

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

177

**N-BUTIL BROMURO DE ESCOPOLAMINA, PROPOSICION
DE MONOGRAFIA PARA LA FARMACOPEA NACIONAL
DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA MERCEDES PALAO RINCON

México, D F.

1973

M-172416



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.

A mi querida madre,
con respeto y profundo agradecimiento.

A mis maestros y en especial al Q.F.B.
Ramón Ulacia por su valiosa ayuda.

A los Laboratorios RUDEFSA que me dieron toda su ayuda,
para efectuar el siguiente trabajo.

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE Q.F.B. MIGUEL A. CEBALLOS.

VOCAL Q.F.B. RAMON ULACIA.

SECRETARIO Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

1er. SUPLENTE Q.F.B. MARIO MIRANDA.

2o SUPLENTE Q.F.B. ALFREDO GARZON.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS RUDEFSA.

SUSTENTANTE: MA. MERCEDES PALAO RINCON.

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. RAMON ULACIA.

CONTENIDO

GENERALIDADES.

FUENTES DE OBTENCION.

IMPORTANCIA ECONOMICA.

PLAN DE TRABAJO.

PARTE EXPERIMENTAL.

DISCUSION.

RESULTADO.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

Los alcaloides atropina, hioscina, hiosciamina y sus derivados (como el bromuro de N-butil escopolamina) han sido y aún son armas farmacológicas importantes de gran empleo en terapéutica. }

En este grupo se incluyen agentes bloqueadores de las acciones muscarínicas de la acetil colina que previenen la actividad tónica de las fibras colinérgicas - en ciertos órganos.

Otros productos de esta serie poseen acciones sobre el sistema nervioso central que prestan importante utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los efectos bloqueadores muscarínicos de estos fármacos se manifiestan por:

- A).- Dilatación pupilar y dificultad en la acomodación ocular.
- B).- Disminución de las secreciones: saliva, sudor, jugo gástrico, etc.
- C).- Disminución en el tono de las contracciones del músculo liso.
- D).- Elevación de la temperatura y del tono cardíaco por reflejo vagal.
- E).- Estimulación del sistema nervioso central con intranquilidad y en

casos graves alucinaciones.

La atropina y la escopolamina se encuentran entre los recursos más antiguos de la medicina. Durante siglos se han empleado varias plantas por contener --

principios activos como l-hioscina y l-hiosciamina; el nombre de hiosciamina deriva del nombre taxonómico del beleño que es *Hyoscyamus niger*, aunque no es el único en contener estos alcaloides, pues existen en otras drogas vegetales como el estramonio (*Datura stramonium*) y la belladona (*Atropa belladonna*), entre otras.

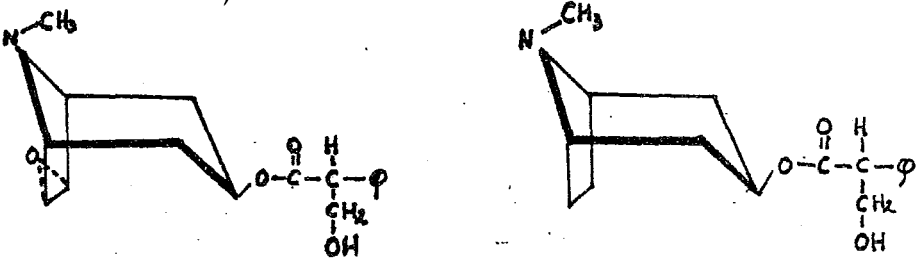
Los alcaloides, tal como se encuentran en la planta son: l-hiosciamina y l-hioscina, la atropina es la dl hiosciamina, la racemización ocurren cuando se hace el proceso de extracción.

La atropina y la escopolamina son antagonistas competitivos de la acetil colina a nivel de los lugares receptores en músculo liso, músculo cardíaco y diversas células glandulares.

La eficacia de esta competencia es máxima contra los efectos muscarínicos de los colinérgicos y contra la acción tónica del vago sobre el corazón; estos medicamentos son menos eficaces para bloquear las acciones de los nervios parasimpáticos. En dosis muy elevadas administradas por vía intra-arterial se observa que interfieren con la transmisión ganglionar y neuromuscular; sin embargo, estas uniones son tan poco sensibles a los alcaloides de la belladona que en la práctica estos medicamentos solo son agentes bloqueadores muscarínicos.

La atropina y la escopolamina no impiden la liberación de acetil colina, ni paralizan las partes efectoras de acetil colina para otras formas de estimulación, así por ejemplo la escopolamina evita la lentitud del corazón y la vasodilatación provocada por la administración de un agente colinérgico, pero no bloquean la acción vasodilatadora de la histamina.

De la misma manera que la acetil colina es un éster de un amino alcohol, los medicamentos bloqueadores del grupo de la belladona son ésteres de bases orgánicas, con ácido trópico. La atropina y la escopolamina solo difieren ligeramente en la estructura de la base orgánica o sea en un grupo funcional epoxi, como se pueden observar en sus estructuras:



Las acciones de la escopolamina y de la atropina sobre el sistemas cardiovascular y el ojo son muy similares, los dos fármacos difieren sobre todo en sus efectos sobre el sistema nervioso central.

En dosis terapéutica y administradas por vía parenteral la escopolamina tiende a producir sueño, mientras que la atropina no manifiesta esta acción depresora sobre el sistema nervioso central.

Hay una gradación de sensibilidad de diversas funciones mediadas por la acetil colina en cuanto a inhibición por atropina y escopolamina; dosis terapéuticas de escopolamina pueden causar sequedad de boca e inhibición del sudor; el bloqueo del vago cardíaco requiere dosis algo mayores; el músculo liso gastrointestinal de vías urinarias es incluso más resistente a la acción de la atropina y la escopolamina; en dosis mayores sobre administradas por vía subcutánea, la atropina y derivados producen efectos sobre la circulación, cabría esperar una aceleración de la frecuencia cardíaca y esto es lo que suele ocurrir, pero es precedido por lo general de

un período de braquicardia.

Los efectos de la escopolamina y de la atropina sobre la presión sanguínea no son muy importantes, puesto que la mayor parte de áreas vasculares del cuerpo no reciben inervación colinérgica, por lo tanto bloquear el tono parasimpático no eleva la presión arterial.

Con respecto a los efectos gastrointestinales, estos alcaloides disminuyen la motilidad y el tono de las vías digestivas y suelen incluso reducir el volumen de sus secreciones.

La motilidad disminuye más fácilmente a dosis terapéuticas que la secreción gástrica, sobre todo cuando hay úlcera péptica; los alcaloides de la belladona son más potentes para evitar las acciones gastrointestinales de los medicamentos colinérgicos que para oponerse a los efectos gastrointestinales de la estimulación nerviosa.

Con respecto a las vías urinarias tienen poca acción sobre los uréteres, pero promueven la contracción del esfínter, con lo cual favorecen la retención de orina.

La atropina aplicada directamente sobre la conjuntiva produce midriasis y cicloplejía; el músculo circular del iris recibe inervación colinérgica y la atropina bloquea la acción de la acetilcolina sobre el músculo esfinteriano, y entonces predominan las fibras radiales produciéndose midriasis; la pupila atropinizada no reacciona a la luz, la cicloplejía se produce por parálisis de los músculos ciliares, normalmente inervados por fibras colinérgicas; el aumento de presión intraocular suele atribuirse a la dificultad para drenar el humor acuoso a través de los conductos de ----

Schlemm. |

Los medicamentos adrenérgicos también pueden producir midriasis, sin embargo actúan contrayendo el músculo radial del iris. La acomodación no se paraliza por los medicamentos adrenérgicos, en contraste con los compuestos de tipo atropínico.

En casos de envenenamiento por escopolamina y sus derivados los pacientes sufren excitación, a dosis terapéuticas elevadas estimulan la respiración y pueden evitar la muerte por depresión respiratoria, en caso de intoxicación por sustancias que inhiben la colinesterasa.

Los alcaloides derivados de la atropina afectan el sistema nervioso central, la escopolamina en particular es útil para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Cuando se administra por vía parenteral se origina un estado de sedación y sueño crepuscular, sin provocar depresión en la respiración. Estos alcaloides tienden a inhibir la secreción de células glandulares que normalmente son estimuladas por mecanismos colinérgicos. La sequedad de boca por inhibición de las secreciones salivales es un efecto secundario muy manifiesto, el sudor se inhibe y las secreciones bronquiales pueden disminuirse.

La escopolamina y la atropina son bien absorbidas a través del tubo digestivo y actúan inmediatamente después de inyección subcutánea; los efectos de estos alcaloides son considerablemente más lentos cuando se administran por vía oral que cuando se dan por vía subcutánea.

Buena parte de dichos alcaloides son eliminados por la orina sin cambio

alguno, pero la mayor parte se altera metabólicamente. Los conejos tienen en el suero sanguíneo una estearasa de la atropina, pero en el hombre el medicamento es metabolizado en los tejidos, sobre todo en el hígado y no en la sangre.

Estas drogas son útiles para evitar la acción cardiovascular de medicamentos colinérgicos, por ello se utilizan en el tratamiento de la intoxicación por muscarina causada por hongos, se utilizan también en trastornos gastrointestinales para disminuir la motilidad, no son eficaces contra la hipersecreción.

Con respecto a la toxicidad de estos alcaloides se puede decir, que si se administra el triple o cuádruple de la dosis terapéutica los efectos serán muy molestos pero no demasiado peligrosos para la vida.

La intoxicación por estos alcaloides plenamente desarrollada se caracteriza por excitación, piel caliente y seca, además de taquicardia.

Se han sintetizado gran número de medicamentos que bloquean los efectos de la acetil colina en forma análoga a como lo hace la escopolamina y atropina, y que actúan en el parkinsonismo. El incentivo de estos trabajos de síntesis es la posibilidad de obtener mayor selectividad terapéutica para una aplicación clínica determinada. (1)

Los sustitutos de la atropina se clasifican según su utilidad o selectividad y son: midriáticos, antiespasmódicos y medicamentos antiparkinsonianos.

Entre los midriáticos tenemos a la atropina misma, la homatropina, la eucatropina, la dibutalina, etc.

Con respecto al segundo grupo, existe gran número de fármacos que se han sintetizado con el fin de obtener cierta acción selectiva en el tubo digestivo en

el tratamiento de la úlcera péptica principalmente, como se sabe el alivio del espasmo del músculo liso y reducir la hipersecreción gástrica son deseables en el tratamiento.

Se han hecho modificaciones a la estructura de los alcaloides de tipo --atropínico buscando disminuir su acción sobre el sistema nervioso central, este objetivo puede lograrse cambiando los medicamentos de aminas terciarias a bases cuaternarias, porque su poca solubilidad en las grasas limita su paso a través de la barrera hematoencefálica, así el bromuro de N-butil escopolamina, el metil bromuro de atropina y el metil bromuro de escopolamina, tienen menor acción sobre el sistema nervioso central que las correspondientes sales de aminas terciarias.

En general el efecto de cuaternización se manifiesta en mayor grado por la reducción de acción parasimpaticomimética que por reducción de acción parasimpaticolítica. Esto puede deberse parcialmente al bloqueo gangliónico inducido por la cuaternización que puede servir para suplir la falta de afinidad de la terminal postganglionar.

Los agentes bloqueadores gangliónicos pueden evitar la transmisión a través de los ganglios tanto simpáticos como parasimpáticos, pueden bloquear la motilidad gastrointestinal y las secreciones si estos se administran en dosis adecuadas, por lo tanto un medicamento de tipo atropínico que también tiene propiedades bloqueadoras ganglionares cabe esperar que actúe en forma intensa sobre el tubo digestivo.

La motilidad gastrointestinal se deprime con dosis terapéuticas de estos medicamentos como lo demuestran los rayos X. El vaciamiento gástrico se retrasa, la

propulsión del sulfato de bario por el intestino delgado es lenta y el reflejo gastrocólico queda bloqueado, estos efectos son más pronunciados cuando se utilizan las sales cuaternarias de amonio en vez de sus homólogos terciarios.

La disminución de la secreción del ácido clorhídrico en el estómago, lograda por estos medicamentos pueden demostrarse fácilmente en el animal y en el hombre normal, sobre todo durante el período interdigestivo.

La respuesta a la administración de histamina y de alcohol puede estar disminuída pero no suprimida. Los derivados cuaternarios de la atropina y de la escopolamina tienen efecto notable sobre la hipersecreción mediada por vía vagal que sigue a la hiperglicemia insulínica.

Los nuevos antiespasmódicos son capaces de suprimir el dolor de la úlcera péptica; logran este efecto disminuyendo la motilidad y el espasmo del músculo liso, también contribuyen al alivio del dolor por la disminución en la producción de ácido clorhídrico, aunque manifiestan efectos secundarios. Los antiespasmódicos de este tipo tienden a disminuir la secreción salival, producir taquicardia ligera, dilatar las pupilas, causar visión borrosa, disminución de sudor y retención urinaria.

Con respecto al metabolismo de los anticolinérgicos de sales cuaternarias de amonio, se observa que solo se absorben moderadamente por el tubo digestivo, a pesar de su mayor potencia por vía parenteral, suelen administrarse por vía oral. Una vez absorbidos, se eliminan rápidamente por la orina; la excreción biliar también contribuye en forma notable a su eliminación.

Los medicamentos antiparkinsonianos derivados de la belladona, tienen-

acción sobre el sistema nervioso central y pueden contrarrestar los cambios electroencefalográficos que siguen a la administración de anticolinesterasa, por lo tanto — se dice que su acción útil en el parkinsonismo incluye su acción bloqueadora de la transmisión neural mediada por la acetil colina a cierto nivel del sistema nervioso central. (2)

FUENTES DE OBTENCION

FUENTES DE OBTENCION

El bromuro de N-butil escopolamina es un producto semisintético, preparado a partir de la escopolamina base, para posteriormente efectuar la síntesis en el cual se obtienen el compuesto inicialmente mencionado.

Las fuentes naturales para obtener la escopolamina son varias, principalmente *Datura metel*, que es una planta herbácea que pertenece a la familia de las solanáceas (etimológicamente significa fruto espinoso), originaria de Asia occidental (región sur del mar Caspio), y que se ha difundido en todo el hemisferio boreal.

Las partes que se usan principalmente son las hojas. Estas herbáceas contienen alcaloides del grupo del tropano, los cuales fueron aislados de la semilla de *Datura stramonium*, los primeros identificados fueron la atropina y la l-hiosciamina; en realidad la atropina no se encuentra en la planta fresca, sino que al almacenar la planta y durante el proceso de extracción ocurre que la l-hiosciamina se racemiza dando lugar a la atropina (dl hiosciamina) otros alcaloides que se encontraron en esta planta son la escopolamina, escopina y apoatropina (estos alcaloides también se encuentran en la belladona), además contiene nicotina y una pequeña cantidad de tetrametiledamina (putrecina), etc; todos estos alcaloides y demás componentes, se pueden aislar e identificar por medio de cromatografías.

El contenido de estos alcaloides en la planta fresca, reportado en la literatura, varía según la especie y el sitio de recolección como se puede apreciar:

Especie	Escopolamina (hojas frescas)	Hiosciamina (hojas frescas)	Escopol./ Hiosciam.	Alcaloides totales
Datura metel	0.03 %	0.010%	3.00	0.040%
D. meteloides	0.012%	0.036%	0.33	0.048%
D. stramonium	0.021%	0.042%	0.50	0.063%
D. tatula	0.020%	0.025%	0.80	0.045%
D. inermis	0.022%	0.040%	0.50	0.062%

Se puede observar que al secar la planta aumenta el contenido de alcaloides hasta diez veces el valor encontrado en las plantas frescas.

El contenido de alcaloides en las hojas frescas de *Datura stramonium* oscila entre 0.2 a 0.5% y cuando se queman, en las cenizas y humo son valorados los alcaloides totales, encontrándose que contienen del 8% al 11%, esto es el 1% de la cantidad presente en el material original.

En general el contenido del alcaloides reportado en la literatura para *Datura stramonium* en las diferentes partes de la planta se dan en la siguiente tabla:

Parte de la planta	Alcaloides totales en %
Hoja	0.2 a 0.45
Raíz	0.15 a 0.30
Raíz primaria y secundaria	0.23
Raíz secundaria	0.36
Flores	0.43
Fruto	0.66
Semilla	0.33 a 0.48

Los alcaloides se obtienen por extracción con metanol (3). Los extractos son concentrados al vacío y el residuo disuelto en ácido sulfúrico al 0.05%, se filtra y el filtrado se extrae con una mezcla de cloroformo-éter de petróleo 10:1 para quitar los compuestos liposolubles. La solución acuosa es alcalinizada y extraída con cloroformo. Los extractos se decoloran con carbón, se secan con sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. El residuo de consistencia jarabosa y de color amarillento constituye la escopolamina (mezcla de todos los alcaloides). El residuo se disuelve en ácido sulfúrico al 0.05%, justo hasta neutralidad. La solución se concentra a presión reducida evitando que la temperatura exceda a 50°C, hasta el momento en que tenga una consistencia siruposa, se abandona en la obscuridad durante 48 horas, cristalizando el sulfato de atropina y de hiosciamina quedando en las aguas madres el sulfato de escopolamina. Las aguas madres de la cristalización anterior se alcali-

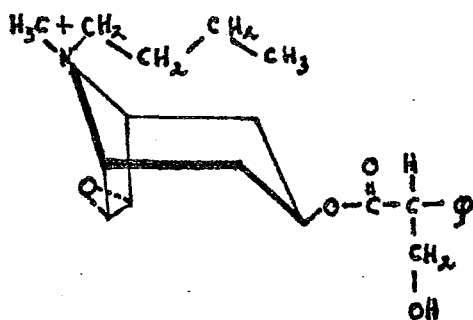
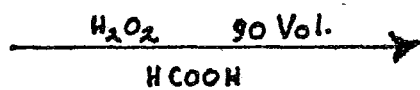
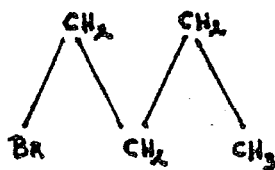
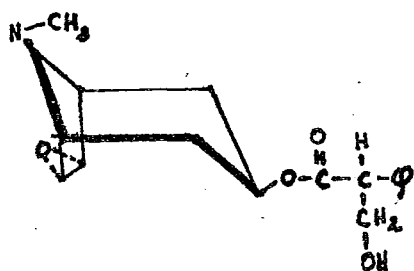
nizan y se extraen nuevamente con cloroformo, se evapora el cloroformo quedando como residuo la escopolamina refinada.

Existen otros métodos de separación que utilizan columnas intercambiadoras de iones (6), por ejemplo Amberlita IR-112, Duolite C-10 o Amberlita ----- IRC-50.

La transformación de la escopolamina base en bromuro de N-butil escopolamina se encuentra reportada en la literatura bajo dos caminos principales:

1) Se calienta a reflujo durante 160 horas 1300 g de escopolamina base con 350 g de bromuro de butilo, purificando con 600 ml de cianuro de metilo, agitando fuertemente y dejando separar una capa aceitosa (4). Esta capa aceitosa se disuelve en metanol caliente y se filtra; la solución metanólica se evapora a 80°C - obteniéndose un 65% de bromuro de N-butil escopolamina, de punto de fusión de 142°C \pm 2° C rotación óptica $[\alpha]_{20}^D$ de -20.5° a -20.8°, en solución acuosa al 3% en un tubo de 2 dm.

2) El otro método disuelve la escopolamina base en ácido fórmico libre de agua al que se ha agregado peróxido de hidrógeno de 90 volúmenes, se enfría y se adiciona bromuro de butilo y se deja en reposo 5 días a la temperatura ambiente. El exceso de peróxido de hidrógeno se destruye agregando metanol, el ácido fórmico se destila al vacío quedando en el residuo el bromuro de N-butil escopolamina:



IMPORTANCIA ECONOMICA

IMPORTANCIA ECONOMICA

México importa bromuro de N-butil escopolamina de diferentes países - productores. Los datos de importación tomados del anuario estadístico del comercio exterior de los Estados Unidos Mexicanos, arrojaron para los años de 1968 a 1971 las cifras siguientes (29.42A036):

País 1968	Kg	\$	1969	Kg	\$
Canadá	4	31,438.00			
E.U.A.	10	112,540.00	35	291,716.00	
Rep. Fed. Al.	1	13,750.00	1	13,027.00	
Finlandia	7	85,313.00			
Francia	1	11,000.00			
Reino Unido	23	271,698.00	1	19,375.00	
Países Bajos	12	146,203.00	33	383,645.00	
Suiza	2	28,009.00	5	65,625.00	
Panamá			2	140,688.00	
Italia			1	11,872.00	
Turquía			12	182,140.00	
TOTAL	60	699,951.00	90	1'108,088.00	

País 1970	Kg	\$	1971	Kg	\$
Rep. Fed. Ale.	20	352,100.00		5	76,250.00
E.U.A.	6	96,875.00		18	352,911.00
Finlandia	33	488,325.00		10	152,944.00
Francia	13	17,512.00		1	18,000.00
Países Bajos	8	144,175.00		3	56,625.00
Suiza	3	47,062.00			
Turquía	2	43,250.00		7	112,438.00
Noruega	10	93,825.00			
Panamá	5	168,825.00			
Reino Unido	9	116,428.00			
TOTAL	109	1'548,387.00		44	769,168.00

Si se considera que cada dosis terapéutica de bromuro de N-butil escopo-
lamina es de 0.020 g, la importación de los años de 1968 representó 3'000,000 ---
(tres millones de dosis), de 1969 representó 4'500,000 (cuatro millones y medio) -
de dosis; de 1970 representó 4'750,000 (cuatro millones setecientos cincuenta mil)
de dosis y 1971 representó 2'200,000 (dos millones doscientos mil) de dosis.

Siendo este aporte al arsenal terapéutico de bastante consideración ha--
ciendo necesario establecer normas que regulen el comercio.

Los productos que se importan poseen diferentes grado de pureza hacién-

dose necesario establecer los requisitos mínimos que deben aparecer en la monografía respectiva en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

PLAN DE TRABAJO

PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo consistió en obtener muestras de diferentes proveedores de bromuro de N-butil escopolamina y sobre ellas efectuar las siguientes determinaciones:

- 1) Descripción.
- 2) Solubilidad.
- 3) Identificación.
- 4) Punto de fusión.
- 5) Rotación óptica.
- 6) Périda al secado.
- 7) Cromatografía.
- 8) Valoración.

La importancia de cada una de estas determinaciones se discute a continuación:

Para hacer anotaciones sobre la DESCRIPCIÓN se tomarán en cuenta algunos caracteres organolépticos como: APARIENCIA de los cristales; los productos químicos y en especial los alcaloides presentan sistemas cristalinos específicos que son a veces útiles para la identificación. Tanto los cristales de la sustancia en sí como los que se forman al evaporar el disolvente en una solución sobre un porta-objetos.

COLOR; Este puede variar por falta de purificación del producto, por presencia de productos de descomposición o por alteraciones intencionales.

OLOR; Permite distinguir en algunos casos el contenido de residuos de disolventes de la cristalización en estado de solvatación.

SABOR: Aunque muchas Farmacopeas recomiendan determinar el sabor de las muestras o materias primas, en este caso no es recomendable, debido a que es un producto muy activo, sin embargo y con las precauciones debidas se determinó.

SOLUBILIDAD: Aunque los límites de solubilidad establecidos en las Farmacopeas son hasta cierto punto relativos, la determinación de solubilidad en diferentes solventes permite distinguir si un producto contiene sustancias que poseen las características de solubilidad que el producto que se investiga.

IDENTIFICACION: Generalmente se reportan en las Farmacopeas reacciones de identificación de grupos funcionales, ya sea por medio de reacciones coloridas, por preparación de derivados de identificación, ya sea por constantes de absorción en el rango del ultravioleta o del infra-rojo.

Una sola reacción no permite la identificación real de un producto siendo necesario efectuar o determinar varias, para obtener con certeza la identificación.

PUNTO DE FUSION: La determinación de esta constante permite determinar si un producto se encuentra en el grado de pureza requerido, ya que es bien sabido que la presencia de impurezas, aún en pequeñas cantidades produce un descenso en dicha constante; las mezclas de productos de diferentes puntos de fusión pue-

den detectarse al presentar fusión parcial.

Impurezas y límites.— La determinación de impurezas tiende a poner de manifiesto aquellas que siendo permisibles no pueden ser eliminadas por el proceso de purificación y a determinar las que indiquen un mal proceso de purificación.

La presencia de impurezas de ambos tipos deben expresarse en términos de reacciones límite; enfocando la atención principalmente sobre aquellas cuya presencia puedan modificar la acción terapéutica del producto o aumentar su toxicidad o bien invalidar el uso para la vía de administración que se pretende.

La determinación de impurezas puede efectuarse tanto por métodos químicos como por las alteraciones que produzcan en las constantes físico-químicas.

Los productos cuya actividad farmacológica está íntimamente relacionada con la estereoisomería requieren ensayos que pongan de manifiesto la presencia de isómeros indeseables. La ROTACION OPTICA, permite en muchos casos descubrir mezclas de isómeros en los que uno puede ser activo y el otro no.

Gran utilidad práctica se encuentra en la investigación de pequeñas cantidades de sustancias indeseables por medio de la CROMATOGRAFIA y es conveniente efectuar algún ensayo de este tipo tanto para descubrir sustancias que demuestren un grado inadecuado de purificación como de aquellos que se presenten por proceso de alteración posterior.

Una de las impurezas más generalizada es la presencia de agua o de disolventes solvatados, que es fácil descubrir y determinar efectuando una PERDIDA AL SECADO, o valorando en los casos que lo permitan el agua por el método de Karl Fisher.

VALORACIONES.- El método de valoración que debe escogerse para una monografía farmacopéica, es aquel que permita obtener resultados reproducibles por diferentes analistas y en diferentes laboratorios.

El método de valoración debe intentar determinar la parte del compuesto a la que se le asigne la actividad farmacológica, siendo permisible, en muy contados casos determinar un elemento que forme parte de estructura y también alguna relación con el cual la estructura terapéuticamente responsable se encuentre salificado.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Material: Con el fin de llevar a cabo este estudio se solicitaron muestras de bromuro de N-butil escopolamina a diferentes proveedores mundiales, obteniéndose de ellos muestras de diferentes lotes de fabricación. Estas muestras se manejaron bajo números clave con el fin de hacer impersonal las apreciaciones.

Proveedor	A	B	C	D	E
Muestras No.	989/70	322/71	577/71	206/72	ALK
"	565/71		134/72	258/72	
"	602/71		148/72	292/72	
"	450/72		158/72	336/72	
"				M 343	
"				354/72	

Descripción.- La apariencia de las muestras es similar, presentándose todas ellas como: Un polvo cristalino, blanco inodora, de sabor muy amargo y de aspecto húmedo.

Solubilidad.- Se hizo en tubos de ensayo con tapón, teniendo aforo a 5.0 ml y 15.0 ml. Se pesa con precisión 0.5 g de sustancia y se coloca en el tubo poniendo primero 0.5 ml de disolvente agitando con suavidad, a temperatura ambiente.

te (aproximadamente a 20 grados centígrados) y observando si el producto alcanza a disolverse, entonces el producto se considera como muy soluble. Si persiste sin disolverse se completa con el disolvente hasta el primer aforo (5.0 ml) y se agita nuevamente, observándose a los cinco minutos, si persiste el producto se vuelve a agitar y observar a los diez minutos, si el producto se ha disuelto se repora como fácilmente soluble. Si persiste aún el producto sin disolverse se agrega disolvente hasta el segundo aforo (15.0 ml) y se repiten las operaciones anteriores. Si alcanza a disolverse toda la muestra, el producto se considera soluble. Si aún el producto queda sin disolverse se trasvasa toda a un matraz aforado de 50.0 ml, agregando disolvente hasta el aforo, si se disuelve el producto es ligeramente soluble. Si el producto permanece sin disolverse, se vuelve a trasvasar a un matraz aforado de 50.0 ml agregando disolvente hasta el aforo repitiéndose todas las operaciones inicialmente dichas, en caso de disolverse, el producto será muy ligeramente soluble. En caso que el producto no se disuelve, se pesan 0.1 g de muestra y se afora con solvente a 100.0 ml.

Resumiéndose las solubilidades en el siguiente cuadro (FEUM ed. 111):

Términos descriptivos	Cantidades relativas de disolvente para una parte de soluto.
Muy soluble	Menos de una parte.
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes.
Soluble	de 10 a 30 partes
Poco soluble	De 30 a 100 partes.
Ligeramente soluble	De 100 a 1000 partes.
Muy ligeramente soluble	De 1000 a 10000 partes.
Prácticamente insoluble	Más de 10000 partes.

Para la prueba de solubilidad se utilizaron los siguientes solventes: agua, alcohol, cloroformo y éter.

Las muestras se comportaron en términos generales en forma similar, con los resultados siguientes: solubles en agua y cloroformo, ligeramente solubles en alcohol y prácticamente insolubles en éter.

Identificación.- En realidad una reacción específica para el bromuro de N-butil escopolamina no la hay, ya que responde a las reacciones generales de los alcaloides y sus sales:

1) Disuelva aproximadamente 0.005 g en un ml de agua y agregue un - ml de S.R. de Dragendorff (FEUM ed. III-942), se produce un precipitado de color naranja.

2) Disuelva aproximadamente 0.005 g en un ml de agua y agregue 1.0-

ml de S.R. de Mayer (FEUM ed. III-944), produciéndose un precipitado blanco -- amarillento.

3) Disuelva 0.1 g de muestra en 1.0 ml de ácido nítrico fumante y evapore a sequedad en una cápsula de porcelana, deje enfriar y disuelva el residuo en un ml de acetona, adicione unas gotas de hidróxido de potasio en metanol y agite, - (Reacción de Vitali Morin, Pharmaceutical Analysis, Higuchi 1961-429), aparece una coloración violeta.

4) Disuelva 0.005 g en 1.0 ml de agua y adicione 1.0 ml de solución-reactivo de yodoplatinato de potasio (Isolation and identification of drugs, (E.G. Clarke 1969-34) se produce un precipitado rojo.

5) Disuelva 0.005 g de muestra en 1.0 ml de agua y agregue 1.0 ml de reinekato de amonio al 2% en agua y 1.0 ml de ácido sulfúrico diluido (Pharmaceutical Analysis. Higuchi, 1961-411), se observa un precipitado rosa.

6) Disuelva 0.005 g de muestra en 1.0 ml de agua, neutralice a pH 7 y adicione 1.0 ml de ácido pícrico al 1.0% en agua (Pharmaceutical Analysis. Higuchi, 1961-410), da un precipitado de color amarillo.

7) Una solución de 0.005 g por ml en agua y en presencia de nitrato de plata, da un precipitado blanco amarillento, de bromuro de plata (The Quantitative Analysis of Drugs. D.C. Garrat, ed. II; 1955-228).

Como se puede observar todas estas reacciones son de identificación de grupos funcionales, así las reacciones 1,2,3,4,5 y 6, ponen de manifiesto el nitrógeno cuaternario presente en el bromuro de N-butil escopolamina; en tanto que las

reacciones de Vitali están identificando el grupo fenilo del ácido trópico, formando un derivado dinitrado; por último la reacción 7 identifica al ión bromuro. Otra prueba es la formación de un derivado de identificación, al cual se le puede sacar punto de fusión, como puede ser en la reacción del ácido pícrico, que al formarse el picrato de escopolamina tiene un punto de fusión determinado. Por las razones expuestas se recomienda efectuar las reacciones de Draguendorff, la de Vitali y la del derivado pícrico.

Punto de Fusión.- Se escogió para la determinación de la temperatura o punto de fusión el procedimiento de la USP XVIII-936, para sustancias de la clase 1.

El aparato utilizado cumple con los requisitos fijados; es un Büchi (Totoli) fabricado por W. Büchi, glasapparatefabri Flawil/Suiza, que tiene un baño de sílicón con agitación eléctrica y otro aditamento también eléctrico para calentar el baño a velocidad precisa y controlada.

Se determinó el punto de fusión de las muestras, tal y como se presentan en el producto sin secar y secado previamente a la estufa a 105°C, los resultados se anotan en la tabla número 1.

El secado de las muestras a 60° durante 3 horas a presión reducida, permitió determinar el punto de fusión de los productos que se descomponen al calentarlos a 105°. Estos productos corresponden a formas hidratadas (hermihidrato) o solvalatas.

Rotación específica.- Esta determinación se basa en que este producto es ópticamente activo, pues tiene un carbón asimétrico que desvía el plano de polarización de la luz, esta determinación es de suma importancia, debido a que el bromuro

de N-butil escopolamina tiene acción farmacológica principalmente en su forma levógiro, por lo tanto la determinación de la rotación en este producto, es si no indispensable si necesaria por este método, ya que por otros métodos nos dará resultado del total de nuestro producto, aunque una parte sea inactiva farmacológicamente y no es el fin que se busca, lo que en realidad se desea es saber la cantidad de fármaco efectiva o activa para obtener una respuesta deseada en un organismo.

Procedimiento: Utilizando sustancia secada en la estufa a 105°C durante 2 horas, preparar una solución al 3% en agua y trabajando a una temperatura cercana a 20°C, efectuar las lecturas en el polarímetro, en el tubo de 2 dm.

La rotación específica está dada por la fórmula siguiente:

$$[\alpha]_{20}^D = \frac{A \times 100}{l \times c}$$

En donde A es la rotación observada, l longitud del tubo del polarímetro en dm, y c concentración de la solución.

Los datos obtenidos para la rotación específica de las muestras estudiadas van de -17° a -22°, y se encuentran anotadas en la tabla 1.

Pérdida al Secado.- Debido a que el bromuro de N-butil escopolamina funde aproximadamente a 140°C, se puede meter el producto a secar a una estufa a 105°C-110°C, durante 2 horas.

En una cápsula tarada se pesa aproximadamente uno o dos gramos con exactitud, se mete a la estufa a 110°C durante 2 horas, se saca y se deja enfriar en un desecador para pesar posteriormente y sacar el porcentaje de la humedad.

Cromatografía.- La cromatografía, es una técnica analítica, en la que -

se produce un reparto o distribución dinámica de materiales disueltos entre dos fases inmiscibles, una de las cuales se mueve a través de la otra. Las sustancias separadas se encuentran a lo largo de la fase estacionaria. En la cromatografía adquiere gran importancia: 1) La selección del soporte, 2) La selección de la fase móvil y -- 3) El revelado del cromatograma.

El soporte que se encontró más adecuado para la separación del bromuro de N-butil escopolamina y el bromhidrato de escopolamina fueron placas de celulosa "F" (Merck). Para la fase móvil se probaron varias mezclas como:

- 1.- Isobutanol.
- 2.- Butanol (100 ml) -agua (50 ml)-ácido acético (1.0 ml).
- 3.- Isobutanol (100 ml)-agua (50 ml).
- 4.- N-butanol (100 ml)-agua (50 ml)-hidróxido de amonio (1.0 ml).
- 5.- N-butanol (100 ml) -agua (50 ml)-ácido fórmico-(1.0 ml).
- 6.- n-butanol-(100 ml)-agua (50 ml).

De estas fases móviles la que mejor resultado dió fué isobutanol (100 ml) -agua (50 ml), que permitió observar la separación de varias manchas; unas que -- quedan cercanas al arranque y otras como la más grande con Rf aproximado de 0.6.

Con respecto al revelador también se probaron varios que dieron buenos re^ultados como son: verde de bromiocresol (FEUM ed 11-575), reactivo de Draguen--dorff (FEUM ed. 11-557) adicionando un exceso de ácido clorhídrico para mayor -- visibilidad de las manchas, debido a que las soluciones de los alcaloides en medio -- ácido dan una precipitado rojo naranja, por último el cloroplatinato (|USP XVIII -

1002).

Se prepararon soluciones de bromuro de N-butil escopolamina al 3% en -- agua y se aplicaron a las placas de celulosa "F" a 3 cm de la base poniendo aproxima-- damente 0.01 ml de cada muestra, dejándolas secar al aire.

1o.) Preparación de la placa: esta se secciona en bandas verticales de -- 3 cm de ancho de cada uno, para poner las muestras en cada carril, también se hizo una marca de 3 cm de la base para ahí depositar el problema, teniendo cuidado de -- hacer las marcas sin interrumpir la continuidad del carril.

2o.) Preparación de la base móvil: poner en un embudo de separación -- 100 ml de isobutanol y 50 ml de agua, agitar y dejar separar las dos fases, desechar-- do la fase acuosa y poniendo la fase alcohólica en una cámara de cromatografía, a la que se le ha puesto una hoja de papel filtro dentro para facilitar la saturación de la -- cámara, cuando esto se ha logrado se introduce la cromatoplaque, se tapa y se deja -- correr hasta alcanzar una altura aproximada de 10 a 12 cm; se saca y se deja secar a temperatura ambiente para posteriormente revelarse.

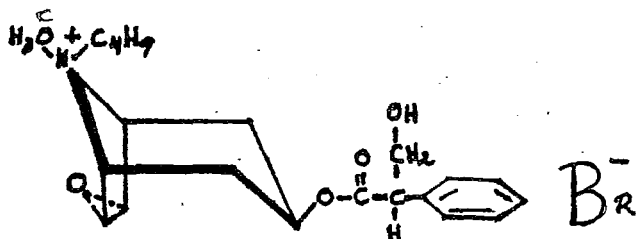
Para aplicar al revelador se utilizó un sistema de aspersión (Sprayon Jet - Pak Power Unit), se secan al aire apareciendo las manchas.

Con el fin de obtener registros que permitan el estudio de los resultados, -- se tomaron contactos directos en papel fotográfico, uno de los cuales se encuentra in cluído a continuación.

Ya estando las placas reveladas se observaron en algunas de las muestras --

tres manchas coloridas, una de las cuales (la mayor) corresponde al bromuro de --- N-butil escopolamina, una segunda mancha que queda en la base en donde se aplicaron las muestras y que corresponde al bromhidrato de escopolamina (esto se comprobó haciendo correr una muestra patrón de bromhidrato de escopolamina), la otra mancha no fué identificada. Posteriormente se observó a la luz ultravioleta y se encontró una mancha fluorescente tampoco identificada.

Métodos de valoración.- Tomando en cuenta la estructura del bromuro de N-butil escopolamina:



es posible utilizar diferentes métodos aplicables a la valoración del producto.

1) Métodos que utilizan el carácter fuertemente básico del nitrógeno cuaternario, entre estos se consideran los métodos volumétricos en medio no acuoso y los métodos gravimétricos.

2) Métodos espectrofotométricos, los aplicables pueden ser tanto los que miden la absorción de radiaciones electromagnéticas en el rango del ultravioleta y también los que la miden en el infra-rojo.

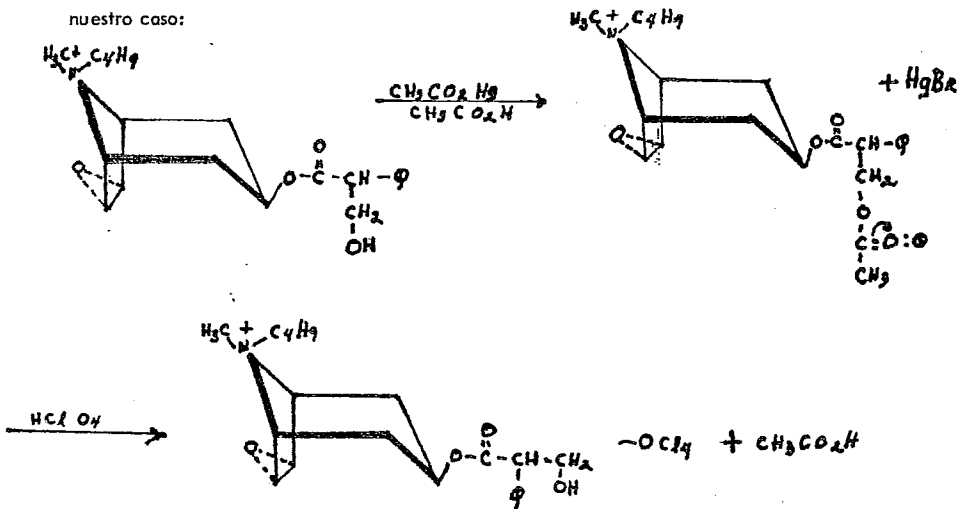
3) Métodos indirectos que utilizan la presencia del ión bromuro.

Los métodos que utilizan el carácter fuertemente básico del nitrógeno cuaternario, como el volumétrico en medio no acuoso están basados en que constituyen-

un procedimiento apropiado para la determinación cuantitativa de sustancias de carácter ácido o básico fuerte o débil que permite la determinación por métodos volumétricos de sustancias insolubles en agua pero solubles en disolventes orgánicos. Este método permite utilizar todos los dispositivos del análisis volumétrico en medio acuoso.

Entre las sustancias básicas que se pueden valorar volumétricamente con solución de ácido perclórico en ácido acético o glicol anhidros, pueden citarse: aminas primarias, secundarias y terciarias o mezclas de las mismas, pudiendo incluir en este grupo los alcaloides y algunas sulfamidas de uso medicinal. También se pueden valorar purinas, pirazolonas y sales metálicas o amónicas de los ácidos orgánicos. Los haluros de carácter salino también pueden incluirse cuando se agrega al medio acetato mercúrico, que al reaccionar libera una cantidad equivalente de ión acetato, que puede ser valorado con solución acética de ácido perclórico, por ejemplo --

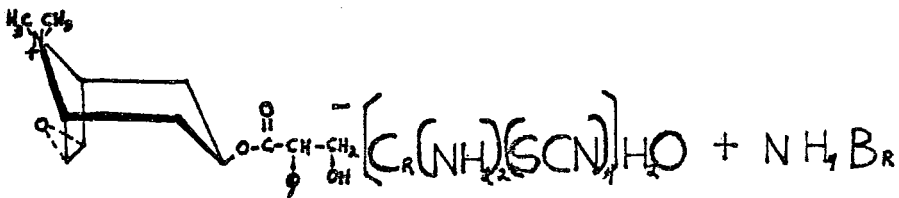
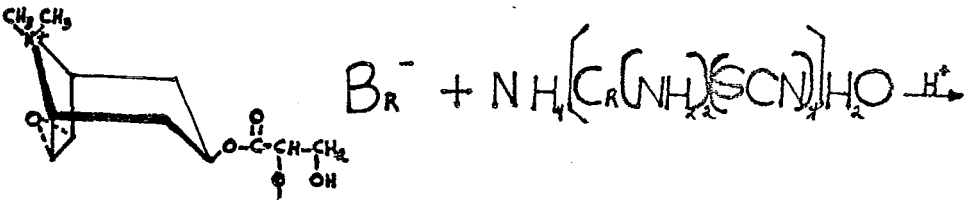
nuestro caso:



Procedimiento: Pesar con precisión aproximadamente 0.200 g de la muestra y disolver en 60 ml de ácido acético glacial, adicionar 10 ml de solución al 6% de acetato mercúrico en ácido acético glacial y 0.1 ml de S.I. de cristal violeta como indicador, titular con la solución valorada de ácido perclórico hasta que la solución indicadora de cristal violeta vire del azul violáceo al verde esmeralda.

Cálculos: cada ml de solución acética 0.1 N de ácido perclórico equivale a 44.004 mg de bromuro de N-butil escopolamina. Los resultados en las diferentes muestras se dan en la tabla 1.

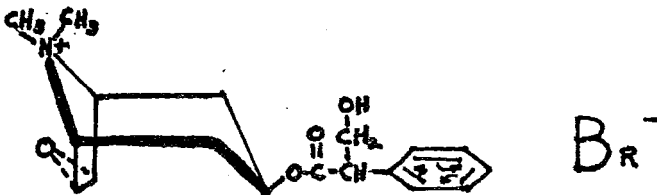
Un método gravimétrico se basa en la propiedad que tienen las aminas terciarias y cuaternarias de precipitar con el reinekato de amonio, formando sales de adición, la reacción que se efectúa es:



Procedimiento: Pesar con precisión aproximadamente 0.200 g de la muestra y disolver en 40 ml de agua, acidular con 15 ml. de ácido sulfúrico diluido y -- agregar 25 ml de solución al 2% de reinekato de amonio, mezclar y dejar reposar -- 60 minutos (de preferencia en refrigeración) y filtrar con ayuda de vacío en un filtro de vidrio poroso G-4, secar a la estufa a 105° C durante una hora, dejar enfriar en un desecador y pesar .

Cálculos: el peso obtenido multiplicado por 0.6319 corresponde al contenido de bromuro de N-butil escopolamina en la muestra. El factor 0.6319 proviene de la relación de pesos moleculares del reinekato de N-butil escopolamina y el bromuro. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla número 1.

El método espectrofotométrico consiste en la medición de la absorción de radiaciones electromagnéticas de ondas cortas, de longitudes definidas, por la presencia de grupos cromóforos. Ahora bien, en el caso del bromuro de N-butil escopolamina, dichas radiaciones electromagnéticas serán absorbidas principalmente por el grupo bencénico de la fracción del ácido trópico que tiene enlaces π .



Dichos enlaces π son los que absorben las radiaciones electromagnéticas, así de que al valorar el bromuro de N-butil escopolamina por este método, estamos considerando la presencia del grupo fenilo solamente. Esto se comprueba por el espectrograma obtenido de una solución acuosa de bromuro de N-butil escopolamina -

que presenta picos máximos finamente definidos, similares a los que presentan los — homólogos del benceno (en especial las del tolueno), (Electronic Absortion spectroscopy, A.E. Gillan and E.S. Stern, 1968-131, Edward Arnold LTD).

Los máximos de absorción observados se sitúan a las siguientes longitudes de onda: 250 μ , 257 μ y 262 μ , y los mínimos: a 253 μ y 260 μ . Estos máximos y mínimos pueden utilizarse con fines de identificación. Con objetivos cuantitativos es recomendable utilizar el pico que presenta la absorción de mayor valor, -- por lo que es recomendable utilizar la que se presenta a 257 μ , a esta longitud de onda la $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ tiene un valor de 4.505.

Procedimiento: preparar una solución que contenga 0.001 g por ml y efectuar las lecturas a 257 μ en celdillas de sílice de un centímetro de espesor, usando agua como blanco. Los valores obtenidos con este método, para las diferentes muestras se encuentran anotadas en la tabla 1.

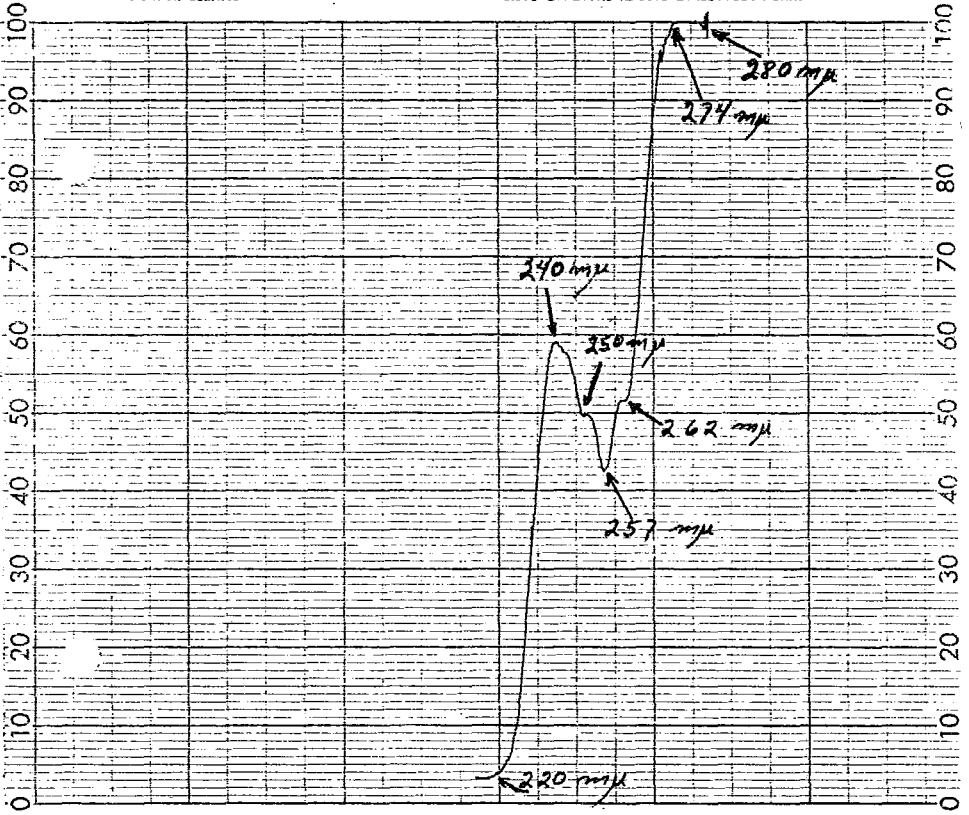
Infra-rojo.- Otro método espectrofotométrico utiliza absorción que en el rango del infra-rojo es de 3 a 16 micrones, presentan los diferentes enlaces atómicos en el bromuro de N-butil escopolamina siendo de mucho valor con fines de identificación y con probabilidad de ser utilizados con fines cuantitativos algunos de ellos. La presencia de un grupo epoxi permite distinguir el espectro del bromuro de N-butil escopolamina de los espectros de otros alcaloides derivados del tropano que no lo -- tienen. En la práctica se ha visto que pueden distinguirse:

Un máximo a 3333 cm^{-1} atribuible al OH^-

Un máximo a 2960 cm^{-1} atribuible al CH_3^-

PRINTED IN U.S.A.

WHEN REORDERING SPECIFY CHART NO. 93512



Un máximo a 1735 cm^{-1} atribuible al $\text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{R}$

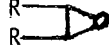


Un máximo a 1455 cm^{-1} atribuible al CH_3-N^+



Un máximo a 1440 cm^{-1} atribuible al $\text{R}-\text{CH}_2-\text{N}^+$

Un máximo a $\left\{ \begin{array}{l} 1163 \text{ y } 1070\text{ cm}^{-1} \\ 900 \text{ y } 855\text{ cm}^{-1} \end{array} \right.$ (cis) (trans)

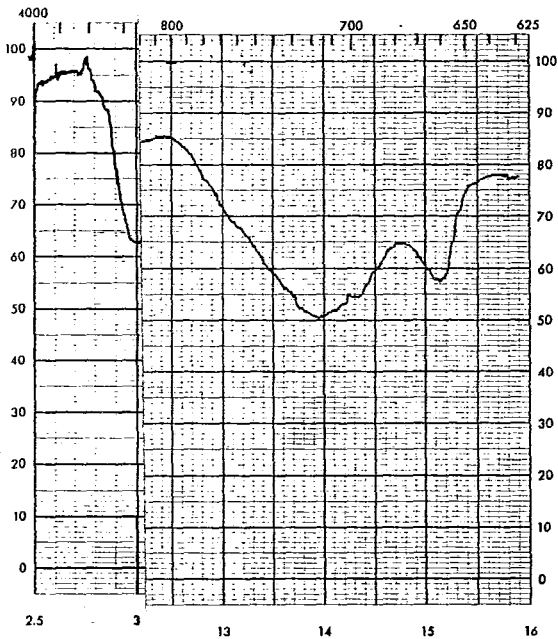


El espectro de infra-rojo que se incluye fue obtenido de una solución al 3% de bromuro de N-butil escopolamina en cloroformo.

Debido a la presencia de grupos epoxi cis y trans, la absorción que podría utilizarse con fines cuantitativos deja de tener interés, ya que la proporción de unos y otros por el momento no se ha relacionado con ninguna actividad biológica disminuyendo y limitando el valor de éste como método de valoración.

Método indirecto.- Llamamos método indirecto al que determina al ión bromuro que se encuentra salificando a la N-butil escopolamina. El ión bromuro no es responsable por sí solo de la actividad biológica del compuesto y por lo tanto su valoración no tiene una relación directa. El método escogido es una titulación argentométrica que utiliza como indicador del fin de la titulación un potenciómetro Beckman en escala de milivolts.

Las valoraciones potenciométricas son en todo similares a las de volumetría ordinaria, puesto que las variaciones en el potencial de un electrodo adecuado son función lineal de las correspondientes al logaritmo de la concentración del ión que se va a valorar o a las del logaritmo de la relación entre las concentraciones del



SPECTRUM NO. _____

DATE 7-11-72

SAMPLE Agony of N-
methyl succinamide

SOURCE _____

STRUCTURE _____



PATH 0.1 mm

SOLVENT CHCl₃

CONCENTRATION _____

PHASE Liquid

COMMENTS _____

ANALYST M. S. ...



INFRARED
SPECTROPHOTOMETER

oxidante y del reductor cuando lo que se valora es un sistema redox. Un gran salto de potencial en el punto de equivalencia tiene el mismo significado que un cambio de color muy manifiesto en un indicador visual, y también la valoración hasta un potencial determinado es comparable a una determinación volumétrica ordinaria en que el reactivo se añade hasta que el indicador ha tomado un cierto color. De aquí que en los métodos potenciométricos se considera al electrodo como un indicador específico para el ión o el sistema redio que se va a valorar. Las valoraciones potenciométricas se fundan en el hecho siguiente: cuando se introduce un metal o un metaloide, en una disolución acuosa de una de sus sales, adquiere un potencial eléctrico o fuerza electromotriz, cuya magnitud depende según leyes determinadas de la concentración de los iones metálicos o metalóidico contenidos en la solución. También si se introduce un metal noble, inatacable tal como el oro o platino, en disoluciones de sistemas óxido-reductores, adquiere un potencial que es función así mismo de la concentración iónica. (7)

Para este método se debe disponer de un potenciómetro con un sistema de electrodo vidrio-plata, como por ejemplo los electrodos Beckman No. 39261 y 39402, de un agitador magnético que permita efectuar la mezcla de los reactivos sin producir una turbulencia excesiva.

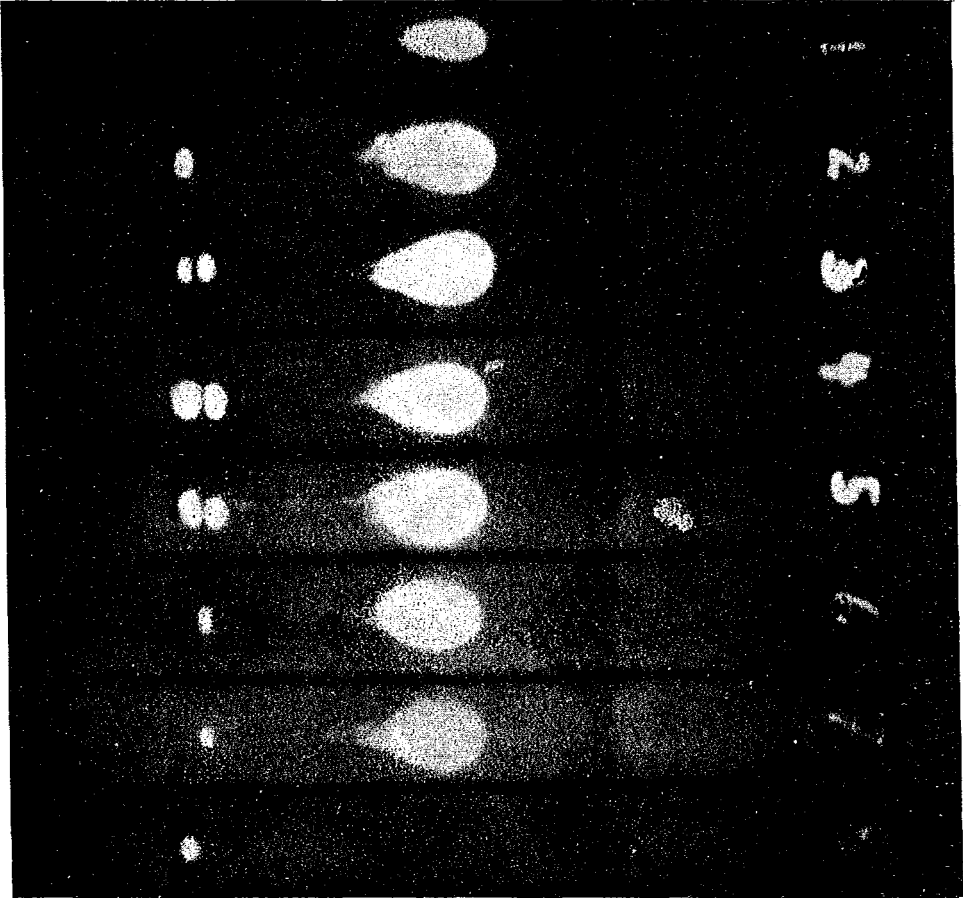
Procedimiento: pesar con precisión 0.1 g de muestra y disolverla en 50 ml de agua, acidular con ácido nítrico y titular con solución 0.1 N de nitrato de plata.

Cálculos: cada ml de nitrato de plata gastados en la titulación corresponden a 7.99 mg de bromo o a 44.044 mg del bromuro de N-butil escopolamina. Los resultados obtenidos en las muestras ensayadas se dan en la tabla 1.

TABLA No 1

Clave	Determinación Espectrofotométrica	Pérdida al secado a 105° por una hora	Punto de Fusión - directo	Punto de fusión en base seca a 105° p/h.	Valoración en medio anhidro	Valorac.c/reinekatofítico sobre secado 6 d. a 105° C	Valorac.c/reinekatofítico en medio-ác.sec. 105°C	Valorac.c/reinekatofítico en medio-ác.sec. 105°C	Rotación Óptica	Rotación Óptica en base seca	Determinación de Bromuros	Def.espectrofotométrica en base seca.	Valora.en medio anhidro en base seca	Determ. de bromuros en base seca.
989/70	91.8%	0.30%	137°C	descomposición.	99.8%	93.8%			-22.0°	-22.0°	17.8%	92.0%	100.1%	17.8%
322/71	91.5%	0.35%	142°C	descomposición	103 %				-19.0°	-19.0°	18.5%	91.8%	103.3%	18.5%
565/71	92.3%	4.8 %	140-145°	140-143°C	102.8%	95.3%	102%		-20.0°	-21.0°	18.1%	96.9%	107.9%	19.0%
577/71	90.2%	0.20%	142-148°	141-143°C	102.1%	94.6	90.5%	105%	-19.3°	-19.3°	17.3%	90.3%	102.3%	17.3%
602/71	89.4%	0.90%	140-142°	140-143°C	102.5%	97.1	92.9%	101%	-17.8°	-17.9°	19.1%	90.2%	103.4%	19.2%
134/72	90.3%	0.30%	140-142°	140-143°C	101.6%	93.4%	89.8%	101%	-18.1°	-18.1°	17.8%	90.5%	101.9%	17.8%
148/72	93.0%	0.80%	140-142°	140-143°C	101.1%	92.7%			-18.4°	-18.5°	18.6%	93.7%	101.9%	18.7%
158/72	90.6%		140-142°	140-141°C	103.4%	91.5%		126%	-18.9°	-18.9°	18.9%			
206/72	88.2%	3.6 %	122-135°	138-141°C	102.6%		91.7%	96.4%	-17.3°	-17.9°	17.9%	91.4%	106.4%	18.5%
258/72	88.7%	2.1%	135-139°	138-140°C	98.9%		90.3%	102%			17.4%	90.6%	101.0%	17.7%
293/72	87.8%	2.7%	137-139°	139-140°C	103.2%		88.0%	99.0%	-17.0°	-17.4°	17.5%	90.2%	106.0%	17.9%
336/72	89.5%	3.1%	119-135°	139-141°C	100.1%		85.0%	97.5%	-16.5°	-17.0°	17.6%	92.3%	103.3%	18.1%
800343 ³	87.2%		140-143°	descompoc.	100.1%			100.7%			19.7%			
AIK	89.9%			140-142°C	96.64%			97.6%	-17.8°		19.1%			
354/72	89.5%	2.0%	118-136°	139-141°C	98.5%			98.5%	-17.8°	-18.1°	18.7%	91.3%	100.5%	19.0%
450/72	94.8%	0.17%	138-139°	141-143°C	99.18%			113.6%	-17.3°	-17.3°	18.2%	94.9%	99.3%	18.2%

PLATE 100



DISCUSION

DISCUSION

Por lo que se observa en la tabla de resultados, el método espectrofotométrico, es poco satisfactorio debido a que se está valorando el grupo funcional fenilo que en realidad tiene poca importancia para la acción farmacológica.

Una valoración más reproducible es la que utiliza ácido perclórico, aunque tiene ciertos inconvenientes prácticos, como son la hidratación tanto del ácido perclórico como de la muestra problema, otro inconveniente es el punto de vire del indicador que cambia del color azul violeta a el amarillo, pasando por el azul, verde esmeralda y amarillo verdoso (aunque en realidad no hay demasiado problema debido a que se hace un blanco de reactivos), además la titulación debe efectuarse con rapidez puesto que el color de la solución que se está valorando cambia con el tiempo o sea que se va regresando el color hasta estabilizarse en un verde olivo, probablemente por influencia de la humedad ambiental. Por otra parte tiene la ventaja de ser el método más reproducible de los probados en el presente trabajo, pues tiene un coeficiente de variación de 1.1.

El método gravimétrico, de precipitación del reinekato de N-butil escopolamina, proporciona resultados menos reproducibles que el método anterior (tiene un coeficiente de variación de 3.5), aunque es rápido y sencillo.

El método potenciométrico también da resultados satisfactorios, pero determina el ión bromuro que no es el causante directo de la acción farmacológica deseada.

da.

La determinación de la rotación óptica también es sencilla y reproducible teniendo un buen polarímetro.

Con respecto a la cromatografía que utiliza placas de celulosa "F" (Merck) como fase estacionaria e isobutanol-agua como fase móvil es la que mejor separa las impurezas. Al cambiar cualquiera de las dos fases, las impurezas tienen casi idéntico Rf el bromuro de N-butil escopolamina y quedarían juntas las manchas, no pudiéndose identificar dichas impurezas.

Los límites permitidos se calculan considerando la dispersión de los resultados obtenidos al repetir el método 10 veces sobre una muestra determinada.

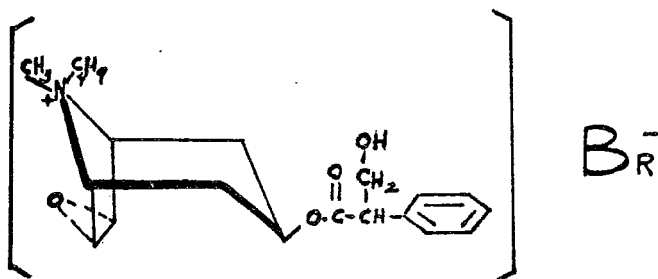
Para que cubran el 95% de los experimentos se considerará el valor medio más o menos dos veces la desviación estándar.

Este valor corresponde en el método de valoración en medio anhidro a -- 2.29% pero se ha ampliado a fin de cubrir las diferencias entre analistas y reactivos.

Por lo tanto, de los resultados prácticos obtenidos se propone la siguiente monografía:

N-BUTIL ESCOPOLAMINA, BROMURO DE

Sinónimos: Bromuro de N-Butil hioscina.



El bromuro de N-butil escopolamina contiene no menos del 97.5% ni más del 102.5% de $C_{21}H_{30}O_4N$ Br calculado sobre base seca.

DESCRIPCION: Cristales blancos o polvo granuloso blanco, inodoro y de sabor amargo.

SOLUBILIDAD: Soluble en agua y cloroformo, ligeramente soluble en alcohol e insoluble en éter.

IDENTIFICACION: A) En una cápsula de porcelana coloque aproximadamente un 0.001 g de bromuro de N-butil escopolamina, 5 gotas de ácido nítrico y evapore (1:10) de hidróxido de potasio; se produce un intenso color violeta fugaz. B) disuelva aproximadamente 0.005 g de bromuro de N-butil escopolamina en un ml de agua y agregue un ml de S.R. de Dragendorff (FFUM ed. III-942); se produce un precipitado de color naranja. C) Disuelva aproximadamente 0.001 g de bromuro de N-butil escopolamina en un ml agua y edicione unas gotas de S.R. de nitrato de plata, se produce un precipitado blanco amarillento (Bromuros). D) El espectro de absor

ción de una solución acuosa que contenga 0.001 g por ml de bromuro de N-butil escopolamina presenta máximas a 250 μ , 257 μ y 262 μ y mínimos a 253 μ y 260 μ . E) El aspecto de absorción al infrarojo de una solución clorofórmica al 3% de bromuro de N-butil escopolamina presenta máximos de absorción, entre otros a 1735 cm^{-1} , 1163 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} y 855 cm^{-1} , similares a los producidos en las mismas condiciones por un patrón de comparación.

PERDIDA AL SECADO: Secado a 60° C durante 3 horas, a presión reducida no pierde más de 2% de su peso.

PUNTO DE FUSION: Determinado sobre sustancia seca es de 142° C a 143° C.

ROTACION ESPECIFICA: Pesar 0.750 g de sustancia seca y disolverlos a 25 ml de agua (3%), leer la rotación óptica en tubo de 2 dm. La rotación específica estará comprendida entre -17° a 20°.

OTROS ALCALOIDES: Sobre una placa de cromatografía de celulosa "F" (Merck) y a 3 cm de la base coloque una gota aproximadamente de 0.001 ml de una solución al 3% de bromuro de N-butil escopolamina, déjela secar e introdúzcala en una cuba que contenga isobutanol saturado de agua. Permita que la cromatografía se desarrolle hasta alcanzar de 10 a 15 cm de altura, saque la placa y déjela secar al aire. Revele utilizando una solución de ácido cloroplátínico (en yoduro de potasio), aparece una mancha principal a un Rf de 0.6 aproximadamente, correspondiente, al bromuro de N-butil escopolamina. No deberán aparecer otras manchas, si acaso una muy pequeña sobre la línea de arranque que corresponde al bromhidrato de escopolamina.

VALORACION: Pesar con precisión 0.200 g de bromuro de N-butil escopolamina y disolver en 100 ml de ácido acético glacial, agregar 10 ml de acetato mercurico y titular con ácido perclórico 0.1 N, en presencia de cristal violeta. Correr al mismo tiempo un blanco con los reactivos. Cada ml de ácido perclórico 0.1 N correspondiente a 44.04 mg de bromuro de N-butil escopolamina.

ALMACENAMIENTO: Consérvese en lugar fresco y seco, en envases herméticamente cerrados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Louis S. Goodman and Alfred Gilman
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Cuarta edición
The Macmillan Company
New York (1970)
Pág. 524-546.
- 2) G. Brownbe, A.B. Wilson and A.T. Birmingham
Chemical Pharmacology Therapy
(Univ. London 6 (2) 177-82 (1965).
- 3) R. Benigni, G. Capra, P.E. Cattorini.
Piante Medicinali Chimica Farmacologia e Terapia.
Volúmen II
Inverni and Della Beffa-Milano
Milano (1964)
Pág. 1527-1530
- 4) Albert Boehringer, Ernest Boehringer, Julius Liebrecht and Isle
Liebrecht.
C.H. Boehringer Sohn Chemische Fabrik
Brit. 708, 370 May. 5 1954.

5) J. Petricic and L. Benas

The isolation of hyosciamine and atropine from Belladonna Leaves

Acta Pharmeceutical

Yugoslavia 13, 63-8 (1963)

6) D. Stucin

Application of ion-exchange resins in the isolation of 1-hyosciamine
from Belladonna leaf extracts.

Univ. Ljubljana, Yugoslavia

Vestnik Sloven. Gemidrustva 7, 11-19 (1960).

7) Dr. A. del Pozo y Dr. Gastón de Iriarte

Enciclopedia Farmacéutica

Tomo III

Editorial Científico-Médica

Barcelo, (1963)

Pág. 225-258, 311-320.

Esta Tesis se Imprimió en 1973
empleando el sistema de reproducción Xerox-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tel. 523-21-05 Oficinas Mier y Pesado 349-A
Tel. 523-03-33 México 12, D. F.

