



Facultad de Química



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

APLICACIÓN DEL HIDRATO DE CLORAL EN EL
TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PRESENTA

VIANEY SOLEDAD ROLDAN MUÑOZ

m 343713



MÉXICO, D. F., 2005.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Jurado asignado:

Presidente Profa.: M^a del Socorro Alpizar Ramos _____

Vocal Prof.: Raúl Lugo Villegas _____

Secretario Prof.: Martín Rueda Espinosa _____

1er. Suplente Prof.: Iván Alejandro Franco Morales _____

2do. Suplente Prof.: Casimiro Frausto Campos _____

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química UNAM. Anexo
Lab. 3D Edificio A

Asesor del tema: _____

M. en C. M^a del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante: _____

Vianey Soledad Roldán Muñoz



A mis padres Marisela y Arturo:

Por apoyarme y estar ahí
siempre que los necesité,
aún con su rigidez de carácter.

Acuerdo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Vianey S. Roldán
Musa
FECHA: 26 Julio
FIRMA: [Firma]

A mis hermanos Christian e Iván:

Por ser como son y su eterna compañía.



A mis amigas Paty y Mayra:

Por aconsejarme y jalarme hacia
otro lado de la vida, por su amistad
y apoyo incondicional.

A mi novio Fernando:

Por aparecerse en el mejor momento
y haberme hecho voltear
hacia otros horizontes.



A la Profesora Socorro:

Le agradezco su apoyo, y su guía,
que me sirvió de inspiración en cada
una de mis clases.

A cada uno de los profesores de la Facultad:

Sin ustedes y sin su conocimiento
no hubiera podido llevarse a cabo
uno de mis sueños.



A la Universidad Nacional Autónoma de México:

Por haberme acogido durante
tantos años en sus aulas, y enseñarme
a ser una mejor persona día con día.

A la Facultad de Química:

En ella aprendí lo que es la verdadera
amistad y complicidad.
Así como también lo que es
la responsabilidad y el amor a la carrera.

A todos y cada uno de ustedes:

“Por mi raza hablará el espíritu”

¡GRACIAS!



INDICE

CAPITULO I	Págs.
I. 1.- Objetivo	5
CAPITULO II	
II. 1.- Introducción	6
CAPITULO III. Generalidades	
III. 1.- El pelo	7
III. 2.- Tipos de pelo	12
III. 3.- Causas generales de la caída del pelo	14
III. 4.- Alopecia	15
III. 5.- Tratamiento y diagnóstico	16
III. 6.- Hidrato de cloral	20
III. 7.- Presentaciones farmacéuticas elaboradas con Hidrato de Cloral	22
III. 8.- Precauciones o recomendaciones especiales que se deben seguir antes de comenzar a usar Hidrato de Cloral	27
III. 9.- Métodos de identificación y cuantificación del Hidrato de Cloral...	28
CAPITULO IV. Propuesta de formulación para la solución de Hidrato de Cloral	
IV. 1.- Propuesta de formulación para la solución de Hidrato de Cloral	31



IV. 2.- Propuesta de validación de un método analítico para la determinación de Hidrato de Cloral en una solución farmacéutica	35
IV. 3.- Procedimiento	37
IV. 4.- Desarrollo de la fusión alcalina (por sextuplicado)	39
IV. 5.- Análisis estadístico	41

CAPITULO V

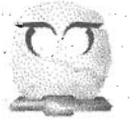
V. 1.- Análisis de resultados	46
-------------------------------------	----

CAPITULO VI

VI. 1.- Conclusiones	49
----------------------------	----

CAPITULO VII

Bibliografía	50
--------------------	----

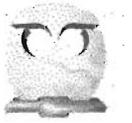


CAPITULO I

OBJETIVO

- Desarrollar una solución capilar que contenga como principio activo Hidrato de Cloral, y como excipientes Éter etílico y Ácido acético glacial, para poder aplicarse en el tratamiento de la alopecia.

- Establecer las mejores condiciones de almacenamiento para el principio activo en formulación.



CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la humanidad ha habido muchos remedios naturales o caseros para mitigar la caída del pelo, y que en ningún caso detenían la caída del pelo o lo hacían crecer.

Existen varios medicamentos que son utilizados en el tratamiento de enfermedades de la próstata, como por ejemplo, el Minoxidil, se observó que su efecto secundario es el de estimular el crecimiento del pelo (es el primer medicamento aprobado por la FDA para estimular el crecimiento del pelo).

No se conoce el mecanismo de acción del Hidrato de Cloral, pero al igual que el Minoxidil, se ha determinado que estimula el crecimiento del pelo.

El principio activo está disuelto en una cantidad de Éter etílico y Ácido acético glacial.

En este trabajo se realizaron pruebas de estabilidad para el principio activo, a fin de establecer que tan factible podría ser el uso del Hidrato de Cloral en el tratamiento de la alopecia. En este estudio el fármaco (Hidrato de Cloral) se almacenó a: 0°C, 25°C, 37°C, con luz y ausencia de luz.

Una vez realizadas las fusiones alcalinas y las validaciones, se determinó con la ayuda de las Guías de Validación, si el Hidrato de Cloral es estable a lo largo de una semana realizando pruebas de exactitud, precisión y estabilidad analítica de la muestra.



CAPITULO III

III.1.- EL PELO

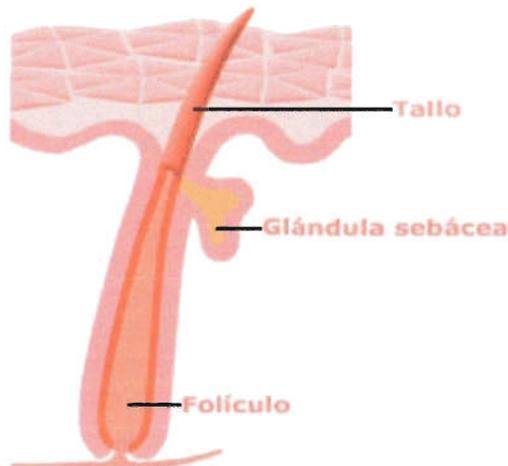
El pelo es una formación epidérmica fina y filiforme, que forma la cubierta característica de los mamíferos.

Nace dentro de la piel, donde existe un folículo en cuya base se encuentra la papila pilosa. De la papila nace el pelo que extrae grasa de la glándula sebácea. Se nutre de la corriente sanguínea a través de los vasos capilares que alimentan al bulbo.

Los pelos están compuestos por una escleroproteína córnea denominada queratina y no contienen ni vasos sanguíneos ni nervios.

Al observar el pelo al microscopio, su estructura asemeja a los cables de los puentes colgantes, retorcidos entre sí.

Suelen contener pigmentos (excepto en los albinos) y a veces también contienen burbujas de aire intersticial que dan al pelo un color plateado. La estructura del pelo consiste en células epiteliales modificadas dispuestas en capas alrededor de una médula central (o núcleo) y cubiertas de escamas delgadas y planas. La raíz de cada pelo se encuentra en una invaginación de la epidermis llamada folículo piloso.





Los trastornos en la estructura del pelo o del folículo piloso originan un crecimiento anómalo o una caída precoz o anormal del mismo. El pelo seco o apagado se debe al efecto de distintos productos químicos. El uso frecuente de permanentes, champús o lociones, sobre todo las que contienen alcohol o álcalis, pueden provocar la pérdida o caída de pelo. La causa de la calvicie severa no se conoce, pero en muchos casos ha sido atribuida a un tumor en la corteza adrenal o a trastornos de la hipófisis, la tiroides o el ovario. La aparición precoz de canas se asocia con estados de ansiedad, emociones intensas y enfermedades carenciales.

El pelo crece desde la base del folículo y se nutre a partir de los vasos sanguíneos presentes en una papila situada dentro del folículo, que se prolonga un poco en la raíz del pelo. Un músculo pequeño, el arrector pili o erector del pelo, se une a cada folículo piloso, el músculo se contrae bajo el control del sistema nervioso simpático, haciendo que el pelo se erice.

Curiosamente, la mayor parte del pelo está muerto. El 95 por ciento de este elemento es la queratina. Las células vivas se encuentran en la parte profunda, poco a poco emigran al exterior y crecen hasta que dejan de recibir sangre. Lo que no deja de pasar por el pelo es la grasa producida por la glándula sebácea, que se encarga de lubricarlo.

La mayoría de los mamíferos poseen pelos táctiles que crecen, en muchos casos, en la parte superior del labio y en las cejas, con las raíces situadas sobre tejido eréctil muy innervado.

El desarrollo del pelo en el ser humano se inicia en el embrión y ya en el sexto mes el feto aparece cubierto de un pelo muy fino (lanugo). En los primeros meses de vida el lanugo se cae y es reemplazado por pelo grueso en la cabeza (pelo) y cejas, y fino y veloso en el resto del cuerpo. En la pubertad aparece, en ambos sexos, pelo grueso en axilas y pubis, y en los hombres empieza a crecer en la parte superior del labio y la barbilla.



La velocidad del crecimiento del pelo varía con la edad de la persona. Cuando es corto, crece unos 2 cm por mes, pero la tasa de crecimiento se reduce a la mitad cuando es largo.

El color del pelo está relacionado con la concentración del pigmento que, producen los melanocitos en la parte superior del bulbo piloso y depende de la concentración de melanina y otros pigmentos fijados, del entorno, la herencia y el sol.

La forma del pelo es una de las características hereditarias más importantes y exacta. El pelo casi negro de los papúes, melanesios y africanos crece a partir de un folículo curvo que continúa en una espiral con sección transversal plana. El pelo de los chinos, japoneses y de los indígenas americanos es lacio, grueso, largo y casi siempre negro, crece de un folículo recto, con sección transversal circular, y tiene una médula fácilmente distinguible. El pelo de los ainus, europeos, indios y semitas es ondulado, crece desde un folículo recto pero con cierta tendencia a enrollarse; la sección transversal es oval y el color varía mucho de unos individuos a otros, desde el rubio claro hasta el negro.

En general se divide en tres grupos:

- ❖ Circular: suele ser lacio
- ❖ Ovalado: ondulado
- ❖ Comprimido: ensortijado o crespo.

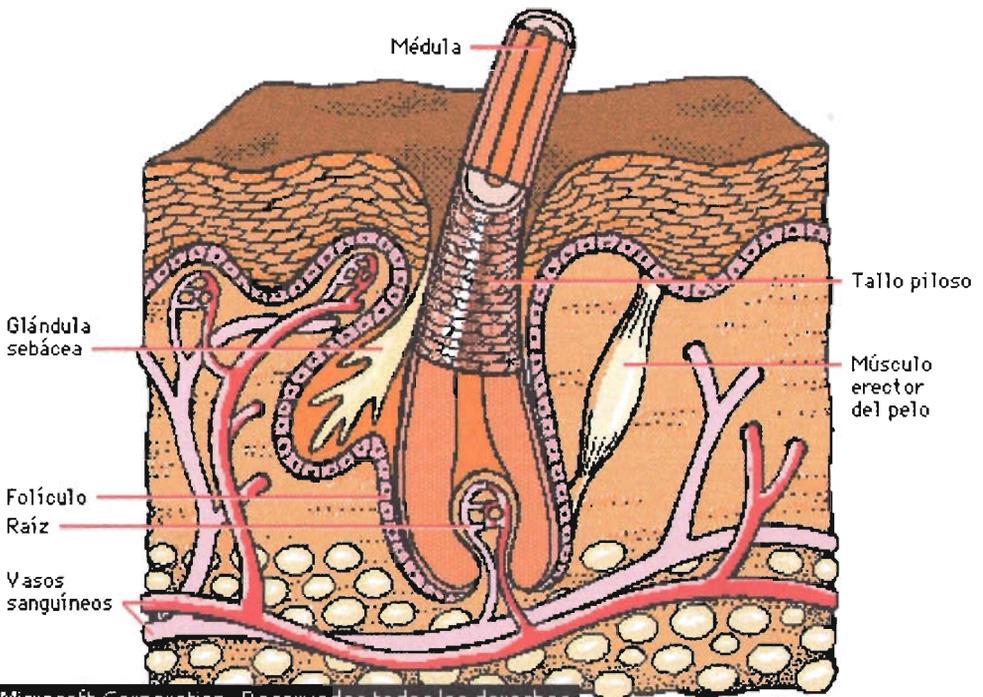
El pelo se compone de tres partes: cutícula, córtex y médula que nacen en la raíz. La cutícula recubre al córtex y la médula, ésta es la encargada de defender al pelo de las agresiones exteriores, si está dañada se pierde brillo y las puntas se parten.



El córtex contiene gránulos de melanina que se encargan de dar color al pelo y de hidratarlo.

La médula, por su parte, recibe las sustancias de la raíz, y se puede definir como la columna central del pelo.

La grasa es la encargada de hidratar el cabello. Su secreción debe ser media, puesto que si es excesiva da un aspecto sucio, pero si es poca, el aspecto es frágil¹⁷.



© Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

El folículo piloso es otra parte de que está constituido el pelo, tiene en su porción distal el bulbo y en su pared lateral la inserción del músculo piloerector, la glándula sebácea y la glándula sudorípara apocrina. El pelo tiene una porción intrafolicular o raíz y otra exterior o tallo; de dentro a fuera consta de médula,



corteza y cutícula del pelo o epidermícula, estando melanizadas sólo las dos primeras. Está compuesto principalmente por queratina. Hay dos tipos de pelo: el vello, fino e hipopigmentado, y el pelo terminal, más grueso, pigmentado y que se encuentra en cuero cabelludo, cejas, axilas, pubis.

El cuero cabelludo consta de cinco estratos:

- ❖ piel
- ❖ tejido subcutáneo
- ❖ músculo aponeurótico
- ❖ tejido areolar
- ❖ pericráneo

Los tres estratos más externos están íntimamente adheridos entre sí y se pueden mover como una unidad sobre el cráneo ya que la galea aponeurótica desliza sobre el tejido areolar y pericráneo, si el músculo frontal se contrae hacia delante, moverá el cuero cabelludo debido a su movimiento deslizante. La piel del cuero cabelludo es una de las más gruesas del cuerpo, con un espesor entre 3 y 8 mm. El denso tejido subcutáneo contiene los ganglios linfáticos, nervios y vasos del cuero cabelludo. El estrato músculo-aponeurótico está formado por los músculos frontal y occipital unidos en el vértex por la galea aponeurótica; esta galea es el estrato más fuerte e importante, y debe cerrarse para proteger el cráneo y su contenido de la infección y para evitar la retracción de los extremos cutáneos.

Entre galea y pericráneo está el tejido subaponeurótico o fascia subgaleal. Se trata de un tejido delgado y blando que da su movilidad al cuero cabelludo. Este espacio es cruzado por las venas emisarias que conectan las venas del tejido subcutáneo del cuero cabelludo con los senos venosos intracraneales, y son una fuente potencial de contaminación para las meninges.



III. 2.- TIPOS DE PELO

PELO SECO:

El pelo seco se debe a las glándulas inactivas del aceite, generalmente proviene de un cuero cabelludo seco, es decir, con escasa producción sebácea.. El aceite acumulado bloquea los poros que no permiten que el aceite fluya encendido a la superficie. El pelo seco necesitaría gran cantidad de alimento. Este tipo de pelo se caracteriza por verse opaco, sin cuerpo, quebradizo, áspero al tacto y en ocasiones hasta encrespado. Puede deberse a varias causas, por ejemplo:

- Fisiológicas : hiposecreción de las glándulas sebáceas. El sebo desempeña una función protectora e hidratante del cuero cabelludo y de la cutícula del pelo, que debe estar bien lubricado en toda su longitud. La insuficiente segregación sebácea, que facilita la degradación del pelo, puede ser constitucional del individuo o consecuencia de ciertos tratamientos con medicamentos.

- Químicas : decolorantes, tinturas, permanentes, champúes agresivos o inadecuados constituyen la principal causa de la sequedad capilar.

- Mecánicas : cepillado violento, peines finos, bigudíes calientes y tenacillas, alisado del cabello, abuso del secador.

- Ambientales : sol, viento, ambientes secos y polvorientos, agua de mar, cloro de las piscinas.



PELO ACEITOSO:

Este tipo de pelo se caracteriza por tener una excesiva producción sebácea en el cuero cabelludo y las puntas generalmente son secas. Las causas de tener un pelo graso varían, desde la alimentación o problemas hormonales, hasta el abuso en el uso de productos químicos como tinturas y permanentes. El pelo engrasado por esta secreción sebácea se torna brillante, pegadizo, pesado, difícil de peinar y acumula suciedad fácilmente. Con frecuencia, el sebo experimenta procesos oxidativos que generan mal olor. La secreción de sebo es baja durante la infancia, mientras que es elevada en la pubertad, alcanzando su máximo en adultos, para luego decrecer en la senectud. Existen varias causas que alteran el mecanismo natural de secreción sebácea, dando lugar a la seborrea, estas causas son:

- Factores hormonales
- Desequilibrios del sistema nervioso
- Dieta desequilibrada
- Determinados tratamientos farmacológicos
- Champúes excesivamente desengrasantes
- Manipulaciones enérgicas
- Contaminación ambiental

PELO EQUILIBRADO O NORMAL:

Es aquel que no tiene una producción sebácea abundante, ni escasa, tiene una apariencia sana, con brillo y cuerpo, se siente sedoso al tacto. Éste es el pelo ideal. Si se mantiene esta condición y una dieta bien equilibrada el pelo siempre tendrá un aspecto sano y manejable.



III. 3.- CAUSAS GENERALES DE LA CAIDA DEL PELO

- ✓ Alopecia areata
- ✓ Alteraciones hormonales (bocio, elevación de DHT)
- ✓ Cuadros febriles
- ✓ Edad de la persona
- ✓ Enfermedades generales graves
- ✓ Estrés
- ✓ Exceso de vitamina A
- ✓ Herencia familiar
- ✓ Lavados excesivos
- ✓ Medicación para el cáncer
- ✓ Nerviosismo
- ✓ Quemaduras
- ✓ Radioterapia
- ✓ Tricolitomanía ^a

La alopecia o calvicie se debe sobre todo a causas hereditarias¹.

El pelo puede dañarse por tres causas principales:

- ❖ Mecánicas: Peinado o cepillado muy fuerte que daña a la cutícula.
- ❖ Térmicas: Secadores, altas temperaturas.
- ❖ Químicas: Tintes y permanentes.

^a Tendencia compulsiva a quitarse el pelo.



III. 4.- ALOPECIA

La alopecia es un término médico que describe la pérdida completa o parcial del pelo; también se puede denominar como calvicie.

La calvicie es una palabra más coloquial que se refiere a la pérdida de pelo, principalmente en el hombre, que tiende a ser de origen genético pero en el que influyen muchos más factores que el puramente hereditario.

Con la edad tanto los hombres como las mujeres pierden densidad en el pelo. Los hombres desarrollan un modelo típico de calvicie, que se asocia con la presencia de testosterona. En las mujeres el modelo de calvicie o pérdida de pelo es más difuso. Normalmente la pérdida de pelo en la calvicie es gradual, y se limita al pelo de la cabeza.

La calvicie de tendencia hereditaria típica afecta al 25% de los hombres antes de los 30 años, y a otro 50% antes de los 60 años.

Cada pelo tiene una vida media de 4 a 5 años, y crece entre 1 y 2 cm al mes, después se cae. A los 6 meses crece un nuevo pelo en el mismo lugar, pero en la calvicie existe una pérdida del control de este reemplazo y por ello se nota la misma. En sí no es una caída de pelo, sino una falta de salida del nuevo.



III. 5.- TRATAMIENTO Y DIAGNOSTICO

Es recomendable que visite a su médico y además de la historia médica y un examen físico, puede resultar de utilidad practicar una biopsia para establecer el tipo de calvicie y su causa.

El tratamiento específico para la calvicie será determinado por su médico basándose en lo siguiente:

- ✓ Su edad, su estado general de salud y su historia médica.
- ✓ Qué tan avanzada está la condición.
- ✓ Su tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias.
- ✓ Sus expectativas para la trayectoria de la enfermedad.

La mayoría de las formas de calvicie no tienen cura. Algunos tipos desaparecen por sí solos. El tratamiento puede incluir:

- ✓ Medicamentos para estimular el crecimiento del pelo como por ejemplo: inyecciones de corticosteroides (en el tratamiento de la alopecia areata).
- ✓ Cirugía de reemplazo de pelo.

Cuando las causas sean secundarias (estrés, medicación, fiebre, etc,...) el pelo volverá a su nivel cuando se elimine la causa.

Para la pérdida de pelo hereditario o calvicie, se puede utilizar Minoxidil o Finasteride, que son medicamentos cuyo principio activo se utiliza para otras enfermedades, por ejemplo: problemas a nivel de próstata; y se observó que como efecto secundario producía exceso de pelo. Este efecto secundario utilizado



adecuadamente en el cuero cabelludo tiene un efecto beneficioso, el cual sirve para detener la calvicie, dependiendo de cada individuo¹⁹.

Ejemplos de medicamentos contra la alopecia:

✓ PROPECIA: Su principio activo, la finasterida, actúa bloqueando enzimas que intervienen en la regulación del folículo piloso (5α -reductasa de tipo II). Se utiliza en las primeras fases de la alopecia androgenética en varones. La finasterida produce una rápida disminución de la concentración sérica de DHT, que llega a ser significativa en las primeras 24 horas después de la administración.

Los folículos pilosos contienen 5α -reductasa de tipo II. En los hombres con el patrón masculino de pérdida del pelo, la piel del cráneo tiene folículos pilosos muy reducidos de tamaño y cantidades aumentadas de DHT, y la finasterida disminuye las concentraciones de DHT en la piel del cráneo y en el plasma.

✓ ALOSTIL: Solución para aplicación cutánea, utilizado en la alopecia androgenética. Es un potente vasodilatador periférico cuando se administra oralmente, disminuye la presión arterial elevada, reduciendo la resistencia vascular periférica. Cuando se aplica tópicamente la solución de Minoxidil se ha observado la estimulación del crecimiento del pelo en pacientes con alopecia androgenética (patrón de calvicie masculina y femenina). El inicio del estímulo del crecimiento del pelo se observa aproximadamente después de 4 o más meses de utilización continua de Minoxidil 2 veces al día, aunque esto varía de un paciente a otro. Los resultados obtenidos con el tratamiento pueden perderse después de 3 ó 4 meses de suspenderse la aplicación del Minoxidil. Aún no se conoce en forma exacta el mecanismo de acción del Minoxidil en el tratamiento de la alopecia



✓ androgenética. Los datos farmacocinéticos disponibles son los relacionados con el uso del Minoxidil administrado por vía oral.

✓ VICHY DERCOS ANTI-CAIDA: El primer tratamiento anticaída con Aminexil, Triclosán y Piroctone Olamina; para evitar la caída del pelo.. - A partir de la 6° semana de tratamiento diario, el número de pelos en fase de crecimiento es superior a un 8% con relación al placebo. Se realizó un estudio en tres centros hospitalarios, sobre 130 hombres aplicando diariamente una ampolla de 6ml.

Se encuentra en dos presentaciones:

❖ Dercos-Hombre.- Solución al 1.5% de Aminexil, que favorece el crecimiento del pelo, Triclosan y Piroctona Olamina para las irritaciones de la raíz y agua termal de Vichy, calmante y antiirritante.

❖ Dercos-Mujer.- Solución al 1.5% de Aminexil y vitaminas PP/B5/B6 que favorecen el crecimiento natural del cabello. Los principales activos son :

- Una solución concentrada al 1.5% de Aminexil .

- Un complejo vitamínico a base de vitaminas PP, B5 y B6. La asociación Aminexil-complejo vitamínico ha sido realizado con el fin de revitalizar el crecimiento natural del pelo. Para recuperar de un modo más rápido pelos más bellos. El Agua Termal de Vichy con propiedades antiirritantes y calmantes²⁰.



Existen otros tipos de tratamientos aparte de los medicamentos para el tratamiento y control de la alopecia; estos son más agresivos, como por ejemplo, las cirugías:

El principio de la cirugía de la calvicie es alcanzar un equilibrio entre las "zonas ricas" y las "zonas pobres", mediante tres soluciones:

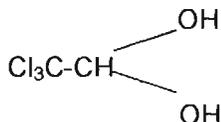
- ❖ Eliminación de las zonas pobres: reducciones de tonsura
- ❖ Extracción de las zonas ricas para donar a las zonas pobres: injertos y colgajos.
- ❖ Aumento de las zonas ricas: expansión tisular



III. 6.- HIDRATO DE CLORAL

Existen datos en la literatura que nos puede hablar acerca de la identificación y cuantificación del Hidrato de Cloral, pero no existe literatura que nos hable del mecanismo de acción del mismo.

Iniciamos con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6^a 2, la cual reporta que el Hidrato de Cloral son cristales incoloros, transparentes o blancos con olor aromático penetrante y ligeramente picante, muy soluble en agua y aceite de olivo, fácilmente soluble en alcohol, cloroformo y éter. Su peso molecular es de 165.4 g/mol. Fórmula empírica: C₂H₃Cl₃O₂.



El INDEX MERCK ³ dice que es un medicamento controlado, que puede causar hábito.

Con respecto a The Sigma-Aldrich ⁴, el Hidrato de Cloral es incompatible con: álcalis, tierras alcalinas, carbonatos alcalinos, barbitúricos solubles, bórax, yoduros, agentes oxidantes, permanganatos y alcohol. Los productos de descomposición del Hidrato de Cloral tales como: monóxido de carbono, dióxido de carbono y cloruro de hidrógeno (gas) son tóxicos.

El manejo del Hidrato de Cloral debe ser con sumo cuidado, por lo tanto se debe usar: mascarillas apropiadas para respirar (NIOSH/MSHA), guantes resistentes a químicos, lentes de seguridad.



El punto de fusión del Hidrato de Cloral es de -57°C ; su punto de ebullición es de 98°C ; tiene una densidad de 1.910 g/mL .

Si hablamos de toxicidad, ésta es de: oral-humanos LDL_0 : 4 mg/Kg . Oral-rata LDL_{50} : 480 mg/Kg .

De acuerdo con el Physicians GenRx, el Hidrato de Cloral es un analgésico; ansiolítico; sedativo; hipnótico.

Nombres comerciales: Aquachloral; Aquachloral Suppretttes; Noctec; Unimatic; Nycton; Somnos; Cloraldurat; Escre.



III. 7.- PRESENTACIONES FARMACEUTICAS ELABORADAS CON HIDRATO DE CLORAL

Las presentaciones farmacéuticas del Hidrato de Cloral se presentan en forma de cápsulas, soluciones orales y en forma de supositorio.

✓ FORMAS FARMACEUTICAS ORALES:

El Hidrato de Cloral en cápsulas contiene 250 mg y 500 mg del mismo por cápsula; excipientes: colorantes, metilparabeno, polietilenglicol 400, y propilparabeno.

En jarabes, el Hidrato de Cloral está en una proporción de 100 mg /mL; excipientes: ácido cítrico, colorantes, saborizantes, glicerina, agua purificada, sacarina sódica, citrato de sodio, y sacarosa.

❖ FARMACOLOGÍA CLINICA:

El Hidrato de Cloral es absorbido en el tracto gastrointestinal; sin embargo, grandes cantidades de Hidrato de Cloral no se han detectado en sangre después de su administración oral. Se cree que su efecto depresivo activa metabolitos como el tricloroetanol, el cual, tiene una vida media en plasma de 8 a 10 horas. Una parte del Hidrato de Cloral se oxida a ácido tricloroacético (TCA) en hígado y riñones; el TCA es excretado en orina y bilis junto con el tricloroetanol.

La dosis hipnótica produce depresión cerebral y sueño, disminuyendo la presión sanguínea y la respiración, sin disminución notoria de los reflejos.

El Hidrato de Cloral se ha detectado en fluidos cerebrospinal, en leche humana y puede cruzar la barrera placentaria.



- ❖ ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Sedación. No posee efecto analgésico.

- ❖ EFECTOS ADVERSOS: Irritación gástrica. Excitación paradójica tras una dosis simple. Hiperbilirrubinemia indirecta: por competición por la conjugación hepática del tricloroetanol con la bilirrubina. Reacciones alérgicas (eritema, urticaria, dermatitis). Eosinofilia y leucopenia.

- ❖ TOXICIDAD: Con dosis repetidas o sobredosis aguda, se presenta con depresión del Sistema Nervioso Central, respiratoria y miocárdica; arritmias cardíacas, íleo y atonía vesical.

- ❖ CONTRAINDICACIÓN: Enfermedad hepática, renal y evitarlo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con gastritis.

- ❖ INTERACCIONES: Anticoagulantes orales: aumento transitorio de la hipoprotrombinemia ²¹.

✓ SUPOSITORIOS:

Los supositorios de Hidrato de Cloral son solubles en agua, contienen 352 mg y 650 mg. La base Neocera, por ejemplo, es usada para darle forma al supositorio, la cual contiene: Polietilenglicol 400, 1450, 8000, y polisorbato 60.

❖ FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

En la base Neocera el Hidrato de Cloral es efectivo cuando se administra por vía rectal como hipnótico y sedante. No se han registrado irritaciones seguidas de su administración. La absorción del fármaco ocurre desde el recto en un periodo corto.



Las dosis para somnolencia rápidamente produce sueño y sedación de aproximadamente una hora. La acción del fármaco aparentemente se da en uno de los hemisferios del cerebro. La presión sanguínea y la respiración disminuyen más de lo normal.

El fármaco se deposita en hígado y subsecuentemente es eliminado por la orina.



El Hidrato de Cloral se sintetiza por medio de la adición de una molécula de agua al grupo carbonilo del cloral (2,2,2-tricloroacetaldehído).

El Hidrato de Cloral se reduce con rapidez hasta el compuesto activo tricloroetanol ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$) ante todo por la acción de la deshidrogenasa del alcohol del hígado; no se encuentran cantidades importantes de Hidrato de Cloral en la sangre después de su administración oral. Por tanto sus efectos farmacológicos son causados con toda probabilidad por el tricloroetanol. El tricloroetanol se conjuga principalmente con ácido glucorónico, y el producto (ácido uroclorálico) se excreta sobre todo por la orina.

La química anhidra del Hidrato de Cloral es usada en la síntesis de DDT, clorometóxidos y ácido tricloroacético ²².

Este fármaco es irritante para la piel y mucosas. A este efecto irritante se debe, el malestar epigástrico y reacciones ocasionales de náuseas y vómito, fenómenos que tienden a ocurrir con mayor probabilidad cuando el fármaco se encuentra diluido de manera insuficiente o cuando se ingiere teniendo el estómago vacío. Entre los efectos adversos del Sistema Nervioso Central están: aturdimiento, malestar, ataxia y pesadillas, puede dejar también cruda o resaca, aunque menos frecuente que con la mayor parte de los barbitúricos y algunas benzodiazepinas. Rara vez los pacientes manifiestan reacciones idiosincrásicas y pueden volverse desorientados e incoherentes y manifestar conducta paranoide.

El Hidrato de Cloral se usa en el tratamiento a corto plazo del insomnio y para aliviar la ansiedad e inducir el sueño antes de una operación quirúrgica. También se usa después de la cirugía para el dolor y para tratar los síntomas de la abstinencia del alcohol.



La intoxicación aguda con Hidrato de Cloral puede causar ictericia. Los individuos que ingieren de manera crónica Hidrato de Cloral pueden manifestar intoxicación aguda repentina, que en ocasiones es mortal; esta situación es el resultado de una sobredosis o de falta del mecanismo de desintoxicación a causa de lesión hepática. La abstinencia repentina del Hidrato de Cloral puede ocasionar delirio y convulsiones, y con frecuencia la muerte ⁵.

El tiempo de vida media en humanos del tricloroetanol y sus glucorónidos, es aproximadamente de 8 horas; el tiempo de vida media del ácido tricloroacético es aproximadamente de 4 días.



III. 8.- PRECAUCIONES O RECOMENDACIONES ESPECIALES QUE SE DEBEN SEGUIR ANTES DE EMPEZAR A USAR HIDRATO DE CLORAL

- ✓ Infórmele al doctor si usted es alérgico al hidrato de cloral, aspirinas, tartrazina^bu otros medicamentos.
- ✓ Infórmele al doctor qué medicamentos con y sin prescripción está tomando, especialmente anticoagulantes como warfarina (Cumarina), antihistamínicos, furosemida, medicamentos para depresión o crisis convulsivas, sedantes, pastillas para dormir, tranquilizantes y vitaminas.
- ✓ Infórmele al doctor si usted tiene o alguna vez ha tenido problemas al riñón o al hígado, al corazón o estómago, antecedentes de abuso del alcohol o drogas, o asma.
- ✓ Infórmele al doctor si está embarazada, tiene planes de quedar embarazada o si está amamantando. Si queda embarazada mientras usa este medicamento, llame a su doctor de inmediato.
- ✓ Si va a ser sometido a cualquier cirugía, incluyendo la dental, infórmele al doctor o dentista que usted está usando hidrato de cloral.
- ✓ Este medicamento puede provocar somnolencia (sueño). No conduzca automóviles ni maneje maquinaria pesada hasta que sepa cómo lo afectará este medicamento.

^bUn colorante amarillo presente en algunos alimentos procesados y medicamentos.



III. 9.- METODOS DE IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACION DEL HIDRATO DE CLORAL

En la literatura, se encontraron diversas técnicas para la identificación y cuantificación del Hidrato de Cloral en diferentes tipos de muestras, así como sus metabolitos. Éstas técnicas se resumen a continuación.

A. .- CROMATOGRAFÍA DE GAS

La cromatografía es un método físico de separación en el cual los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales constituye la fase estacionaria, de gran área superficial, y la otra es un fluido (fase móvil) que pasa a través o a lo largo de la fase estacionaria.

La Cromatografía de Gaseosa (CG) es una técnica utilizada para la separación y análisis de mezclas de sustancias diversas. La muestra es vaporizada e introducida en un flujo de un gas apropiado denominado fase móvil (FM) o gas de arrastre ²³.

Las determinaciones se han realizado en diversas muestras de origen biológico como: orina, sangre, plasma o en muestras tomadas en etapa post-mortem como en hígado, bilis, fluido cerebro espinal ⁶, etc. El tratamiento de la muestra para llevar a cabo el análisis cromatográfico es variado, y depende del tipo de muestra que se va a analizar, de las columnas, y estas a la vez dependerá del metabolito que se va a cuantificar, tricloroetanol, ácido tricloroacético o el mismo Hidrato de Cloral, por ejemplo: Columna de sílica [30 m x 0.32mm id] envuelta con supelco SPBI⁷. Columna de HP-Wax PEG [30 m x 0.25 mm id] ⁸. Columna de [30 m x 0.32 mm id] cubierta con DB-1⁹. Con esta técnica se pueden lograr límites de detección del orden de picogramos (pg).



B.- HPLC:

Esta técnica es otra de las principales herramientas para la determinación de hidrato de cloral o sus correspondientes metabolitos ¹⁰. Consiste en la inyección de la muestra a través de un tubo capilar localizado dentro de la sonda; éste sistema de inyección automático puede estar acoplado a un cromatógrafo de líquidos o a un espectrómetro de masas "HPLC/MS-NMR".

La detección y determinación de Hidrato de Cloral o sus metabolitos, generalmente se lleva a cabo por la técnica de fase reversa (RP) y un mecanismo de intercambio de aniones. Para la separación en fase reversa se utilizan: las dansilhidracina y la hidroxilamina, pero los mejores resultados se obtuvieron utilizando el 1,2-benzoneditol con detector de UV a 220nm. El método de intercambio aniónico está basado en la descomposición del hidróxido de sodio, que es analizado gracias a la supresión de la conductividad.

Otro método para determinar cantidades pequeñas de Hidrato de Cloral es por medio de: los compuestos carbonilos, que son convertidos al derivado de la 2,4-dinitrofenilhidrazona, que es separada por HPLC, y es detectada por UV ¹¹. El límite más bajo de confiabilidad para la variedad de carbonilos va de 1 a 6 ng.



C.- METODOS ESPECTOFOTOMETRICOS:

Cuando se quiere determinar una única sustancia se utiliza la ecuación de la ley de Lambert y Beer, $A = \epsilon b C$ que correlaciona la absorbancia con la concentración. Para trabajar con la constante se construye una gráfica de calibración, con patrones de concentración conocida y se mide la absorbancia de ellos a la longitud de onda analítica. A la solución de la muestra se le mide la absorbancia - se corrige restando el valor correspondiente al blanco de muestra - y se interpola el valor de absorbancia en la curva de calibración para obtener la concentración buscada.

Dentro de los artículos revisados, encontramos que esta técnica es utilizada para determinar el Hidrato de Cloral con la ayuda de varios compuestos orgánicos, como por ejemplo: Dietilditiocarbamato de sodio¹², ditióxamida¹³.

Otro método espectrofotométrico para la determinación de Hidrato de Cloral en formas farmacéuticas, está basado en la reacción del yoduro de etilquinaldina con hidrato de cloral para producir una cianina estable de color azul, que tiene un máximo de absorción de aproximadamente de 605 nm¹⁴.



CAPITULO IV

IV. 1.- PROPUESTA DE FORMULACION PARA LA SOLUCION DE HIDRATO DE CLORAL

Como ya se había mencionado, el hidrato de cloral es un sedante que se usa en el tratamiento a corto plazo del insomnio y para aliviar la ansiedad e inducir el sueño antes de una operación quirúrgica.

El objetivo principal de la formulación a proponer no es desarrollar una forma farmacéutica en la cual el hidrato de cloral se utilice como sedante, sino como un promotor del crecimiento del pelo.

En capítulos anteriores se mencionan varios medicamentos, en los cuales, los efectos secundarios producían exceso de vello.

Se pretende que el Hidrato de Cloral, al igual que el Minoxidil o Finasteride, propicie el crecimiento del pelo para solucionar el problema de la alopecia o calvicie.

Al investigar en la literatura, se observó que no se tiene registrado el mecanismo de acción del hidrato de cloral, pero al ser un sedante y deprimir el sistema nervioso central podría bloquear alguna enzima que intervenga en la regulación del crecimiento capilar.

La formulación propuesta es la siguiente (para elaborar 25 mL):

- ❖ 23 mL de éter etílico
- ❖ 2 mL de ácido acético
- ❖ 0.595 g de Hidrato de cloral



PROPIEDADES DE LOS EXCIPIENTES:

✓ ÉTER SULFURICO:

FORMULA: $C_4H_{10}O$, $CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3$

PESO MOLECULAR: 74.12 g/mol

COMPOSICION: C: 64.81 %; H: 13.60 % y O: 21.59 %.

GENERALIDADES:

El éter etílico es un líquido incoloro con un olor característico. Es menos denso que el agua es insoluble en ella. Sus vapores son mas densos que el aire. Tiende a generar peróxidos en presencia de luz y aire, por lo que puede encontrarse estabilizado con limadura de fierro, naftoles, polifenoles, aminas aromáticas y aminofenoles, para disminuir el riesgo de explosiones. Es obtenido como subproducto en la producción de etanol a través de la hidratación en fase vapor de etileno, utilizando ácido fosfórico como catalizador. Otra forma de obtenerlo es mediante la deshidratación de etanol con ácido sulfúrico a $140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Fue el primer producto utilizado como anestésico y aún tiene este uso. Además, tiene un amplio uso como disolvente de grasas, aceites, ceras, resinas, gomas, perfumes, alcaloides, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, hidrocarburos y colorantes, principalmente. Es muy utilizado en la extracción de principios activos de tejidos de plantas y animales debido a que es fácilmente eliminado. Finalmente, es usado en una gran variedad de reacciones orgánicas, especialmente en síntesis de Grignard y Wurtz.

Sinónimos: etiléter; dietiléter; éter; óxido etílico; óxido dietílico.



PROPIEDADES FISICAS Y TERMODINAMICAS:

- Punto de ebullición(°C): 34.6 (a 760 mm de Hg); 17.9 (a 400 mm de Hg); 2.2 (a 200 mm de Hg); -11.5 (a 100 mm de Hg); -48.1 (a 10 mm de Hg) y -74.3 (a 1 mm de Hg).
- Punto de fusión: -116.2 °C.(cristales estables) y -123.3 °C (cristales metaestable).
- Densidad (g/ml): 0.7364 (a 0 °C); 0.7249 (a 10 °C); 0.7135 (a 20 °C) y 0.7019 (a 30 °C).
- Presión de vapor (mm de Hg): 184.9 (a 0 °C); 290.8 (a 10 °C), 442 (a 20 °C); 1275 (a 50 °C) y 2304 (a 70°C).
-

PROPIEDADES QUIMICAS:

Este compuesto forma peróxidos inestables en presencia de aire y luz solar, los cuales explotan espontáneamente, especialmente cuando se concentran durante una destilación.

Reacciona violentamente con:

- halógenos y derivados como cloro, bromo, trifluoruro de bromo y heptafluoruro de yodo.
- agentes oxidantes como aire líquido, ácido perclórico, cloruro de cromilo, ácido permangánico, cloruro de sulfurilo, peróxido de sodio y agua y óxido de yodo (VII).

NIVELES DE TOXICIDAD:

- LD₅₀(oral en ratas): 1215 mg/kg.
- LDLo(oral en humanos): 420 mg/kg.
- LC50 (inhalación en ratas): 73000 ppm/2 h.
- Niveles de irritación a ojos: 100 ppm (en humanos), 100 mg (en conejos).
- Niveles de irritación en piel: 360 mg (en conejos), 50 mg/24 h (en conejillos de Indias)³⁰.



✓ ACIDO ACETICO GLACIAL:

- Fórmula química CH_3COOH
- Peso molecular: 60.05
- Familia química: Ácidos orgánicos carboxílicos
- Temperatura de ebullición ($^{\circ}\text{C}$): 118.30
- Temperatura de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 16.00
- Sinónimos: Ácido etanóico, Ácido metonocarboxílico, Vinagre de madera .
- DL50 1060 mg/kg en conejo;
- CL50 5620 ppm en ratón.

Incompatible: carbonatos, hidróxidos, varios óxidos, fosfatos, etc.

GENERALIDADES:

Se usa como acidificante (índice farmacéutico). Para hacer acetatos, compuestos acetilados, acetato de celulosa²⁹.



IV. 2.- PROPUESTAS DE VALIDACIÓN DE UN METODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE HIDRATO DE CLORAL EN UNA SOLUCION FARMACÉUTICA

MATERIAL:

- ❖ 2 espátulas de cromo /níquel
- ❖ naves para pesar
- ❖ 5 vasos de precipitado de 250 mL
- ❖ 1 bureta de 25 mL
- ❖ 1 probeta de 50 mL
- ❖ 1 probeta de 25 mL
- ❖ 5 pipetas volumétricas de 1 mL
- ❖ 1 pipeta volumétrica de 2 mL
- ❖ 5 matraces Erlen meyer de 250 mL
- ❖ 5 embudos de filtración rápida
- ❖ 5 tubos de ensayo de 13 x 100
- ❖ pinzas para tubo de ensayo
- ❖ mechero
- ❖ pizeta
- ❖ propipeta
- ❖ 5 frascos de PVP con capacidad para 25 mL
- ❖ 1 charola
- ❖ papel filtro

REACTIVOS:

- ❖ Hidrato de Cloral puro
- ❖ éter etílico
- ❖ ácido acético glacial
- ❖ óxido de calcio



- ❖ zinc metálico
- ❖ cromato de potasio
- ❖ nitrato de plata
- ❖ agua destilada
- ❖ cloruro de sodio anhidro

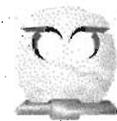
Según la Guía de Validación de métodos Analíticos, un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra ¹⁵.

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.

En la validación que se realizó, se determinó la exactitud, precisión, estabilidad analítica de la muestra, y porcentaje de recobro.

Para cumplir con los puntos antes mencionados e iniciar con la validación, se realizaron fusiones alcalinas con una mezcla 2:1 de Oxido de calcio (CaO) y Zinc (Zn) ¹⁶, la cantidad de mezcla óptima se obtuvo gracias a pruebas de ensayo y error, con las cuales se determinó que la cantidad apropiada para obtener un porcentaje de recobro eficiente era de 6.1 g de mezcla (2.03 g Zn y 4.07 g CaO).

La validación se realizó por sextuplicado con el fin de obtener un coeficiente de variación menor del 2%, según lo establecido en las Guías de Validación de Métodos Analíticos.



IV: 3.-PROCEDIMIENTO:

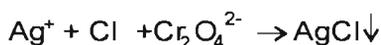
Para poder obtener resultados confiables, es necesario conocer las reacciones al equilibrio que se llevan a cabo, así como las concentraciones de las soluciones con las que se va a trabajar.

En este caso para comenzar se preparó una solución de nitrato de plata (AgNO_3) 0.1M, con la cual al final del proceso de la fusión alcalina se valoró la muestra combustionada con el reactivo antes mencionado. Según la reacción, podemos conocer la cantidad de cloruros que contiene la muestra problema.

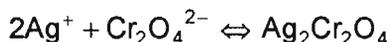
✓ VALORACIÓN DE AgNO_3 POR EL METODO DE MOHR:

Según el equilibrio establecido en la reacción que a continuación se muestra, ésta es una reacción uno a uno, que utiliza como indicador cromato de potasio, y que al final de la valoración se obtendrá un precipitado, que en este caso es el Cloruro de plata, además de que al agregar un exceso de AgNO_3 la solución forma un complejo de color rojo claro.

❖ REACCIONES:



Al término de la reacción se adiciona un exceso de nitrato de plata, para obtener el complejo de cromato de plata, de color rojo claro.



✓ PREPARACIÓN DE AgNO_3 0.1 M:

Se pesan 1.7 g de AgNO_3 , se disuelven en aproximadamente 50 mL de H_2O destilada, y se transvasa a un matraz aforado de 1L y se lleva al aforo con H_2O destilada. A continuación se ejemplifican los cálculos realizados para la preparación de AgNO_3 .



- PM AgNO₃: 170 g / mol

$$0.1 \frac{\text{mol}}{\text{L}} \text{AgNO}_3 \left\{ 170 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{AgNO}_3 \right\} (0.1 \text{L}) = 1.7 \text{gAgNO}_3$$

* Para gastar 10 mL de AgNO₃ 0.1 M³.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{0.1 \text{mol}}{1000 \text{ mL}} \text{AgNO}_3 (10 \text{mL}) = 0.001 \text{mol} \\ 0.001 \text{mol} \left\{ \frac{58.5 \text{gNaCl}}{1 \text{mol}} \right\} = 0.0585 \text{gNaCl} \end{array} \right.$$

✓ PREPARACIÓN DEL INDICADOR DE K₂CrO₄:

Disolver 5 g de K₂CrO₄ en 100 mL de H₂O destilada^d.

✓ VALORACIÓN DE AgNO₃ 0.1 M:

Para conocer la concentración real de la solución de AgNO₃^e, se necesita realizar la valoración por triplicado, y así obtener un coeficiente de variación menor al 2%.

MUESTRAS	NaCl psado (g)	mL AgNO ₃ 0.1 M gastado	Moralidad obtenida
1	0.0585	10.0	0.1008
2	0.0588	9.0	0.1126
3	0.0589	9.0	0.1128
x	0.0587	9.33	0.1087

^c Se decidió gastar 10 mL de AgNO₃, con la finalidad de generar menos residuos.

^d Como se ocupa muy poco indicador se optó por pesar 1 g de K₂CrO₄ y disolver en 200 mL de H₂O destilada.

^e Se reduce la cantidad de AgNO₃ para preparar 250 mL de la solución.



Ejemplo de cálculo para obtener la molaridad del AgNO_3

$$\left\{ \frac{58.5\text{gNaCl}}{58 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \text{NaCl}} \right\} \left\{ \frac{1}{10 \text{ mL}} \text{AgNO}_3 \right\} = 0.1008 \frac{\text{Mol}}{\text{L}} \text{AgNO}_3$$

Una vez terminada la determinación por triplicado, y realizados los cálculos correspondientes, podemos concluir que la molaridad con la que cuenta el AgNO_3 es igual a 0.1008 M.

IV. 4.- DESARROLLO DE LA FUSION ALACALINA

(POR SEXTUPLICADO):

El método se basa en que la fusión de un compuesto orgánico que contiene halógenos, con una mezcla de óxido de calcio y cinc metálico, convierte los halógenos en ion haluro. Estos se identifican por los métodos ordinarios de la química analítica.

1.- Se elaboran 25mL de la preparación farmacéutica, la cual contiene para (100 mL):

- 92 mL de éter etílico 89.87%
- 8 mL de ácido acético 7.814%
- 2.38 g de Hidrato de cloral 2.324%

2.- Tomar 1 mL del preparado farmacéutico y colocarlo en un tubo de 13 x 100, cuidando de que el líquido no toque las paredes del tubo. Dejar evaporar lo más posible de éter.

3.- Colocar la mezcla de CaO / Zn en la parte superior del tubo, ésta deberá extenderse por unos 3 cm a lo largo del tubo y quedar a 1 cm de la muestra, cuidando de que ésta no caiga sobre el líquido, ya que podría interferir con el



resultado de la fusión. Con unas pinzas el tubo se coloca en un ángulo de 30° con respecto a la horizontal.

4.- Colocar un tapón de algodón, para evitar que el gas se escape y exista una fuga de cloro, lo cual bajaría nuestro porcentaje de recobro.

5.- Comenzar el calentamiento de la mezcla de CaO/Zn hasta que ésta se ponga al rojo vivo. Una vez que se ha puesto del color deseado, comenzar a evaporar nuestro líquido para que el cloro (gas) interaccione con nuestra mezcla, obteniendo CaCl y ZnO.

6.- Al finalizar la combustión, calentar el fondo tubo de ensayo hasta el rojo vivo y sumergirlo en agua destilada para que éste se rompa y la mezcla carbonizada caiga dentro del agua para su posterior valoración con AgNO₃ 0.1M.

RESULTADOS:

TUBO	mL AgNO ₃ gastado	% RECOBRO
1	29.4	108.30
2	30.0	110.50
3	30.0	110.50
4	30.5	111.23
5	28.5	105.63
6	29.3	108.63

* Ejemplo de cálculo para el % Recobro

$$\text{Concentración} = 0.1 \frac{\text{mmol}}{\text{mL}} \text{ AgNO}_3$$

Volumen : 29.4mL AgNO₃ gastado

$$0.1 \frac{\text{mmol}}{\text{mL}} \text{ AgNO}_3 (29.4\text{mL}) \text{ AgNO}_3 = 2.94\text{mmol Ag NO}_3$$

REACCIONES ..AL..EQUILIBRIO



2.94 mmol 2.94mmol ← En el equilibrio



$$\frac{1 \times 2.94 \text{ mmol AgNO}_3}{3} = 0.98 \text{ mmol AgNO}_3$$

$$165.4 \frac{\text{mg}}{\text{mmol}} \text{AgNO}_3 (0.98 \text{ mmol AgNO}_3) = 162.09 \text{ mg AgNO}_3$$

$$\frac{162.09 \text{ mg AgNO}_3}{148.7} = 1.083$$

$$1.083 \times 100 = 108.63\% \text{Cl}$$

IV. 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tanto para la exactitud, precisión, estabilidad analítica de la muestra y, el coeficiente de variación está dentro del rango de aceptación establecido por la Guía de Validación de Métodos Analíticos, ya que este pide que sea $\leq 2\%$ para métodos volumétricos, y el obtenido es del 1.8%.

$$S^2 = \frac{n(\sum Y^2) - (\sum Y)^2}{n(n-1)} = \frac{6(71486.00) - (428789.23)^2}{30} = 2.05$$

$$\text{C.V.} = \frac{S}{Y} \times 100 = \frac{2.05}{109.13} \times 100 = 1.8$$

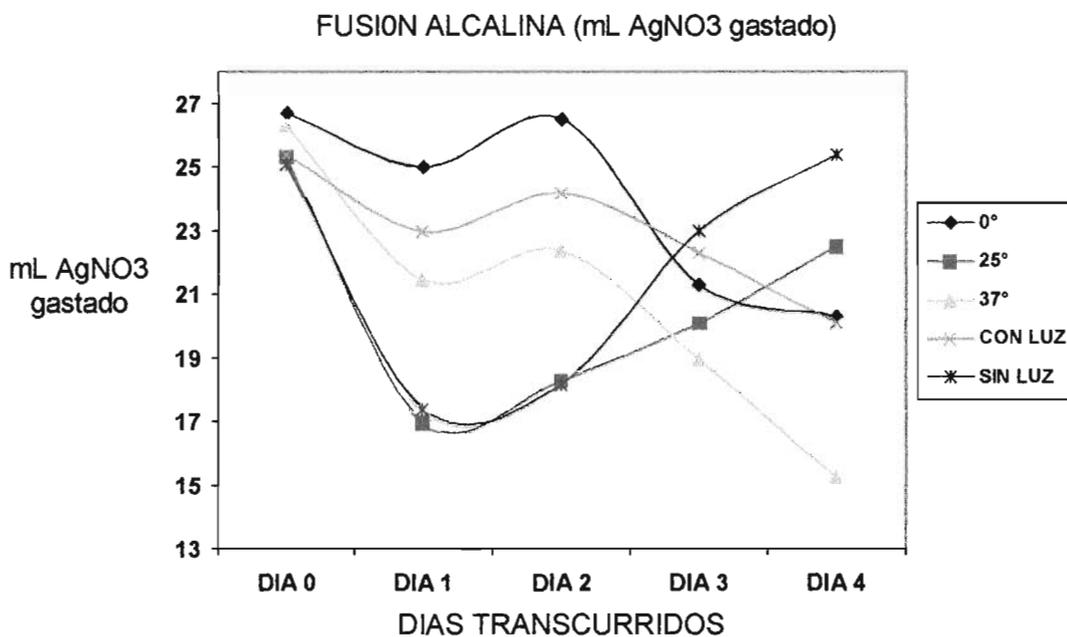
% RECOBRO (Y)	Y ²
108.30	11728.89
110.50	12210.25
110.50	12210.25
111.23	12372.11
105.66	11164.03
108.63	11800.47
$\Sigma = 654.82$	$\Sigma = 71486.00$

Y = 109.13% Recobro, que es el promedio de los datos mostrados en la tabla superior.

El porcentaje de recobro es de 109.13%

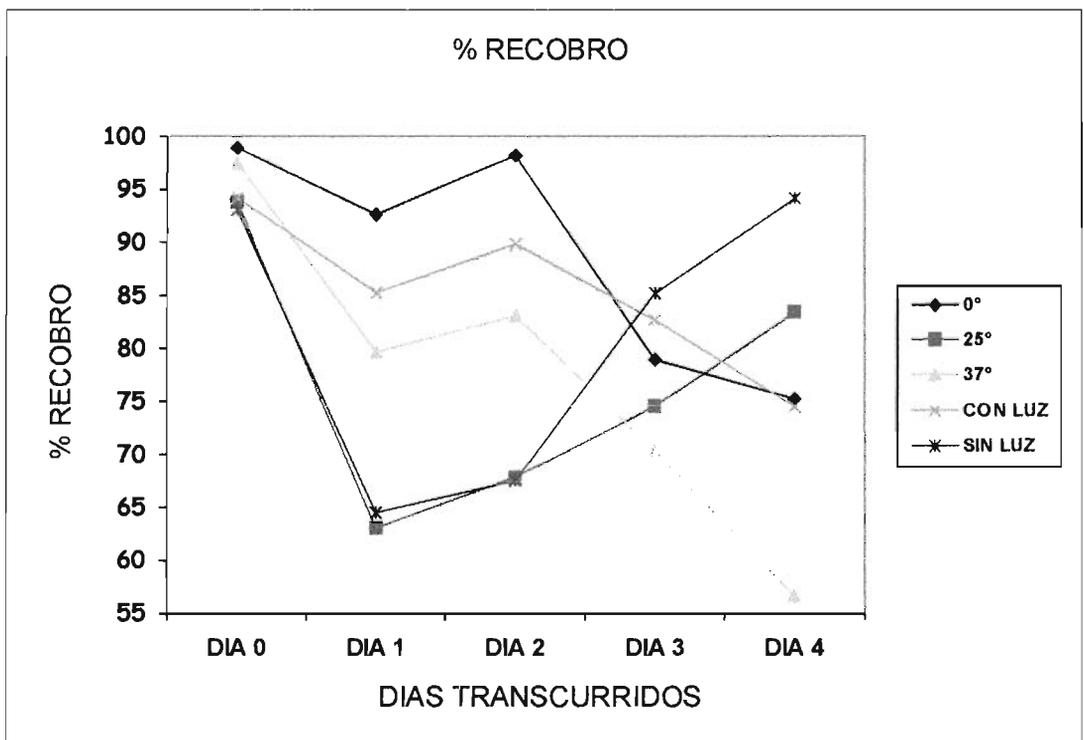


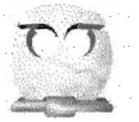
CONDICIONES	FUSION ALCALINA (PRUEBA DE ESTRÉS)				
	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
	mL AgNO ₃				
0°	26.7	25.0	26.5	21.3	20.3
25°	25.3	17.0	18.3	20.1	22.5
37°	26.3	21.5	22.4	19.0	15.3
CON LUZ	25.4	23.0	24.2	22.3	20.1
SIN LUZ	25.1	17.4	18.2	23.0	25.4





	% RECOBRO				
	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
CONDICIONES	mL AgNO ₃				
0°	98.99	92.69	98.25	78.97	75.26
25°	93.80	63.03	67.85	74.52	83.42
37°	97.51	79.71	83.05	70.44	56.72
CON LUZ	94.17	85.27	89.72	82.68	74.52
SIN LUZ	93.06	64.51	67.47	85.27	94.17





Antes de realizar la fusión alcalina para cada una de las muestras, se realizaron varias pruebas, las cuales están implicadas en el punto número 7.4 de la NOM-073-SSA1-1993, que habla de la estabilidad de los medicamentos.

“7.4 Soluciones y suspensiones: Los parámetros a evaluar son la concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbiano, y cuando proceda: resuspendibilidad (en suspensiones) pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficiencia de conservadores y /o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y prueba de irritabilidad ocular o en piel, muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.”

De las cuales sólo se llevaron a cabo:

- ✓ Concentración del fármaco
- ✓ Características organolépticas
- ✓ PH
- ✓ Pérdida de peso
- ✓ Materia particulada

a) La concentración del fármaco es de 0.024 g /mL de solución, ya que son:

- 23 mL éter
- 2 mL de Ácido acético glacial
- 0.595 g de hidrato de cloral

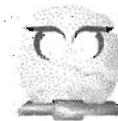
b) Las características organolépticas de la solución son:

- Olor característico a ácido acético glacial (casi no se percibe el éter).

c) pH: el pH inicial de la solución es de: El pH inicial es de 5; el pH final después de los 5 días de la prueba de estrés es de 5.



- a) Pérdida de peso: La pérdida de peso es del 19.24% después de los 5 días de prueba de estrés.
- e) Materia particulada no existe ni al inicio ni al final de la prueba de estrés para éter.



CAPITULO V

V. 1.- ANALISIS DE RESULTADOS

- Con los resultados obtenidos, observamos que: cada uno de los frascos preparados tienen un olor característico, es decir, todos los frascos tienen un olor a ácido acético glacial, esto puede deberse a que como el éter al tiene un punto de ebullición tan alto éste se evapora, y por lo tanto va predominando el olor al ácido acético glacial.
- El pH inicial que se maneja al inicio de la prueba de estabilidad es de 5, y el pH que predomina al final de la prueba de estabilidad es de 5, es decir, el pH no se ve modificado por ningún factor externo.
- El manejo de la pérdida de peso nos dio un resultado final del 19.24%, indicándonos que hay una evaporación del solvente, ya que el éter maneja un punto de ebullición más alto que el del ácido acético glacial y el Hidrato de Cloral.
- Se observó cada uno de los frascos antes de la prueba de estabilidad y después de la prueba de estabilidad, y en ninguno de los dos casos existe materia particulada.
- Las fusiones alcalinas se analizaron bajo las mismas condiciones, es decir, la misma cantidad de mezcla de óxido de calcio y zinc, el mismo tiempo para calentar la mezcla, la misma cantidad de agua, tiempos iguales de filtración de la muestra carbonizada, la misma solución normalizada de AgNO_3 , el mismo indicador y el mismo material volumétrico.



Después de haber realizado el procedimiento anterior se calcula el porcentaje de recobro de la siguiente manera:

❖ Se maneja una concentración 0.1mmol/ mL de AgNO_3 .

❖ Ejemplo de volumen: 26.7 mL de AgNO_3 .

❖ Número de moles: $C \times V = n$

donde:

C = concentración de AgNO_3 ; V = volumen gastado de AgNO_3 ; y n = número de moles de AgNO_3 ;

por lo tanto: $(0.1 \text{ mmol} / \text{mL } \text{AgNO}_3) \times (26.7 \text{ mL}) = 2.67 \text{ mmol de } \text{AgNO}_3$.

❖ Como la reacción es 1 a 3: $\text{Cl}_3 - \text{C} - \text{CH} = \text{O} \rightarrow 3\text{Cl}^-$

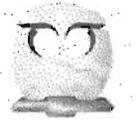
se divide la cantidad de mmoles de AgNO_3 entre 3, que es el número de cloruros producidos en la reacción antes mencionada, y nos da un resultado de 0.89 mmol.

❖ Ahora, la cantidad de 0.89mmol de AgNO_3 la multiplicamos por el peso molecular del hidrato de cloral para obtener los miligramos de hidrato de cloral en nuestra muestra, y nuestro resultado es:

$(165.4 \text{ mg} / \text{mmol}) \times (0.89 \text{ mmol}) = 147.206 \text{ mg de hidrato de cloral}$

❖ La cantidad obtenida la dividimos entre 148.7, que es el peso molecular del AgNO_3 , la multiplicamos por 100, y nos da como resultado:

$(147.206 \text{ mg} / 148.7 \text{ mg}) \times 100 = 98.99\%$.



Después de haber obtenido los porcentajes de recobro de cada una de las muestras preparadas para la prueba de fusión, se prosigue a construir dos gráficas, una de las cuales nos habla del porcentaje de recobro, y la otra nos muestra la estabilidad del principio activo.

En estas gráficas podemos observar que tanto el porcentaje de recobro, como la estabilidad del principio activo es mejor a los cero grados Celsius que en las otras condiciones.

- Las condiciones menos estables en las cuales se encuentra el principio activo son: a 37° .
- Las condiciones de: 37° y 0° tienen una estabilidad intermedia, ya que la pendiente de la de ambas no cambia tan abruptamente antes de los 3 días.
- Si observamos el análisis estadístico, nos damos cuenta que el coeficiente de variación es del 1.8% en nuestro porcentaje de recobro, y el porcentaje de recobro obtenido es de 109.13%. El coeficiente de variación está dentro del rango establecido por las Guías de Validación.



CAPITULO VI CONCLUSIONES

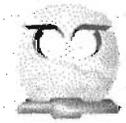
Pese a la creencia general uno de los mitos para fomentar el crecimiento del pelo es el rapado, el cual no estimula el crecimiento de éste, ni tampoco es cierto que el pelo siga creciendo después de muerto. Lo que sucede es que a medida que se seca y encoge la piel, quedan al descubierto uno o dos milímetros que antes cubrían la epidermis.

En conclusión, para poder llevar a cabo la formulación propuesta, es necesario contar con una receta médica, ya que el Hidrato de Cloral es un medicamento controlado y no es posible obtenerlo de otra manera.

Además de lo anterior, podemos concluir que la condición más estable en la cual puede estar el hidrato de cloral es en presencia de luz. Las condiciones más inestables en las que se encuentra el Hidrato de Cloral es a 37°, y esto puede deberse a que a esta temperatura tenemos una pérdida de éter junto con Hidrato de Cloral.

Existen otras metodologías, las cuales nos podrían ayudar a determinar o cuantificar Hidrato de Cloral en formas farmacéuticas, pero es necesario contar con los reactivos necesarios para llevarlo a cabo, y en nuestro caso no se tenían los reactivos necesarios.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



BIBLIOGRAFÍA

1. "Pelo." Enciclopedia® Microsoft® Encarta 2001. © 1993-2000 Microsoft Corporation.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª edición SSA.
Págs. 451-452
3. INDEX MERCK 12ª edition 1996, pág. 343
4. The Sigma-Aldrich. Library of chemical safety data. 11 edición. Vol.1,
Editado por Robert E. Leng G. 1988
5. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman. 9ºed.,
Vol 1, Págs.386, 406, 407,1716. Mc Graw Hill 1996. México D.F.
6. Unusual death attributed to the combined effects of Chloral Hydrate,
lidocaine and nitrous oxide. Engelhart, D.A; &Co.,J.Anal.Toxicol., May-Jun
1998,22(3).246-247.
7. Fatal intoxications with Chloral Hydrate. Merle,G.; & Co. J. Forens Sci., Nov
2001, 46 (6), 1507-1509.



8. Determination of Chloral Hydrate metabolites in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. Yan,Z.M., &Co.L.
Pharm.Biomed.Anal.,Mar 1999, 19 (3-4),309-318.

9. Determination of Chloral Hydrate and metabolites in a fatal intoxication.
Meyer, E.; &Co.J.Anal.Toxicol.,Mar-Apr 1995, 19 (2), 124-126.

10. Liquid chromatographic methods for Chloral Hydrate determination.
Bruzzoniti, M.C.; Mentasti, E.; & Co. J.Chromatogr.,A, 22 jun 2001, 920 (1-2), 283-289.

11. Determination of nanogram amounts of carbonyls as 2,4-dinitrophenylhydrazones by high-performance liquid chromatography.
Fung K, Grosjean D (1981) Analytical chemistry, 53:168-171.

12. Sodium diethyldithiocarbamate a a spectrophotometric reagent for the determination of Chloral Hydrate. Aman. T., & Co. Anal.Lett.,Dec 2001, 34 (15), 2671-2648.

13. Dithio-oxamide as a reagent for the detection and spectrophotometric determination o Chloral Hydrate in a alcoholic beverages. Ambade,k.A.; & Co. Analyst (London),1981,106 (1268). 1237-1239



14. Helrich K, ed. (1990) Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists, 15th ed. Vol. 1. Arlington, VA, Association of Official Analytical Chemists, p. 562.

15. Métodos Analíticos "Guía de Validación". Comisión de validación de métodos analíticos. México 2002. Págs. 4

16. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. Ralph L. Shriner & Co. Ed. Limusa. México 1974. Págs., 76 y 80.

17. [Http://www.ondasalud.com/edicion/noticia/0,2458,18342,00.html](http://www.ondasalud.com/edicion/noticia/0,2458,18342,00.html)

18. [Http://lang.webindia123.com/av_translate.php?lp=en_es&url=http://www.webindia123.com/%2Fwomen%2FBeauty%2FHair%2Ftypes.htm](http://lang.webindia123.com/av_translate.php?lp=en_es&url=http://www.webindia123.com/%2Fwomen%2FBeauty%2FHair%2Ftypes.htm)

19. http://www.tuotromedico.com/temas/perdida_pelo.htm

20. http://www.farmaciaandorra.com/caig_cabell_esp.htm

21. [Http://www.sap.org.ar/cd_neo/drogas/c/c8.htm](http://www.sap.org.ar/cd_neo/drogas/c/c8.htm)



22. [Http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a68220-es.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/medmaster/a68220-es.html)
23. http://www.chemkeys.com/esp/md/mds_7/cgced_1/cgced_1.htm
24. <http://www.mifarmacia.es/producto.asp>
25. <http://www.secre.org/documentos%20manual%20101.html>
26. http://www.salu.com/s/ENFERMEDADES_interna_idc_cat_107_l_a.html
27. <http://www.farmakos.com/alopecia.html>
28. [Http://www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_derm_sp/baldness_cfm](http://www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_derm_sp/baldness_cfm)
29. <http://www.monfel.com/HDS/Acido%20acetico%20glacial.html>
30. [Http://www.fquim.unam.mx/sitio/uploads/pdfs/hoja11.pdf#search='%C3%A9ter%20et%C3%ADlico.](http://www.fquim.unam.mx/sitio/uploads/pdfs/hoja11.pdf#search='%C3%A9ter%20et%C3%ADlico)