

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



METODO DE RECUPERACION DE INGREDIENTES
ACTIVOS EN MEDICAMENTOS
OBSOLETOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A

JUANA

ANGELICA

ARCOS

- 1979 -



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.

Tesis 1979
LAB _____
ABO Nov. 25
FECHA _____
PROG _____



JURADO

Presidente Prof. ALFONSO ROMO DE VIVAR
Vocal Prof. GUILLERMO JAMES MOLINA
Secretario Prof. MA. CRISTINA ROCK FERNANDEZ
1er. Suplente Prof. GUSTAVO GARCIA DE LA MORA
2o. Suplente Prof. IGNACIO SANCHEZ FLORES.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
SYNTEX, S.A.

Asistentante:

Juana Angélica Arcos.

Juana Angélica Arcos

Asesor:

Ma. Cristina Rock Fernández

[Signature]

Supervisor técnico:

Ramón Valle Orozco

[Signature]

A mi madre y a mi hermana
por sus incalculables sacrificios
en el fomento de mis estudios
les ofrezco éste sencillo trabajo
como prueba de mi veneración y
carifio.

A mi esposo y a mi hijo

Agradezco al Ing. Valle
por su inapreciable ayuda.
Así como a los Laboratorios
Syntex por las facilidades
que me brindaron
para el desarrollo de ésta
Tesis.

INDICE

	Página
I. Introducción -----	1
II. Generalidades -----	3
III. Parte Experimental -----	6
IV. Conclusiones -----	12
V. Constantes Físicas -----	14
VI. Análisis de espectros de IR -----	15
VII. Bibliografía. -----	16

La Industria Farmacéutica tiene como objetivo , resguardar la salud humana desarrollando medicamentos. Dentro de nuestro país, la tecnología farmacéutica, es cada día mas importante. Preocupándose las industrias, por desarrollar una tecnología propia, adecuada a nuestros recursos, con el objeto de producir mejores medicamentos para brindar mayores beneficios a la comunidad.

El gigantesco crecimiento del mercado mexicano en productos farmacéuticos y el avance tecnológico en otros países implica la necesidad de aplicar técnicas nuevas más depuradas y económicas para reducir el costo de operación y producir consecuentemente productos de calidad a precios económicos.

El control de calidad que se efectúa utilizando diferentes métodos físicos, químicos y espectroscópicos, desempeña un papel muy importante en la Industria Farmacéutica, ya que debe garantizar la calidad y eficacia de los productos de cualquier Industria Farmacéutica.

A través de las técnicas de Control de Calidad debe ser posible detectar, tanto materias primas que no cumplen con el grado de pureza deseado, calidad de producto terminado , así como mezclas erróneas realizadas durante los procesos de fabricación.

De productos defectuosos debidos a muy diversa naturaleza debe ser posible recuperar material valioso que puede ser re procesado.

En muchas ocasiones el industrial muestra gran interés - en la recuperación de productos que en grandes volúmenes son reintegrados a sus bodegas, por diferentes causas, tales como productos caducos o aquellos que no llevan los requerimientos de sanidad, etc.

Para la realización de una recuperación debemos tener en cuenta el costo, además se deberá pensar en valorar lo siguiente:

- a. Propiedades fisicoquímicas de los componentes activos del medicamento
- b. La localización de un sistema de recuperación.

c. Valoración del método.

En el presente trabajo, se expone la metodología utilizada en la recuperación de una mezcla de ingredientes activos de un inyectable. La composición del medicamento fue preparada erróneamente con material costoso, por lo que se considera importante investigar su recuperación, para obtener, en primer lugar, experiencia y un método que ayude en el futuro a solucionar éstos casos.

El inyectable (1) en cuestión usualmente se indica para diagnóstico del embarazo, amenorrea, hipermenorrea hipohomonal, oligomenorrea, polimenorrea, regularización del ciclo menstrual, prevención del aborto habitual y aborto habitual en diabéticos, y contiene tres esteroides de costo muy alto - cuyos precios se dan enseguida. (2)

1. Mantato de 17 α - hidroxí progesterona	\$ 25,050. ⁰⁰	Kg
2. Progesterona	\$ 6,370. ⁰⁰	Kg
3. Benzoato de Estradiol	\$ 20,670. ⁰⁰	Kg
4. disueltos en Benzoato de Bencilo	\$ 150. ⁰⁰	Kg

El método utilizado requirió la búsqueda de un sistema de disolventes adecuado, qué aplicando la técnica Cromatográfica en Columna, permitiera separar la mezcla de los tres ingredientes activos y qué en general resulte económico.

La Química Orgánica (3) desde sus inicios ha utilizado técnicas para la síntesis, aislación y purificación de compuestos y métodos físicos para la determinación de sus propiedades. Existen diferentes métodos para lograr la separación de compuestos que son: Cristalización, destilación, extracción, sublimación y Cromatografía.

Los primeros métodos han sido más usados que la Cromatografía, principalmente porque los datos necesarios para su uso -solubilidades, punto de fusión, puntos de ebullición, etc. - son más accesibles o más fácilmente estimados para el conocimiento químico.

La Cromatografía fue inventada por Tswett en 1906 durante sus estudios sobre la química de la clorofila. El demostró que el método cromatográfico provee un medio poderoso para separar sustancias químicas.

El principio general (4,5) es que el material a ser separado se mezcla en un disolvente apropiado y se agrega a una columna que tiene un orificio en la parte inferior y en entonces eluía dentro de un adsorbente con una sucesión de disolventes cuya polaridad aumenta gradualmente; se agregan bastantes cantidades de disolvente y permite que las sustancias bajen progresivamente para formar el cromatograma.

Tswett (6) reconoció que se podría usar una amplia variedad de adsorbentes, solventes y solutos; se puede aplicar a sustancias coloreadas e incoloras, éstas se pueden localizar por medio de reveladores como luz UV o vapores de Iodo que es el más simple y el que menos afecta; Se pueden usar adsorbentes que son químicamente pasivos o que produzcan alguna acción química como, hidrólisis, reducción u oxidación.

Los aparatos necesarios (7) para Cromatografía, usualmente son: un tubo en el cuál se introduce el adsorbente en la forma de una columna, envases para la solución original y las fracciones obtenidas de la columna. El tubo puede ser de vidrio, cuarzo, "plástico" como lucita, celofán, material simi-

lar o metal. La Cromatografía (8,9) de adsorción en columna ofrece una selección más amplia de fases estacionarias o adsorbentes y se puede trabajar con grandes cantidades de adsorbtivos.

La Cromatografía no requiere necesariamente de un tubo el adsorbente puede ser extendido sobre una superficie inclinada en la forma de una placa plana y éste es el método de Cromatografía en placa fina. Este método es útil para detectar trazas de sustancias y para seleccionar el método aprovechable para la separación de una mezcla dada.

El único método que compite (3) con la Cromatografía es el de Destilación, a pesar de que la Cromatografía requiere aparatos más simples que la destilación. Este último proceso tiene una gran ventaja sobre la Cromatografía, y es, la de los datos físicos sobre los que pueden ser designados, se pueden encontrar en la literatura, son fácilmente accesibles en manuales y pueden hacerse predicciones intuitivas. La Cromatografía es aplicable a sustancias que no pueden ser destiladas debido a su inestabilidad hacia aumentos de temperatura o porque no tienen un punto de ebullición dentro de un rango de temperatura que haga factible su separación. La temperatura baja a la cuál la Cromatografía opera, efectivamente es uno de los más grandes aciertos de el método, y es el caso que se presenta en éste trabajo: no se puede realizar la separación por destilación, ya que los esteroides se quemarían debido al punto de ebullición tan alto del Benzoato de Bencilo (323-324°).

Es difícil comparar los dos métodos con respecto al tiempo requerido para dar las separaciones puesto que esto varía con las sustancias que van a ser separadas.

Los Esteroides (10) son sustancias que contienen el núcleo ciclopentano perhidrofenantreno.

Los Esteroides (11) de gran importancia biológica son la vitamina D, las Sales Biliares, el Colesterol, las hormonas de la corteza suprarrenal y las hormonas sexuales masculinas

y femeninas.

Las hormonas esteroides (12) son fundamentales para la regulación de ciertos aspectos del metabolismo.

Los esteroides que contiene el inyectable que se trató en éste trabajo contiene hormonas sexuales femeninas.

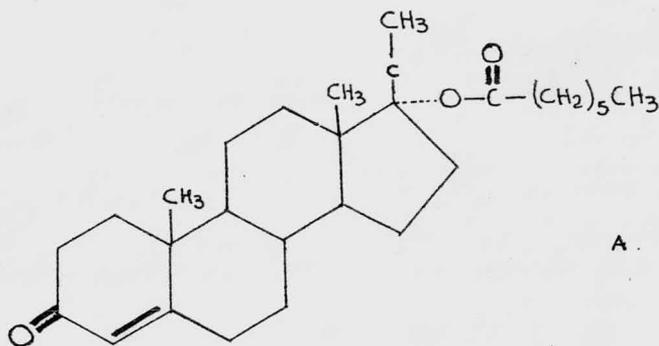
El Estradiol que es responsable del desarrollo y mantenimiento de los órganos sexuales femeninos y caracteres sexuales secundarios y del comienzo del ciclo menstrual y la Progesterona es necesaria para la terminación de cada ciclo menstrual debido a que completa las alteraciones iniciadas en la mucosa del útero por el Estradiol , y tiene una relación directa con la preparación y mantenimiento del embarazo.

La determinación de los compuestos separados de la mezcla se realizaron por comparación de sus espectros de Infrarojo (IR), Ultravioleta (UV) y rotación, así como por puntos de fusión y otras propiedades físicas y químicas específicas de cada sustancia.

Se utilizaron diferentes mezclas de disolventes, así como adsorbentes para Cromatografía hidrofílicos y homogéneos que son los más apropiados para esteroides, tales como Alúmina, gel de Sílice, etc. asimismo para la identificación rápida en la mesa de laboratorio, se emplearon placas analíticas de Sílice de 10 x 5 cm y reveladores de I₂ o lámpara de UV de onda corta. Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin -Elmer 267. Los espectros en UV se determinaron en un espectrofotómetro UV-Visible Perkin Elmer 402. Puntos de fusión se determinaron en el aparato Thomas Hoover.

METODO

Se preparan muestras puras de Enantato de 17 α -hidroxi progesterona (A), Progesterona (B) y Benzoato de Estradiol (C) para utilizarlas como referencias.



SISTEMA	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A-Rf	.22	.18	0	.59	.64	.72	.97	.73	.17
B-Rf	.20	.16	0	.52	.59	.66	.88	.63	.15
C-Rf	.17	.18	0	.48	.55	.61	.81	.49	.14

donde A = Enantato de 17α - hidroxiprogesterona

B = Progesterona

C = Benzoato de Estradiol.

Como se observa, las tres primeras mezclas son poco polares; las siguientes tres mezclas son muy polares y con Cloruro de metileno no hay separación. Así que es de recomendarse el sistema Benceno:éter 70:30.

El problema a su vez se corre junto a las muestras patrón observando un comportamiento diferente.

Se modifica a Benceno:éter 80:20

A	P	B	P	C	P
	○		○		○
○	⊗	○	⊗	○	⊗

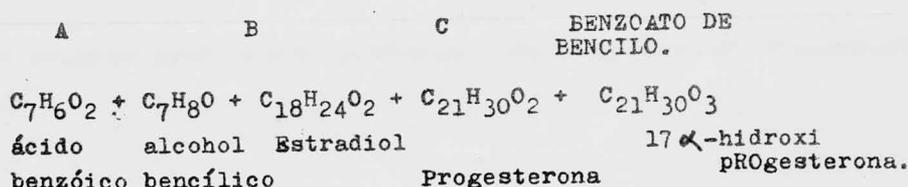
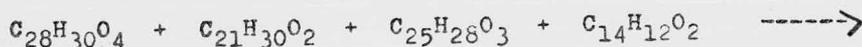
P = Mezcla Problema

El Rf de los esteroides es muy semejante, pero se observa cierta separación, así como una polaridad intermedia.

Se procedió a realizar una Cromatografía en columna, empleando 150 g de Alúmina, sin ningún resultado positivo. La mezcla no se separó obteniéndose tal cuál de la columna al ser eluída con B_{100} .

Utilizando una columna de gel de sílice (30-70 mallas) 150 g de adsorbente y 5g de problema; se tiene un resultado parcial, obteniéndose en las fracciones eluídas con Hexano-AcOEt 95:5 Benzoato de Bencilo y al cambiar la polaridad a 83.5-17.5 se obtiene la sustancia A en las fracciones 1-9, posteriormente una mezcla en las fracciones 10-12 y de la 13^a a la 26 se obtiene la sustancia C; como se puede observar el resultado es parcial por lo que se considera conveniente -

hidrolizar la mezcla con hidróxido de sodio utilizando Metanol/agua como solvente.



HIDROLISIS DE A, B Y C. A 50 g de la mezcla, disueltos en 100 ml de metanol se le añaden 25 g de hidróxido de sodio disueltos en 100 ml de H₂O ; la solución se refluja por 1 hora los productos de hidrólisis se separan extrayendo con cloruro de metileno los esteroides, éstos se cromatografiaron en 150 g de sílice , obteniéndose 19 g de alcohol bencílico, 2.9 g de alcohol bencílico-Progesterona al eluir con H: AcOEt 95:5 y 1.1 g de Progesterona eluída con la misma mezcla anterior, y 0.9 g de Enantato de 17 α - hidroxiprogesterona cuando se eluye con H:AcOEt 85:15.

De la solución acuosa alcalina al acidularse con HCl, se obtienen cristales de ácido Benzoico 23.4 g (88%) y además Estradiol 260 mg (90%) .

Cada producto de la hidrólisis fue identificado plenamente al comparar sus constantes físicas, químicas y espectroscópicas con muestras puras.

SISTEMA CROMATOGRÁFICO A. 500 ml del inyectable se cromatografiaron en 1200 g de SiO₂ de 30-70 mallas al eluir con H:CHCl₃ 95:5 se separa Benzoato de Bencilo, 400 g. Con H:CHCl₃ 1:1 se eluye la mezcla de esteroides, 35 g, sin lograrse separación.

SISTEMA CROMATOGRÁFICO B. En una columna empacada con 1500 g

de SiO_2 de 30-70 mallas, se cromatografiaron 1000 ml del inyectable, al eluir con H:AcOEt 90:10, se obtiene Benzoato de Bencilo, se obtiene enantato de 17α -hidroxiprogesterona y mezcla de 17α -hidroxiprogesterona y Progesterona con H:AcOEt 80:20.

SISTEMA C. En un matraz de 5 lt se colocó un lt de inyectable se adicionaron 200 g de Alúmina y la suspensión se agitó por 3 h, posteriormente se filtró sobre celita y la Alúmina se lavó con Hexano, con el fin de quitar Benzoato de Bencilo. Para conocer la cantidad de esteroides que se pudiera recuperar, antes de extraerlos de la Alúmina, se cuantea su presencia en el filtrado, obteniendo 103.6% de enantato de 17α -hidroxiprogesterona y 133% de Progesterona y Benzoato de Estradiol, es decir, se pasaron en su totalidad al filtrado, por lo que se realizan pruebas con otros adsorbentes y en otras cantidades, para lograr el objetivo.

SISTEMA D. Se repitió el método anterior utilizando como adsorbente Sílice, el resultado obtenido fue un 84% de esteroides presentes en Benzoato de Bencilo.

SISTEMA E. A un litro de inyectable se le añadieron 500 g de Alúmina y se agitaron 3h, la suspensión se filtró sobre celita, se lavó con Hexano y se obtuvo un 80% de esteroides mezclados con Benzoato de Bencilo.

SISTEMA F. A un litro de inyectable se le añadieron 150 g de carbón activado, la suspensión se agitó por 3h, se calentó en baño de vapor y se filtró sobre celita, se obtuvo como resultado un 86% de esteroides en la mezcla.

SISTEMA G. A 200 ml de inyectable se le añadieron 500 ml de Hexano, 500 g de Alúmina, la suspensión se agitó 2.5 h, se filtró sobre celita, lográndose una adsorción total de este--

roides en la alúmina, pasando en el filtrado el Benzoato de -
Bencilo.

SISTEMA H. A un litro de inyectable se le disuelve en 3 lt de Hexano, se añaden 1.5 Kg de Alúmina y la suspensión se agitó durante 3 h; se filtra sobre celita y se cuantea el filtrado espectrofotométricamente, observándose:

54.5% de Enantato de 17α -hidroxiprogesterona

37.5% de Benzoato de Estradiol

19.75% de Progesterona.

EXTRACCION DE ESTEROIDES DE LA ALUMINA. A la mezcla de Alúmina y celita se le agregan 3 lt de Cloroformo, se refluja 1 h, se filtra y se destila el solvente, dejando como residuo la mezcla de esteroides, 87 g.

La separación de esteroides se realiza en 2000 g de Alúmina lavada con Metanol, obteniéndose al eluir con H:AcOEt 90:10 Progesterona, 30 g: Benzoato de Estradiol 4.5 g con H:AcOEt 85:15. Con H:AcOEt 10:90 se obtuvo una sustancia que cristalizaba en cada fracción, pero cuando se juntaron varias de ellas no cristalizaron. El producto se lavó con Hexano y se guardó en el refrigerador, cristalizando muy poco, por lo que no se determinaron sus constantes físicas, únicamente se identificó por Cromatografía en placa fina, corriéndola con una muestra piloto de 17α -hidroxiprogesterona, concidiendo ambas sustancias.

Debemos hacer notar aquí , en primer lugar, la aplicación de la técnica científica a la resolución de un problema real que se presenta en muchas ocasiones en la Industria. Se realiza la separación de los componentes de un inyectable, - aplicando sistemáticamente la Cromatografía en sus diferentes formas de uso, la cristalización, y la espectroscopia como medio eficaz y rápido para la identificación de cada componente.

Si bien es cierto que la separación puede realizarse - combinando algunos de los sistemas explicados en la parte - experimental, no resulta económico realizar la separación de los componentes del inyectable en éste caso particular. Consideremos por ejemplo la utilización del método en el que a un lt de inyectable se le disuelve en 3 lt de Hexano, se añaden 1.5 Kg de Alúmina y la suspensión se agitó durante 3 h, se filtró sobre celita cuantando el filtrado espectrofotométricamente observándose 54.5% de enantato de 17 α -hidroxiprogesterona, 37.5 % de Benzoato de Estradiol y 19.75% de Progesterona que en gramos resulta 18, 3.37 y 12 g respectivamente, es decir, 33.37 g se pierde en el filtrado.

Un litro de muestra (1120 g) contiene 9 g de Benzoato de Estradiol; 58 g de Progesterona y 33 g de Enantato de 17 α -hidroxiprogesterona, es decir, 100 g de esteroides por litro de producto.

Entonces, se trabajó con 66.63 g de esteroides, obteniendo 34.5 g de ellos.

El costo de 100 g de esteroides es \$1278.01 y se recupera \$ 303.80 .

GASTO DE SEPARACIÓN. Hexano \$52.⁰⁰ por 13 lt; AcOEt \$162.⁵⁰ por 10 lt;\$122.⁵⁰ por 3.5 Kg de Alúmina.

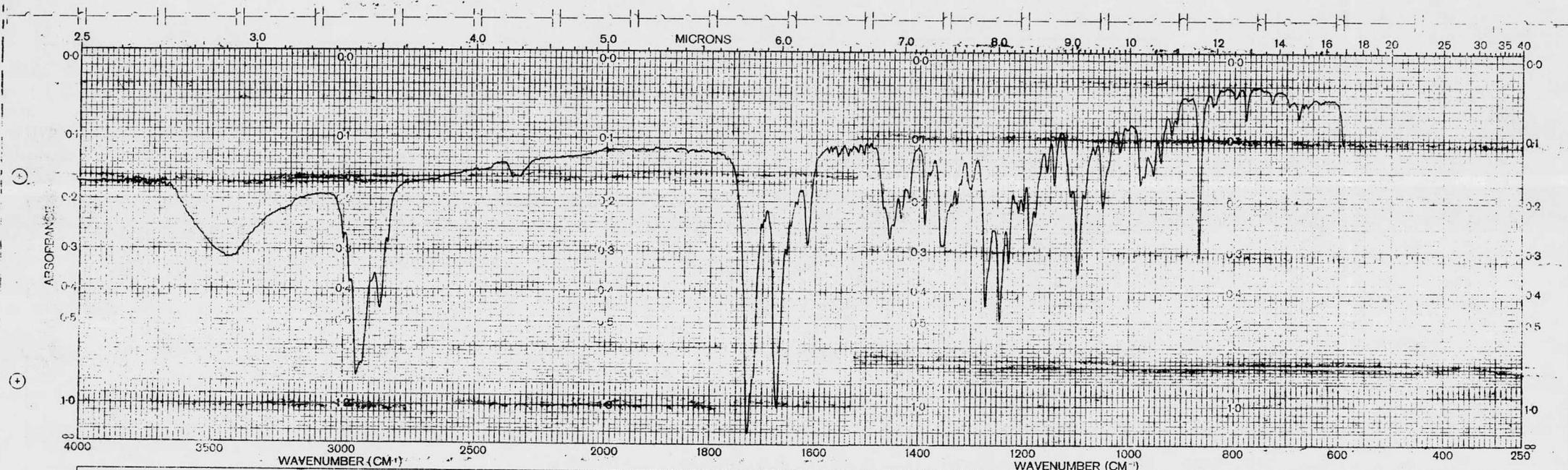
La persona que realizara la separación , también tendría que hacer la recuperación de disolventes y Alúmina. La falta de columnas de vidrio, implicaría utilizar las que se tienen y consecuentemente se tomaría más tiempo. Trabajando con 1 lt se utilizó un mes y medio, si lo hiciera un tesista se le pa-

garía \$3750.⁰⁰, entonces: pagar \$ 3750.⁰⁰ como mínimo para recuperar \$303.⁸⁰, definitivamente no invalida el procedimiento a seguir para resolver éstos problemas.

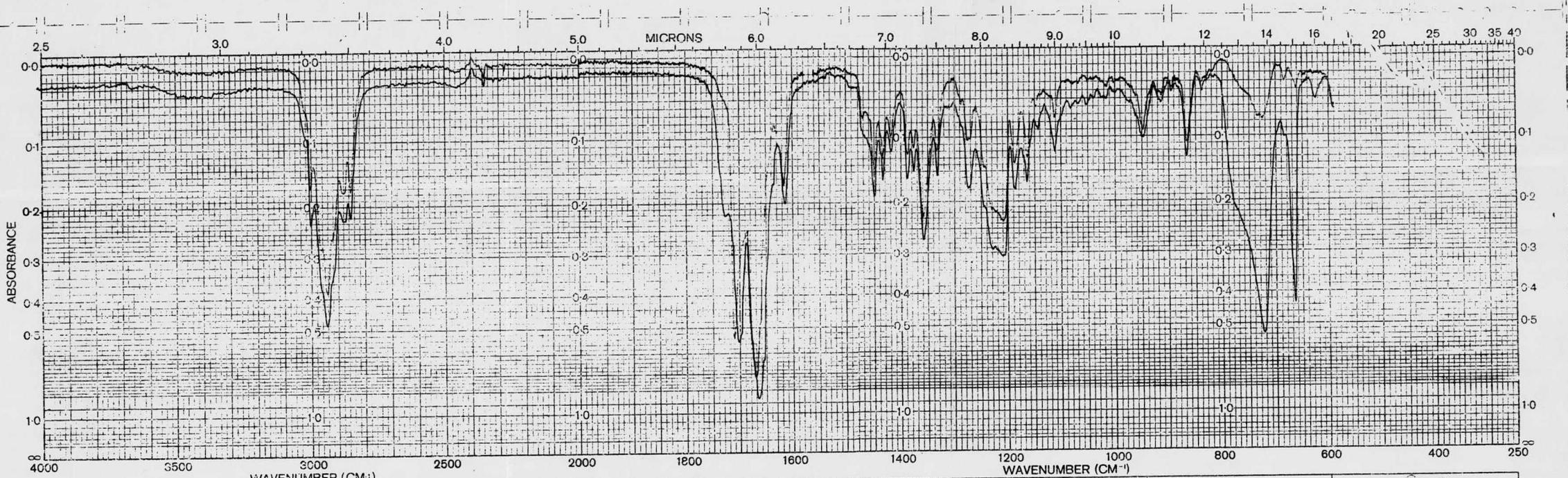
V. CONSTANTES FISICAS.

14

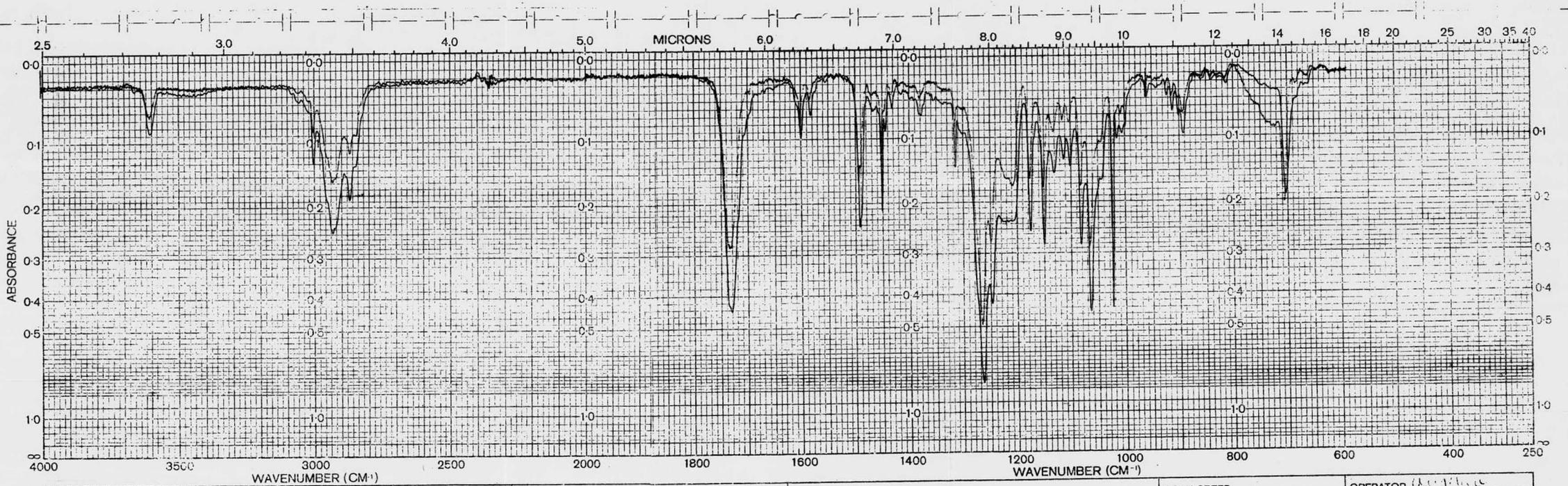
	(13)	(14)	(15)
	PROGESTERONA	BENZOATO DE ESTRADIOL	ENANTATO DE 17α -HIDROXIPROGES TERONA.
PUNTO DE FUSION.	128- 131 ^o	191 - 196 ^o	113.5-115 ^o
ROTACION ESPECIFICA	+175 a +183 c=2, en dioxano	+58 a +63 c=2, en dioxano	+56 c=1, en CHCl ₃
SOLUBILIDAD	- en agua + en alcohol, acetona, dioxano	+ en alcohol acetona y poco en éter y aceites vegetales.	soluble en aceite de sésamo 10-15 mg/ml. éster butil del ác. levulínico 95-100 mg/ml.
ESPECTROS DE UV	λ_{\max}^{241}	λ_{\max}^{233}	λ_{\max}^{241}



SAMPLE <i>17α hidroxi progesterona</i> <i>maritato</i>	SOLVENT <i>KBr</i>	REMARKS	SCAN SPEED	OPERATOR <i>St. Eskin</i>
	CONCENTRATION <i>2 mg / 200 nig de KBr</i>		SLIT	DATE <i>22 Nov 78</i>
ORIGIN	CELL PATH		PERKIN-ELMER PART No. 457-5133	REF. No.
	REFERENCE			



SAMPLE <i>VERDE 1ª polaridad</i> ORIGIN <i>K. C. ...</i>	SOLVENT <i>CCl₄</i> CONCENTRATION <i>1 mg/ml</i> CELL PATH REFERENCE	REMARKS	SCAN SPEED SLIT PERKIN-ELMER PART No. 457-5133	OPERATOR <i>Ortiz</i> DATE <i>30 June 62</i> REF. No.
---	---	---------	--	---



SAMPLE <i>6.5.20 20 ml in 100 ml</i>	SOLVENT <i>CH₂Cl₂</i>	REMARKS	SCAN SPEED	OPERATOR <i>W. J. ...</i>
	CONCENTRATION <i>1.0 mg/ml</i>		SLIT	DATE <i>2-1-60</i>
ORIGIN <i>...</i>	CELL PATH		PERKIN-ELMER PART No. 457-5133	
REFERENCE				

1. Diccionario de especialidades farmacéuticas.
9ª edición. México (1962)
2. Depto. de Compras en Laboratorios Syntex, S.A.
3. Harold G. Cassidy
Technique of Organic Chemistry
Vol. V
Adsorption and Chromatography
N.Y. (1951)
4. Bush, I.E.
The Chromatography of Steroids
Pergamon Press. Oxford (1961)
5. Louis, F. Fieser
Experiments en Organic Chemistry
3ª Edición. N.Y. (1957)
6. Abbot, D.
Introducción a la Cromatografía.
3ª Edición. Alhambra, S.A.
México, (1973)
7. Neher, R.
Steroid Chromatography
2ª Edición. Elsevier
Amsterdam (1964)
8. Remington's pharmaceutical Sciences
14ª Edición . Mack Publishing
XL pag 670
9. Heftmann, E.
Chromatography
Reinhold . N.Y. (1964)
10. Klyne, W.
The Chemistry of Steroids
Methuen & Co. LTD.
London (1965)
11. Deulofev, U., Marenzi, A.D.
Curso de Química Biológica.
8ª Edición. El Ateneo.
Buenos Aires (1958)
pag 595-602

12. Louis F. Fieser y Mary Fieser.
Química Orgánica
2ª Edición en español. Grijalba, S.A.
México, (1960) pag 1170-9
13. THE MERCK INDEX
Seventh edition
pag. 856.
14. THE MERCK INDEX
Seventh edition
pag. 417
15. Patente para ésteres de 17 α -hidroxiprogesterona.
2,753,360 Schering
oficina de patentes de USA
Julio 3, 1956.
16. Creswell, J.C., Runquist, O., Cambell, M.M.
Spectral Analysis of Organic Compounds
2ª edition. Burgess Publishing Company.
Minneapolis, Minn. pag 320
17. Dyer, R.J.
Applications of Absorption Spectroscopy
of Organic Compounds.
capitulo 3 pag 22-32
Prentice-hall, Inc. London (1965)

TESIS



Tesis por computadora

Medicina 25 Local 2
Tel. 550-87-98

Frente a la Facultad de Medicina
Ciudad Universitaria