

Nº 119
251



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

CARACTERIZACION DE DOS POLIOLES DE USO
COMUN EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

TRABAJO ESCRITO

Que para obtener el Titulo de
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
p r e s e n t a
AGAPITA MERCEDES PERA PEREZ



México, D. F.

1992

PLATA DE ORIGEN



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

	pág.
I. OBJETIVO	1
II. GENERALIDADES.	2
III. PROPILENGLICOL METODOS OFICIALES Y NO OFICIALES	13
IV. POLIETILENGLICOL 400 METODOS OFICIALES Y NO OFICIALES	25
V. ESPECTROS.	36
VI. CONCLUSIONES	45
VII. BIBLIOGRAFIA	46

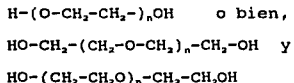
El objetivo de este trabajo es presentar una recopilación de métodos de caracterización de dos excipientes comunes empleados en la Industria Farmacéutica, (Propilenglicol) y Polietilenglicol 400), haciendo resaltar la importancia que tienen estos componentes en un producto farmacéutico, cuidando de que siempre mantengan sus características de identidad, pureza, concentración y seguridad según las especificaciones requeridas.

GENERALIDADES

Se denominan excipientes¹ al conjunto de componentes químicamente inertes que se emplean en la elaboración de una forma farmacéutica, que son inocuos en las cantidades administradas y sobre todo que no interfieren con la acción terapéutica del principio activo, pero que de una u otra manera influyen en el proceso de producción, en la determinación analítica, en general en la calidad del producto.

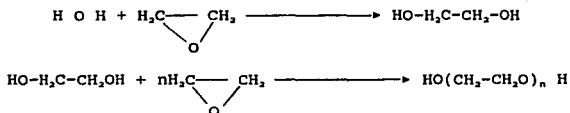
Dentro de los excipientes más comunes empleados en la Industria Farmacéutica encontramos los siguientes polioles, : Polietilenglicol y el Propilenglicol. Dichas estructuras pertenecen a los grupos conocidos trivialmente como glicoles etilénicos y sencillamente glicoles respectivamente.

Los Polietilenglicoles (PEGs)^{2,3}.- Conocido también con los nombres de: Pluracoles E, Macrogoles, Carbowaxes⁴, Poliglicoles, Polioxietilenglicoles y Glicoles Etilénicos, son polímeros polares hidrosolubles de óxido de etileno y agua cuya fórmula general es:



en donde n representa el número promedio de grupos de óxido de etileno presentes en la molécula.

Estos compuestos se obtienen por reacción del óxido de etileno y agua en presencia de cantidades catalíticas de hidróxido de sodio, en un intervalo de temperatura de 120 a 135° C y bajo una presión de 4 atmósferas.



Es necesario recalcar que aunque existen en el mercado polietilenglicoles puros, la gran mayoría de ellos son mezclas de varios polímeros de condensación de óxido de etileno y agua, estos polímeros se identifican con un número el cual representa su peso molecular promedio que va desde cientos hasta varios miles. Dichos polímeros son menos volátiles que la glicerina, son solubles en alcohol y en agua en todas proporciones, formando soluciones transparentes. También son solubles en muchos otros disolventes orgánicos tales como hidrocarburos aromáticos, cetonas alifáticas, etc.

No se hidrolizan o deterioran bajo condiciones normales de almacenaje. Aquí es necesario hacer notar que algunos plásticos son atacados por estos polímeros.

Químicamente las estructuras de los (PEGs) se caracterizan por ser bifuncionales: contienen una gran número de grupos éter y dos

grupos hidroxilo terminales; estos son eterificables y esterificables, siendo los derivados de ácidos grasos los más importantes por su gran utilidad, ya que se emplean en la industria como emulsificantes, dispersantes y agentes tensioactivos entre otros.

Los polietilenglicoles de bajo peso molecular: 200, 300, 400 y 600, son líquidos viscosos y claros a temperatura ambiente. Su viscosidad, gravedad específica así como un punto de congelación aumentan a medida que se incrementa su peso molecular; mientras que su solubilidad en disolventes orgánicos e higroscopicidad disminuye. Así mientras que los (PEGs) de alto peso molecular (1000 y 1500) son de aspecto pastoso, el PEG 500, aunque su peso molecular es relativamente bajo, también presenta el mismo aspecto, (se obtiene como resultado de mezclar PEG 300 y 1500). Por otro lado los (PEGs) 2000 - 6000 son sólidos blandos, translúcidos con apariencia de cera, no higroscópicos y aún solubles en agua.

En la tabla A se resumen las propiedades físicas de los Polietilenglicoles.

LIQUIDOS

PEG	Peso Molecular	Gravedad Específica (20°C)
200	190 - 210	1.125
300	285 - 315	1.125
400	380 - 420	1.125
600	570 - 630	1.127

Intervalo de fusión ó congelación	Intervalo de viscosidad (98.9°C en Centistokes)	Indice de Hidroxilo (*)
- 50°C	4.3	533 - 589
- 15 a 8°C	5.4 a 6.4	356 - 392
4 a 8°C	6.8 a 8.0	271 - 299
20 a 25°C	9.9 a 11.3	178 - 197

SEMI - SOLIDOS

PEG	Peso Molecular	Gravedad Específica (20°C)
1000	950 - 1050	1.151
1500	1300 - 1600	1.151
500	470 - 525	-----

Intervalo de fusión ó congelación	Intervalo de viscosidad (98.9°C en Centistokes)	Indice de Hidroxilo (*)
37 - 40°C	16 - 19	107 - 118
38 - 41°C	26 - 33	79 - 80
36 - 40°C	8.3 - 9.6	214 - 239

SOLIDOS

PEG	Peso Molecular	Gravedad Específica (20°C)
2000	1900 - 2200	-----
4000	3900 - 4800	1.204
6000	5600 - 7000	-----

Intervalo de fusión ó congelación	Intervalo de viscosidad (98.9°C en Centistokes)	Indice de Hidroxilo (*)
48 - 52°C	38 - 49	61 - 59
53 - 56°C	75 - 85	23 - 29
55 - 60°C	700 - 900	16 - 20

(*) Indice de Hidroxilo es el número de miligramos de hidróxido de potasio equivalente al contenido de hidroxilo en 1 g. de sustancia. Procedimiento: se pesan con exactitud una cantidad adecuada de muestra problema en un matraz yodométrico, de acuerdo al intervalo de hidroxilo en cuestión, (mientras mayor sea el valor esperado menor es la cantidad de muestra a ensayar), se adicionan 5 ml de reactivo de piridina- anhídrido acético recientemente preparado, simultáneamente se prepara un blanco de reacción de manera similar que el problema, se refluja durante 60 minutos en un baño de agua, se adicionan 10 ml de agua a través del condensador, se continúa el reflujo durante 10 minutos más. Se enfrían a temperatura ambiente enseguida se adicionan, a través del condensador y paredes de los matraces, 25 ml de alcohol butílico previamente neutralizado a la fenolftaleína con solución alcohólica de hidróxido de potasio.

A cada matraz se adicionan unas gotas de solución indicadora de fenolftaleína y se titula el ácido residual con solución alcohólica 0.5N de hidróxido de potasio, se anotan los volúmenes consumidos por el problema (T) y el blanco (B) respectivamente.

Se determinan por separado los ácidos libres presentes en la muestra, de la siguiente manera. En un matraz yodométrico se pesan alrededor de 10 g de muestra, se adicionan 10 ml de piridina recientemente destilada y neutralizada a la fenolftaleína, se titula con solución alcohólica 0.5N de hidróxido de potasio, empleando como indicador fenolftaleína y se asigna el volumen consumido como A.

$$\text{Indice de hidroxilo} = \frac{(56.11) N}{W} \left[\frac{B + W A - T}{C} \right]$$

56.11 = Peso molecular del hidróxido de potasio.

N = Normalidad exacta de la solución alcohólica de hidróxido de potasio.

W = Peso de la muestra en gramos empleados para la acetilación.

C = Peso de la muestra en gramos empleados para la determinación del ácido libre.

T = ml de solución alcohólica 0.5N de hidróxido de potasio empleados en la titulación del ácido residual en la solución problema.

B = ml de la solución alcohólica 0.5N de hidróxido de potasio, empleados en la titulación del blanco.

Toxicología.

Fisiológicamente hablando los (PEGs) son compuestos de baja toxicidad, de donde son considerados como inertes, aptos para ser usados de una manera muy generalizada en productos farmacéuticos.

Esta aseveración es apoyada por los numerosos trabajos reportados en la literatura⁶ que describen que los de mayor peso molecular son definitivamente menos tóxicos que los de bajo peso molecular.

Aplicaciones.

Como ya se mencionó anteriormente los (PEGs) son un grupo de compuestos con una gran diversidad de usos, entre los que se pueden mencionar los siguientes:

Intermediarios en la Industria Química, Plastificante y Lubricantes en la Industria Textil, Lustrador en la Industria Del Zapato, como disolvente de tintas en Imprenta, y como ya se dijo al inicio, en el presente trabajo se hace énfasis en sus aplicaciones Farmacéuticas y en Cosmética⁷.

Los Polietilenglicoles sólidos son convenientes para tabletas en las que se usan como desintegrantes, aglutinantes, y algunas veces como lubricantes y formadores de película en tabletas recubiertas.

En ungüentos y supositorios son excelentes como bases, en las cremas se utilizan como emulsificantes dando como resultado cremas

removibles con agua; también se utilizan en la fabricación de lociones, gotas e inyectables etc. como disolventes de algunos componentes de estas formulaciones.

Propilenglicol.

Una de las materias primas que ha ido adquiriendo importancia industrial desde 1930 y que es quizá la más importante de la serie de los glicoles propilénicos es el Propilenglicol', conocido también como 1,2-propanodiol, 1,2-propilenglicol y metiletilenglicol.

Es un líquido viscoso, incoloro, inodoro, de sabor dulce, absorbe fácilmente humedad del medio ambiente, es miscible con agua, alcohol, éter, acetona, cloroformo etc. El propilenglicol disuelve algunas gomas y resinas pero no los ésteres de celulosa, cloruro de polivinilo, hidrocarburos y aceites vegetales. Aparte, el compuesto presenta una estructura especial ya que a pesar de ser una molécula básicamente polar presenta un extremo apolar.

En la tabla B se resumen las propiedades físicas del propilenglicol*.

Fórmula desarrollada	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$
Fórmula condensada	$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$
Peso Molecular	76.1
Punto de ebullición	188°C (760 mm Hg)
Presión de vapor	0.13 mm Hg a 25°C

Gravedad específica	1.035 - 1.038 a 20°C
Punto de congelación	- 60°C
Factores de conversión	1 ppm = 3.11 mg/m ³
	1 mg/ml = 322 ppm
Viscosidad en cps	56 a 20°C
Indice de Refracción	1.4326 - 1.4339 a 25°C
Punto de inflamación	104.4°C

El propilenglicol tiene una gran estabilidad química en condiciones normales de almacenaje, sin embargo a altas temperaturas se puede oxidar y/o deshidratar, la oxidación nos conduce a productos ácidos, la presencia de agua puede acelerar dicha oxidación dado que el compuesto en cuestión presenta una higroscopicidad alta es necesario tomar precauciones, en lugares con demasiada humedad relativa por lo que se debe almacenar en sitios con ventilación adecuada, en contenedores impermeables perfectamente bien rotulados.

Cuando se distribuye se deben evitar derrames, la respiración de vapores, el contacto con ojos, piel y ropa ya que en determinadas personas puede desarrollar una reacción de hipersensibilidad, además de irritar las mucosas y tracto respiratorio.

De experimentos^a llevados a cabo tanto en el hombre como en animales se ha derivado que la toxicidad del propilenglicol, cuando es administrado por vía oral, produce solo como ya se dijo, una

irritación local sobre las mucosas, mientras que cuando se ha administrado por vía intramuscular o intravenosamente han sido reportados casos de reacciones de hipersensibilidad anafiláctica. Por otro lado, de estudio efectuado en animales de laboratorio, se obtienen los siguientes valores:

Administración oral en ratas	DL ₅₀	32.5 ml/kg
Administración subcutánea en ratas	DL ₅₀	23.1 ml/kg
Administración intraperitoneal en ratas	DL ₅₀	6660 mg/kg
Administración intravenosa en ratas	DL ₅₀	6423 mg/kg
Administración subcutánea en ratones	DL ₅₀	5 g/kg
Administración oral en ratones	DL ₅₀	24 g/kg
Administración intravenosa en conejos	DL ₅₀	4200 mg/kg
Administración intramuscular en conejos	DL ₅₀	6300 mg/kg
Administración oral en conejos	DL ₅₀	18.5 ml/kg

(**) DL₅₀ es la cantidad de sustancia que al ser administrada a un lote de animales de experimentación provoca la muerte del 50 % de ellos. Esta dosis es un índice de peligrosidad de ese compuesto y su valor puede variar considerablemente según la vía de administración.

De los datos anteriores se desprende la aceptación del propilenglicol para su empleo en la Industria Farmacéutica, siendo sus principales aplicaciones: la disolución de Vitaminas, de Barbitúricos, Antibióticos y en general de fármacos que presentan

algún problema de estabilidad ya sea por ser hidrolizables o por no ser hidrosolubles.

Otro uso no menos importante es el de ser un líquido antiséptico, ya que posee la propiedad de inhibir el crecimiento de algunos microorganismos¹⁰. Así se emplea para disolver los parabenos (p-hidroxibenzoatos), potencializando la acción conservadora de este tipo de compuestos.

PROPILENGLICOL
MÉTODOS OFICIALES Y NO OFICIALES

Caracterización de Propilenglicol y Polietilenglicol 400.

En este capítulo se presentan los métodos de caracterización de estos compuestos que se encuentran reportados en la literatura.

En primer lugar se mencionarán los métodos oficiales que aparecen en las Farmacopeas más usuales (USP y Brithish Farmacopeia), seleccionando solo aquellos métodos de uso generalizado.

En segundo lugar se mencionan algunas técnicas analíticas no incluidas en las Farmacopeas, pero que podrían complementar la información de los compuestos en cuestión, ya que muchas veces las pruebas que se mencionan en las Farmacopeas no dan una información completa sobre el estado de la muestra en estudio, y es indispensable garantizar la producción de medicamentos, productos químicos y biológicos de uso farmacéutico .

El número de técnicas analíticas ya sea cuali o cuantitativas que se encuentran reportadas en la literatura para el análisis de polioles o mezclas de polioles es inmenso, aunque algunas sufren de alguna limitación. Por ejemplo, estas técnicas pueden ser no muy específicas, poco sensibles y en general inaplicables directamente. Es bien sabido que la tecnología en general esta en constante desarrollo por lo que se irá haciendo mención de varios métodos indistintamente.

Caracterización de PROPILENGLICOL

Métodos oficiales.^{27,28}

Los ensayos que realizan las Farmacopeas se refieren fundamentalmente a la identidad y a la detección de impurezas.

Pruebas de identidad:

. En un tubo de ensayo se depositan 500 mg de bisulfato de potasio, se agrega 1 ml de propilenglicol, se calienta hasta sequedad, se produce un débil olor ocre de acroleína.

. La absorción en la región infrarroja del espectro electromagnético de una película delgada, presenta máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de un estándar de referencia. (ver espectro página 38)

. Cromatografía en capa delgada.

Se aplica el problema y la referencia sobre una placa de sílica gel, (se elige una concentración adecuada, ambos se disuelven en cloroformo), se eluyen en un sistema compuesto por cloroformo, acetona y amoníaco 5N en las siguientes proporciones (1:8:1). Una vez desarrollado el cromatograma, se atomiza sobre la placa periyodato de sodio al 0.5 %, se seca a 100°C por aproximadamente 10 minutos y se revela con bencidina en ácido clorhídrico, el Rf e intensidad de la mancha problema debe ser similar al estándar usado como referencia.

. Gravedad Específica: entre 1.035 y 1.037.

. Acidez: a 50 ml de agua se agrega 1 ml de solución indicadora de fenolftaleína y solución 0.1N de hidróxido de sodio hasta que la solución adquiera coloración rosa que persista durante 30 segundos. Se agregan 10 ml de propilenglicol y se titula con solución 0.1N de hidróxido de sodio hasta que aparezca nuevamente coloración rosa que persista durante 30 segundos: se deben gastar máximo 0.2 ml de solución 0.1N de hidróxido de sodio.

. Agua por el método de Karl-Fisher: no más de 0.2 %.

. Residuo de la ignición: en una cápsula de porcelana de 100 ml a peso constante, se queman 50 g de propilenglicol hasta combustión total, se adicionan 0.5 ml de ácido sulfúrico concentrado y se continúa quemando hasta peso constante, el peso del residuo no debe exceder de 3.5 mg.

. Cloruros: en 1 ml de propilenglicol, el contenido de cloruros es cuando más como el de una solución preparada con 0.1 ml de solución 0.02N de ácido clorhídrico. (máximo 0.007 %).

. Sulfatos.- En 5 ml de propilenglicol, el contenido de sulfatos es cuando más como el correspondiente a una solución preparada con 0.3 ml de solución 0.02N de ácido sulfúrico. (máximo 0.006 %).

. Metales pesados. Se mezclan 4 ml de la muestra con agua a obtener 25 ml. Se continúa según el método general, máximo 5 ppm.

. Valoración.-

Cromatografía de gases:

a) Aparato.-

. Cromatógrafo de gases equipado con un detector de conductividad térmica.

. Columna empacada con 5 % de polietilenglicol con peso molecular alrededor de 15000, sobre un polímero también de alto peso molecular de tetrafluoretileno.

. Gas acarreador: Helio.

b) Preparación del instrumento.-

. Programar la temperatura de la columna de 120 a 200°C a una velocidad de 5°C por minuto.

. Ajustar la temperatura del detector e inyector a 250 y 240°C respectivamente.

c) Determinación.-

Inyectar en el cromatógrafo 10 microlitros de la muestra en cuestión, registrar el cromatograma, el tiempo de retención observado para el propilenglicol es de 5.7 minutos.

d) Cálculos.-

Del cromatograma obtenido dividir el área bajo el pico del problema, entre la suma de las áreas de los picos que se presentan y multiplicar por 100.

Métodos No Oficiales

Oxidación.- Probablemente esta reacción es la que más aplicaciones tiene, puestas que muchos compuestos orgánicos se pueden oxidar o reducir cuantitativamente, haciendo uso de un gran número de agentes oxidantes, unos más usuales que otros.

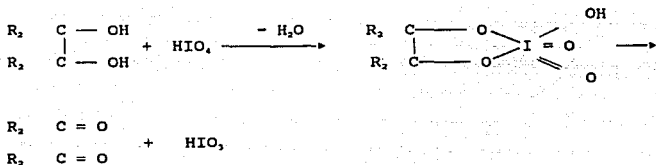
Se puede mencionar aquí, entre otros, al dióxido de manganeso, permanganato de potasio, oxígeno catalizado por sales de cobalto III y sales de talio III, tetraacetato de plomo, ácido peryódico y dicromato. Estos dos últimos serán tratados a continuación.

Oxidación con Acido Peryódico.-

Los 1,2-dihidroxicompuestos, α -hidroxialdehídos o α -hidroxicetonas es decir compuestos con dos oxidrilos o un carbonillo y un oxidrilo en carbonos adyacentes reaccionan con ácido peryódico rompiendo el enlace que une a los dos átomos de carbono que soportan a los grupos oxigenados para formar aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos dependiendo del compuesto que se trate.

Se sugiere que la reacción de oxidación con ácido peryódico

transcurre a través de un intermediario cíclico, dado que no se oxidan los grupos oxidrilos no vicinales.



Un método de rutina para la determinación de glicoles vicinales involucra la oxidación de la muestra con una cantidad conocida de peryodato, seguida por la determinación de:

- El peryodato¹⁴ consumido ya sea volumétricamente o espectrofotométricamente, tomando en cuenta que la banda de absorción del ión peryodato se localiza a 222.5 nm.

- Los productos de oxidación formados, en este caso particular los aldehidos por reacción con dinitrofenilhidranzina y posterior extracción y determinación colorimétrica^{15,16}.

Con el objeto de expandir el ámbito de las oxidaciones con ácido peryódico podemos mencionar el procedimiento de oxidación que emplea la cromatografía¹⁷ de adsorción en columna. Con este procedimiento es posible realizar el análisis de vic-glicoles,

epóxido y α -hidroxi ácidos a un nivel de 0.8 a 4 micromoles por mililitro.

El método analítico de oxidación en columna involucra básicamente la propia oxidación, la inmediata derivatización y la subsecuente determinación de los productos. El método consiste en impregnar una solución saturada de ácido peryódico, en sulfato de cálcio anhidro, usando como adsorbente. Enseguida se procede a la preparación de la columna cromatográfica, tomando en cuenta uno de los aspectos más importantes de la cromatografía en columna el llenado de la misma. Para obtener resultados satisfactorios el adsorbente se debe distribuir uniformemente en la columna, debiendo quedar perfectamente excluidos los canales y la posible presencia de aire.

Enseguida se procede a desarrollar el cromatograma haciendo pasar la muestra problema a través de la columna, para el caso específico del 1,2-propanodiol en cloruro de metileno. Las fracciones eluidas son colectadas haciéndolas pasar posteriormente a través de otra columna empacada con celita, previamente impregnada con solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina en ácido fosfórico para la formación y separación del derivado correspondiente.

Las fracciones resultantes se evaporan hasta sequedad y el residuo se disuelve en cloroformo para su identificación por espectroscopía ultravioleta, a la longitud de onda de máxima absorción establecida con anterioridad y la posterior comparación del derivado formado

con una muestra auténtica o datos reportados en la literatura. No obstante esta técnica no podría emplearse de una manera cuantitativa ya que se presentan variaciones en parámetros tales como: velocidad de flujo, temperatura, concentración del ácido peryódico y sobre todo que para el caso del 1,2-propanodiol, objeto de estudio del presente trabajo, la oxidación no es completa.

Determinación de 1,2-dioles vía formación de un peryodato metálico.-

Los métodos mencionados anteriormente involucran la determinación del peryodato consumido o de los productos formados. Recientemente ha sido aplicado un método indirecto de absorción atómica¹⁸, en la determinación de 1,2-dioles, el cual consiste en oxidar la muestra problema (diol) de la manera usual con peryodato de potasio: el peryodato remanente es precipitado cuidadosamente con un exceso de nitrato de plomo, el peryodato de plomo formado se separa del medio de reacción por filtración con membrana. El precipitado resultante se disuelve y se digiere en ácido nítrico y posteriormente se analiza para su contenido de plomo por espectrometría de absorción atómica. Se prepara un blanco de reacción de igual manera que la solución problema excepto la adición del diol, la diferencia de absorción entre el blanco y la muestra es proporcional a la concentración del diol.

En esta misma reacción se experimentó con otros peryodatos metálicos como por ejemplo los de cobre, fierro, mercurio y plata pero no fue posible utilizarlos debido a que en las condiciones empleadas se presentó el fenómeno de coprecipitación del yodato y del peryodato, además del problema de parcialidad en la solubilidad de los precipitados en cuestión, y la presencia de sustancias oxidables como impurezas, etc.

La aplicación de la espectrometría de absorción atómica indirecta, al igual que otros procedimientos, tienen sus propias limitaciones en la aplicación a determinados compuestos. Aquí, la velocidad de análisis y especificidad son excelentes pero sin embargo la precisión es pobre.

Oxidación con Dicromato de Potasio.

Este método presenta ciertas ventajas tales como el reactivo es asequible con la pureza de un estándar primario, además que sus soluciones son lo suficientemente estables. Este compuesto es muy utilizado para determinar cantidades pequeñas del orden 0.001 a 0.25 mg/ml del poliol en estudio, aunque cabe señalar que tiene la desventaja de presentar un potencial de óxido reducción relativamente bajo y que los indicadores empleados no son muy satisfactorios en ocasiones se emplea en lugar de dicromato de potasio, peryodato de potasio como oxidante, pero este "funciona

con polioles no vicinales ni con cantidades muy pequeñas.

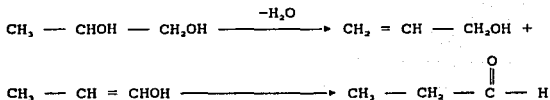
No obstante se reitera que el dicromato de potasio ha sido exitosamente usado en una gran variedad de polioles y en general es aplicado a varios compuestos orgánicos.

Fundamentalmente los métodos que emplean dicromato de potasio consisten en oxidar cuantitativamente a la muestra problema en ácido sulfúrico concentrado seguido de una medición ya sea volumétrica por titulación con yodo o una medición espectrofotométrica a una longitud de onda de máxima absorción que previamente ha sido establecida usando como blanco una solución de dicromato de potasio preparada en las mismas condiciones que el problema.

Determinación Colorimétrica de 1,2-propanodiol y compuestos relacionados.-

La mayoría de los métodos¹⁹ presentados hasta ahora involucran ^{una} reacción de oxidación. En esta ocasión se presenta un procedimiento colorimétrico^{19,20} para la determinación del propilenglicol como tal, de los polímeros del mismo y en mezcla con otros glicoles. Este método es de una enorme sensibilidad superior a la de otras técnicas publicadas, a tal punto que ha sido adaptada para la determinación de una parte de propilenglicol en 1000 partes de etilenglicol.

El propilenglicol, al ser tratado con ácido sulfúrico en caliente, (a 70°C por 10 minutos fueron encontrados como óptimos) se deshidrata dando una mezcla de alcohol alílico (2-propen-1-ol) y la forma enólica del propionaldehído.



Esta mezcla forma un complejo de color violeta con ninhidrina en presencia de ácido sulfúrico concentrado. Este complejo puede ser medido cuantitativamente a una longitud de onda de 595 nm, contra un blanco de reacción tratado similarmente.

Se hace necesario preparar una curva de calibración con soluciones de propilenglicol a las concentraciones convenientes. Para efectos de cálculo se interpolan las lecturas de por ciento de absorbancia en la gráfica.

Identificación de Alcoholes Polihídricos por Cromatografía de Gases con Temperatura Programada.

Esta investigación²¹ fue realizada con el objeto de proporcionar un método cualitativo general para la detección de un amplio intervalo de polioles, entre los que se incluye al propilenglicol. El método

hace uso de los tiempos de retención de los acetatos correspondientes.

El método consiste esencialmente en la conversión de los polioles en estudio en una forma conveniente para su análisis cromatográfico. En este caso se lleva a cabo una acetilación mediante el tratamiento directo con anhídrido acético, una vez concluida la reacción los productos obtenidos se extraen con cloroformo, se evapora parte del volumen y es en este momento cuando la muestra queda lista para su análisis por cromatografía de gases²¹ con temperatura programada empleando como fase líquida carbowax 20 M.

Dentro de la cromatografía de gases la temperatura programada se refiere a un aumento lineal de la temperatura de la columna con respecto al tiempo y no es más que un medio de obtener el intervalo de temperatura ideal para la separación de una muestra en sus componentes, está basada en la consideración de los puntos de ebullición del problema, todo esto con el propósito de lograr picos bien resueltos, de forma bien definida, en el menor tiempo posible.

POLIETILENGLICOL 400

METODOS OFICIALES Y NO OFICIALES

Caracterización de: P O L I E T I L E N G L I C O L 4 0 0

Métodos oficiales.²⁷

Descripción. Líquido viscoso claro, prácticamente incoloro o incoloro, con ligero olor característico y poco higroscópico.

Solubilidad. Soluble en agua, acetona, alcohol, en otros glicoles y en hidrocarburos aromáticos. Insoluble en éter y en hidrocarburos alifáticos.

Gravedad Específica. Entre 1.11 y 1.14 a 25°C.

Temperatura de Congelación. Determinada promediando cuatro lecturas consecutivas, que no varíen en más de 0.4.

Entre 4 y 8°C.

pH. Entre 4.5 y 7.5 determinado potenciométricamente, en una solución preparada por disolución de 5g de polietilenglicol en 100 ml de agua libre de dióxido de carbono y adición de 0.3 ml de una solución saturada de cloruro de potasio.

Acidez o alcalinidad. En 50 ml de agua se disuelve aproximadamente 5g de polietilenglicol 400. Se agrega solución indicadora de rojo de fenol. Si la solución adquiere coloración amarilla, se valora con solución 0.01N de hidróxido de sodio y si adquiere una coloración roja, se valora con solución 0.01N de ácido clorhídrico: en ambos casos se necesita máximo, 2 ml ya sea de la solución ácida

o de la solución alcalina.

Residuo de la Ignición. En un crisol de porcelana a peso constante, se depositan 25g de polietilenglicol 400. Se quema paulatinamente hasta carbonización completa, se enfría, el residuo se humedece con 2 ml de ácido sulfúrico, se calienta suavemente hasta que no haya desprendimiento de vapores blancos y se incinera a 800°C hasta que se consuma el carbón. En un desecador se enfría y se pesa. Se calcula el porcentaje del residuo, este no debe exceder del 0.1%.

Viscosidad.- Entre 6.8 y 8.0 centistokes a 98.9°C.

Metales Pesados. Se mezclan 10 g de polietilenglicol 400 con 5 ml de ácido clorhídrico diluido 1:100 y se diluye con agua hasta 25 ml. Máximo 0.0005%.

Peso Molecular Promedio.

Solución de piridina- anhídrido ftálico. En un matraz de bola con fondo plano de 1 litro de capacidad, con tapón esmerilado, se depositan 300 ml de piridina recientemente destilada, que contenga menos de 0.1% de agua y se agregan 42 g de anhídrido ftálico, se agita vigorosamente, hasta que se disuelva completamente y se deja en reposo durante 12 hrs.

Procedimiento.- En un matraz que resista presión, provisto de un tapón, se depositan aproximadamente 2.1 g de polietilenglicol 400 y 25 ml de la solución de piridina - anhídrido ftálico. El matraz se tapa y se sumerge en un baño de agua durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre 96 y 100°C a una profundidad tal que coincidan los niveles de la solución en el matraz y el agua del baño. El matraz se retira del baño se deja enfriar a temperatura ambiente. Se adicionan 10 ml de agua, se deja reposar alrededor de 2 minutos, se adicionan 0.5 ml de una solución 1:100 de fenolftaleína en piridina. Se valora con solución 0.5N de hidróxido de sodio, hasta que persista una coloración rosa por lo menos 15 segundos. El volumen en ml de hidróxido de sodio 0.5N requerido se asigna como S. Se prepara un blanco de reacción con 25 ml de anhídrido ftálico adicionado de piridina y titular del mismo modo, el volumen requerido de hidróxido de sodio 0.5N para el blanco es B. Calcular el peso molecular promedio por la fórmula:

$$\text{Peso Molecular Promedio} = \frac{2000 W}{(B - S) (N)}$$

En donde W es el peso en gramos de polietilenglicol, (B-S) es la diferencia entre los volúmenes de hidróxido de sodio 0.5N, consumido por el blanco y por la muestra y N es la normalidad exacta de la solución de hidróxido de sodio.

Límites de etilen y dietilenglicoles en Polietilenglicol.

Es conveniente determinar estos glicoles, que pudieran estar presentes como impurezas.

Preparación estándar. Se prepara una solución acuosa que contenga 500 microgramos de etilenglicol y 500 microgramos de dietilenglicol en cada mililitro.

Preparación prueba. Se pesan cuidadosamente alrededor de 4g de polietilenglicol en un matraz volumétrico de 10 ml, se disuelve en agua, se lleva al aforo y se mezcla.

Sistema Cromatográfico. Bajo condiciones típicas de operación, con una columna empacada con 12 % de sorbitol sobre tierra silíceá. La columna se mantiene a 165°C, el puerto de inyección a 260°C, se usa como acarreador nitrógeno u otro gas inerte.

Procedimiento.- Inyectar 2 microlitros de la preparación estándar en el cromatografo de gases, equipado con un detector de ionización de flama, ajustar las condiciones de operación para obtener picos de altura mas o menos aceptables. Medir la altura del primer pico (etilenglicol) y el segundo (dietilenglicol) estos valores son P1 y P2 respectivamente.

Inyectar 2 microlitros de la solución prueba en el cromatografo y correr el cromatograma en las mismas condiciones empleadas para la solución estándar.

Medir las alturas del primer y segundo pico y los valores son P1 y P2 respectivamente. Calcular el porcentaje de etilenglicol por la fórmula:

$$\% \text{ de etilenglicol} = \frac{(C_1 P_1)}{(P_1 W)}$$

En donde C es la concentración en microgramos por mililitro de etilenglicol en la preparación estándar y W es el peso en mg de polietilenglicol tomados. Calcular el porcentaje de dietilenglicol por la fórmula:

$$\% \text{ de dietilenglicol} = \frac{(C_2 P_2)}{(P_2 W)}$$

En donde C2 es la concentración en microgramos por mililitro de dietilenglicol en la preparación estándar.

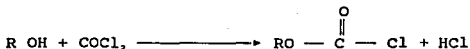
Combinados el etilenglicol y dietilenglicol no debe ser mayor de 0.25 %.

Métodos No Oficiales.

Dentro de la literatura se encuentran disponibles varios métodos analíticos para la determinación de grupos hidroxilo en compuestos orgánicos. Muchos involucran la síntesis de un nuevo compuesto por reacción del grupo hidroxilo con algún reactivo y posterior identificación y cuantificación del producto. Algunos otros trabajos intercambian el hidrógeno en el grupo hidroxilo, por ejemplo, por deuterio, otros involucran una reacción con un exceso de reactivo y la cantidad de reactivo no reaccionado es medido. Si el método es aplicable para la determinación de grupos oxidrilos terminales en polímeros se recurre al empleo de fosgeno.²³

El método consiste en lo siguiente: se pesa la cantidad adecuada de muestra que contenga el equivalente de entre 0.3 y 0.8 milimoles de hidroxilo, se deposita dentro de un matraz con dos bocas, se adicionan con agitación 50 ml de un solvente aprótico (como benceno, dicloroetano, tricloroetano y 1,2-dimetoxietano, etc.) se conecta una de las dos bocas del matraz al tanque del fosgeno y por el otro extremo conectar un condensador con hielo seco para evitar que el fosgeno que no reaccione o no se disuelva se sublime. Se desconecta el fosgeno y se tapa el matraz, conservando el hielo seco en el condensador por aproximadamente una hora. La reacción normalmente permanece por lo menos toda la noche con agitación magnética. Se remueve el condensador y la tapa, se hace pasar una corriente de nitrógeno a través del matraz hasta que todo el

solvente y reactivo se hayan evaporado. En el matraz queda el cloroformato formado, este se coloca en un desecador de vacío sobre hidruro de calcio o cualquier agente desecante y se conecta a una bomba de vacío para remover las últimas trazas de fosgeno y ácido clorhídrico.



Si la muestra es soluble en agua (o en alcohol) se adicionan 25 ml de aproximadamente 0.1N de hidróxido de sodio en agua o en alcohol, inmediatamente después se remuevedel desecador, si la muestra es hidrofóbica adicionar 20 ml de tetrahidrofurano y 3 ml de hidróxido de tetra n- butilamonio en metanol y 2 ml de agua hasta que la muestra esté completamente disuelta, acidificar por adición de unas gotas de ácido acético glacial, y titular potenciométricamente con solución estándar de nitrato de plata.

Determinar el contenido de cloruros del hidrolizado el cual es equivalente al contenido de hidroxilo original, hacer las correcciones necesarias corriendo un blanco de reacción.

Como todo procedimiento analítico, este es igual que otros, presenta ventajas y desventajas. Primeramente aquí no tenemos el problema de obtener un producto contaminado por exceso de reactivo ya que el reactivo y los productos de reacción ambos son volátiles,

otra ventaja es el hecho de que la muestra no está sujeta a mucha manipulación desde que la síntesis, hidrólisis y titulación todos son hechos en el mismo matraz eliminando la posibilidad de pérdidas durante la transferencia, además la presencia de agua no interfiere en el caso de estar presente ésta reacciona con el fosgeno para formar dióxido de carbono y cloruro de hidrógeno, los cuales son removidos con la corriente de nitrógeno que se hace pasar.

Finalmente, en la aplicación de este método se asocia la desventaja de que el fosgeno es extremadamente tóxico, caro y que la reacción del fosgeno debe ser preparada en un solvente aprótico esto podría ocasionar problemas de solubilidad para ciertos polímeros.

Determinación de grupos hidroxilo en Polietilenglicoles.

Un método general consiste en una acilación con un anhídrido de ácido, seguida por una hidrólisis selectiva del exceso de reactivo y la determinación del ácido formado mediante una titulación.

El contenido de hidroxilo se calcula entonces con respecto a la titulación de un blanco; el anhídrido acético es de hecho el reactivo más frecuentemente usado aunque el anhídrido ftálico, 3-nitroftálico y el anhídrido benzalazobenzoico han sido también propuestos. Otros procedimientos comprenden la sustitución del grupo funcional (OH terminales) por un cromoforo y la subsecuente determinación espectrofotométrica de la concentración del

cromoforo. Este es un método eficiente para el análisis cuantitativo de pequeñas concentraciones de grupos hidroxilo; obviamente el éxito depende de la disponibilidad del reactivo seleccionado capaz de sustituir el grupo funcional de interés bajo condiciones poco rigurosas.

Silanización de hidroxilos primarios.

La silanización de grupos hidroxilo por trimetil amino silanos es una técnica común en cromatografía de gases para transformar alcoholes en trimetilsiloxi derivados más volátiles. Aquí se presenta la determinación cuantitativa de hidroxilos terminales en polietilenglicoles.²³

Procedimiento: se pesa cuidadosamente la cantidad necesaria de muestra problema, se disuelve en 1,2-dimetoxietano (la disolución se omite si el punto de fusión del polímero es menor de 60°C), el matraz de reacción se purga con argón o nitrógeno, se adiciona el agente silanizante seleccionado, se deja reaccionar por el tiempo requerido dependiendo del reactivo empleado: (1-naftildimetil amino silano, trimetil sililamino, metil dimetil amino silano, etc.) La muestra se diluye a 10 ml con 1,2-dimetoxietano. Después se enfría el polímero sililado se precipita por adición de 50 ml de éter de petróleo (en este punto la temperatura de precipitación es crítica). Después de la precipitación la mezcla se agita a 0°C

durante 15 minutos, entonces se hace pasar a través de un filtro de vidrio poroso, el precipitado se lava con 20 ml de éter de petróleo (con porciones de 5 ml cada vez.) El precipitado obtenido se redissuelve en 1,2-dimetoxietano caliente, se precipita nuevamente tal como se indicó anteriormente. Si el contenido de hidroxilo esperado es menor de 0.1 mol/kg de polímero la precipitación se deberá repetir cuantas veces sea necesaria. Después de la última precipitación el polímero se lava sobre el filtro y se seca por 5 horas a temperatura ambiente con vacío. Una porción de la muestra seca se disuelve en etanol grado espectro a una concentración tal que se tenga una absorbancia de entre 0.2 y 0.8, empleando como blanco etanol. La lectura deberá efectuarse a una longitud de onda de máxima absorción previamente determinadas.

Esterificación de grupos hidroxilo de alcoholes primarios en condiciones suaves.

Este método²⁴ es muy versátil y aplicable a alcoholes primarios cuyo peso molecular fluctúe entre 32 y 20000, sin olvidar que los alcoholes secundarios sólo son parcialmente esterificados, mientras que los fenoles y alcoholes terciarios esencialmente no reaccionan.

Fundamentalmente el método consiste en transferir la cantidad de muestra necesaria dentro de un matraz erlenmeyer con entrada 24/40, se prepara simultáneamente un blanco de reacción, pipetear 50 ml de

dimetilformamida seca, se disuelve la muestra a temperatura ambiente y si es necesario calentar hasta completa disolución, se agregan 5 ml de trietilamina como catalizador, agitar y mezclar, pipetear también dentro de los matraces de reacción 25 ml de anhídrido 3-nitroftálico 0.2M en dimetilformamida, se agita, se tapa y se deja reaccionar alrededor de 10 minutos a temperatura ambiente. Inmediatamente después pipetear un mililitro de agua destilada dentro de los matraces, se agita vigorosamente y se deja reposar por 10 minutos más, posteriormente se adicionan unas gotas de solución indicadora de timolftaleína y titular hasta el punto final con solución estándar 0.1N de hidróxido de tetrabutil amonio hasta un vire verde. Los miliequivalentes por gramo de hidroxilo se calcula de la diferencia entre el blanco y la muestra en estudio. Aquí cabe señalar que el volumen de agua necesario para hidrolizar el anhídrido no reaccionado puede variar entre 1 y 14 ml sin afectar los resultados. Por otro lado si durante la esterificación hay presencia de agua, esta sí afecta por tal motivo este paso se debe llevar a cabo en condiciones anhidras.

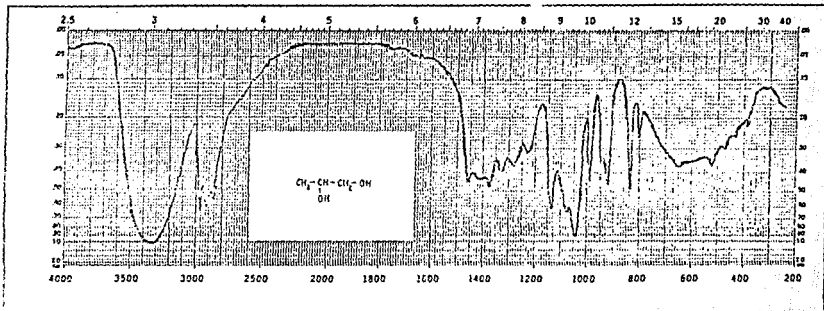
ESPECTROS

En la industria de los medicamentos es fundamental el cuidado en el control de calidad de los productos, por considerarse de vital importancia para la salud, lo cual sobre pasa en mucho las exigencias de calidad con respecto a otras industrias. Por esto la inquietud de describir aquí en forma muy breve los ensayos de identidad de dos polioles de uso común en la Industria Farmacéutica, específicamente del Polietilenglicol 400 y el Propilenglicol, siendo ambos líquidos aparentemente similares.

Se sugiere que la identificación de estos compuestos se lleve a cabo aprovechando sus características espectroscópicas, primeramente haciendo uso de sus espectros de infrarrojo (ya que a partir de un espectro de infrarrojo podemos deducir la naturaleza de los grupos funcionales de la sustancia referida) y de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno RMN'H (ya que a menudo podemos deducir la estructura de la parte hidrocarbonada de las moléculas, basándose en la absorción de ondas de radio por parte de ciertos núcleos de las moléculas orgánicas cuando están dentro de un campo magnético intenso).

Finalmente, si es posible, aunque no se emplea con regularidad, recurrir a la espectrometría de masas, considerada esta una de las grandes técnicas analíticas, cuya aplicación en el campo de la ciencia e investigación se podría afirmar que es ilimitada. El aparato que emplea es un espectrómetro de masas, en el cual se producen fragmentos cargados positivamente (iones positivos) a

partir de una muestra, estos se separan de acuerdo con sus relaciones de masa - carga (m/e) y se grafican según su abundancia. El radical - ión resultante de la abstracción de un electrón de la molécula se denomina ión molecular y corresponde al peso molecular del compuesto de interés.

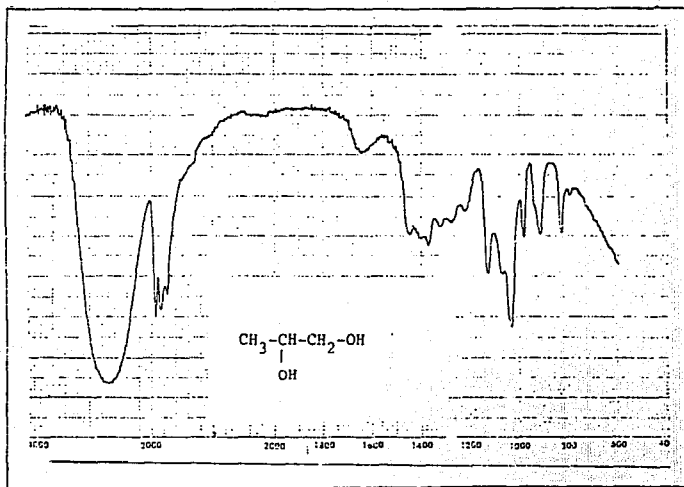


Número de onda (cm^{-1})

Espectro de Infrarrojo del PROPILENGLICOL.

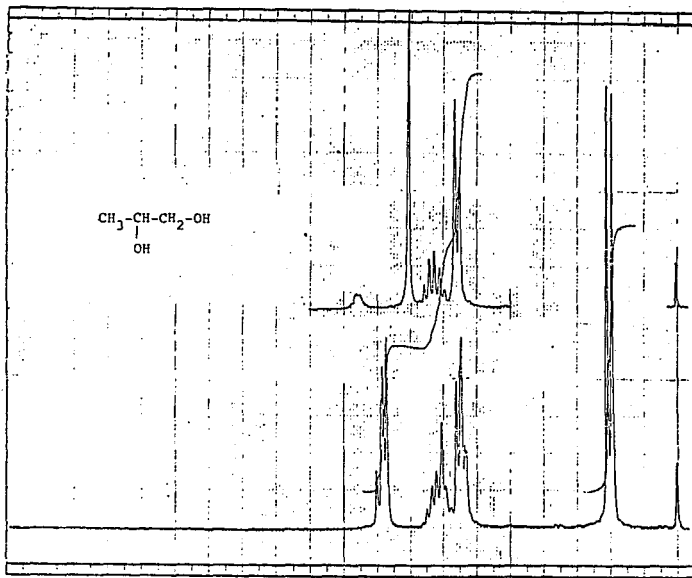
* Reproducción de un espectro real.

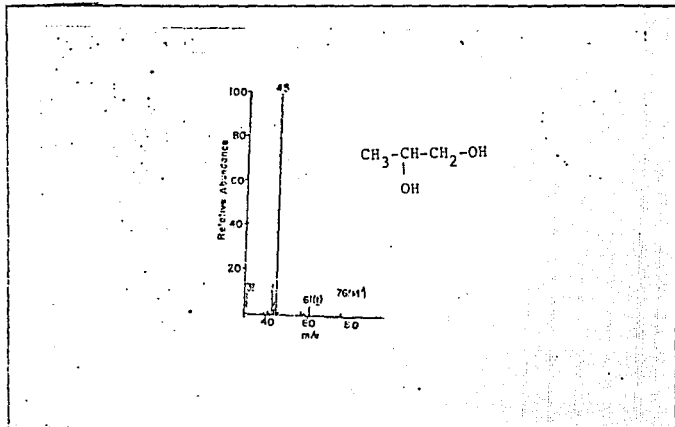
Sadtler Research Laboratories.



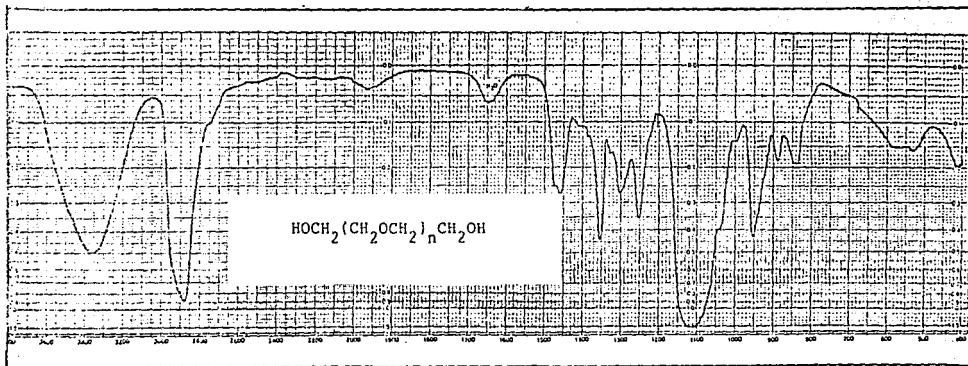
Espectro de Infrarrojo del :

PROPILENGLICOL._





Espectro de Masas del PROPILENGLICOL. 26

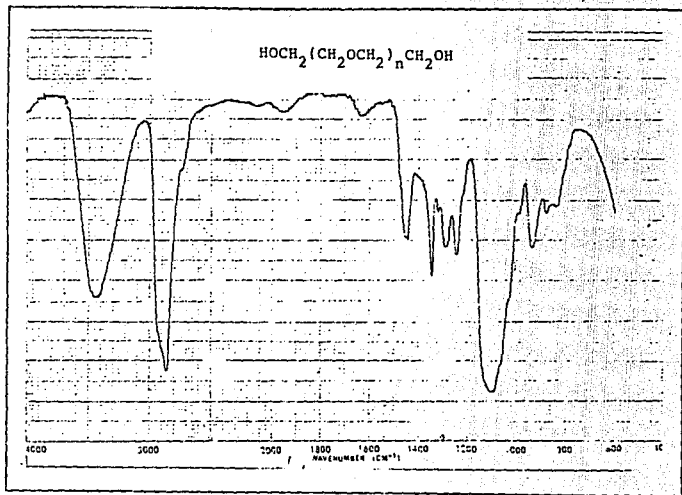


Número de onda (cm^{-1})

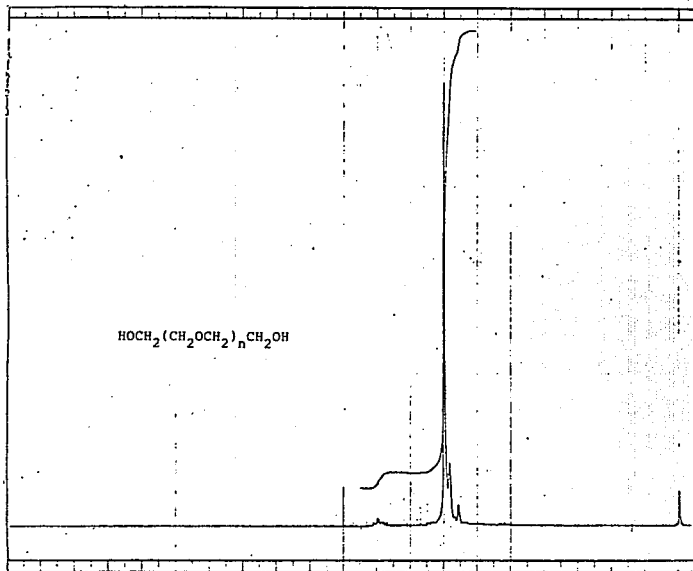
Espectro de Infrarrojo del POLIETILENGLICOL 400.

* Reproducción de un espectro real..

Sadtler Research Laboratories.



Espectro de Infrarrojo del POLIETILENGLICOL 400.



Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.

RMN ^1H . Del POLIETILENGLICOL 400.

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

- Se presenta un resumen de los métodos oficiales de caracterización y algunos métodos de determinación cuantitativa del Propilenglicol y Polietilenglicol 400, contenidos en las farmacopeas: USP y Británica.
- Se incluyen otros métodos de caracterización que aunque no son mencionados en las farmacopeas pueden contribuir a una mejor caracterización de los compuestos citados.
- Se presentan los espectros de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y Espectrometría de Masas de los compuestos objeto de estudio de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- León Lachman Ph. D., Herbert A. Lieberman Ph. D.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Philadelphia 1976.
Second Edition.

- 2.- Clarke's.
Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical,
Body Fluids, and Post-Mortem
London, The Pharmaceutical Press.
Second Edition 1986.

- 3.- Martindale.
The Extra Pharmacopeia.
Edited, The Pharmaceutical Press.
Twenty - ninth Edition 1989.

- 4.- Andrew L. Ternary J. R.
Contemporary Organic Chemistry.
W. B. Saunders. Co.
Saunders Golden Sunhurst Series.
United States of America 1979.

- 5.- A. J. Spiegel and M. M. Noseworthy.
Journal of Pharmaceutical Sciences.
52 (1963) 917.
- 6.- Henry F. Smith, Jr. Charles P. Carpenter, Carrol S. Well.
Journal of The American Pharmaceutical Association.
44 (1952) 27.
- 7.- Casarett and Doull's.
Toxicology.
The Basic Science of Poisons.
Third Edition.
Editors Curtis D. Klaassen Ph. D., Mary O. Amdur Ph. D.
New York. 1989.
- 8.- Browing Ethel.
Toxicology and Metabolism of Industrial Solvents.
Elsevier Publishing Co.
Amsterdam 1965.
- 9.- Jerry March.
Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and
Structure.
United States of America.
Jhon Wiley and Sons Inc.
Third Edition. 1985.

- 10.- P. S. Prickett, and Cols.
Journal of Pharmaceutical Sciences.
50 (1961) 316.
- 11.- Roger Sargent and W. M. Rieman III.
Analytical Chimica Acta.
14 (1956) 381.
- 12.- Mario J. Cardone and Jhon Compton.
Analytical Chemistry.
24 (1952) 1903.
- 13.- Irwin M. Bamuel.
Analytical Chemistry.
26 (1954) 930.
- 14.- Jonathan S, Dixon and David Lipkin.
Analytical Chemistry.
26 (1954) 1092.
- 15.- Edward A. Adelberg.
Analytical Chemistry.
25 (1953) 1553.

- 16.- Kenneth C. Leihman and Elsa Ortis.
Analytical Chemistry.
40 (1968) 251.
- 17.- D. P. Schwartz, J. L. Weihrsuch and L. H. Burgwald.
Analytical Chemistry.
41 (1969) 984.
- 18.- Barrietan, Paul Melius, and Meluin V. Kilgore.
Analytical Chemistry.
52 (1980) 602.
- 19.- Lawrence R. Jones and Jhon A. Riddick.
Analytical Chemistry.
29 (1957) 1214.
- 20.- Foster Dee Snell Ph. D. and Cornelia T. Snell Ph. D., Chester
Arthur Snell Ph. D.
Colorimetric Methods of Analysis.
Including Photometric Methods.
Volumen III A.
Princeton New Jersey. 1961.
- 21.- G. G. Espastic and M. H. Swann.
Analytical Chemistry.
33 (1961) 1854.

- 22.- David G. Push, Leo J. Kunzelsaver, and Stewart H. Merrill.
Analytical Chemistry.
35 (1963) 1250.
- 23.- Denes F. Fritz, Araksi, Hans-Peter Keller, and Erwin Kovatz.
Analytical Chemistry.
51 (1979) 7.
- 24.- Joseph A. Florida, Irvin W. Dobratz, and Jhon M. Mc. Clure.
Analytical Chemistry.
36 (1964) 2053.
- 25.- J. Edward Glass.
Advances in Chemistry Series 223.
Polymers in Aqueous Media.
North Dakota State University.
1989.
- 26.- Herbert Budzikiewicsz, Carl Djerassi and Dudley H. Williams.
Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds.
Ed. Holden - Day Inc.
San Francisco California. 1965.

27.- USP XXII.

The United State Pharmacopeia.

The National Formulary NF XVI. 1990

1181, 1182, 1961 y 1962.

28.- Brithish Farmacopeia.

1980. Vol I.

375, 376.