



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FARMACOS REDUCTORES DEL COLESTEROL,
INFORMACION ANALITICA Y FARMACOLOGICA

Trabajo monográfico de actualización Mancomunado
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA
PRESENTAN

MONICA ISABEL HERNANDEZ BAUTISTA
BELLATRIX MONTIEL SANTAMARIA



MEXICO, D. F.



2002

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Capítulo	Tema	Página
1	INTRODUCCIÓN	1
2	OBJETIVOS	2
3	GENERALIDADES	3
3.1	Colesterol	3
3.1.1	Síntesis, metabolismo y excreción	4
3.2	Lipoproteínas	12
	A Quilomicrones	14
	B Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	15
	C Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	15
	D Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	15
3.3	Tipos de hiperlipidemia cuyo tratamiento incluye fármacos reductores del colesterol	16
	-Hipercolesterolemia familiar Tipo II A	16
	- Hipercolesterolemia familiar Tipo II B	17
	- Hipercolesterolemia familiar Tipo III	17
	-Hipertrigliceridemia familiar Tipo V	18
4	ACIDO NICOTÍNICO	19
4.1	Nomenclatura	19
	-Nombre Químico	19
	-Nombre Genérico	19
	-Formula Condensada	19
	-Masa Molecular	19
	-Formula Desarrollada	19
4.2	Propiedades Físicoquímicas	20
	-Descripción	20
	-Solubilidad	20
	-Punto de Fusión	20
	-Densidad	20
4.3	Obtención y Síntesis	20
4.4	Métodos de identificación	21
	Materia Prima	21
	-Punto de Fusión	21
	-Espectroscopia IR	21
	-Espectroscopia UV	22
	-Espectrometría Gases-Masas	23
	-Cromatografía	24
	*Capa delgada	24
	*Papel	24
	-Polarografía	25

Capítulo	Tema	Página
	Producto terminado	25
	Tabletas	25
	-Cromatografía	25
	*Capa delgada	25
	*Líquidos de alta resolución	26
	*Gases	26
	-Método electroforético	26
	Inyectables	27
4.5	Métodos de valoración	27
	Materia Prima	27
	-Espectroscopia UV	27
	-Valoración volumétrica	28
	Producto terminado	28
	Inyectables	28
	-Espectroscopia UV	28
	Tabletas	29
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	29
	Preparados farmacéuticos que contienen otras vitaminas	30
4.6	Información farmacológica	32
4.6.1	Formas farmacéuticas	32
4.6.2	Vía de administración y dosis	32
4.6.3	Función Terapéutica	32
4.6.4	Mecanismo de acción	33
4.6.5	Farmacocinética	33
4.7	Efectos adversos	33
	-Efectos gastrointestinales	34
	-Efectos visuales	34
	-Otros efectos	34
4.8	Contraindicaciones	34
4.9	Interacciones medicamentosas	34
5	CLOFIBRATO	35
5.1	Nomenclatura	35
	-Nombre Químico	35
	-Nombre Genérico	35
	-Formula Condensada	35
	-Masa Molecular	35
	-Formula Desarrollada	35

Capítulo	Tema	Página
5.2	Propiedades Físicoquímicas	36
	-Descripción	36
	-Solubilidad	36
	-Punto de ebullición	36
	-Densidad	36
	-Índice de refracción	36
	-Constante de disociación	36
5.3	Obtención y síntesis	36
5.4	Métodos de identificación	37
	Materia prima	37
	-Espectroscopía IR	37
	-Espectroscopía UV	38
	-Cromatografía	39
	*Capa delgada	39
	*Gases	39
	Producto terminado	40
	Cápsulas	40
	-Espectrometría de masas	40
5.5	Métodos de valoración	41
	Materia Prima	41
	-Columna de intercambio iónico	41
	Producto terminado	42
	Cápsulas	42
	Valoración volumétrica	42
	Columna de intercambio iónico	42
5.6	Información farmacológica	43
5.6.1	Formas farmacéuticas	43
5.6.2	Vía de administración y dosis	43
5.6.3	Función Terapéutica	44
5.6.4	Mecanismo de acción	44
5.6.5	Farmacocinética	44
5.7	Seguridad	44
	-Efectos adversos	45
	-Efectos gastrointestinales	45
	-Efectos dérmicos	45
	-Malignidad	45
5.8	Contraindicaciones	45
5.9	Interacciones Medicamentosas	45
6	GEMFIBROZIL	46
6.1	Nomenclatura	46
	-Nombre Químico	46
	-Nombre Genérico	46

Capítulo	Tema	Página
	-Formula Condensada	46
	-Masa Molecular	46
	-Formula Desarrollada	46
6.2	Propiedades fisicoquímicas	47
	-Descripción	47
	-Solubilidad	47
	-Constante de disociación	47
	-Punto de fusión	47
6.3	Obtención y síntesis	47
6.4	Métodos de Identificación	47
	Materia prima	47
	-Punto de fusión	47
	-Espectroscopia IR	48
	Producto terminado	48
	Cápsulas	48
	-Espectroscopia IR	48
	Tabletas	49
	-Espectroscopia IR	49
6.5	Métodos de valoración	49
	Materia prima	49
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	49
	Producto terminado	50
	Cápsulas	50
	Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	50
	Tabletas	51
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	51
6.6	Información farmacológica	51
6.6.1	Formas farmacéuticas	51
6.6.2	Vía de administración y dosis	51
6.6.3	Función Terapéutica	52
6.6.4	Mecanismo de acción	52
6.6.5	Farmacocinética	52
6.7	Seguridad	53
6.8	Contraindicaciones	53
6.9	Interacciones medicamentosas	53
7	LOVASTATINA	54
7.1	Nomenclatura	54
	-Nombre Químico	54
	-Nombre Genérico	55
	-Formula Condensada	55
	-Masa Molecular	55
	-Formula Desarrollada	55

Capítulo	Tema	Página
7.2	Propiedades fisicoquímicas	55
	-Descripción	55
	-Solubilidad	55
	-Punto de fusión	55
7.3	Obtención y síntesis	56
7.4	Métodos de identificación	56
	Materia prima	56
	-Espectroscopia IR	56
	-Espectroscopia UV	56
	-Rotación específica	56
	Producto terminado	57
	Tabletas	57
	-Cromatografía	57
	*Capa delgada	57
	*Líquidos de alta resolución (HPLC)	57
7.5	Métodos de valoración	58
	Materia prima	58
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	58
	-Cromatografía de líquidos fase reversa	59
	Producto terminado	59
	Tabletas	59
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	59
	-Determinación espectrofluorométrica	60
7.6	Información farmacológica	61
7.6.1	Formas farmacéuticas	61
7.6.2	Vía de administración y dosis	61
7.6.3	Función Terapéutica	61
7.6.4	Mecanismo de acción	61
7.6.5	Farmacocinética	62
7.7	Seguridad	62
	Efectos adversos	62
	-Efectos gastrointestinales	62
	-Efectos dérmicos	62
	-Otros efectos	62
7.8	Contraindicaciones	62
7.9	Interacciones Medicamentosas	62
8	PRAVASTATINA	63
8.1	Nomenclatura	63
	-Nombre Químico	63
	-Nombre Genérico	63
	-Formula Condensada	63
	-Masa Molecular	63
	-Formula Desarrollada	64

Capítulo	TEMA	Página
8.2	Propiedades Físicoquímicas	64
	-Descripción	64
	-Solubilidad	64
	-Punto de fusión	64
	-Rotación específica	64
	-Constante de disociación	65
8.3	Obtención y síntesis	65
8.4	Métodos de identificación	65
	Materia prima	65
	- Espectroscopia UV	65
	Producto terminado	65
	-Espectroscopia UV	66
8.5	Métodos de valoración	66
	Materia Prima y Producto terminado	66
	Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	66
8.6	Información farmacológica	67
8.6.1	Formas farmacéuticas	67
8.6.2	Vía de administración y dosis	67
8.6.3	Función Terapéutica	67
8.6.4	Mecanismo de acción	67
8.6.5	Farmacocinética	68
8.7	Seguridad	68
	-Efectos adversos	68
	-Efectos músculo esqueléticos	68
	-Efectos hepáticos	68
8.8	Contraindicaciones	68
8.9	Interacciones medicamentosas	68
9	PROBUCOL	69
9.1	Nomenclatura	69
	-Nombre Químico	69
	-Nombre Genérico	69
	-Formula Condensada	69
	-Masa Molecular	69
	-Formula Desarrollada	69
9.2	Propiedades físicoquímicas	70
	-Descripción	70
	-Solubilidad	70
	-Punto de fusión	70
9.3	Obtención y síntesis	70

Capítulo	Tema	Página
9.4	Métodos de identificación	71
	Materia prima	71
	- Espectroscopia IR	71
	Producto terminado	71
	Tabletas	71
	- Espectroscopia IR	71
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	72
9.5	Métodos de valoración	72
	Materia Prima	72
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	72
	Producto terminado	73
	Tabletas	73
	-Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)	73
9.6	Información farmacológica	74
9.6.1	Formas farmacéuticas	74
9.6.2	Vía de administración y dosis	74
9.6.3	Función Terapéutica	74
9.6.4	Mecanismo de acción	75
9.6.5	Farmacocinética	75
9.7	Seguridad	75
	-Efectos adversos	76
	-Efectos gastrointestinales	76
	-Efectos endocrinos	76
	-Otros efectos	76
9.8	Contraindicaciones	76
9.9	Interacciones Medicamentosas	76
10	SIMVASTATINA	77
10.1	Nomenclatura	77
	-Nombre Químico	77
	-Nombre Genérico	77
	-Formula Condensada	77
	-Masa Molecular	77
	-Formula Desarrollada	78
10.2	Propiedades fisicoquímicas	78
	-Descripción	78
	-Solubilidad	78
	-Rotación específica	79
	-Punto de fusión	79
10.3	Obtención y síntesis	79

CAPÍTULO 1.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace algunos años, no se daba la importancia necesaria al papel que juega el colesterol dentro de las Cardiopatías de Vías Coronarias (CVC), las cuales, son una de las principales causas de muerte en varios países, incluyendo México.

La CVC es una enfermedad progresiva que afecta las arterias coronarias. Dentro de las CVC se encuentra la denominada arterosclerosis que se utiliza para definir diversas enfermedades en las cuales, la pared de la arteria, se engrosa disminuyendo su elasticidad; la más común de estas enfermedades es la aterosclerosis (athero=tumor que contiene material con apariencia de papilla; sclerosis= endurecimiento de las arterias).

Durante la década de los 50's, se llevo a cabo el descubrimiento de los primeros fármacos, los cuales reducen los niveles de colesterol, a estos fármacos se les denominaron agentes antihipercolesterolémicos o agentes hipocolesterolémicos. Desde entonces, se desarrollaron diversos tipos de análisis para la identificación y valoración de estos fármacos; dichos métodos se han modernizado para obtener mejores resultados en un menor tiempo, y también se han desarrollado nuevos principios activos con la misma acción farmacológica.

Se pretende que este trabajo sea una guía opcional para el químico analista, así como para los profesionales relacionados con las ciencias biológicas y de la salud, ya que se presenta una recopilación exhaustiva de 7 fármacos reductores del colesterol: Ácido nicotínico, Clofibrato, Gemfibrozil, Lovastatina, Pravastatina sódica, probucol y simvastatina. Se proporciona información acerca de sus propiedades fisicoquímicas, métodos de identificación y valoración, tanto en forma individual como en poli fármacos además de sus propiedades farmacológicas.

CAPÍTULO 2.

OBJETIVOS

- ◆ Presentar una recopilación exhaustiva y actualizada de métodos analíticos de identificación y de cuantificación de 7 fármacos reductores del colesterol.
- ◆ Presentar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos reductores de colesterol en estudio.
- ◆ Presentar información farmacológica de los 7 fármacos, para conocer los diferentes mecanismos de acción, formas farmacéuticas, vía de administración, dosis y efectos adversos.

CAPÍTULO 3.

GENERALIDADES

3.1. Colesterol⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

El colesterol es un constituyente esencial de las membranas celulares en todos los tejidos. La cantidad de colesterol contenida en las membranas celulares es principalmente regulada por la proporción en la cual, el colesterol es transferido entre los tejidos periféricos y la sangre. El transporte del colesterol en el plasma es fundamental para mantener en condiciones óptimas la estructura y función de las membranas celulares.

El colesterol es un compuesto alicíclico cuya estructura incluye.

1. Un núcleo de perhidrociclopentanofenantreno. (figura 1)
2. Un grupo hidroxilo en el C-3.
3. Un centro insaturado entre el carbono 5 y el carbono 6.
4. Una cadena hidrocarbonada de 8 miembros unidos al anillo D en la posición 17.
5. Un grupo metilo unido en la posición 19.

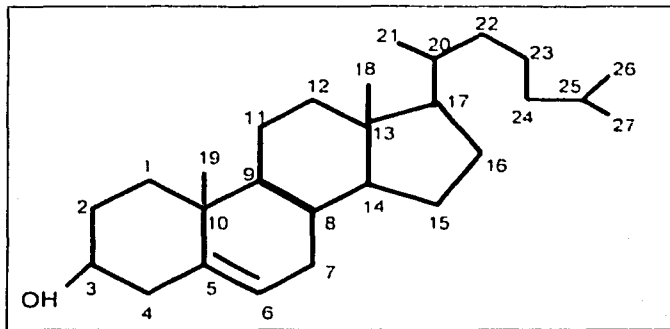


Figura 1. Estructura del colesterol

El colesterol es un lípido anfipático, con un grupo de cabeza polar (el grupo hidroxilo en C-3) y un cuerpo hidrocarbonado apolar (el núcleo esteroide y la cadena lateral hidrocarbonada en C-17) y como tal es un componente estructural esencial de membranas de la capa exterior de las lipoproteínas plasmáticas. Estas lipoproteínas transportan en la circulación colesterol libre, como cargamento. Las lipoproteínas en plasma, son los vehículos por los cuales el colesterol es transportado en la sangre. Existen 3 rutas de transporte del colesterol:

- 1) Exógeno (Dieta): el colesterol es llevado hasta el hígado por los quilomicrones, los cuales son los más grandes y menos densos de las Lipoproteínas (Lp).
- 2) Endógeno (Hepática): el colesterol es transportado a las células de tejidos periféricos por la LDL (lipoproteínas de baja densidad) y la VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) la cual es precursora de la LDL.
- 3) Transporte Reverso: el colesterol libre extrahepático es captado por las HDL (lipoproteínas de alta densidad) hacia el hígado, en función de los gradientes de concentración del colesterol libre.

Aproximadamente la mitad de colesterol del organismo se origina de su síntesis (cerca de 500 mg/día) y el resto proviene de la alimentación promedio.

3.1.1. Síntesis, Metabolismo y Excreción^{[50][59][60][62]}

SÍNTESIS

El colesterol, al igual que los ácidos grasos de cadena larga, se forma a partir del Acetil Co-A. El proceso tiene lugar en cinco fases.

La síntesis del colesterol es entonces una cadena de reacciones químicas, en las que cada una de éstas es catalizada por enzimas específicas, a continuación se describe cada una de estas reacciones con detalle:

FASE 1:

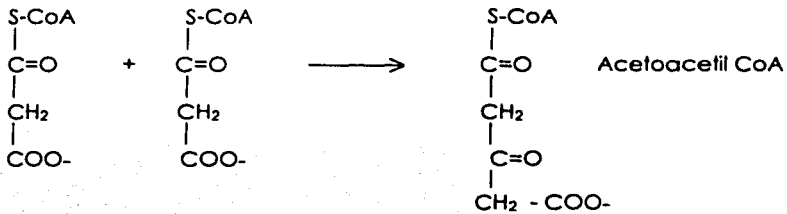
Se condensan 3 unidades de acetato para formar un intermedio de 6 carbonos, el mevalonato.

El Acetil CoA puede obtenerse por varias fuentes:

- 1) La β oxidación de ácidos grasos.
- 2) La oxidación de aminoácidos cetogénicos como la leucina e isoleucina.
- 3) La reacción de piruvato deshidrogenasa.

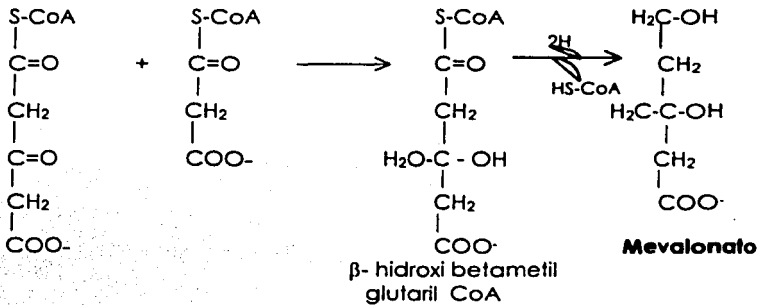
La cetogénesis se lleva a cabo en la mitocondria, mientras la biosíntesis del colesterol ocurre en el citosol y el retículo endoplásmico.

FORMACIÓN DE ACETOACETIL CO-A



En esta fase se lleva a cabo la formación de mevalonato, en donde se condensan 2 moléculas de Acetil- CoA obteniéndose acetoacetil-CoA, la cual se condensa con una tercera molécula de Acetil-CoA para formar la β -hidroxi- β - metilglutaril- CoA (**HMG-CoA**). Estas reacciones son catalizadas por la tiolasa y la HMG-CoA sintasa.

FORMACIÓN DE MEVALONATO

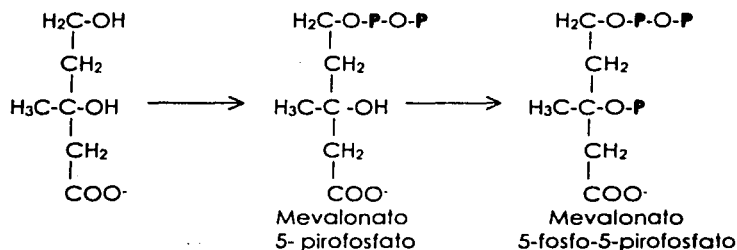


Después la HMG-CoA se reduce a mevalonato, para lo cual, dos moléculas de NADPH ceden 2 electrones cada una, resultando en la hidrólisis del enlace tioéster de la HMG- CoA y se genera un residuo alcohólico primario en mevalonato.

FASE 2:

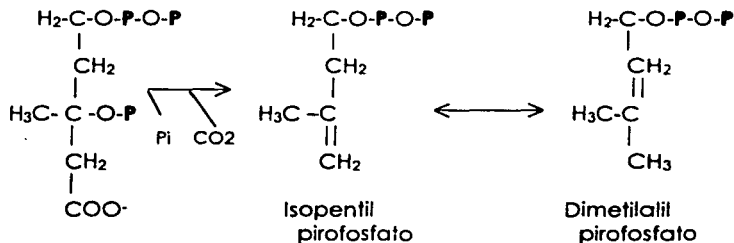
Se refiere a la conversión del mevalonato en unidades de isopreno activadas. En esta fase el mevalonato forma unidades isoprenoides activas. Se transfieren 3 grupos fosfatos de 3 moléculas de ATP, para fosforilar al mevalonato.

FOSFORILACIÓN DEL MEVALONATO

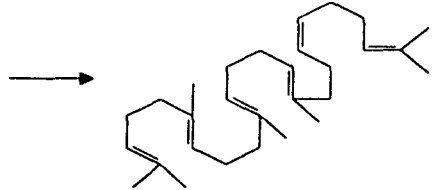
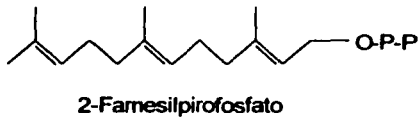


El fosfato unido al grupo hidroxilo en C-3 del mevalonato en el intermedio 3-fosfo - 5 - pirofosfato - mevalonato es un grupo saliente; y en el paso siguiente se elimina este fosfato y el grupo carboxilo (descarboxilación) vecino produciendo un doble enlace en el producto de 5 carbonos, el Δ^3 -isopentenil pirofosfato. Este es el primero de los dos isoprenos activados. La isomerización del el Δ^3 -isopentenil pirofosfato produce el segundo isopreno activado, el dimetilalil pirofosfato.

FORMACIÓN DE ISOPENTENIL Y DIMETILALIL PIROFOSFATO



FORMACIÓN DEL ESCUALENO



FASE 4:

En esta fase, se realiza la ciclización del escualeno formando los 4 anillos de núcleo esteroide (lanosterol).

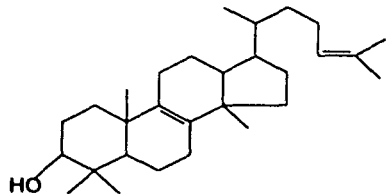
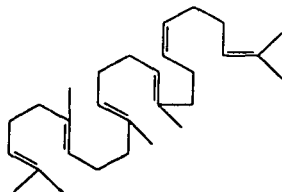
Todos los esteroides tienen 4 anillos fusionados (el núcleo esteroide) y todos son alcoholes con un grupo hidroxilo en C-3. (de ahí el nombre de esteroide).

Esta reacción se lleva a cabo en el retículo endoplásmico e implica cambios en el núcleo esteroide y la cadena lateral.

El cierre de los anillos convierte al escualeno lineal en el núcleo esteroide condensado.

El primer paso de esta secuencia es catalizado por una oxidasa de función mixta (una mono-oxigenasa) para la cual el co-sustrato es el NADPH. El producto es un epóxido que en el siguiente paso se cicla dando lugar al núcleo esteroide, formándose el compuesto llamado lanosterol.

TRANSFORMACIÓN DEL ESCUALENO EN LANOSTEROL

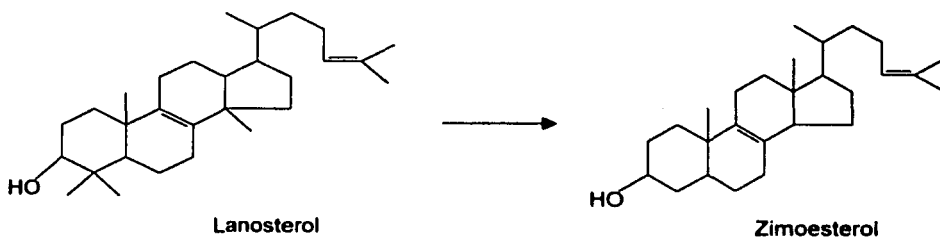


FASE 5:

Una serie de cambios adicionales en el lanosterol (oxidación, eliminación ó migración de grupos metilo), dando origen al producto final, el colesterol.

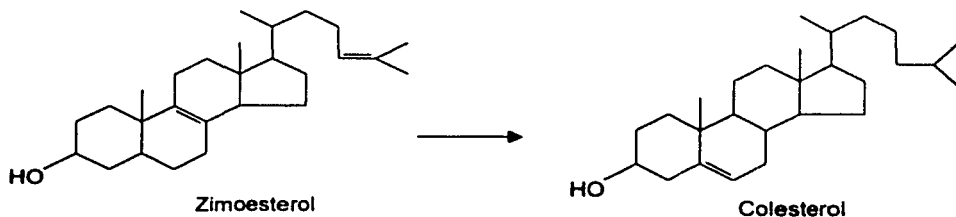
El lanosterol se convierte finalmente en colesterol en las membranas del retículo endoplásmico e implica cambio en el núcleo esteroideo y en la cadena lateral en una serie de 20 reacciones en las que se incluyen la migración de algunos grupos metilos y la eliminación de otros. El grupo metilo de C-14 es oxidado a CO₂ para formar el 14-desmetil lanosterol. De igual modo, otros dos grupos metilos del C-4 son removidos para producir zimosterol.

TRANSFORMACIÓN DE LANOSTEROL EN ZIMOESTEROL



A partir de este último, se forma el D^{7,24}-colestadienol por la doble ligadura situada entre C-8 y C-9 que mueve a la posición entre C-8 y C-7. En este punto se forma el desmosterol por un desplazamiento ulterior de la doble ligadura en el anillo B, para quedar entre C-5 y C-6 como en el colesterol. Finalmente, por reducción de la doble ligadura de la cadena lateral se obtiene el colesterol, aunque ésta puede ocurrir en cualquier etapa de la conversión global.

TRANSFORMACIÓN DE ZIMOESTEROL EN COLESTEROL



METABOLISMO

Cada uno de los mecanismos bioquímicos a que son sometidos los lípidos en el interior en el interior del enterocito ocurre en estructuras celulares específicas y la concatenación de estos procesos posibilita y determina el trasiego de los lípidos captados desde la luz del intestino, hasta su secreción al medio interno (ya sea directamente al sistema porta, o a los vasos linfáticos mesentéricos para su posterior salida a la circulación sanguínea).

El colesterol y sus ésteres, al igual que sus triacilglicérols y fosfolípidos, son prácticamente insolubles en agua. No obstante, estos lípidos se han de transportar desde el tejido de origen (hígado, en donde son sintetizados, intestino en donde son absorbidos), hasta los tejidos en donde han de ser almacenados o consumidos.

EXCRECIÓN

Aproximadamente 1 g de colesterol es eliminado del cuerpo por día. Cerca de la mitad es excretado en las heces después de su conversión a ácidos biliares. El resto se excreta como esteroides neutros. Gran parte del colesterol secretado en la bilis es reabsorbido y se cree que por lo menos algo del colesterol que sirve como precursor para los esteroides fecales deriva de la mucosa intestinal. El coprocolesterol es el esteroide principal de las heces; se forma del colesterol en la parte inferior del intestino por acción de la flora bacteriana que ahí reside. Una gran proporción de la excreción de sales biliares es absorbida a la circulación entero hepática. Las sales biliares no reabsorbidas o sus derivados, son excretados en las heces. Las sales biliares experimentan cambios por acción de las bacterias intestinales para formar ácidos biliares secundarios.

Una pequeña proporción de colesterol es excretada también en forma libre al intestino por la bilis, su concentración biliar es baja (del orden de 0.06 por ciento en la bilis completa), pero dada su insolubilidad en medio acuoso, necesita asociarse a los fosfolípidos más abundantes de la bilis, las lecitinas y las sales biliares, para constituir micelas, las cuales ya son hidrosolubles y permiten por tanto, el transporte del colesterol al intestino a través de la bilis. La formación de dichas micelas y en consecuencia la solubilidad del colesterol en la bilis depende de las proporciones relativas del colesterol, sales biliares y lecitina en aquella, e incluso su contenido de agua. Una descompensación de estas proporciones da lugar a la súper saturación del colesterol en la bilis, lo que produce su precipitación en forma de cristales. Si estos no llegan a salir con la bilis al intestino, aumentan progresivamente de trabajo y se convierten en cálculos biliares.

3.2. Lipoproteínas (Lp) (8)(9)(14)(29)(30)(19)(60)(41)(62)(65)

La mayoría de los lípidos son transportado como complejos con proteínas, de ahí se origina el nombre de lipoproteínas (Lp). Estas son en realidad complejos macromoleculares especiales que encapsulan el colesterol y otros lípidos recubriéndolos con grupos moleculares cargados para facilitar su transporte.

Las lipoproteínas pueden contener además apolipoproteína (Apo) B-100, la cual se ha identificado como el vehículo en el cual se transporta el colesterol hacia la pared arterial por lo que se denomina lipoproteína aterogénica.

Las lipoproteínas en general, son partículas esféricas con los lípidos menos polares, como triglicéridos y ésteres de colesterol, contenidos en el centro hidrófobo; los lípidos más polares, como los fosfolípidos y el colesterol libre, no esterificados forman una monocapa superficial junto con apolipoproteínas anfipáticas. Cada lipoproteína contiene una o más apolipoproteínas que proporcionan estabilidad estructural, sirven como ligandos para receptores celulares que determinan el destino metabólico de partículas individuales, o actúan como cofactores para enzimas comprendidas en el metabolismo de las lipoproteínas.

Las lipoproteínas se han clasificado basándose en diferentes parámetros: de acuerdo a su densidad, composición de lípidos y contenido de apolipoproteína (Apo). (Las apolipoproteínas son proteínas específicas). Su clasificación basada en la densidad se determina mediante ultra centrifugación de equilibrio y un segundo sistema de clasificación se realiza por su prioridad al contenido de apolipoproteína (Cuadro 1).

Otra clasificación tiene su fundamento en la movilidad electroforética de las Lp, aunque actualmente este método ya no es muy común. Estas lipoproteínas se conocen como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), Lp de densidad intermedia (IDL), Lp de baja densidad (LDL) y Lp de alta densidad (HDL), así como lipoproteína [Lp (a)], quilomicrones y remanentes de estos últimos. Algunas lipoproteínas (Lp) contienen Apo de muy alto peso molecular (proteínas B), que no emigran desde una partícula a otra como lo hacen las Apo más pequeñas. Existen 2 principales formas de Apo B: B-48, que se forma en el intestino y se encuentra en los quilomicrones y sus remanentes y la B-100 que es sintetizada en el hígado y se encuentra en los remanentes de VLDL, LDL y las Lp.

Cuadro 1. Clasificación de las principales lipoproteínas en suero humano.

TIPO DE LIPOPROTEINA	INTERVALO DE DENSIDAD (g/ml)	DIAMETRO (nm)	PRINCIPALES APOLIPOPROTEINAS	PRINCIPALES CLASES DE LIPIDOS	MOVILIDAD ELECTROFORETICA EN GEL DE AGAROSA
Alta - densidad. (HDL)	1.063 a 1.21	7.5 - 10.5	ApoA-I, ApoA-II, ApoC, E, D	Esteres de colesterol.	Alfa
Baja densidad (LDL)	1.019 - 1.063	21 - 22	Apo B-100	Esteres de colesterol.	Beta
Densidad intermedia (IDL)	1.006 a 1.019	25 - 30	Apo B-100, Apo E, C	Esteres de colesterol, triacilglicéridos.	Beta
Muy baja densidad (VLDL)	<1.006	30 - 100	Especies ApoC, B-100, E	Triacilglicéridos, algunos Esteres de colesterol.	Pre-β lento
Quilomicrones	<1.006	80 - 500	Apo B-48, ApoC, E, A-I, Apo A-II	Triacilglicéridos, algunos Esteres de colesterol	Permanecen en el origen
Lipoproteínas Lp (a)	1.04 a 1.08	21 - 30	Apo B-100, Lp (a)	Esteres de colesterol	Pre-β

Las apolipoproteínas más pequeñas se distribuyen de manera muy variables entre las Lp. La Apo A-I es un cofactor para la LCAT (Lecitina: colesterol aciltransferasa). Por lo que en las HDL hay partículas de lipoproteínas, que sólo contienen Apo A-I y otras que tienen tanto Apo A-I como Apo A-II (se desconoce su función). Las partículas que solo presentan Apo A-I son las que le confieren el efecto protector de las HDL. La Apo C-II es un cofactor requerido para la lipoproteína lipasa. Se conocen varios isoformas de la Apo E, con base en sustituciones únicas de aminoácidos.

A. Quilomicrones

Son las más grandes de las Lp; se forman en el intestino, y transportan los triglicéridos de origen dietético.

Los triglicéridos se separan de los quilomicrones en tejidos extrahepáticos por medio de una vía compartida con la VLDL, que comprenden la hidrólisis por el sistema lipoproteína-lipasa (LPL).

Los quilomicrones remanentes son captados por endocitosis hacia los hepatocitos. Los ésteres de colesterol se hidrolizan en los lisosomas y posteriormente el colesterol se excreta en la bilis, se oxida y excreta como ácidos biliares o se secreta hacia el plasma mediante lipoproteínas.

B. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Son secretadas por el hígado, y transportan triglicéridos sintetizados en ese sitio. Después de salir del hígado, los triglicéridos son hidrolizados por la LPL, lo que produce ácidos grasos libres para el almacenamiento en el tejido adiposo, y para oxidación en los tejidos, como en el músculo cardíaco y en el esquelético. El agotamiento resultante de triglicéridos, produce partículas más pequeñas o remanentes denominados lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Algunas partículas de IDL sufren endocitosis directamente en el hígado. El resto se convierte en LDL para eliminación adicional de triglicéridos.

C. Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Es un transportador de colesterol endógeno que al ser transportado a células de tejidos periféricos y hepatocitos, se efectúa su enlace y la posterior pinocitosis y degradación, dando origen a depósitos de colesterol en el citoplasma de células tisulares y como consecuencia se controla la síntesis de colesterol endógeno, inhibiendo la formación de más sitios receptores de LDL.

Su importancia radica en que al prolongarse la circulación de partículas LDL en la sangre, como consecuencia de la caída del número de receptores, el colesterol que contienen se incorpora en las placas arterioscleróticas representando un riesgo en enfermedades coronarias.

D. Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Son transportadoras del exceso de colesterol exógeno desde puntos periféricos, hasta el hígado para su eliminación, proporcionando cierto grado de protección contra las enfermedades de las arterias coronarias, por interacción con los quilomicrones, ricos en triglicéridos y con las VLDL, lo cual es importante para su degradación posterior.

3.3 Tipos de Hiperlipidemias cuyo tratamiento incluye fármacos reductores del Colesterol. (3)(9)(14)(15)(29)(30)(50)(51)(61)

Una hiperlipoproteinemia por definición, es un incremento en la concentración de una o más lipoproteínas en plasma. Ya que las lipoproteínas transportan lípidos de plasma, una lipoproteinemia es también una **hiperlipidemia**. Los dos principales tipos de lípidos en plasma de interés clínico son el colesterol y los triglicéridos. Así, una hiperlipoproteinemia puede ser también una hipercolesterolemia, una Hipertrigliceridemia o una mezcla de ambos puede ser designada como hiperlipidemia.

El término hiperlipoproteinemia primaria (o hiperlipidemia primaria), es usado para condiciones familiares con uno o más defectos genéticos. Un defecto genético en esta instancia significa un defecto en una apolipoproteína, un sitio de receptor, o una de las enzimas usadas por el sistema de transporte de lípidos.

La hiperlipidemia secundaria, es una consecuencia de una enfermedad existente, factores dietéticos, fármacos, efectos ambientales o una combinación de estos factores.

Hipercolesterolemia familiar (Tipo II A)

Es ocasionada por una deficiencia genética en la actividad del receptor LDL. Normalmente se requiere de dos genes normales, uno proveniente de la madre y otro del padre, que codifiquen para la síntesis de receptores de LDL.

Existen dos casos: el homocigoto, en el cual ambos genes no codifican para receptores de LDL, por lo cual se presentan niveles de colesterol extremadamente altos de LDL (hasta 8 veces lo normal) y pueden presentar, aterosclerosis en la infancia; y el heterocigoto, en donde uno de los genes está mutado ya que este trastorno se trasmite como rasgo autosómico dominante; como resultado, los niveles de colesterol de LDL se elevan al doble, esta condición es denominada hipercolesterolemia familiar tipo dos.

En ambos casos, los pacientes presentan aterosclerosis coronaria, además de desarrollar xantomas en la piel tendones, periostio y aponeurosis. Cuando se encuentran xantomas, el colesterol plasmático siempre es superior a 400 mg/ 100ml. Casi 1/3 de los enfermos presentan arcus corneae, anillo amarillento en la periferia de la córnea además pueden presentarse xantelasmas, y formarse cálculos biliares.

La hiperlipoproteinemia es independiente de la alimentación y el metabolismo de carbohidratos no esta alterado

Tratamiento: Dieta baja en colesterol y grasas saturadas. Para pacientes heterocigotos: Lovastatina o Mevastatina; para homocigotos al igual que para heterocigotos, además de niacina.

Hipercolesterolemia Familiar (Tipo II B)

Similar al tipo II A excepto que los VLDL también se incrementan, dando como resultado un elevado nivel de triacilglicérolos así como de colesterol, esto es causado por la sobreproducción de VLDL en el hígado; dicho desorden ocurre en pacientes de alrededor de 30 años de edad y se asocia con una excesiva producción de Apo B y de partículas VLDL o LDL (productos de origen endógeno).

Tratamiento: Restricción en la dieta de colesterol, grasas saturadas y alcohol. El tratamiento con fármacos similar al Tipo IIA excepto que para heterocigotos se respalda con niacina.

Hiperlipoproteinemia Familiar (Tipo III)

Este trastorno es también conocido como enfermedad beta amplia.

Las concentraciones en suero de IDL se incrementan, resultando en un aumento de niveles de triglicéridos y colesterol. Esto es causado por la sobreproducción o la falta de uso de IDL, además de una apolipoproteína E mutada. La deficiencia en la depuración remanente por el hígado, se debe a la anomalía en la Apo E.

Son comunes los xantomas (tuberosos o planos) así como los ateromas de arteria coronaria, las crisis de dolor abdominal y los cálculos biliares.

El defecto parece consistir en incapacidad, por parte del tejido adiposo y algunos otros, para absorber los glicéridos endógenos a la misma velocidad con que se forman en el hígado a partir de los carbohidratos. El Tipo III debe considerarse como un tipo mixto que quizá comparte el defecto de tipo II, con otro gen anormal, tal vez de diabetes.

Tratamiento: Reducción de peso si es necesario, dieta baja en colesterol y grasas saturadas y alcohol. Y el tratamiento con fármacos incluyendo niacina, clofibrato, gemfibrozil o lovastatina.

Hipertrigliceridemia Familiar. (Tipo V)

En esta enfermedad los niveles de VLDL y quilomicrones en suero están elevados. Dando como resultado niveles altos de triglicéridos y de colesterol. Su causa es el incremento de la producción o la no-disminución de VLDL y quilomicrones, usualmente por un defecto genético.

Este padecimiento es más común en adultos obesos o diabéticos, lo que lleva consigo hipercolesterolemia con LDL y HDL bajas, provocando riesgo elevado de coronariopatía en algunos pacientes, retinitis lipídica, xantoma eruptivo y pancreatitis.

Tratamiento: Reducción de peso, dieta baja en grasa y carbohidratos y evitar por completo el alcohol. La terapia con fármacos incluye niacina, clofibrato y/o gemfibrozil o Lovastatina.

CAPÍTULO 4.

ACIDO NICOTÍNICO

En 1955 se informó por primera vez que el ácido nicotínico (niacina) poseía una propiedad hipolipemiante. Es una vitamina del complejo B; cuando se toma en cantidades mucho mayores de las necesarias como vitamina, se convierte en un medicamento. Tiene efectos favorables a largo plazo sobre el colesterol total, el HDL y los triglicéridos.

4.1. Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO

Ácido piridín-3-carboxílico (16)

Ácido 3-piridina carboxílico (16)

NOMBRE GENÉRICO

Ácido nicotínico (52)

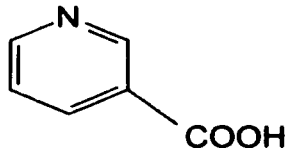
Niacina (7)

Vitamina B-3 (7)

FÓRMULA CONDENSADA

$C_6H_5NO_2$ (16)

FÓRMULA DESARROLLADA



MASA MOLECULAR

123.11 (16)

4.2. Propiedades Fisicoquímicas (16) (6) (53)

DESCRIPCIÓN

Cristales o polvo cristalino blanco, inodoro o con ligero olor. No higroscópico y estable en el aire.

Al sublimarse no pierde sus propiedades.

SOLUBILIDAD

Un gramo se disuelve en cerca de 60ml de agua. Libremente soluble en agua hirviendo, alcohol caliente y también en soluciones alcalinas de hidróxidos y carbonatos, prácticamente insolubles en éter .

PUNTO DE FUSIÓN

Funde alrededor de 235 °C (234-240 °C)

DENSIDAD

0.016 g/ml

4.3. Obtención y Síntesis (10)

El ácido nicotínico se encuentra presente en la naturaleza en forma de amida y está ampliamente distribuido en los reinos vegetal y animal. Las fuentes más ricas son la carne, el pescado, la harina integral de cereales, vegetales de hojas verdes, el café, cacahuete y las semillas de leguminosas.

El ácido nicotínico en los productos vegetales es mucho menos disponible que en los productos animales y levaduras.

En las plantas, la niacina (ácido nicotínico) puede estar unida a macromoléculas, lo que impide su biodisponibilidad como fuente alimenticia para los mamíferos.

En el trigo existen diferentes formas de niacina unida a distintos péptidos, hexosas y pentosas, por lo que a veces reciben el nombre de niacinógeno o niacitina.

SÍNTESIS

La síntesis comercial del ácido nicotínico para fármacos se lleva a cabo por oxidación de la quinolina con permanganato de potasio o dióxido de manganeso y monodescarboxilación de ácido quinolínico purificado por calentamiento controlado.

4.4. Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

PUNTO DE FUSIÓN⁽⁵⁴⁾

Entre 234°C y 240°C.

ESPECTROSCOPIA IR⁽⁵⁴⁾

Principales picos del ácido nicotínico en pastilla de bromuro de potasio.

Bandas (cm^{-1})= 1300, 744, 1710, 1042, 694, 1180

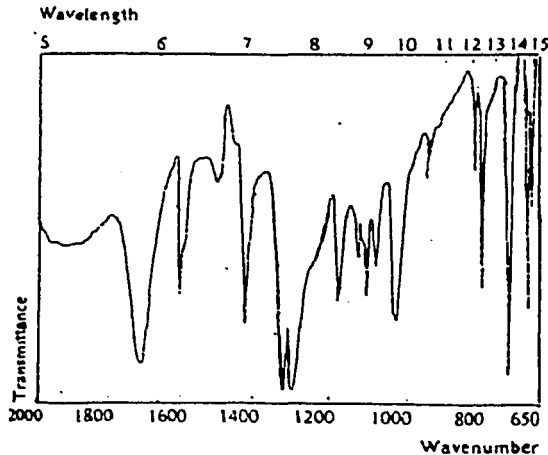


Figura 2. (54)

ESPECTROSCOPIA UV⁽⁵⁴⁾

Disolvente	Longitud de Onda (λ)	E^{1%} 1cm
Etanol	257 nm	221
	262 nm	237
Acido Sulfúrico 0.1N	255 nm	470
	260.5 nm	559

Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid—259 nm ($A_{259} = 338 a$);
 aqueous alkali—261 nm.

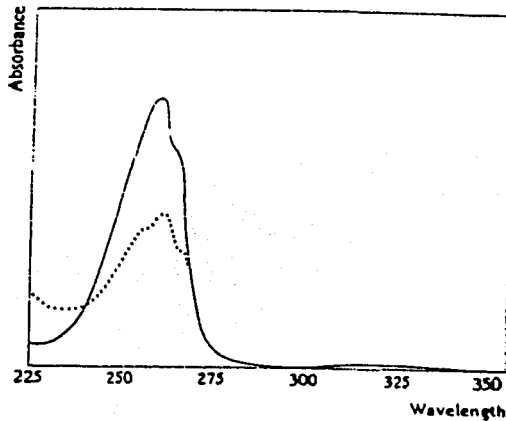


Figura 3. (54)

En una solución con 20 $\mu\text{g/ml}$ en agua presenta una relación de absorbancias determinadas a 237 nm y a 262 nm (A_{237}/A_{262}), cuyo valor debe encontrarse entre 0.35 y 0.39

ESPECTROMETRÍA DE GASES- MASAS⁽⁵⁴⁾

Sistema GA: Columna 2.5% SE -30 en 80-100 malla Chromosorb G (lavado ácido y dimetilclorosilano tratado) 2m X 4mm de diámetro interno de la columna de vidrio.

Preparación de la muestra:

Se disuelven 0.5mg del contenido de la tableta en 0.5ml de agua hirviendo.

Se inyectan 0.5 µl de la solución problema en el cromatógrafo de gases (Sistema GA) combinado con el espectrómetro de masas.

Las señales características se presentan en el espectro a las siguientes intensidades.

m/z= 123, 105, 78, 51, 106, 77, 124, 50

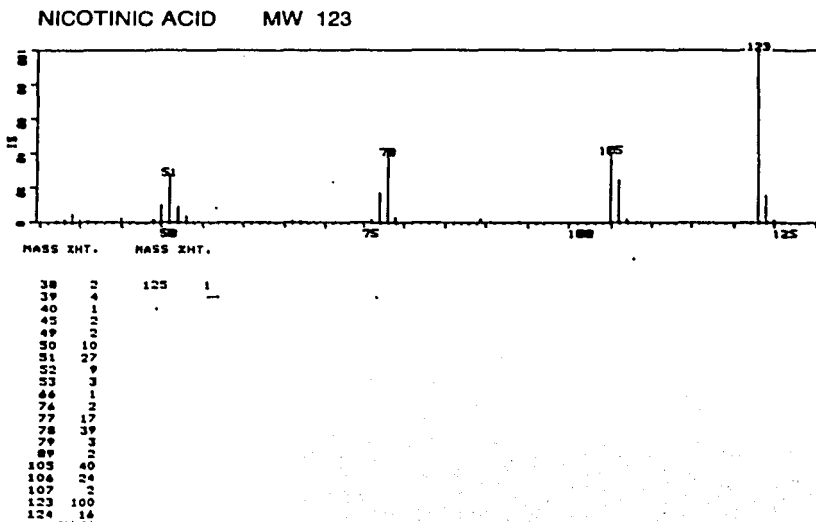


Figura 4. (20)

CROMATOGRAFÍA (22)

a. Cromatografía en Capa Delgada

Sistema I *³: Acetato de amonio 1M: Etanol al 95% (3:7), pH=5

Sistema II *³: Ácido isobutírico: amoníaco : agua (66:1.7:33)

Sistema VIII *³: 600 g de sulfato de amonio en fosfato de sodio 0.1M y n-propanol al 2%, pH=6.8

Rf	Sistema I	Sistema II	Sistema VIII
Acido nicotínico	0.77	0.82	0.55

b. Cromatografía en papel

Sistema I *³: Acetato de amonio 1M: Etanol al 95% (3:7), pH=5

Sistema II *³: Acido isobutírico: amoníaco : agua (66:1.7:33)

Sistema III*³: Piridina : agua (2:1)

Rf	Sistema I	Sistema II	Sistema III
Acido nicotínico	0.75 - 0.64	0.89 - 0.7	0.74

b.1 Cromatografía en papel.

Sistema IV *¹: N-butanol, acetona - agua (45:5:50)

Sistema V *¹: N-butanol, con 3% de amoníaco.

Sistema VI *²: Acetato de etilo, ácido fórmico - agua (60:5:35)

Rf	Sistema IV	Sistema V	Sistema VII
Acido nicotínico	0.27	0.11	0.49

*1: Papel Watman No.1 (Cromatografía ascendente)

*2: Papel Toyo No. 50 (Cromatografía ascendente)

*3: Lámina de celulosa MN 300G (Cromatografía ascendente)

NOTA: Para todos los sistemas, la detección se lleva a cabo por iluminación bajo luz UV de onda corta a 257.3 nm.

POLAROGRAFÍA (48)

Shikata y Tachi fueron los primeros en investigar el comportamiento del ácido nicotínico en el electrodo de mercurio. Se obtiene una reducción con un E1/2 valor de -1.6 v contra un electrodo saturado de calomel (S.C.E) de solución 0.1 M de bicarbonato de sodio de $\text{pH}=8.4$.

Potenciales más positivos se observan cuando la concentración de ácido nicotínico se incrementa.

Tompkins y Shmidt investigaron el comportamiento del ácido nicotínico de una base de electrolitos, pero estos autores recomendaron un amortiguador de boratos a un pH entre 8 y 9 .

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

CROMATOGRAFÍA (2)

a) Cromatografía en Capa Fina

Usando una película de sílica gel GF₂₅₄ y una fase móvil compuesta por agua, etanol al 96% cloroformo (8:45:48), aplicar por separado a la placa $5 \mu\text{L}$ de cada una de las siguientes soluciones:

Para la solución 1, tomar el equivalente a 50mg de ácido nicotínico (material que se analiza) y disolverlo en 50 ml de etanol al 96% caliente, filtrarlo y dejar que el filtrado se enfríe.

La solución 2 debe de contener 0.1% m/v de ácido nicotínico sustancia de referencia en etanol al 96% .

Después de aplicar ambas soluciones en la placa, desarrollar el cromatograma en la cámara hasta que la fase móvil haya alcanzado $\frac{3}{4}$ partes de la misma y dejar secar al aire libre, para posteriormente examinar con una lámpara de luz UV (254nm). La mancha en el cromatograma obtenido con la solución 1 debe corresponder a la obtenida con la solución 2.

b) Cromatografía de líquidos HPLC

La HPLC en fase reversa es un método simple, preciso, rápido y selectivo que se adaptó para la determinación simultánea de ácido nicotínico y clorhidrato de meclozina en formulaciones, usando acetonitrilo, agua destilada, ácido acético (80:30:1) y orto fosfato disódico 0.15 g, pH = 5.2 como fase móvil con un flujo de 0.1 ml/min. Y como fase estacionaria una columna de Inertsilods- 3u (5 micrones, 250 mm X 4.6 mm).

La detección se lleva a cabo usando un detector de UV a 232 nm y p-cloroacetoanilida como estándar interno.

El intervalo de linealidad para el ácido nicotínico y clorhidrato de meclozina fue de 25-800 mg/ml y 6.25 -200 mg/ml respectivamente, y el porcentaje recuperado de ácido nicotínico y de clorhidrato de meclozina, fue de 99.1% y 99.4% respectivamente. El límite mínimo de detección obtenido fue de 5.7 mg/ml para el ácido nicotínico.

c) Cromatografía de Gases.⁽⁵⁴⁾

- Sistema GA: Columna 2.5% SE -30 en 80-100 malla Chromosorb G (lavado ácido y dimetilclorosilano tratado) 2m X 4mm de diámetro interno de la columna de vidrio.
- Temperatura de la columna: entre 100° y 300°C; la temperatura usada es el índice de retención entre 10.
- Gas acarreador: Nitrógeno a 45 ml/min.
- Tiempo de resolución: 13.35

MÉTODO ELECTROFORÉTICO.⁽⁶⁷⁾

Se separan 7 vitaminas solubles en agua en 7 minutos, por cromatografía capilar micelar electrocinética, usando un acarreador que contiene dodecil sulfato de sodio como surfactante. Se detectan espectrofotométricamente usando un detector de arreglo de diodos. El intervalo del límite de detección (S/N=3) está entre 0.08 (mg/ml) de ácido nicotínico y 0.25 mg/ml para nicotinamida y tiamina. La Desviación estándar relativa del método propuesto fue menor al 6% en todas las muestras.

2. Inyectables⁽⁴⁾

A un volumen de inyectable equivalente a 100 mg de ácido nicotínico, agregar 0.3 ml de ácido clorhídrico 3N, evaporar si es necesario, en un baño de vapor hasta cerca de 2 ml y enseguida colocar por 1 hora en un lugar frío. Filtrar al vacío el precipitado obtenido, lavar con volúmenes pequeños de agua helada hasta que en el último lavado, la reacción para cloruros no sea positiva. Dejar secar a 105°C por 1 hora: el ácido nicotínico obtenido responderá a las pruebas de identificación A y B para ácido nicotínico. (A: absorción IR y B: absorción UV)

4.5. Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA

ESPECTROSCOPÍA UV⁽⁴⁾

Pesar exactamente y transferir 200 mg de Niacina, a un matraz volumétrico de 500 ml y agregar agua hasta disolver, diluir con agua al volumen y mezclar.

Transferir 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con agua al volumen y mezclar. Determinar las absorbancias tanto de esta última solución como de la solución de referencia (SR) de Niacina en el mismo medio, a una concentración de 20 µg/ml, en celdas de un centímetro a una λ de 262 nm en un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco.

Calcular la cantidad en mg de $C_6H_5NO_2$ en la Niacina utilizando la siguiente fórmula:

$$10C(Au/As)$$

donde C es la concentración en µg/ml de Niacina SR en la solución final de referencia y Au, As son las absorbancias de la solución de Niacina y la solución de referencia respectivamente.

VALORACIÓN VOLUMÉTRICA⁽³⁵⁾

Disolver 0.250 g en 50 ml de agua. Titular con hidróxido de sodio 0.1 M, usando 0.25 ml de solución indicadora de fenoltaleína, hasta la aparición de un color rosa.

Realizar la titulación de un blanco.

Cálculos: 1 ml de solución de hidróxido de sodio 0.1 M es equivalente a 12.31 mg de $C_6H_5NO_2$.

PRODUCTO TERMINADO

1. Inyectables

ESPECTROSCOPÍA UV⁽⁴⁾

Seguir el procedimiento para Niacina (materia prima) para la preparación de la solución de referencia (SR).

Preparación de la solución de la muestra problema: transferir el volumen equivalente a 200 mg de Niacina en una muestra representativa preparada mezclando no menos de 20 ampolletas, a un matraz volumétrico de 500 ml, aforar a volumen con agua destilada, mezclar. Transferir una alícuota de 10 ml a una matraz volumétrico de 200 ml aforar a volumen con agua destilada y mezclar. Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de la solución de la muestra problema a 262 nm.

Calcular la cantidad en mg de $C_6H_5NO_2$ en el volumen de muestra utilizado mediante la fórmula:

$$10000 (Au/As)(C)$$

En donde:

C= concentración de la solución final de la sustancia de referencia (en mg)

Au= absorbancia de la muestra

As= absorbancia de la sustancia de referencia

2. Tabletas

CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS HPLC (4)

- Fase Móvil: Preparar una solución de 1-hexanosulfonato de sodio en agua 0.005M. Mezclar esta solución con metanol, acetonitrilo y ácido acético glacial (78:14:7:1) filtrar y degasificar.
- Preparación de la solución de la sustancia de referencia (SR): Pesar una cantidad adecuada de Niacina SR y diluir con agua para obtener una concentración de 0,5 mg/ml. Tomar una alícuota de 1 ml y transferir a un matraz volumétrico de 10 ml, aforar a volumen con agua y mezclar.
- Preparación de la solución de la muestra problema: Pesar no menos de 20 tabletas y molerlas finamente. Pesar el equivalente a 500 mg de Niacina y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 50 ml de agua, calentar en un baño de agua por 30 minutos, sonicar por 2 minutos y agitar mecánicamente por 15 minutos y dejar enfriar a temperatura ambiente. Aforar con agua a volumen, mezclar y filtrar ampolletas a un matraz volumétrico de 500 ml aforar a volumen y mezclar. Tomar una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 200 ml aforar a volumen y mezclar.
- Sistema cromatográfico: El cromatógrafo de líquidos esta equipado con un detector a 262 nm, con una columna empacada de L1 de 4mm x 300mm, con un flujo de 1.3 ml/min.
La eficiencia de la columna para el analito debe de ser mayor a 1000 platos teóricos, el factor de coeol del analito no debe ser mayor a 2 y la desviación estándar relativa (DER) para las réplicas no es mayor al 2.0 %.
- Procedimiento: Inyectar 20 µl de la solución de referencia y de la solución de la muestra problema en el cromatógrafo de líquidos, correr los cromatogramas y medir la respuesta para los picos de mayor altura. Calcular la cantidad en mg de $C_6H_5NO_2$ (Niacina) en tabletas por medio de la fórmula:

$$10000C (ru/rs)$$

Donde C es la concentración en mg por mililitro de Niacina SR y ru, rs son los picos de repuesta para la Niacina obtenidas de la solución de la muestra problema y de la SR respectivamente.

3. Preparados Farmacéuticos que contienen otras vitaminas⁽³⁵⁾

Este procedimiento está indicado para la determinación de ácido nicotínico en los preparados farmacéuticos que contengan otras vitaminas.

- ◆ Sustancia de Referencia SRef: Acido nicotínico. Secar a 105°C durante una hora antes de usar.
- ◆ Solución concentrada de referencia de ácido nicotínico: Pasar 25 mg de SRef de ácido nicotínico a un matraz volumétrico de 500 ml, disolver en una solución de alcohol (1:4), diluir con la misma solución a volumen y mezclar. Conservar en refrigerador, cada mililitro de esta solución contiene 50 µg de SRef de ácido nicotínico.
- ◆ Solución diluida de referencia de ácido nicotínico: Transferir 10 ml de la solución concentrada de referencia de ácido nicotínico a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con agua a volumen y mezclar. Cada mililitro de esta solución contiene 5 µg de SRef de ácido nicotínico.
- ◆ Preparación de la solución de la muestra problema: Pesar el equivalente a 25 mg de Niacina, transferir a un matraz volumétrico de 500 ml y llevar a volumen con una solución alcohólica (1:4). Transferir 10 ml de la solución concentrada de la solución de la muestra a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con agua a volumen y mezclar (solución diluida).
- ◆ Solución de bromuro de cianógeno: Disolver 5 g de bromuro de cianógeno en 50 ml de agua, bajo campana de extracción.
- ◆ Solución de ácido sulfanílico: A 2.5 g de ácido sulfanílico agregar 15 ml de agua y 3ml de una solución 6N de hidróxido de amonio. Hasta que se disuelva el ácido clorhídrico 3N hasta un pH cerca de 4.5, usar SR de verde de bromocresol como indicador externo, diluir con agua a 25 ml.
- ◆ Solución de hidróxido de amonio 1:50: Transferir alícuotas de una cantidad adecuada de las preparaciones de referencia y de la muestra, colocarlas en cuatro tubos identificados y proceder como se señala en el siguiente cuadro.

➔
Cuadro 2. Determinación de ácido nicotínico en preparados farmacéuticos que contienen otras vitaminas

SUSTANCIA	TUBO 1 (ml)	TUBO 2 (ml)	TUBO 3 (ml)	TUBO 4 (ml)
Preparación de referencia	1	1	--	--
Preparación de la muestra	--	--	1	1
Dilución de amonio 1:50	0.5	0.5	0.5	0.5
Agua	6.5	1.5	6.5	1.5
Solución de bromuro de cianógeno	--	5	--	5
Solución de ácido sulfanílico	2	2	2	2
Solución de Ácido Clorhídrico	1 gota	--	1 gota	--

Procedimiento:

Determinar la absorbancia de ambas soluciones utilizando celdas de 1 cm a una longitud de onda de 450 nm. Utilizando agua como blanco.

Calcular la cantidad en mg de Acido Nicotínico en la porción de la muestra utilizada, mediante la fórmula:

$$5000C (Am/Aref)$$

Donde : C es la concentración en mg por ml de ácido nicotínico de la SR; Am y Aref son las absorbancias de la solución de la muestra problema y de la SR respectivamente.

4.6 Información Farmacológica (3)(17)(8)(9)(52)(14)

4.6.1. Formas Farmacéuticas

TABLETAS

Con 100, y 500 mg cada una.

4.6.2. Vía de Administración y Dosis

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral. Hiperlipidemia primaria (tipos II a, II b, III, IV, y V), riesgo de enfermedad coronaria.

DOSIS

Inicial, 100 mg tres veces al día, de cuatro a siete días, hasta lograr la respuesta deseada. En algunos casos administrar 1 a 2 g/ día, sin exceder de 3 g en 24 horas. La dosis debe ser particular en cada caso y fijada por el médico. Después de 3 a 5 semanas de haber empezado el tratamiento, se debe realizar una colesterolemia para comprobar su eficacia. Tratamientos muy largos (meses o años), requieren una evaluación periódica.

4.6.3. Función Terapéutica.

El ácido nicotínico a dosis altas, disminuye las concentraciones de colesterol, los fosfolípidos, los triglicéridos y los ácidos grasos libres de la sangre, esto se debe a la disminución de VLDL y LDL en el plasma de pacientes con diversas hiperlipidemias. Es particularmente útil en el tratamiento de hiperlipidemias de Tipo II b y Tipo IV, en las cuales los niveles de VLDL y LDL están elevados. La niacina es también usada para el tratamiento de otras hipercolesterolemias severas, a menudo en combinación con otros agentes hiperlipidémicos; en combinación, forman un agente antihiperlipidémicos más potente para elevar los niveles de HDL en plasma.

4.6.4. Mecanismo de acción.

El ácido nicotínico es un potente inhibidor del sistema lipasa intracelular del tejido adiposo, lo que reduce la producción de VLDL y por ende de LDL, al disminuir el flujo de ácidos grasos libres al hígado .

También puede haber aumento de la depuración de VLDL, quizás debido al incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa (la cual degrada triglicéridos en quilomicrones y VLDL, activada por la Apo C-II). El decremento de las concentraciones de LDL, se origina de la producción disminuida de VLDL y depuración hepática aumentada de precursores de lipoproteínas de baja densidad.

Al ocurrir esto, las concentraciones de colesterol en sangre, disminuyen. El ácido nicotínico también incrementa las concentraciones de HDL-colesterol por la disminución de la tasa de depuración de Apo A-I, así como síntesis disminuida de Apo A-II.

4.6.5. Farmacocinética

Después de una dosis oral el ácido nicotínico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y una tiene vida media corta en plasma. En dosis de 1 gramo la concentración pico en plasma de 15 a 30 µg/mL se alcanza dentro de 30-60 minutos. Aproximadamente 88% de la dosis oral se elimina por el riñón como fármaco inalterado y como ácido nicotinúrico, su principal metabolito. La vida media de eliminación en plasma del ácido nicotínico es de 20-45 minutos.

4.7. Seguridad (26)(34)(52)

EFFECTOS ADVERSOS.

Efectos cutáneos.

El ácido nicotínico provoca diversos efectos en la piel, tales como rubor intenso, prurito concomitante, que casi siempre comprende la cara y la parte superior del cuerpo. Se han reportado casos de exantemas, resequedad en la piel y acantosis nigricans.

Efectos gastrointestinales.

Puede presentarse dispepsia, vómito, diarrea y reactivación de una úlcera gástrica; estos efectos se reducen si el ácido nicotínico se toma con los alimentos.

Efectos visuales.

Estos trastornos son poco frecuentes, entre ellos se encuentran la pérdida de la visión por maculopatía óptica (que es reversible), ambliopía tóxica así como mareos y vahídos.

Otros efectos.

Se han registrados arritmias cardíacas, entre ellas fibrilación auricular. Muchos pacientes manifiestan palpitaciones durante los episodios de rubor. No se ha reportado hipotensión ortostática profunda. Se presenta hiperuricemia en aproximadamente una quinta parte de los pacientes y en ocasiones precipita a gota.

4.8. Contraindicaciones.

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al ácido nicotínico, gota, úlcera péptica, enfermedad hepática, glaucoma. En los pacientes diabéticos puede alterar las pruebas de tolerancia a la glucosa.

4.9. Interacciones medicamentosas ⁽²⁶⁾

-Con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en caso de llevar terapia antihipertensiva, el ácido nicotínico puede potenciar el efecto de agentes bloqueadores ganglionares y vasoactivar los fármacos, dando como resultado hipotensión postural.

-La aspirina puede disminuir la depuración del ácido nicotínico.

-Otros: con alcohol o bebidas calientes pueden incrementarse los efectos secundarios como prurito y deben evitarse durante la administración del fármaco.

CAPÍTULO 5.

CLOFIBRATO

5.1 Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO

- Etil 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionato. (53)
- Acido propanoico 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-etil éster. (4)
- Etil clorofenoxiisobutirato (54)
- Acido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico etiléster (16)
- Etil (-clorofenoxiisobutirato (16)
- Etiléster del ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil propanoico(6)

NOMBRE GENÉRICO

Clofibrato. (16)

NOMBRE COMERCIAL

Atromid- S (16)

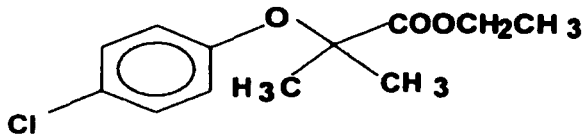
FÓRMULA CONDENSADA

$C_{12}H_{13}ClO_3$ (4)

MASA MOLECULAR

242.71(4)

FÓRMULA DESARROLLADA



5.2 Propiedades Fisicoquímicas (6) (16) (2)

DESCRIPCIÓN

Líquido estable, de incoloro a amarillo pálido, con débil olor y sabor característicos.

SOLUBILIDAD

Prácticamente insoluble en agua. Miscible con etanol, acetona, cloroformo y éter.

PUNTO DE EBULLICIÓN

158°C - 160°C

DENSIDAD

1.138 a 1.147 a 25°C

INDICE DE REFRACCIÓN

n_{20D} 1.500 a 1.505

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN

p_{ka} 3.0 (ácido clofibrato)

5.3 Obtención y Síntesis (33)

El clofibrato es el éster del etil clorofenoxiisobutirato, que en 1962 Thorp y Waring reportaron que poseía la capacidad de disminuir las concentraciones de lípidos.

El clofibrato se obtiene por dos métodos:

Método 1: Este involucra la condensación del p-clorofenol con acetona y cloroformo en la presencia de hidróxido de sodio, seguido por la esterificación de resultado ácido, para así obtener el clofibrato.

Método 2: Por condensación de fenol con etil- 2- cloro- 2- metil propionato en la presencia de un agente dehidroclorado compatible y así el producto clorado proporciona el clofibrato.

5.4 Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

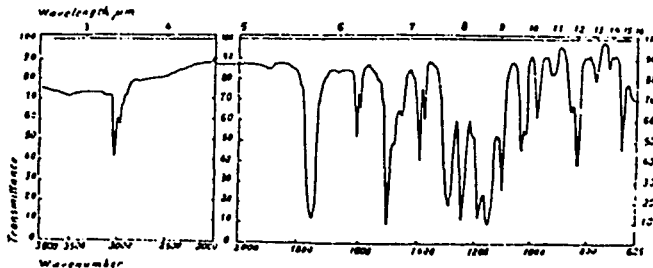
ESPECTROSCOPIA IR

a. Espectroscopía de Absorción IR comparado con el espectro obtenido de clofibrato SR. (33)

b. Bandas características de absorción IR en película, utilizando un Espectrofotómetro Unicam Sp-1025.

Frecuencia (cm ⁻¹)	Grupo funcional
1750	C=O (éster)
1605, 1590, 1500	Aromático C=C
1150	C-O-C
1100	C-O
1390, 1375	C(CH ₃) ₂
830	Di sustitución para aromático
770, 680	C-Cl

Otras bandas características de clofibrato son: 3020, 2970, 1290, 1250, 1030, 1020, 980 y 920 cm⁻¹. (33)



IR Spectrum of Clofibrate as Film.

Figura 5. (33)

ESPECTROSCOPIA UV (54) (33) (2) (5)

I. Usando alcohol deshidratado a 280 nm ($A^{1\%}_{1cm} = 43$) y a 288 nm ($A^{1\%}_{1cm} = 31$)

II. Disolver 0.10 g de clofibrato en metanol R.A. y diluir a 100 ml con el mismo disolvente. Diluir 10 ml de la solución a 100ml con metanol R.A. (solución a)

Examinar en un intervalo de entre 250 nm y 350 nm, en donde la solución a mostrará los siguientes datos:

Máximos de absorción (nm)	$E^{1\%}_{1cm}$
280	44
288	31

Si se toman 10 ml de la solución A y se llevan a 100 ml de metanol R.A. y se determina su espectroscopia en un intervalo de 220 nm a 250 nm, se observará un máximo a 226 nm con una absorbancia específica de 460.

III. Utilizando como disolvente metanol, pesar y diluir una cantidad de clofibrato, para obtener una concentración de 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$; realizar un barrido de 400 nm a 200 nm usando un espectrofotómetro Varian Cary 219. El espectrograma mostrará 3 máximos: 288, 280 y 226 nm.

IV. Preparar una solución de clofibrato SR y de muestra problema (1:50 000) con metanol y determinar su espectroscopia UV. los espectrogramas obtenidos son similares.

CLOFIBRATE

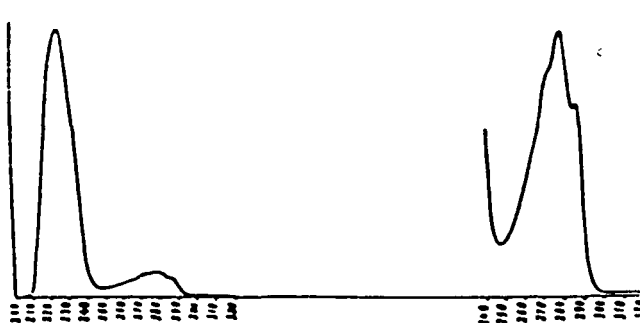


Figura 6. (33)

UV Spectrum of Clofibrate in Methanol.

CROMATOGRAFÍA⁽⁵⁴⁾

a) Cromatografía de Capa Delgada.

SISTEMA 1

Fase estacionaria; Sílica gel, 0.25mm de espesor

Fase móvil; cloroformo:acetona (4:1)

Rf de Clofibrato Sustancia de referencia: 0.75

SISTEMA 2

Fase estacionaria; misma fase estacionaria que sistema 1.

Fase móvil; acetato de etilo: metanol: solución concentrada de hidróxido de amonio (85:10:5)

Rf de Clofibrato Sustancia de referencia: 0.82

SISTEMA 3

Fase estacionaria; este sistema es el mismo que 1 y 2.

Fase móvil; acetato de etilo.

Rf de Clofibrato Sustancia de referencia: 0.66

b) Cromatografía de Gases

En un sistema GA usando una columna de vidrio 2.5% SE-30 en una malla 80-100 Chromosorb G (con un lavado ácido y dimetilclorosilano tratado), con un diámetro interno de 2 mm X 4 mm.

Temperatura de la columna: Normalmente entre 100°C y 300°C. Como una guía aproximada, la temperatura de uso es el índice de retención entre 10.

Gas acarreador: Nitrógeno a 45 ml/min.

Compuestos de Referencia: n- alcanos con un número par de átomos de carbono.

Índice de Referencia: Clofibrato 1549

PRODUCTO TERMINADO

1. Cápsulas

ESPECTROSCOPIA DE MASAS⁽³³⁾

La muestra se obtienen de una solución con 0.5 mg del contenido de una cápsula en 0.5 ml de cloroformo y de esta solución se inyectan 5 µl en el cromatógrafo de gases combinado con el espectrómetro de masas. µ Usando una columna de 3% SE-30 de vidrio de 2.7.M x 2 mm y una temperatura constante de 160 °C para los primeros 8 min. Con una fase móvil de 25 ml de helio /min. El espectro de masa se obtiene con una constante de voltaje acelerado de 3.5 KV una energía de electrón de 70 eV y una corriente de ionización de 100 A

Los picos característicos del clofibrato aparecen a las siguientes intensidades en m/z: 128, 130, 169, 87, 41, 129, 242, 171.

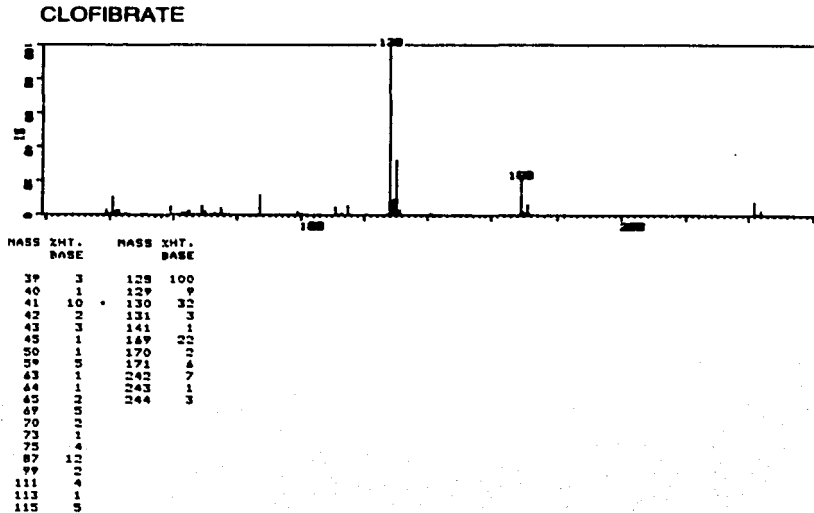


Figura 7. (20)

5.5. Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA

COLUMNA DE INTERCAMBIO IÓNICO⁽⁴⁾

- ◆ Preparación de la resina de intercambio iónico: Colocar en un vaso de precipitados 75 ml de hidróxido de sodio 1M y agregarle cerca de 3 gramos de resina de poliestireno intercambiada de iones, fuertemente básica, mezclar y agitar por 15 minutos. Lavar con agua hasta obtener un pH neutro, usando papel tornasol y enseguida lavar con metanol en 3 porciones de 50 ml.
- ◆ Preparación de la Columna: Colocar un tapón de fibra de vidrio (1 x 15 cm) en la base del tubo de la columna, transferir al tubo una cantidad suficiente de resina y remojarla con metanol hasta producir un lecho en la columna con una altura aproximada de 6 a 8 cm.
- ◆ Preparación de la solución de la sustancia de referencia: Disolver una cantidad conocida y exacta de SR clofibrato USP en metanol y diluir cuantitativamente para obtener una solución con una concentración de 20 µg/ml.
- ◆ Preparación de la solución de la muestra problema: Transferir cerca de 200 mg de clofibrato a un matraz volumétrico de 100 ml y agregar metanol a volumen y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a la columna de intercambio iónico y colectar el eluyente en un matraz volumétrico de 100 ml. Enjuagar la columna con 25 ml de metanol colectando en el mismo matraz volumétrico, diluir con metanol al volumen y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml diluir con metanol al volumen y mezclar.
- ◆ Procedimiento: Determinar concomitantemente las absorbancias de la SR y de la muestra en celdas de 1 cm y a una longitud de onda similar. Deberán mostrar un máximo de absorbancia a 226 nm con un espectrofotómetro conveniente, usando metanol como blanco.
- ◆ Calcular la cantidad en mg de $C_{12}H_{15}ClO_3$ en la muestra de clofibrato usando la fórmula:

$$10C(Au/As)$$

- En donde: C es la concentración en $\mu\text{g/ml}$ de la solución de referencia de clofibrato y Au, As, son las absorbancias de la muestra y de la solución de referencia respectivamente.

PRODUCTO TERMINADO

1. Cápsulas

VALORACION VOLUMÉTRICA⁽²⁾

No menos del 97.0 % w/w cuando se determina por el siguiente método:

Vaciar y mezclar el contenido de 10 cápsulas de clofibrato, pesar una cantidad conocida equivalente a 1 gramo de clofibrato y agregar 25 ml de hidróxido de potasio etanólico 0.5M y calentar bajo reflujo por 2 horas, rotando el matraz frecuentemente. Enfriar enseguida y agregar 10 ml de agua hacia abajo del condensador y titular el contenido del matraz con ácido clorhídrico 0.2M SV, usando 1 ml de solución de fenolftaleína SI como indicador.

Repetir la operación sin el contenido de las cápsulas. La diferencia entre las cantidades representadas en las titulaciones del ácido clorhídrico requerido. Cada ml de ácido clorhídrico VS 0.2 M es equivalente a 48.54 mg de $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$.

COLUMNA DE INTERCAMBIO IÓNICO⁽⁴⁾

Para la preparación de la resina de intercambio iónico y la solución de la sustancia de referencia, proceder con las cápsulas como se indicó en la determinación de clofibrato (materia prima pág. 38).

Preparación de la muestra: Pesar exactamente no menos de 20 cápsulas en un recipiente. Con una navaja afilada, cortar cuidadosamente las cápsulas y transferir su contenido a un vaso de precipitados sin perder el material de revestimiento y enjuagarlo con pequeñas porciones de éter. Desechar los lavados y permitir que las cápsulas se sequen en un eyector de aire seco hasta que el olor de éter sea imperceptible. Pesar las cápsulas vacías en un recipiente tarado y calcular el peso promedio neto por cápsula. Transferir una cantidad precisa del contenido de las cápsulas equivalente a 200 mg de clofibrato, a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar metanol a volumen y mezclar. Transferir 10 ml de esta solución a la columna de intercambio iónico y colectar el eluyente a un matraz volumétrico de 100 ml. Enjuagar la columna con 25 ml de metanol, colectar los enjuagues en el mismo

matraz, diluir a volumen y mezclar. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir a volumen y mezclar.

Calcular la cantidad en mg de $C_{12}H_{13}ClO_3$ en la muestra de las cápsulas mediante la siguiente fórmula:

$$10C(Au/As)$$

En donde: C es la concentración en $\mu\text{g/ml}$ de clofibrato SR de la solución de referencia y Au, As, son las absorbancias de la muestra y de la solución de referencia respectivamente.

5.6. Información Farmacológica (6)(26)(52)

5.6.1. Forma Farmacéutica

Cápsulas 500 mg

5.6.2. Vía de administración y Dosis

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

DOSIS

Peso paciente (kg)	Cápsulas 500 mg
Menos de 60	3 veces al día
Entre 60 y 90	4 veces al día
Más de 90	5 veces al día

5.6.3 Función Terapéutica

Disminuye marcadamente los niveles de VLDL y triglicéridos en los pacientes con disbetalipoproteinemia familiar (Tipo III). Además aumenta las concentraciones HDL.

5.6.4 Mecanismos de Acción

Al aumentar la actividad de la lipoprotein lipasa, ésta suprime la liberación de ácidos grasos libres de las células adiposas, disminuyendo así las sustancias precursoras de las síntesis de triglicéridos y colesterol. Además disminuye las síntesis de glicerol y aumenta la tasa de conversión de VLDL a LDL. Si la tasa de eliminación de LDL en hígado aumenta proporcionalmente a la tasa de conversión de VLDL, las LDL pueden no aumentar.

El clofibrato es activado a un pH de 7.5, se hidroliza dando lugar al metabolito activo, el ácido clofibrico.

5.6.5 Farmacocinética

Entre el 95% y 99% de la dosis oral de clofibrato es eliminada en la orina así como el ácido clofibrico.

La vida media del ácido clofibrico en voluntarios normales es de 18 a 22 horas pero varía en 7 horas más en el mismo sujeto a diferentes tiempos. El ácido clofibrico se une altamente a proteínas (95% a 97%). En sujetos sometidos a continuo tratamiento con ácido clofibrico 1 g cada 12 horas, las concentraciones del ácido clofibrico van de 120 µg/mL a una concentración pico de 200 µg/mL.

5.7. Seguridad ⁽³⁾⁽¹²⁾

En 1979, la FDA, exigió la inclusión de una advertencia en la etiqueta del clofibrato, que debe especificar entre otras cosas los siguientes:

"Debido a la tumorigenicidad hepática del clofibrato observada en roedores y al posible aumento de riesgo de cáncer asociado con el clofibrato en humanos, así como el aumento en el riesgo de coledlitiasis y dado que hasta el momento no existe una evidencia sustancial de los efectos beneficiosos del clofibrato sobre la mortalidad debida a problemas cardiovasculares, esta droga debe ser empleada sólo en pacientes descritos en la sección de indicaciones y debe interrumpirse, si no se obtiene una respuesta significativa en los lípidos sanguíneos." Para el texto completo consultar FDA Drug Bull, agosto de 1979.

5.7.1. Efectos Adversos

Efectos Gastrointestinales

Se detectan náuseas, dispepsia, diarrea, estomatitis y flatulencia en un 10% de los pacientes.

Efectos Dérmicos

En ocasiones produce urticaria, prurito y rara vez alopecia areata, en algunos casos dermatitis.

Otros Efectos

Litiasis debido a que el clofibrato incrementa la excreción de colesterol biliar, esta es una predisposición a la formación de cálculos.

Malignidad

El tratamiento con clofibrato ha resultado en un número significativo de muertes relacionadas con malignidad.
El clofibrato puede incrementar el riesgo de cáncer en los pacientes.

5.8 Contraindicaciones⁽³⁾⁽¹²⁾

La seguridad de estos agentes en mujeres embarazadas o lactando no ha sido establecida. Estos no deben ser usados en pacientes con disfunciones hepáticas y renales severas.

5.9 Interacciones Medicamentosas⁽³⁾⁽¹²⁾

Los fibratos compiten con los anticoagulantes de cumarina, por sus sitios de unión en las proteínas de plasma, lo que altera la actividad anticoagulante.

CAPÍTULO 6.

GEMFIBROZIL

En 1962 Thorp y Waring informaron que el étil clorofenoxiisobutirato disminuyó las concentraciones de lípidos en ratas. En 1967 se aprobó la forma del éster (clafibrato) para su uso en E.U.

6.1 Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO

- Acido 5-(2,5dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoico (6)
- Acido pentanoico 5-(2,5 dimetilfenoxi)-2,2-dimetil (5)
- 2,2-dimetil-5-(2,5-xililoxi)-ácido valérico (2)

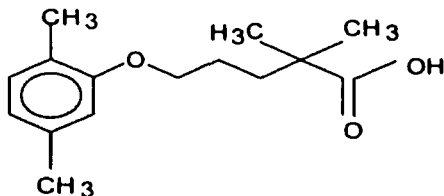
NOMBRE GENÉRICO

Gemfibrozil⁽¹⁶⁾

FÓRMULA CONDENSADA

$C_{15}H_{22}O_3$ ⁽¹⁶⁾

FÓRMULA DESARROLLADA



MASA MOLECULAR

250.34 g/mol (6)

6.2 Propiedades Fisicoquímicas (2) (6) (16)

DESCRIPCIÓN

Sólido cristalino blanco a casi blanco, ligeramente ceroso.

SOLUBILIDAD

Insoluble en agua y alcohol, ligeramente soluble en álcalis diluidos.

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN

pKa= 4.7

PUNTO DE FUSIÓN

Entre 58°C y 61°C

6.3 Obtención y Síntesis (33)

El gemfibrozil es un derivado del clofibrato, al cual se metila en posición meta y orto, además se elimina el cloro.

6.4 Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

PUNTO DE FUSIÓN

Entre 58°C y 61°C₍₅₎

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA (2)

Principales picos de absorción utilizando una pastilla de bromuro de potasio.
Bandas (cm^{-1}): 1700, 1590, 1610, 1510, 1480, 1420, 1270, 1210, 810.

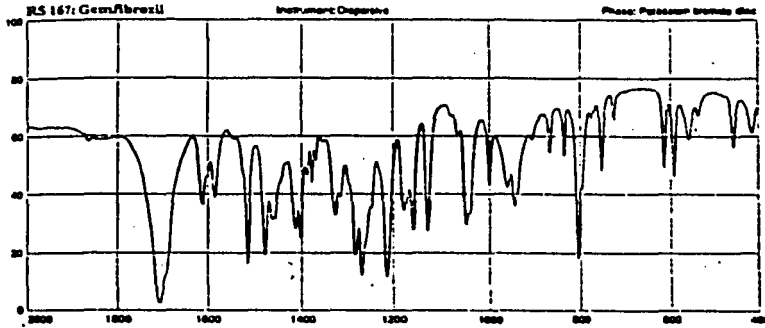


Figura 8. (2)

PRODUCTO TERMINADO

1. Cápsulas

ESPECTROSCOPIA IR (4) (2)

a) Pesar no menos de 20 cápsulas, extraer su contenido, homogenizar y pesar el equivalente a 100 mg de gemfibrozil, mezclar con 10 ml de NaOH 0.1 N, acidificar el filtrado con H_2SO_4 3N hasta la obtención de un precipitado, centrifugar y decantar. Lavar el precipitado con pequeñas porciones de agua. Secar el precipitado sobre sílica gel por 4 horas. El espectro de IR en una pastilla de KBR exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que el gemfibrozil SR .

b) Pesar el equivalente a 0.5g de gemfibrozil contenido en las cápsulas, mezclar con 10 ml de n-hexano por 10 minutos, filtrar a través de papel filtro previamente lavado con 20ml de n-hexano, evaporar el filtrado a sequedad en un baño de agua y secar sobre sílica gel a una presión de 2 kPa por 2 horas o hasta la obtención de una cera sólida. El espectro infrarrojo del residuo presenta los mismos máximos de absorancias que el espectro de referencia.

2. Tabletas⁽⁴⁾ (2)

ESPECTROSCOPIA IR⁽⁴⁾ (2)

a. Pesar no menos de 20 tabletas, pulverizarlas y mezclar. Pesar el equivalente a 100 mg de gemfibrozil, responde a la identificación por espectroscopia IR para las cápsulas de gemfibrozil (Procedimiento descrito en el párrafo anterior).

b. Pulverizar 20 tabletas y pesar el equivalente a 0.3 g de gemfibrozil, mezclar con 10 ml de NaOH 0.1 M , filtrar (filtro Whatman 541), llevar a pH ácido con unas gotas de H₂SO₄ 2M, agitar y centrifugar. Lavar el precipitado con agua y secar sobre sílica gel anhidro a una presión de 2kPa por 4 horas. El espectro infrarrojo del residuo seco presenta los mismos máximos de absorbancia que el espectro de referencia .

6.5 Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS (HPLC) (4)

- Fase Móvil: ácido acético glacial, metanol, agua (10:800:190), degasificar filtrando a través de una membrana.
- Sistema cromatográfico: el cromatógrafo de líquidos es equipado con un detector a 276 nm y una columna de 3.9 mm X 30 cm empacada L1. El flujo es de 0.8 ml/min.
- Preparación de la solución de la sustancia de referencia: disolver la cantidad necesaria de gemfibrozil SR en metanol para obtener una solución con 1 mg/ml. Transferir 5ml de esta solución a una matraz volumétrico de 25 ml diluir con fase móvil y mezclar.
- Adecuabilidad del sistema: preparar una solución en fase móvil que contenga 0.2 mg de gemfibrozil por mililitro y alrededor de 0.05 mg de 2,5- xilenol. La desviación estándar relativa para las réplicas de las inyecciones no es mas del 2.0%
La resolución R, entre el gemfibrozil y el 2,5-xilenol no es menor de 0.8.

- Preparación de la solución de la muestra problema.
Pesar 100mg de gemfibrozil y transferirlos a un matraz volumétrico de 100ml, disolver en metanol, aforar al volumen y mezclar.
- Procedimiento: Inyectar 10 μ l de la solución de la sustancia de referencia y de la muestra problema, imprimir los cromatogramas y medir las respuestas para los picos principales. Calcular la cantidad de gemfibrozil en mg, utilizando la siguiente fórmula:

$$500 C (ru/rs)$$

Donde: C= concentración en mg/ml del gemfibrozil SR, en la solución de la sustancia de referencia, ru y rs son los picos de respuesta obtenidos para la solución de la muestra problema y para la solución de la sustancia de referencia respectivamente.

PRODUCTO TERMINADO

1. Cápsulas₍₄₎

Para la fase móvil, preparación de la solución de la sustancia de referencia y adecuabilidad del sistema, proceder como se indicó para la cuantificación de gemfibrozil , materia prima (pag 47).

- Preparación de la solución de la muestra problema: Mezclar el contenido de no menos 20 cápsulas. Pesar el equivalente a 100 mg de gemfibrozil y transferir a una matraz volumétrico de 100 ml, agregar 80ml de metanol, agitar, aforar y filtrar. Transferir una alícuota de 5ml a un matraz volumétrico de 25 ml, diluir con fase móvil a volumen y mezclar.

- Procedimiento: seguir el descrito para el gemfibrozil. Calcular la cantidad en mg de $C_{15}H_{22}O_3$ en la muestra tomada, usando la siguiente fórmula:

$$500C(ru/rs)$$

Donde: los términos ya se han definido

2. Tabletas⁽⁴⁾

Para la fase móvil, preparación de la sustancia de referencia y adecuabilidad del sistema, proceder como se indico para la cuantificación de gemfibrozil, materia prima (pág 47).

- Preparación de la solución de la muestra problema: pulverizar finamente no menos de 20 tabletas, pesar el equivalente a 100 mg de gemfibrozil, transferir a un matraz volumétrico de 100ml agregar 80 ml de MeOH, agitar ,aforar a volumen con metanol, mezclar y filtrar. Transferir una alícuota de 5ml a un matraz volumétrico de 25ml y diluir con fase móvil a volumen.

- Procedimiento: seguir el descrito para la materia prima. Calcular la cantidad, en mg de $C_{15}H_{22}O_3$ en la muestra utilizada, usando la siguiente fórmula:

$$500C (ru/rs).$$

Donde: los términos ya se han definido.

6.6 Información Farmacológica ⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁵²⁾

6.6.1. Forma Farmacéutica

Cápsulas 600 mg

6.6.2. Vía de Administración y Dosis

VIA DE ADMINISTRACION

Oral

DOSIS

Adulto habitualmente 600 mg, 2 veces al día, pero en ocasiones se administra entre 900 mg y 1500 mg por día

6.6.3. Función Terapéutica

El gemfibrozil reduce las concentraciones de LDL e incrementa las concentraciones de HDL y la actividad de la lipoprotein lipasa (41)

El gemfibrozil disminuye la incorporación de ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos y reduce así la síntesis de la apolipoproteína transportadora de VLDL.

El efecto benéfico del gemfibrozil en reducir las CVC, depende de la disminución de la cantidad de LDL oxidadas.

6.6.4. Mecanismo de Acción

Los efectos sobre las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad quizá dependen de manera primaria de un incremento de la actividad de la lipoprotein lipasa, especialmente en músculo. Esto conduciría a incremento de la hidrólisis del contenido de triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad y aumento del catabolismo de estas últimas.

La hidrólisis incrementada de lipoproteínas de muy baja densidad (mediado por la lipoprotein lipasa) también puede explicar las concentraciones aumentadas de HDL.

6.6.5 Farmacocinética

Después de la administración oral el gemfibrozil es absorbido en el tracto gastrointestinal. Los niveles pico en plasma se presentan en 1 a 2 horas con un tiempo de vida media en plasma de 1.5 horas seguida de múltiples dosis. El gemfibrozil sufre oxidación del grupo metilo del anillo con la posterior formación del metabolito hidroxilado y carboxilado. Aproximadamente el 70 % de la dosis administrada se elimina en la orina como glucuronido conjugado, menos del 2 % se excreta como gemfibrozil inalterado. 6 % de la dosis es eliminada en las heces.

6.7. Seguridad (14)(39)(40)

Efectos Adversos

Se han informado exantemas cutáneos, síntomas gastrointestinales y musculares, arritmias, hipopotasemia y altas concentraciones de aminotransferasa o fosfatasa alcalina en la sangre así como disminución en el recuento leucocitario o el hematocrito.

También se ha presentado dolor abdominal (6%), dolor epigástrico, diarrea náuseas , vómitos y flatulencia.

En ocasiones también se observa cefalea, malestar general, fatiga, visión borrosa, parestesias, insomnio, mareos, sequedad de boca, mialgias y artralgias, hiperglucemia leve, erupciones, dermatitis, urticaria, prurito, leucopenia, anemia y eosinofilia. Además disminuye los niveles de antioxidantes (α y tocoferol) .

6.8. Contraindicaciones (12)(26)(40)(41)(42)

Evitarse en pacientes con disfunción hepática o renal, ya que el gemfibrozil incrementa el tamaño hepático. Usarse con precaución en pacientes con enfermedades de las vías biliares o en aquellos en alto riesgo como personas obesas.

6.9. Interacciones medicamentosas (12)(26)(40)(41)(42)

El clofibrato y benzafibrato potencian el efecto de los anticoagulantes orales en parte por desplazarlos de sus sitios de unión en la albúmina. Cuando se inicia el tratamiento, debe vigilarse el tiempo de protrombina y la posible disminución del anticoagulante.

CAPÍTULO 7.

LOVASTATINA

En 1976 fue reportado el primer gran descubrimiento de un inhibidor específico y potente de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la cual cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato (un paso inicial y limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol). El estudio describe el aislamiento y caracterización de la mevastatina, un metabolito altamente funcional producido por un hongo *Penicillium citrinum*.

Después del descubrimiento de la mevastatina, se aisló un mejor y más potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa, la lovastatina. La cual se obtiene de los productos de excreción de un hongo *Aspergillus terreus*.

La lovastatina es el primer agente de esta serie, en recibir la aprobación regulatoria en Estados Unidos para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

7.1. Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO.

- Acido butanoico, 2-metil- 1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil]-1-naftalenil éster. (4)
- [1S-[1 α (R*), 3 α , 7 β , 8 β (2S*, 4S*), 8a β]]-1,2,3,7,8,8a -hexahidro-3,3-dimetil -8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il) etil] -1- naftalenil 2- metilbutanoato.
- Acido [1S-[1 α (R*), 3 α , 7 β , 8 β (2S*, 4S*), 8a β]]-2-metilbutanoico 1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7 -dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il) etil] -1-naftalenil éster.
- (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7- dimetil-8-[2-[(2R,4R)- tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il] etil] -1- naftalenil (S)-2-metilbutirato.
- Acido 1,2,6,7,8,8a-hexahidro- β , δ -dihidroxi-2,6-dimetil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)-1-naftalenoheptanoico δ -lactona.
- Acido 2 β , 6 α -dimetil-8 α -(2-metil-1-oxobutoxi)-mevinico lactona.
- 6 α -metilcompactina

NOMBRE GENÉRICO.

- Lovastatina
- Mevinolin
- Monacolina K

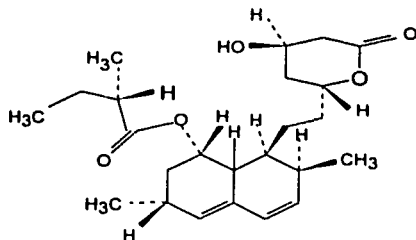
FÓRMULA CONDENSADA.

$C_{24}H_{36}O_5$ (16)

MASA MOLECULAR.

404.54 (4)

FÓRMULA DESARROLLADA.



7.2. Propiedades Físicoquímicas (6) (16)

DESCRIPCIÓN

Polvo blanco cristalino, no higroscópico.

SOLUBILIDAD

Insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol, metanol y acetonitrilo.

PUNTO DE FUSIÓN

Bajo nitrógeno diatómico 174.5°C

7.3 Obtención y síntesis ⁽¹¹⁾

La Lovastatina se introdujo al mercado por los Laboratorios Merck Sharp and Dohme, en 1987, y se obtiene como un metabolito aislado del hongo Penicillium citrinum, por medio de un proceso de fermentación.

7.4 Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

ESPECTROSCOPIA IR ⁽²⁾

El espectro IR de la sustancia de referencia es similar al espectro IR de la muestra preparada en pastilla de bromuro de potasio.

ROTACION ESPECIFICA ⁽²⁾

Disolver 0.125 g en acetonitrilo y diluir a 25 ml con el mismo solvente, la rotación específica es de +325° a +346°. Calcular con referencia a la sustancia seca.

ESPECTROSCOPIA UV ⁽⁴⁾

En una solución con 20 µg/ml en acetonitrilo:

Máximo de Absorbancia λ (nm)	A 1% 1cm
231	532
238	621
247	418

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA (4)

- ◆ Preparación de la solución de la sustancia de referencia: Disolver una cantidad de la sustancia de referencia similar a la de la muestra problema, agregar 1 ml de agua y 4 ml de acetonitrilo, mezclar.
- ◆ Fase Móvil: ciclohexano: cloroformo: alcohol isopropílico (5:2:1) como fase móvil.
- ◆ Fase Estacionaria: alúmina o gel de sílice, con un grosor de 0.25 mm a 0.30 mm, secar al aire y calentarse a 105°C antes de utilizarse.
- ◆ Preparación de la solución de la muestra problema: Transferir una tableta a un tubo de centrifuga, agregar 1 ml de agua y 4 ml de acetonitrilo, agitar hasta desintegrar la tableta. Sonicar por 4 minutos y centrifugar por 4 minutos.
- ◆ Procedimiento: Aplicar 5 µl por separado de la solución de la sustancia de referencia y de la solución de la muestra problema muestra en una cromatoplaca y proceder conforme a la prueba de identificación de cromatografía de capa delgada. (de acuerdo al método general de análisis 621 de USP 24) (4)

CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS(4)

Cuando se efectúa el procedimiento indicado para valoración de materia prima por cromatografía de líquidos, el tiempo de retención para el pico mayor de la preparación del ensayo, corresponde al del pico mayor del cromatograma de la solución de referencia.

7.5. Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS⁽⁴⁾

- ◆ Fase móvil: Acetonitrilo: ácido fosfórico 0.1% (65:35) filtrar y degasificar.
- ◆ Preparación de la solución de la sustancia de referencia: Disolver la cantidad adecuada de lovastatina SR en acetonitrilo para obtener una solución con concentración de 0.3 mg/ml
- ◆ Preparación de la solución de la muestra problema: Transferir 30 mg de lovastatina a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir a volumen con acetonitrilo y mezclar.
- ◆ Sistema : El cromatógrafo es equipado con un detector a 238 nm, con una columna de 4.6 mm X 25 cm que contiene 5µm de empacado L7. El rango de flujo es de alrededor de 1.5 ml/min.

Eficiencia de la columna	No menor a 3000 platos
Factor de cola	No mayor a 1.4
Desviación estándar relativa (DER) para las réplicas	No mayor al 1%

- ◆ Procedimiento : Inyectar 10µl tanto de la solución de la sustancia de referencia como de la solución de la muestra problema en el cromatógrafo, correr los ensayos y medir las respuestas para los picos mayores. Calcular la cantidad en mg de C₂₄H₃₆O₅ (lovastatina) usando la fórmula:

$$\bullet 100C(r_u/r_s)$$

En donde

C es la concentración en mg/ml de lovastatina SR y r_u, r_s son los picos de respuesta que se obtienen de la preparación muestra y de la SR respectivamente.

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS HPLC. FASE REVERSA⁽²³⁾

Disolver 15 mg de muestra y diluir a 10 ml con fase móvil, la cual corresponde al amortiguador de bórax pH 4: metanol (3:17). Mezclar 1 ml de esta solución y 1 ml de fenilpropionato de nandrolona (como solución de estándar interno), diluir con fase móvil a 25 ml. Inyectar 20 µl de la solución, para determinar por HPLC fase reversa, en una columna de 7µm Nucleosil ODS de 25 cm X 4.6. mm con fase móvil, flujo 1 ml/min., y un detector a 230 nm. La recuperación es del 99.8% y la DER (N=5) fue de 0.38%.

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS⁽⁴⁾

- Solución amortiguadora de fosfatos: Disolver 3.45g de fosfato monobásico de sodio en 900ml de agua, ajustar a pH 4 con ácido fosfórico, diluir con agua a 1000 ml y mezclar.
- Agente disolvente : Agregar 3.0 ml de ácido acético glacial a 900 ml de agua en un vaso de precipitados de 1 litro, ajustar a pH 4, diluir a 1000 ml con agua y mezclar.
- Fase móvil : Acetonitrilo: amortiguador de fosfato: metanol (5:3:1)
- Preparación de la solución de la sustancia de referencia : Disolver una cantidad adecuada de lovastatina SR en el agente disolvente para obtener una concentración 40 µg/ml.
- Preparación de la solución de la muestra problema : Pesar no menos de 20 tabletas y molerlas finamente.
- Procedimiento: Transferir el equivalente a 40 mg de lovastatina a un matraz volumétrico de 200 ml. Agregar 150 ml del agente disolvente y sonicar por 20 minutos. Enfriar y diluir con el disolvente al volumen y mezclar. Tomar una alícuota de 20 ml y transferir a un matraz de 100ml. Diluir con el disolvente a volumen y mezclar. Centrifugar una porción de esta solución.

- ◆ Sistema : El cromatógrafo está equipado con un detector a 230 nm, una columna de 4.5 mm X 25 cm que contiene empaque L1 y se mantiene a 45°. El flujo es alrededor de 1.5 ml/min.

Eficiencia de la columna	No menor a 3000 platos
Capacidad del Factor K'	No menor a 3.5.
Factor de cola.	No mayor a 2
Desviación estándar relativa (DER) para las réplicas	No mayor al 2%

- ◆ Procedimiento : Inyectar 50 µl de SR y de la muestra, correr los cromatogramas y medir las respuestas para los picos mayores. Calcular la cantidad en mg de C₂₄H₃₆O₅ (lovastatina) en la porción de la tableta por la fórmula:

$$C(ru/rs)$$

En donde: C es la concentración en µg/ml de SR de lovastatina y ru, rs son los picos de respuesta obtenidos de la preparación de la muestra y de la preparación de SR respectivamente.

DETERMINACIÓN ESPECTROFLUOROMÉTRICA⁽²⁵⁾

Es un nuevo método para la determinación de 2 fármacos antihiperlipémicos. El método se basa en calentar la solución que contiene los principios activos con un amortiguador al 0.025% de borato- fosfato de taurina con un pH de 7.4 a 70°C por 30 minutos. El resultado del producto de reacción exhibe una fuerte fluorescencia a 388 nm, después de excitación a 318 nm. Diferentes parámetros fueron optimizados para obtener una mayor sensibilidad y veracidad del método para la determinación de 2 fármacos en plasma así como en las formas farmacéuticas.

La intensidad de la fluorescencia muestra una relación lineal con concentraciones de ambos fármacos en un intervalo de 0.2 a 0.8 µg/ml. El porcentaje de recobro de lovastatina y simvastatina fue de 99.851% y 99.806% en el caso de 6 concentraciones de plasma. El límite de detección fue de 0.2 µg/ml.

7.6. Información Farmacológica (8)(26)(27)(47)(52)(57)

7.6.1. Forma Farmacéutica

Tabletas 20 mg
Tabletas 10 mg, 20 mg y 40 mg

7.6.2. Vía de administración y Dosis.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

DOSIS:

La dosis se inicia con 10 ó 20 mg/día con los alimentos; se incrementa a intervalos de seis a ocho semanas hasta una dosis máxima de 80 mg/día. La lovastatina es poco menos eficaz cuando se administra en dosis divididas, pero una dosis única con la comida vespertina es más eficaz, quizás debido a la tasa aumentada de síntesis de colesterol que ocurre por la noche.

7.6.3. Función Terapéutica.

La lovastatina es una lactona que actúa como un profármaco, que después de su conversión al ácido respectivo, se comporta como un inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa, la enzima clave en la biosíntesis del colesterol.

7.6.4. Mecanismo de Acción.

Después de la administración oral de la lovastatina, ésta se concentra en el hígado, sitio primario de la biosíntesis del colesterol. En el hígado el profármaco de la lactona es convertido a la especie activa, lo cual da por resultado la inhibición de la síntesis de colesterol hepático. Asociado con esta inhibición es el decremento de niveles en plasma y orina de mevalona y conjuntamente la disminución en la concentración plasmática de LDL (Lipoproteína de baja densidad).

La forma ácida de la lovastatina es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa hepática, ya que presenta una afinidad de unión por la HMG-CoA reductasa mayor a 20000 veces que la afinidad por el sustrato.

7.6.5 Farmacocinética

La lovastatina es una lactona que rápidamente es hidrolizada al correspondiente hidroxíácido ya que este último es el inhibidor activo de la HMG-CoA reductasa. Después de la administración oral 10 % de la dosis es eliminada en la orina y 83 % en las heces. Lo restante representa los equivalentes del fármaco absorbido eliminado en la bilis así como el fármaco no absorbido. Las concentraciones pico en plasma se alcanzan a las 2 horas y disminuyen rápidamente a 10 % después de 24 horas de la administración.

7.7. Seguridad (11)(26)(27)(29)(52)

Efectos Adversos

Incrementos de las transaminasas hepáticas en plasma y miopatía.

Efectos Gastrointestinales.

Flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, vómito, dolor abdominal y anorexia.

Efectos Dérmicos.

Urticaria, prurito, rubefacción y eritema multiforme.

Otros efectos.

Hepatitis, ictericia colestática, trastornos psíquicos, incluyendo ansiedad, anafilaxis, polimialgia reumática, vasculitis, trombocitopenia, leucopenia. Además se puede presentar eosinofilia, anemia hemolítica, artralgia, disnea, escalofríos y malestar general. Mareo, visión borrosa, cefalea, mialgias.

7.8. Contraindicaciones (11)(26)(27)(29)(52)

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Enfermedad hepática o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

7.9. Interacciones medicamentosas (11)(26)(27)(29)(52)

Medicamentos inmunosupresores, eritromicina, derivados cumarínicos, antipirina, propranolol y digoxina.

CAPÍTULO 8.

PRAVASTATINA SÓDICA

La FDA aprobó la pravastatina en octubre de 1991. En noviembre de 1995, se publicó un estudio que documenta los beneficios de la pravastatina para la profilaxis primaria de un infarto al miocardio en personas con hipercolesterolemia.

8.1. Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO

- Ácido [1s-[1 α (β s* , δ s*), 2 α , 6 α , 8 β -(R*),8 α α *]]- 1, 2, 6, 7, 8, 8 $^{\circ}$ - hexahidro, β , δ , 6 - trihidroxi- 2- metil -8- (2- metil-1- oxobutil-1- naftaleneheptanoico monosódico. (4)
- (-)-(3R, 5R)- 3,5- dihidroxi-7- [(1S, 2S, 6S, 8S, 8Ar)- 6'-hidroxi-2-metil-8- [(S)-2- metilbutiloxi]-1, 2, 6, 7, 8, 8 $^{\circ}$, -hexahidro-1- naftil] heptanoato sódico. (16)
- 3 β - hidroxicompaclina sódica. (16)

NOMBRE GENÉRICO

- Pravastatina sódica
- Mevanolin
- Eplastatin sódico

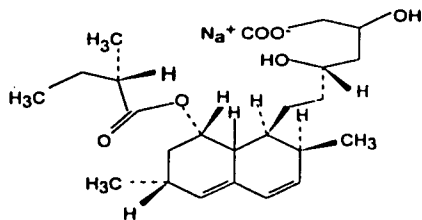
FÓRMULA CONDENSADA

C₂₃H₃₅NaO₇ (4)(16)

MASA MOLECULAR

446.52 (4)(16)

FÓRMULA DESARROLLADA



8.2. Propiedades Fisicoquímicas (4) (16)

DESCRIPCIÓN

Polvo fino o cristales amorfos, inodoro de color blanco a amarillo.

SOLUBILIDAD

Es un componente relativamente hidrofílico polar con un coeficiente de partición (octanol/agua) de 0.59 a pH 7.0. Es soluble en metanol y agua (7300mg/ml) es escasamente soluble en isopropanol y prácticamente insoluble en acetona, acetonitrilo, cloroformo y éter.

PUNTO DE FUSIÓN

C₂₃H₃₄O₆ Lactona 138°C - 142°C

ROTACIÓN ESPECÍFICA

$[\alpha]^{22}_D = +194.0^\circ$

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN

$K_a = 2.3 \cdot 10^{-9}$ mol/L

8.3. Obtención y Síntesis ⁽³⁷⁾

En 1976, un grupo de investigadores japoneses aislaron un metabolito fúngico, la mevastatina, la cual mostraba una compatibilidad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa. Diez años después de esta investigación se obtiene la forma ácida abierta del 6- α -hidroxi, que fue llamada Pravastatina. Subsecuentemente de esta investigación se autorizó la síntesis a gran escala de la pravastatina por transformación microbiana.

8.4. Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

ESPECTROSCOPÍA UV₍₁₆₎

En metanol, pesar una cantidad adecuada de Sustancia de Referencia de Pravastatina sódica y de sustancia de muestra problema para llegar a una concentración de 0.5 $\mu\text{g/ml}$. Al hacer un barrido se observan 3 máximos de absorción a 230 nm, 237 nm y 245 nm. La muestra debe presentar los mismos máximos que la solución de referencia

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

ESPECTROSCOPÍA UV₍₁₆₎

Pesar no menos de 20 tabletas, pulverizarlas y mezclar, pesar el equivalente a 20 mg de Pravastatina sódica disolver en metanol y realizar las diluciones necesarias para obtener una concentración de 0.5 $\mu\text{g/ml}$. Seguir el mismo procedimiento que se indicó para materia prima.

8.5. Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA Y PRODUCTO TERMINADO

CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS⁽⁴⁴⁾

- Fase Móvil : Metanol: agua (65:35) Filtrar y desgasificar.
- Preparación de la Solución de la Sustancia de Referencia : Disolver la cantidad adecuada de sustancia de referencia de pravastatina sódica en metanol para obtener una solución con una concentración de 0.5 µg/ml.
- Preparación de la solución de la muestra problema : Transferir 20 mg de pravastatina sódica a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir a volumen con Metanol y mezclar. Realizar las diluciones necesarias para obtener una concentración de 0.5 µg/ml. Usar como estándar interno acetónida de tramcinolona.
- Sistema : Columna de fase reversa C₁₈ a una longitud de onda de 238 nm, flujo de 1 ml/min. El límite de detección de pravastatina sódica es de 0.4 ng y el límite de cuantificación es de 2 ng/ml.
- Procedimiento : Inyectar 10µl tanto de la solución de la sustancia de referencia como de la solución de la muestra problema al cromatógrafo. Correr los ensayos y medir las respuestas para los picos mayores. Calcular la cantidad en mg/ml de C₂₃H₃₅NaO₇ en la muestra tomada usando la fórmula:

(44)

$$\left[\frac{\text{Área de la muestra}}{\text{Área del estándar}} \right] \left[\frac{\text{Conc del estándar}}{\quad} \right] \left[\frac{\text{Factor de dilución}}{\quad} \right]$$

8. 6 Información Farmacológica (13)(24)(26) (43)(45)(46)(48)(52)

La pravastatina sódica está indicada para reducir niveles elevados de colesterol total y LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria Tipo IIa y Tipo II b.

8.6.1 Forma Farmacéutica

Tabletas de 10 y 20 mg

8.6.2 Vía de Administración y Dosis

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Oral

DOSIS

La dosis inicial recomendada es de 10 mg a 20 mg una vez al día por las noches. Si el colesterol sérico se encuentra muy elevado (más de 300 mg/dL), se recomienda iniciar con 40 mg al día.

8.6.3 Función Terapéutica

Los beneficios son mediados por efectos morfológicos específicos en estudios tempranos del desarrollo de la placa aterosclerótica.

La pravastatina disminuye los niveles de colesterol de novo en hiperlipidemias. La terapia combinada con otros agentes hipolipémicos favorecen la importancia de la pravastatina en algunas dislipidemias severas

8.6.4 Mecanismo de Acción

El efecto hipolipemiante de la pravastatina sódica se atribuye a la competitividad e inhibición de la HMG-CoA reductasa en hepatocitos la cual indica una reducción en el almacenamiento intracelular de colesterol. Como consecuencia de la disminución en los niveles de colesterol, se activa una regulación de los receptores LDL en la membrana de los hepatocitos dando por resultado un incremento del catabolismo del receptor mediador y depuración del LDL colesterol circulante. El hígado es el sitio primario de acción de la pravastatina. Un efecto adicional del aumento en el número de receptores de LDL en hepatocitos, es el incremento en la depuración de VLDL en la circulación, reduciendo la disponibilidad de este precursor lipoproteínico para la conversión a LDL.

8.6.5 Farmacocinética

La pravastatina sódica es rápidamente absorbida, alcanzando los niveles pico en plasma de 1 a 1.5 horas después de la ingestión. La absorción media de la pravastatina es de 34% y la biodisponibilidad es del 17%. mientras que la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad, los efectos terapéuticos de la pravastatina ocurren en 1 hora.

El efecto del primer paso en la pravastatina es extenso y ocurre en el hígado el cual es el sitio de acción primario, además de ser el sitio primario de la síntesis del colesterol. Aproximadamente 20% de la dosis oral administrada se excreta en orina y 70% en las heces

8.7. Seguridad (13)(43)(52)

Antes de iniciar un tratamiento con pravastatina sódica se deberá dar al paciente una dieta para disminuir el colesterol, la cual deberá continuar durante el tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos Músculo esqueléticos

El uso de pravastatina sódica puede causar mialgias, miopatía y también puede preceder a una rabdomiólisis, así como dolores y debilidad muscular.

Efectos Hepáticos

Durante el tratamiento con la pravastatina se han presentado elevaciones de enzimas hepáticas, como son las transaminasas

8.8 Contraindicaciones (24)(3)

En mujeres embarazadas y durante la lactancia, así como en pacientes con enfermedad en el hígado ya que eleva los niveles de transaminasa sérica.

8.9 Interacciones medicamentosas (24)

No debe administrarse durante el tratamiento con drogas inmunosupresoras, antipirina, warfarina, colestiramina, colestipol, imetidina, digoxina, ciclosporina, gemfibrozil.

CAPÍTULO 9.

PROBUCOL

El probucol constituye el único hipolipemiante que disminuye el colesterol y causa regresión de xantomas en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigótica; la habilidad del probucol para inhibir la aterosclerosis se ha atribuido a sus propiedades antioxidantes, esas observaciones proporcionan fuertes pruebas para apoyar la hipótesis de que la LDL es importante e incluso obligatoria, en la patogenia de lesiones ateroscleróticas.

9.1. Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO.

- Bis (3,5-di-ter-butil-4-hidroxifenil) mercaptoacelona. (36)
- 4,4'-(1-metilelidiene) bis (tio) bis (2,6-bis (1,1-dimetilelil)- fenol) (6)
- 4,4'-(isopropilenditio) bis (2,6-di-ter-butilfenol). (16)

NOMBRE GENÉRICO.

Probucol

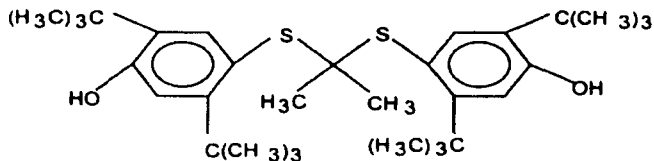
FÓRMULA CONDENSADA.

$C_{31}H_{48}O_2S_2$ (16)

MASA MOLECULAR.

516.85 (16)

FÓRMULA DESARROLLADA.



9.2. Propiedades Fisicoquímicas^{(6) (16)}

DESCRIPCIÓN

Polvo cristalino de blanco a amarillo.

SOLUBILIDAD

Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloroformo, alcohol *n*-propílico, etanol y hexano.

PUNTO DE FUSIÓN

Entre 124°C y 127°C

9.3 Obtención y Síntesis⁽³⁶⁾

OBTENCIÓN

Se obtiene por condensación catalizada del ácido 4- mercapto- 2,6-ter-butifenol con acetona.

SINTESIS

- a) Se disuelven (47.5 g, 0.2 mol) de 2,6- di- ter- butil-4- mercaptofenol, en 50 ml de etanol, calentando a 50°C. Se agrega 1.0 ml de ácido clorhídrico y 5.8g (0.1 mol) de acetona. Calentar la mezcla a una temperatura de 60°C a 65°C por 90 minutos, enfriar, diluir con agua, agregar 10 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio 0.5 M y extraer con éter.
Se evapora la fase orgánica y el producto obtenido se recristaliza en etanol y después en isopropanol para obtener el bis (3,5-di-ter-butil-4-hidroxifenil) mercaptoacetona, como un sólido cristalino que funde de 125°C -126°C.
- b) Disolver 2.3 moles de 2,6- di- ter- butil-4- mercaptofenol en 1.7. ml de metanol bajo atmósfera de nitrógeno, agregar 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 180 ml de acetona, la mezcla se agita y se mantiene a una temperatura de 35°C a 50°C por 90 minutos. Al término, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra y el producto Bis (3,5-di-ter-butil-4-hidroxifenil) mercaptoacetona, se obtiene como un sólido cristalino pálido. El residuo se lava con agua y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se purifica por recristalización con etanol.

9.4. Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA⁽³⁵⁾

Colocar 4 gotas de solución (1:10) de la muestra en tetracloruro de carbono sobre una placa de bromuro de potasio hasta obtener en la superficie una capa uniforme y fina que permita la evaporación del disolvente.

El espectro de absorción en la región infrarroja exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que los de una preparación similar a la solución de la sustancia de referencia de probucol.

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA⁽⁴⁾

- ◆ Preparación de la solución de la muestra problema: Triturar no menos de 10 tabletas hasta obtener un polvo fino, pesar una cantidad equivalente a 1.0 gramo de probucol, adicionar 10 ml de tetracloruro de carbono grado espectro, agitar y filtrar.
- ◆ Preparación de la solución de la sustancia de referencia: Pesar una cantidad de la sustancia de referencia equivalente a 100 mg de probucol y disolver en 1.0 ml de tetracloruro de carbono grado espectro. Esta solución contiene 100 mg/ml de probucol.
- ◆ Procedimiento: Aplicar por separado, sobre pastillas de yoduro de cesio grado espectro, 4 gotas de la preparación de la solución de la sustancia de referencia y 4 gotas de la preparación de la sustancia de muestra problema, dejar evaporar el disolvente y obtener los espectros de absorción respectivos. El espectro IR obtenido con la preparación de la muestra problema debe corresponder con el de la preparación de la solución de referencia.

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS₍₃₅₎

El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la sustancia de la muestra problema para la valoración debe corresponder al obtenido con el de la preparación de la solución de referencia.

9.5. Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS₍₄₎₍₃₅₎

- ◆ Fase Móvil: Preparar una solución desgasificada y filtrada de acetonitrilo: agua (85:15)
- ◆ Solución para asegurar el funcionamiento adecuado del sistema: Pesar 56 mg de la muestra, agregar 10 ml de alcohol n- propílico, disolver y agregar 1 ml de la solución al 70% de terbutilhidroperóxido en agua (m/v) y mezclar. Tapar sin presión y calentar en baño maría a 90°C durante 30 minutos, dejar enfriar a la temperatura ambiente, diluir con una mezcla de alcohol n-propílico: agua (17:14) hasta obtener un volumen de 200 ml y mezclar. Diluir 25 ml de esta solución con la fase móvil hasta obtener un volumen de 100 ml
- ◆ Solución de la sustancia de referencia: Disolver y diluir una cantidad de la sustancia de referencia de probucol con la fase móvil para obtener una solución que contenga 63 µg/ml.
- ◆ Solución de la sustancia de muestra problema: Transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, 63 mg de la muestra, disolver y diluir a volumen con la fase móvil y mezclar. Transferir una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml; diluir y llevar a volumen con la fase móvil y mezclar.
- ◆ Condiciones del equipo: Detector a 242 nm, columna de 4.6 mm X 25 cm, empacada con octilsilano enlazado químicamente a partículas de sílica totalmente porosa de 5 µm a 10µm de diámetro.

- ◆ Inyectar la solución para asegurar el funcionamiento adecuado del sistema y registrar los picos para el producto de degradación y el probucol a tiempos de retención relativos de aproximadamente 0.8 y 1.0, respectivamente. La resolución R de los picos es de no menos de 2; para inyecciones repetidas de la solución de la sustancia de referencia, la desviación estándar relativa es menor del 1.0%.
- ◆ Procedimiento: Inyectar por separado volúmenes iguales de 50µl de la solución de la sustancia de referencia y de la solución de la muestra problema, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos de respuesta mayores. Calcular la cantidad en miligramos de probucol en la porción de la muestra tomada, aplicando la fórmula:

$$C (Rm/Ref)$$

En donde, C es la concentración en microgramos por mililitro en la solución de probucol, en la sustancia de referencia y Rm, Ref son las áreas de los picos de respuesta para la solución de la sustancia de la muestra problema y para la solución de referencia, respectivamente.

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS₍₄₎

- ◆ Fase Móvil: Preparar una solución desgasificada y filtrada de acetonitrilo: agua (85:15)
- ◆ Solución de la sustancia de referencia: Disolver y diluir una cantidad adecuada y exacta de la sustancia de referencia de probucol con la fase móvil para obtener una solución que contenga 50 µg/ml.
- ◆ Solución de la sustancia de muestra problema: Pulverizar y pesar no menos de 20 tabletas. Transferir una cantidad equivalente a 500 mg de probucol a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 80 ml de fase móvil, agitar y mezclar vigorosamente por cerca de una hora. Diluir con fase móvil a volumen y mezclar. Transferir una alícuota de 1.0 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml diluir, llevar a volumen con la fase móvil mezclar y filtrar.

- ➔ Procedimiento: Inyectar por separado volúmenes iguales de 50 μ l de la solución de la sustancia de referencia y de la solución de la muestra problema, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos de respuesta mayores. Calcular la cantidad en miligramos de C₁₈H₄₈O₂S₂ en la porción de tabletas tomada, aplicando la fórmula:

$$C (Ru/Rs)$$

En donde, C es la concentración en microgramos por mililitro en la solución de la sustancia de referencia y Ru, Rs son las áreas de los picos de respuesta para la solución de la sustancia de la muestra problema y para la solución de referencia, respectivamente.

9.6. Información Farmacológica (6)(29)(46)(52)

El probucol disminuye el colesterol sérico total y tiene poco efecto sobre los triglicéridos séricos.

9.6.1. Forma Farmacéutica.

Tabletas de 500 mg

9.6.2. Vía de administración y dosis

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

DOSIS

500 mg dos veces por día en el desayuno y cena.

9.6.3. Función Terapéutica.

Tiene un efecto leve para disminuir los niveles plasmáticos de LDL (y Colesterol) al reducir la síntesis de colesterol durante una etapa temprana aumentando el catabolismo de los IDL y la excreción de ácidos biliares.

Es decir el principal efecto del probucol radica en disminuir las concentraciones plasmáticas del colesterol sin incrementar de manera constante las cifras de triglicéridos.

9.6.4. Mecanismo de Acción

El decremento de las concentraciones de LDL se ha relacionado con aumentos de las tasas de depuración de las mismas desde el plasma. Esta depuración ocurre por medio de la vía del receptor de lipoproteínas de baja densidad. El probucol también aumenta las tasas de eliminación de dichas lipoproteínas en personas con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Dado que estos individuos carecen de actividad de receptor de lipoproteínas de baja densidad, este dato sugiere que el probucol favorece la depuración de las LDL por medio de mecanismos independientes del receptor de las mismas.

El probucol también inhibe las etapas tempranas de la biosíntesis del colesterol y la inhibición de la absorción del colesterol en la dieta. No hay aumento en los precursores cíclicos del colesterol llamados desmosterol y 7-dehidrocolesterol. Basándose en esto, se puede concluir que el probucol no afecta los efectos tardíos de la biosíntesis del colesterol. La absorción del probucol del tracto gastrointestinal es limitada y variable cuando se administra con los alimentos.

9.6.5 Farmacocinética

El probucol es un fármaco lipofílico, y su absorción es muy variable. Su ingestión con comida mejora la absorción y reduce la variabilidad. El probucol es acarreado en las partículas LDL y se acumula en tejido adiposo donde puede permanecer por meses. Su eliminación es a través de la bilis y en las heces.

9.7. Seguridad (26)(52)

Considerando que el probucol puede causar prolongación del intervalo QT, debe usarse con precaución en pacientes con daño miocárdico reciente o progresivo, en personas con arritmias ventriculares y cuando se administra con otros fármacos o en condiciones metabólicas donde el intervalo QT pueda ser prolongado.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos tiende a ser menores y transitorios.

Efectos Gastrointestinales.

Estos incluyen flatulencia, dolor abdominal, náusea y vómito

Efectos del Sistema Endocrino

Irregularidad menstrual, consistiendo en variación del periodo a 20 días.

Otros efectos.

Pequeñas afecciones en la piel y prurito, jaqueca, insomnio y distorsión visual

9.8. Contraindicaciones⁽²⁶⁾⁽⁵²⁾

Hipersensibilidad al probucol, embarazo y lactancia.

9.9. Interacciones medicamentosas⁽²⁶⁾⁽⁵²⁾

La asociación de clofibrato al probucol no es recomendada, ya que el efecto reductor de los niveles séricos medios de LDL o del colesterol total no es generalmente significativo y en algunos pacientes puede haber una disminución pronunciada de colesterol HDL. Ni los medicamentos hipoglucémicos ni los anticoagulantes orales alteran el efecto del probucol sobre el colesterol sérico. La dosis de estos medicamentos no necesita modificarse cuando se administran con probucol.

CAPÍTULO 10.

SIMVASTATINA

Análogo de la lovastatina, la Simvastatina fue sintetizada por los laboratorios Merck Sharp & Dohme. La simvastatina es un profármaco, que después de la absorción, sufre una hidrólisis del anillo de lactona para formar el principal metabolito, la simvastatina β -hidroxiácido, que actúa como un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

10.1 Nomenclatura

NOMBRE QUÍMICO

- ◆ Acido butanoico, 2,2-dimetil-,1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1-naftalenil ester, [1s-[1 α , 3 α , 7 β , 8 β (2s*, 4s*), 8 α β]]. (34)
- ◆ [1s-[1 α , 3 α , 7 β , 8 β (2s*, 4s*), 8 α β]]-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1-naftalenil,2,2-dimetilbutanoato. (33)

NOMBRE GENÉRICO

Simvastatina (33)

NOMBRE COMERCIAL

Zocor[®]

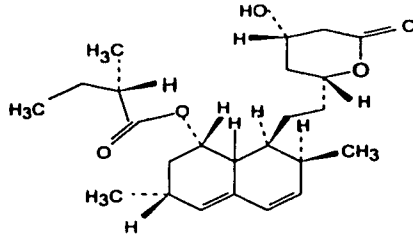
FÓRMULA CONDENSADA

C₂₅H₃₈O₅ (34)

MASA MOLECULAR

418.57 (33)

FÓRMULA DESARROLLADA



10.2 Propiedades Fisicoquímicas (33) (4) (16)

DESCRIPCIÓN

Polvo cristalino blanco, no higroscópico

SOLUBILIDAD

La simvastatina es insoluble en agua, pero es soluble en disolventes orgánicos polares.

Solvente	Solubilidad (mg/ml)
Cloroformo	610
Dimetilsulfóxido	540
Metanol	200
Etanol	160
n-Hexano	0.15
Acido clorhídrico 0.1 M	0.06
Poliétilen glicol 400	70
Propilenglicol	30
Hidróxido de sodio 0.1 M	70
Agua	0.03

ROTACIÓN ESPECÍFICA

Preparación de la muestra: 5mg/ml en acetonitrilo

Entre +285° y +298°

PUNTO DE FUSIÓN

135 °C - 138 °C

10.3 Obtención y Síntesis (32)

La simvastatina se sintetiza a partir de la lovastatina por apertura del anillo con butilamina en presencia de fenilmetano (PhMe) seguido por cetilación con cetona usando como catalizador p-TsOH; el acetónido resultante es reducido con hidruro de aluminato de litio (LiAlH₄) en presencia de tetrahidrofurano (THF); el producto resultante es acilado con cloruro de terbutanoilo (EtCMe₂COCl) en piridina que contiene Dimetil alil fosfato (DMAP) seguido de calentamiento con agua-tetrahidrofurano (THF), usando como catalizador p-TsOH y adición de hidróxido de amonio (NH₄OH) en una mezcla de Metanol-etanol (MeOH/EtOH). La sal de amonio resultante se calienta para dar la simvastatina.

10.4 Métodos de Identificación

MATERIA PRIMA

ESPECTROSCOPIA INFRARROJA⁽³³⁾

En pastilla de KBr presenta los siguientes máximos de absorción.

Cuadro No 3

Frecuencia (cm ⁻¹)	Grupos Funcionales
3546	OH libre
3422	OH asociado
3011	C-H olefínico
2969	Metil CH asimétrico
2929	Metil CH simétrico
2871	Metileno CH simétrico
1718	Lactona C=O asociado
1701	Ester C=O asociado
1459	Metileno C-H unión simétrica, metil C-H unión asimétrica
1389-1369	Gem-dimetil C-H unión
1267-1225	Lactona -C-O-C-
1166	Ester -C-O-C-
1056	Alcohol secundario C-O
870	Trisustituido
670	Cis olefínico C-H (coleado)

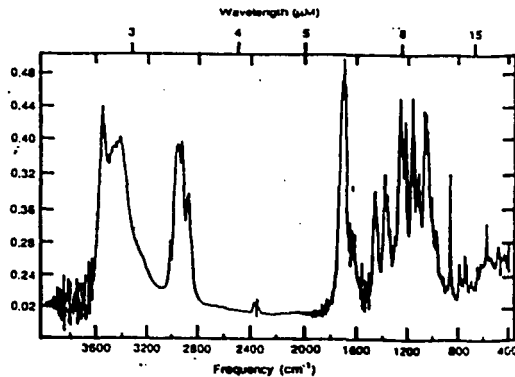


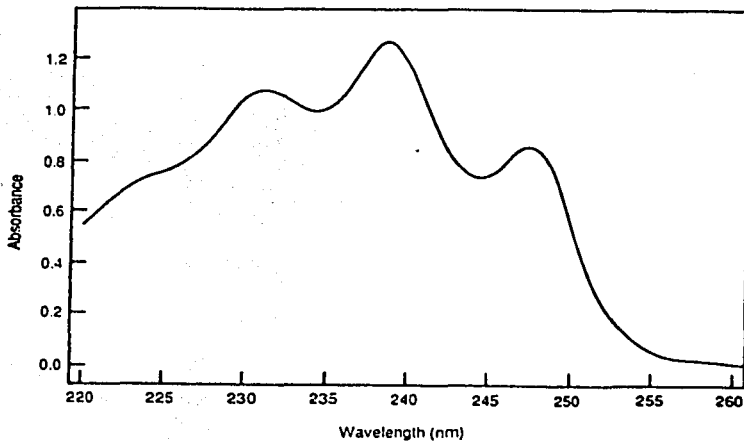
Figura 9.(33)

ESPECTROSCOPIA UV (4) (33)

a) Preparar una solución con 10 µg/ml, en acetonitrilo, para la muestra problema y para la Simvastatina SR.
 El espectrograma de la muestra presenta los mismos máximos de absorbanza que la SR

b) Preparar la solución de simvastatina SR y la solución de la muestra problema a una concentración de 20 µg/ml en acetonitrilo, el espectrograma de la muestra presenta los mismos máximos de absorbanza que la SR .

λ (nm)	$A^{1\%1cm}$
231	516
238	604
247	408



Ultraviolet Spectrum of Simvastatin

Figura 10 (33)

ESPECTROMETRÍA DE MASAS⁽³³⁾

Este espectro fue obtenido por ensayo directo de impacto de electrón (90 eV) usando el espectrómetro de masas Finnigon MAT 2R

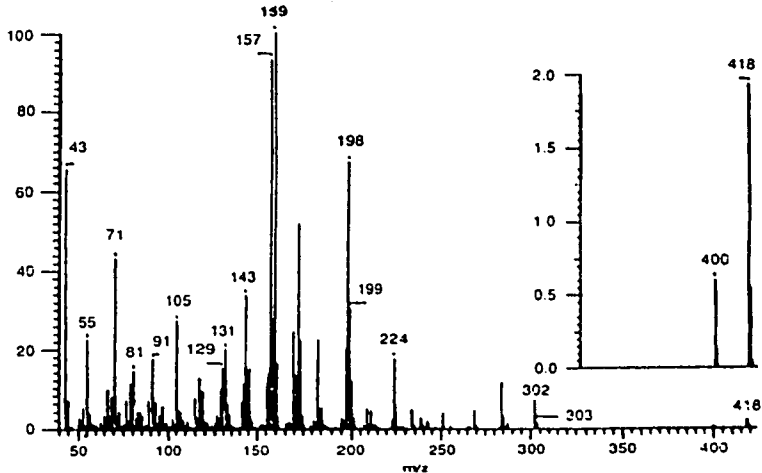


Figura 11 (33)

ROTACIÓN ESPECÍFICA⁽²⁾

Disolver 0.125 g de simvastatina en acetonitrilo RA, diluir a 25 ml con el mismo solvente. La rotación específica es + 285 °C a 300 °C calcular con la referencia de la sustancia seca.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA⁽³³⁾

- ◆ Fase estacionaria: sílica gel 60 F₂₅₄
- ◆ Fase móvil: ciclohexano: cloroformo: solución de isopropanol (0.05% w/v butilhidroxitolueno) 5:2:1

Revelar la placa con lámpara UV o bien con spray de solución diluida de ácido sulfúrico metanólico y aplicación de calor.

El spray de ácido sulfúrico es el sistema más utilizado porque las impurezas en UV no se detectan.

El Rf de la simvastatina es aproximadamente de 0.4

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS HPLC⁽⁴⁾

- ◆ Medio de disolución: adicionar 3 ml de ácido acético glacial a 900 ml de agua. Ajustar el pH a 4.0 con NaOH 5N y aforar a 1000ml.
- ◆ A 200 ml de esta solución agregar 800ml de acetonitrilo y mezclar.
- ◆ Solución amortiguadora: disolver 3.9g de fosfato dibásico de sodio en 900 ml de agua. Ajustar el pH a 4.5 con NaOH 5N, diluir con agua a 1000ml y mezclar.
- ◆ Fase móvil: preparar una mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo-solución amortiguadora (65:35)
- ◆ Preparación de la solución de referencia (SR): disolver una cantidad adecuada de simvastatina SR en el medio de disolución y diluir cuantitativamente para obtener una concentración de 0.1 mg/ml.
- ◆ Preparación de la muestra: transferir el polvo obtenido de 10 tabletas a un matraz volumétrico de 250ml. Agregar 10 ml de agua y agitar hasta desintegración. Diluir con medio de disolución a volumen, sonicar por 15 min. y enfriar a temperatura ambiente, (si es necesario diluir con el medio de disolución a volumen). Centrifugar una porción de la muestra y diluir una porción del sobrenadante con medio de disolución para obtener una concentración de 0.1 mg /ml .
- ◆ Cromatógrafo: el cromatógrafo de líquidos es equipado con un detector a 238 nm, con una columna de 4.6mm X 25 cm empacada con L1 y a temperatura de 45°C. El flujo es de alrededor de 1.5 ml / min. El factor K' es no menos de 3.0, la eficiencia de la columna es mayor a 2000 platos teóricos y la DER para las réplicas de inyección no debe ser mayor al 2%.

- ◆ Procedimiento: inyectar volúmenes iguales (10 μ l) de la SR y de la muestra problema en el cromatógrafo, correr los cromatogramas y medir las áreas de los picos mayores.
- ◆ El tiempo de retención del pico mayor en el cromatograma de la muestra problema, corresponde al pico mayor del cromatograma obtenido para la SR de simvastatina.

10.5. Métodos de Valoración

MATERIA PRIMA

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS (HPLC)⁽⁵³⁾

- ◆ Fase móvil: mezclar acetonitrilo y ácido fosfórico diluido (1:1000) 50:50, filtrar y desgasificar .
- ◆ Medio de disolución: preparar una mezcla de acetonitrilo y fosfato monobásico de potasio 0.01M (60:40), filtrar y ajustar con ácido fosfórico a pH =4.
- ◆ Preparación de la solución de referencia (SR): disolver cantidades adecuadas de simvastatina SR y de lovastatina SR en medio de disolución y diluir cuantitativamente para obtener una concentración de 0.3 mg/ml de simvastatina SR y 0.003 mg/ml de lovastatina SR.
- ◆ Preparación de la muestra: transferir 30 mg de simvastatina a un matraz volumétrico de 100 ml . Aforar a volumen con medio de disolución.
- ◆ Cromatógrafo: el cromatógrafo de líquidos es equipado con un detector a 238 nm, con una columna de 4.6mm x 33cm empacada con L1. El intervalo de flujo es de alrededor de 3 ml/ min.
 - El tiempo de retención es de:
 - Lovastatina 0.65 min.
 - Simvastatina 1.0 min.
- ◆ La resolución entre simvastatina y lovastatina es no menor de 3. La eficiencia de la columna es mayor a 2000 platos teóricos, el factor de coileo es no más de 2 y la DER para las réplicas de inyección es no más del 1.0 %.

- ◆ Procedimiento: Inyectar 5 μ l de la SR y de la solución de la muestra problema. correr los cromatogramas y medir el área de respuesta para los mayores picos. Calcular la cantidad en mg de C₂₅H₃₈O₅ en la porción de simvastatina tomada por la fórmula.

$$100 C (R_u / R_s)$$

En donde :

C es la concentración en mg/ml de simvastatina SR, y R_u / R_s son las áreas de los picos de respuesta obtenidos en la preparación de la muestra y en la SR respectivamente.

PRODUCTO TERMINADO

1. Tabletas

CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS (HPLC) (4)

Realizar el mismo procedimiento que se indicó para la identificación de simvastatina en tabletas. (Pág 83)

Calcular la cantidad en mg de simvastatina (C₂₅H₃₈O₅) en cada tableta tomada por la fórmula:

$$(L / D)C (R_u / R_s)$$

En donde:

L es el peso medio de las tabletas. D es la cantidad de muestra que se utiliza y C es la concentración en mg/ml de simvastatina SR, R_u y R_s son los picos de respuesta obtenidos en la muestra y en la SR respectivamente. (4)

10.6 Información Farmacológica (8)(24)(29)(38)(52)

10.6.1. Forma Farmacéutica

Tabletas de 5mg, 10mg, 20 mg, 40mg.

10.6.2 Vía de administración y dosis

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

DOSIS

Se recomienda empezar con una dosis de 5-10 mg una vez al día en la noche. El intervalo de la dosis es de 5-40mg/día como dosis única en la noche, el máximo permisible es de 40 mg/ día.

Las dosis deben individualizarse de acuerdo a los niveles de LDL. Los ajustes en la dosis deben hacerse a intervalos de 4 semanas o más.

Los niveles de colesterol deben monitorearse periódicamente, y reducir la dosis de simvastatina si los niveles de colesterol disminuyen de manera significativa.

10.6.3 Función Terapéutica

La simvastatina está indicada para reducir los niveles elevados de LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Tipo Ia y IIb).

La simvastatina disminuye el colesterol total en un 24%, triglicéridos 12%, LDL 33% y eleva las HDL 13%

10.6.4 Mecanismo de acción

El efecto reductor de la simvastatina quizá involucra la disminución de las concentraciones de VLDL y la inducción del receptor para LDL.

La simvastatina es un inhibidor específico de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la conversión a mevalonato en la ruta biosintética para formar el colesterol . La simvastatina es un profármaco, el cual debe convertirse al metabolito activo y presenta un alto grado de unión a proteínas (≈95-98%) .

10.6.5 Farmacocinética

La simvastatina es rápidamente hidrolizada al correspondiente β -hidroxiácido. Después de una dosis oral 13 % de la dosis es eliminada en la orina y 60% en las heces . El restante representa lo absorbido como equivalentes del fármaco y excretadas en la bilis, así como el fármaco no absorbido. La simvastatina tiene un efecto del primer paso extenso en el hígado, su sitio de acción primario con la excreción subsecuente de los fármacos equivalentes en la bilis. Como consecuencia de este extenso primer paso la disponibilidad del fármaco en circulación es baja, se estima que menos del 5 % de la dosis oral de simvastatina alcanza la circulación general como inhibidor activo.

La simvastatina así como su β -hidroxiácido se unen altamente a proteínas (aproximadamente 95 %).

10.7. Seguridad (26)(52)

Antes de aplicar una terapia con simvastatina debe tratarse tener control sobre la hipercolesterolemia con dieta, ejercicio y pérdida de peso en el caso de obesidad. Simvastatina causa elevación de los niveles de creatinina fosfoquinasa y transaminasa. Esto debe tenerse en cuenta en el diagnóstico de dolor de pecho en la terapia con simvastatina.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos Gastrointestinales

Dispepsia, flatulencia, constipación, dolor abdominal, pancreatitis, hepatitis, anorexia, vómito.

Efectos en sistema óseo

Mialgia, miopatía, artralgias

Efectos neurológicos

Disfunción de ciertos nervios craneales (incluyendo alteración del gusto, paresis facial), vértigo, pérdida de la memoria, parestesia, ansiedad, insomnio, depresión.

Efectos dérmicos

Alopecia, prurito, decoloración de la piel, resequedad de membranas mucosas, cambios en cabello y uñas.

Efectos en reproducción

Pérdida del libido, disfunción eréctil.

Efectos oculares

Progresión de cataratas, oftalmoplegia

10.8. Contraindicaciones (26)(52)

Hipersensibilidad a cualquier componente de esta formulación.

Simvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si la paciente llega a embarazarse durante la administración de simvastatina, ésta debe suspenderse y la paciente debe apreciar el potencial del feto.

10.9. Interacciones Medicamentosas (26)(52)

Interacción con digoxina causando un incremento en el material cardioactivo

Simvastatina no tiene efecto en la farmacocinética de la antipirina. Simvastatina potencia el efecto de anticoagulantes de cumarina, además de interactuar con fármacos inmunosupresores y con Itraconazole, gemfibrozil, niacina, eritromicina.

CAPITULO 11

CONCLUSIONES

- Se efectuó una recopilación de métodos analíticos, referentes a cuantificar e identificar 7 fármacos reductores del colesterol, lo que representa una herramienta útil para el profesional que requiera realizar el análisis de los fármacos que se estudiaron y de las formas farmacéuticas que los contengan, ya que con esta información, se podrá solucionar el procedimiento que se aplique a los diferentes problemas analíticos que se presenten, con la ventaja de que no se necesita realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva. La información analítica incluye además, las propiedades fisicoquímicas de los fármacos.
Los tipos de métodos que fundamentalmente se presentan son volumétricos, espectrofotométricos y cromatográficos
- Se efectuó una recopilación de información farmacológica concisa de los 7 fármacos en estudio y de sus formas farmacéuticas, la cual es importante y útil, especialmente para los profesionales que desarrollan sus actividades en el área de la farmacia clínica.
La información farmacológica, incluye:
 - Función terapéutica
 - Mecanismo de acción
 - Farmacocinética
 - Formas farmacéuticas
 - Via de administración y dosis
 - Seguridad
- Cabe aclarar que no procede indicar como una conclusión, cual de los fármacos presenta mayores ventajas, ya que la selección del medicamento, deberá realizarse de acuerdo a las condiciones de cada paciente.

CAPITULO 12

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pineda Valdés, Graciela, *Evaluación de los efectos del inhibidor 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa simvastatin en el metabolismo del colesterol y lipoproteínas en cuyos*, ULSA, págs. 2-115.(1997).
- 2.- *British Pharmacopoeia*, Pharmaceutical Press, London , pags. 446, 788, 1017, 1160, 1464, 1960, 2114, 2115. (2001).
- 3.- Mycek J. Mary, Harvey A. Richard and Champe C. Pamela. *Lippincott's Illustrated reviews: Pharmacology*, 2nd E, Philadelphia USA ,págs. 207-216. (1997).
- 4.- *United States Pharmacopeia (USP 24), NF 19*, págs. 399-400, 992-993, 1292-1293, 1521-1522, (2000)
- 5.- *British Pharmaceutical Codex*, The pharmaceutical press, Great Britain London, págs. 323-324, (1973).
- 6.- Gennaro R. Alfonso y *Remington Farmacia*, Tomo 2, 19^o E , Ed. Médica Panamericana , México , págs. 967-970, 957-962, 1449-1450, 1453-1455, 1693-1706, (1998).
- 7.- Rivero, Octavio, *Uso de los medicamentos en la Clinica*, Ed. Médica Panamericana, México, Cap I, (1999).
- 8.- Goodman y Gilman, *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Ed. Panamericana, México, págs. 1660-1662.(1996).
- 9.- *The Merck Manual*, 17th E, Merck Research Laboratories, United States of America, págs. 208-209 , (1999).
- 10.- Candedo Bertran, Carolina P., *Determinación simultánea de Ácido nicotínico, Nicotinamida, Piridoxina, Tiamina, y Riboflavina*, ULSA págs. 6, 51-59 ,(1995).
- 11.- *Lovastatin prescribing information*, West Point, Merck & Co.(1998).
- 12.- *USP. Drug Information: Advice for the Patient*,(1997).

- 13.- *Reducing the risk of coronary heart disease Pravastatin: the clinical evidence reviewed*, Bristol-Myers Squibb, (1997).
- 14.- Katzung G Bertram, MD, PHD, *Farmacología básica y clínica*, 4° E. Ed. Manual Moderno, México, págs. 633-649.(1991).
- 15.- Desmond Pinkowish, Mary ¿ *Cuando estan indicados los fármacos reductores del colesterol?*(1997)
<<http://www.drscope.com/privados/revistas/atencion/abr97/colester.htm>> 7 Dec 00
- 16.- *The Index Merck* , 12th E. Merck Research Lab, United States of America, págs. 2436, 4394, 5616, 6612, 7894, 7935, 8686, (1996).
- 17.- Zhang, Z.F; Lu Yi; Yung, Y. D; Liang G.J., *Reversed phase HPLC determination of Lovastatin and related impurities*, Yaowu Ferxi Zashi. 16(6) 373-376, (1996).
- 18.- Mathews, Christopher; Vanholde K.E., *Biochemistry*, Publishing company, United States of America, págs. 409-683.(1996).
- 19.- Lehninger, *Biochemistry*, Barcelona, págs. 669-681.(1996).
- 20.- Berkow R; Beers M; Fletcher A; *The Merck Manual*, págs. 118-684.(1997).
- 21.- Aldrich, *The sigma Library of FT-IR Spectra Edition I*, Vol 1 y 2. (1986).
- 22.- Andre P De Leenheer, Willy E. Lambert, *Modern Chromatographic Analysis of Vitamins*, 2nd edition, United States of America, (1992).
- 23.- Zhangz. F; Lu, Y et al. *Reversed phased HPLC determination of Lovastatin and related impurities*, Analytical Abstracts, 59, (5), págs. 5G159 (1997) .
- 24.- Merck Sharp & Dhome ,*Mevacor*, West Point, USA ,April (1998).
- 25.-Mabrouk, Mokhtor M; Habib, Ahmed A et.al *Spectrofluorimetric, determination of the two antihiperlipidemic drugs lovastatin and simvastatin in spiked human plasma and in dosage forms* Bull, Fac, Pharm, Cairo University (1998).
- 26.- *Physician Desk Reference Generics*, 52° E., Ed. Medical Economics company United States of America, págs. 672-674, 1302-1304, 1765-1769, 2038-2039, 2282-2286, 2486-2490, (1998).

- 27.- A.W Alberts, K. Widhalm et al, *Drug Investigation HMGCoA reductase Inhibitors in the treatment of hipercholesterolemia* vol 2 , supplement 2, (1990).
- 28.- Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert et. al. *Pharmacotherapy a Pathophysiologic approach*, 3th E. Ed. Appleton & Lange, United States of America. (1997).
- 29.- Eric T. Herfindal, Dick R. Gourley et al, *Textbook of therapeutics, drug and disease management* , Ed. Williams & Wilkins, United States of America págs. 399-402,(1996).
- 30.- Lloyd Yee Young, Mary Ann Koda Kimble, *Applied Therapeutics: The Clinical use of drugs, Applied Therapy Publications*, 6th E. Published by specializing in drug therapy publications, United States of America ,págs. 9-14, 9-23 ,(1995).
- 31.- GLC and HPLC. *Determination of Therapeutic Agents part 3, Chromatographic* , Edited by Kiyoshi Tsuji, Marcel Dekker Inc, Volume 9 United States of America, págs. 1099-115,1979.
- 32.- Vries, Ton Rene; Winjberg Hans et al, *Process for the production of semisynthetic statins via novel intermediates*, PCT Int. Appl. WO, 44,(1998).
- 33.- Florey Klaus, *Analytical profiles of drug substances and excipients*, págs. 198-223, 359-388, (1993).
- 34.- Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 32^a E págs. 979 - 989. (2000).
- 35.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7^a E, págs. 717-719, (2000).
- 36.- Marshal Sifting, *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, Volume 2*, Noyes Publications, United States of America, págs. 1297-1298, 2^a E. (1988).
- 37.- Manfred E Wolff, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, volume 1 Principles and Practice*, 5th E, Ed. Jonh Wiley and sons, United States of America, págs. 662-663,1014-1015. (1995).
- 38.- Nestel Paul; et al. *A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia:prediction of response by baseline lipids, apo E genotype, lipoprotein (a) and insulin* , *Atherosclerosis*, 129(2), págs.231-239,(1997).
- 39.- Suwa, Koichi; et al Yakuri to Chiryō *Toxicity study of gemfibrozil 52 week repeated oral dose toxicity study of gemfibrozil in rats* 25(3), págs. 673-697.(1997).

- 40.- Aberg F et al. *Al Gemfibrozil induced decrease in serum ubiquinone and tocopherol levels in men with combined hiperlipidemia*, European Journal of Clinical Investigation, 28 (3), págs. 235-242, (1998).
- 41.- Nakamura Haruro. *Effect of gemfibrozil on size and susceptibility to oxidation of LDL* International Congress Symposium serology-real Society Medical. Págs. 39-45 .(1998) .
- 42.- Hoogerbrugge N et al, *Gemfibrozil decrease autoantibodies against oxidized LDL in men with combined hyperlipidemia* Journal International of Medicine, 243(5), págs. 355-359,(1998).
- 43.- Arai M. Serizawa N Terahara A, et al , *Pravastatin sodium (C5-514) a Novel Cholesterol lowering agent which inhibits HMG-CoA reductase* Annual report of Sankyo research laboratories ,Vol 40 ,(1988)
- 44.- Otter Karin; Nignat Christian, *Determination of pravastatin in human plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection*, Journal of Chromatography,8: Biomedic Sciences Applied. England. 108(1+2), págs. 235-241.(1998)
- 45.- Mercuri, Michelle Bond, M.Gene; Sirtori; Gesare R. Veglid Fabricio. et. al *American Journal of Medicine*, England, 101(6), págs. 627-634. (1996)
- 46.- Hania Malini; Mc Tavish Donna. *A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease*, Drugs Pravastatin, 53(2), págs. 299-336 (1997).
- 47.- Tsujita Y, Kuroda M Shimada Y et. al . *C5 514, a competitive inhibitor of 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzyme A reductase: tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hipolipidemic effects on various animal species*. Biochem Biophys Acta; 887: págs. 50-60
- 48.- Mc TavishD, Sorkin E.M *Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolemia*. Drugs 42: págs. 65-89,(1991).
- 49.- Frederickson, *Clasificación: Type 2º elevation of LDL; Type lib elevation of LDL and VLDL. Type II (Familial Dysbetalipoproteinemia)-elevation of IDL. Fat transport in lipoprotein and integrated approach mechanism and disorders*. N. England Journal of Medicine 276:34 , 1967.
- 50.- David W Martin y cols., *Bioquímica de Harper, Manual Moderno, México*, págs. 305-325,(1996).
-

- 51.- Mathew J. Lynch, *Métodos de Laboratorio*, México, págs. 393-394, 2º E.(1977).
- 52.- *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*, 47º E. Ed. Thompson Health Care, México, págs. 1228, 1314, 1649, 2364. (2001).
- 53.- *European Pharmacopoeia* , 3th E. Council of Europe Strasbourg págs. 650-6512, 1018, 1232-1233, (1997)
- 54.- Clarke's Eustace George Coverley, *Isolation and Identification of drugs in pharmaceuticals:Body Fluis and post Mortem Material* , (1986)
- 55.- David James Craik, *NMR in Drug Design*, CRC press. USA ,(1996).
- 56.- James C Graham etal, *Cardioprotective effect of pProbucol in the atherosclerosis*, *European Journal Pharmacology* 350(2/3), págs. 203-210,(1998).
- 57.- *Different effects of lovastatin on the trafficking of endogenous and lipoprotein derived cholesterol in human monocyte-derived macrophages*, *Artheriosclerosis, thrombosis, vascular biology*, England .18(8), págs. 1322-1329,(1998).
- 58.- Olukotun, Adeove Y,Alexander Jonh C, *Pharmaceutical compositions for preventing second heart attack containing HMGCoA reductase inhibitor*, Bristol Myers Squibb Company USA.
- 59.- Tom Brody, *Nutricional Biochemistry*, University of California, USA, págs. 261-265, (1994).
- 60.-Guillermo Farias, *Química Clínica*, Manual Moderno, 10º E, México, págs. 393-395, (1997).
- 61.- Bernard J, *Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio*, Científicos y Técnicos , 9º E, Barcelona , págs. 212-218, (1993).
- 62.- Alex Kaplan, *Clinical Chemistry Interpretation and Techniques*, Williams & Wilkins, 4th E, USA , págs. 236-241, (1995).
- 63.- Arthur C. Guyton, *Fisiología*, Interamericana, Mc Graw Hill, México , 946-951, (1997).
- 64.- Donald Voet, *Biochemistry* , 2nd E, Jonh Wiley and Sons Inc., USA págs. 690-704, (1997)

65.- Lawrence M Tierney JR, *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*, Manual Moderno S.A de C.V, México, págs. 1077-1081, (1995).

66.- *European Pharmacopoeia* supplement , Council of Europe Strasburg, págs., 1070 , 1403, (2001).

67.- Bari S. B. Kaskedika etal. *Simultaneous spectrophotometric estimation of meclozine hydrochloride and nicotinic acid from combined dosage forms*. Indian Journal Pharmaceutical, 60 (2), págs. 111-112, (1998).