

870127

1
2ej

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

Incorporada a la Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela de Ciencias Químicas



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**"ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE BROMOHIDRATO
DE ESCOPOLAMINA EN SOLUCION Y DESARROLLO
ANALITICO DE LA FORMULACION"**

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta:

MARIA EUGENIA ALTAMIRANO LOEZA

Asesor: Q.F.B. Beatriz García Vázquez



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 está 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.

I N D I C E

Capítulo	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	3
III. TRABAJO DESARROLLADO	35
IV. RESULTADOS	43
V. CONCLUSIONES	80
VI. BIBLIOGRAFIA	82

Capítulo I

INTRODUCCION

El Químico Farmacéutico tiene como tarea facilitar y optimizar el tratamiento de las enfermedades mediante el desarrollo de formas farmacéuticas seguras, estables, efectivas y además de fácil manejo.

Además es imperativo que todo medicamento antes de ser presentado al público, deba ser sometido a estudios de estabilidad, con lo cual se podrá estar segura de que la dosis efectiva de los principios activos será sostenida, no se producirán reacciones de degradación que traerán como consecuencia el peligro de formación de sustancias tóxicas y la presentación y apariencia física del medicamento será conservada durante el período de tiempo que permanezca en el mercado.

Para el logro de tal objetivo, el Químico Farmacéutico cuenta con muchos recursos tanto en métodos analíticos como en técnicas aceleradas de estabilidad que permitan predecir la vida de un producto con exactitud razonable.

La aplicación de principios básicos de físico-química ha probado ser considerablemente ventajosa en la determinación del período de estabilidad de los productos. Sólo a través de este procedimiento es posible hacer uso de los datos obtenidos en las pruebas aceleradas para poder

predecir la estabilidad a la temperatura normal.

Ante estas razones, y debido al deseo que es un imperativo en la actualidad de que toda formulación farmacéutica debe ser respaldada por un estudio de estabilidad, el presente trabajo tiene como fin contribuir a tal empresa con un estudio de estabilidad acelerada de un producto inyectable de bromohidrato de escopolamina teniendo como objetivos específicos: La determinación de la estabilidad del producto en estudio y el desarrollo de un método analítico, el cual sea rápido y económico para el análisis rutinario pero sobre todo que sea confiable.

Capítulo II

GENERALIDADES

A) ORIGEN Y QUIMICA

El término alcaloide fue ideado por Meissner en 1819 para denominar una serie de sustancias de origen vegetal que poseían cierto parecido con los álcalis. Los términos alcalí vegetal, base vegetal y otros fueron utilizados mucho antes del conocimiento científico de los alcaloides, para referirse a estos compuestos; no obstante, hasta principios del siglo XIX los químicos negaron su existencia, ya que en aquella época todas las sustancias conocidas que se extraían de las plantas presentaban una reacción ácida. Para 1833 se habían aislado más de 15 alcaloides y se les habían atribuido propiedades tóxicas y farmacológicas.

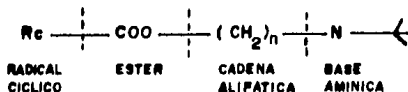
La utilización terapéutica de los alcaloides se extendió con rapidez; primero se administraron en forma de extracto cuyo contenido en principios activos era variable y por lo tanto sus efectos terapéuticos eran muy irregulares.

Los alcaloides abundan en los hongos, ciertos helechos, gimnospermas, y sobre todo, en algunas familias de angiospermas. Entre estas últimas las solanáceas. De esta

familia se derivan los alcaloides del tropano y entre los más importantes destacan la escopolamina y atropina, también llamados alcaloides de la belladona, por ser esta la plantas más representativa e importante que los contiene, también se les encuentra en el estramonio y el beleño.

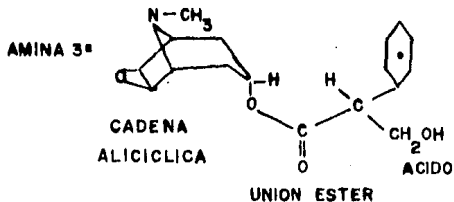
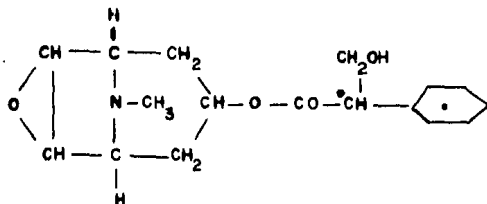
Este grupo de alcaloides considerados como drogas anticolinérgicas o parasimpaticolíticos, por su acción farmacológica, poseen una estructura común formada por cuatro porciones; a) un radical cíclico, aromático o heterocíclico, único o múltiple; b) Un grupo de enlace, generalmente una función éter; c) una cadena alifática o bien alicíclica; d) una base amínica o cabeza catiónica, que puede ser una amina terciaria o un compuesto de amonio cuaternario.

Estructura General:



Refiriéndonos, específicamente, a la estructura de la escopolamina (1-hioscina), puede considerársele como un éster formado por la unión de un ácido aromático y una base amina-terciaria. En donde el grupo ácido se refiere al ácido trópico y la base es la escopina u oscina; 6,7-epoxi-3-hidroxitropano.

Estructura de la Escopolamina o Hioscina:



La conformación de la escopina es silla y por otra parte, el ácido trópico contiene un carbono asimétrico (marcado con asterisco), de manera que tiene actividad óptica y da lugar a la estereoisomería siendo la escopolamina

levógira, también llamada l-hioscina, mucho más activa farmacológicamente que la d-hioscina.

B) MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO

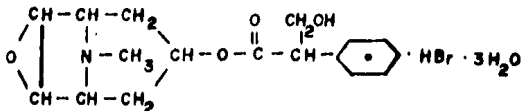
Bromohidrato de Escopolamina

Sinónimos: Bromohidrato de Hioscina.

Fórmula Condensada: $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$

Peso Molecular: 438.32

Fórmula Estructural:



Contiene entre el 98.5% y el 102% de $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr$, calculado sobre la base anhidra.

Descripción: Polvo granuloso blanco o cristales blancos o incoloros, inodoro y ligeramente eflorescente al aire seco.

Solubilidad: Muy soluble en agua, soluble en alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Temperatura de Fusión: La muestra desecada a $105^{\circ}C$ durante 3 horas funde entre $195^{\circ}C$ y $200^{\circ}C$ con descomposi-

ción.

Rotación Específica: Determinada en una solución acuosa de la muestra que contenga el equivalente a 500 mg de bromohidrato de escopolamina anhidro, por cada 10 ml, es entre 24° y -26° .

Acidez: (pH) Una solución al 5% w/v, tiene un pH entre 4 y 5.5.

Conservación: En recipiente bien cerrados y protegidos de la luz.

Indicación: Parasimpaticolítico, anticolinérgico.

NOTA: Extremadamente tóxico.

C) FARMACOLOGIA

Las propiedades de la escopolamina, son conocidas desde los tiempos más remotos, los antiguos Hindúes utilizaban, ya con fines terapéuticos preparados que contenían belladona.

En Occidente fue también empleada en medicina popular desde la Edad Media, pero sus usos más comunes fueron como veneno y para fines cosméticos.

En la actualidad la escopolamina está considerada como una droga anticolinérgica o parasimpaticolítica, ya que actúa sobre las células efectoras, inhibiendo la respuesta de éstas a la estimulación de las fibras colinérgicas postganglionares y a la acetilcolina, transmisor químico.

mico parasimpático cuya liberación no se suprime.

1. ACCIONES FARMACOLOGICAS.

a) Nociones Generales: La escopolamina posee dos acciones fundamentales; anticolinérgica o parasimpaticolítica, bloqueando la acción muscarínica de la acetilcolina y acción depresora sobre el sistema nervioso central.

La primera de estas acciones es la más importantes y los efectos correspondientes se asemejan a los producidos por la sección de las fibras colinérgicas parasimpáticas postganglionares.

En este sentido, se consideran dos tipos de acciones: Antisecretora o sea disminución de las secreciones glandulares, y antiespasmódica o espasmolítica, por inhibición de la acetilcolina a nivel de los lugares receptores del músculo liso y diversas células glandulares.

b) Acción Sobre el Ojo. La escopolamina, al igual que la atropina, instalada en el ojo, produce midriasis, (dilatación de la pupila), por parálisis del esfínter del iris innervado por fibras colinérgicas. También produce cicloplejía, (parálisis de la acomodación) por relajación del músculo ciliar. La pupila permanece ampliamente dilatada, de manera que la retina queda sin protección ante la luz, pudiendo aparecer fotofobia y aún cefálea. Debido a la parálisis de la acomodación o cicloplejía, el cristalino queda enfocado para la visión lejana, de manera que los obje-

los cercanos aparecen borrosos.

La presión intraocular tiende muy poco a aumentar en el ojo normal, pero en caso de glaucoma el aumento puede ser intenso y precipitar un ataque de glaucoma agudo, capaz de llevar a la ceguera. En comparación con la atropina, la escopolamina posee una acción más potente sobre el ojo, pero de duración menor.

c) Acción Sobre el Sistema Cardiovascular. Los efectos de la escopolamina así como la atropina sobre la presión sanguínea no son impresionantes, la mayor parte de las áreas vasculares del cuerpo no reciben inervación colinérgica.

Por otra parte un estudio comprobó que el efecto final de la escopolamina sobre la frecuencia cardíaca resultaba de dos acciones separadas una que tendía a causar taquicardia y la otra bradicardia. Dosis pequeñas provocan habitualmente la disminución discreta de la frecuencia cardíaca que se atribuye a la estimulación del centro del vago. Dosis mayores provocan taquicardia debido al bloqueo de los impulsos vagales al nódulo sinoauricular.

d) Acción Sobre el Sistema Respiratorio. La escopolamina es considerada como depresora del sistema nervioso central, y como se indica en seguida, eso es absoluto, y en lo que respecta al centro respiratorio, dosis terapéuticas de la droga no lo deprimen, pero las dosis elevadas son siempre depresoras de la respiración, siendo ésta la causa de muerte por intoxicación con dicho alcaloide.

Los alcaloides de la belladona inhiben las secreciones del tracto respiratorio, incluidas las de la nariz, faringe y bronquios, pero no en forma acentuada con las dosis terapéuticas; sin embargo, tienen cierto valor para ese objeto en la medicación preanestésica.

La escopolamina, (en menor grado que la atropina), relaja la musculatura lisa de los bronquiolos especialmente si éstos están contraídos por acción de drogas colinérgicas, histamina y shock anafiláctico.

e) Acción Sobre el Tracto Gastrointestinal. Los alcaloides de las solanáceas poseen importantes acciones sobre las secreciones y motilidad del tracto gastrointestinal. En este sentido la escopolamina posee acciones mayores sobre las secreciones que sobre la motilidad del sistema.

En lo que respecta a su acción sobre las secreciones, la escopolamina posee la propiedad de inhibir las secreciones de las glándulas inervadas por fibras colinérgicas postganglionares, a lo que se le denomina acción anhidrótica.

Tanto en los animales como en el hombre la administración de la escopolamina suprime la secreción salival; Acción antisialagoga. En el hombre, además, provoca sequedad de boca, xerostomía de la garganta, con dificultad para hablar y deglutir.

La secreción gástrica también se ve disminuida tanto en su volumen como en la concentración del ácido clorhí-

drico y en menor grado de la pepsina, pero esta disminución no es intensa, y para que se produzca son necesarias dosis algo elevadas, en cuyo caso se producen generalmente efectos colaterales indeseables.

En el tubo digestivo, las fibras colinérgicas parasimpáticas en general aumentan el tono y la motilidad, por lo tanto la acción de la escopolamina da lugar a la disminución del tono y de las contracciones en el tracto digestivo, acción espasmódica o espasmolítica.

En el estómago, tanto en los animales como en el hombre, la escopolamina disminuye el tono y movimientos, este efecto es más evidente cuando existe hiperactividad motora, como es el caso de la úlcera gastroduodenal. Sobre el intestino su acción también es depresora de los movimientos peristálticos y del tono intestinal.

f) Acción Sobre el Sistema Nervioso Central. La escopolamina al contrario de la atropina, se revela desde un principio como depresora central; con dosis terapéuticas, se produce sedación somnolencia, amnesia y luego sueño, aunque en algunas ocasiones todo eso puede ser precedido por alucinaciones, delirio y aún excitación. Las dosis tóxicas deprimen los centros bulbares y la muerte se produce por parálisis del centro respiratorio. La escopolamina posee una acción antiparkinsoniana. En el hombre es capaz de mejorar los trastornos del síndrome parkinsoniano, la rigidez y el temblor, así como la aquinesia, mejorando la marcha, la

palabra y la actividad muscular.

g) Acción Sobre la Piel y Glándulas Sudoríparas. La escopolamina al igual que la atropina es un potente inhibidor de la secreción de las glándulas sudoríparas, ya que reciben inervación de las fibras colinérgicas simpáticas.

2. MODO Y MECANISMO DE ACCION

Se ha determinado que las acciones de los alcaloides de la belladona son debidas a un antagonismo recíproco entre la acetilcolina y el alcaloide en cuestión, ya que es posible sobre ponerse a dicho antagonismo aumentando la concentración de acetilcolina en el órgano efector, por lo que podemos mencionar que se trata de un antagonismo de competición, en que los alcaloides parasimpaticolíticos ocupan los receptores muscarínicos impidiendo su unión con el receptor químico, la acetilcolina, pero no suprime su liberación.

Teniendo en cuenta la similitud de estructura de la acetilcolina con los alcaloides anticolinérgicos, se ha propuesto un modelo para la unión de dichas drogas con el receptor muscarínico.

Por otra parte hay una graduación neta de sensibilidad de diversas funciones medidas por la acetilcolina en cuanto a inhibición por la escopolamina. Dosis terapéuticas de 0.3 mg. de escopolamina pueden causar sequedad de la boca e inhibición del sudor.

El bloqueo del vago cardiaco requiere dosis algo mayores. El músculo liso gastrointestinal de vías urinarias es incluso más resistente a la acción de la escopolamina y finalmente, la inhibición de la secreción gástrica requiere en el hombre dosis tan altas que los efectos secundarios sobre lugares más sensibles hacen completamente imposible en la práctica el objetivo terapéutico.

3. ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

Los alcaloides de las solanáceas se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal, por las vías paréte-
rales, por aplicación a las mucosas, incluidas las del ojo, y también parcialmente por la piel intacta. La absorción es muy rápida por todas las vías.

Una vez absorbida la escopolamina pasa a la sangre y a todos los tejidos, y se destruye parcialmente, sobre todo en el hígado y el resto se excreta en la orina, específicamente para la escopolamina no se ha realizado ningún estudio fehaciente de su excreción, pero se acepta que alrededor del 1% se elimina intacta en la orina.

4. INTOXICACION

En condiciones normales los alcaloides de la belladona constituyen una medicación muy segura.

La intoxicación se observa con dosis excesivas suministradas por error y aún por la ingestión de frutos de

belladona.

Los síntomas de la intoxicación se desarrollan rápidamente después de la administración, aún por vía bucal, y se le clasifica como bucofaríngeos, oculares, cardiacos, urinarios y nerviosos.

Las manifestaciones bucofaríngeas consisten en sequedad de la boca y garganta, sed, dificultad para hablar, para tragar y náuseas.

Los trastornos oculares son midriasis, parálisis de la acomodación, visión borrosa y fotofobia.

Las manifestaciones cardiacas consisten en taquicardia y palpitaciones; y las urinarias en dificultad de la micción, especialmente en pacientes prostáticos.

Las manifestaciones cutáneas consisten en una piel roja, seca y caliente, acompañada de fiebre elevadas, especialmente en los niños.

Los trastornos nerviosos son los más importantes y peligrosos. En este sentido los síntomas por intoxicación con atropina varían considerablemente a los producidos por la escopolamina. La primera se caracteriza por producir una excitación marcada, pudiendo llegar a una verdadera psicosis tóxica, seguida de una depresión para llegar a la muerte por parálisis respiratoria.

En el caso de la escopolamina, existe una tendencia hacia la depresión del sistema nervioso central, con somnolencia, sueño y confusión mental, aunque a veces también

pueden presentarse síntomas de excitación y ocurriendo la muerte, también, por parálisis respiratoria.

D) ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Las investigaciones dentro de la estabilidad de productos farmacéuticos han abarcado desde estudios fundamentales sobre las velocidades y mecanismos de reacción de la sustancia activa, a través de la evaluación de la influencia de la formulación y los procesos de la producción sobre la droga, y el producto de la droga, a finalmente el papel del envase y efecto del almacenamiento y la distribución del artículo ya empaquetado.

Se han reconocido que hay razones legales, morales, económicas y competitivas, al igual que de seguridad y eficiencia, para vigilar, predecir y evaluar la estabilidad de los productos de la droga. Sin embargo, la estabilidad presenta muchas facetas y puede significar diferentes cosas a gente diferente, o a la misma gente en tiempos diferentes, por ejemplo; estudio de estabilidad, estudio cinético, estudio de compatibilidad, ensayos indicadores de estabilidad, fecha de caducidad, antigüedad, vida media, estudio de preformulación, estabilidad en el empaque de mercado, y estabilidad en las manos del consumidor son áreas referidas a estabilidad de un producto. No obstante todas las facetas que puede presentar la estabilidad de un producto farmacéutico, se reúnen en una sola finalidad; proporcionar

un producto físico, químico y biológicamente estable, así como asegurar su calidad, potencia, pureza e identidad. De tal manera que un estudio de estabilidad "completo", involucraría una serie de estudios muy extensos y entre ellos, propiamente dicho, un estudio de estabilidad acelerada, que es el que comprende principalmente el presente trabajo.

A continuación se expondrá en forma breve los conceptos básicos para la determinación de la estabilidad de un producto farmacéutico por medio de una degradación acelerada.

DEGRADACION ACELERADA:

Generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por aumento de la temperatura. La mayoría de los métodos de envejecimiento acelerado toma en cuenta este hecho y se fundan en mediciones de la velocidad de degradación a temperaturas superiores a la normal, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a la temperatura ambiente.

Estos métodos están basados en principios físico-químicos, ya que la degradación comprende una o más reacciones cuya velocidad puede calcularse cinéticamente.

Se entiende por velocidad de reacción, la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia que

interviene en esa reacción.

Para que una reacción tenga lugar, es preciso que se produzca, un choque, una colisión entre las moléculas que intervienen en esa reacción, y llamamos molecularidad al número de moléculas cuya colisión es necesaria para que se produzca la reacción.

El orden de la reacción es el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. Así, en una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos.

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de uno de los reactivos.

En una reacción de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos.

Una reacción puede ser de pseudo-primer orden si, siendo de segundo orden, la concentración de uno de los reactivos es muy elevada.

Existen reacciones de órdenes más complicados, como el de una reacción autocatalizada, e inclusive pueden tener órdenes fraccionarios.

Los conceptos de tiempo de vida media y $t_{90\%}$ es común encontrarlos en estudios de estabilidad, y se denomina tiempo de vida media, $t_{1/2}$, a aquél en que la concentración de la droga ha bajado a la mitad, y al mismo tiempo

en que la concentración de la droga es el 90% del valor inicial, se le indica como $t_{90\%}$.

Dentro de un estudio de degradación acelerada por aumento de la temperatura, existen distintos criterios para evaluar la relación entre la temperatura y la velocidad de reacción, uno de estos métodos es el método de Arrhenius, también conocido como de Garrett por ser este autor quien desarrolló su aplicación al cálculo de estabilidad de productos farmacéuticos.

En este método el efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción está dada por la ecuación sugerida por Arrhenius:

$$K = Ae^{-E_a/RT}; \text{ su expresión logarítmica sería:}$$

$$\text{Log } K = \text{Log } A - E_a/2.303 RT$$

En donde K es la velocidad específica de reacción, A es una constante conocida como el factor de frecuencia, E_a , es la energía de activación, R es la constante de los gases, 1.987 cal/grado mol, y T es la temperatura absoluta.

Las constantes A y E_a pueden ser evaluadas por la determinación de K y graficando $1/T$ contra el log. de K , la pendiente de la línea así obtenida es $-E_a/2.303 R$, y la intersección con el eje vertical es el log. de A de donde podemos conocer E_a y A .

Si se extrapola esta línea a la temperatura ambiente se obtiene el término $\log K_{25}$, comúnmente utilizado para obtener una medida de la estabilidad de la droga bajo condiciones ordinarias medias.

Para la aplicación correcta del método de Arrhenius deben tomarse en cuenta algunas consideraciones:

- 1) La energía de activación de la reacción de descomposición debe tener un valor entre 10 y 30 kcal/mol.
- 2) Seguridad sobre el orden de reacción. Para ello es necesario que la reacción haya avanzado lo suficiente, ya que en el primer 10% de reacción es muy difícil distinguir un orden de otro. Una descomposición del 50% es adecuada, aunque en algunos casos pueden obtenerse buenos resultados con 30 ó 35%, pero no con un porcentaje menor.
- 3) Por otra parte el químico farmacéutico debe tener conciencia de que el orden de la reacción puede cambiar durante el período de estudio. Así, una degradación de orden cero subsecuentemente puede hacerse de primero, segundo u orden fraccionario y la energía de activación puede cambiar también si la descomposición procede por muchos mecanismos. A ciertas temperaturas la autocatálisis puede ocurrir, de manera que el hacer predicciones para la estabilidad a temperatura ambiente de un estudio de estabilidad a temperaturas elevadas es impráctico.
- 4) Exactitud en la medición del tiempo, un error de este tipo es menos frecuente ya que generalmente se trata de va-

lores altos y no es fácil equivocarse en más o menos un día. Sin embargo, puede suceder que se extraiga una muestra de la estufa y no se analice inmediatamente, por lo tanto el valor de la degradación que se obtenga no corresponderá exactamente al tiempo de almacenamiento a temperatura elevada, sino a un tiempo algo mayor. En los casos en que los métodos acelerados no son aplicables deben ser empleados otros métodos de envejecimiento para obtener la información deseada.

5) Exactitud en las mediciones de las temperaturas. Esto es tanto más necesario cuando menor sea la diferencia entre una y otra temperatura.

6) El Método de Arrhenius involucra como variable únicamente a la T° , si existe otra variable simultánea a la T° , el método no será confiable.

E) FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DETERIORO DE DROGAS Y MEDICAMENTOS

Es sabido que con el tiempo, cualquier sistema sufre cambios debido a factores distintos. Tanto las materias primas como los preparados farmacéuticos pueden sufrir dichas alteraciones durante su procesamiento, almacenaje, traslado y consumo, por lo que es necesario el conocimiento de los posibles factores que influyen en tal deterioro y consecuentemente, la forma de evitarlo y/o retenerlo.

A manera de introducción mencionaremos en seguida

los principales factores que influyen en el deterioro de drogas y medicamentos.

a) Factores Físicos y Físico-químicos

1) TEMPERATURA: La Temperatura es uno de los principales factores de degradación de un compuesto o preparado farmacéutico. De ahí la generalización de la expresión "... mantener en un lugar fresco..." La acción del calor es muy importante pero no se halla bien definida, se sabe de un modo general, que las velocidades de reacción aumentan con la temperatura, pero la ley de variación cambia con el orden de la reacción y con el sistema químico en cuestión, sin embargo de un modo generalizado se puede decir que la velocidad se duplica por un aumento de 10°C en la temperatura.

2) pH: La velocidad de degradación de muchas drogas está estrechamente ligada al pH; quizás sea el factor más importante a tener en cuenta para asegurar la máxima estabilidad de un producto en solución ya que la concentración de hidroxilos y oxidrilos juegan un papel importante en el curso de algunas reacciones de degradación, como la hidrólisis, en primer término, junto con su acción catalítica ya sea ácida o básica y al igual que su influencia sobre el grado de ionización del principio activo en solución. Por lo tanto se debe considerar cuidadosamente para cada fórmula, el pH adecuado.

3. LUZ: La descomposición de los productos farmacéuticos

resultantes de la absorción de la energía en forma de luz, ha adquirido mayor importancia en los últimos años, debido a la estructura química cada vez más compleja de algunas drogas nuevas.

Algunas reacciones de degradación como la oxidación, modificaciones en anillos y polimerización, pueden deberse o acelerarse por la acción de la luz a una determinada longitud de onda sobre todas aquellas comprendidas en la región ultravioleta. La cinética de las reacciones fotoquímicas es aún más compleja que la cinética de las reacciones térmicas, puestos que incluyen más variables, por ejemplo; la longitud de onda, la intensidad y el tamaño y forma del recipiente también pueden afectar la velocidad de reacción.

La consideración del efecto de la luz, sobre un producto, no se limita sólo a la aceleración de la velocidad de degradación sino que también involucra la presentación, conservación y almacenaje de dicho producto.

4. POLIMORFISMO: Es bien conocido que en muchos casos, las diferentes formas cristalinas de un mismo principio activo no observen igual grado de estabilidad, y por lo tanto se hace necesario un cuidadoso control durante la fabricación y posteriormente durante el procesamiento de la droga, para asegurar la obtención de la forma cristalina deseada. Por otra parte la importancia del polimorfismo, no tiene solamente interés químico sino que es un factor importante en

la acción farmacológica del principio activo.

b) Factores Químicos

1. OXIDACION: La descomposición por el efecto del oxígeno es un caso común en las drogas de uso farmacéutico y alcanza a una cantidad grande de agentes de uso frecuente como esteroides, vitaminas, antibióticos, etc. Estas reacciones son producidas por radicales libres o por oxígeno molecular y la complejidad y variabilidad de agentes capaces de producirlas hace imposible establecer un patrón general, aunque podríamos mencionar que una forma común de descomposición oxidativa que ocurre en preparaciones farmacéuticas es la autooxidación, que consiste en reacciones en cadena producidas por radicales libres, un ejemplo, muy representativo, es la rancidez, que puede afectar a todos los aceites y grasas.

Por otra parte podemos mencionar que un gran número de reacciones oxidativas se ven iniciadas e influenciadas por factores diversos como, acción de la luz, agregado de algún otro producto o descomposición térmica de las sustancias presentes. De ahí la importancia de la consideración de este factor en la estabilidad de un producto, involucrando no sólo la determinación de oxidación o no, sino también los probables factores iniciadores y/o catalizadores, y consecuentemente la determinación del uso de antioxidante apropiado o la forma de evitar tal degradación. En el

empleo de una substancia como antioxidantes, se hace incapie en la importancia de la realizaci3n de un estudio pr3ctico para la comprobaci3n de la efectividad y compatibilidad del antioxidante y la droga o producto en cuesti3n, ya que en este sentido es frecuente tropezar con una aparente acci3n ben3fica por parte del antioxidante, sin tomar en cuenta la probable desviaci3n, mas no supresi3n de la reacci3n de descomposici3n, y la formaci3n de otros productos de degradaci3n t3xico y si bien, inactivos farmacol3gicamente.

2. HUMEDAD (Hidr3lisis): Esta es otra causa importante del deterioro de los medicamentos. Un porcentaje m3nimo de humedad puede traducirse en grandes da3os. La presencia de peque3as cantidades de agua en un producto o principio activo, puede deberse a "peque3os" detalles como la deshidrataci3n incompleta de la droga, o la simple humedad del aire durante el proceso o acondicionamiento del producto. Estos peque3os detalles, por llamarlos as3, pueden ocasionar graves consecuencias como la de crear una atm3sfera adecuada para la proliferaci3n de microorganismos y la descomposici3n de un n3mero considerable de drogas, por medio de su hidr3lisis, llamando hidr3lisis a la reacci3n de sales de 3cidos o 3lcalis d3biles con el agua y la acci3n de 3sta sobre 3teres, dando lugar al 3cido y alcohol del cual se formaron. Este proceso que se realiza espont3neamente e inexorablemente, aunque casi siempre en forma lenta, es

acelerado por la presencia de catalizadores e influenciado por diversos factores, como, tipo de solventes, pH, formación de complejos, tipo de tapa y envase, etc.

c) Otros Factores

1. MICROBIOLÓGICOS: La proliferación de microorganismos en un preparado farmacéutico es un factor importantísimo a ser considerado en la conservación y estabilidad del producto. Los problemas ocasionados por los microorganismos son diversos, por ejemplo; la alteración del medio líquido produciendo opacidad o turbidez y a veces hasta floculación; inducción de algunas reacciones como hidrólisis, oxidaciones, reducciones, etc. Por otra parte, el desarrollo de los microorganismos, en sí, constituyen un riesgo para el individuo, tanto por su probable capacidad patógena, como por su grado de proliferación en el producto. Además, la esterilización y el agregado de conservadores para eliminarlos también puede constituir una causa de inestabilidad.
2. PREPARACION DEL PRODUCTO FARMACEUTICO: Tanto el método de preparación, como los ingredientes que intervienen en una formulación son factores decisivos en la estabilidad del producto.

A continuación enumeraremos algunos de los factores más importantes a considerar y su posible influencia en la estabilidad vehículo, excipiente, adyuvantes, incompatibilidades de principios activos, secuencia de las operaciones

del proceso, la calidad técnica de los recursos con que se cuenta, los envases y acondicionamiento final del producto.

La elección del solvente que bien se sabe depende del carácter polar del mismo y de la naturaleza del soluto, juega un papel importante en la estabilidad y conservación del producto, debiendo tener en cuenta otros factores como la probable producción de reacciones de hidrólisis, oxidación de reacciones de degradación, formación de peróxidos y aumento de la acidez, en el caso de algunos aceites.

Por otra parte debe considerarse la presentación y vía de administración del producto, al igual que su bio-disponibilidad y uso para la elección del solvente.

Los excipientes tiene marcada importancia sobre el efecto del envejecimiento y disponibilidad biológica del producto, al igual que sobre algunas reacciones de descomposición como, la hidrólisis, debido a su contenido de humedad, o al proceso utilizado, granulación húmeda, además existen reacciones debidas a la interacción entre los excipientes supuestamente inertes y el principio activo.

La utilización adyuvante en una formulación debe verse respaldada por una verdadera necesidad de su utilización y relación benéfica en tal producto. Los antioxidantes, conservadores, potabilizadores, soluciones tampón e incluso saborizantes y colorantes, pueden ser un arma de dos filos y en vez de realizar su función de ayuda a la formulación, ocasionan su descomposición e inestabilidad.

La incompatibilidad de drogas es un factor obvio y decisivo para la estabilidad de una formulación.

El propósito de los envases es proteger desde que es elaborado hasta que se consume el producto. Sin embargo, en no pocas ocasiones se producen interacciones de las drogas con los envases que las contiene, entre ellas podemos mencionar alcalinidad conferida a las soluciones por los frascos de vidrio blando, ocasionando precipitaciones y reacciones de degradación.

Los envases de plástico también ofrecen algunos problemas, como la permeabilidad al oxígeno o agentes volátiles envasados en ellos, algunas drogas son absorbidas por el envase.

Muchas formas sólidas se envasan con envolturas de celofán o plástico que podría ser permeable al vapor y drogas hidrosκόpicas atraer humedad a través de la película.

F) METODO INDICADOR DE ESTABILIDAD

Generalmente los métodos indicadores de estabilidad para drogas y sus formas de dosificación involucran la evaluación de un grupo funcional para la determinación de la estabilidad, refiriéndose sobre todo aquellos grupos funcionales más comúnmente determinados por titulometría o espectrofotometría.

La tendencia corriente en métodos indicadores de estabilidad, está basada en cromatografía directa o deriva-

ciones de la misma, esto se debe al problema que el químico analítico tiene que afrontar al no poder determinar la droga intacta y directamente, debido a sustancias interferentes de distinta índole (como productos de descomposición, excipientes, coadyuvantes, etc.), viéndose obligado a recurrir a procedimientos de separación, como la extracción por solventes o separación cromatográfica.

Para seleccionar un método apropiado, tanto de separación de productos de degradación como la cuantificación de la droga y los productos de descomposición, es necesario que el analista tenga un completo conocimiento de las propiedades físico-químicas de la droga y los posibles productos de degradación, e idealmente conocer el mecanismo y velocidad de reacción de degradación. Por otra parte el efecto de las interacciones droga-excipiente sobre la metodología analítica no puede ser ignorado, frecuentemente estas interacciones no sólo conducen a bajos valores de ensayo sino que también afectan la disponibilidad de la droga para el paciente.

De aquí se desprende que los métodos comúnmente utilizados para un principio activo con bastante eficacia, pueden ser completamente inadecuados para un estudio de estabilidad de tal droga, por lo que no es conveniente generalizar acerca de qué métodos son buenos indicadores de estabilidad, ya que esto variará en cada situación.

METODOS VOLUMETRICOS

Los métodos tritimétricos (acuosos o no acuosos), que pueden ser usados para el análisis preciso del ingrediente activo muy frecuentemente nos ofrece la especificidad deseada para el análisis de productos farmacéuticos. Sin embargo, si los productos de descomposición no interfieren con la titulación entonces puede usarse favorablemente la tritimetría como un buen método indicador de la estabilidad de un producto.

Generalmente la tritimetría como método indicador de estabilidad es acompañada de procedimientos de extracción adecuados para eliminar posibles interferencias por los excipientes o productos de descomposición.

Es posible extraer selectivamente compuestos ácidos, neutros o básicos en solventes orgánicos sobre la base de la conducta de partición de sus especies ionizadas y sin ionizar. El método de doble extracción es comúnmente utilizado para el análisis de bases orgánicas nitrogenadas. Este enfoque proporciona algún grado de especificidad ya que es posible remover compuestos que son neutros o ácidos o que tienen sustituyentes más polares que podrían originarse de la degradación. Esto no elimina isómeros u otras sustancias básicas cercanamente relacionadas; por lo tanto, la validez de este enfoque para la vigilancia de la estabilidad es aceptable, pero debe ser demostrada antes de su utilización.

El análisis volumétrico o tritimétrico es un término para métodos cuantitativos, en los cuales la cantidad de sustancia analizada se calcula a partir de la concentración conocida y de la cantidad medida, generalmente en volumen, de la solución reactiva que se añade a la muestra hasta que la sustancia analizada se haya consumido en una reacción definida con dicho reactivo

Para que una reacción pueda utilizarse como base de una determinación volumétrica, se deben cumplir los siguientes requisitos: (1) la reacción debe verificarse rápidamente, de tal manera que la titulación pueda efectuarse en un tiempo razonable; (2) la reacción no debe ser ambigua, para poder detectar un punto de equivalencia definido; (3) debe contarse con algún método para determinar el momento en que se ha alcanzado el punto de equivalencia; (4) la reacción debe ser esencialmente completa; y (5) se debe contar con una solución valorada adecuada.

El punto del proceso de titulación, en el cual la especie titulada y la titulante están presentes en cantidades exactamente equivalentes, se llama punto de equivalencia. Y es evidente la importancia de establecer el punto en el cual el titulante y el titulado están presentes en cantidades equivalentes. A este proceso se le llama indicación.

Idealmente, la indicación debe localizar en forma indudable el punto de equivalencia, sin embargo, en la

práctica no se logra con facilidad, y el punto establecido es casi siempre cercano pero no coincidente con el punto de equivalencia. A este punto experimental se le llama punto final de la titulación.

La indicación puede lograrse visualmente o con métodos instrumentales. En algunos casos la misma titulación permite una indicación visual; en este caso existe una autoindicación.

G) SOLUCIONES REGULADORAS Y CONTROL DE pH

Las soluciones reguladoras, amortiguadoras o tampón, son soluciones de un pH definido, que mantienen su concentración de ion hidrógeno prácticamente constante frente a contaminaciones procedentes de la atmósfera o del recipiente que las contiene y frente a adiciones de ácidos o bases fuertes. El efecto que ejercen sobre el pH de una solución las contaminaciones que proceden de la atmósfera, como el amoníaco o el bióxido de carbono es evidente; por otra parte las contaminaciones procedentes del vidrio pueden llegar a producir con el tiempo modificaciones considerables del pH de las soluciones diluidas de ácidos, a causa de la solubilización del álcali del vidrio. Las disoluciones amortiguadoras deben contener un componente ácido (donador de protones), que reaccionen con las bases, y al mismo tiempo un componente básico (receptor de protones), que reaccione con los ácidos; generalmente se trata de un ácido

débil y una de sus sales, o bien un electrolito básico y una de sus sales.

Aunque la concentración de ion hidrógeno en la solución depende solamente de la relación molar de la base al ácido, la capacidad reguladora depende de las cantidades de los componentes de la solución y controla la cantidad de ácido o álcali que debe añadirse sin destruir la solución reguladora.

Entendemos por capacidad reguladora la mayor o menor resistencia al cambio de pH por adiciones sucesivas de ácido o álcali. La capacidad reguladora se expresa como el número de moles de base fuerte que se deben añadir o extraer (por adición de un ácido) de un litro de solución, para que el pH varíe en una unidad.

Van Slyke designó la capacidad reguladora o índice de regulación con la letra ϕ , y la definió como el coeficiente diferencial siguiente:

$$\phi = -dA/dpH = -dB/dpH$$

en donde dA y dB representan el número de moles de ácido o base fuertes necesarios para originar una variación de dpH, (el signo negativo significa que la adición de ácido hace disminuir el pH).

Para una disolución reguladora formada por un par ácido-base conjugados tenemos que:

$$\mathcal{S} = 2.3 C_A C_B / C_A + C_B$$

La disolución presenta una capacidad reguladora máxima cuando $C_A = C_B$ y para cualquier relación dada C_A/C_B (que determina el pH), es proporcional a la concentración total de los componentes.

La capacidad reguladora de una disolución que contiene solamente ácido o base fuertes está dada por:

$$\mathcal{S} = 2.3 C_A \quad \text{ó} \quad \mathcal{S} = 2.3 C_B$$

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL pH DE LOS AMORTIGUADORES

Existe una serie de factores que pueden hacer que varíe el pH de estos sistemas. Por ejemplo la presencia de sales neutras puede modificar discretamente el pH de los amortiguadores, ya que éste depende de cierta medida de la concentración total de iones. La modificación en el pH causada por este factor realmente no tiene importancia, ya que por lo general afecta solamente la segunda decimal del valor del pH. Lo mismo sucede con la temperatura, que puede ocasionar variaciones mínimas en el pH.

El factor adicional más importante lo constituyen los fármacos en sí, ya que muchos son bien bases débiles (alcaloides, aminas aralquílicas) o bien ácidos débiles (benzoatos, sulfonamidas) y al ponerlos en solución formarán sistemas amortiguadores y la adición de ácido o álcali

para llevar la solución al pH prescrito, tropezará con la capacidad amortiguadora del sistema y el pH variará poco, hasta que al llegar y pasar el punto de agotamiento del sistema, variará bruscamente. Este hecho deberá considerarse para la elección del amortiguador más adecuado al pH deseado y al fármaco involucrado.

Otro factor importante a considerarse será el pH fisiológico, aunque en no pocas ocasiones el químico farmacéutico se ve en la necesidad de elegir entre el pH de estabilidad de la formulación y el pH fisiológicamente ideal.

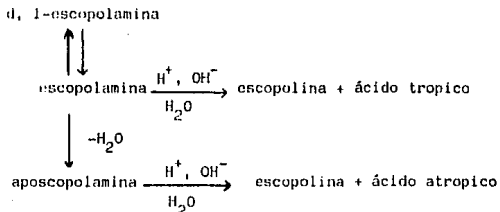
Capítulo III

TRABAJO DESARROLLADO

A) SOLUCION DE BROMOHIDRATO DE ESCOPOLAMINA

La escopolamina ha sido utilizada terapéuticamente por casi 150 años, y ha encontrado amplia aplicación como agente anticolinérgico en el padecimiento de varias enfermedades y aunque estudios de la hidrólisis en la unión éster y el isomerismo óptico en el compuesto han indicado que la degradación ocurre tanto en soluciones ácidas como básicas, se ha hecho relativamente poco para investigar la cinética de la degradación.

Una revisión de la literatura indica que la degradación de la escopolamina procede por medio de una variedad de rutas, como se indica en el siguiente esquema I.



Es aparente que aparte de la reacción de isomerización, los productos de degradación caen en dos grupos, uno

de estructuras básicas y el otro de estructuras ácidas.

Las reacciones y la importancia relativa de cada ruta de degradación parece ser gobernada por el pH de la solución.

Por tal razón y por motivos prácticos, se realizó un pequeño estudio no de preformulación, propiamente dicho, pero sí con la misma finalidad, determinar la formulación más "estable", tomando como único parámetro la estabilidad física, es decir la apariencia y el pH de la solución.

Las preparaciones que se probaron fueron las siguientes:

S1:	Bromohidrato de escopolamina	0.05 %
	Nipagin	0.18 %
	Nipasol	0.02 %
	Agua inyectable c.b.p.	100.00 ml
S2:	Bromohidrato de escopolamina	0.05 %
	Nipagin	0.18 %
	Nipasol	0.02 %
	Propilenglicol	40.00 %
	Agua inyectable c.b.p.	100.00 ml
S3:	Bromohidrato de escopolamina	0.05%
	Nipagin	0.18 %
	Nipasol	0.02 %

	Bisulfito de sodio	0.15 %
	E.D.T.A.	0.05 %
	Buffer de citratos c.b.p.	100.00 ml
S4:	Bromohidrato de escopolamina	0.05 %
	Nipagin	0.18 %
	Nipasol	0.02 %
	Buffer de citratos c.b.p.	100.00 ml
S5:	Bromohidrato de escopolamina	0.05 %
	Nipagin	0.18 %
	Nipasol	0.02 %
	Bisulfito de sodio	0.015 %
	E.D.T.A.	0.05 %
	Buffer de acetatos c.b.p.	100.00 ml
S6:	Bromohidrato de escopolamina	0.05 %
	Nipagin	0.18 %
	Nipasol	0.02 %
	Buffer de acetatos c.b.p.	100.00 ml
S7:	Bromohidrato de escopolamina	0.05 %
	Nipagin	0.18 %
	Buffer de acetatos c.b.p.	100.00 ml

Los resultados obtenidos se muestran en el ca-

pítulo correspondiente. En base a ellos y considerando la formulación con mejor estabilidad física (menor variación del pH) elegimos la formulación S7 para ser sometida al estudio de estabilidad.

B) ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se colocan 4 grupos de muestras de solución de bromhidrato de escopolamina en 4 estufas respectivamente, a temperatura constante de 85, 60, 45 y 37 °C.

Posteriormente se procede al muestreo de las soluciones de acuerdo a intervalos de tiempo predeterminados para cada temperatura. Todas las muestras se analizan de inmediato, o cuando no es posible, se conservan bajo refrigeración a 4°C por un período no mayor de 3 días.

Las valoraciones se realizan por el método descrito, junto con su valoración física, (al inicio de la prueba se analiza la solución para conocer la concentración y pH inicial del producto).

Para cada temperatura se obtienen un mínimo de 4 puntos para la determinación del orden de reacción y de la constante de velocidad. Una vez obtenidos todos estos datos, estos son tratados matemáticamente para la obtención del orden de reacción y la constante de velocidad específica para cada temperatura.

En seguida se construye la curva de Arrhenius graficando el logaritmo de las constantes de velocidad contra

el recíproco de la temperatura absoluta correspondiente, y por extrapolación de la curva resultante se obtiene la constante de velocidad específica para la temperatura ambiente (K 25°C).

Una vez calculada K 25°C se calcula la energía de activación a partir de la pendiente de la curva de Arrhenius y posteriormente la vida media y vida décima del producto, para poder así evaluar la estabilidad del producto.

Programa de Estabilidad Física

Condiciones de prueba:

Temperatura constante (85, 60, 45, 37 °C)

Las evaluaciones son hechas al mismo tiempo que para las muestras sometidas a pruebas de estabilidad química.

Propiedades, parámetros a determinar y método empleado:

Condiciones de Prueba	Propiedad	Parámetro a determinar	Método
Temperatura Constante	Aspecto	Claridad y color	Evaluación organoléptica
	Acidez o Alcalinidad	pH	Medición Potenciométrica

Programa de Estabilidad Química

Condiciones de prueba y tiempo de evaluación.

Tiempos en los cuales se ensayarán las muestras (días)

T °C	0	3	7	21	30	42	60	90	120
85	x	x	x	x		x			
60	x		x	x	x	x	x	x	
45	x		x	x	x	x	x	x	x
37	x			x	x	x	x	x	x

Número de muestras sometidas a prueba: 1000 ampollitas (1 ml)

Número de muestras para cada ensayo: 17 ampollitas (1 ml)

Propiedades, parámetros a determinar y método empleado:

Condiciones de Prueba	Propiedad	Parámetro a determinar	Método
Temperatura constante	Estabilidad Química	Contenido	Extracción y Titulación

C) METODO ANALITICO INDICADOR DE ESTABILIDAD

El método empleado durante el estudio de estabilidad acelerada fue una separación por extracción alcalina, seguida de una titulación ácido-base.

1. Aparatos y Materiales:

Balanza analítica, Cientific Cuetin Company; Sanctorius-Werke GMBH

Potenciómetro; Corning Scientific Instruments; pH-

meter, Model 10.

Estufa eléctrica; Riossa, Modelo EC, Serie ECML.

Bureta de 26 ml.; pipeta volumétrica de 15 y 20 ml.; matraces erlen meyer; embudo de separación; probeta y vaso de precipitado.

2. Reactivos:

Solución de bicarbonato de sodio 1N; disolver 3.3988 g. de bicarbonato de sodio en agua destilada y aforar a 100 ml, tomar el pH de la solución y ajustar a pH 9 si es necesario, usando hidróxido de sodio 1N; Cloroformo; solución de ácido sulfúrico 0.002 N; solución de hidróxido de sodio 0.002 N; solución indicadora de rojo de metilo.

3. Procedimiento:

Colocar en un embudo de separación 15 ml de la solución problema y 15 ml de solución de bicarbonato de sodio 1 N de pH 9, medidos con pipeta volumétrica, hacer 5 extracciones de 10 ml cada una con cloroformo, lavar los extractos, una vez que se tienen todos, con 5 ml de agua destilada. Evaporar el cloroformo usando un baño María, hasta que queden unos 2 ml aproximadamente de cloroformo, añadir 20 ml de solución de ácido sulfúrico 0.002 N, exactamente medidos, acabar de evaporar todo el cloroformo, dejar enfriar y valorar el ácido sulfúrico con hidróxido de sodio 0.002 N usando como indicador rojo de metilo.

4, Cálculos:

$$\% \text{ de Escopolamina} = \frac{(V_a N_a - V_b N_b) \times 0.76858 \times 100}{\text{mg de escopolamina}}$$

V_a = Volumen de ácido sulfúrico

N_a = Normalidad del ácido sulfúrico

V_b = Volumen de hidróxido de sodio

N_b = Normalidad del hidróxido de sodio

Capítulo IV

RESULTADOS

A) OBSERVACION DE LA VARIACION DEL pH DE VARIAS SOLUCIONES PILOTO

Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S1 Inicial	correcta	5.8
S1 60°C 21 días	"	5.25
S1 60°C 42 días	"	5.5
S1 60°C 90 días	"	5.0
S1 45°C 42 días	correcta	5.5
S1 45°C 60 días	"	5.35
S1 45°C 90 días	"	4.6
S1 45°C 120 días	"	4.6
S1 37°C 42 días	correcta	5.7
S1 37°C 60 días	"	6.15
S1 37°C 90 días	"	4.2
S1 37°C 120 días	2	5.8
S2 Inicial	correcta	4.45
S2 60°C 35 días	"	4.6
S2 60°C 42 días	"	4.9

Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S2 60°C 90 días	"	4.3
S2 60°C 120 días	"	4.6
S2 45°C 35 días	correcta	4.45
S2 45°C 42 días	"	4.7
S2 45°C 60 días	"	3.3
S2 45°C 90 días	"	4.3
S2 45°C 120 días	"	4.2
S2 37°C 42 días	correcta	4.65
S2 37°C 60 días	"	3.3
S2 37°C 90 días	"	4.2
S2 37°C 120 días	"	4.4
S3 Inicial	correcta	4.4
S3 60°C 21 días	"	4.4
S3 60°C 42 días	"	4.4
S3 60°C 60 días	"	4.0
S3 60°C 90 días	"	4.2
S3 60°C 120 días	"	4.2
S3 45°C 42 días	correcta	4.45
S3 45°C 60 días	"	4.0
S3 45°C 90 días	"	4.2
S3 45°C 120 días	"	4.2

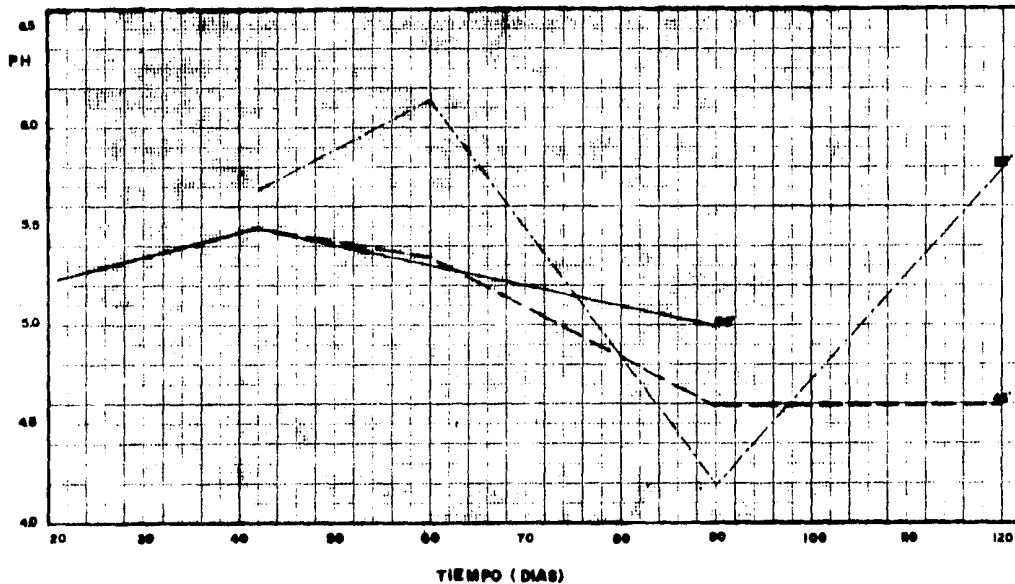
Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S3 37°C 42 días	correcta	4.5
S3 37°C 60 días	"	4.2
S3 37°C 90 días	"	4.15
S3 37°C 120 días	"	4.2
S4 Inicial	correcta	4.65
S4 60°C 30 días	"	4.6
S4 60°C 42 días	"	4.6
S4 60°C 60 días	"	4.7
S4 60°C 90 días	"	4.75
S4 60°C 120 días	"	4.7
S4 45°C 30 días	correcta	4.6
S4 45°C 42 días	"	4.6
S4 45°C 60 días	"	4.6
S4 45°C 90 días	"	4.6
S4 45°C 120 días	"	4.6
S4 37°C 42 días	correcta	4.55
S4 37°C 60 días	"	4.6
S4 37°C 90 días	"	4.6
S4 37°C 120 días	"	4.6
S5 Inicial	correcta	4.6
S5 60°C 42 días	"	4.7

Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S5 60°C 60 días	"	4,5
S5 60°C 90 días	ligeramente amarilla	4,5
S5 60°C 120 días	"	4,5
S5 45°C 30 días	correcta	4,85
S5 45°C 42 días	"	4,5
S5 45°C 60 días	"	4,5
S5 45°C 90 días	"	4,5
S5 45°C 120 días	"	4,55
S5 37°C 42 días	correcta	4,6
S5 37°C 60 días	"	4,55
S5 37°C 90 días	"	4,5
S5 37°C 120 días	"	4,55
S6 Inicial	correcta	4,65
S6 60°C 30 días	"	4,5
S6 60°C 42 días	"	4,6
S6 60°C 60 días	"	4,5
S6 60°C 90 días	"	4,5
S6 60°C 120 días	"	4,5
S6 45°C 30 días	correcta	4,5
S6 45°C 42 días	"	4,5

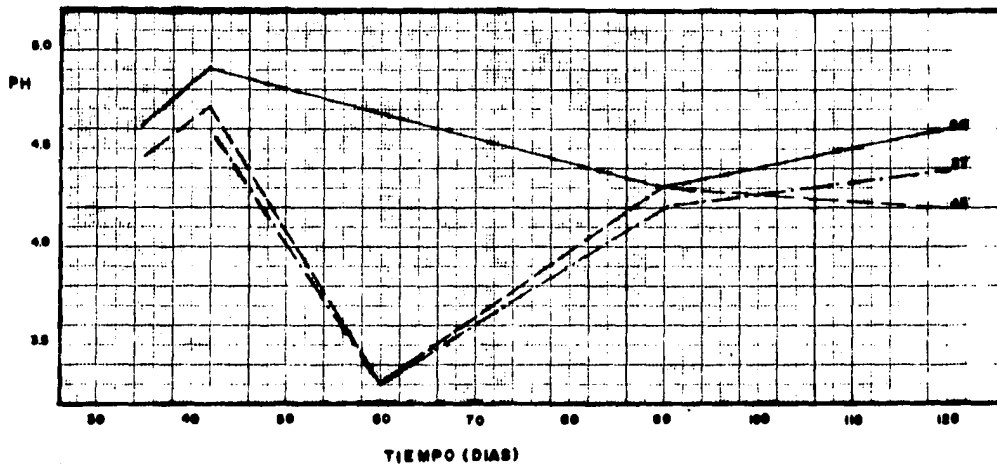
Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S6 45°C 60 días	correcta	4.5
S6 45°C 90 días	"	4.5
S6 45°C 120 días	"	4.55
S6 37°C 42 días	correcta	4.55
S6 37°C 60 días	"	4.5
S6 37°C 90 días	"	4.5
S6 37°C 120 días	"	4.55
S7 Inicial	correcta	4.4
S7 85°C 3 días	"	4.4
S7 85°C 21 días	"	4.4
S7 85°C 35 días	"	4.2
S7 85°C 42 días	"	4.2
S7 60°C 7 días	correcta	4.4
S7 60°C 21 días	"	4.4
S7 60°C 30 días	"	4.4
S7 60°C 42 días	"	4.4
S7 60°C 60 días	"	4.4
S7 60°C 90 días	"	4.4
S7 45°C 7 días	correcta	4.4
S7 45°C 21 días	"	4.4

S7 45°C 30 días	correcta	4,4
S7 45°C 42 días	"	4,45
S7 45°C 60 días	"	4,4
S7 46°C 90 días	"	4,4
S7 45°C 120 días	"	4,5
S7 37°C 21 días	correcta	4,4
S7 37°C 30 días	"	4,4
S7 37°C 42 días	"	4,4
S7 37°C 60 días	"	4,4
S7 37°C 90 días	"	4,4
S7 37°C 120 días	"	4,5

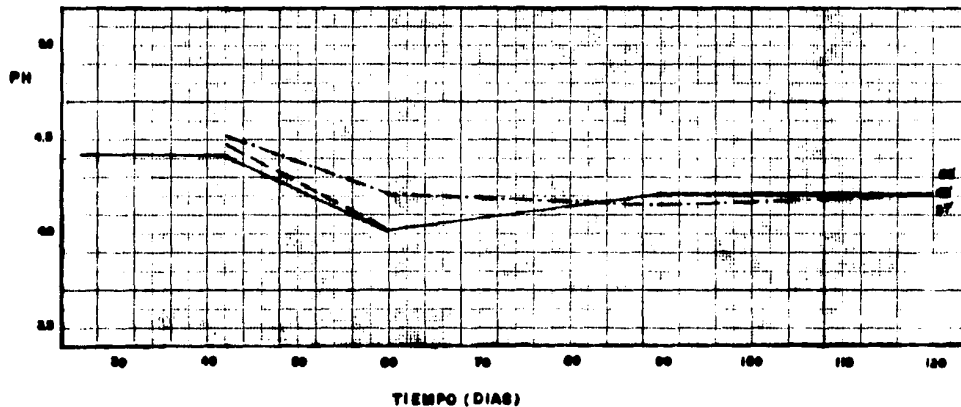
GRAFICA DE PH CONTRA TIEMPO DE LA FORMULACION S,



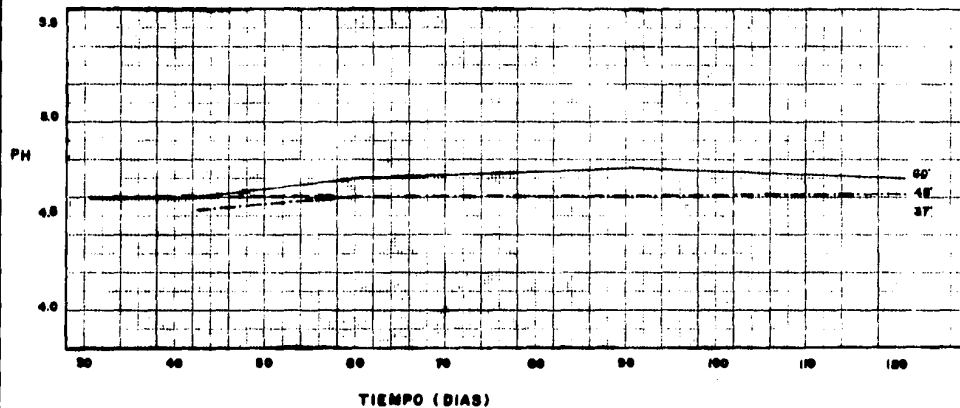
GRAFICA DE PH CONTRA TIEMPO DE LA FORMULACION S₂



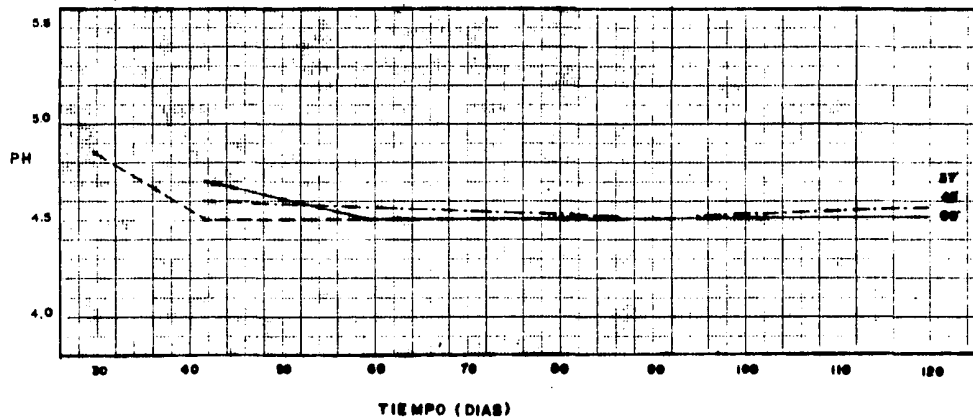
GRAFICA DE PH CONTRA TIEMPO DE LA FORMULACION S₃



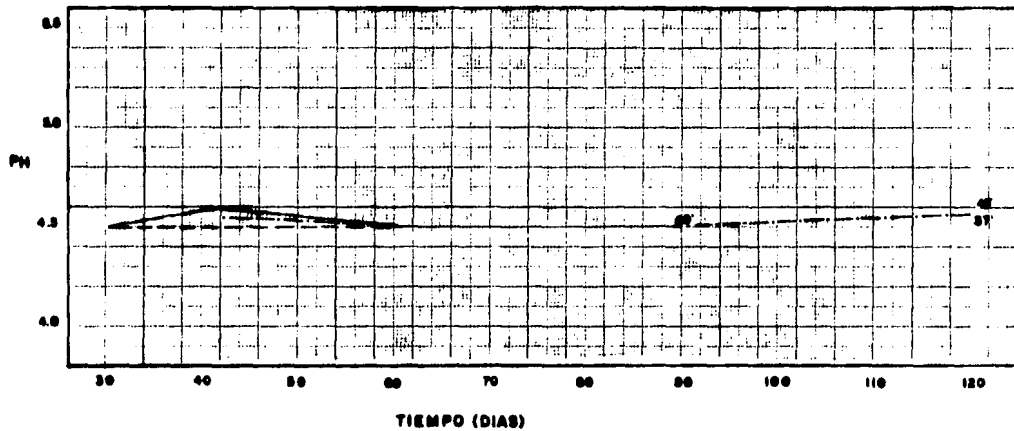
GRAFICA DE PH CONTRA TIEMPO DE LA FORMULACION S₄



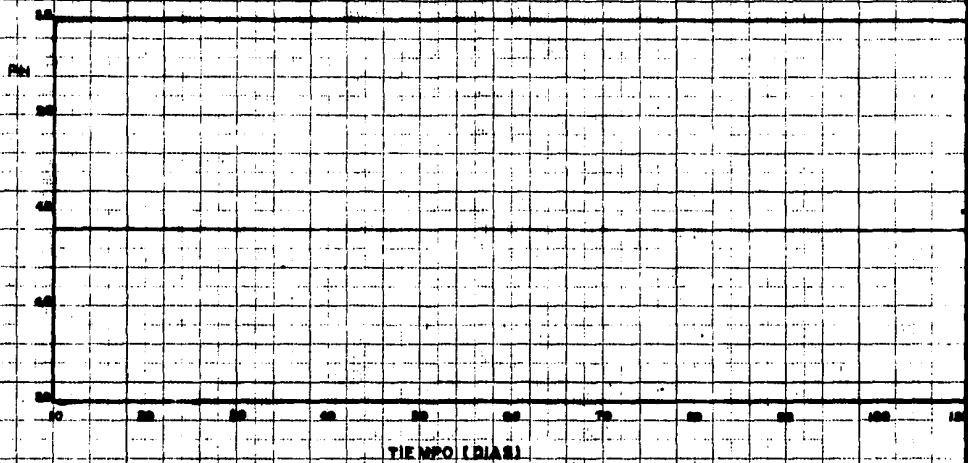
GRAFICA DE PH CONTRA TIEMPO DE LA FORMULACION S₀



GRAFICA DE PH CONTRA TIEMPO DE LA FORMULACION 8.



GRAFICA DE PH CONTEA TIEMPO DE LA FORMULACION,



B) ESTUDIO ESTADISTICO DEL METODO:

La condición primordial para que un método analítico pueda ser utilizado en un estudio de estabilidad acelerada es que sirva eficientemente para el fin que se persigue al usuario, es decir evaluar en qué proporción se ha degradado la droga en estudio. Esto es lo que entendemos por especificidad del método.

Un segundo aspecto muy importante a ser considerado en la elección de un método analítico es el error del método.

Por error del método entendemos el grado de confiabilidad del dato, es decir, la seguridad de que el valor promedio obtenido se acerque al valor exacto una vez repetida la valoración cierto número de veces.

Por último el método debe ser práctico, es decir, que nos permita realizar las valoraciones en un período de tiempo relativamente corto, de modo que la degradación no pueda continuar en el transcurso de la valoración. Aquí mismo podríamos considerar aspectos como la economía y disposición del método.

Las fórmulas empleadas para el análisis estadístico de los resultados obtenidos en el estudio son:

Desviación típica: σ

Coefficiente de variación: CV

Error estándar: E_s

Intervalo de confianza con 95% de confiabilidad:

IC

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

$CV = \frac{\sigma}{\bar{X}}$ donde \bar{X} es el promedio

$$Es = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$IC = \bar{X} \pm 2.2622 \sigma / \sqrt{n}$$

Resultados del Estudio Estadístico del Método

Se preparó una solución piloto de la formulación S7 y se hicieron 10 determinaciones utilizando el método antes descrito.

Determinación N°	% Obtenido
1	96.74%
2	95.39%
3	106.19%
4	95.39%
5	103.49%

6	102.14%
7	96.74%
8	106.19%
9	103.49%
10	95.39%

$$\bar{X} = 100.115$$

$$s = 4.600$$

$$CV = \bar{r} 0.0459$$

$$IGS = 103.395$$

$$ICI = 96.835$$

Linealidad del Método

Se preparó una solución de Bromohidrato de Escopolamina con una concentración de 1 mg/ml. Con ella se prepararon las siguientes soluciones:

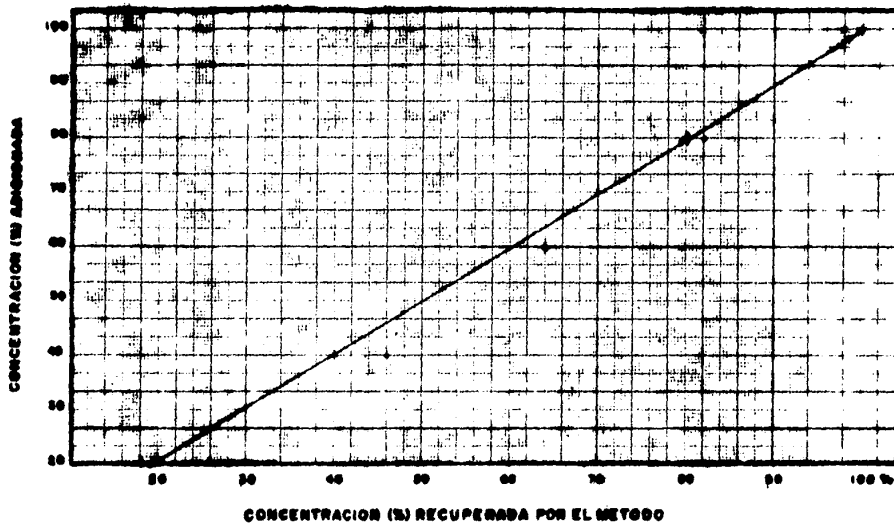
- 1) 50 mg/100 ml (100%) ----- Concentración de la formulación
- 2) 40 mg/100 ml (80%)
- 3) 30 mg/100 ml (60%)
- 4) 20 mg/100 ml (40%)
- 5) 10 mg/100 ml (20%)

En seguida se valoró cada solución por duplicado y se obtuvieron los siguientes resultados:

Solución	Concentración	%	Conc. recuperada en %	
1	50 mg/100 ml	100%	100.08%	98.53%
2	40 mg/100 ml	80%	80.71%	82.32%
3	30 mg/100 ml	60%	64.56%	64.56%
4	20 mg/100 ml	40%	40.03%	46.80%
5	10 mg/100 ml	20%	17.74%	19.36%

Graficando mg/ml adicionados contra mg/ml recuperados por el método, se obtiene la gráfica siguiente:

GRAFICA DE LINEARIDAD DEL METODO



C) RESULTADOS DE ESTABILIDAD FISICA

Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S7 Inicial	correcta	4.4
S7 85°C 3 días	"	4.4
S7 85°C 7 días	"	4.4
S7 85°C 21 días	"	4.4
S7 85°C 35 días	"	4.4
S7 85°C 42 días	"	4.2
S7 60°C 7 días	correcta	4.4
S7 60°C 21 días	"	4.4
S7 60°C 30 días	"	4.4
S7 60°C 42 días	"	4.4
S7 60°C 60 días	"	4.4
S7 60°C 90 días	"	4.4
S7 45°C 7 días	correcta	4.4
S7 45°C 21 días	"	4.4
S7 45°C 30 días	"	4.4
S7 45°C 42 días	"	4.45
S7 45°C 60 días	"	4.4
S7 45°C 90 días	"	4.4
S7 45°C 120 días	"	4.5

Muestra y condiciones	apariciencia	pH
S7 37°C 21 días	correcta	4,4
S7 37°C 30 días	"	4,4
S7 37°C 42 días	"	4,4
S7 37°C 60 días	"	4,4
S7 37°C 90 días	"	4,4
S7 37°C 120 días	"	4,5

D) RESULTADOS DE ESTABILIDAD QUIMICA

Temperatura constante 85°C

Tiempo (días)	Concentración (%)
0	100.00%
3	99.22%
7	94.08%
21	78.67%
43	71.39%

Temperatura constante 60°C

Tiempo (días)	Concentración (%)
0	100.00%
21	95.15%
30	85.45%
42	81.86%

90

77.78%

Temperatura constante 45°C

Tiempo (días)	Concentración (%)
0	100.00%
7	98.76%
30	88.37%
60	80.13%
90	78.83%

Temperatura constante 37°C

Tiempo (días)	Concentración (%)
0	100.00%
21	97.99%
60	84.43%
90	83.03%

Estos datos serán graficados en función del tiempo para determinar el orden de reacción.

E) DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION

Para la determinación del orden de reacción, los datos anteriores serán tratados matemáticamente para obser-

var si obedecen a un cinética de cero, primero, segundo o algún otro orden de reacción.

La gráfica de la concentración contra el tiempo nos ayudará en la obtención del orden de la reacción; sin embargo, es necesario la obtención del coeficiente de correlación para determinar la existencia de una relación lineal entre la concentración y el tiempo. Cuando ésta es perfecta $r=1$. Cuando las dos variables son completamente independientes $r=0$.

En seguida se muestran los valores de concentración y tiempo graficados para cada temperatura y para cada orden de reacción así como el coeficiente de correlación, (r), la pendiente de la recta (m), y la intersección en el eje de las ordenadas (b), para cada gráfica.

Para 85°C

Tiempo (días)	(a-x)	log (a-x)	1/(a-x)
0	100.00%	2.0000	0.010000
3	99.22%	1.9966	0.01008
7	94.08%	1.9735	0.01062
21	78.67%	1.8958	0.01271
42	71.39%	1.8536	0.01401
	$r=-0.969148$	$r=-0.975932$	$r=0.981982$
	$m=-0.723677$	$m=-0.003706$	$m=1.015 \times 10^{-4}$
	$b=99.23768$	$b=1.998015$	$b=0.0100013$

Para 60°C

Tiempo (días)	(a-x)	log (a-x)	1/(a-x)
0	100.00%	2.0000	0.01000
21	95.15%	1.9784	0.01051
30	85.45%	1.9317	0.01170
42	81.86%	1.9130	0.01222
90	77.78%	1.8909	0.01286
	r=-0.894006	r=-0.903587	r=0.0913672
	m=-0.246897	m=-0.001222	m=3.229 x 10 ⁻⁵
	b=97.084429	b= 1.987527	b=0.01028

Para 45°C

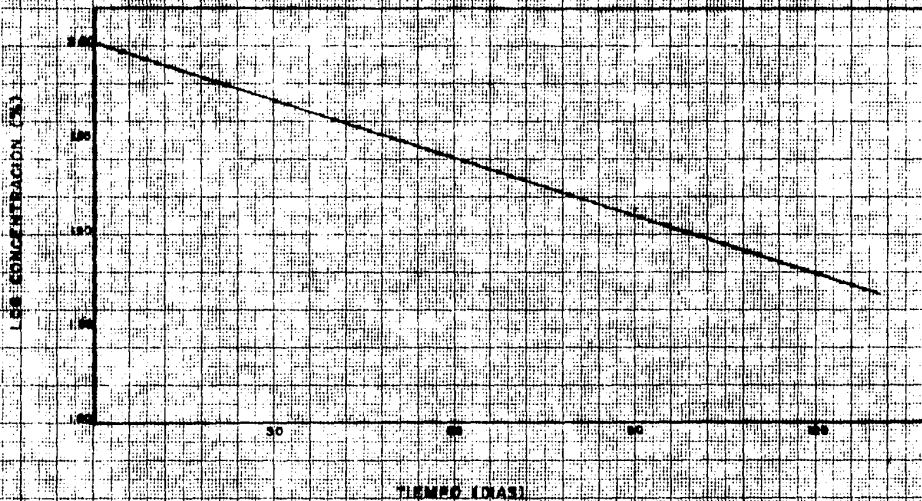
Tiempo (días)	(a-x)	log (a-x)	1/(a-x)
0	100.00%	2.0000	0.01000
7	98.76%	1.9946	0.01013
30	88.37%	1.9463	0.01132
60	80.13%	1.9038	0.01248
90	78.83%	1.8967	0.01268
	r=-0.958437	r=-0.963175	r=0.966977
	m=-0.254429	m=-0.001246	m=3.241 x 10 ⁻⁵
	b=98.733639	b= 1.994879	b=0.010110

Para 37°C

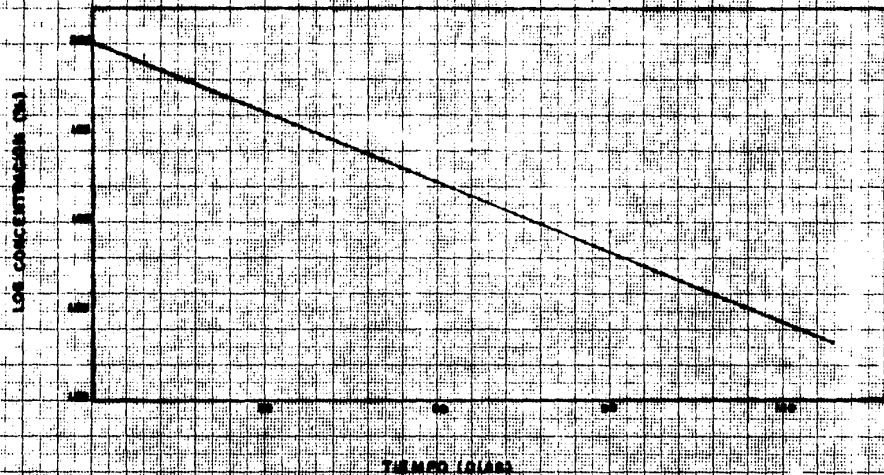
Tiempo (días)	(a-x)	log (a-x)	1/(a-x)
0	100.00%	2.0000	0.01000
21	97.99%	1.9912	0.01021
60	84.43%	1.9265	0.01204
90	83.03%	1.9192	0.01204
	r=-0.961525	r=-0.962017	r=0.962827
	m=-0.212534	m=-0.00101	m=2.557 x 10 ⁻⁵
	b=100.4483	b= 2.0025	b=0.009929

Como se observa de los datos anteriores, los coeficientes de correlación para los tres órdenes de reacción tratados, no se diferencian mucho entre sí, por lo que consideramos conveniente tratar los datos tanto en base a una reacción de primer orden como a una reacción de segundo orden. En las páginas siguientes se muestran las curvas trazadas en función del logaritmo de la concentración contra el tiempo, así como las curvas trazadas en función del inverso de la concentración contra el tiempo para las 4 temperaturas empleadas.

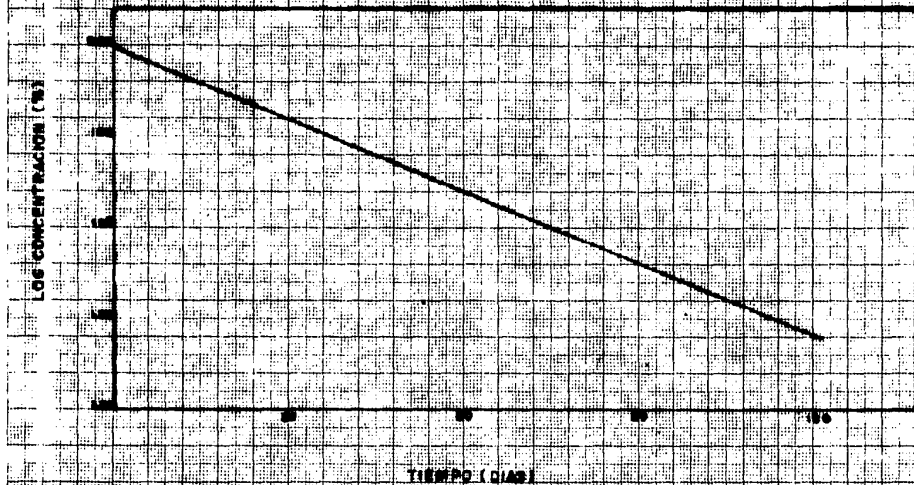
GRAFICA DEL LOG DE LA CONCENTRACION X
TIEMPO PARA P ORDEN Y 37°C DE TEMPERATURA.



GRÁFICA DEL LOG DE LA CONCENTRACION Y
TIEMPO PARA 10 ORDEN Y 40°C DE TEMPERATURA



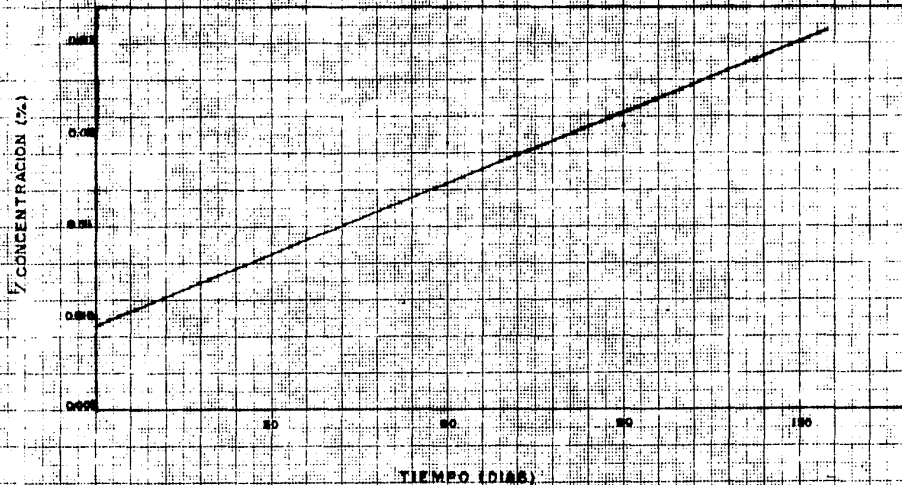
GRAFICA DEL LOG DE LA CONCENTRACION Y
TIEMPO PARA II ORDEN Y 90° C DE TEMPERATURA



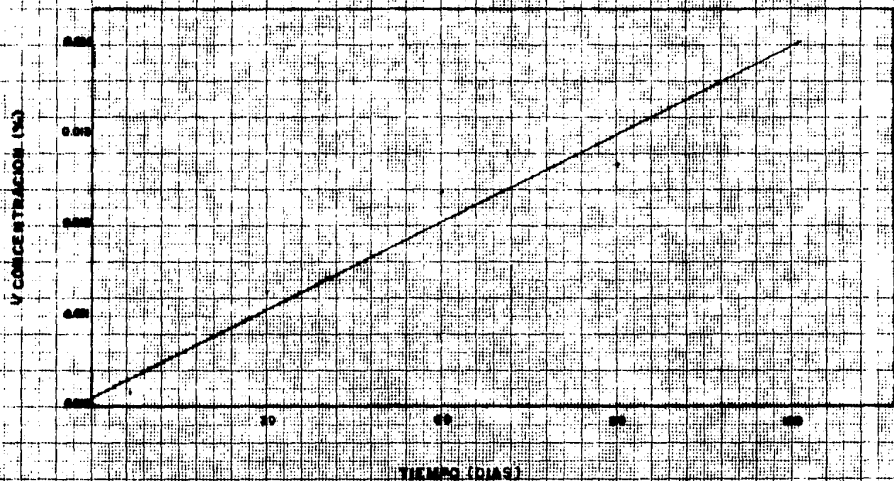
GRAFICA DEL LOG DE LA CONCENTRACION Y
TIEMPO PARA 1^o ORDEN Y 95 C DE TEMPERATURA.



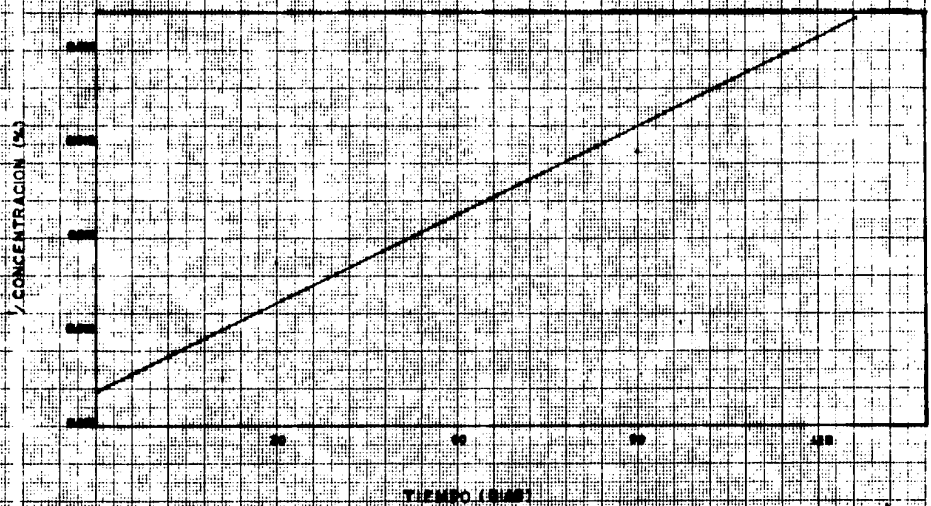
GRAFICA DEL INVERSO DE LA CONCENTRACION vs
TIEMPO PARA 2^o ORDEN Y 37^o DE TEMPERATURA



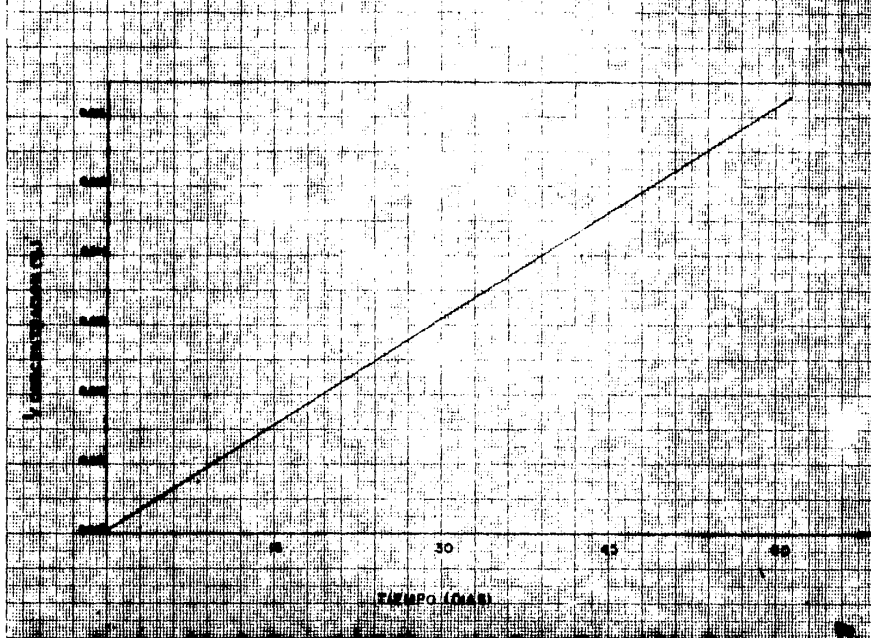
GRAFICA DEL INVERSO DE LA CONCENTRACION VS
TIEMPO PARA 2º ORDEN Y 45°C DE TEMPERATURA.



GRAFICA DEL INVERSO DE LA CONCENTRACION vs
TIEMPO PARA 2º ORDEN Y 30°C DE TEMPERATURA.



GRAFICA DEL INVERSO DE LA CONCENTRACION VS
TIEMPO PARA 2º ORDEN Y 85° C. DE TEMPERATURA



F) DETERMINACION DE LA VIDA DEL PRODUCTO

Una vez que conocemos la estabilidad de la formulación o principio activo a diferentes temperaturas, podemos correlacionarlas por medio de la ecuación de Arrhenius para determinar la estabilidad a una temperatura de 25°C y así poder predecir su vida décima a esta temperatura.

Ecuación de Arrhenius:

$$\ln K = \ln A - E_a/RT$$

donde:

E_a = Energía de Activación

R = Constante de Rault (1.987 cal/mol)

T = Temperatura absoluta

A = Factor de Frecuencia

K = Constante de velocidad

Graficando en el eje de las ordenadas el \ln de K y en el eje de las abscisas el inverso de la temperatura absoluta, obtenemos una recta cuya pendiente es igual a E_a/R y la intersección con el eje de las "y" a una temperatura de 25°C nos proporciona el valor de K 25°C, una vez que conocemos este valor podemos determinar T_{90} , que representa el tiempo en que la concentración de la droga es del 90% y la cual está dada por $T_{90} = 0.1052/K$; para el caso de una

reacción de primer orden.

A continuación se enlistan los valores del coeficiente de correlación, pendiente, constante de velocidad, energía de activación, pendiente, constante de velocidad, energía de activación, vida media y vida décima a 25°C, obtenidos de la gráfica $\ln K$ vs. $1/T(^{\circ}K)$, para una reacción de primer orden.

GRAFICA DE ARRHENIUS PARA PRIMER ORDEN

K	$\ln K$	$\ln K + 7$	T(°C)	1/T °K
-0.008533	-4.7638	2.2366	85°C	0.002793
-0.002815	-5.8728	1.1272	60°C	0.003003
- 0.002868	-5.8538	1.1462	45°C	0.003144
-0.002332	-6.0608	0.9392	37°C	0.003225

Graficando $\ln K + 7$ vs. $1/T^{\circ}K$, obtenemos los siguientes valores:

$$r = -0.919004$$

$$m = -2868.99$$

$$b = 10.0878$$

$$x_{25^{\circ}C} = 0.003355$$

$$y_{25^{\circ}C} = 0.462369$$

$$K_{25^{\circ}C} = 0.001448$$

$$E_a = 5,700.6831 \text{ calorías/mol} = M \times R$$

$$T_{90} = 0.1052/K : 72.65 \text{ días}$$

$$T_{50} = 0.692/K = 477.9 \text{ dfas}$$

GRAFICA DE ARRHENIUS PARA SEGUNDO ORDEN

K	lnK	lnK + 12	T(°C)	1/T°K
1.015×10^{-4}	-9.1955	2.8045	85°C	0.002793
3.229×10^{-5}	-10.3408	1.6592	60°C	0.003003
3.241×10^{-5}	-10.3370	1.6630	45°C	0.003144
2.557×10^{-5}	-10.5741	1.4259	37°C	0.003225

Graficando $\ln k + 12$ vs. $1/T^\circ K$, obtenemos los siguientes valores:

$$r = -0.927221$$

$$m = -3,042.461$$

$$b = 11.1410$$

$$x_{25^\circ C} = 0.003355$$

$$y_{25^\circ C} = 0.933578$$

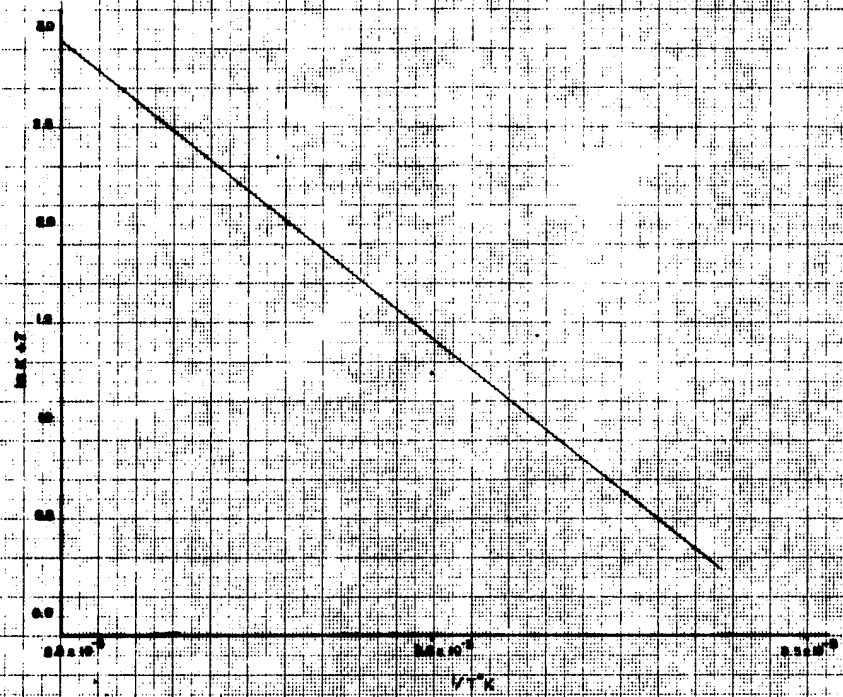
$$K_{25^\circ C} = 1.56 \times 10^{-5}$$

$$E_a = m \times R = 6,045.3700 \text{ cal/mol}$$

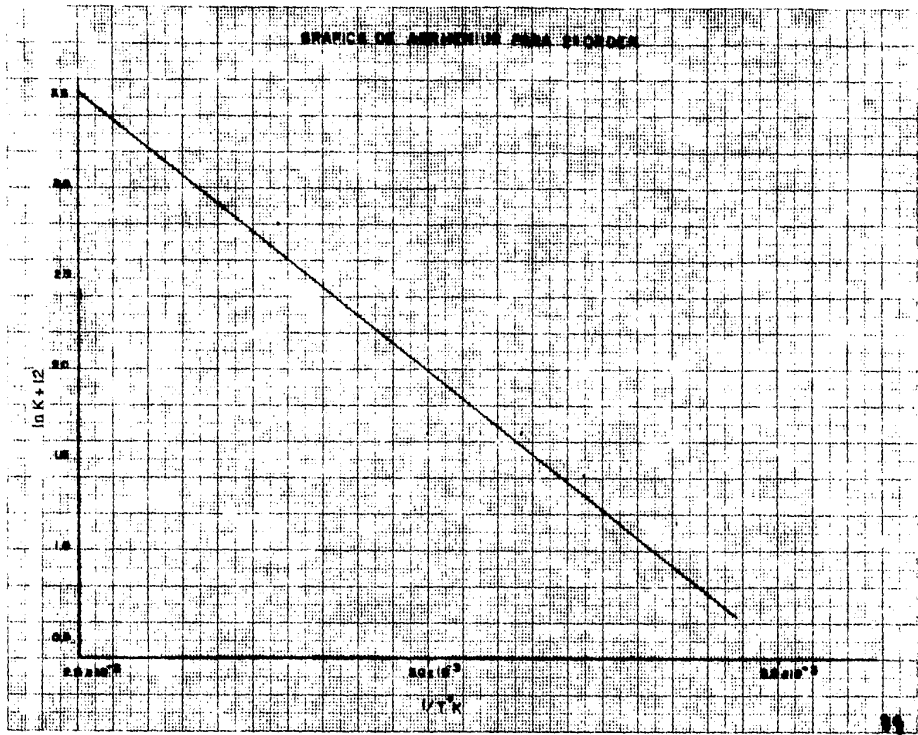
$$T_{50} = 1/aK = 642.12 \text{ dfas}$$

$$T_{90} = x/K(a-x) (a) = 71.22 \text{ dfas}$$

GRAFICA DE ARRHENIUS PARA 1º ORDEN



ESTA TERCERA PARTE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Capítulo V

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo podemos concluir lo siguiente:

1° El pH de la formulación juega un papel muy importante en la estabilidad del producto, por lo que de la elección y utilización del buffer adecuado dependerá en gran parte la estabilidad de nuestra formulación.

2° El método volumétrico utilizado en la valoración del principio activo, sí reúne las características necesarias para la obtención de resultados dentro de límites de confiabilidad aceptables, además de ser rápido y económico para el análisis rutinario del producto.

3° Debido a la similitud entre los resultados obtenidos para la determinación del orden de la reacción de degradación del producto, no podemos afirmar que la reacción sigue determinado orden, ya que los valores obtenidos para primer y segundo orden varían muy poco entre sí.

Por otra parte el valor obtenido para la Energía de Activación de la reacción no cae dentro de los

límites (10-30 kcal/mol) para poder aplicar el método de análisis de estabilidad acelerada, por lo que consecuentemente no podemos hacer referencia a los datos obtenidos de vida media y vida décima del producto.

Finalmente y en base a los resultados obtenidos se recomienda que se continúe con la investigación y el desarrollo de nuevas formulaciones para así poder obtener un producto lo suficientemente estable para que produzcan el efecto terapéutico deseado durante un tiempo aceptable de permanencia en el mercado.

Capítulo VI

BIBLIOGRAFIA

1. United States Pharmacopea
XX Edición
U.S.A.,
United States Pharmacopeial Convention, Inc
1980.
2. Clarcke, E. G. C.
Isolation and Identification of Drugs
Great Britain
The Pharmaceutical Press.
1978.
3. Litter, Manuel
Compendio de Farmacología
Décima Edición
España
Editorial El Ateneo
1976.
4. British Pharmacopoeia
England
Vol. I
1980
5. Connors, Kennon
Chemical Stability of Pharmaceuticals
Washington, D. C.
Wiley-Interscience Publication
1978
6. Latham, Burgess
Elementos de Cinética de Reacciones
Primera Edición.

7. F.N.E.U.M., IV Edición.
8. Aires, Gilbert H.
Análisis Químico Cuantitativo
Séptima Edición.
México
Editorial Harla, S. A. de C. V.
1979
9. Pelletier, S. W.
Chemistry of the Alkaloids
U.S.A.
Van Nostrand Reinhold Company
1970
10. Jhon J. Windheuser, Jhon L. Sutter, and Awni Sarnif.
Analysis of Scopolamine and its Degradation Products by
GLC and Liquid Partition Chromatography.
Journal of Pharmaceutical Sciences.
Vol. 61, Nº 8, August 1972.
11. Lester Chافتz.
Stability Indicating Assay Methods for Drugs and Their
Dosage Forms,
Journal of Pharmaceutical Sciences.
Vol. 60, Nº 3, March 1971
12. José Helman
Farmacotecnia Teórica y Práctica.
Segunda Edición
Cfa. Editorial Continental, S. A.
Vol. II y VIII
México, 1982.