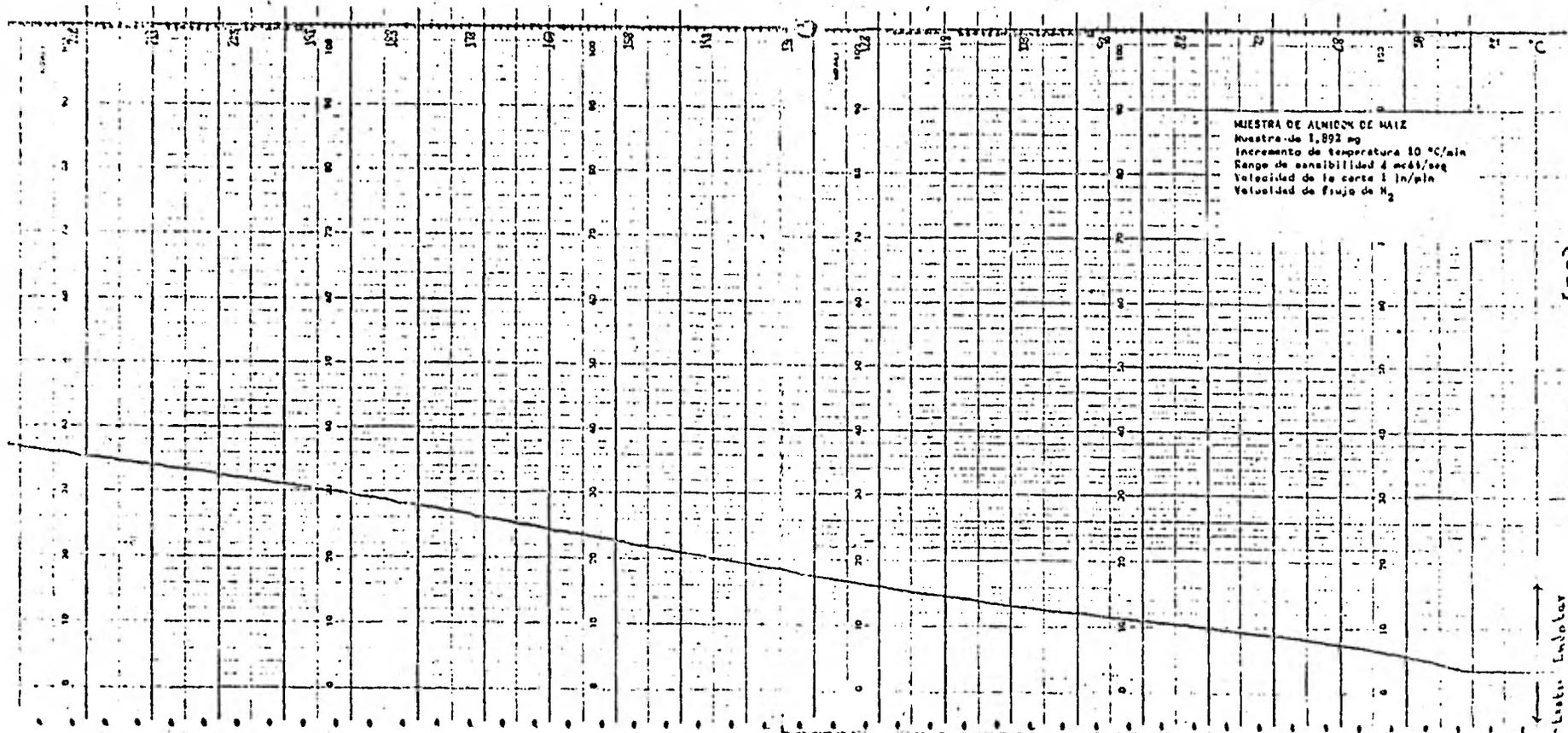


Termograma de mezcla con ácido esteárico, obtenido según condiciones arriba mencionadas



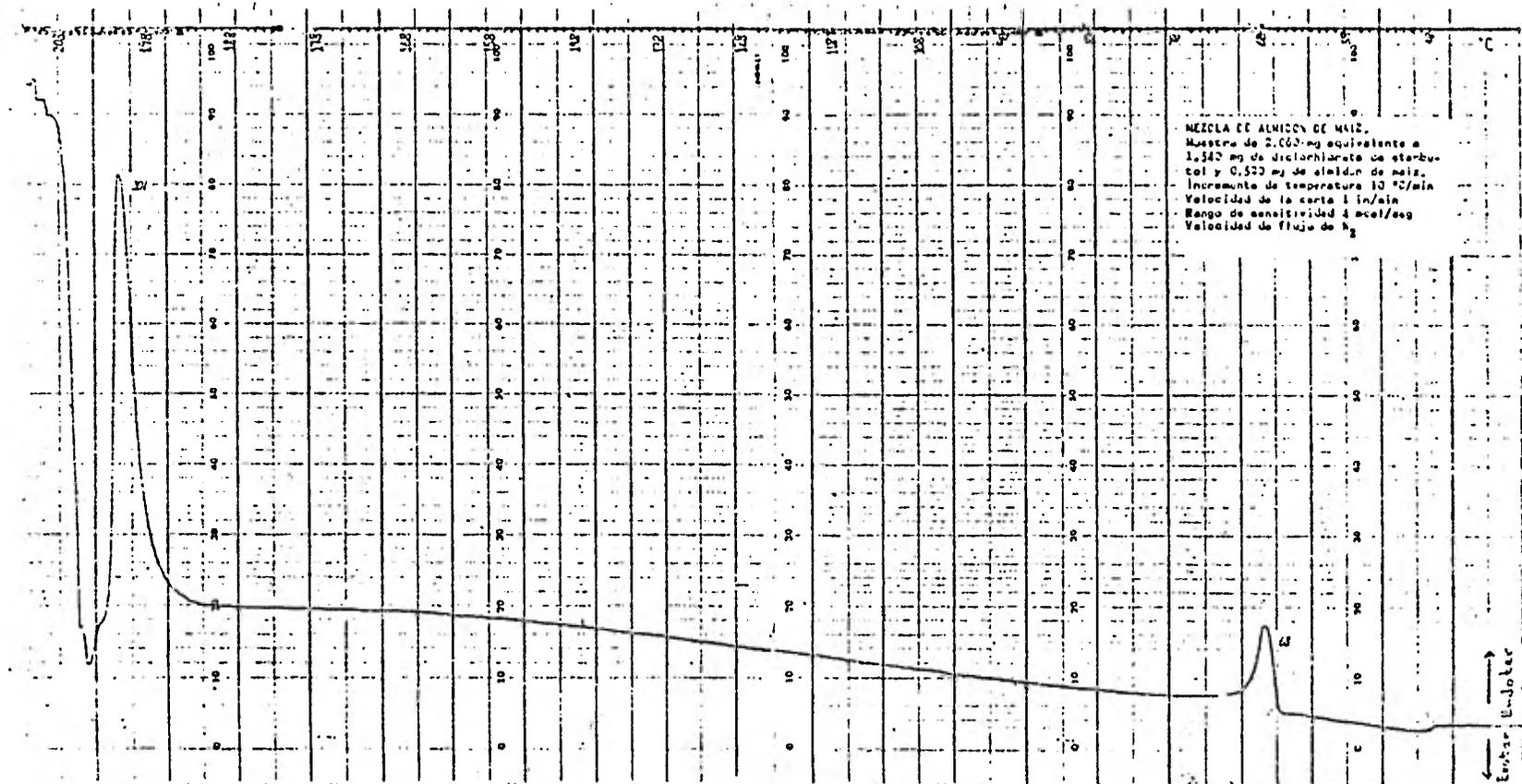
(81)

Termograma de mezcla con ácido estearico, obtenido según condiciones arriba mencionadas



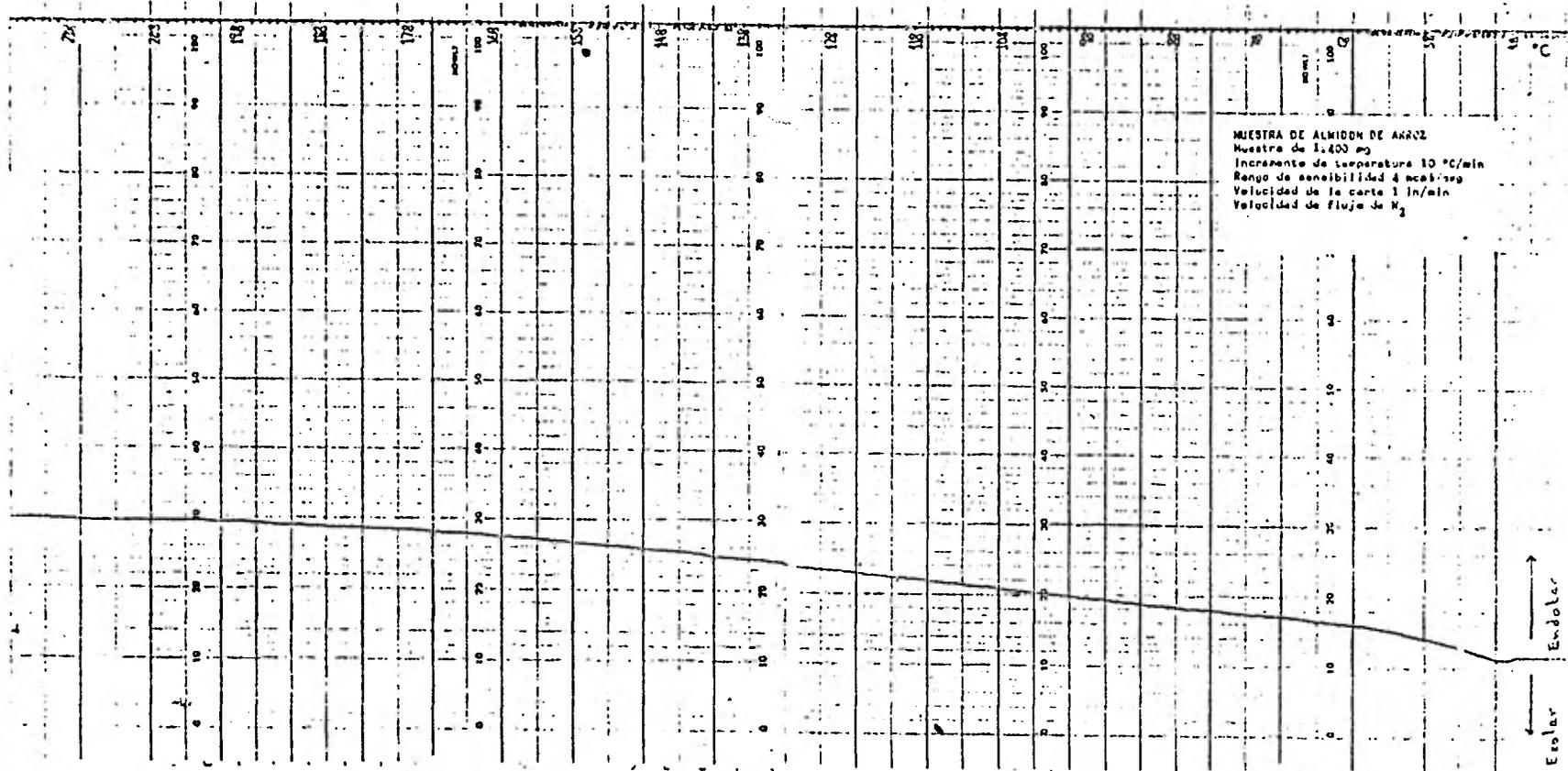
(82)

Termograma de almidón de maíz, obtenido según condiciones arriba mencionadas



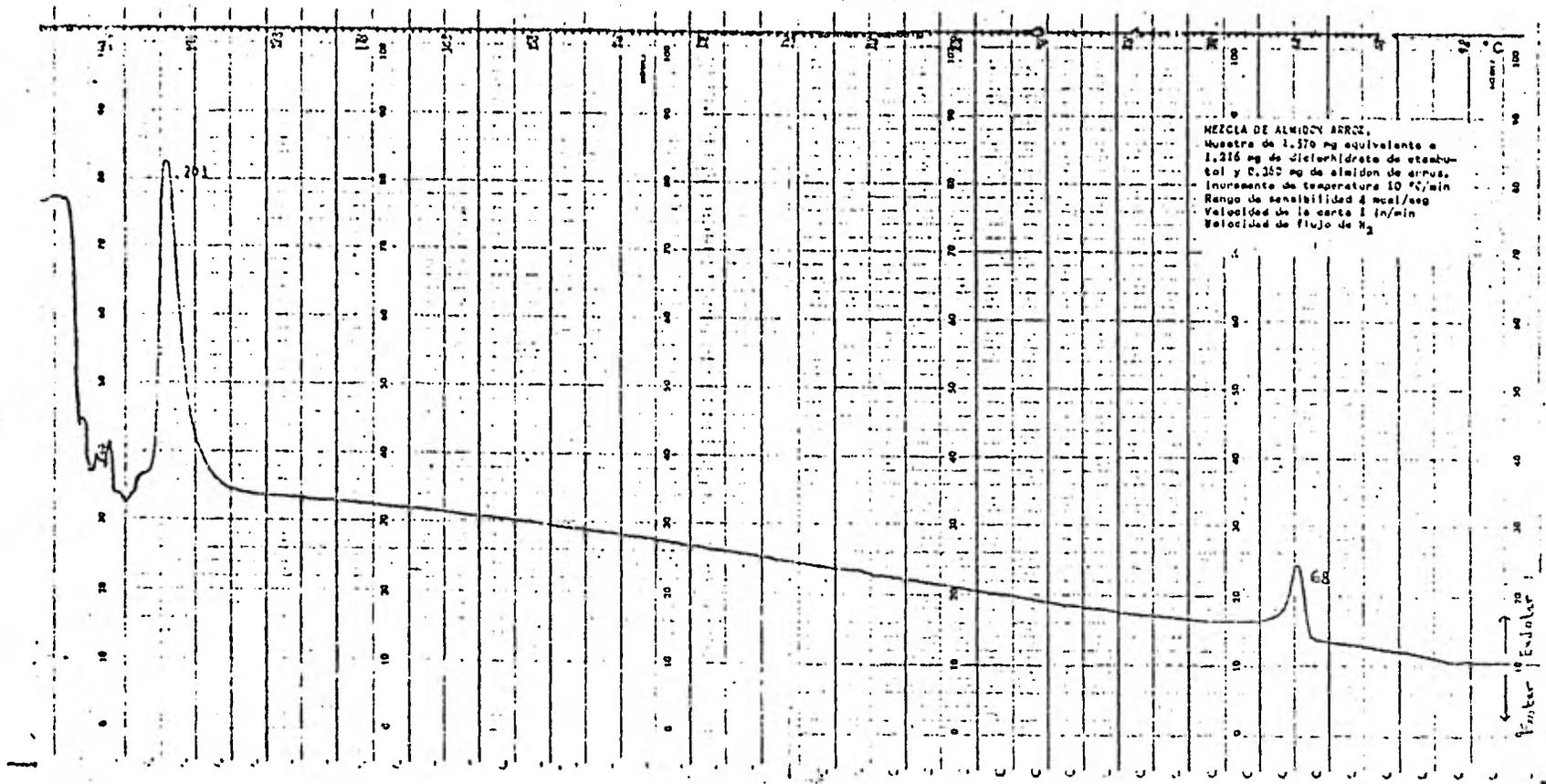
(83)

Termograma de mezcla con almidón de maíz, obtenido según condiciones arriba mencionadas



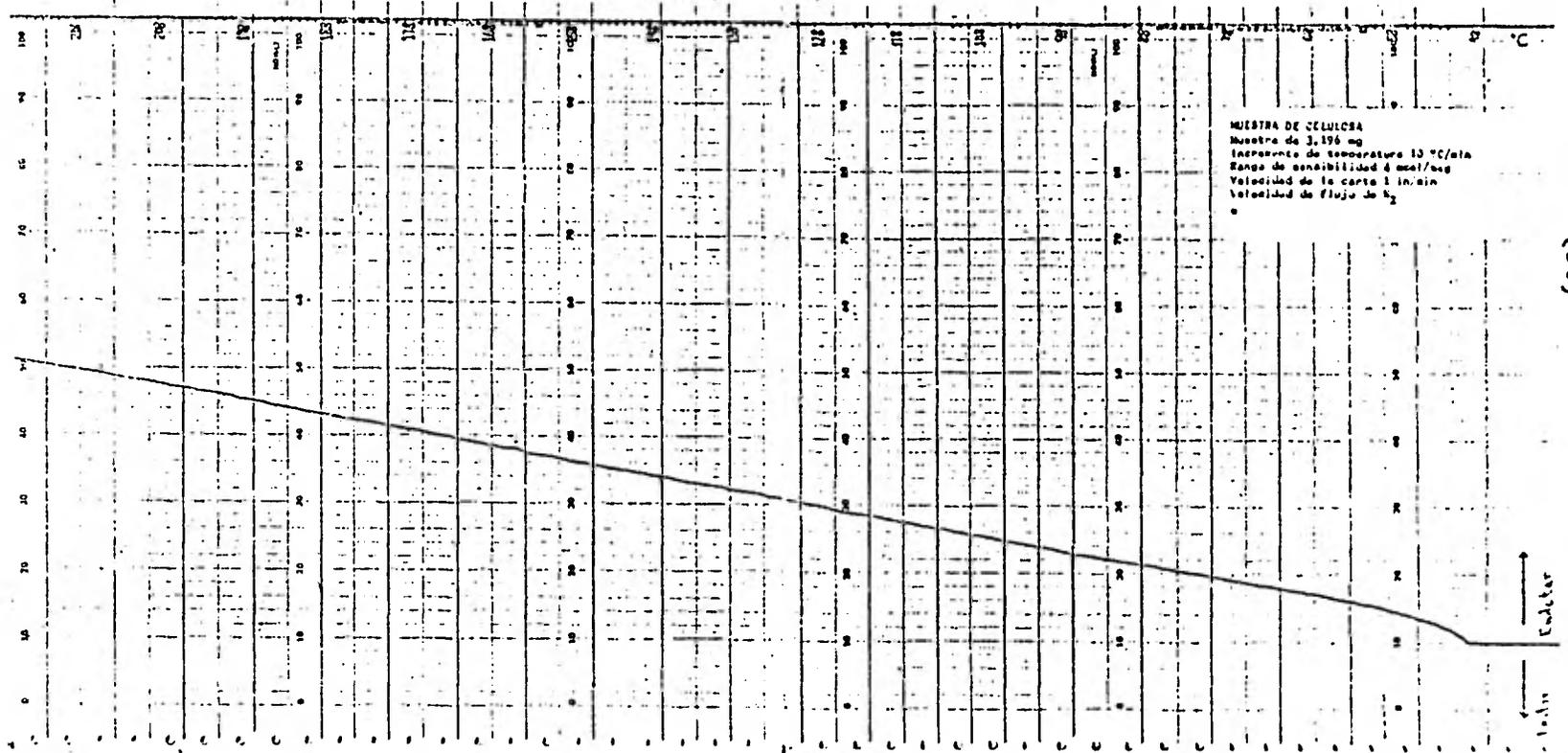
(84)

Termograma de almidón de arroz, obtenido según condiciones arriba mencionadas



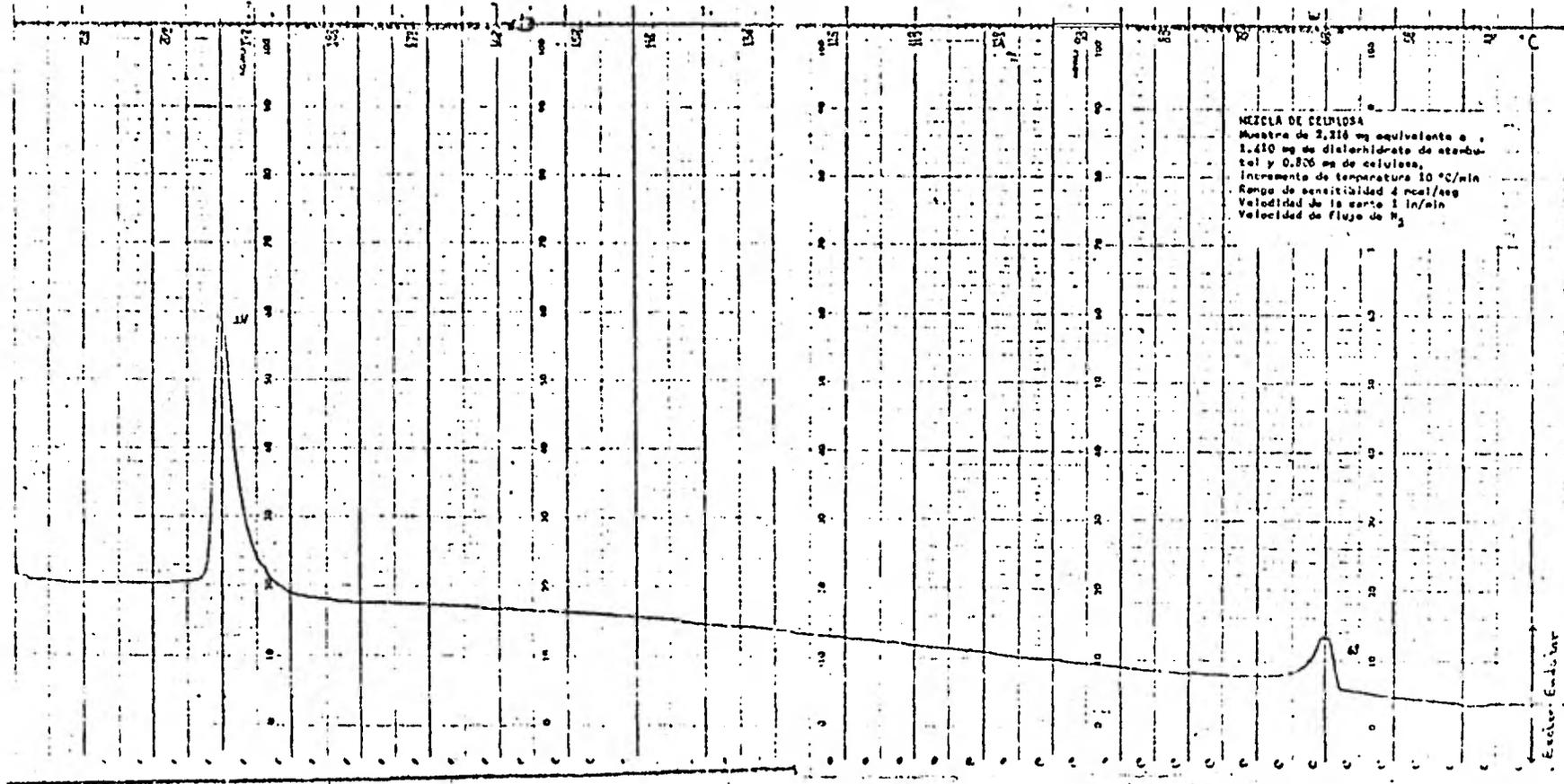
(85)

Termograma de mezcla con almidón de arroz, obtenido según condiciones arriba mencionadas



(98)

Termograma de celulosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas



(87)

Termograma de mezcla con celulosa, obtenido según condiciones arriba mencionadas

12. BIBLIOGRAFIA

1. J. Keith Guillory, Soon C. Hwang y L. Lach
"Interactions Between Pharmaceutical Compounds by Thermal Methods"
J. Pharm. Sci. 58, 301 (1969)
- 2.- K. Chye, J. A. Hersey
"Oxytetracycline Tablet Formulation: Preformulation Stability Screening Using Differential Thermal Analysis"
J. Pharm. Pharmac. 29, 515 (1977)
- 3.- R. Bouché y M. Draguet Brughmans
"Developpements Récents de L'analyse Thermique"
J. Pharm. Belg. 32, 347 (1977)
- 4.- Carolina Aguilar Guerrero y Artemisa Posada R.
Centro de investigación y estudios Avanzados del IPN.
- 5.- T. H. Simon
"Paper Presents to the Industrial Pharmaceutical Technology Section Apha Academy of Pharmaceutical Sciences".
The Vegas Meeting April 1967.
- 6.- H. Jacobson y G. Reier.
"Application of Differential Thermal Analysis to Compatibility and Stability Problems in Penicillin Stearic Acid Mixtures"
J. Pharm. Sci 58, 631 (1962)
- 7.- H. Jacobson y I Gibbs
"Differential Thermal Analysis as Screening

(89)

Technique for Candidate Adjuvants in Parenteral Formulation"

J. Pharm. Sci. 62, 1543 (1973)

8.- Wesley Wm. Wendlandt

"Thermal Methods of Analysis"

John Wiley & Sons. vol 19, 2^o Edition 1974

pp 134-308.

9.- L. M. Bramcome y H. J. Ferrari

"Application of Differential Thermal Analysis in the Syntetic Organic Compound"

Microchemical Journal 10, 374 (1966)

10.- Edward M. Barrall y L. B. Rogers

"Differential Thermal Analysis of Organic -- Compounds. Effects of Diluting Agents"

Anal. Chem. 34, 1106 (1962)

11.- Index Merk 9^o Edición pp 489

12.- Martin Dale

"The Extra Pharmacopeia"

27^o Edición (1977). Edited by Ainley Wade --

London. The Pharmaceutical Press. pp 1586-1587

13.- Manuel Perkin Elmer del Calorimetro modelo Differential Scanning Calorimeter DSC-1B

14.- "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets" vol 1 edited buy Herbert A. Lieberman and Leon Lachman. Marcel Dekkær Inc Nw York

15.- Leon Cachman, Herbert A Lieberman y Joseph L. Kanic. "The theory and Practice of Industrial Pharmacy etition 1976 pp 325-333.

16.- R. Adam, J. Bonnard y col.

(90)

"Contribution a L'identification des Excipients -
dans les Comprimés"

J. Pharm Belg 27, 442 (1972)

17.- British Pharmacopeia 80, vol 11, pp 767.