

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Desarrollo de una Forma Farmacéutica
de Cobabamida en Solución

T E S I S

Que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

JOSE GUADALUPE NAVARRO MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1973

M-172415



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.

A mis padres
Con admiración, agradecimiento
y el cariño mas sincero.

A mis hermanos.

A Martha Lilia
con cariño.

A mis compañeros

A mis maestros

Al Q.F.B. Andres Zúñiga P.

Con Agradecimiento

Q.F.B. Antonio Torres Tello De Meneses.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE Ramón Ulacia Esteve

VOCAL Ethelvina Medrano de Jaimes

Jurado asignado originalmente

SECRETARIO Andrés Zúñiga Padilla

Según el tema

Ter. SUPLENTE Mario Miranda Castro

2do. SUPLENTE Alfredo Garzón Serra

Sitio donde se desarrolló el tema: " LABORATORIOS SILANES S.A. "

Nombre completo y firma del sustentante: Navarro Martínez José Gpe.

Nombre completo y firma del asesor del tema: Andrés Zúñiga Padilla

Nombre completo y firma del supervisor técnico: Antonio Torres Tello de M.

CONTENIDO

	PAGINA
GENERALIDADES	1
PARTE TEORICA	4
CONCEPTOS GENERALES DE COENZIMA B-12	15
PARTE PRACTICA	22
RESULTADOS	101
CONCLUSIONES	103
BIBLIOGRAFIA	104

GENERALIDADES

El desarrollo de un medicamento tiene una característica especial que lo distingue del de cualquier otro tipo de producto, y es su objetivo - el aliviar un dolor o salvar una vida.

El desarrollo de una forma farmacéutica; es solo una fase en el largo y delicado proceso del desarrollo de un medicamento, pero no por ello - menos importante.

En la génesis de un producto farmacéutico que comprende desde su concepción hasta su venta en la farmacia, incluye dos fases básicas de - investigación.

1.- La fase técnico científica.

2.- La fase comercial.

La fase técnico científica a su vez se integra con varias investigaciones.

a.- Química.

b.- Biológica.

c.- Farmacéutica.

d.- Investigación Clínica controlada.

e.- Valoración Clínica.

La investigación correspondiente al desarrollo de formas farmacéuticas, se lleva a cabo en las dos fases básicas : Científica y Comercial.

El departamento de desarrollo farmacéutico, interviene de manera directa en la fase inicial de la preparación de un producto y en la fase final antes de sacarla al mercado en forma definitiva.

La función del desarrollo farmacéutico, se encuentra ampliamente ligada para el diseño de la forma farmacéutica al Laboratorio de Control de Calidad; en el que se basa para lograr el desarrollo analítico de la presentación, y el programa de estudio de estabilidad del mismo.

Otra de sus bases es el departamento de producción en sí, en el que se debe basar para obtener la forma farmacéutica en su forma piloto para realizar los ensayos químicos y clínicos necesarios.

Por lo anterior, se puede apreciar que en la fase inicial del desarrollo farmacéutico, su función primordial es la del diseño de la forma farmacéutica, la cual se logra a través de seis fases principales que son las siguientes:

- 1.- Preformulación.
- 2.- Formulación.
- 3.- Estabilidad.
- 4.- Manufactura a escala piloto.
- 5.- Material clínico.
- 6.- Registro del producto.

En la fase de preformulación, se decide el tipo de presentación farmacéutica a desarrollarse, las materias primas que deben utilizarse, y se prepara una serie de fórmulas tentativas, las cuales son producidas individualmente y comparadas en su resultado para elegir la mejor de ellas.

Una vez elegida la mejor formulación, se procede a efectuar estudios de estabilidad con diversos excipientes para encontrar posibles incompatibilidades entre los mismos en la presentación de la prueba.

En la segunda fase de investigación que corresponde a la formulación, basada en las pruebas anteriores se determina una fórmula base para cada una de las presentaciones que han sido aprobadas y en base a ellas se procede a fabricar lotes pilotos de estas formas farmacéuticas con el fin de estudiar-

los y el primer estudio que se realiza con ellos, es el de estabilidad.

Estos estudios de estabilidad tienen como función el poder determinar posibles interrelaciones que degradan el producto y los factores que afectan su estabilidad, como son la temperatura, la humedad y la luz.

Cada tipo de presentación farmacéutica deberá estudiarse su estabilidad en relación a la temperatura a diversos niveles de calor, según las características de las mismas.

PARTE TEORICA

No obstante que la industria farmacéutica conoce la gran importancia de las pruebas de estabilidad, ha sido, en los últimos diez años cuando se ha dado el mayor avance en ésta área.

La aplicación de ciertos principios fisicoquímicos en la ejecución de pruebas de estabilidad, ha proporcionado grandes ventajas en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, que sean estables químicamente.

Unicamente a través de éstas apreciaciones siempre y cuando se afectúen con precisión es posible hacer uso adecuado de los datos obtenidos, - cuando se han sometido a almacenamiento en condiciones exageradas con el fin de predecir la estabilidad a condiciones normales de almacenaje.

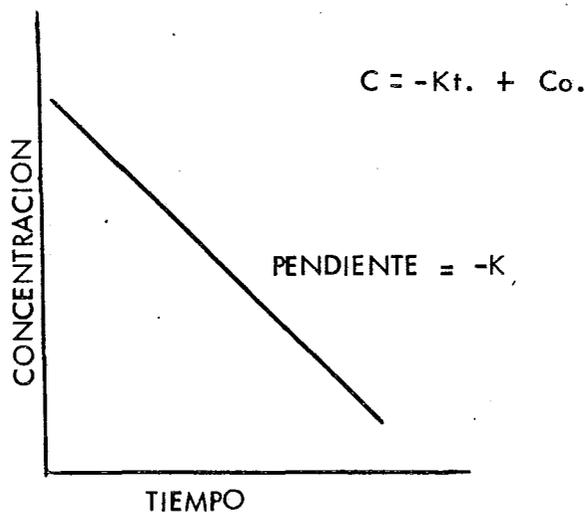
Es extremadamente importante el hecho de que nosotros los técnicos en éstos menesteres, debemos establecer la estabilidad de un nuevo producto en condiciones de almacenaje anormal (variando factores tales como la temperatura) Lo cual reportará considerables ventajas tanto económicas como en tiempo.

Dentro de los conocimientos teóricos que debemos tener presentes son:

- 1.- Forma de determinar el orden de la reacción las cuales pueden ser de orden cero, primer orden, segundo orden, pseudo primer orden, pseudo segundo orden.
- 2.- Influencia del pH sobre la degradación.
- 3.- Influencia de la temperatura sobre la degradación.
- 4.- Catálisis ácido base en la degradación.
- 5.- Influencia de la fuerza iónica sobre la degradación.
- 6.- Influencia de la luz en la degradación.

Manera de determinar el orden de reacción.

REACCION DE ORDEN CERO: Son aquellas en que la velocidad de reacción (Descomposición) No es función de la concentración, está determinada por otro factor en la Fig. No. 1 se indica su expresión matemática y su representación gráfica, debe observarse que al graficar concentración contra tiempo se obtiene una línea recta.



REACCION DE PRIMER ORDEN.- Son aquellas en las cuales se encuentra experimentalmente que la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reaccionante. En la Fig. No. 2 se indica su expresión matemática y representación gráfica. Puede verse que al graficar el logaritmo de concentración en función de tiempo, se tiene una línea recta.

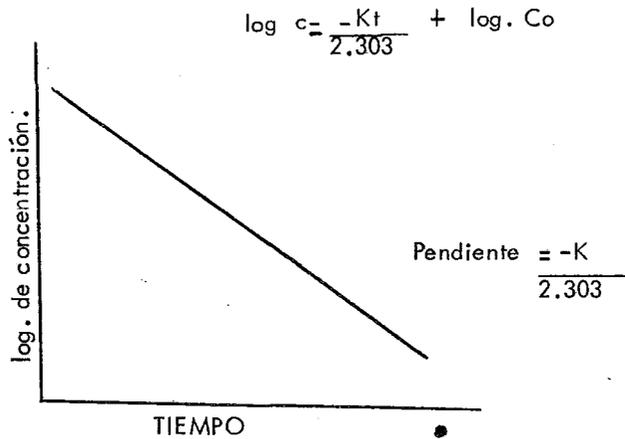


Fig. No. 2. Expresión matemática y gráfica para reacciones - de primer orden.

REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN.- En tales reacciones la velocidad está relacionada con las concentraciones de dos compuestos reaccionantes. En la Fig. No. 3 se indica su expresión matemática y representación gráfica.

Graficando $1/C$ en función del tiempo se tiene una línea recta.

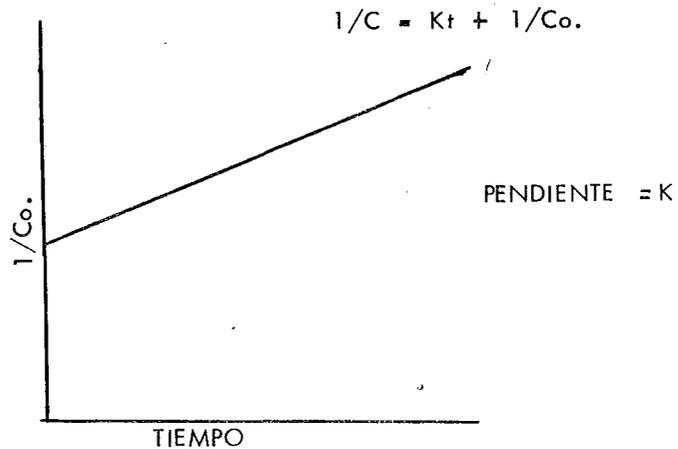


Fig. 3: Expresión matemática y gráfica para reacciones de segundo orden.

Se ha insistido en los diferentes parámetros que se grafican y en la gráfica obtenida, por ser éste el método más indicado para determinar el orden de una reacción en el Campo Farmacéutico.

REACCIONES DE PSEUDO PRIMER ORDEN: Son aquellas en que experimentalmente pueden mostrar cinética de primer orden a pesar de que teóricamente son reacciones de segundo orden.

REACCIONES DE PSEUDO ORDEN CERO: Son frecuentes como las anteriores en suspensiones y emulsiones y se refieren a reacciones en que la substancia al estado sólido no se descompone y la descomposición del compuesto en solución (sin exceso de soluto) muestra cinética de primer orden.

I N F L U E N C I A D E L p H

La magnitud de la velocidad de la reacción de hidrólisis catalizada por iones hidrógeno e hidroxilo, pueden variar considerablemente por el PH.

Sabemos que la catalisis por iones hidrógeno, predomina en el rango del PH bajo, mientras que la catalisis por iones hidroxilo se efectúa a -- valores de PH altos cuando nos encontramos en un rango de PH intermedio, ésta - velocidad puede ser independiente del PH, o bien catalizada por ambas.

La determinación de este efecto sobre nuestra forma farmacéutica la llevamos a cabo, al preparar nuestro producto a diferentes valores PH.

El PH de estabilidad óptima, puede ser determinado si nosotros graficamos el logaritmo de la constante de velocidad contra PH, el punto de - de inflexión de ésta curva, nos indicará el PH de estabilidad óptima, además debemos procurar hasta donde sea posible, que sea cercano de PH fisiológico, estas pruebas, las podemos efectuar a temperaturas altas con el objeto de acor - tar el tiempo de prueba.

I N F L U E N C I A D E L A T E M P E R A T U R A :

La temperatura cuyo efecto sobre la velocidad de reacción está expresado matemáticamente por la ecuación propuesta por ARRHENIUS; En la - Fig. 4 se indica su expresión matemática y representación gráfica.

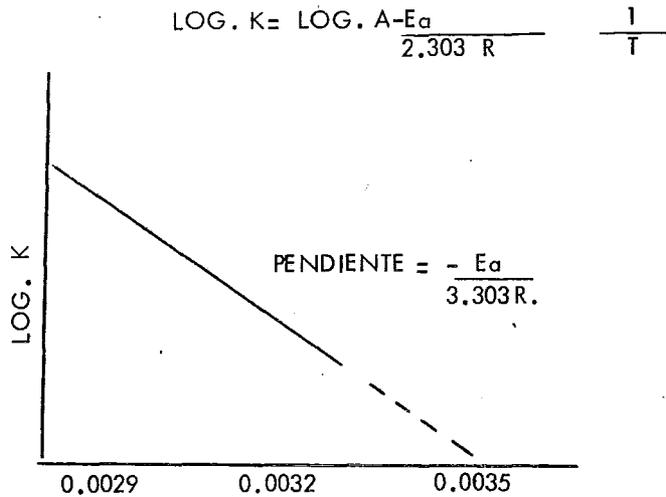
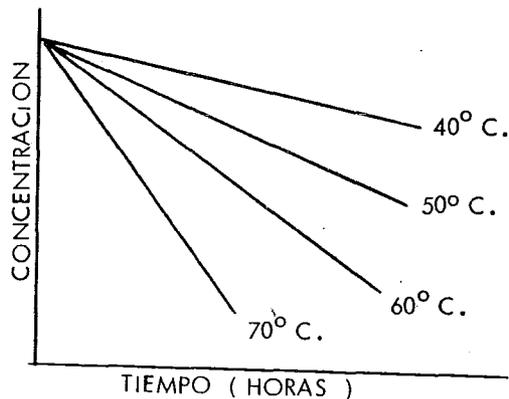


Fig. 4 Ecuación y gráfica de ARRHENIUS.

En la ecuación de ARRHENIUS se encuentra :

- K = Constante de velocidad.
- A = Constante conocida como factor de frecuencia.
- E_a = Energía de activación de ARRHENIUS.
- R = Constante de los gases (1.987 cal/grado mol.)

Determinado experimentalmente la constante de velocidad.



$$\frac{E_a}{2.303}$$

de la cual obtenemos el valor de E_a .

De los estudios de orden de reacción y aplicación de la ecuación de ARRHENIUS, se pueden seguir los estudios de Estabilidad Acelerada. (4) (12).

Después se representan gráficamente los logaritmos de las velocidades específicas de descomposición frente a los valores recíprocos de las temperaturas absolutas y extrapolando la línea resultante a temperatura ambiente de 20° C. por ejemplo: Se obtiene el valor de K a esa temperatura y con él se calcula la estabilidad del medicamento en condiciones normales. Fig. 6.

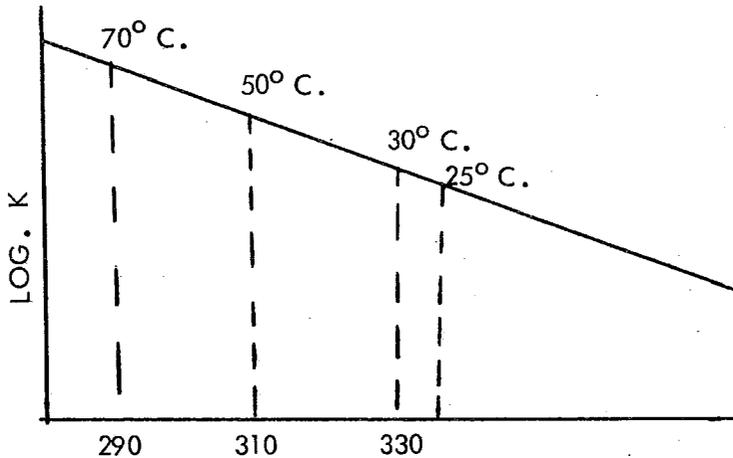


Fig. 6. Gráfica de ARRHENIUS para predecir la estabilidad de un medicamento a la temperatura ambiente.

La determinación de la energía de activación en muchos productos, reportan un valor comprendido.

Basándose en las Energías de Activación de éstos patrones y considerando las energías de activación de 10 a 30 Kcal/mol. y graficando tiempo contra el inverso de la temperatura, se pueden encontrar los tiempos máximo y mínimo necesarios para que disminuya la potencia de un medicamento a 90% así como en la vida de almacenaje del producto a temperatura am--

biente que en este caso es de dos años, considerando el mismo 90% Fíg. 7 lo cual se expresa también en el cuadro No. 2.

DEGRADACION POR CATALISIS ACIDO BASE.

Comunmente en la formulación de un líquido, se agrega un amortiguador, con el objeto de regular el PH, pero sin embargo, éstas sales adicionadas, pueden favorecer la degradación, por tal motivo es necesario evaluar el efecto de la concentración de el amortiguador.

LAS SALES USADAS COMUNMENTE COMO AMORTIGUADOS SON : ACETATOS, FOSFATOS Y BORATOS.

Para determinar, si el amortiguador cataliza la reacción, la fuerza iónica se hace constante, y la concentración de el amortiguador se altera pero no su relación para mantener el PH; si la degradación ocurre al cambio de concentración, se puede decir que la reacción es de tipo ácido base en éste caso, la concentración del amortiguador, debe mantenerse lo más bajo posible.

INFLUENCIA IONICA.

La concentración de sales empleadas en la formulación de una forma farmacéutica empleada, puede aumentar o disminuir, la velocidad de degradación, del principio activo en solución.

Cuando el principio activo está cargado positivamente y ésta sufre una catalisis ácida, se observa un incremento de la fuerza iónica por la adición de sales, como ejemplo, en éste caso, la adición de cloruro de sodio, provoca un incremento en la velocidad de degradación.

Endurecimiento en la velocidad de degradación, resulta si el " Principio activo " cargado positivamente, sufre una hidrólisis alcalina (catalisis por grupos hidroxilo) y la fuerza iónica es aumentada por la adición de una sal.

Ahora bien, si el "Principio activo" que va a sufrir una posible degradación, es una molécula neutra, cambios en la fuerza iónica por la adición de sales, pueden no afectar la velocidad de degradación.

TIPOS DE DEGRADACION:

La descomposición de lo que llamamos " Principio activo" dentro de una forma farmacéutica, puede llevarse a cabo por diferentes vías, como son :

- a) Hidrólisis
- b) Oxido-reducción.
- c) Recemización
- d) Descarboxilación
- e) Rompimiento de anillos
- f) Fotólisis

Las más comunes, por la naturaleza de éstos " Principios Activos reacciones del tipo de Hidrólisis y óxido-reducción.

H I D R O L I S I S :

Una gran cantidad de nuestras formas farmacéuticas, contienen grupos funcionales del tipo de éster o amida, los cuales pueden sufrir Hidrólisis en solución, como son los anestésicos, antibióticos, vitaminas y barbitúricos.

La Hidrólisis en ésteres, puede llevarse a cabo por catalisis ácida, alcalina o enzimática; en el caso de catalisis alcalina, definitivamente la reacción es irreversible, ya que el ácido es neutralizado inmediatamente.

Nosotros en un momento determinado, podemos "pasar" esa Hidrólisis si tomamos en cuenta los factores que afectan a ésta:

a) PH.- Si fisiológicamente es adecuado, el principio activo en solución debe ajustarse a su PH de máxima estabilidad y la relación de la solución amortiguadora debe mantenerse en la mínima concentración.

b) Tipo de Solvente.- El reemplazar en forma parcial o total el agua con un solvente de constante dieléctrica baja, causa una gran inhibición en la velocidad de Hidrolisis del éster, como ejemplo tenemos el alcohol, glicol, glucosa.

c) Formación de complejos.- La velocidad de Hidrólisis puede ser afectada de 2 formas, éstas son, efecto estérico y efecto polar.

En forma general podemos decir que el efecto estérico disminuye la velocidad de Hidrólisis, mientras que el efecto de ataque de electrones puede aumentar o disminuir la velocidad de reacción a éste respecto.

OXIDO-REDUCCION

Existe una gran cantidad de productos que sufren degradación por oxidación como: Esteroides, Vitaminas, Antibióticos, etc., sabemos que la oxidación se puede llevar a cabo por presencia de oxígeno molecular, radicales libres o trozos de metales.

Es necesario tener en cuenta los valores de contenido de oxígeno en el agua, ya que una gran cantidad de reacciones de oxidación se llevan a cabo en solución.

Así vemos que algunos estudios hechos al respecto, concluyen que el contenido de oxígeno en:

a) El agua en equilibrio con el oxígeno atmosférico contiene 5.75 ml/lit. de oxígeno a 25° C.

b) 9.24 ml/lit. a 4° C.

c) Ausencia total de oxígeno a 100° C.

d) Agua recientemente destilada y colectada, y conservada a 4° C. en recipientes cerrados, contiene 1/4 a 1/3, del oxígeno contenido en el agua saturada con oxígeno atmosférico.

e) En caso de requerir agua con muy bajo contenido de oxígeno disuelto, algunos autores recomiendan, después de hervir o destilar el agua, se satura con bióxido de carbono o nitrógeno.

En ésta forma el contenido de oxígeno se reduce a 0.45 ml/lit - a 20° C. Ahora bien, muchas de éstas degradaciones por oxidación, solo requiere

ren de una pequeña cantidad de oxígeno para desatar una reacción en cadena, por lo tanto es necesario el usar en algunas ocasiones agentes antioxidantes y secuestrantes para lograr una mejor protección.

F O T O L I S I S

Dentro de los puntos relevantes, debemos tomar en cuenta, que nuestros "Principios Activos" pueden ser degradados por la absorción de energía radiante en la forma de luz, las reacciones de degradación, puede deberse a exposición a la luz, en particular a la luz ultra-violeta, y dentro de ésta la de longitud de onda más corta; según la ecuación.

$$E = 2.859 \times 10^5 / \lambda \text{ Kcal. por mol.}$$

En nuestra forma farmacéutica, debemos hacer control de estabilidad desde el punto de vista:

a) Químico, el cual nos informará, si hubo o no degradación, su mecanismo, o bien si existe alguna interacción con los ingredientes que forman parte de esa forma farmacéutica, como son colorantes, agentes conservadores, etc.

b) Estabilidad Física.- Es indudable, que son muchos los cambios que sufre un producto durante su vida, como ejemplo de ello tenemos, crecimiento de cristales, cambio en la forma cristalina, aumento o disminución en la velocidad de disolución, así como cambio en el tiempo de desintegración, - "caking" en las suspensiones, cambio o aparición de color, presencia de sedimentación en las soluciones .

c) Biodisponibilidad.- Las alteraciones que puede sufrir un "Principio Activo" pueden afectar la Biodisponibilidad, así tenemos que una degradación Química puede afectar directamente la respuesta terapéutica esperada o bien presentar productos que puedan ser tóxicos, así también los cambios físicos, la respuesta terapéutica pudiera ser muy pobre, en este caso debido probablemente a una absorción deficiente, por cambio de forma cristalina, aumento de cristales, etc.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE COENZIMA B-12

DESCUBRIMIENTO. - En 1958 H.A. Barker y sus colaboradores, sobre estudios efectuados en el metabolismo del ácido glutámico en células libres de clostridium tetanomorfum, purificaron las enzimas cobamidas estableciendo una nueva fase sobre el estudio de sistemas corrinoideos, con el estudio de éstas substancias se ha enriquecido la Química de los productos naturales.

Aunque son los únicos compuestos de éste tipo con actividad biológica, los quelatos con metales son conocidos en sistemas biológicos, por ejemplo Porphirinas, Clorofilas, etc. Las coenzimas cobamidas han sido los primeros compuestos organometálicos encontrados en la naturaleza, éstas substancias a la inversa del reactivo de Grignard pueden activar reacciones en medio acuoso con extraordinaria rapidez.

SINONIMOS. - Coenzima 5-6 dimetil benzimidazolil cobamida, Cobamida, Dibencocide, Cobabamida, Coenzima D B C, Dibencozamida.

DESCRIPCION. - Se presenta como pequeños cristales rojos obscuros, inodoros, fuertemente higroscópicos, soluble en agua, fenol, poco soluble en alcohol etílico, e insoluble en acetona, éter dioxano y otros solventes poco polares. Su análisis elemental resultó ser: C.- 33% N.- 14.0% - - - - Co.- 3.73% su peso molecular es de 1579.6 y la fórmula empírica calculada es: C₇₅ H₁₁₅ O₂₁ N₁₈ Co.

ESTRUCTURA. - Las principales características de su estructura son:

1.- Presenta un adenin nucleósido (5 desoxiadenosina) en lugar del grupo CN que tiene la cianocobalamina, siendo una de las diferencias que tiene con ésta.

2.- El nucleósido está unido al cobalto por el carbón 5.

3.- La adenina del nucleósido es aproximadamente paralela al plano del núcleo corrinóide, mientras que la porción azucarada de la molécula presenta un ángulo de desviación hacia la derecha de dicho plano.

PROPIEDADES. - Las propiedades de la coenzima B-12 y sus análogos, son semejantes a las de sus correspondientes vitaminas; pero difieren en algunos aspectos, así que las vitaminas y las coenzimas pueden distinguirse de otras. Sus espectros de absorción difieren con respecto a la posición de sus máximos de absorción en la región de ultra-violeta y visible del espectro.

La absorción al espectro de ultra-violeta de la coenzima B-12 exhibe máximos de absorción sólo a las siguientes longitudes de onda:

260 <i>mμ</i>	± 2
288 <i>mμ</i>	± 2
315 <i>mμ</i>	± 2
375 <i>mμ</i>	± 2
522 <i>mμ</i>	± 2

El máximo de absorción más significativo se encontró a 260 ± 2

PROPIEDADES QUIMICAS

a).- Reacciones con ácido a la obscuridad.- La coenzima B-12 es convertida a aquocobalamina por hidrólisis suave en medio ácido, esto sugiere que el grado de hidrólisis ácida de la banda carbón cobalto es determinante para la estabilidad del nucleósido.

b).- Reacción con Iodo.- La coenzima B-12 es atacada por el Iodo dando la Iodo-cobalamina y 5 yodo 5 dcoxiadenosina.

c).- Oxidación alcalina.- A diferencia de la cianocobalamina, la coenzima B-12 no sufre la ciclación formando la Lactama.

d).- La adición de KCN a soluciones de coenzima B-12 causa una inactivación, cambio de color de rojo a violáceo y una profunda modifica-

ción en el espectro de absorción.

Los estudios de la descomposición fotoquímica en las enzimas-cobamidas han hecho grandes contribuciones, no sólo en la elucidación de su estructura, sino también en su mecanismo de acción.

Las coenzimas cobamidicas son relativamente estables en solución acuosa en la obscuridad, pero son rápidamente descompuestas por la luz visible, ésta inactivación está acompañada por notables cambios en su espectro de absorción: La absorbancia desciende en 260m μ y 310m μ y un nuevo pico aparece en 350m μ . En cualquier longitud hay una correlación entre el cambio de absorción durante la eliminación y la actividad de la coenzima en un sistema enzimático de ensaye. Los puntos isobésticos bien definidos son -- 335 y 483m μ indican que la reacción fotoquímica es responsable del cambio -- del espectro final de la cobamida y al fotolizarse en presencia de oxígeno resulta la formación de la hidroxocobalamina y en ausencia de éste se obtiene -- vitamina B₁₂ red, y otros subproductos éstos fueron separados con resinas de intercambio iónico Dowex 50 a PH. 2.5.

M E T O D O S D E V A L O R A C I O N

1.- METODOS BIOLOGICOS.

- a).- Método del crecimiento corpóreo está basado en la propiedad de ls cobalaminas para estimular el crecimiento de animales carentes de éste factor, como son el topo, el polluelo y la rata.
- b).- Método Clínico.- Determina la actividad antiperniciosa a través de la comparación de la crisis reticulo citaria y la normalización de la tasa hemoglobínica y del número de heritrocitos.

2.- METODOS QUIMICOS:

- a).- Dosificación de la fracción 5-6 dimetilbenzimidazólica, basado en la liberación del nucleósido por una hidrólisis ácida y la fracción liberada se transforma -- en un compuesto colorido o fluorescente.

- b).- DETERMINACION DEL COBALTO COBAMIDICO. Basado en la dosificación colorimétrica de éste, - previa destrucción de la materia orgánica, para lo - cual la coenzima se someta a digestión húmeda con ácido perclórico, ácido nítrico, y ácido sulfúrico y el cobalto liberado, determina por el método del ni trocresol. La coenzima B₁₂ tiene 3.73% de cobalto.
- c).- Esterificación de productos de Hidrólisis ácida y de terminación colorimétrica de los mismos.

METODOS MICROBIOLOGICOS:

Estos métodos son ampliamente usados para la valoración de cobalaminas. Están basados en el empleo de microorganismos que no producen éstos compuestos; pero que los requieren para su crecimiento normal. Entre los organismos de prueba más utilizados tenemos:

a).- LACTOBACILLUS

Lactobacillus Lactis Dorner usado exclusivamente en medio sólido.

Lactobacillus Leichmannii ATCC 479 usado sólo en medio líquido

Lactobacillus Lactis AT CC 313 o 7870 que son los que recomienda la farmacopea de los Estados Unidos.

b).- ESCHERICHIA COLI MUTANTE 113-3 (At CC --- 11105)

c).- EUGLENA GRACILIS BACILLARIS

d).- OCHROMONAS MALHAMENSIS.

METODOS FISICOQUIMICOS.- Los más importantes métodos - fisicoquímicos están basados en las propiedades espectrofotométricas de las cobalaminas, y son métodos por lo general sencillos y precisos.

TECNICA DE VALORACION SEGUIDA:
TENIENDO EN CUENTA:

- A).- Que la substancia empleada es Químicamente pura. (Grado Farmacéutico)
- B).- Que se va a descomponer en Adenosina e Hidroxocobalamina.

El método empleado fué el Espectrofotométrico a su exactitud y a la facilidad y rapidez.

FUNDAMENTO: Suponiendo que tenemos una mezcla de dos substancias (En un solvente transparente), cada una de las cuales absorbe luz.

Si la absorción al espectro de los dos componentes son tan diferentes que pueden encontrarse dos longitudes de onda a la cual cada substancia absorbe luz sin interferencia de la otra, el problema se reduce a un análisis de componente simple.

En el caso más genral ambas substancias absorberán luz a las mismas longitudes de onda, pero su absorción en el espectro es marcadamente diferente, la mezcla no obstante puede ser analizada. Es necesario en primer lugar determinar la absorción en el espectro de los dos compuestos puros.

Esos espectros se comparan convirtiendo los valores de absorvancia en bases comunes como absortividades molares, y superponiendo los espectros (Las gráficas).

Dos longitudes de onda se seleccionan, y se enumeran por 1 y 2, la selección debe ser tal que la diferencia en absorción por esos compuestos es máxima a esas longitudes de manera que la absortividad del compuesto, P será, muy grande con relación a la del compuesto que en una longitud de onda y pequeña en la otra.

El siguiente paso es hacer gráficas de la ley de Beer usando soluciones de sustancias puras para cada compuesto a cada longitud de onda. -- Obtendremos cuatro gráficas de la ley de Beer a partir de las cuales se calculan cuatro absorptividades que se pueden simbolizar por $A_{L P}$, $A_{L Q}$, -- $A_{2 P}$ en dónde el índice inferior indica la longitud de onda y el índice superior indica el compuesto.

Ahora, cualquier solución conteniendo los compuestos "P" y -- "Q" puede ser analizada, la absorvancia de la solución es medida a las longitudes de onda 1 y 2, asumiremos que la absorvancia de la mezcla es igual a la suma de absorvancias de los componentes de la mezcla. Luego si A_L y A_2 -- son las absorvancias de la mezcla a las longitudes de onda a las longitudes 1 y 2.

$$\begin{aligned} A_1 &= A_{L Q} \\ A_2 &= A_{2 P} + A_{2 Q} \end{aligned}$$

Las absorvancias de las ecuaciones anteriores, las que se encuentran del lado derecho pueden ser reemplazadas por las expresiones de la Ley de Beer correspondientes, dichas ecuaciones quedarán:

$$\begin{aligned} A_1 &= A_{1 P} b c^P + A_{1 Q} b c^Q \\ A_2 &= A_{2 P} b c^P + A_{2 Q} b c^Q \end{aligned}$$

Estas ecuaciones son dos relaciones Independientes en dos valores desconocidos C^P Y C^Q , que son las concentraciones, y esto que generalmente nos interesa conocer, y se puede resolver de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} C^P &= \frac{A_2^Q A_1 - A_1^Q A_2}{b (A_1^P A_2^Q - A_2^P A_1^Q)} \\ C^Q &= \frac{A_1^P A_2 - A_2^P A_1}{b (A_1^P A_2^Q - A_2^P A_1^Q)} \end{aligned}$$

METODO DE VALORACION:

Tomar una alícuota de muestra equivalente a 5 mg. y aforar - con una solución de Buffer de fosfatos M/15 PH 7.0 a 100 ml. y determinar - (E_1 y E_2) La absorvancia de ésta solución a 351 $M\mu$ y 376 $M\mu$ respectivamente. En una celda de 1 cm.

La cantidad de cobamida en Mg. se puede obtener de la ecuación siguiente:

$$\text{Mg. cobamida} = \frac{172.2 \times E_2 - 41.2 \times E_1}{8.5197}$$

Esta ecuación se derivó de la formulación de dos ecuaciones si multáneas con las gráficas de los datos siguientes:

A D E N O S I N A :

$$E_{1 \text{ cm.}}^{1\%} \quad 351 \text{ } M\mu = 69.5:$$

$$E_{1 \text{ cm.}}^{1\%} \quad 376 \text{ } M\mu = 66.2.$$

H I D R O X O C O B A L A M I N A :

$$E_{1 \text{ cm.}}^{1\%} \quad 251 \text{ } M\mu = 172.2$$

$$E_{1 \text{ cm.}}^{1\%} \quad 376 \text{ } M\mu = 41.2$$

PARTE PRACTICA

Como se vió anteriormente, la formulación de un Medicamento o una forma farmacéutica, consta de 2 partes principales; La primera es la científica, en la cual conociendo una substancia con actividad terapéutica, se trata de encontrar basados en conocimientos fisicoquímicos y técnicos, la forma farmacéutica ideal, para evitar: descomposición de la substancia medicamentosa, sus incompatibilidades, las reacciones secundarias o adversas que pueda causar en el paciente.

La segunda es la "Comercial", en la cual se trata de lanzar al mercado en medicamento en una forma original, propia del laboratorio sin ser copia de las ya existentes, para lograr un mejor servicio al paciente o simplemente para tener "Impacto" comercial y aumentar sus ventas (No hay que olvidar que al fin y al cabo un Laboratorio Químico Farmacéutico es un negocio y como tal debe operar). En ésta fase la labor del Químico Farmacéutico Biólogo, encargado de la formulación es aplicar los conocimientos mencionados anteriormente en la etapa primera, y lograr un producto nuevo, con la calidad requerida y la estabilidad y características necesarias.

En nuestro caso el problema es el siguiente:

Existen formas farmacéuticas sólidas en el mercado, y las formas inyectables o parenterales que se presentan son liofilizados en su totalidad, la línea principal del Laboratorio son los inyectables, pero no posee máquina Liofilizadora, luego:

- a).- ¿Es posible lanzar al mercado una forma farmacéutica de cobabamida en solución?
- b).- ¿Será necesario comprar un equipo de Liofilización, en caso afirmativo se deshecha el proyecto ya que no es costeable obtenerlo para un sólo producto y no existen otros en mente.
- c).- Si es posible obtener una forma farmacéutica de cobabamida en solución; ¿Será estable ésta? ¿Por cuánto tiempo?

Ahora bien, de las propiedades de la cobabamida señaladas anteriormente sabemos que:

- a) Es sumamente inestable a la luz de pequeña longitud de onda incluyendo la visible.
- b) Es soluble en agua.
- c) Por la Bibliografía sabemos que es estable en PH de 5.0 a 7.0.

El problema (A), lo resolvemos manufacturando en un cuarto oscuro con lámparas de luz infrarroja, y llenando el producto en ampollita ámbar-protegida finalmente con un estuche negro.

El punto siguiente de nuestros problemas es saber el vehículo más apropiado para nuestro medicamento.

Para lo cual planteamos lo siguiente:

Como es soluble en agua, es ya una ventaja, dado que es un medicamento inyectable, no hay vehículo que aventaje el agua en cualidades, de solvente y vehículo para éste tipo de medicamentos.

Muy bien; y ahora, ¿la vamos a disolver en agua? Nó, vamos a plantear un sistema de vehículos para comparación, serán 4, y los denominaremos:

- | | |
|--------|--|
| Lote 1 | AGUA |
| Lote 2 | SOLUCION ISOTONICA |
| Lote 3 | SOLUCION ISOTONICA CON BUFFER DE FOSFATOS P.H. 5.5. |
| Lote 4 | SOLUCION ISOTONICA, BUFFER DE FOSFATOS P.H. 5.5 MAS ATMOSFERA INERTE DE NITROGENO. |

LAS FORMULAS SON LAS SIGUIENTES:

Lote 1.- Cada 100 ml. contienen:
 COENZIMA B-12 0.5 grs.
 KELATIN 0.20 ml.
 AGUA cbp. 100 ml.

Lote 2: Cada 100 ml. contienen:
 COENZIMA B-12 0.5 grs.
 CLOROBUTANOL 0.2 grs.

KELATIN	0.20 ml.
CLORURO DE SODIO	0.9 grs.
AGUA cbp	100 ml .

Lote 3: Cada 100 ml. contienen:

COENZIMA B-12	0.5 grs.
CLOROBUTANOL	0.2 grs.
KELATIN	0.20 ml.
CLORURO DE SODIO	0.9 grs.
FOSFATO MONOBASICO DE POT.	0.500 gr.
AGUA c. b. p.	100 ml.

N O T A: AJUSTAR PH. A 5. 5.

Lote 4: Cada 100 ml. contienen:

COENZIMA B-12	0.5 grs.
CLOROBUTANOL	0.2 grs.
KELATIN	0.20 ml .
CLORURO DE SODIO	0.9 grs.
FOSF. MONOBASICO DE POTASIO	0.500 grs.
AGUA c.b.p.	100 ml.
ATMOSFERA DE NITROGENO.	

N O T A: AJUSTAR PH. 5.5. CON NAOH.

Ya tenemos 4 tipos de fórmulas diferentes para someterlas a comparación, para lo cual vamos a utilizar las pruebas de estabilidad acelerada - de que hablamos anteriormente, así pues las someteremos a temperaturas elevadas 80°, 90° y 100° C, con los resultados obtenidos, los graficaremos para obtener:

N O M E N C L A T U R A

T= TEMPERATURA.

$^{\circ}\text{K}$ = GRADOS KELVIN.

R= COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL.

M= PENDIENTE DE LA RECTA.

B= ORDENADA AL ORIGEN.

K= CONSTANTE DE VELOCIDAD DE REACCION.

E= ENERGIA DE ACTIVACION.

$T_{\frac{1}{2}}$ = TIEMPO DE VIDA MEDIA.

$T_{\frac{1}{2}} 25^{\circ}\text{C.}$ = TIEMPO DE VIDA MEDIA A 25°C.

N O T A :

Las gráficas en papel Milimétrico corresponde a las gráficas de velocidad de reacción para una cinética de primer orden a las diferentes temperaturas.

Las gráficas en papel Semi logarítmico corresponde a la Ecuación de ARRHENIUS.

LOTE A AGUA

"	T. °K.	"	R	"	M	"	B	"	K HORAS ⁻¹	"
"	353	"	0.945	"	-0.2155	"	8.752	"	0.2155	"
"	363	"	0.9717	"	-1.217	"	12.37	"	1.2178	"
"	373	"	0.993	"	-0.9317	"	9.062	"	0.993	"

SE EFECTUARON LOS CALCULOS PARA LA APLICACION DE LA ECUACION DE ARRHENIUS, CON LOS DATOS ANTERIORES ENCONTRANDOSE:

$$R = -0.798$$

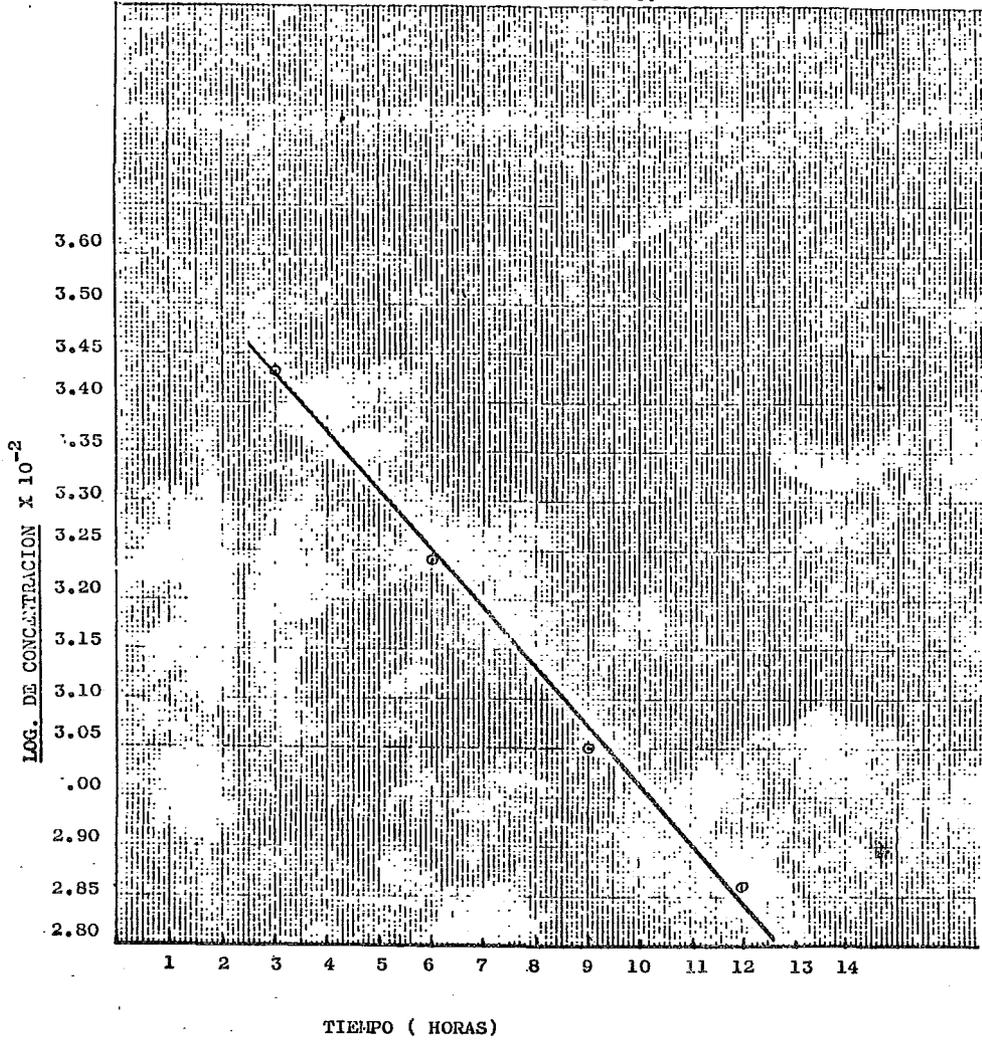
$$M = -9839.3$$

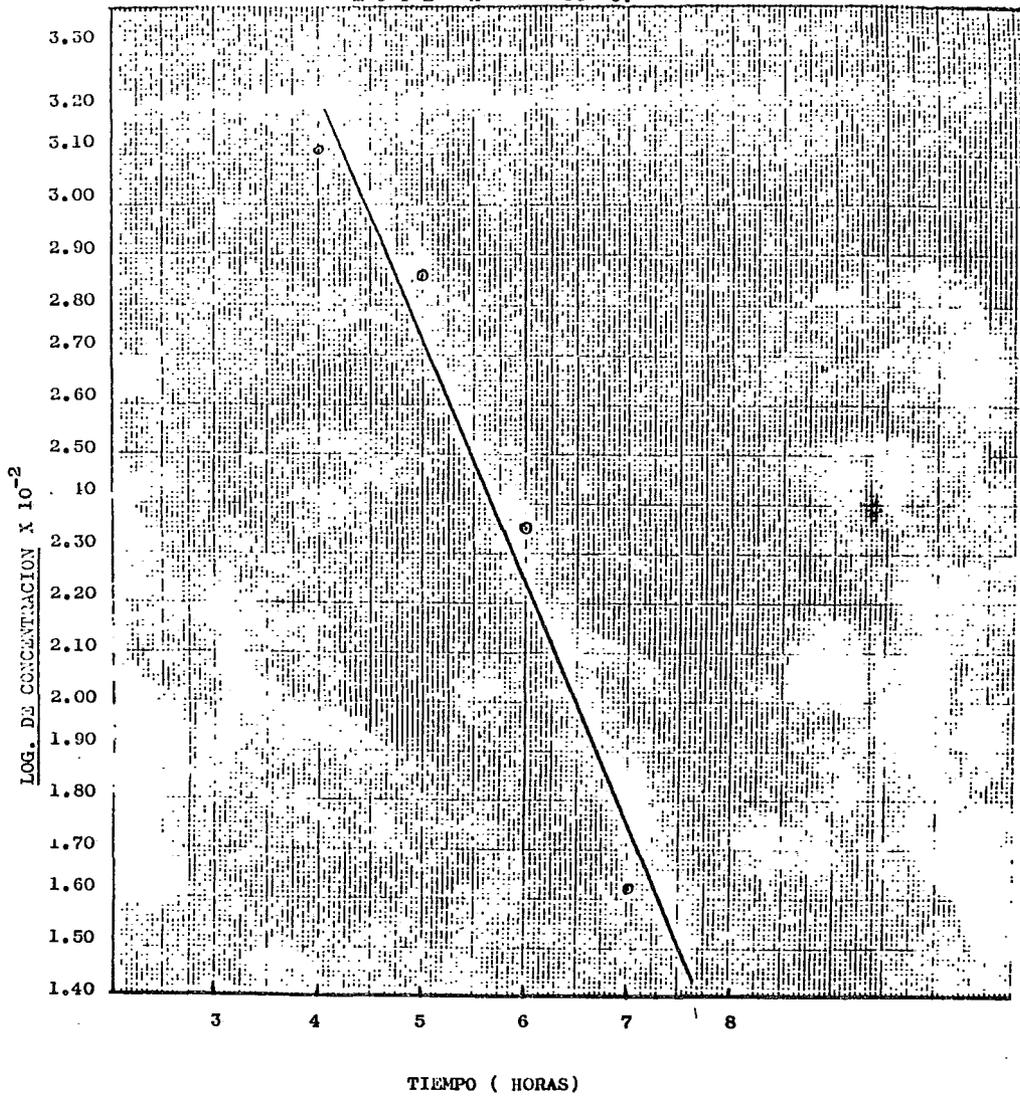
$$B = 26.6488$$

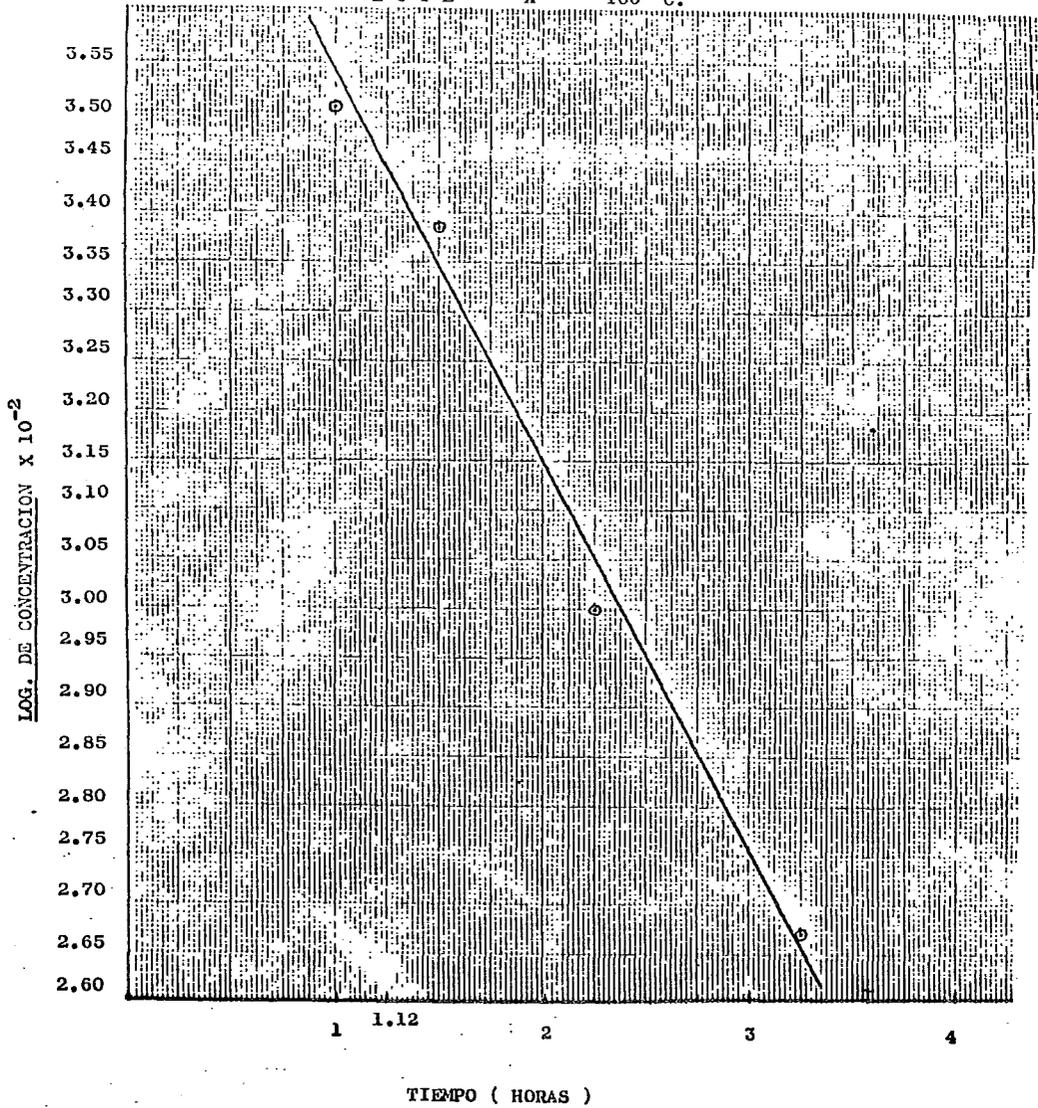
$$E = 19550.6$$

$$\text{CAL/MOL.}$$

LOTE "A" 80° C.







LOTE "B" SOLUCION ISOTONICA

"	"	"	"	"	"
T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹	"
363	0.957	-0.1311	8.88	.1311	"
363	0.995	-0.469	9.425	0.4691	"
373	0.983	-0.977	9.2	0.977	"

APLICANDO LA ECUACIÓN DE ARRHENIUS, CON LOS DATOS ANTERIORES SE OBTIENE:

$$R = 0.993 \qquad M = 13346.5 \qquad B = 35.8488$$

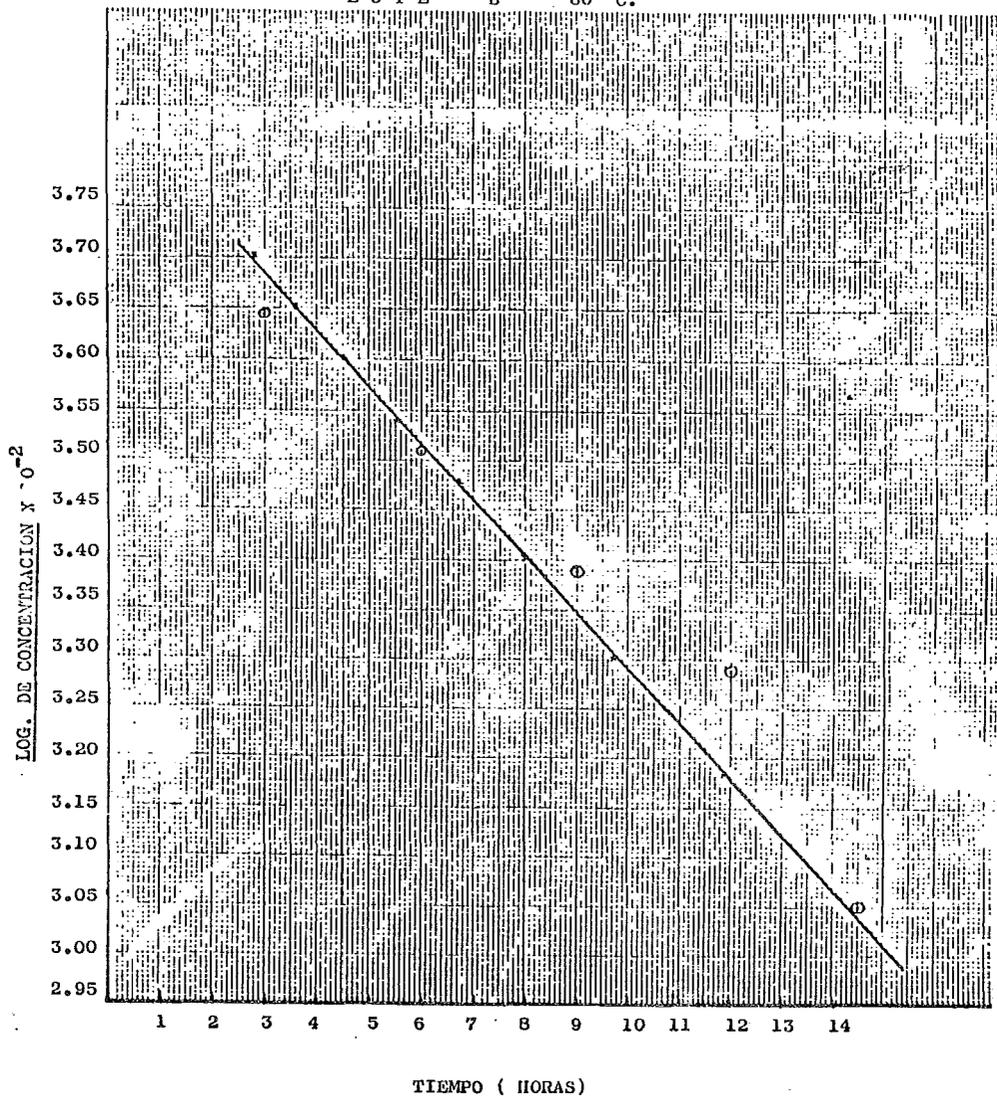
$$E = 26519 \qquad \text{CAL/MOL}$$

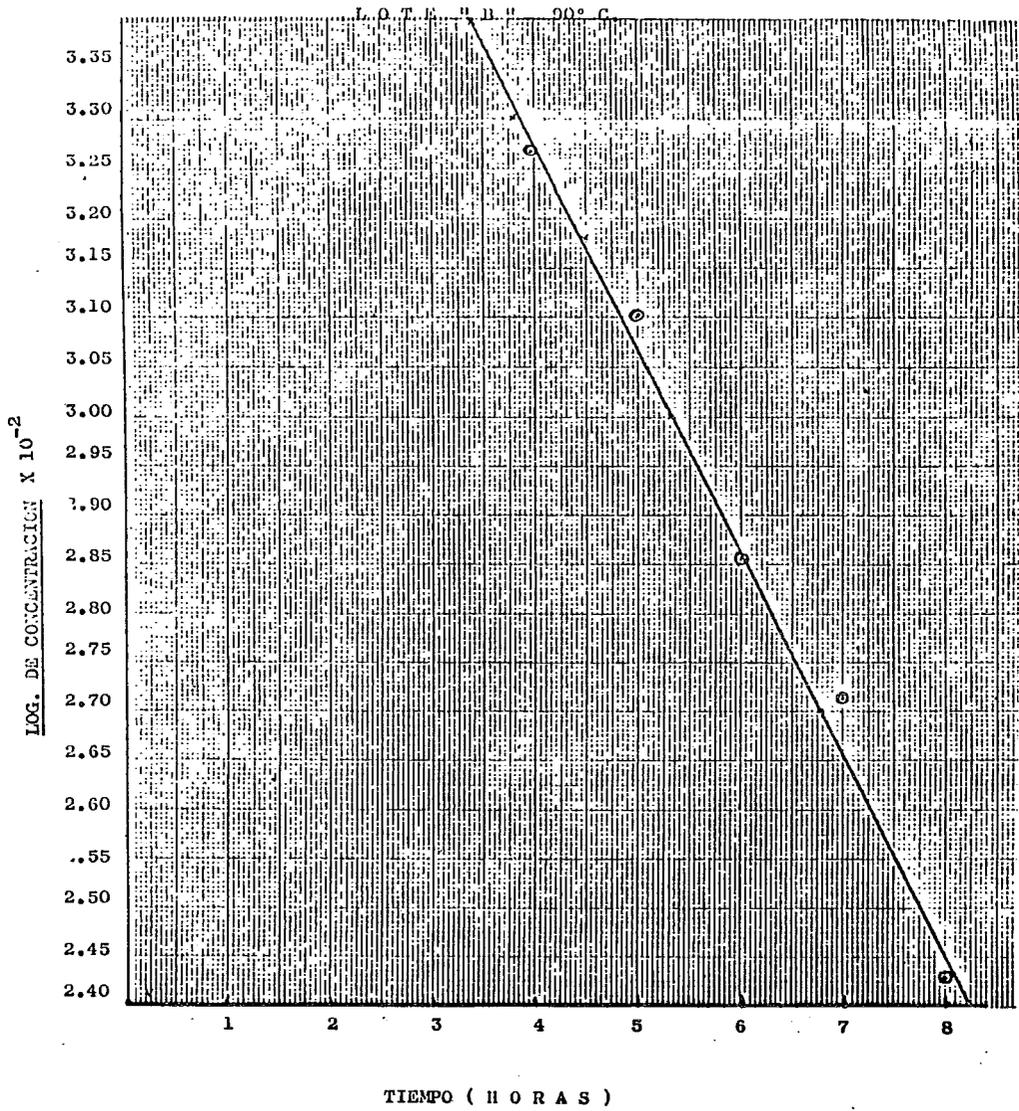
EXTRAPOLACION A 25° C.

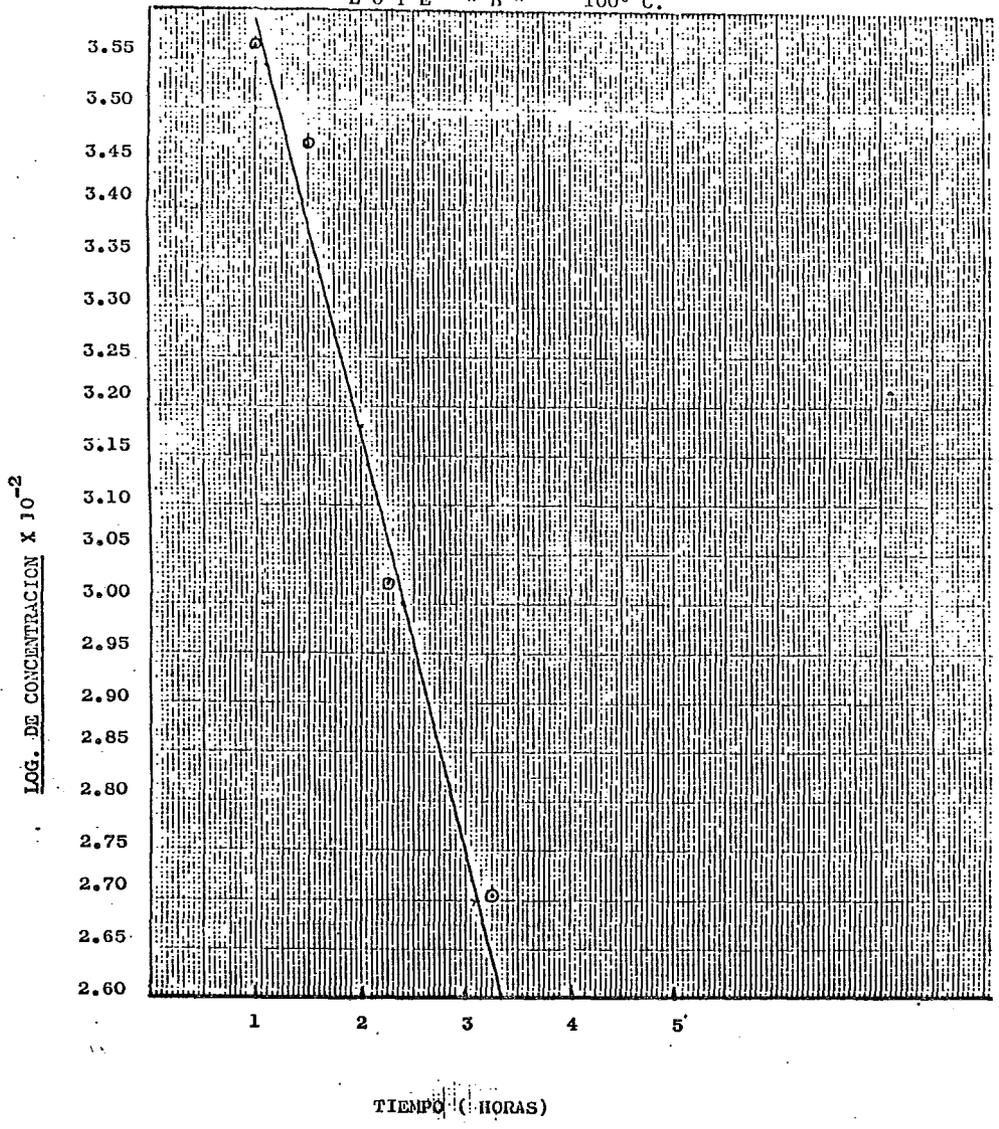
$$K = 1.312 \times 10^{-4} \qquad \text{HORAS}^{-1}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^{\circ}\text{C.} = 5282 \text{ HORAS.}$$

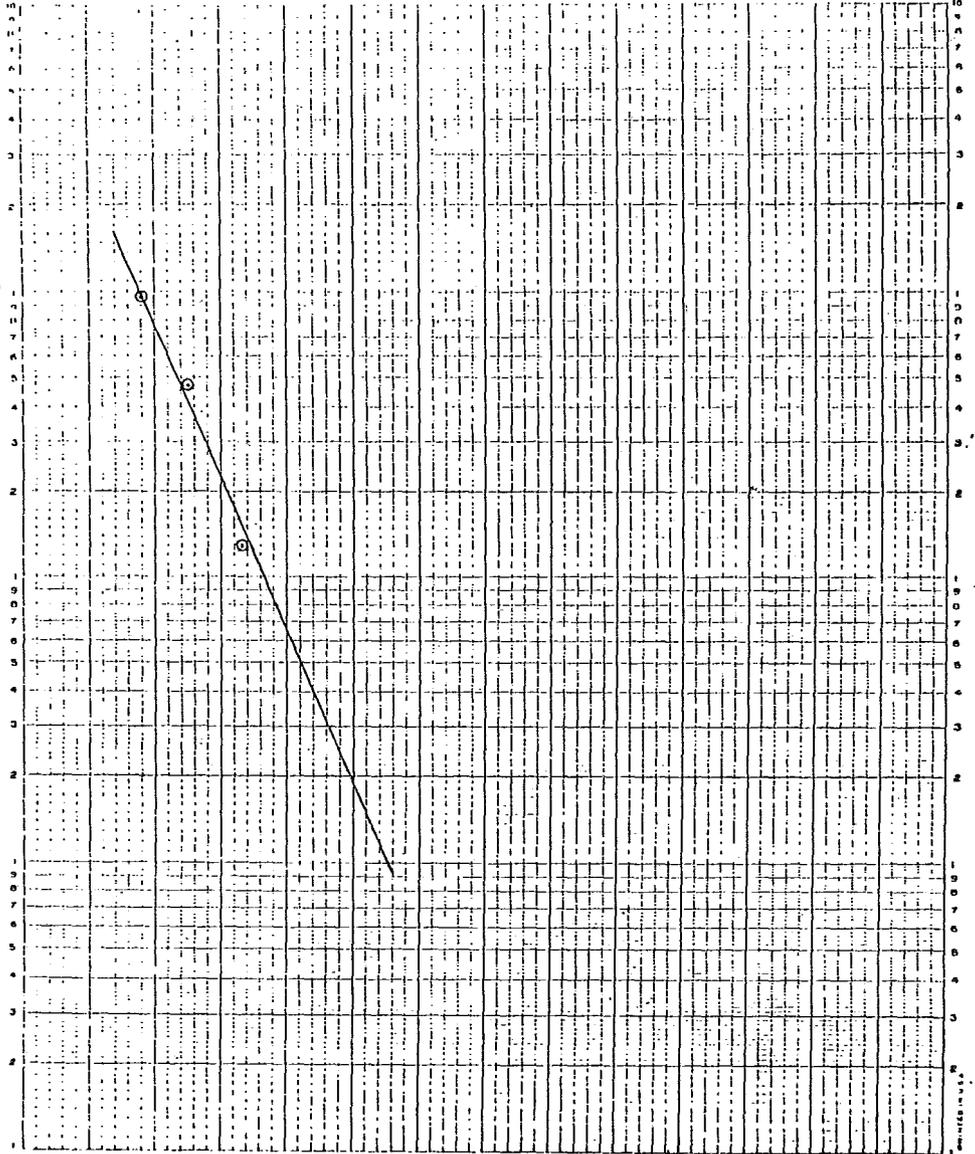






LOTE "B"

NO. 250 SEMILOGARITHMIC - 4 CYCLES & 70 DIVISIONS LOG. 1111 THE FEDERICK POST CO., CHICAGO ILL.



260 270 280 290 300 310 320 330 340 X 10⁻⁵

1/T (34)

PRINTED IN U.S.A.

LOTE "C"

"	"	"	"	"	"
T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹	"
353	0.999	-0.0155	8.673	1.01552	"
363	0.965	-0.1349	8.588	0.0349	"
373	0.995	-0.1051	8.566	0.1051	"

APLICANDO LA ECUACION DE ARRHENIUS PARA LOS DATOS ANTERIORES SE OBTIENE:

$$R = -0.996 \quad M = -12646.9 \quad B = 31.599$$

$$E = 25129.3 \quad \text{CAL/MOL.}$$

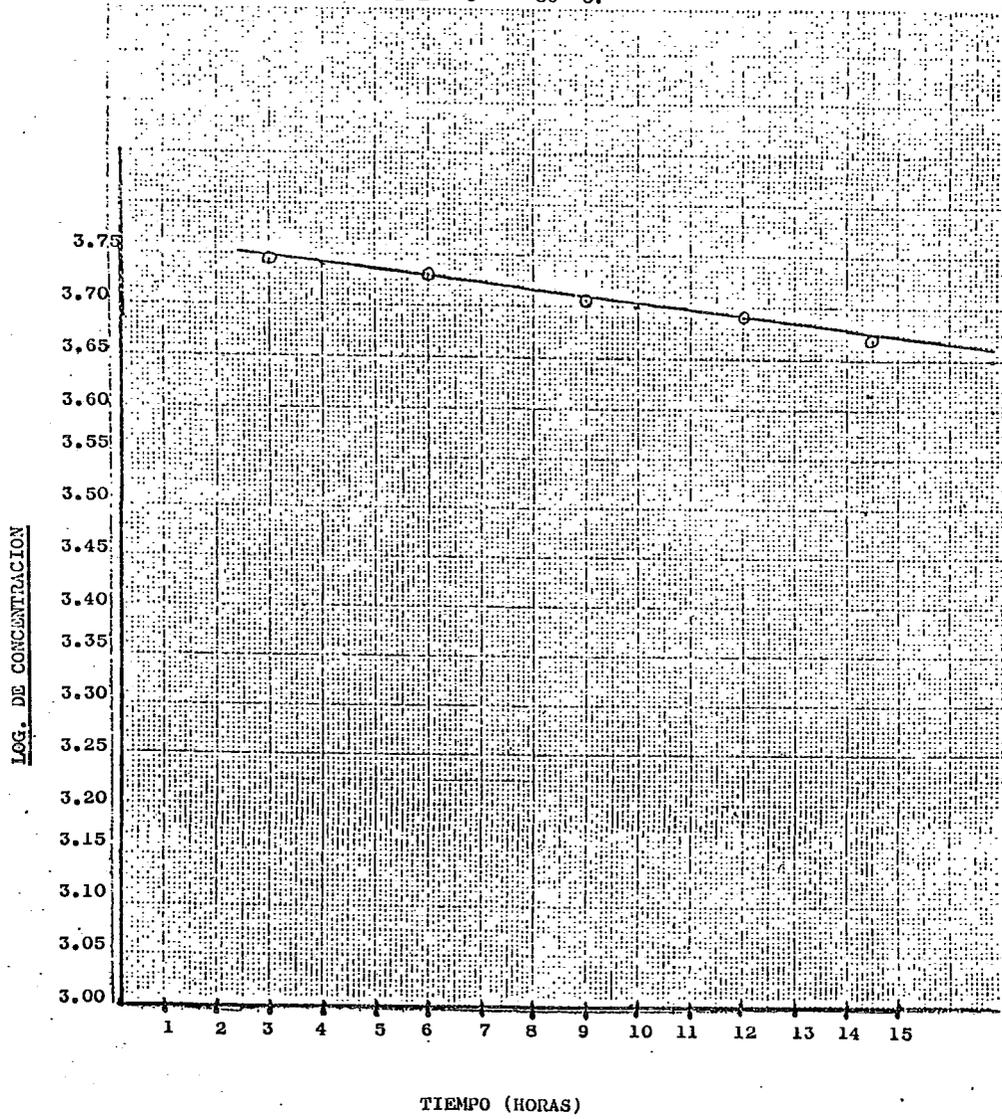
EXTRAPOLACION A 25° C.

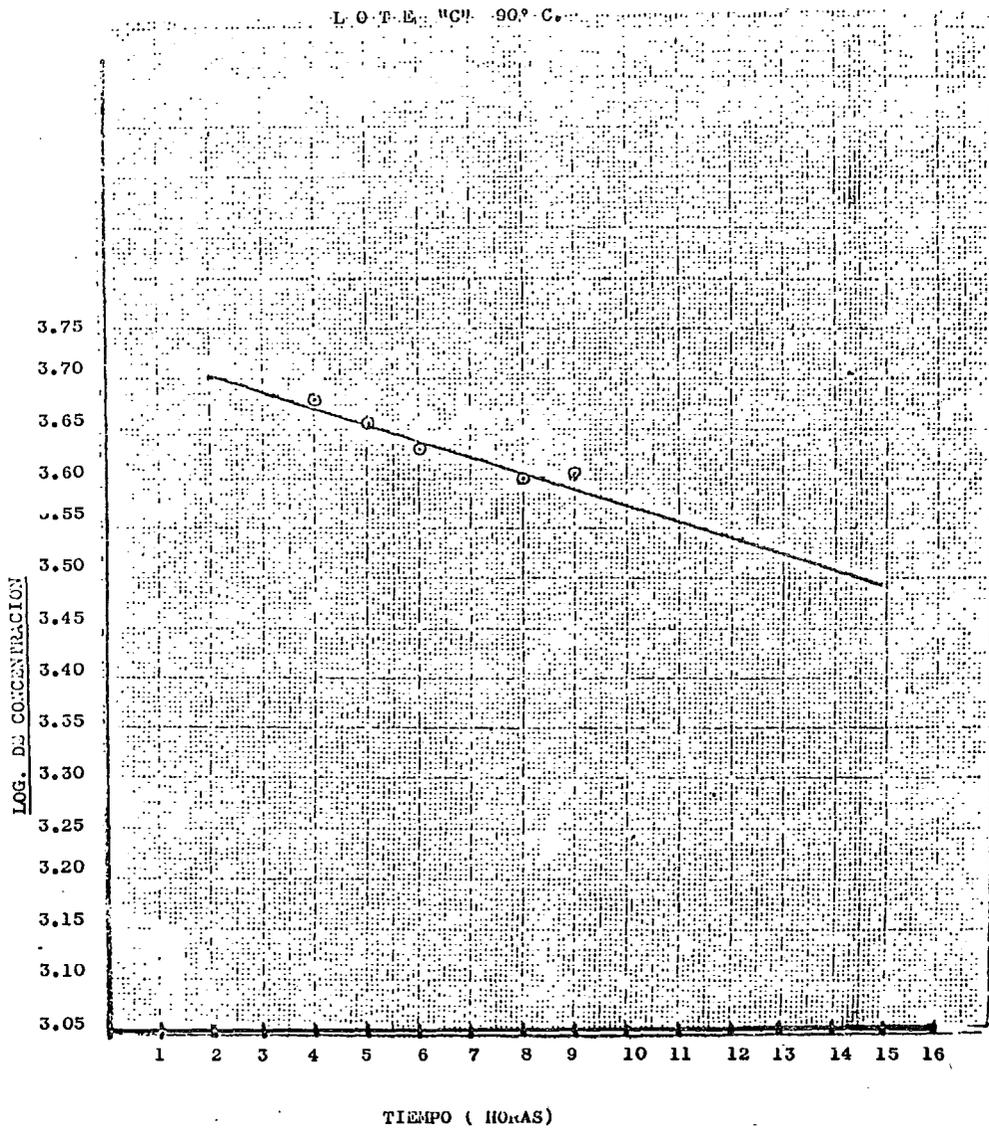
$$K = 1.9599 \times 10^{-5} \text{ HORAS}^{-1}$$

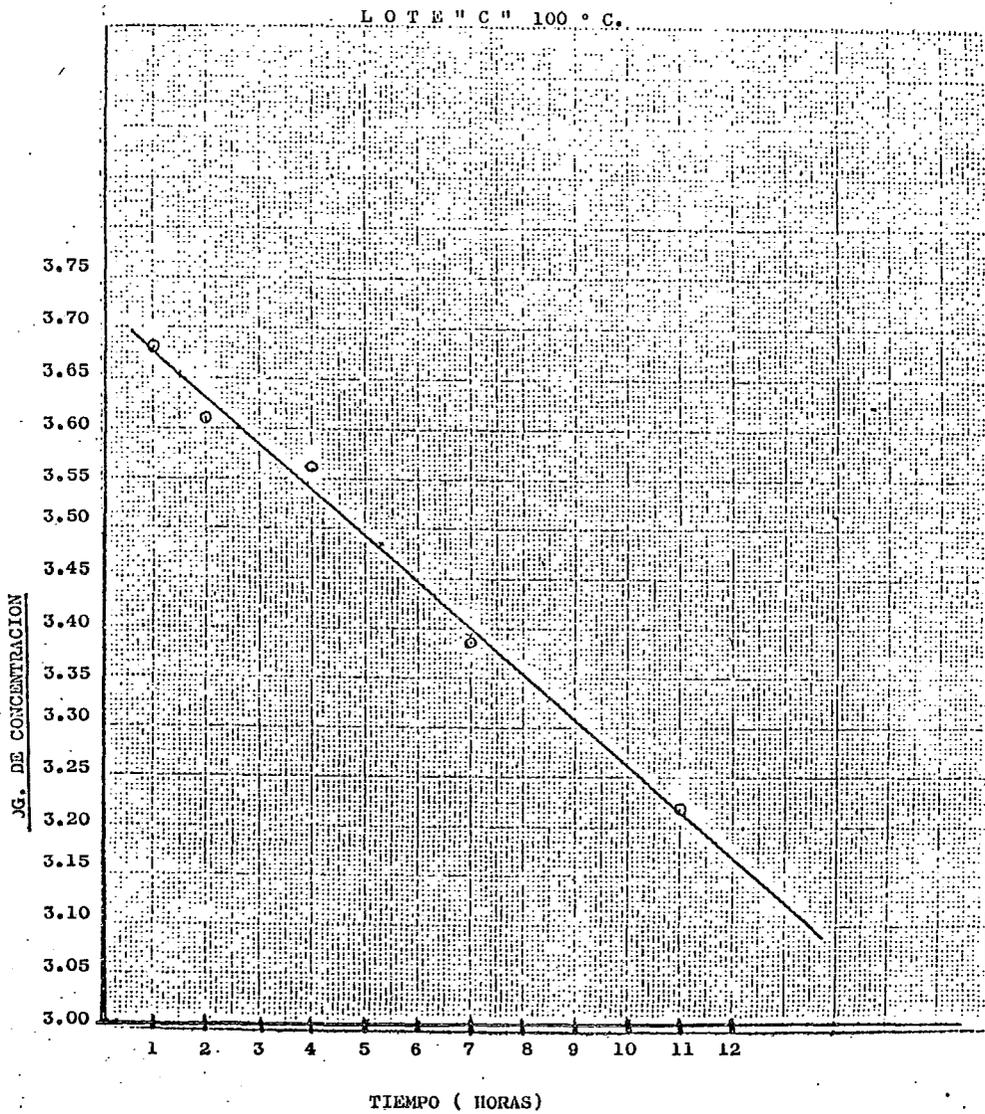
$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.593}{K}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^{\circ} \text{ C.} = 35357 \text{ HORAS.}$$

LOTE "C" 80° C.

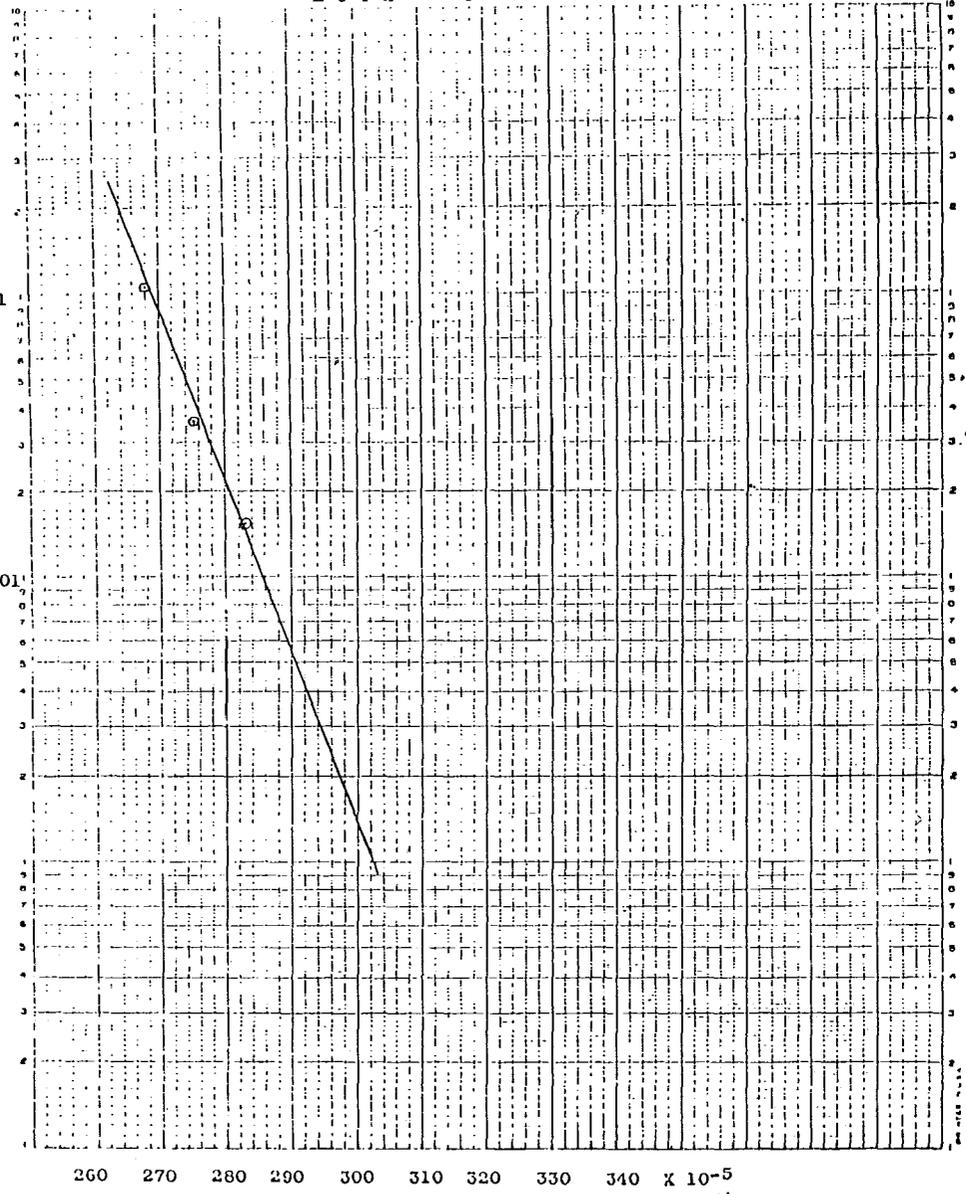






LOTE "C"

NO 350 SEMI-LOGARITHMIC PAPER 4 CYCLES X 70 DIVISIONS LOG. MICRONS THE TESTER POST SO. 6-10-50 ILL.



260 270 280 290 300 310 320 330 340 X 10⁻⁵

1/r (39)

BUFFER FOSFATOS PH. 5.5 CON ATMOSFERA INTERTE
DE NITROGENO.

T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹
353	0.996	-0.0129	8.544	0.0129
363	0.994	-0.0337	8.538	0.0337
373	0.9712	0.084	8.510	0.0840

SUBSTITUYENDO LOS VALORES ENCONTRADOS, EN
LA ECUACION DE ARRHENIUS SE OBTIENE:

$$K = -1.00$$

$$M = -12407$$

$$B = 30.79$$

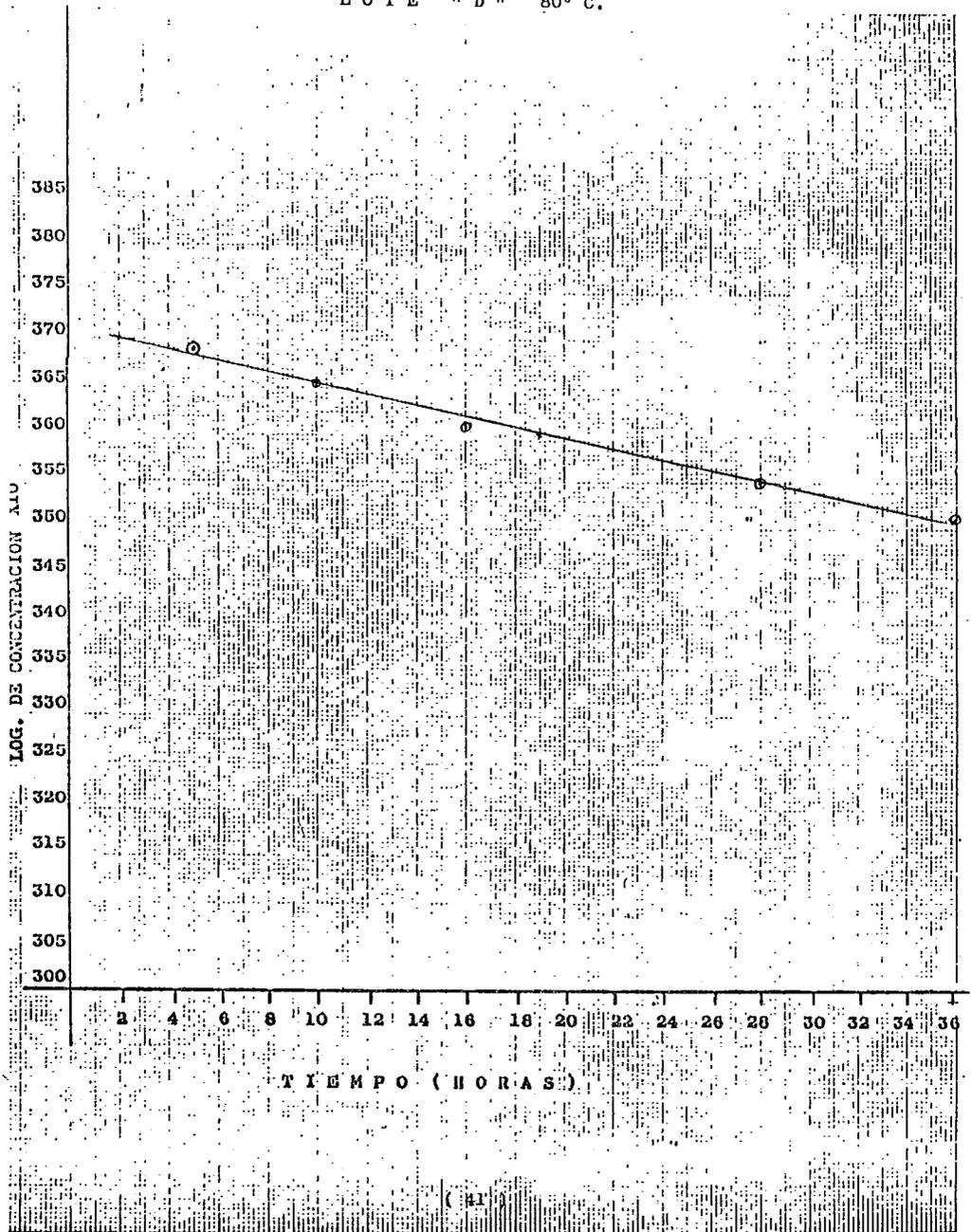
$$E = 24,653 \text{ CAL/MOL.}$$

EXTRAPOLANDO A 25° C.

$$K_{25^\circ \text{ C.}} = 1.952 \times 10^{-5} \text{ HORAS}^{-1}$$

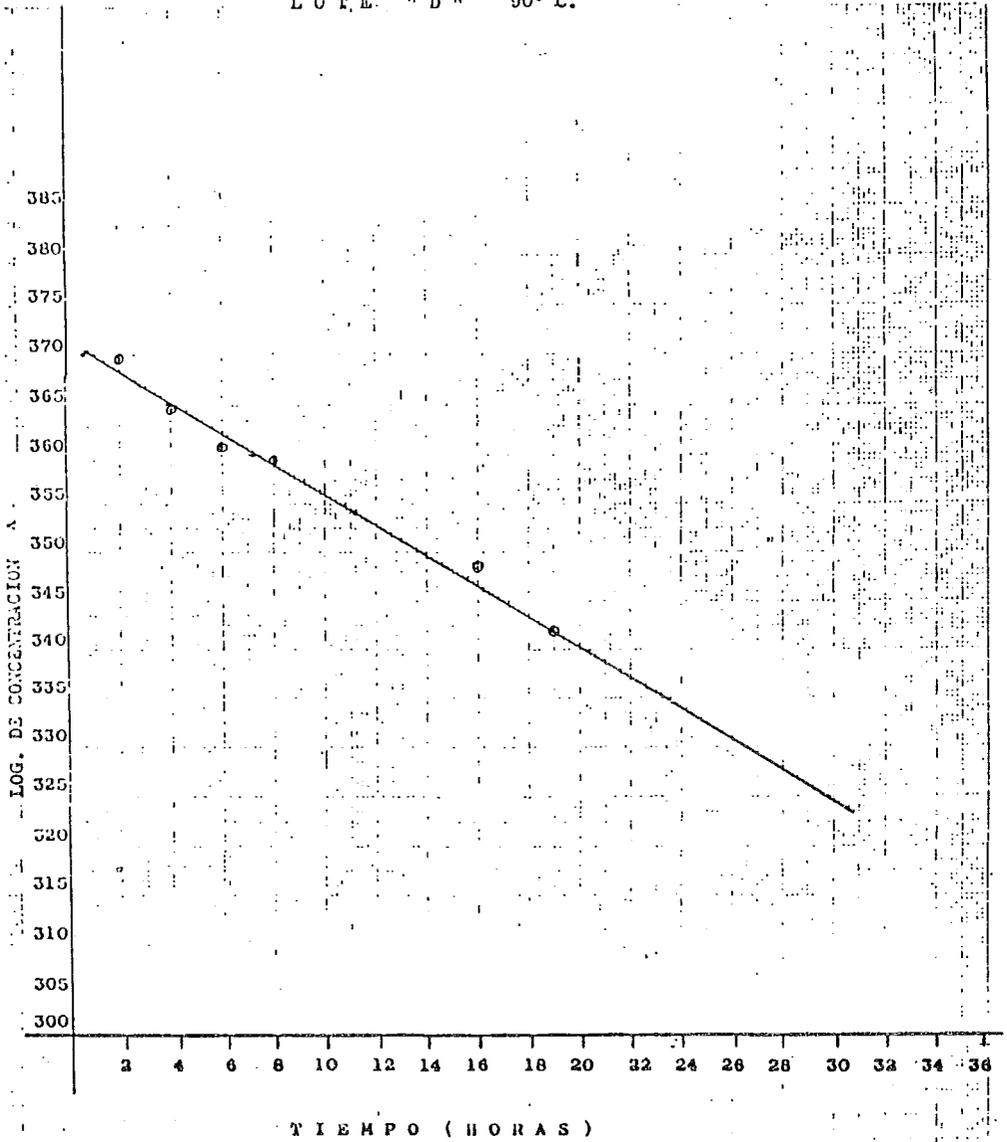
$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{ C.} = 35538 \text{ HORAS.}$$

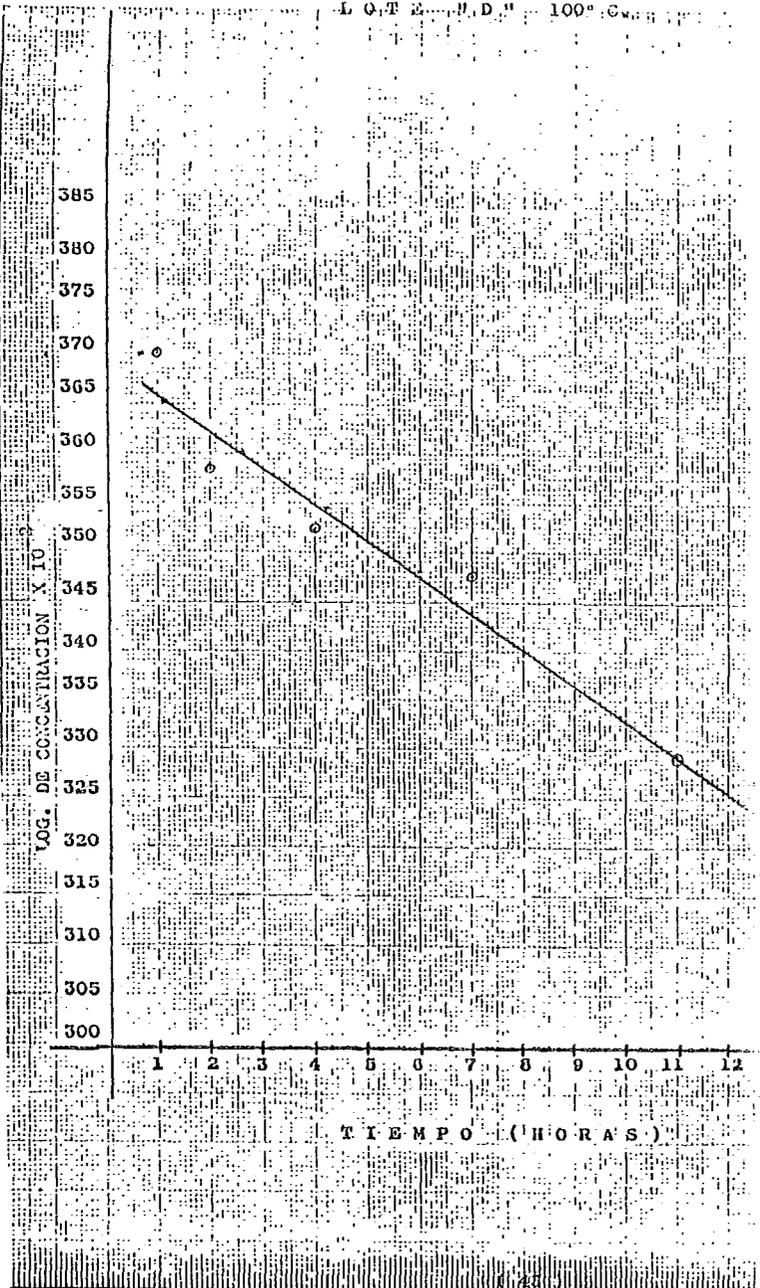


(41)

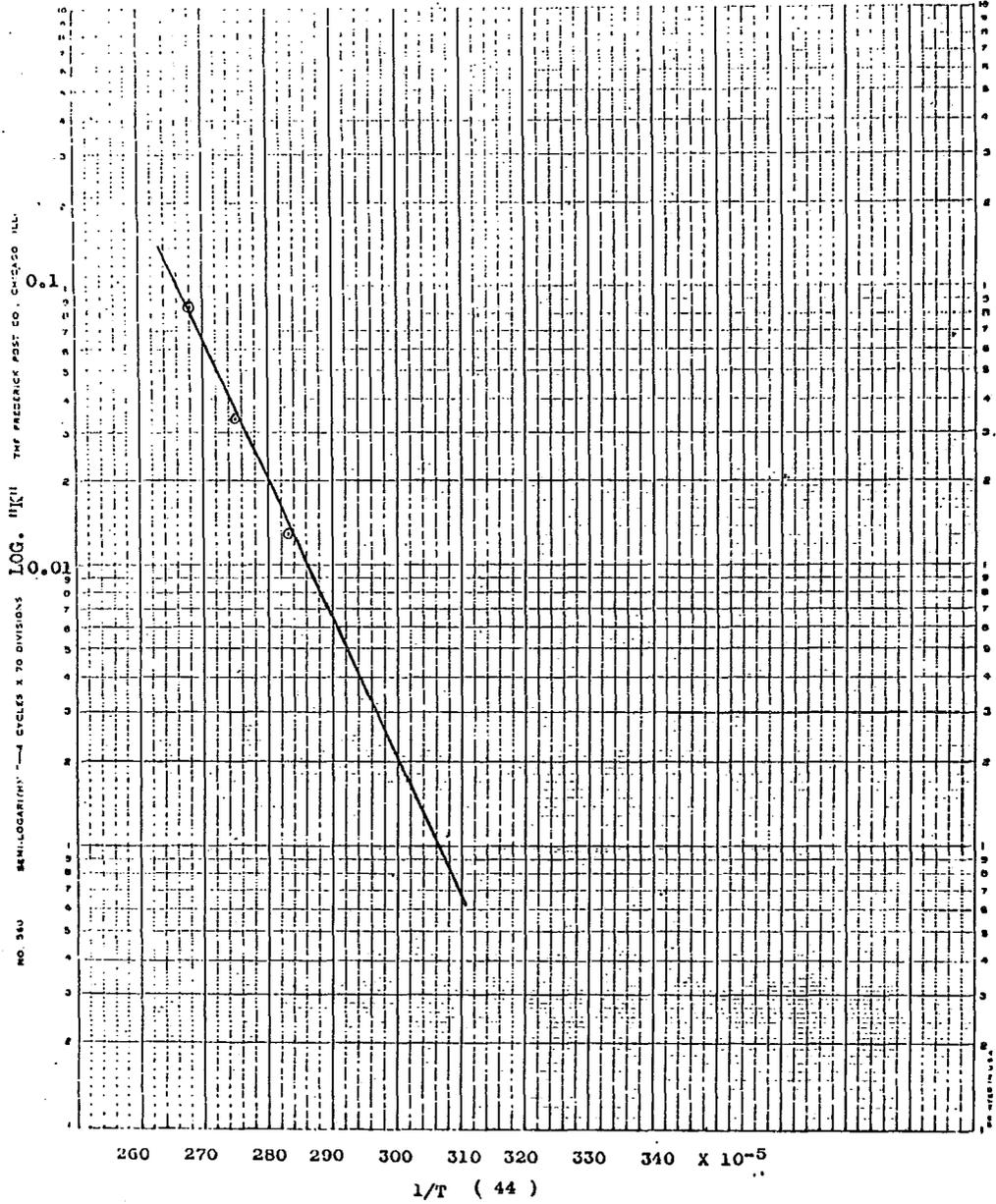
LOT. E. " D " 90° C.



L. O. T. E. "H. D." 100° C.



LOT E "D"



De los resultados obtenidos anteriormente se observa que:

A).- La descomposición de la Cobamida en solución corresponde a una reacción de primer orden, así pues todos los cálculos que se efectúen para determinar tiempo de vida media, constante de velocidad de reacción serán para una reacción de primer orden.

Comparando los lotes:

Lote "A": No sigue la Ecuación de ARRHENIUS.

Lote "B":

$$R = 0.993 \quad M = 13346.5 \quad E = 26519 \text{ Cal/Mol.}$$

$$D_{25^{\circ}C.} = 1.312 \times 10^{-4} \text{ Horas}^{-1}$$

$$T_{25^{\circ}C.}^1 = 5282 \text{ Horas.}$$

Lote "C":

$$R = 0.9955 \quad M = 12646.9 \quad E = 25129 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ}C.} = 1.9599 \times 10^{-5} \text{ Horas}^{-1}$$

$$T_{25^{\circ}C.}^1 = 35357 \text{ Horas.}$$

Lote "D":

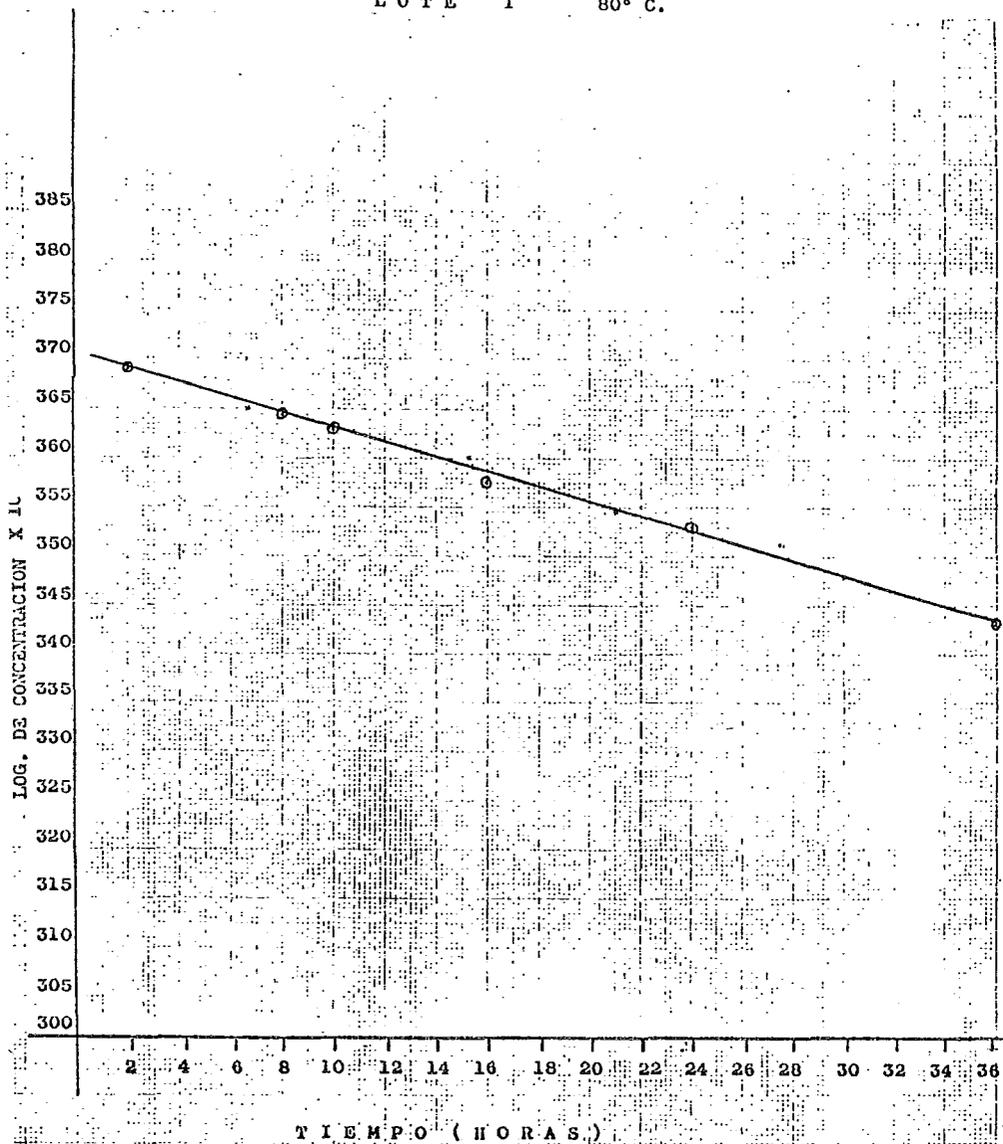
$$K = 1.0 \quad M = -12407 \quad E = 24,653 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ}C.} = 1.952 \times 10^{-5} \text{ Horas}^{-1}$$

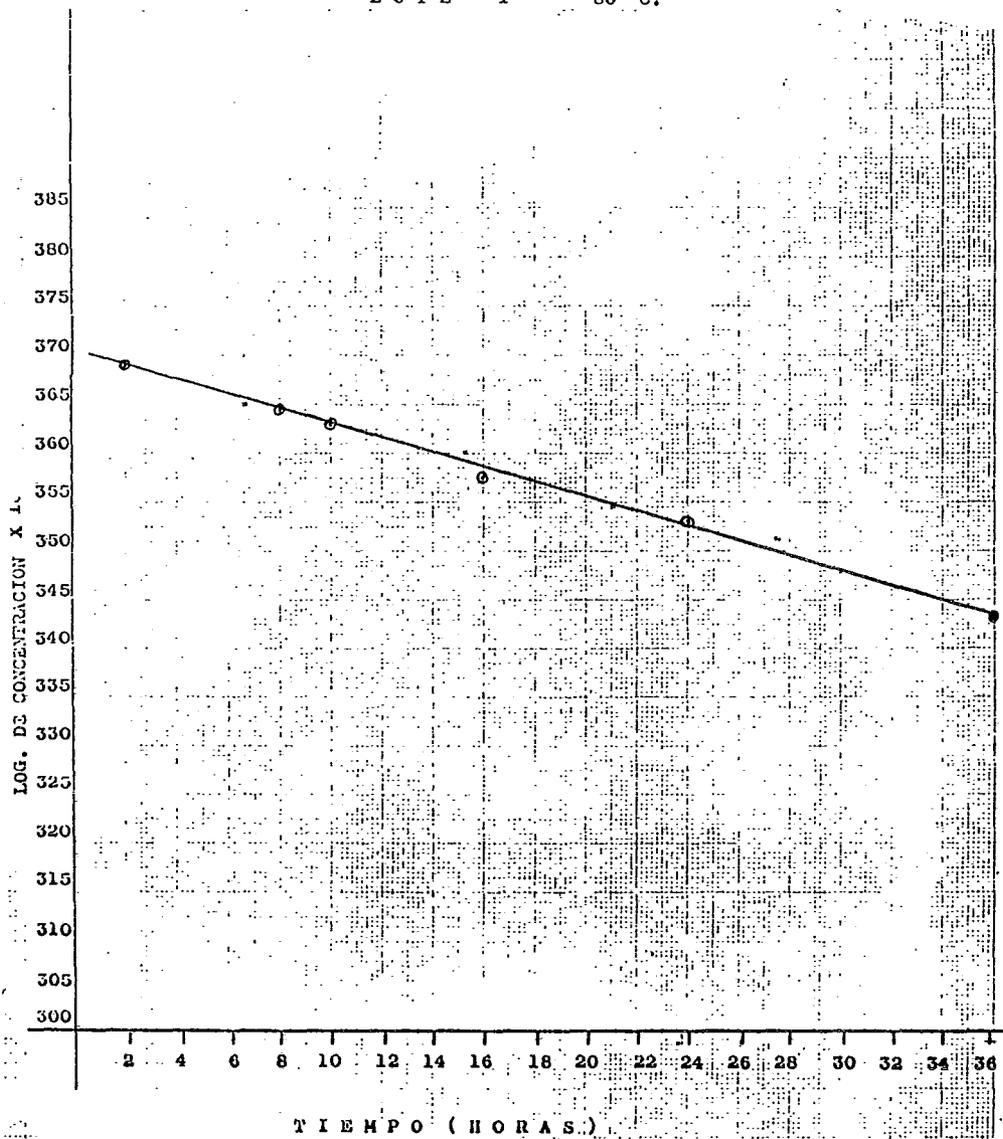
$$T_{25^{\circ}C.}^1 = 35,538 \text{ Horas.}$$

Según éstos datos el Lote más estable fué el "D", vamos ahora sobre la fórmula del Lote "D" a variar únicamente el PH, para obtener el PH. de máxima estabilidad, probando en el PH. que es más estable la Cobamida de PH. 5 a PH. 10, para lo cuál se harán siete Lotes que enumeraremos: I, II, III, IV, V, VI, VII; que tendrán la misma fórmula del Lote "D" pero con los siguientes PH.

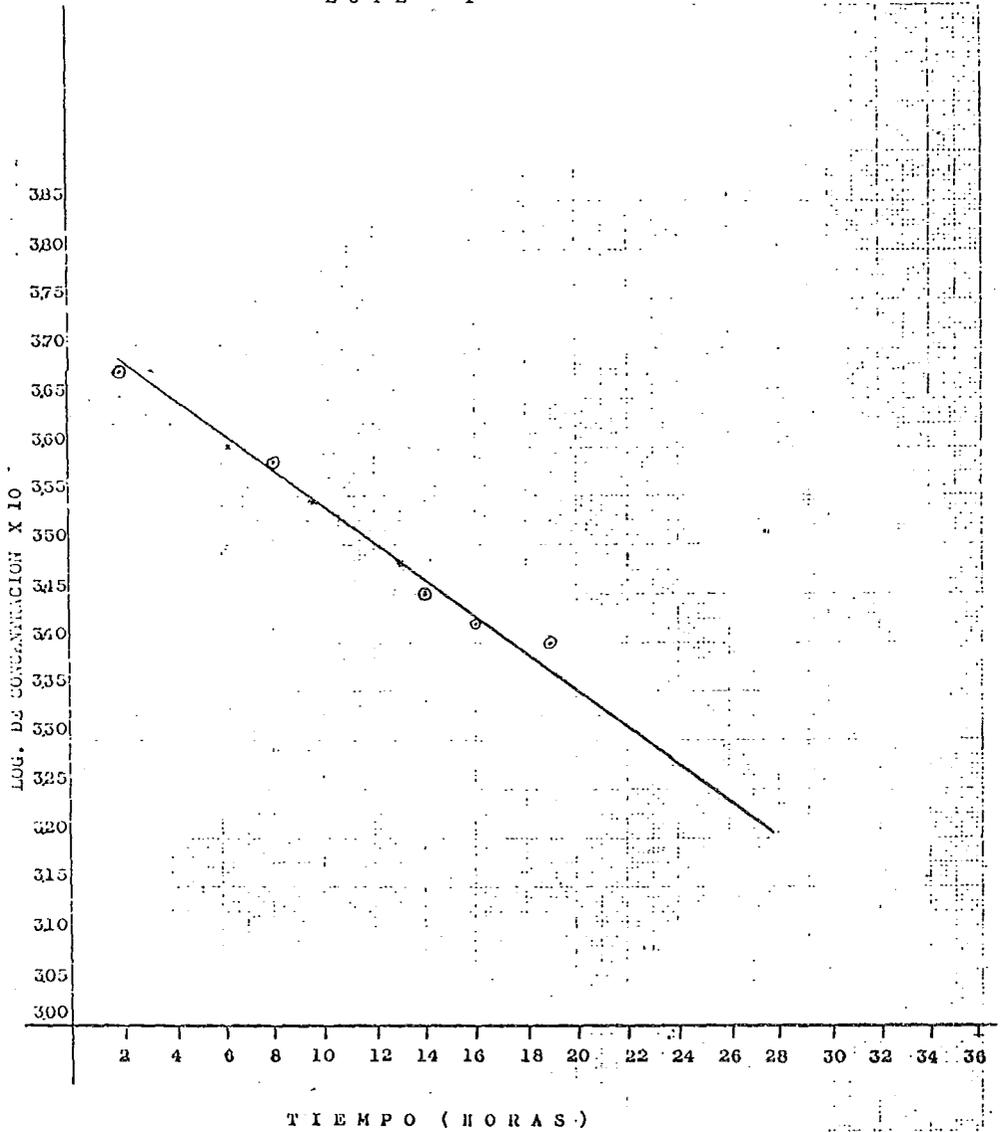
Lote	I	PH.	5.0
Lote	II	PH.	5.5
Lote	III	PH.	6.0
Lote	IV	PH.	6.5
Lote	V	PH.	7.0
Lote	VI	PH.	9.0
Lote	VII	PH.	10.0

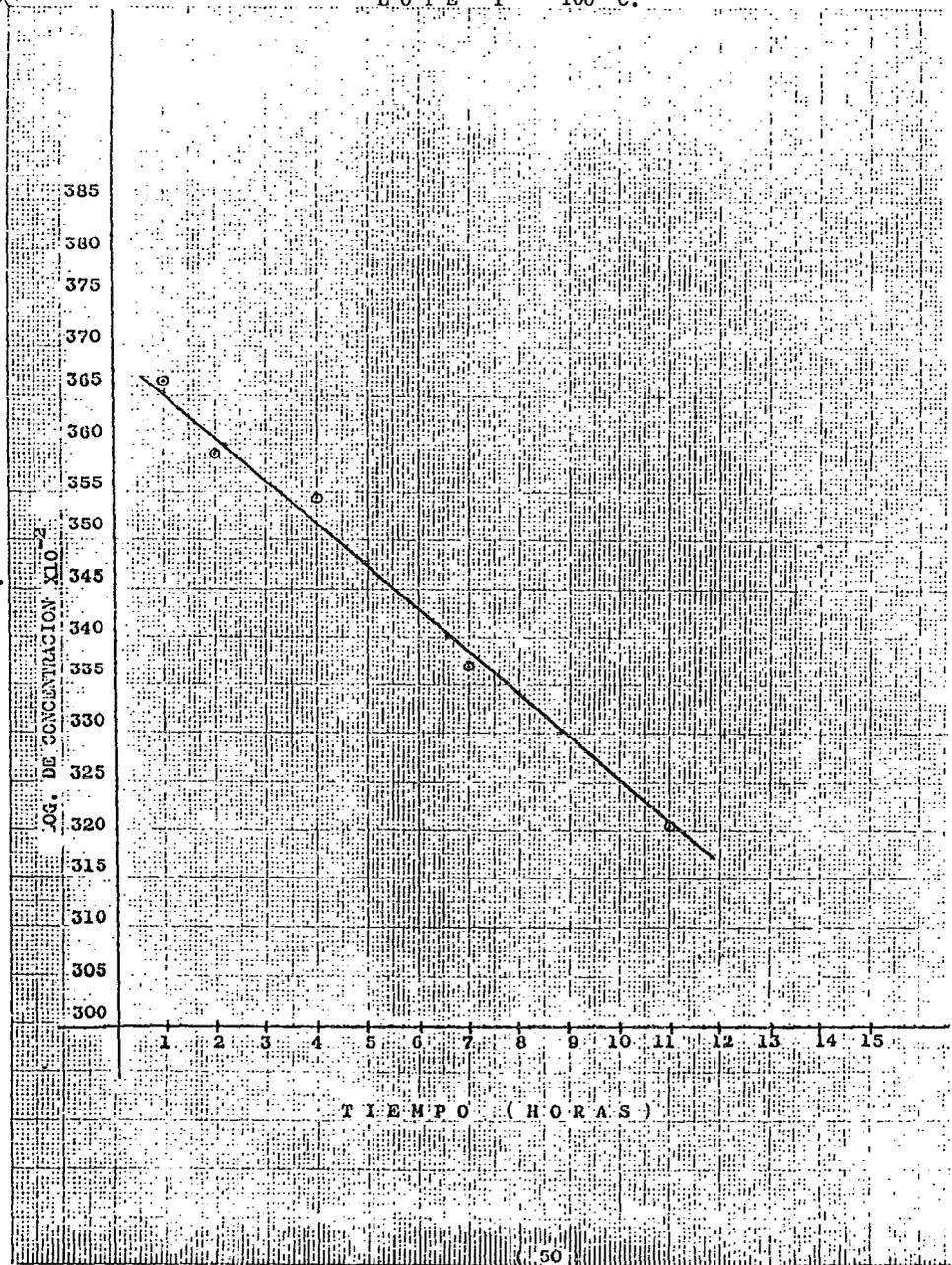


LOTE I 80° C.



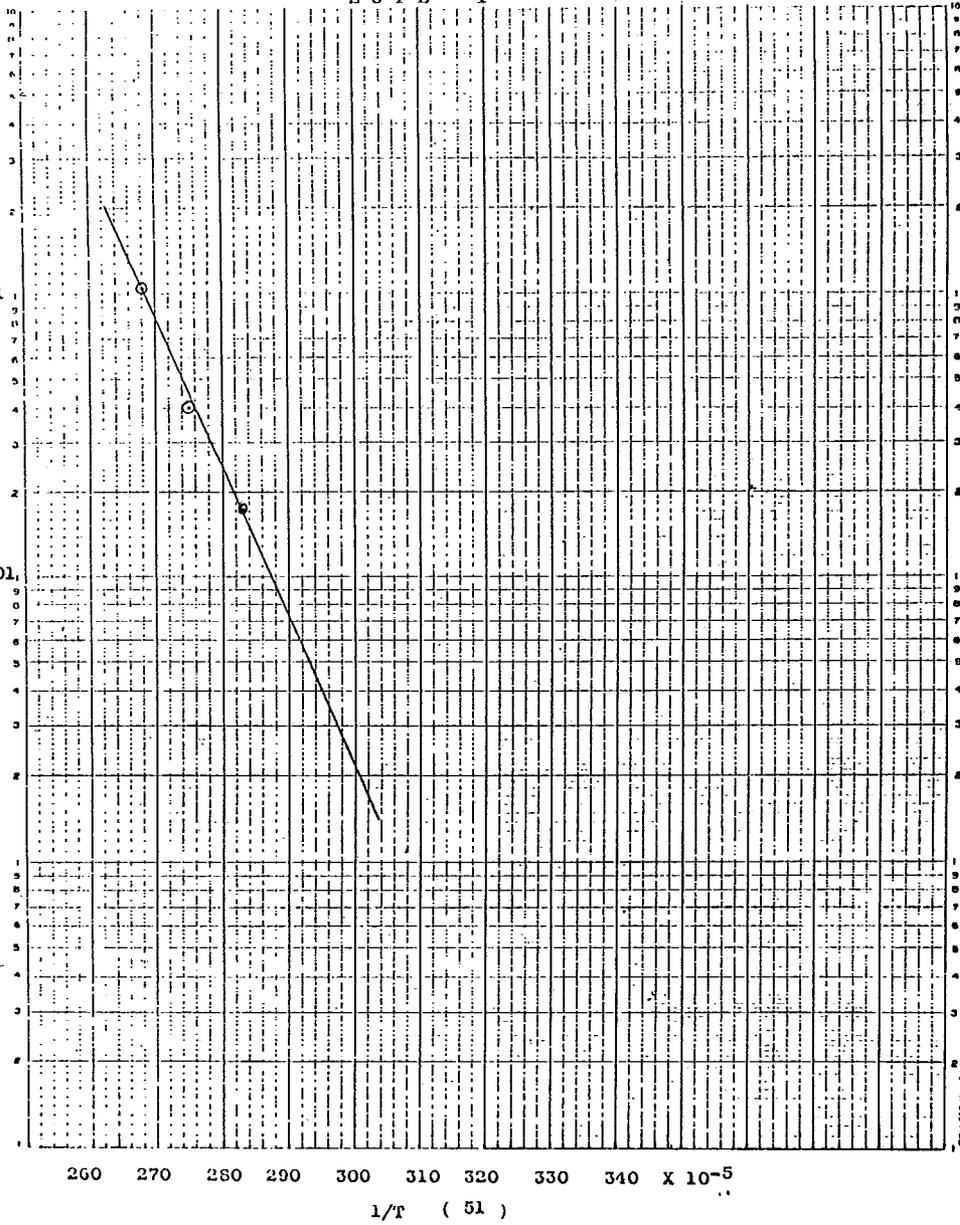
50
L O T E I 90° C.





LOT 6 I

NO. 350 SEMILOGARITHMIC CYCLES & 70 DIVISIONS LOG. η/η_0 TV RESZAJEC POST SO. CHICAGO, ILL.



LOTE II

P.H. 5.5

"	"	"	"	"	"
T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹	"
353	0.996	-0.0129	8.544	0.0129	"
363	0.994	-0.0337	8.538	0.0337	"
373	0.9712	-0.034	8.510	0.0840	"

SUSTITUYENDO LOS VALORES OBTENIDOS, EN LA ECUACION DE ARRHENIUS SE OBTIENE:

$$R = -1.00$$

$$M = -12407$$

$$B = 30.79$$

$$E = 24,653 \text{ CAL/MOL.}$$

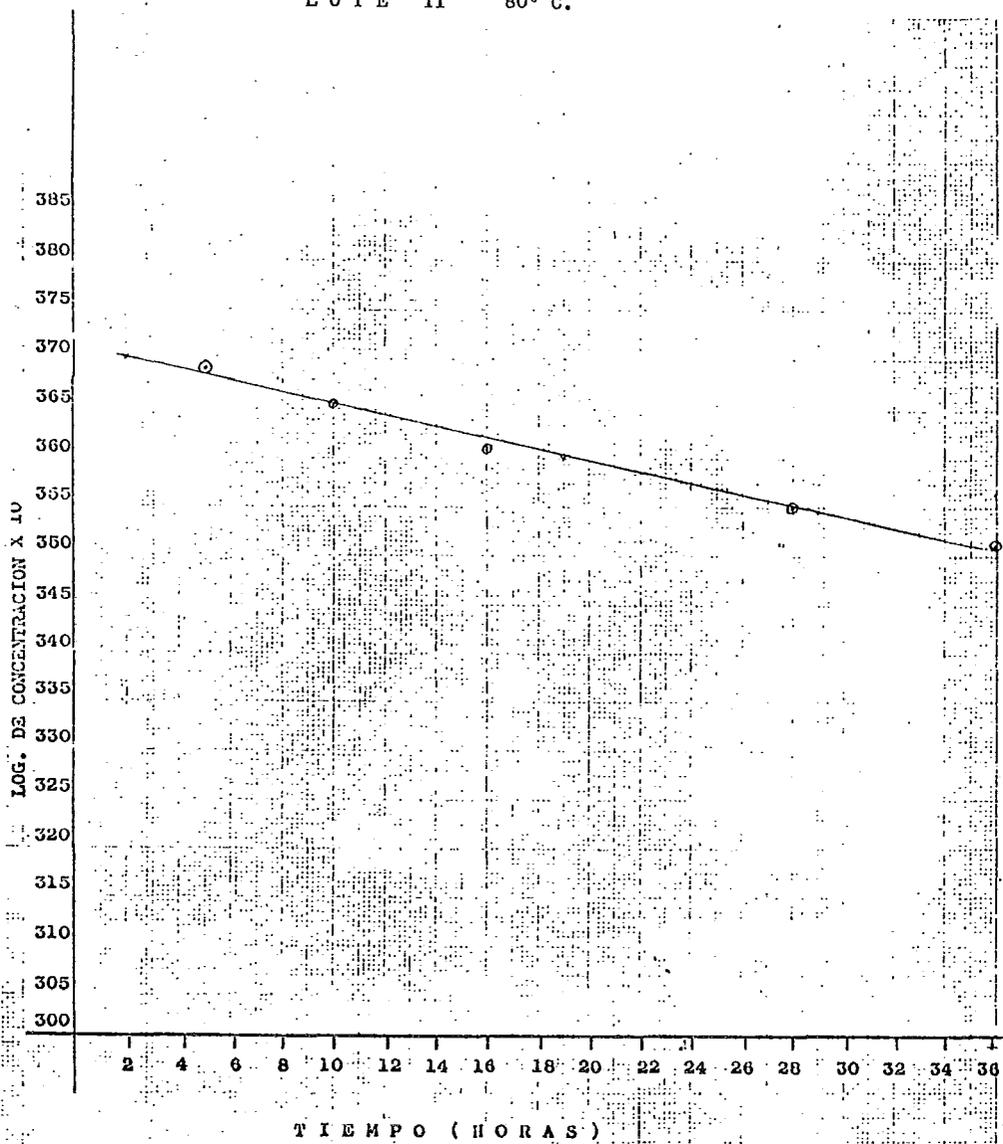
EXTRAPOLANDO A 25° C.

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 1.952 \times 10^{-5} \text{ HORAS}^{-1}$$

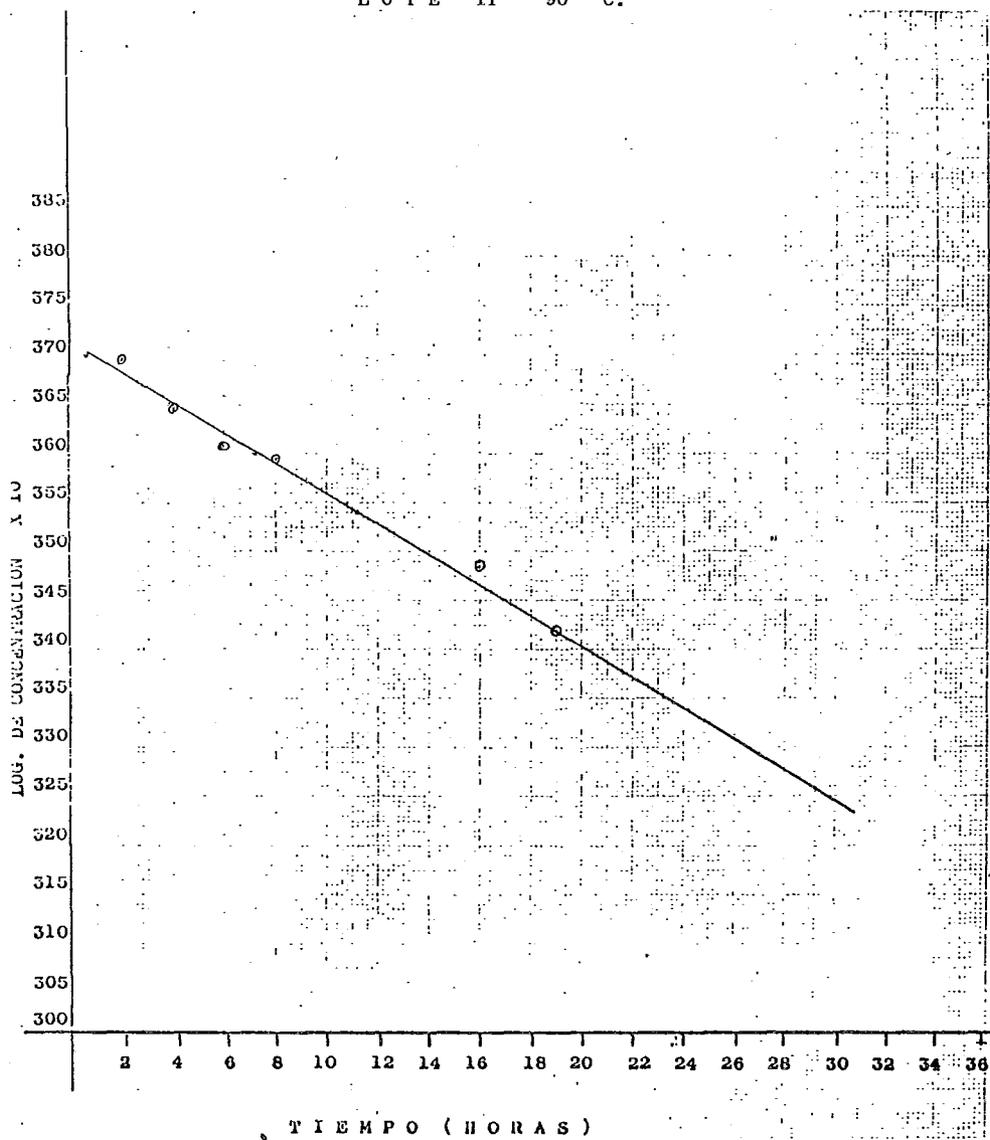
$$T_2 = \frac{0.693}{K}$$

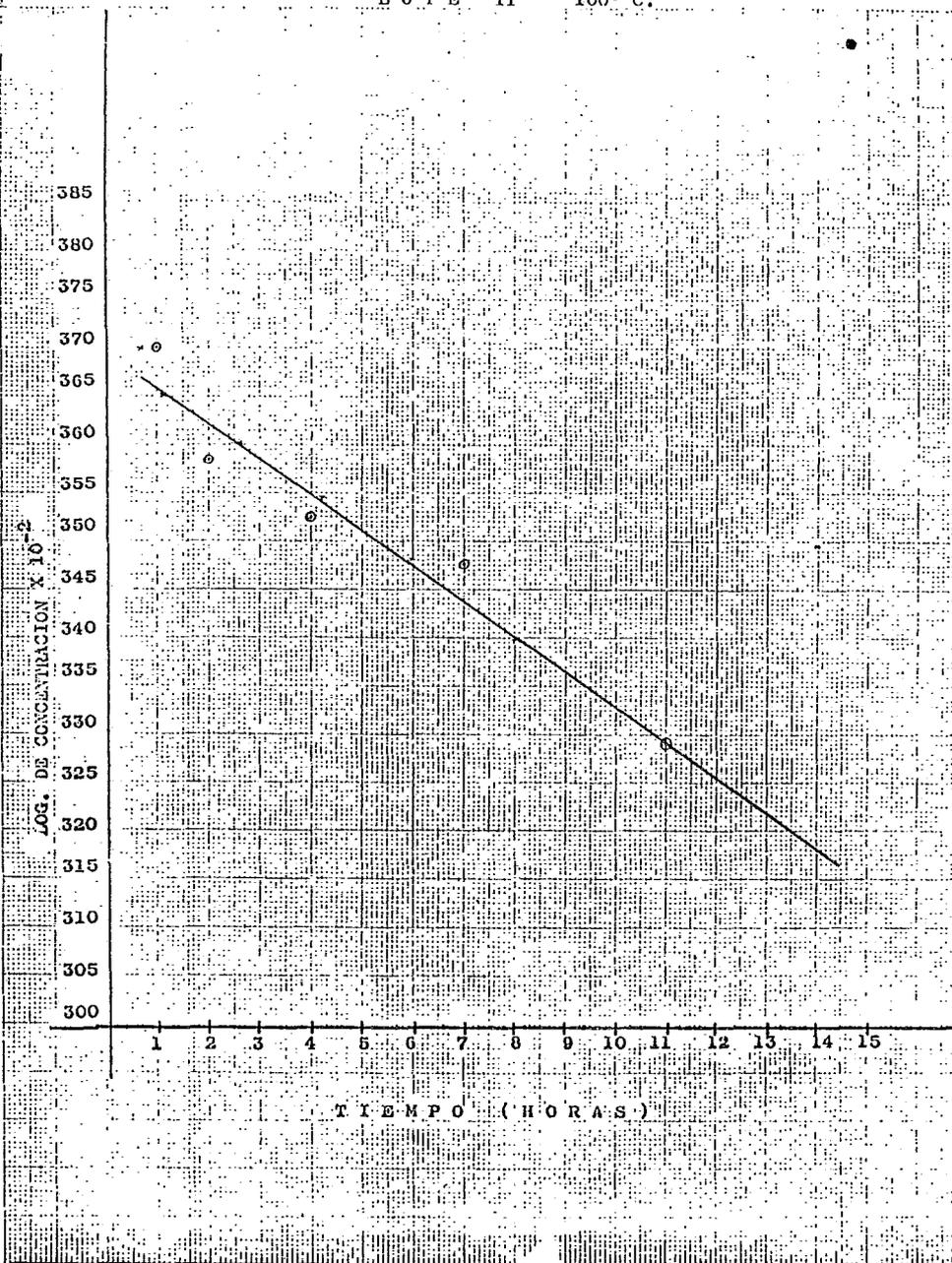
$$T_2 \text{ 25}^{\circ} \text{ C.} = 35538 \text{ HORAS.}$$

LOTE II 80° C.

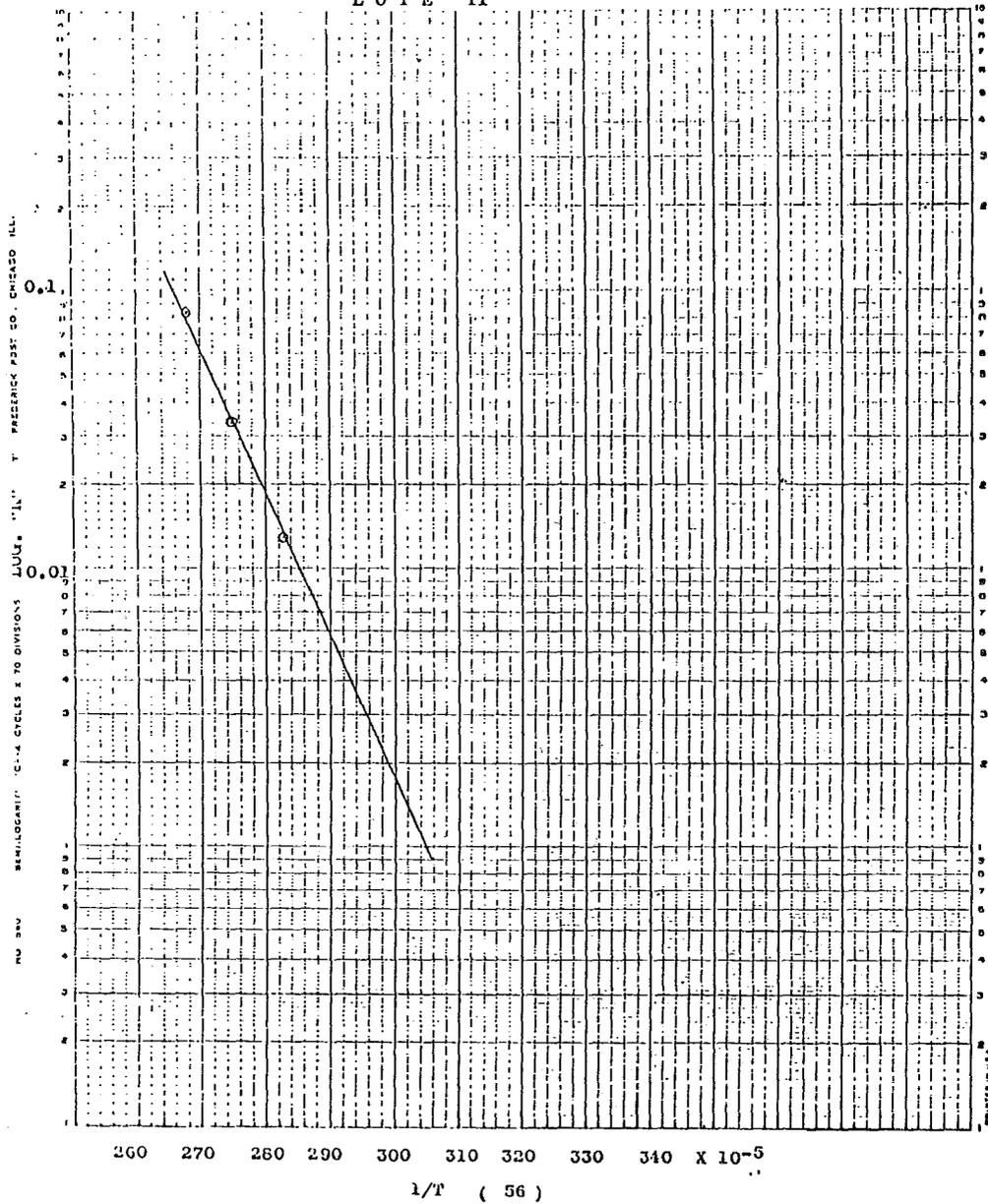


LOTE II 90 ° C.





L O T E II



1/T (56)

LOTE IIIP.H. 6.0

"	"	"	"	"	"
T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹	"
"	"	"	"	"	"
353	0.973	-0.0106	8.58	0.0106	"
"	"	"	"	"	"
363	0.976	-0.0328	8.579	0.0328	"
"	"	"	"	"	"
373	0.988	-0.0706	8.51	0.0706	"
"	"	"	"	"	"

APLICANDO LA ECUACION DE ARRHENIUS A LOS
DATOS ANTERIORES SE OBTIENE:

$$R = -0.998$$

$$M = -12584$$

$$B = 31.1472$$

$$E = 25005.4 \text{ CAL/MOL.}$$

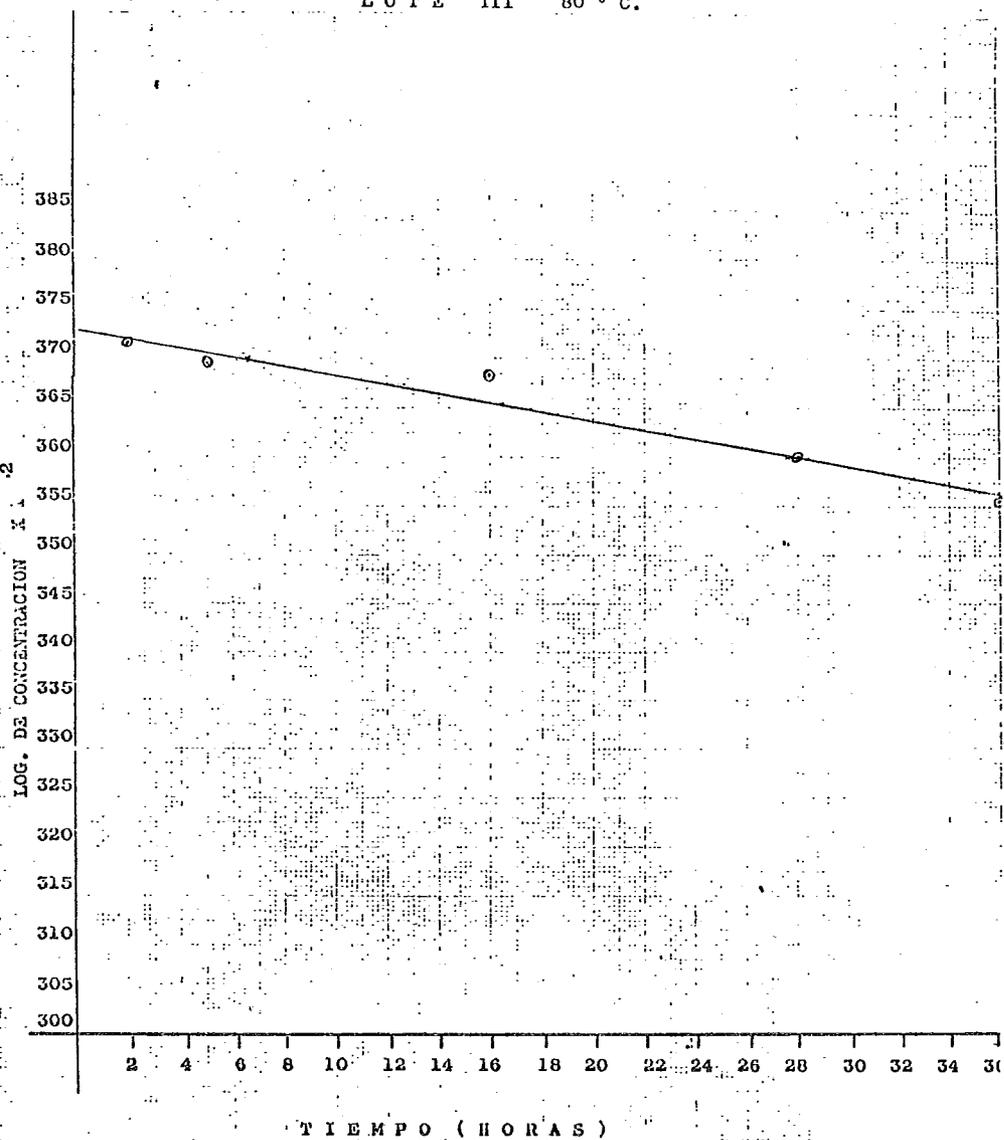
EXTRAPOLANDO A 25° C.

$$K = 1.53 \times 10^{-5} \text{ HORAS}^{-1}$$

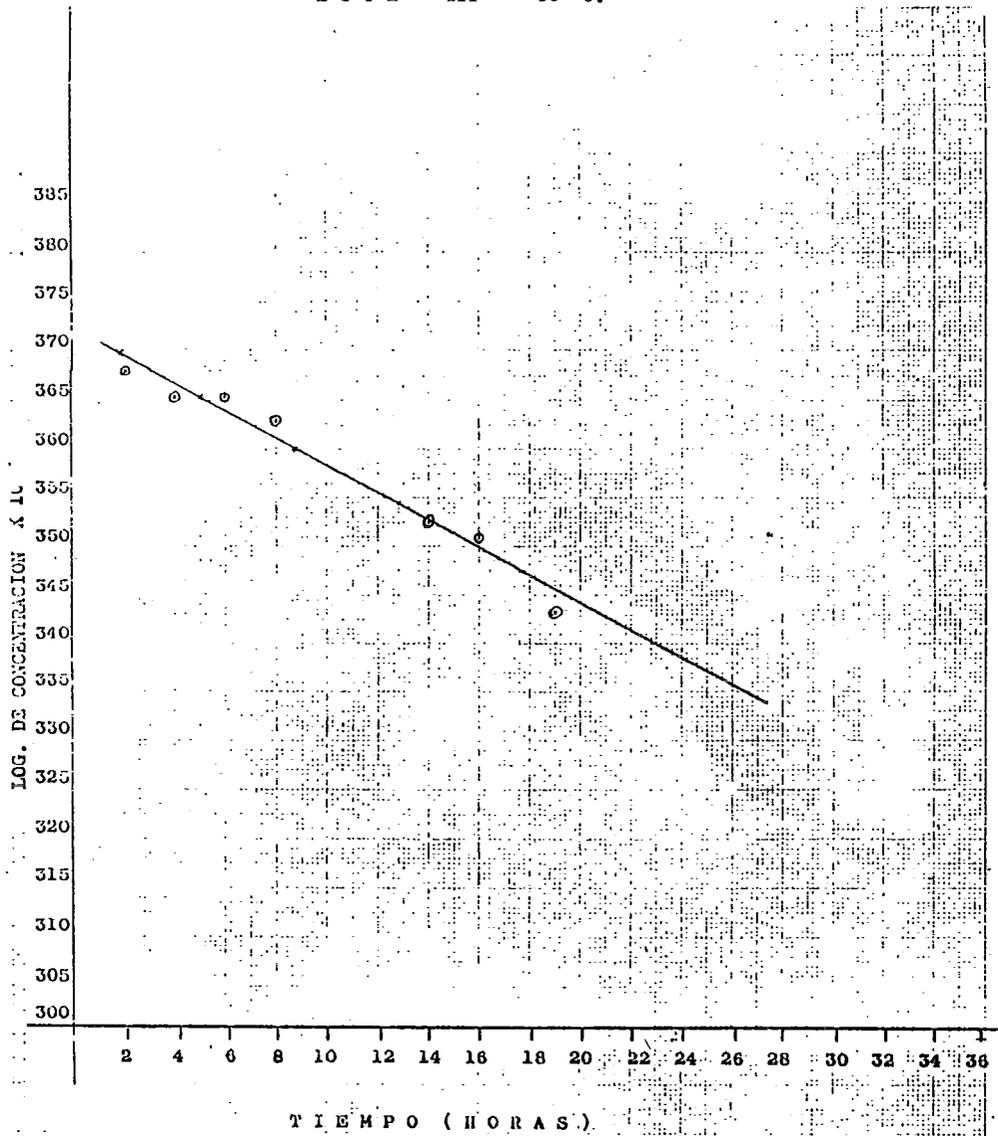
$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

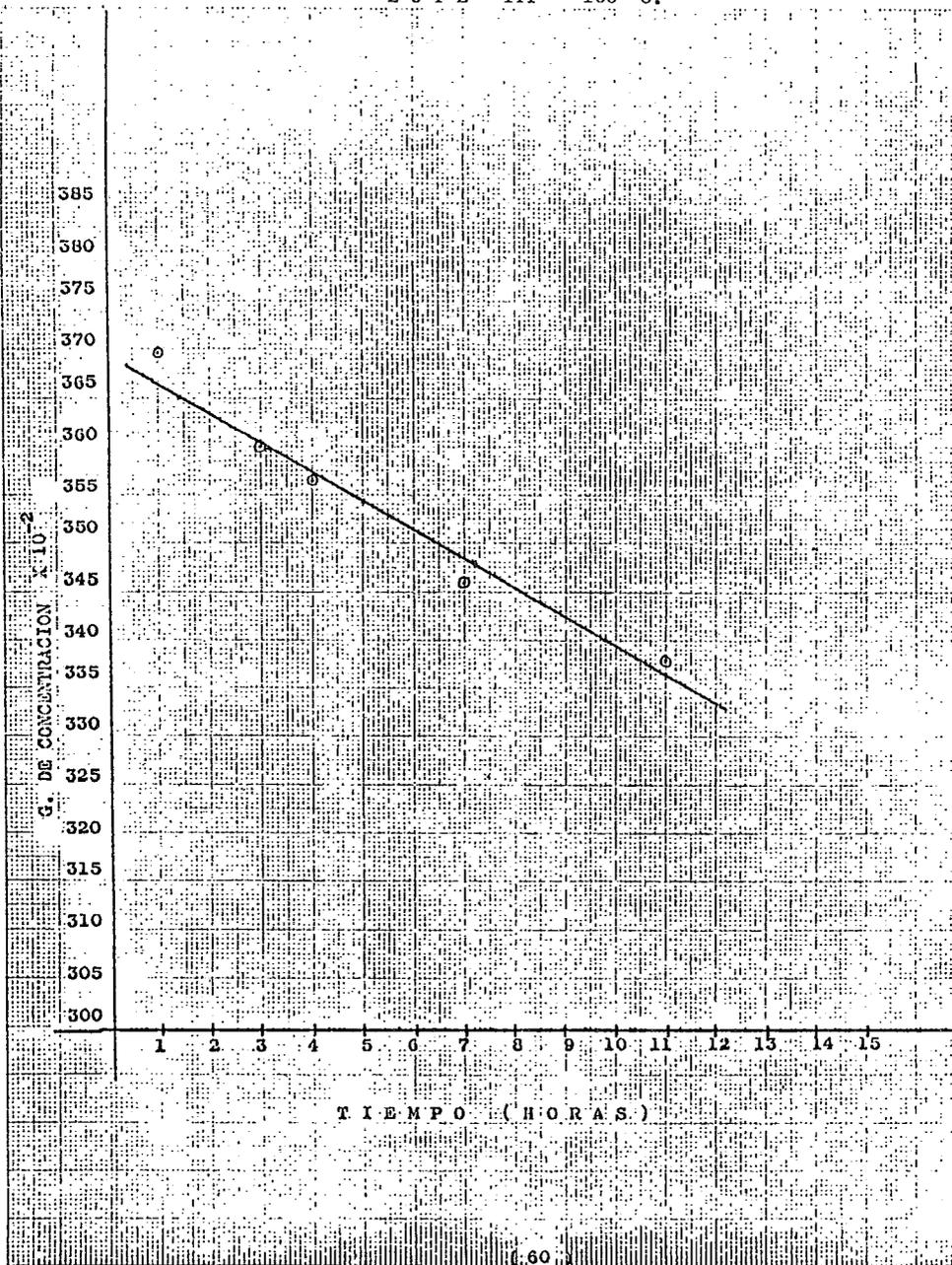
$$T_{\frac{1}{2}} \text{ 25° C.} = 45294 \text{ HORAS.}$$

LOTE III 80 ° C.

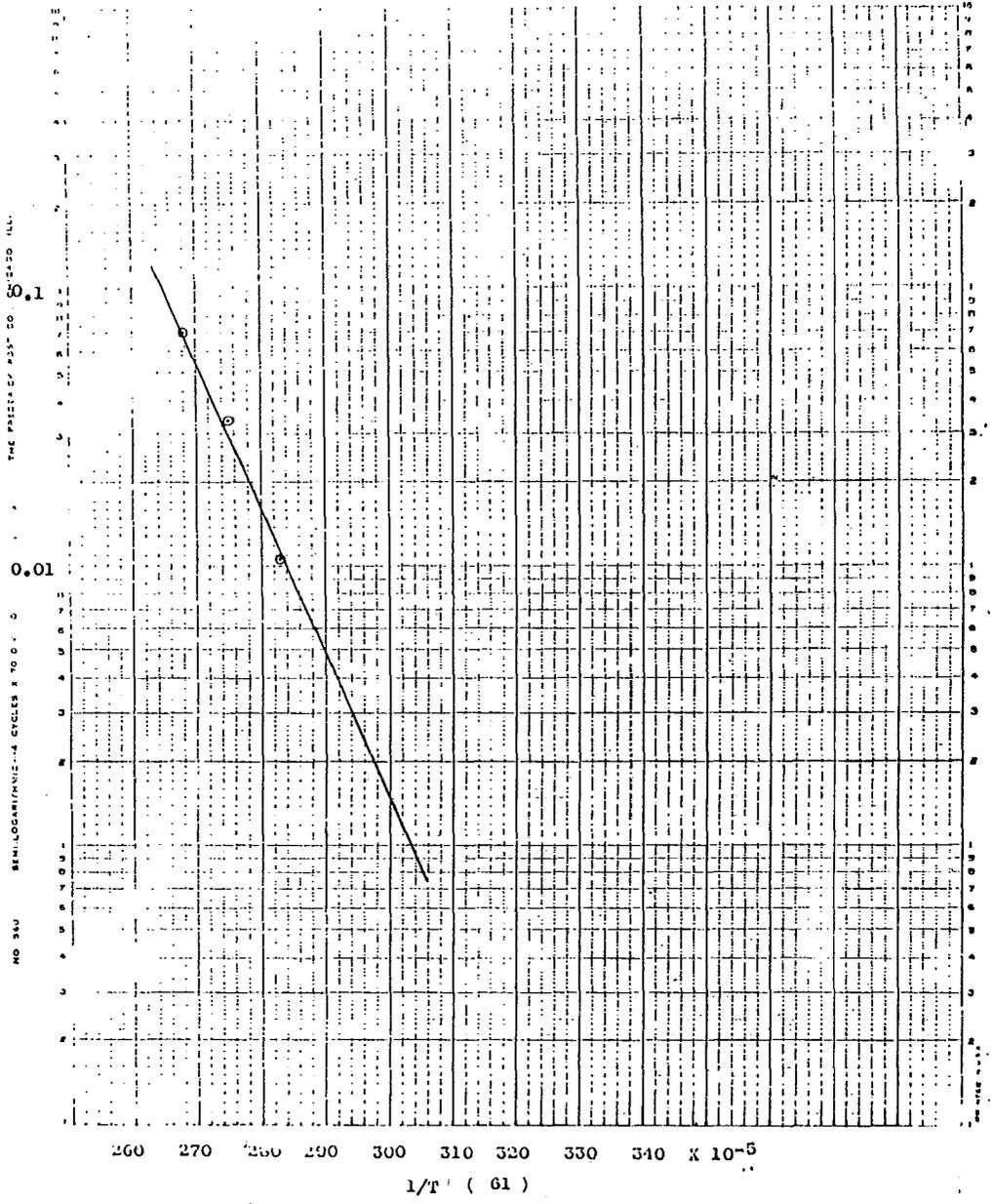


60
LOTE III 90° C.





LOT E III



LOTE IVP.H. 6.5

"	"	"	"	"	"
T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹	"
353	0.992	-0.0106	8.657	0.0106	"
363	0.976	-0.0315	8.573	0.0315	"
373	0.97668	-0.0707	8.4660	0.0707	"

$$R = -0.98471$$

$$M = -13362$$

$$B = 33.034$$

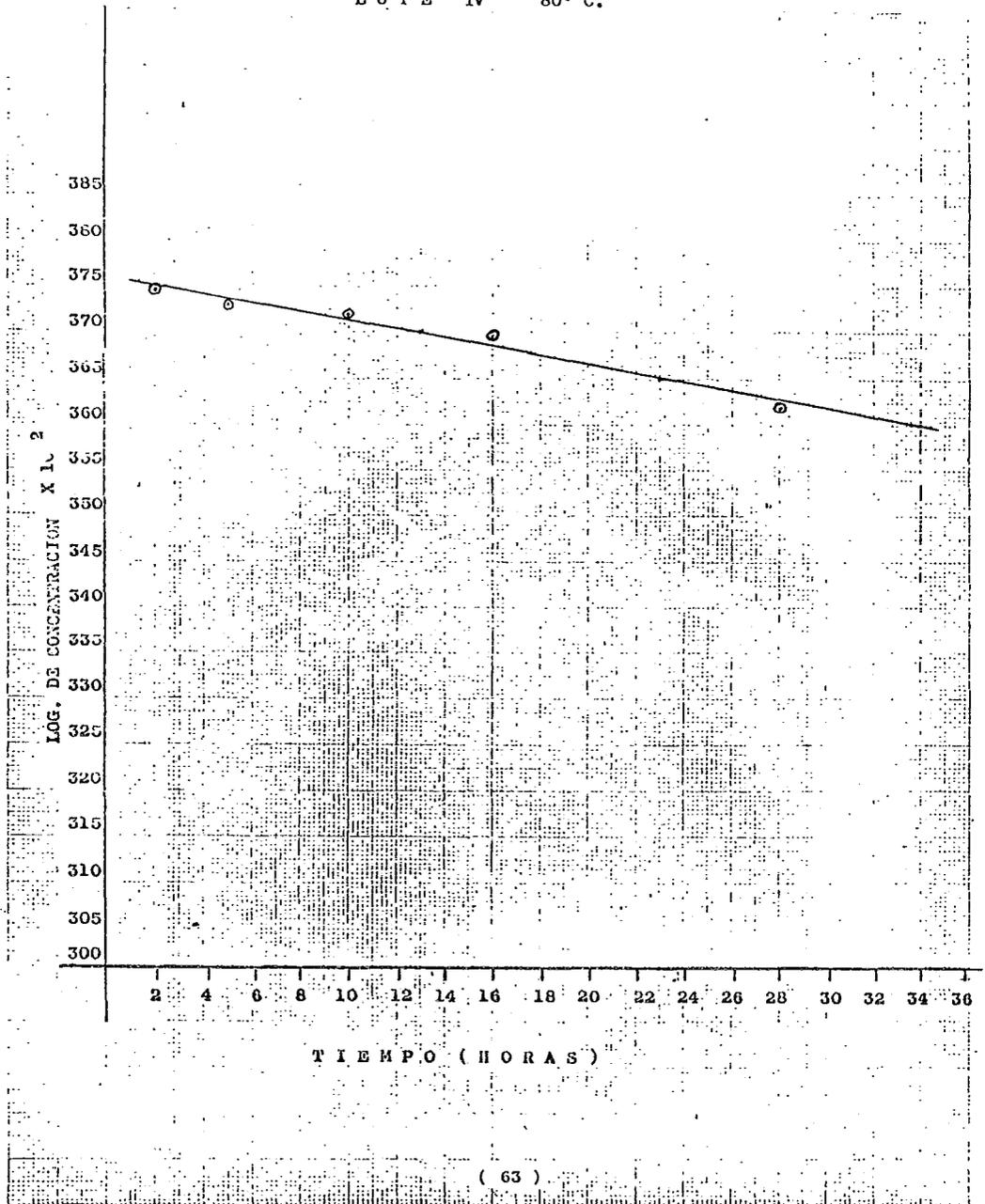
$$E = 26551 \text{ Cal/Mol.}$$

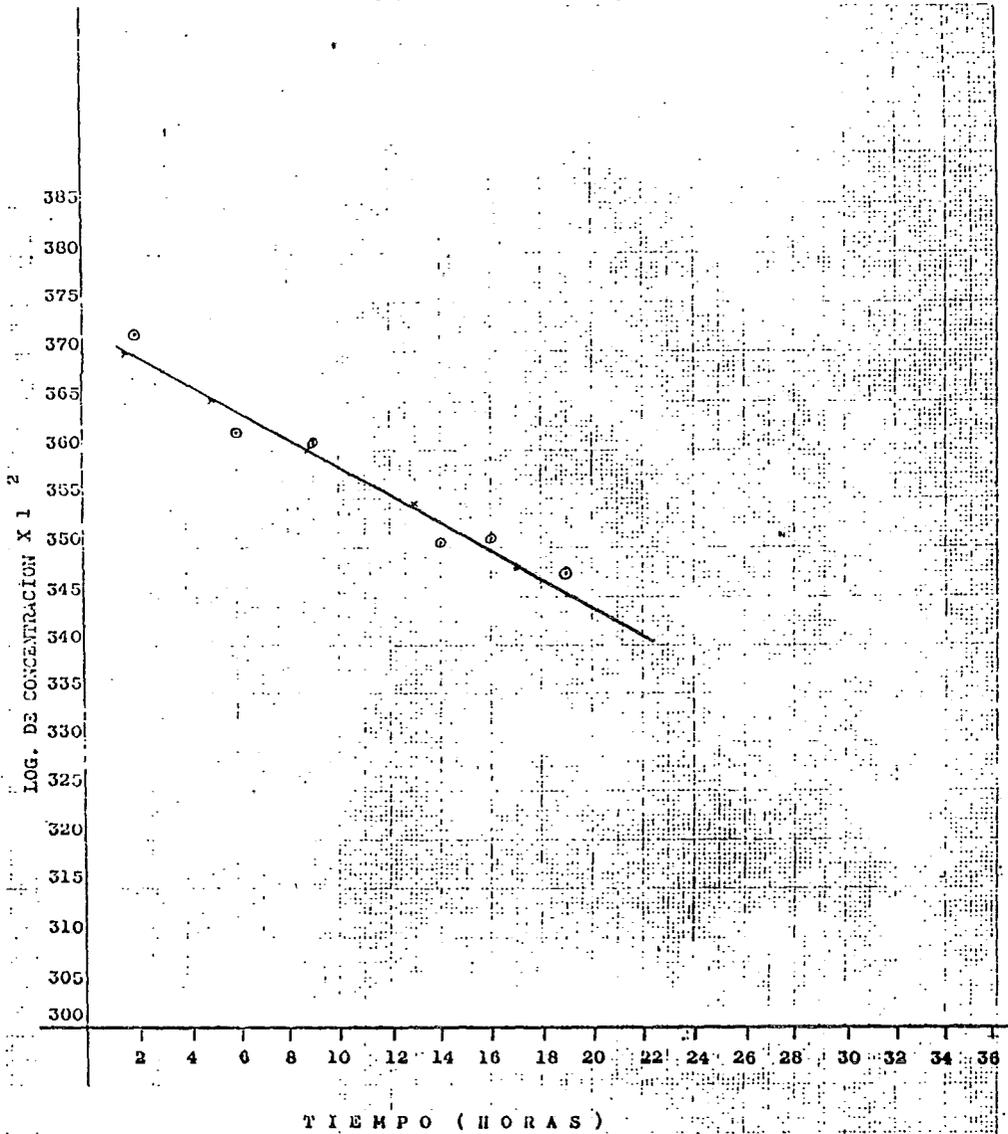
$$K_{25^\circ \text{C.}} = 1.1826 \times 10^{-5} \text{ HORAS}^{-1}$$

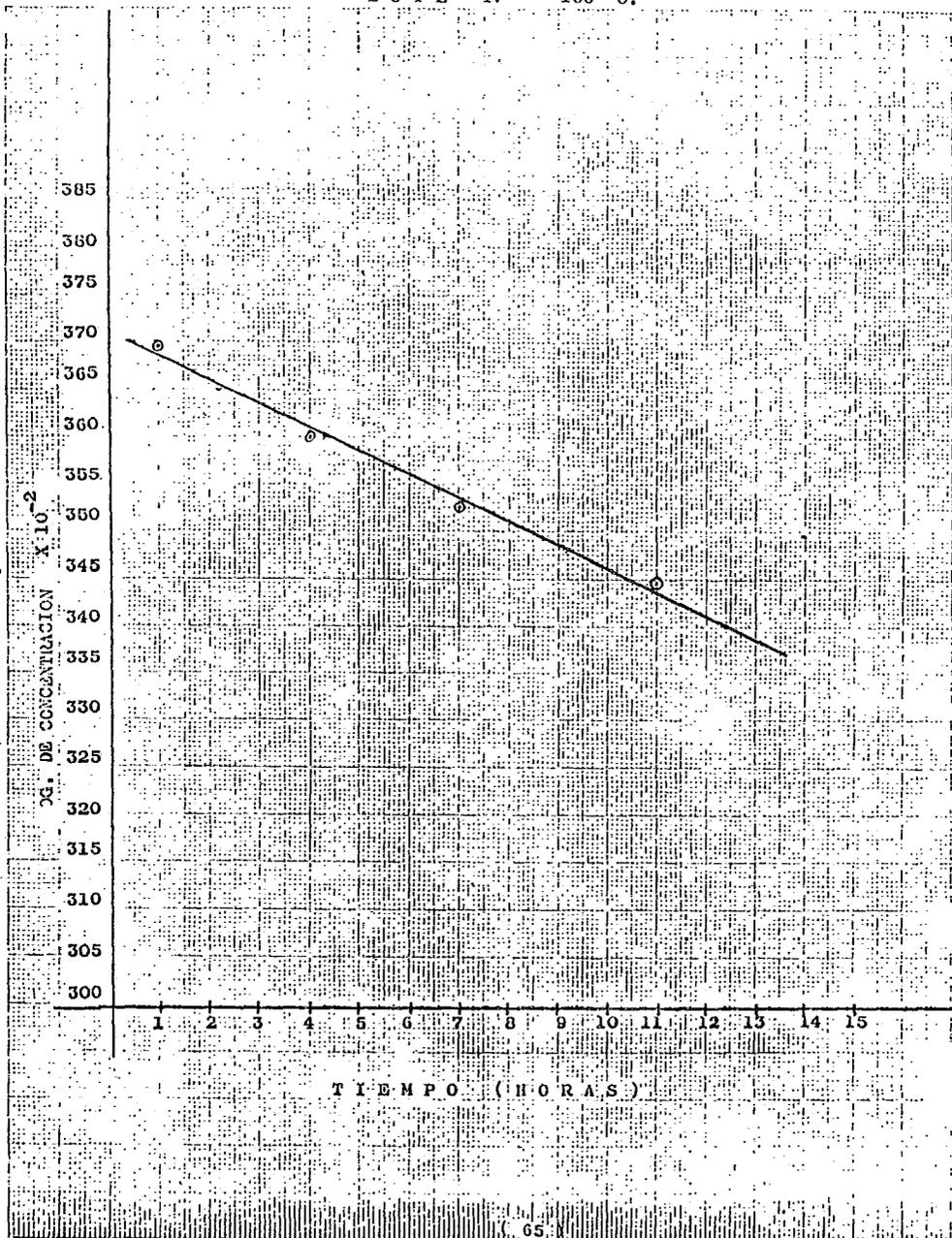
$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{C.} = \frac{0.693}{K}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{C.} = 58,728 \text{ HORAS.}$$

LOTE IV 80° C.

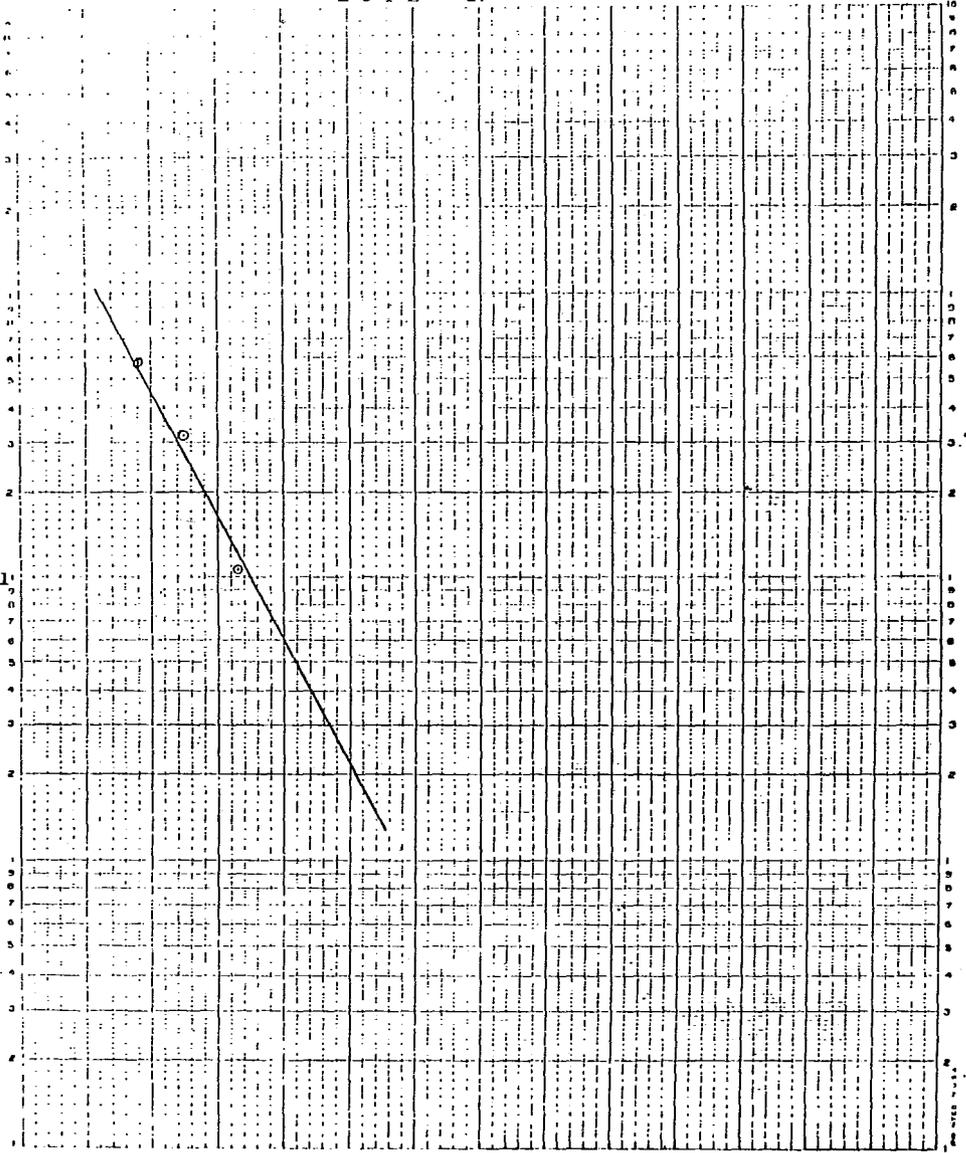






LOT 6 IV

NO. 250 SEMI-LOGARITHMIC CYCLES PER DIVISIONS LOG. 11111 THE TERENCE PATT CO. CHICAGO ILL.



260 270 280 290 300 310 320 330 340 X 10⁻⁵

1/T (66)

LOTE VP.H. 7.0

"	T. °K.	"	R	"	M	"	B	"	K HORAS ⁻¹	"
"	353	"	0.9856	"	-8.24 X 10 ⁻³	"	8.678	"	8.24 X 10 ⁻³	"
"	363	"	0.9986	"	-0.0347	"	8.717	"	0.0347	"
"	373	"	0.9825	"	-0.0640	"	8.611	"	0.0640	"

APLICANDO LA ECUACION DE ARRHENIUS

SE OBTIENE:

$$R = -0.980$$

$$M = 13631.2$$

$$B = 33.9$$

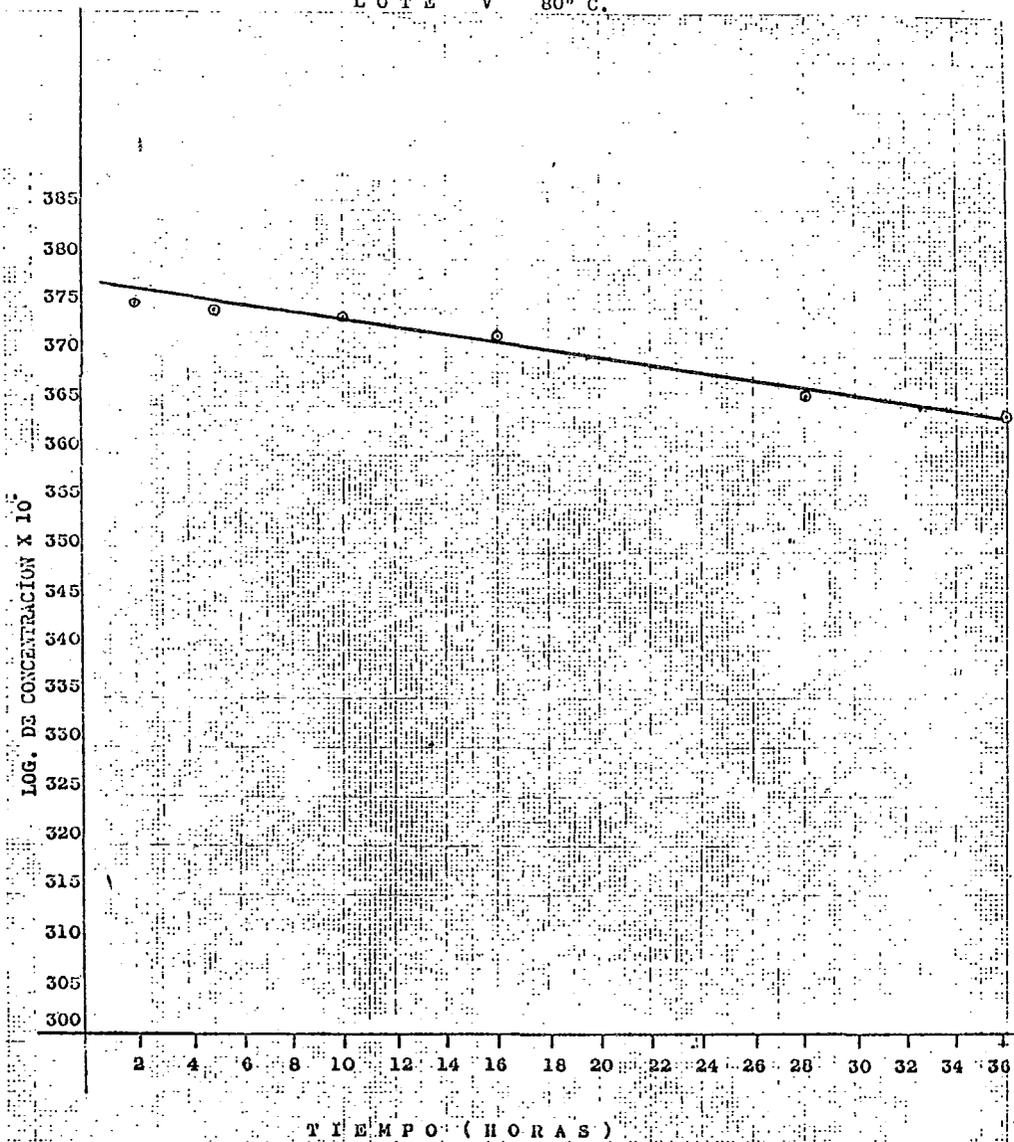
$$E = 27,085 \text{ CAL/MOL.}$$

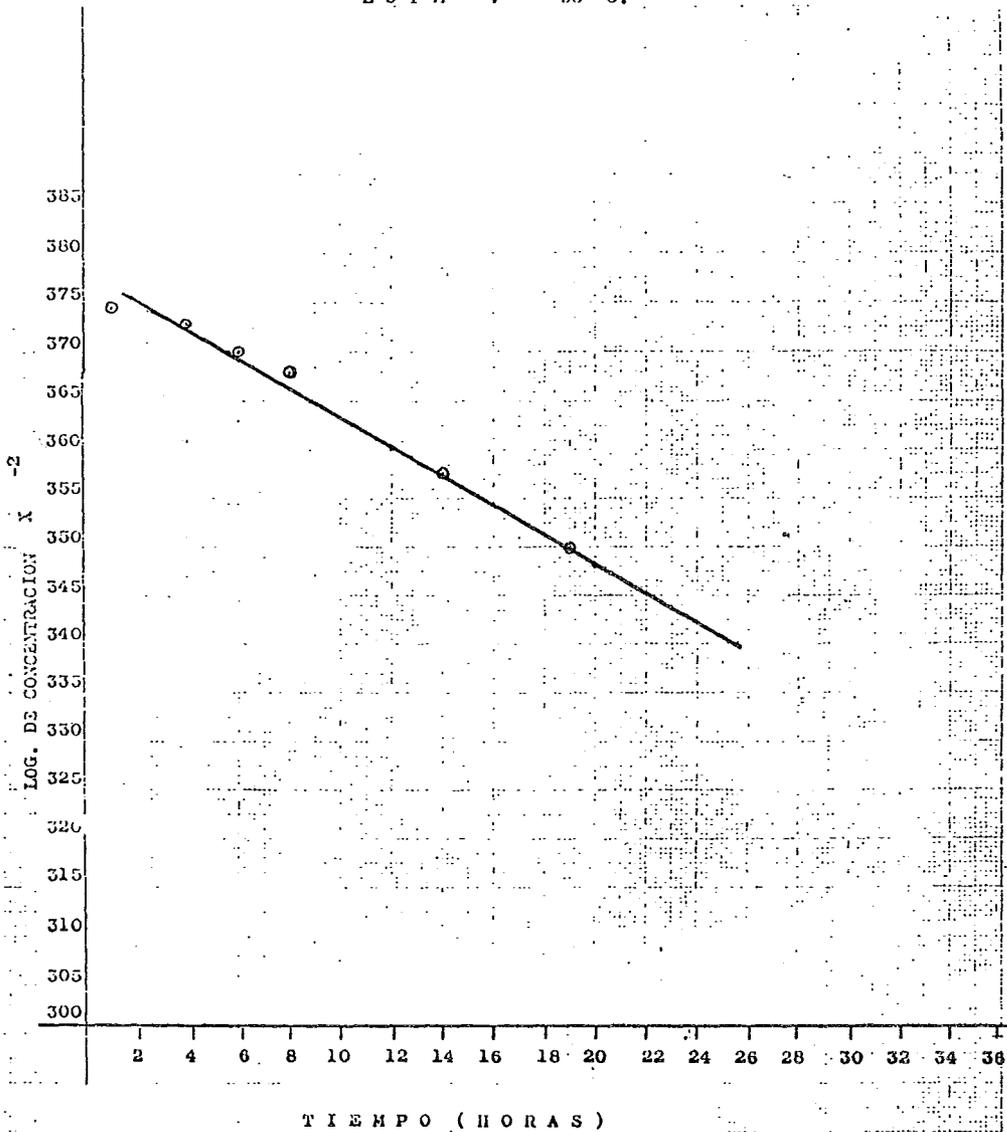
ESTRAPOLANDO A 25° C.

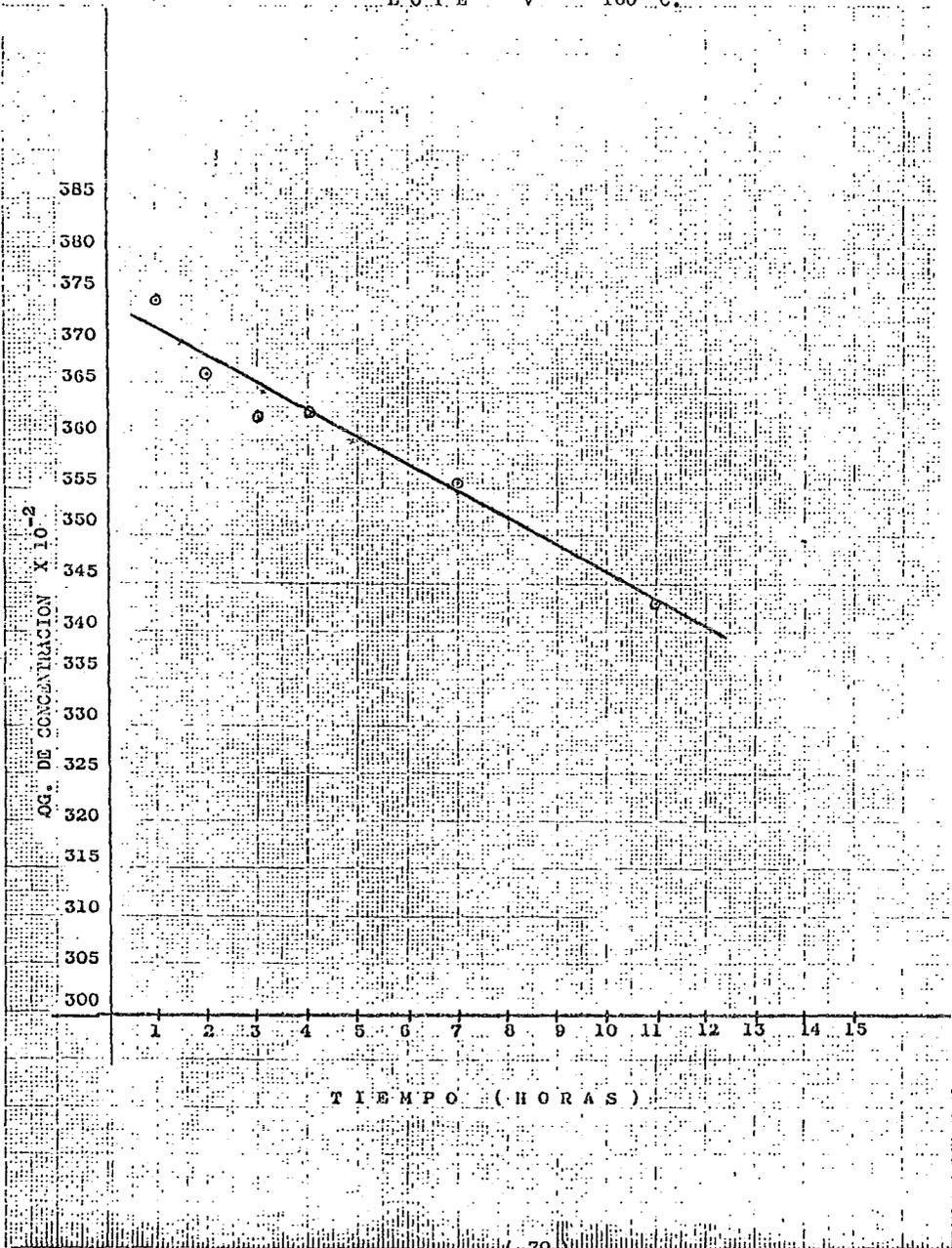
$$K_{25^\circ \text{ C.}} = 7.444 \times 10^{-6} \text{ HORAS}^{-1}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{ C.} = 93648 \text{ HORAS.}$$

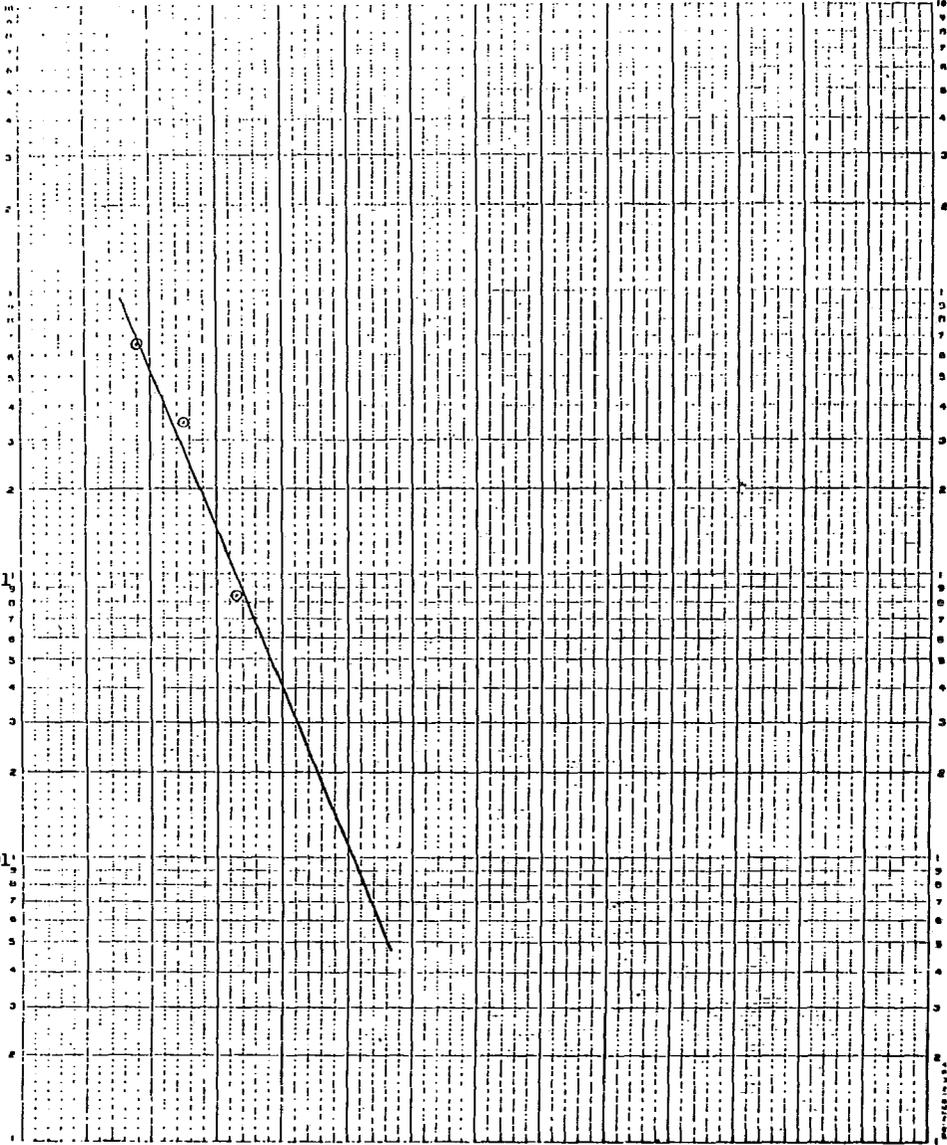






LOT E V

NO. 340 SEC. LOGARITHM 4 CYCLES & 70 DIVISIONS LOG. 11K1 THE FREDERICK POST CO., CHICAGO ILL.



260 270 280 290 300 310 320 330 340 X 10⁻⁵

1/T (71)

LOTE VI

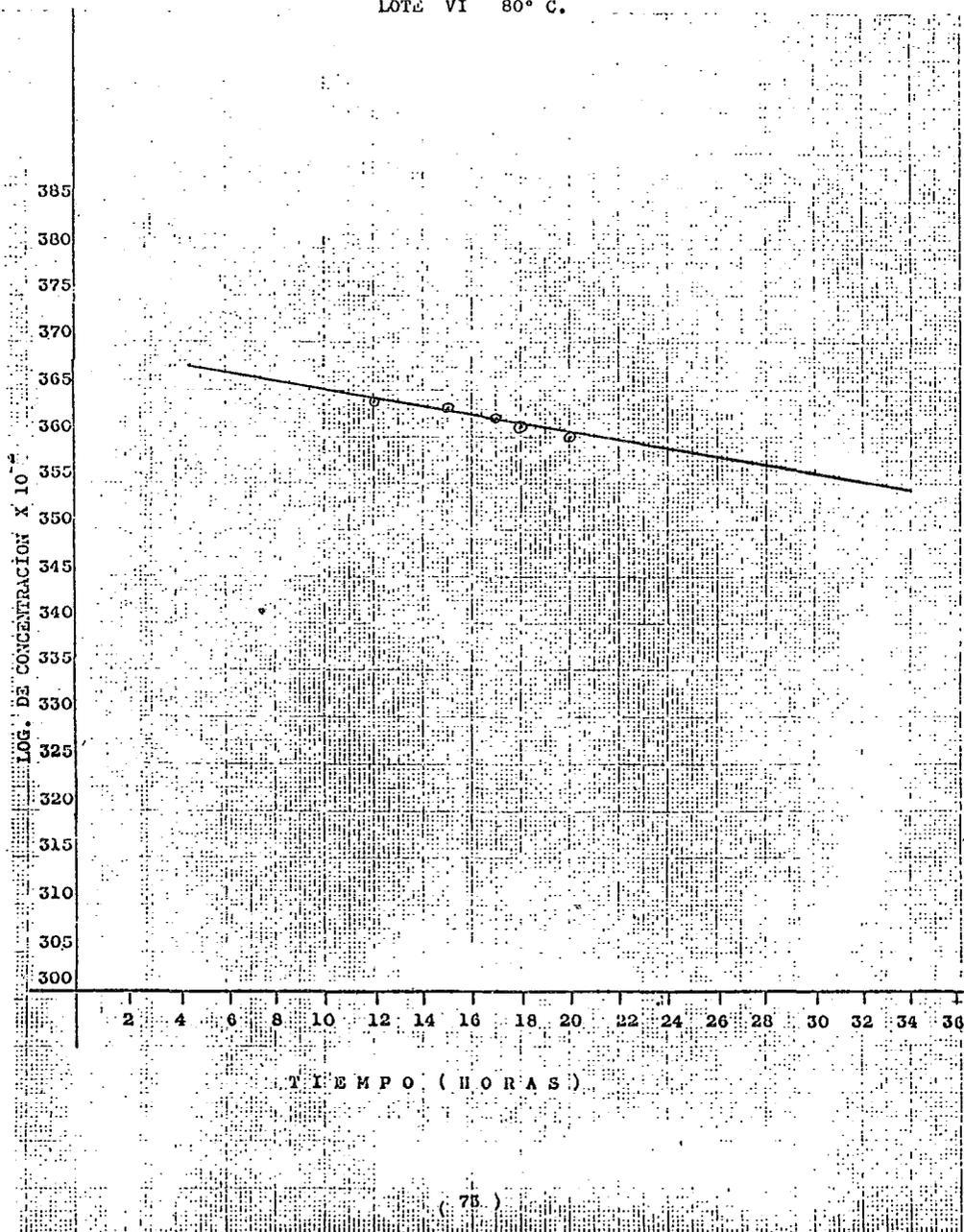
"	T. °K.	"	R	"	M	"	B	"	K HORAS ⁻¹	"
"	353	"	0.93	"	8.528	"	-1.107 X 10 ⁻²	"	1.107 X 10 ⁻²	"
"	363	"	0.91	"	8.56	"	-2.46 X 10 ⁻²	"	2.4613 X 10 ⁻²	"
"	373	"	0.985	"	8.47	"	-6.3 X 10 ⁻²	"	6.312 X 10 ⁻²	"

APLICANDO LOS DATOS DE LA ECUACION DE
ARRHENIUS OBTENEMOS EXTRAPOLANDO A 25° C.

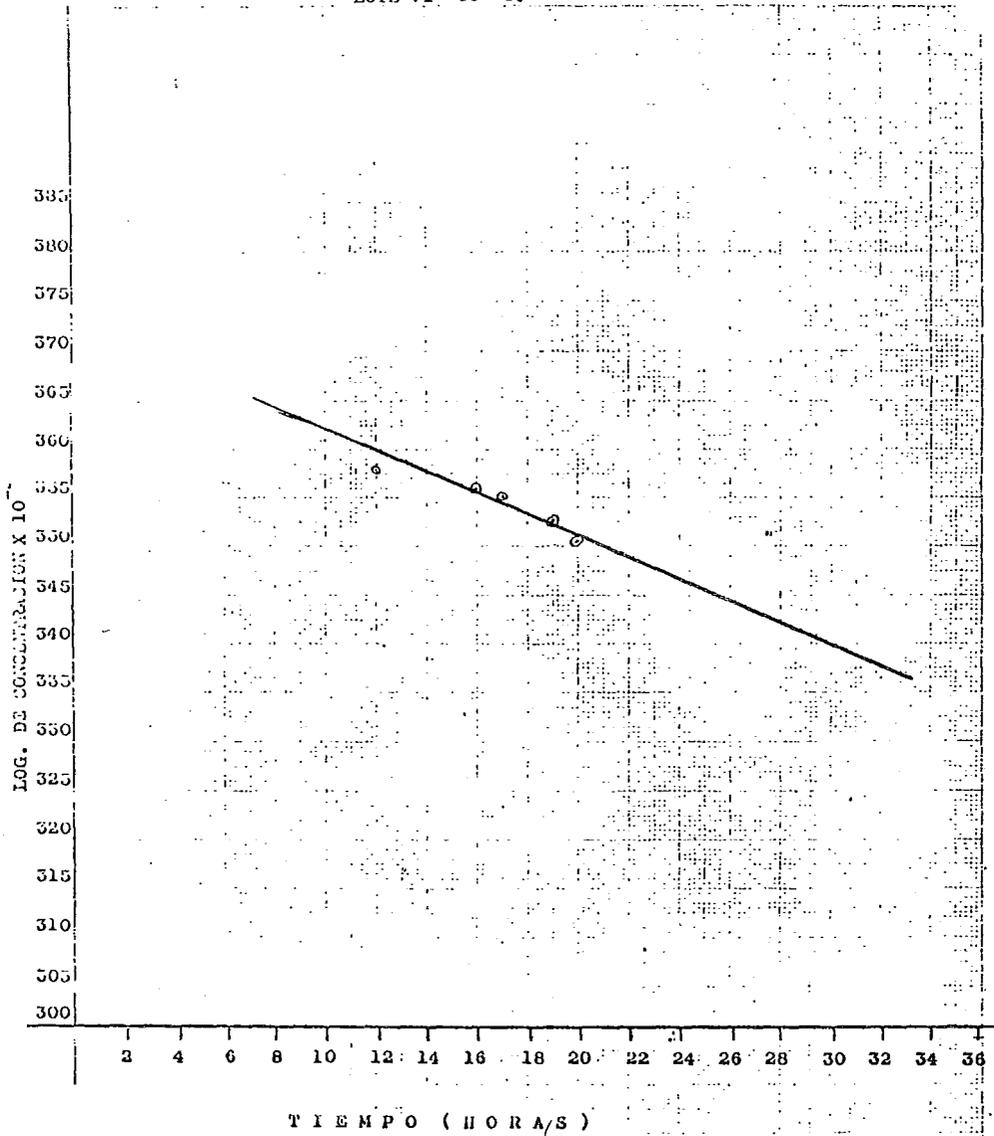
$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 5.5 \times 10^{-5}$$

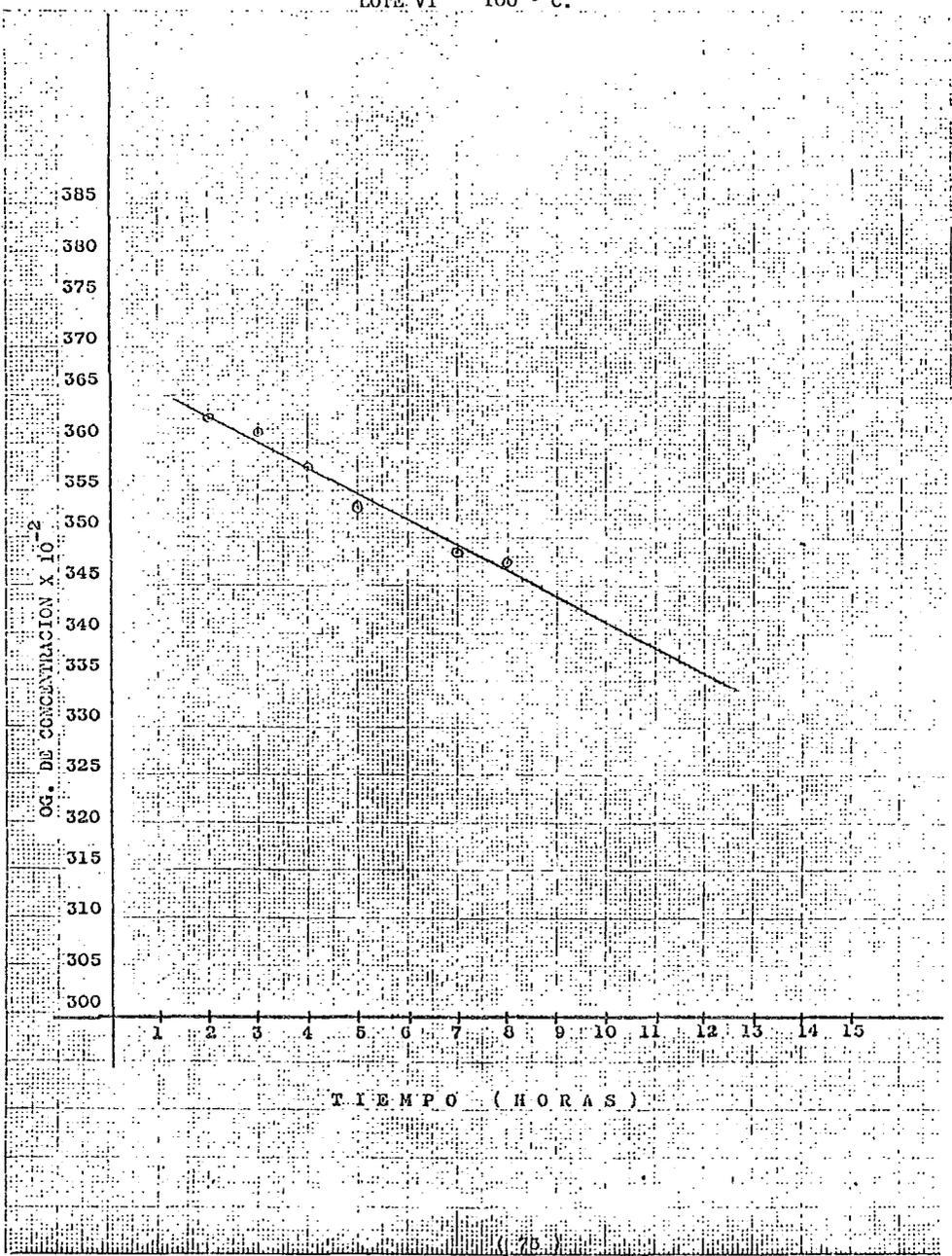
$$K_{\frac{1}{2}} 25^{\circ} \text{ C.} = 12600 \text{ Horas.}$$

LOTE VI 80° C.

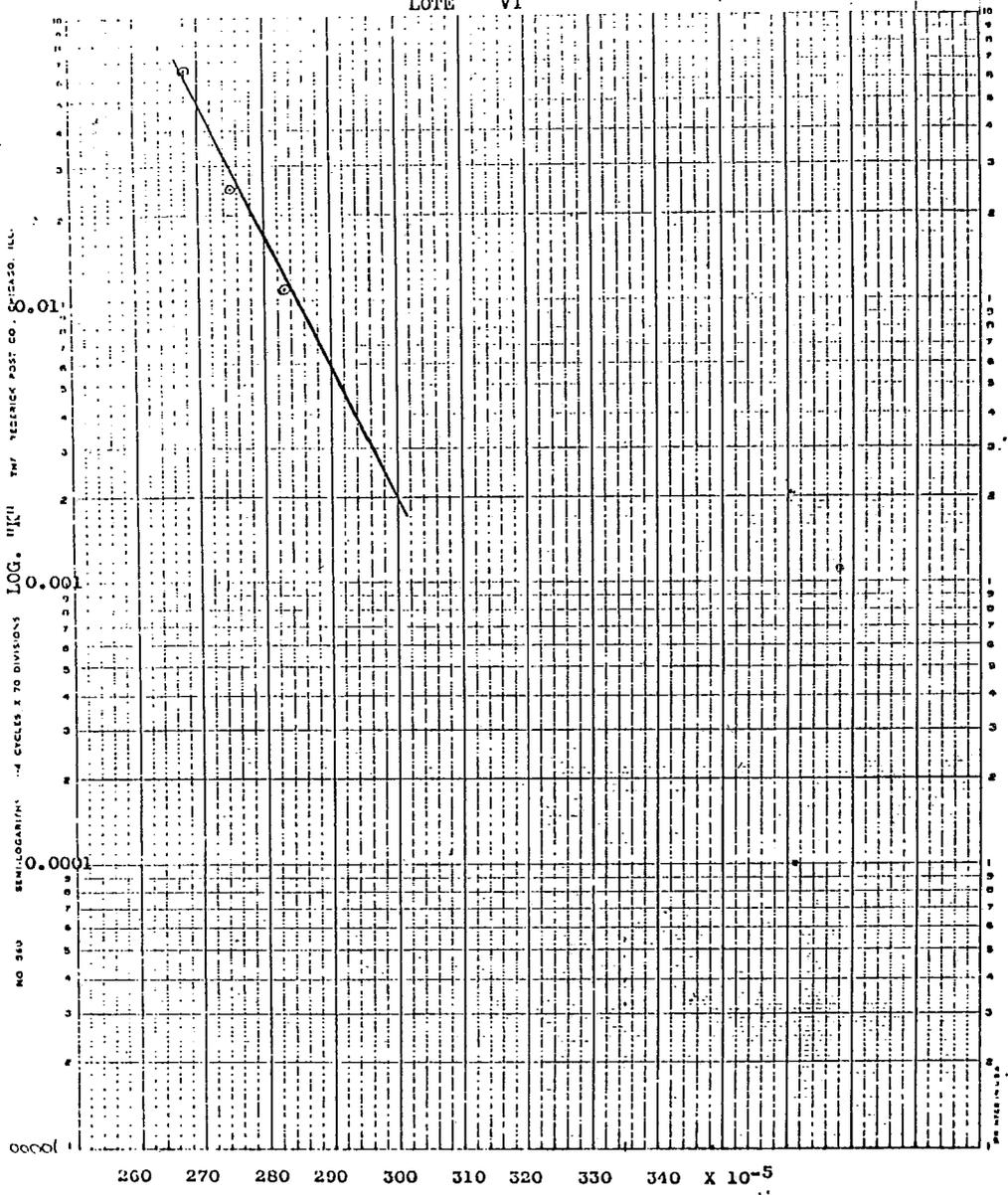


LOTs VI 90° C.





LOTE VI



$$\frac{1}{T} \left(\frac{K_{25}}{76} \right) c. = 5.5 \times 10^{-5}$$

LOTE VII

T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹
353	0.91.1	8.83	-1.89×10^{-2}	1.9830×10^{-2}
363	0.92	8.1058	-2.96×10^{-2}	2.963×10^{-2}
373	0.93	8.30	-4.65×10^{-2}	4.651×10^{-2}

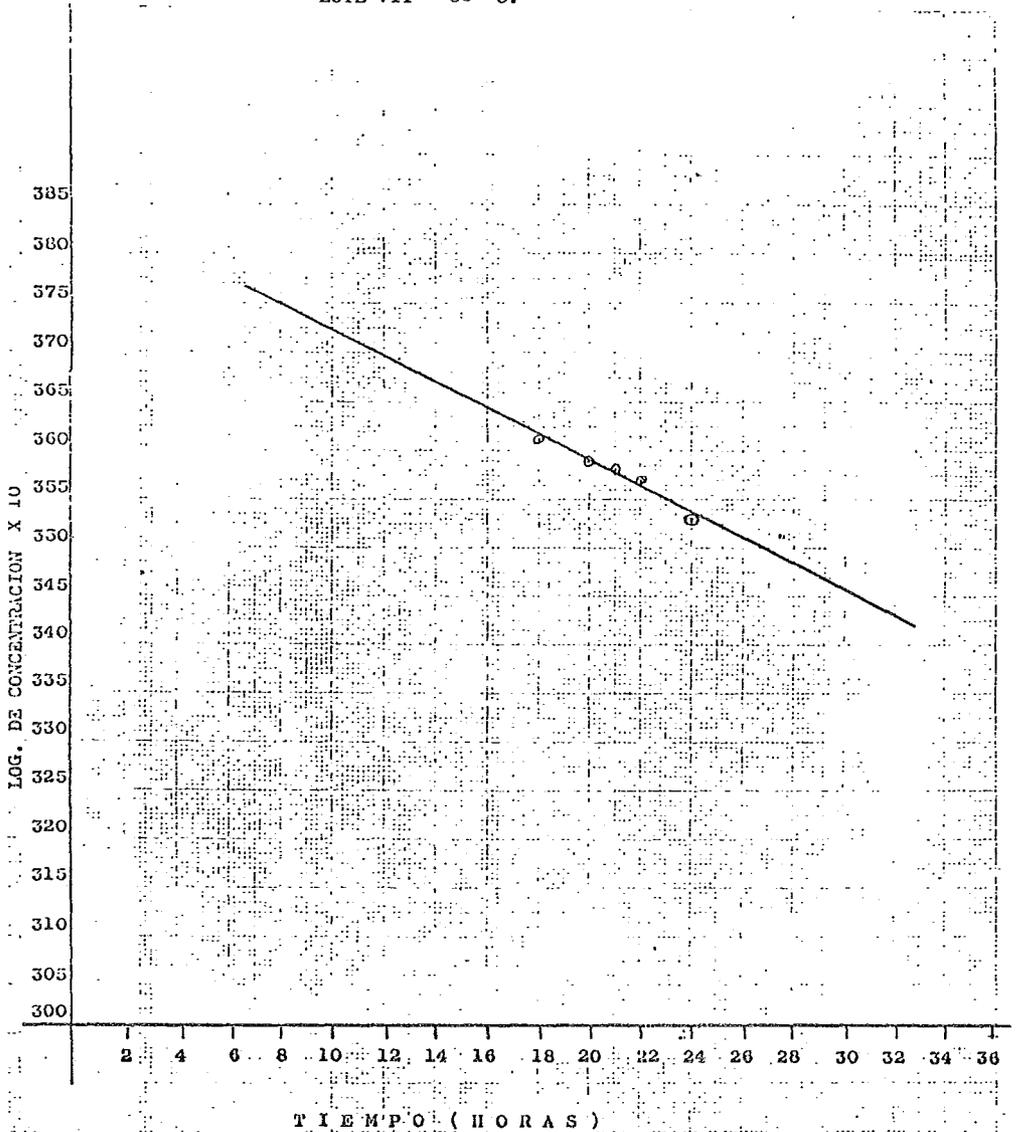
APLICANDO LOS DATOS A LA ECUACION DE
ARRHENIUS OBTENEMOS EXTRAPOLANDO A 25° C.:

$$K_{25^\circ \text{ C.}} = 5.8 \times 10^{-4}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{ C.} = 1194 \text{ HORAS}$$

LOTE VII 80° C.

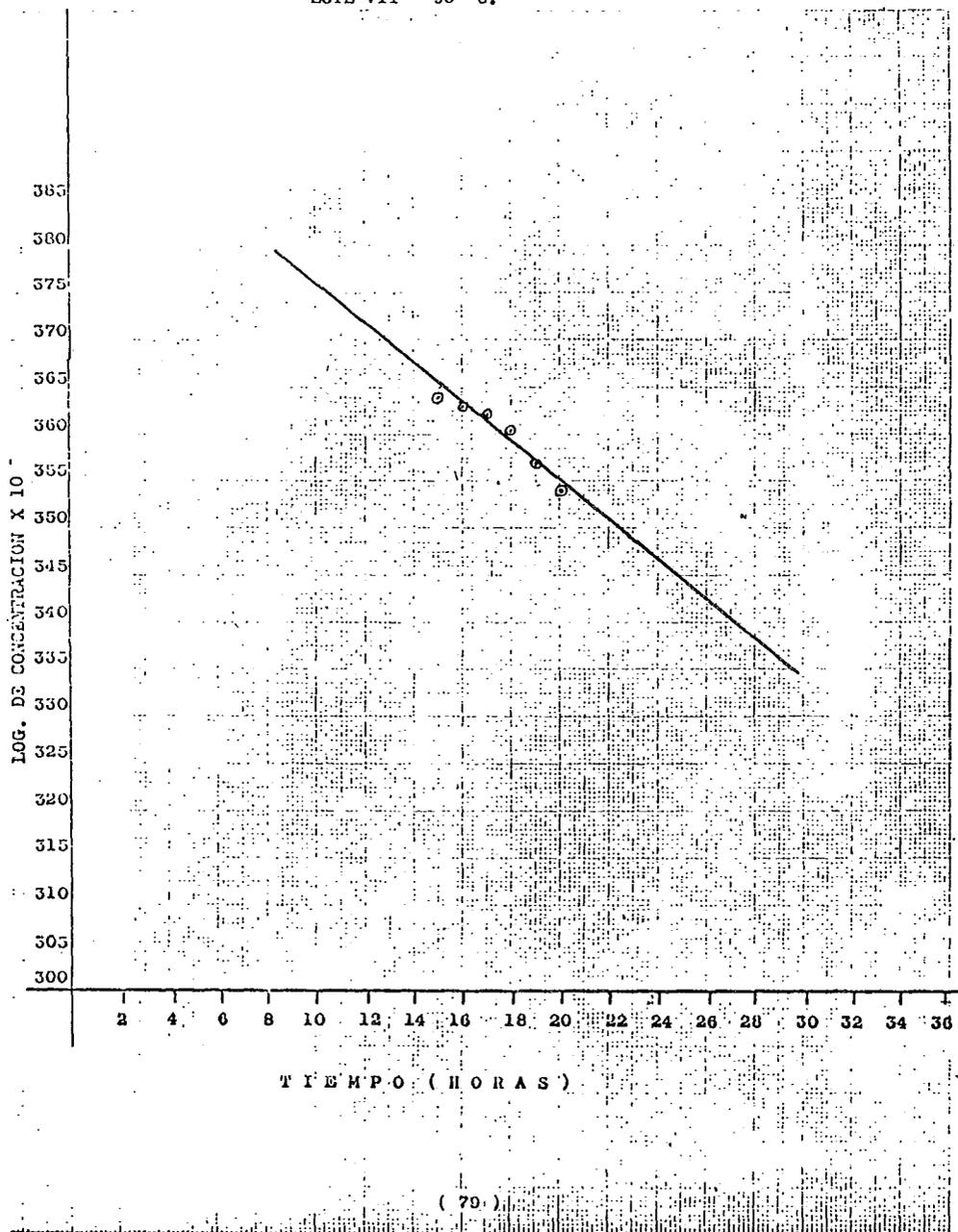


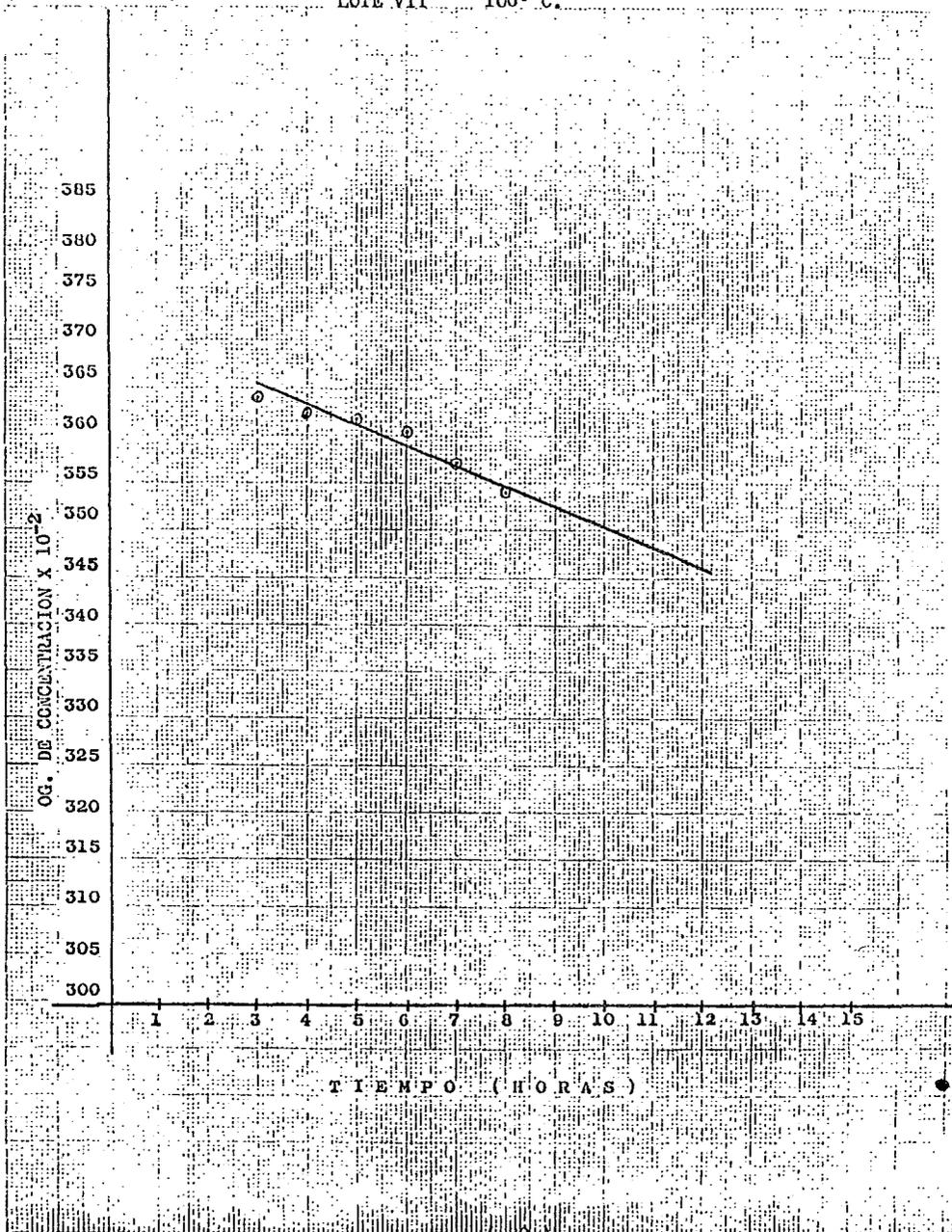
(78)



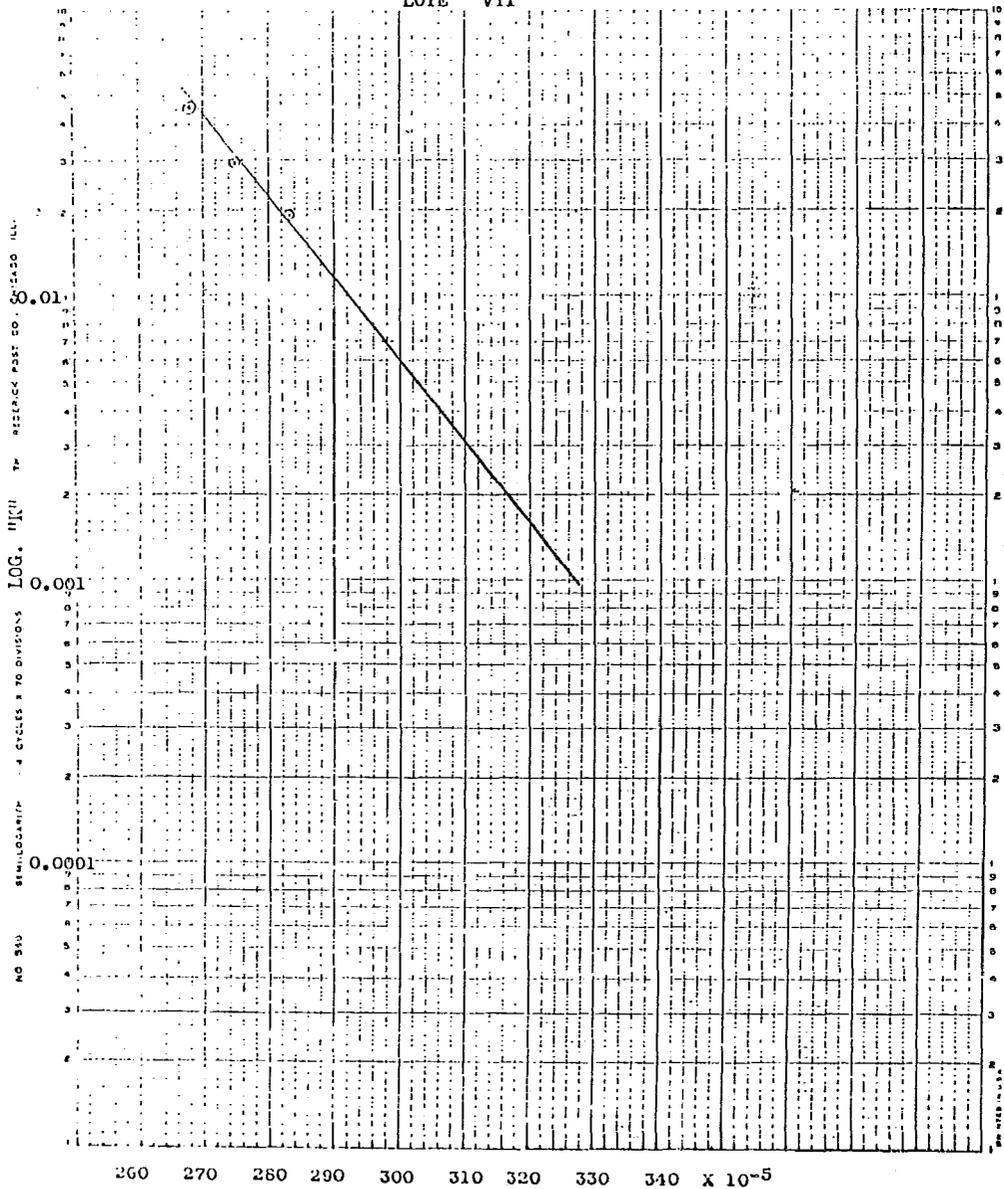
QUILAS

LOTE VII 90° C.





LORE VII



260 270 280 290 300 310 320 330 340 X 10⁻⁵

1/T 5.8 X 10⁻⁴
(81)

Tabulando y comprobando los resultados anteriores:

LOTE I

$$R = -1 \qquad M = -11930. \qquad E = 23,704 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 3.25 \times 10^{-5} \text{ Horas}^{-1} \qquad T_{25^{\circ} \text{ C.}} = 21323 \text{ Horas}$$

LOTE II

$$R = -1.0 \qquad M = -12407 \qquad E = 24,653 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 1.952 \times 10^{-5} \text{ Horas}^{-1} \qquad T_{\frac{1}{2} 25^{\circ} \text{ C.}} = 35538 \text{ Horas.}$$

LOTE III

$$R = 0.998 \qquad M = 12584 \qquad E = 25005 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 1.53 \times 10^{-5} \text{ Horas}^{-1} \qquad T_{\frac{1}{2} 25^{\circ} \text{ C.}} = 45,294 \text{ Horas.}$$

LOTE IV

$$R = .984 \qquad M = -13362 \qquad E = 26551 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 1.1826 \times 10^{-5} \qquad T_{\frac{1}{2} 25^{\circ} \text{ C.}} = 58,728 \text{ Horas}$$

LOTE V

$$R = .980 \qquad M = -13631.2 \qquad E = 27,085 \text{ Cal/Mol.}$$

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 7.444 \times 10^{-6} \qquad T_{\frac{1}{2}} = 93,648 \text{ Horas.}$$

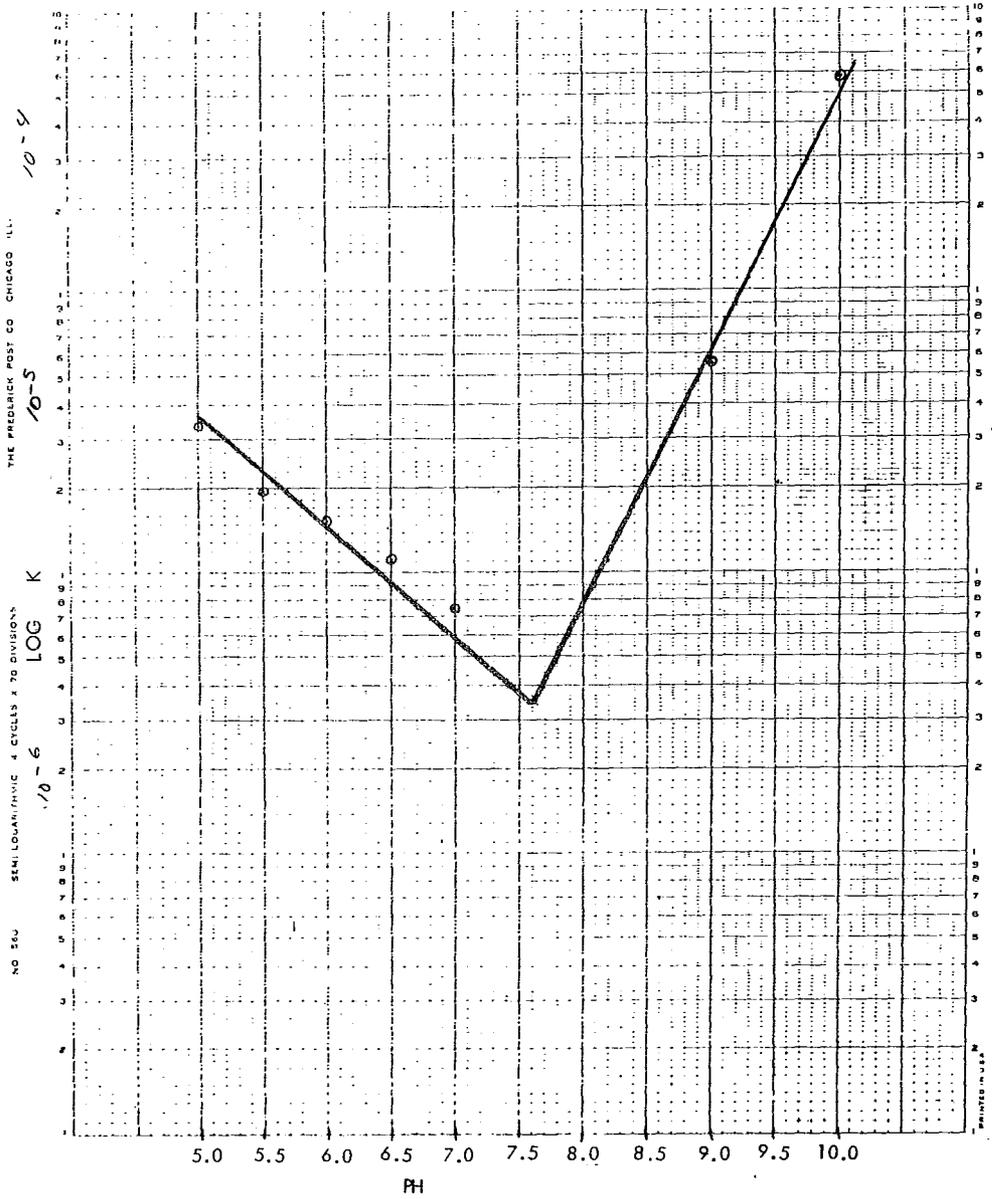
LOTE VI

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 5.5. \times 10^{-5} \qquad T_{\frac{1}{2} 25^{\circ} \text{ C.}} = 12,600 \text{ Horas}$$

LOTE VII

$$K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 5.8 \times 10^{-4} \qquad T_{\frac{1}{2} 25^{\circ} \text{ C.}} = 1,194 \text{ Horas}$$

PH DE MAXIMA ESTABILIDAD



Luego, el Lote que posee más estabilidad es el Lote V. ($T_{\frac{1}{2}} 25^{\circ}C = 97,605$ Horas)

Es pues la fórmula más conveniente para la elaboración del medicamento nos resta ahora comparar ésta fórmula consigo misma para lo cual someteremos tres Lotes con la misma fórmula, para así obtener la constante de descomposición a $25^{\circ}C$. y su $T_{90\%}$. Para lo cual haremos tres Lotes que denominaremos 1, 2, 3; y se someterán a las pruebas aceleradas de estabilidad.

LOTE IP.H. 7.0

"	"	"	"	"	"	"
T. °K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹		
353	0.9856	-8.24X10 ⁻³	8.679	8.24X10 ⁻³		
363	0.9986	-0.0347	8.717	0.0347		
373	0.9825	-0.0640	8.611	0.0640		

APLICANDO LA ECUACION DE ARRHENIUS SE OBTIENE:

$$R = -0.980$$

$$M = -13631.2$$

$$B = 33.9$$

$$E = 27,085 \text{ CAL/MOL.}$$

EXTRAPOLANDO A 25° C.

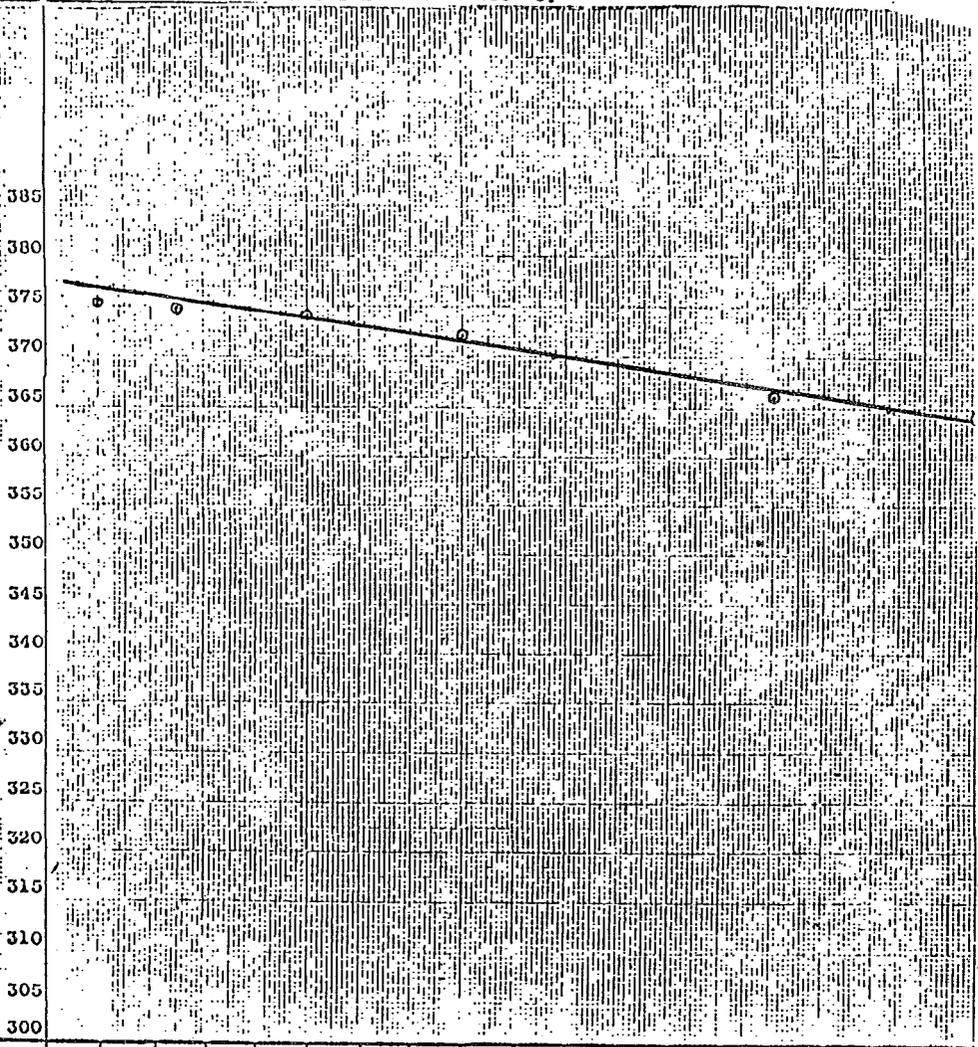
$$K_{25^\circ \text{C.}} = 7.44 \times 10^{-6} \text{ HORAS}^{-1}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

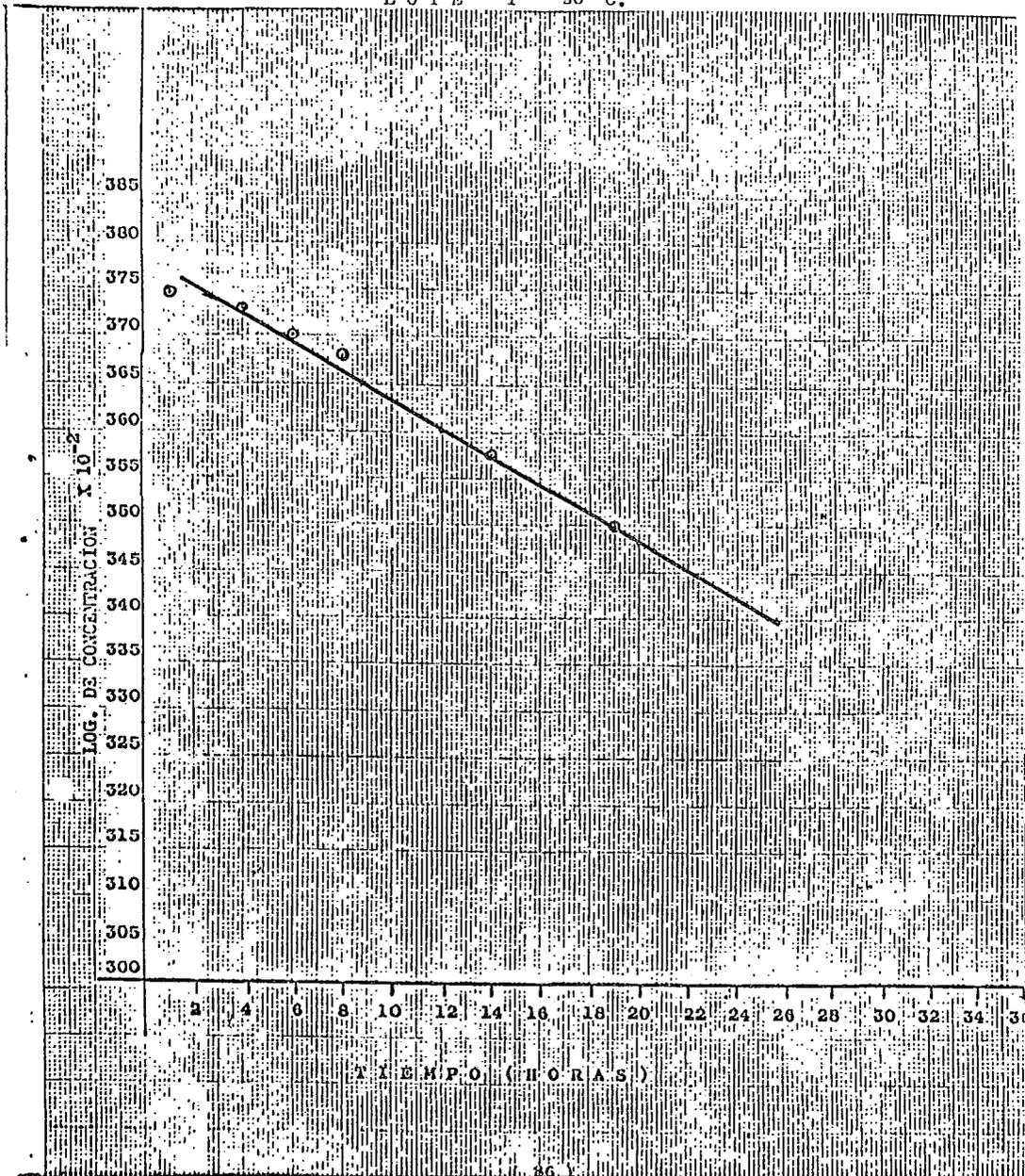
$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{C.} = 93648 \text{ HORAS.}$$

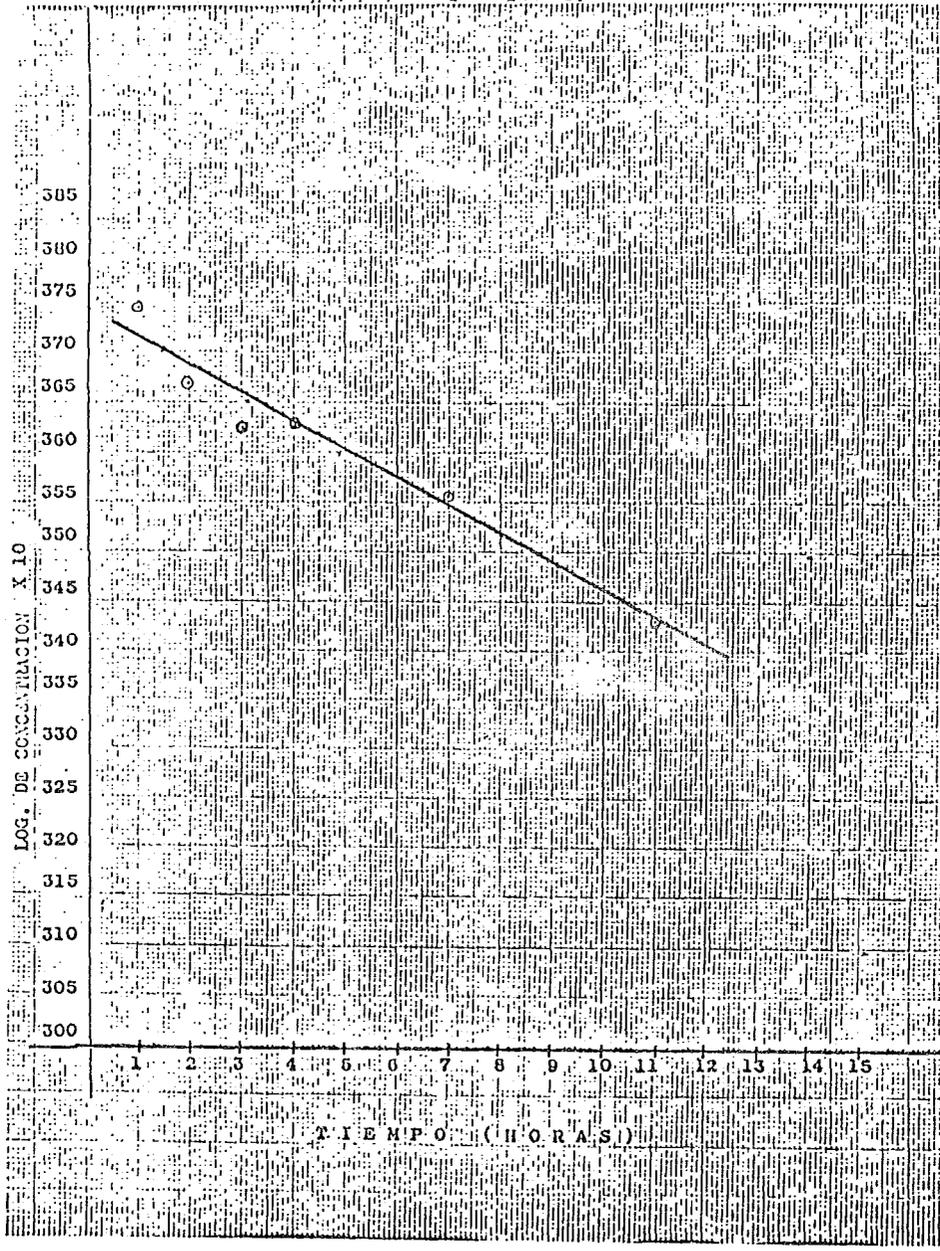
LOTE 1 80° C.

LOG. DE CONCENTRACION X 10⁻²

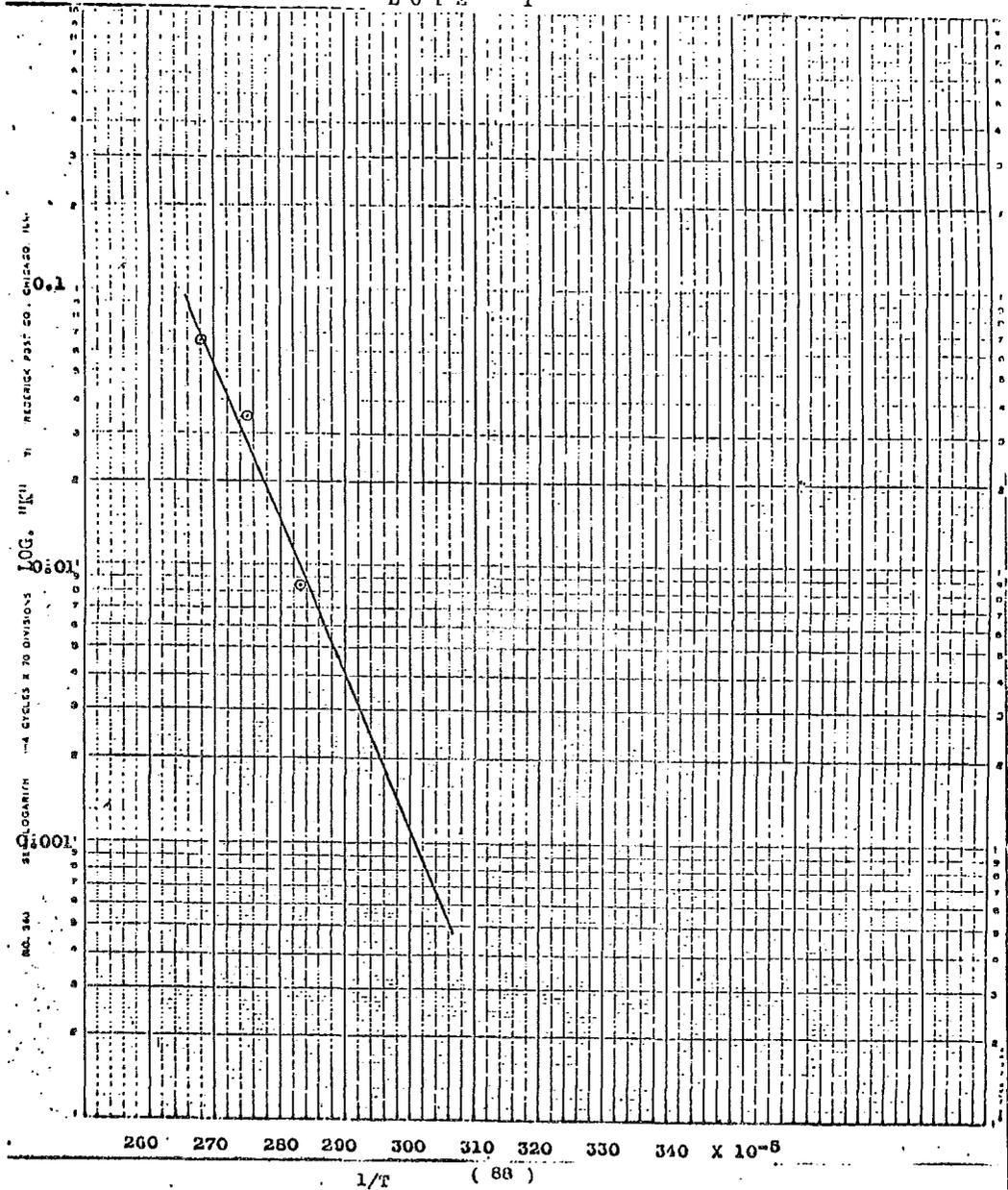


TIEMPO (HORAS)





LOT 1



LOTE (2) P.H. 7

"	"	"	"	"	"
" T. ° K.	" R	" M	" B	" K HORAS ⁻¹	"
" 353	" 0.9620	" -7.57×10^{-3}	" 8.57	" 7.57×10^{-3}	"
" 363	" 0.9478	" -3.43×10^{-2}	" 8.90	" 3.43×10^{-2}	"
" 373	" 0.971	" -5.54×10^{-2}	" 8.52	" 5.54×10^{-2}	"

LOS DATOS ANTERIORES SE GRAFICAN SEGUN LA
ECUACION DE ARRHENIUS Y SE OBTIENE:

$$R = 0.9390$$

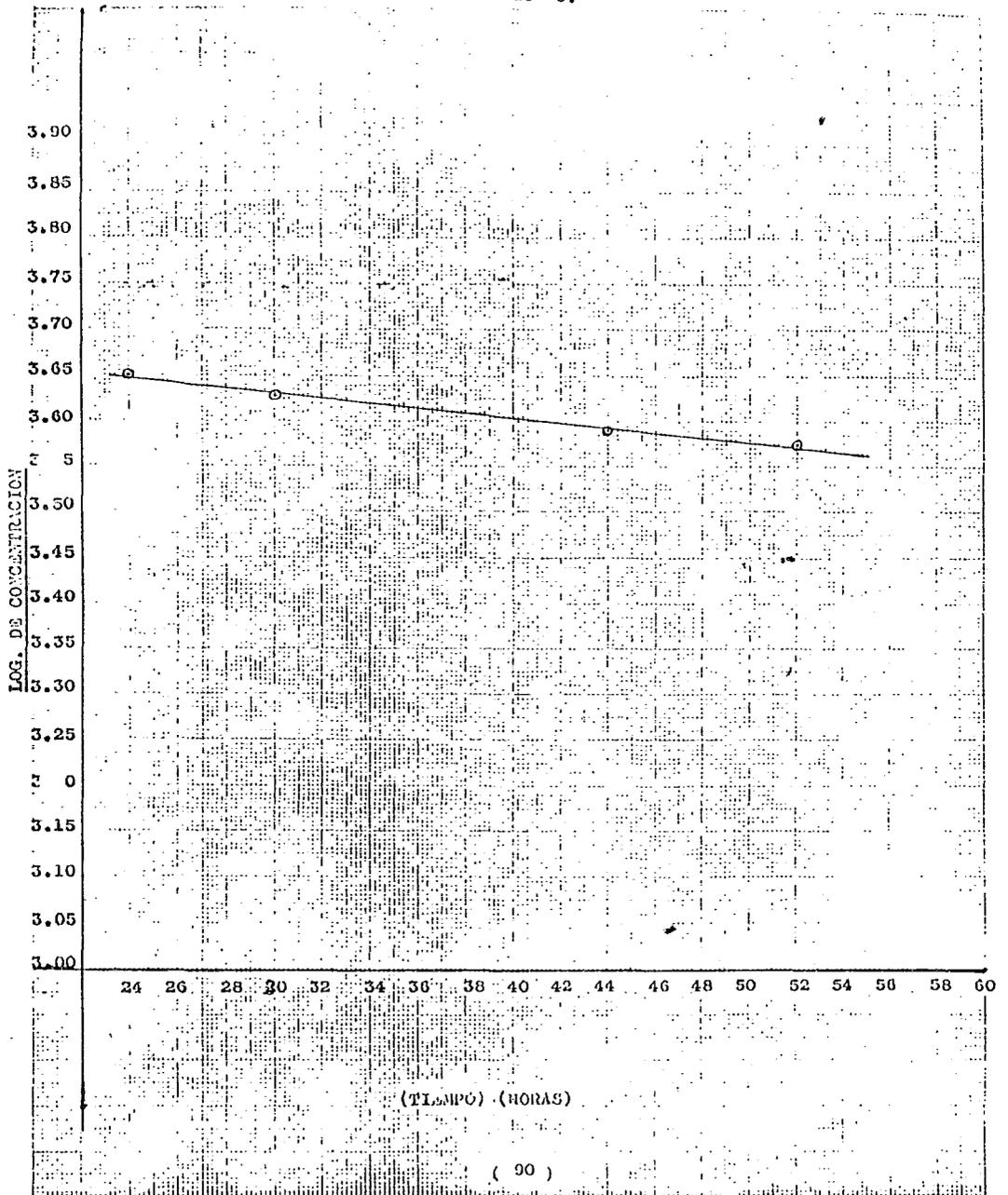
$$M = 12936.9$$

$$E = 25705 \text{ CAL/MOL}$$

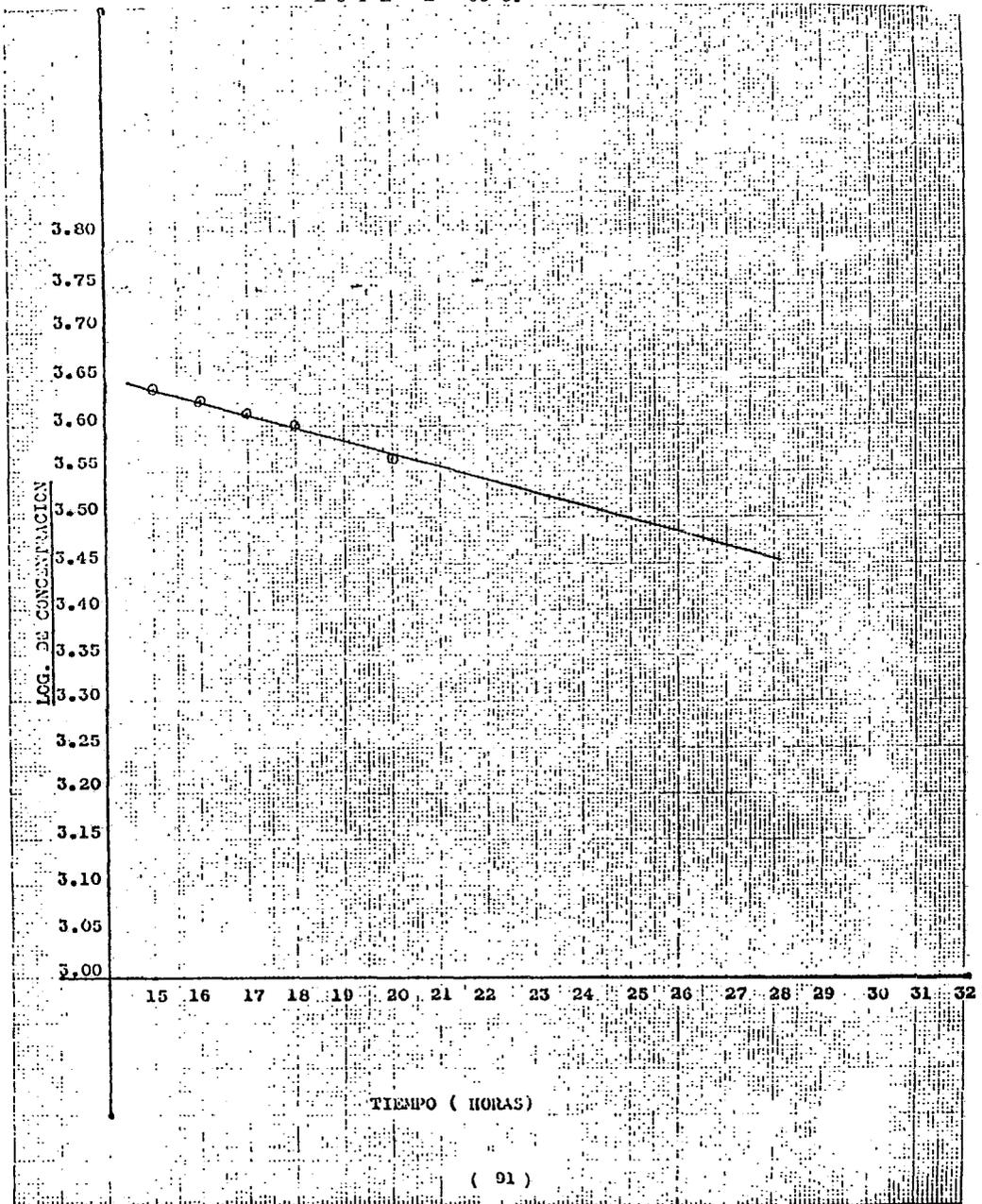
$$K_{25^\circ \text{C.}} = 7.083 \times 10^{-6}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = 97,605 \text{ HORAS}$$

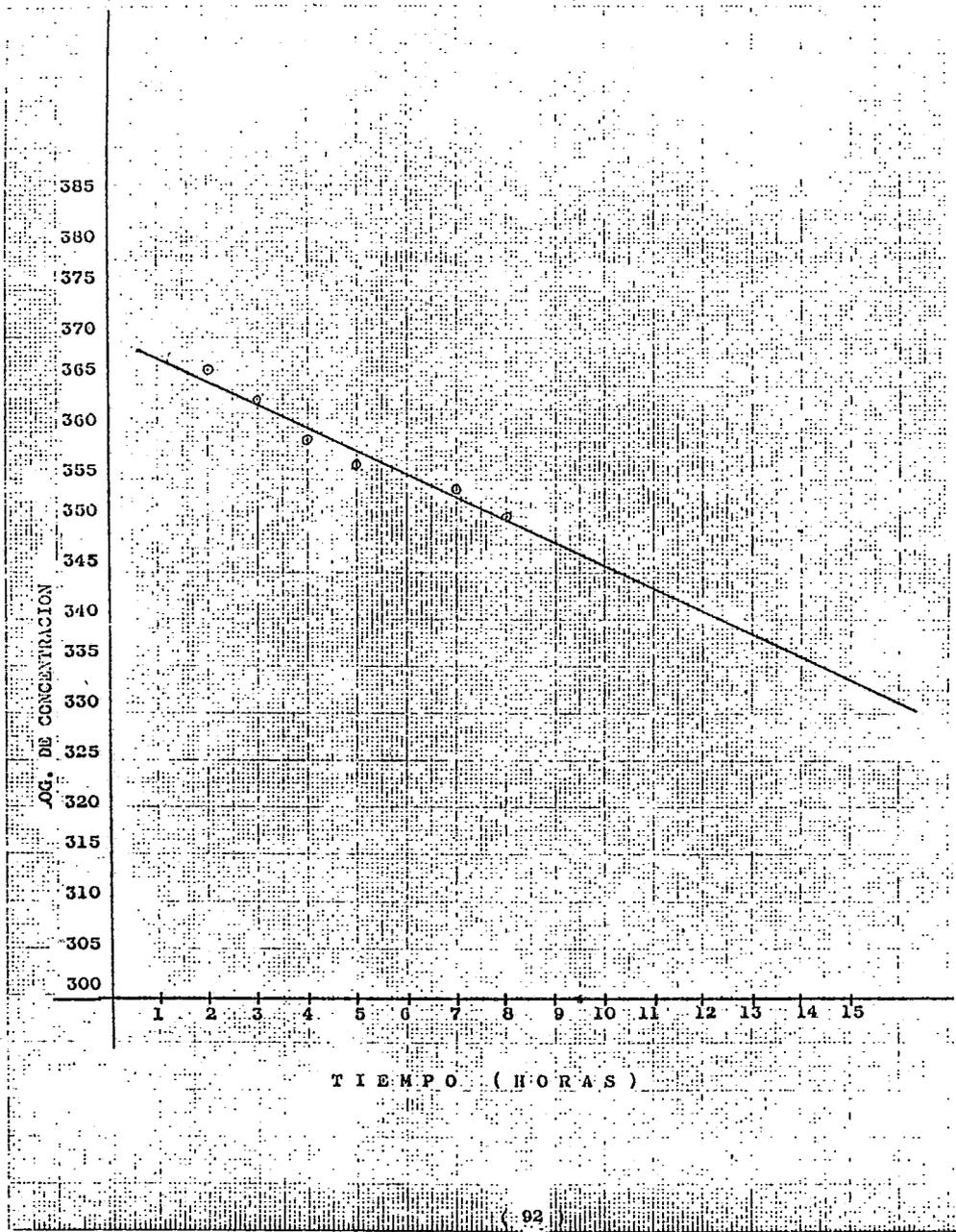
LOTE 2 80° C.



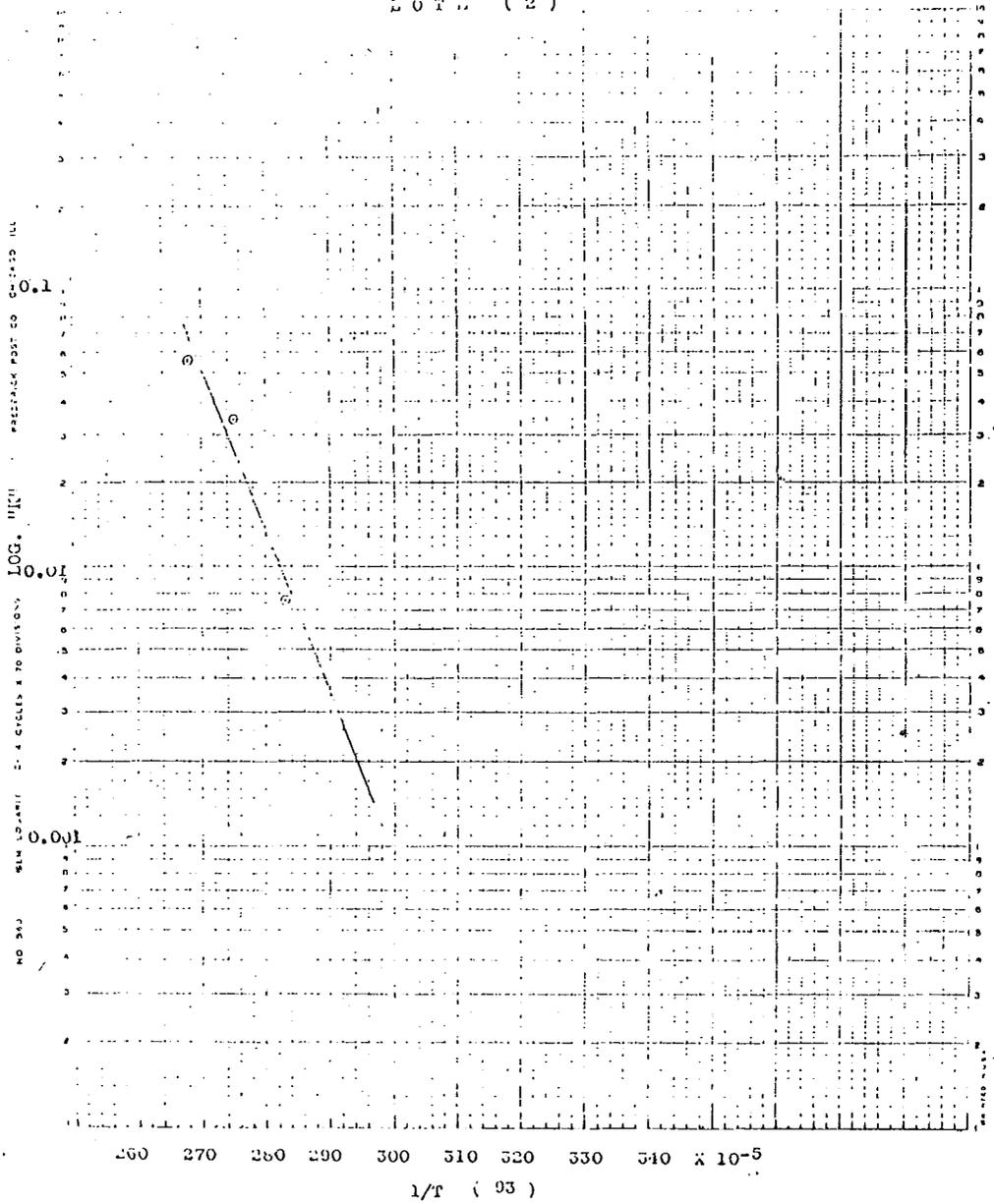
LOTE 2 90°C.



(91)



LOT 2 (2)



LOTE (3)

T. ° K.	R	M	B	K HORAS ⁻¹
353	0.9352	-7.62×10^{-3}	8.596	7.627×10^{-3}
363	0.947	-1.10×10^{-2}	8.12	-1.107×10^{-2}
373	0.9666	-5.418×10^{-2}	8.52	5.418×10^{-2}

GRAFICANDO LOS DATOS OBTENIDOS, PARA LA
ECUACION DE ARRHENIUS SE OBTIENE :

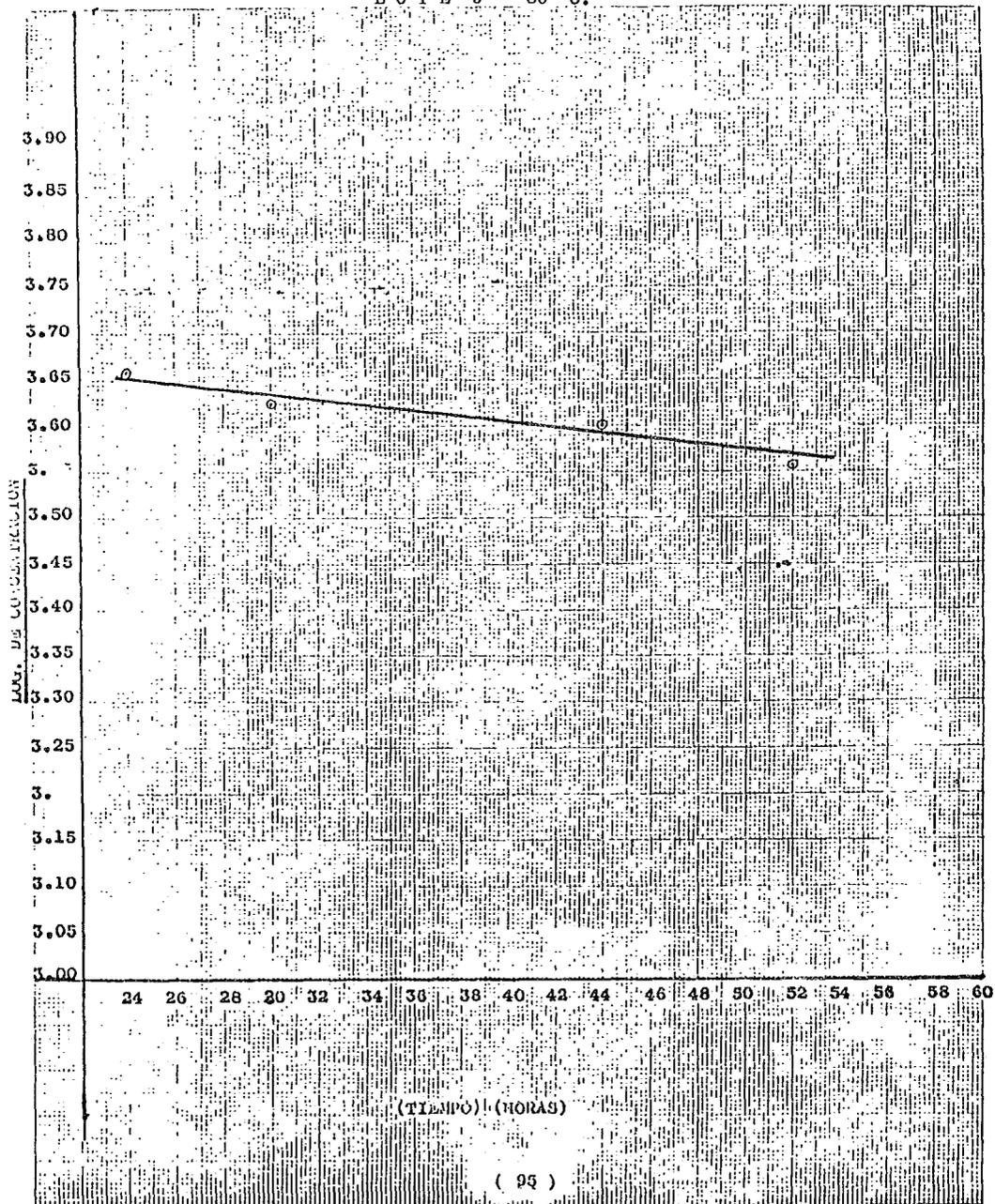
$$R = 0.9847$$

$$M = -13362.4$$

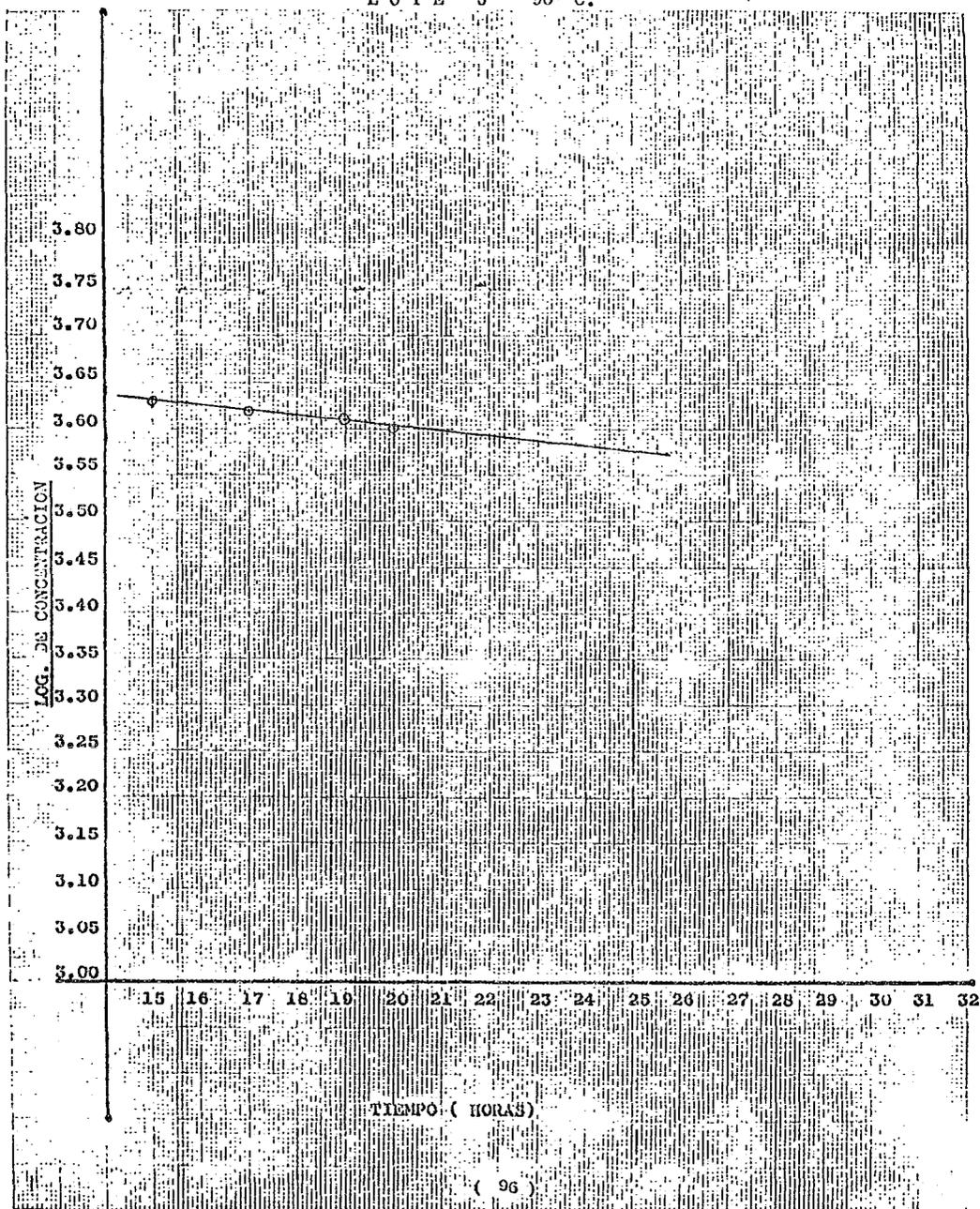
$$E = 26551.0 \text{ CAL/MOL}$$

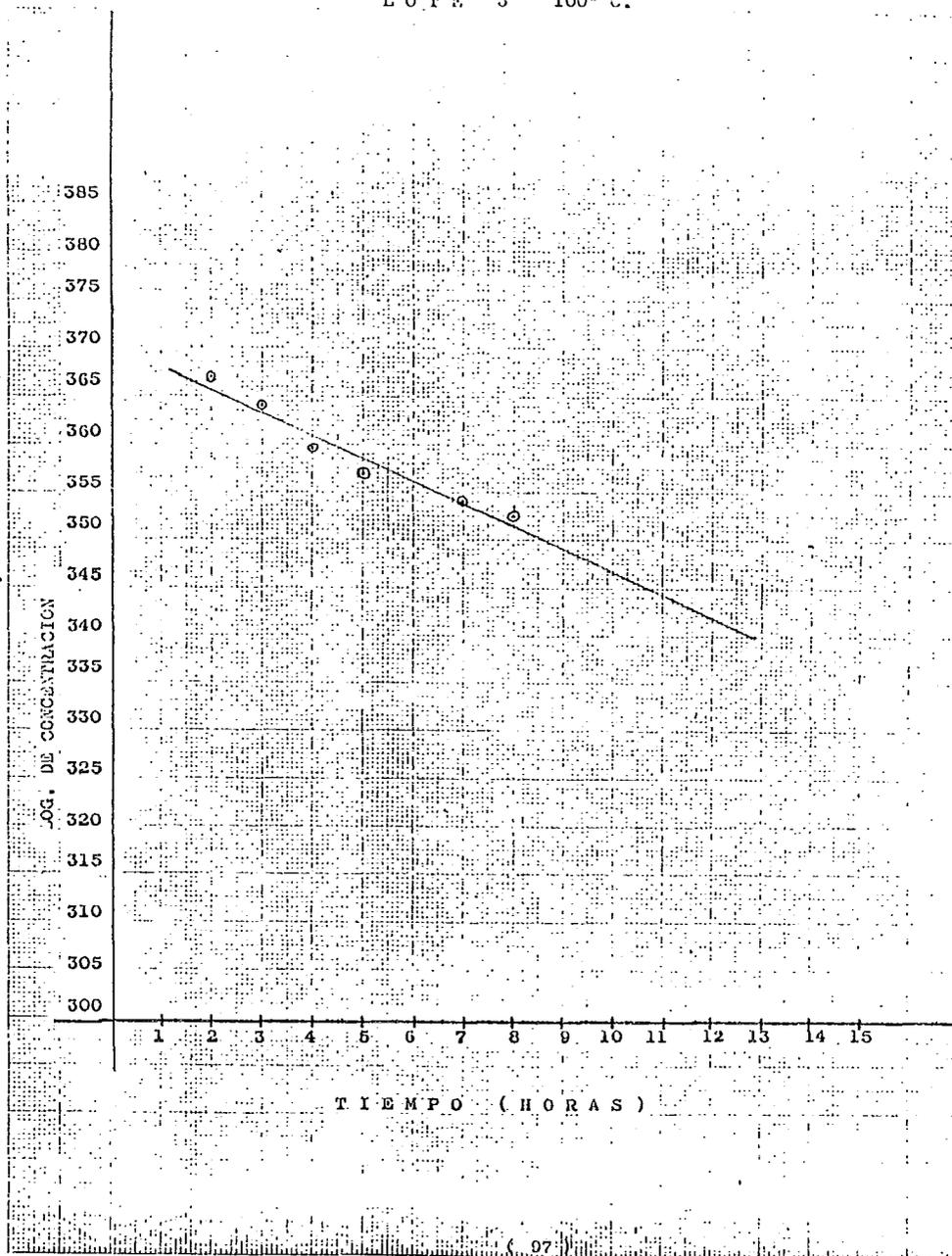
$$K_{25^\circ \text{C.}} = 7.463 \times 10^{-6} \text{ HORAS}^{-1}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^\circ \text{C.} = 93,648 \text{ HORAS.}$$

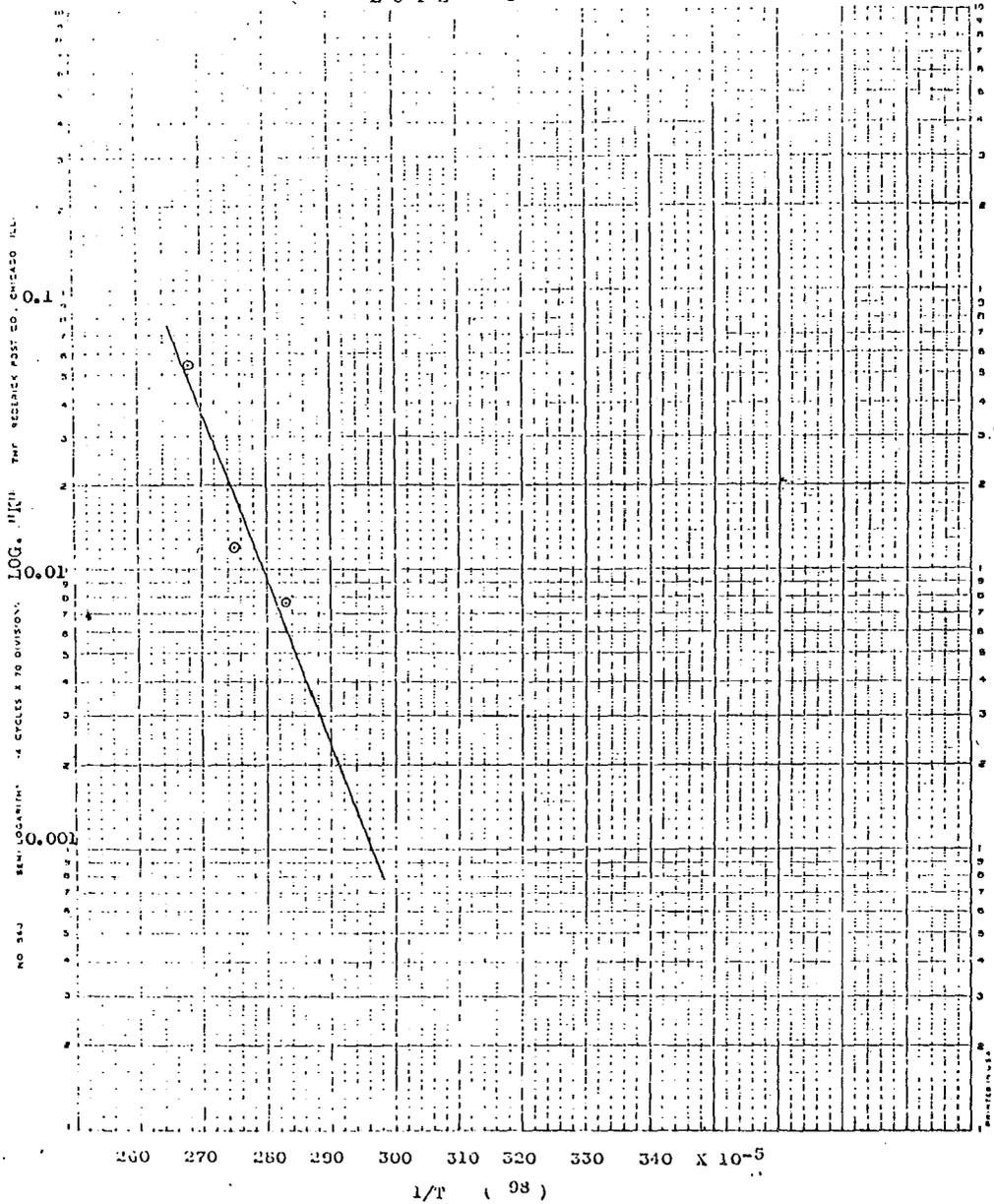


LOTE 3 90° C.





LOT 3



Al someter los tres últimos Lotes a las pruebas de estabilidad acelerada Obtuvieron:

$$\begin{array}{l} \text{Lote 1} \\ \hline R = 0.980 \qquad M = 13631 \qquad E = 27,085 \text{ Cal / Mol.} \\ K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 7.444 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ T_{\frac{1}{2}}^{1} 25^{\circ} \text{ C.} = 93648 \text{ Horas.} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{Lote 2} \\ \hline R = 0.9390 \qquad M = -12936 \qquad E = 7.083 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ T_{\frac{1}{2}}^{1} = 97,605 \text{ Horas.} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{Lote 3} \\ \hline R = 0.9847 \qquad M = -13362 \qquad E = 26551 \text{ Cal / Mol.} \\ K_{25^{\circ} \text{ C.}} = 7.463 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ T_{\frac{1}{2}}^{1} 25^{\circ} \text{ C.} = 93,648 \text{ Horas.} \end{array}$$

Ahora para obtener la vida media total del producto necesitamos una $K_{25^{\circ} \text{ C.}}$.

Promedio de los tres Lotes la cual será:

$$\begin{array}{l} K_{25^{\circ} \text{ C.}} \text{ Lote 1} = 7.444 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ K_{25^{\circ} \text{ C.}} \text{ Lote 2} = 7.083 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ K_{25^{\circ} \text{ C.}} \text{ Lote 3} = 7.463 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ K \text{ Promedio } 25^{\circ} \text{ C.} = 7.300 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1} \\ T_{\frac{1}{2}}^{1} 25^{\circ} \text{ C.} \text{ Promedio} = \frac{0.693}{7.3 \times 10^{-6}} \end{array}$$

$$T_{\frac{1}{2}} 25^{\circ} \text{ C. Promedio} = 94,913 \text{ Horas.}$$

La vida de Anaquel de un producto, es decir La vida efectiva en el mercado del producto es cuando alcanza el 90% de la concentración del principio activo, especificado en la etiqueta para sacar la vida efectiva de nuestro producto, aplicamos la siguiente fórmula:

$$T_{90\%} = \frac{2.3}{K} \quad \text{Log. } \frac{C^{\circ}}{C}$$

$$T_{90\%} = \frac{2.3}{K} \quad \frac{\text{Log. } 100\%}{90\%}$$

$$T_{90\%} = 14,493 \text{ Horas.}$$

$$T_{90\%} = 1,654 \text{ Años.}$$

Ahora bien si queremos aumentar la vida de Anaquel del producto o aumentar su fecha de caducidad, se agrega un exceso de principio activo del expresado en el Marbete de la etiqueta, Ejem: Si nuestro medicamento debe llevar 5,000 Mcg./ml. y nosotros al fabricar agregamos 1,000 Meg. más la concentración se eleva al 120%, y la vida del producto será:

$$T_{90\%} 25^{\circ} \text{ C.} = \frac{2.3}{K} \quad \text{Log. } \frac{120\%}{90\%}$$

$$T_{90\%} 25^{\circ} \text{ C.} = 39,383 \text{ Horas.}$$

$$T_{90\%} 25^{\circ} \text{ C.} = 4,49 \text{ Años.}$$

CONCLUSIONES

DEL PRESENTE TRABAJO PODEMOS CONCLUIR:

- a).- Que es factible fabricar una forma farmacéutica de cobabamida en solución.
- b).- El vehículo más apropiado es el que corresponde a la fórmula del Lote "D" .
- c).- El PH. de máxima estabilidad es PH. 7.0.
- d).- El orden de reacción de la descomposición de la cobabamida en solución es- de primer orden.
- e).- La constante de velocidad de descomposición de la misma a 25^o C. es:
 $7.300 \times 10^{-6} \text{ Horas}^{-1}$.
- f).- La vida del producto en el mercado es de : 1.654 Años.
- g).- Si agregamos un exceso del 20% de Cobabamida a la formulación, la vida - del producto en el mercado será de: 4.49 Años.

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

- 1.- REINSTEIN J.A.
" Bases Químico Cinéticas para la Estabilidad de Medicamentos "
Apuntes no publicados 1962.
- 2.- BOLETIN ROUSSEL UC/AF.
" Coenzima B-12 " Dept. Comercial A 3 T B.D.
Des invalides París.
- 3.- DRUGS OT TODAY.
" Coenzima B-12 " Vol 1 No. 2, 40-4 (1965)
- 4.- BOLETIN YAMANOUCHI.
" Calamide " Yamanouchi Pharmaceutical Co., L.T.D
Tokyo Japan.
- 5.- BOLETIN FUNAI.
" Funacomide " Funai Pharmaceutical Industries L.T.D.
- 6.- H.A. BARKER ET AL.
" Vitamin B-12 Coenzimes. Annals of the New York Academy of
Sciences. Vo. 112 Art. 2 547-921 (1964)
- 7.- H.A. BARKER.
" Structure and Function of. Cobamide Coenzimes.
Federation Proceedings. Vol. 20 956-61 (1961)

- 8.- HARRY P.C. NOGENKAMP.
" Recent Development in the Chemitry of B-12 Coenzimes"
Federation Proceedings. Vol. 25 1623-27 (1966)
- 9.- ARTHUR F. WAGNER JCARL FOKERS.
" Vitamins arid Coenzimes " 228-236 (1964)
- 10.- NEGRON MENDOZA ALICIA.
" Efecto de la temperatura sobre la Coenzima B-12 en un preparado Farmacéutico " Tesis U. N. A M . (1968)
- 11.- INFORMACION TECNICA YAMANOUCHI
" Standard and assay of Cobamide of Yamanouchi "
Yamanouchi Pharmaceutical Co., L.T.D. Tòkyo Japan.
- 12.- KENNETH A. CONNORS
" A Texbook of Pharmaceutical Analysis "
John Wiley and Sons 153-208 (1967)
- 13.- ZUÑIGA PADILLA ANDRES
" Estabilidad de Medicamentos " Apuntes de conferencia
no publicados (1972)
- 14.- MARON Y PRUTON
" Fundamentos de Fisicoquímica "
Limusa Willey 555-603 (1968)
- 15.- OSCAR K RICE.
" Statistical Mechanics Thermodynamics and Kinetics. "
W.H. Freman and Company 495-522 (1967)

- 16.- LEON LACHMAN ET AL.
" The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Lea I Febiger 669-720 (1970)
- 17.- ALFRED N. MARTIN ET AL.
" Physcal Pharmacy"
Lea Febiger 353-412 (1970)
- 18.- The United States Pharmacopoeia
" Eighteenth Revisión (1970)
- 19.- WAGNER FOLKERS
Vitamins and coenzimes.
John Willey I. Sons. New York. 228-243 (1964)
- 20.- EUGENE L. PARROTT.
Pharmaceutical Technology.
Burgess Publishing. 250-273 (1971).
Minneapolis, Minn.
21. J. TIYURO CARSTENSEN.
Theory of pharmaceutical Sistems.
Academic Press. T (1972).
New York.
- 22.- B. STEVENS.
Chemical Kinetics.
Chapman J. Hall (1965).
London.
- 23.- PETER. SYKES.
Mecanismos de reacci3n en Química Orgánica.
Tratados y Manuales Grijalvo 33-37. (1964)
México D.F.