

139 29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ASPECTOS FARMACOLOGICOS Y METODOS DE OBTENCION  
DEL ACIDO (+)-6-METOXI-ALFA-METIL-2-NAFTALEN  
ACETICO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



ESTAMPADO OFICIAL  
FAC. DE QUIMICA

Trabajo Monográfico de Actualización

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MARIA ALEJANDRA SOLARES ESCANDON

México, D. F.

1990



## **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 está 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.

## INDICE

	Pag.
RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCION .....	2
2. GENERALIDADES	
2.1 Bosquejo histórico .....	3
2.2 Antecedentes .....	4
2.3 Propiedades físicas .....	6
2.4 Propiedades químicas .....	11
2.5 Usos y derivados .....	19
3. METODOS DE OBTENCION	
3.1 Reacciones de oxidación .....	22
3.2 Hidrogenólisis de haluros de arilo .....	23
3.3 Acilación de Friedel y Crafts .....	24
3.4 Alquilación .....	27
3.5 Reacciones de formilación .....	30
3.6 Reacciones de condensación .....	31
3.7 Vía cetalización y transposición .....	36
3.8 Acoplamiento directo con reactivo de Grignard ...	36
3.9 Reacción de Wittig .....	37
3.10 Purificación y resolución .....	38
3.11 Control de calidad .....	39

	Pag.
4. ASPECTOS FARMACOLOGICOS	
4.1 Relación estructura-actividad .....	47
4.2 Superficie receptora .....	49
4.3 Farmacocinética .....	49
4.4 Mecanismo de acción .....	58
4.5 Efectos farmacológicos .....	58
4.6 Reacciones adversas .....	65
4.7 Interacción medicamentosa .....	72
4.8 Contraindicaciones .....	74
4.9 Dosis y administración .....	76
5. DISCUSION .....	77
6. CONCLUSIONES .....	82
BIBLIOGRAFIA .....	84

## RESUMEN

En el trabajo presente se delimitan los objetivos y alcance del tema (Cap. 1), se resumen las propiedades, usos y derivados del ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético y un bosquejo cronológico del mismo, así como un estudio exhaustivo de sus métodos de obtención y la información básica para su control de calidad (Cap. 3).

En el capítulo 4 se presentan los aspectos farmacológicos más relevantes de este fármaco, mecanismos de acción, interacción medicamentosa, reacciones adversas y precauciones en su administración. Se incluye una discusión de la información presentada (Cap. 5) y los hechos considerados como concluyentes en su desarrollo (Cap. 6), así como la bibliografía consultada para la consecución del mismo.

## 1. INTRODUCCION

El ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético, un derivado del ácido fenil propiónico, tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Indicado para el tratamiento de enfermedades reumáticas, es eficaz para aliviar el dolor producido por las lesiones de tejidos blandos, el dolor postparto y en traumatología, entre otros.

Este fármaco tiene el mismo campo general de aplicabilidad que los otros analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos. Tiene significativas ventajas sobre la aspirina, la indometazina y los derivados de la pirazolona.

Presenta menor frecuencia de efectos adversos y su acción es más prolongada. Es por esto que tiene un amplio uso en las instituciones del Sector Salud.

Respecto a este tema es poca la información que se encuentra en los libros de consulta, principalmente en lo que se refiere a los aspectos farmacológicos y métodos de obtención del ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético, mismos que constituyen los objetivos primarios a desarrollar en el presente estudio monográfico, bajo el plan de trabajo que se indica en el contexto.

Como objetivos secundarios se trazaron: visualizar el perfil bibliográfico y las propiedades generales de este fármaco, así como su control de calidad y reacciones adversas en su administración.

## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Bosquejo histórico.

La corteza del quino, que contiene la quinina y la quinidina, son los medicamentos más antiguos conocidos para abatir la temperatura corporal elevada y mitigar el dolor ligero. El efecto medicinal de la corteza del sauce y otras plantas se conoce hace siglos en varias culturas. En Inglaterra a mediados del siglo XVIII Edmund Stone describió un caso exitoso de la corteza de sauce en la curación de las fiebres. Accidentalmente conoció el sabor de la corteza del tronco de sauce blanco y le trajo recuerdos de la corteza del quino.

El ingrediente activo de la corteza del sauce es un glucósido amargo llamado salicina, aislado por primera vez en forma pura por Leroux en 1829. La manufactura sintética del ácido salicílico con fenol se logró en 1860 (Kolbe y Leutemann).

El ácido acetyl salicílico fue sintetizado por Hoffman basado en un trabajo previo aunque olvidado de Gerhardt en 1853, pero el medicamento no se utilizó hasta 1899 cuando se descubrió que era eficaz para la artritis con buena tolerancia.

Hacia fines del siglo XIX se descubrieron otros fármacos que compartían algunas o todas estas acciones; entre éstos sólo los derivados del para-aminofenol fueron relevantes (1).

Recientemente se han encontrado una serie de ácidos 2-naftalen acéticos que poseen actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, entre éstos se encuentra el naproxen.

El naproxen salió al mercado en México con el nombre de Maxen

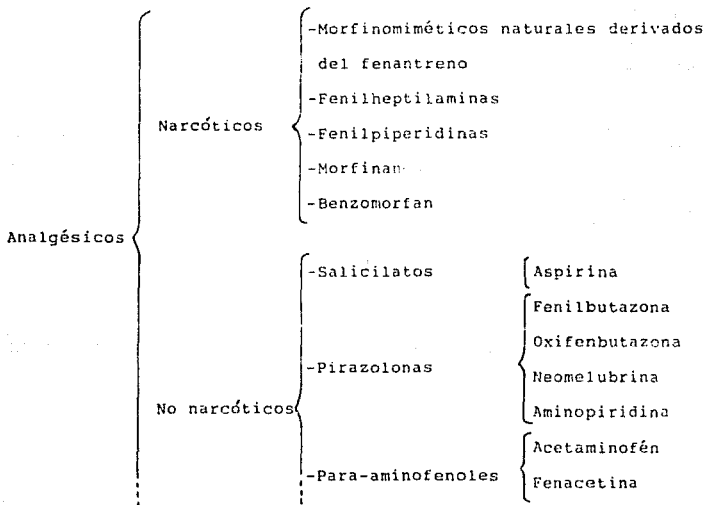
a partir de septiembre de 1972 y se lanzó en Inglaterra en 1973 como Naprosyn (2).

## 2.2 Antecedentes.

Todos los fármacos tipo aspirina son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios.

Los analgésicos son sustancias que mitigan el dolor sin disminución en la sensibilidad y sin la pérdida de la conciencia (3). Cuando se emplean como analgésicos, estas sustancias sólo son efectivas contra el dolor de intensidad baja o moderada, particularmente el asociado con la inflamación. Tienen efectos máximos mucho menores que los opiáceos, pero no provocan adicción y están casi libres de los efectos indeseables de los opiáceos sobre el Sistema Nervioso Central (4).

### Clasificación.





-Indoles e Indazoles

-Derivados del  
ácido propiónico

{  
Ibuprofen  
Naproxen  
Fenoprofeno

Como antipiréticos, los compuestos tipo aspirina reducen la temperatura corporal en los estados febriles.

La fiebre constituye un proceso defensivo y protector, pues la temperatura elevada es deletérea para gérmenes termolábiles como el neumococo y gonococo, además estimula la formación de anticuerpos y la fagocitosis; cuando la fiebre llega a ser peligrosa (delirio-convulsiones) o bien en las afecciones leves para el alivio del paciente, se utilizan los antipiréticos, que actúan sobre el centro termorregulador provocando descenso de la temperatura en la fiebre y tienen su principal aplicación clínica como agentes antiinflamatorios (5).

La inflamación es una reacción local, especialmente del tejido conectivo y vascular, producida por microorganismos y sustancias irritantes. Es un mecanismo de defensa inespecífico, esencialmente protector y normal ante cualquier estímulo nocivo que amenace la salud del huésped. Se caracteriza por diversos síntomas: rubor, calor, tumor y dolor, según la antigua fórmula de Celso aún vigente. La inflamación constituye uno de los procesos más comunes de la enfermedad, es una reacción elemental frente a una agresión al organismo y es necesaria para la supervivencia; pero muchas veces dicha reacción puede ser excesiva y es capaz entonces de producir daño, por lo que es necesario en este caso frenar

el proceso inflamatorio lo que puede lograrse mediante las sustancias antiinflamatorias (6,7).

Clasificación:

Corticosteroides	-Parametazona
	-Dexametazona
Antiinflamatorios  No esteroides	-Betametazona
	-Difluoro-1,6-metil-prednisolona
	-Salicilatos
	-Derivados del ácido propiónico
No esteroides	-Derivados Indolacéticos
	-Derivados del ác. antranílico
	- Derivados pirazolónicos

### 2.3 Propiedades físicas (8,9,10).

Nombres químicos:

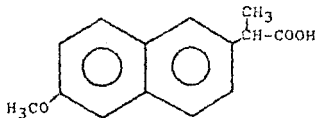
Acido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético

Acido d-2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico

Sinonimia:

Equiproxen; Floginax; Naixan; Naprosine; Naprosyn; Naxen; Proxen; MNPA; RS-3540.

Formua desarrollada.



Formula condensada:  $C_{14}H_{14}O_3$

Análisis elemental: C 73.03%, H 6.13%, O 20.84%.

Peso molecular: 230.25 g/gmol

Descripción:

Polvo cristalino blanco o casi blanco, sabor amargo y picante, higroscópico, sin olor o casi inodoro.

Temperatura de fusión: 155-156°C.

Constante de disociación:  $7.08 \times 10^{-5}$

pKa: 4.15

Solubilidad (11).

<u>Disolvente</u>		<u>mg/ml</u>
Cloroformo	Soluble	0.06
Alcohol	Soluble	0.04
Metanol	Soluble	0.05
Eter	Poco soluble	0.025
Agua	Casi insoluble	-

Rotación específica:

$$[\alpha]_D^{25} = +65.5 \text{ (c=1 en una solución al 1\% en cloroformo)}$$

Identidad (8,12):

El espectro de absorción en la región ultravioleta de una capa de 2cm. de espesor de una solución al 0.002% (m/v) de la muestra en metanol exhibe cuatro máximos a: 262 nm-0.91; 271 nm-0.92; 316 nm-0.26 y a 331 nm-0.30, fig. 2.1.

El espectro de absorción en la región infrarroja de una dispersión de naproxen en bromuro de potasio se indica en la figura 2.2, apreciándose cuatro bandas características a 1731, 1392, 1026 y 822  $\text{cm}^{-1}$  para el alargamiento C=O, flexión -OH, alargamiento C-O-Ar y deformación (fuera del plano) Ar-H, respectivamente.

Espectro de resonancia magnética nuclear, fig. 2.3:

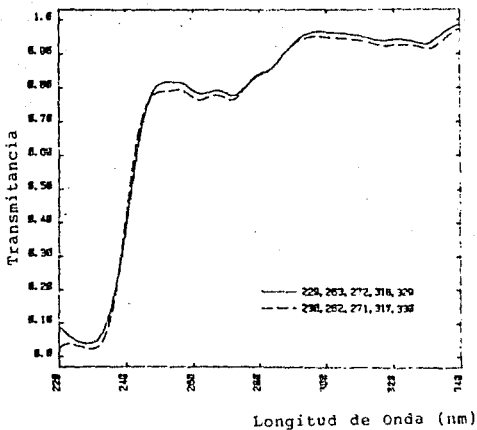


Figura 2.1 Espectro ultravioleta del Naproxen en metanol al 0.002% (m/v).

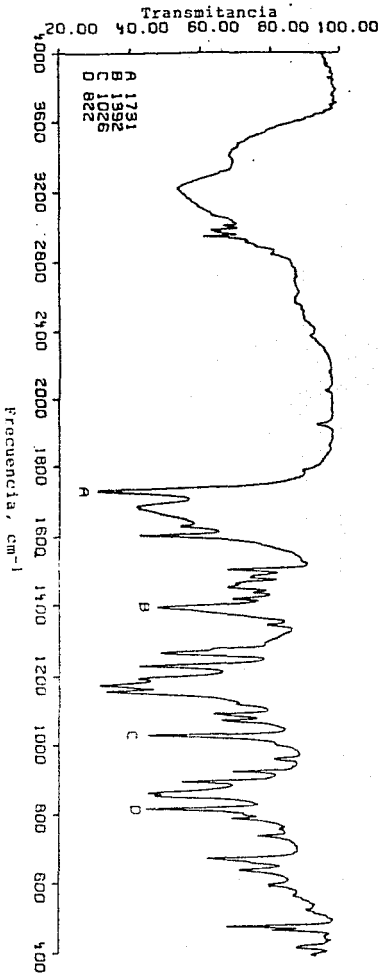


Fig. 2.2 Espectro Infrarrojo de naproxen, dispersión en KBr.

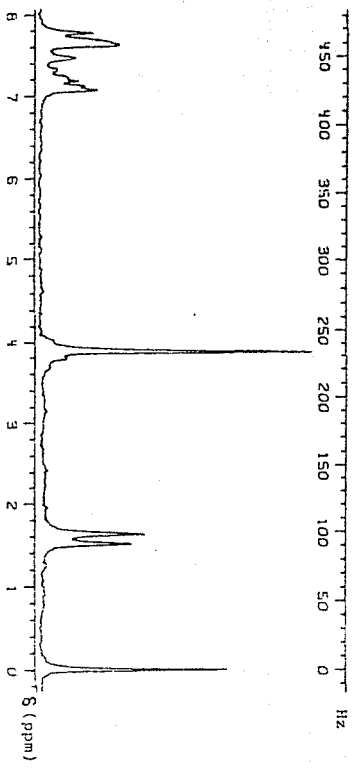


Fig. 2.3 Espectro de rnm de naproxen en  $CDCl_3$ , intercambio con  $D_2O$ .

Asignación	Desplazamiento ( $\delta$ ) ppm.
-CH-CH <sub>3</sub> (doblete)	1.5
-O-CH <sub>3</sub> (singlete)	3.82
-CH-COO (cuarteto)	3.66
Ar-H (multiplete)	7.5
-COOH (singlete)	11.2 (i D <sub>2</sub> O)

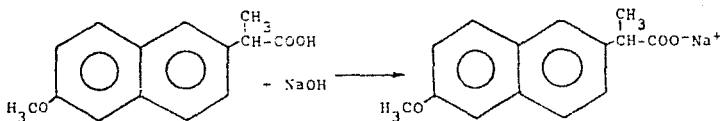
#### 2.4 Propiedades químicas (13).

El comportamiento del ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético queda determinado por su grupo funcional, el carboxilo -COOH. Esta función consta de un grupo carbonilo (C=O) y de un grupo hidroxilo (OH).

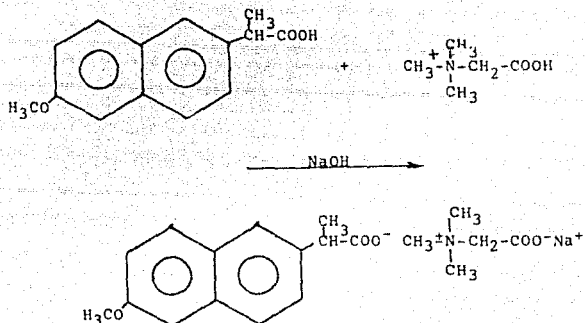
Reacciones:

##### 2.4.1 Acidez.

Formación de sales:



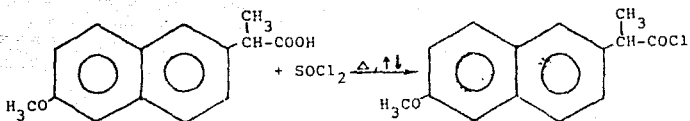
Al tratar 5g de naproxen en 15 ml de acetona con 2.9g del hidróxido de 1-carboximetil-N,N',N''-trimetilamonio y 0.87g de sosa en cuatro litros de agua, la sal mixta (I) se forma con un rendimiento de 93.6%. Esta posee actividad analgésica y antipirética, con menor actividad ulcerogénica (14).



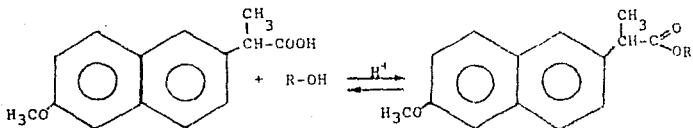
(I)

#### 2.4.2 Conversión a derivados funcionales.

a) Cloruros de ácido:

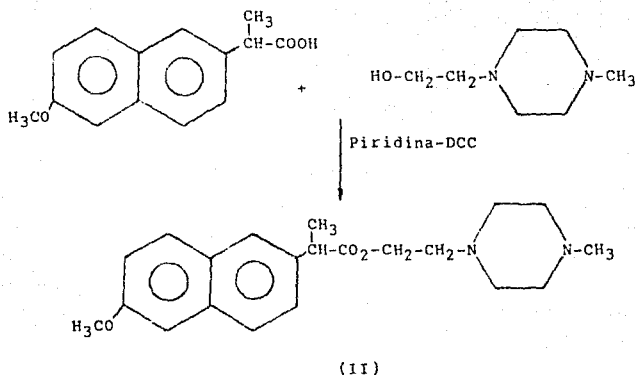


b) Reacciones de esterificación:

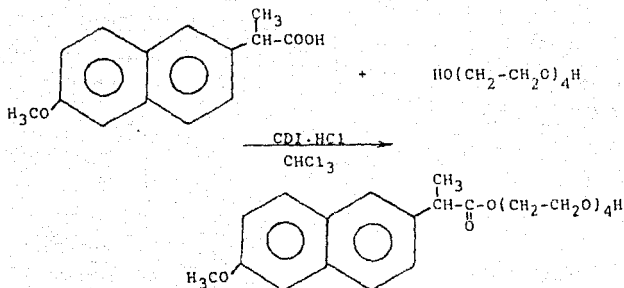




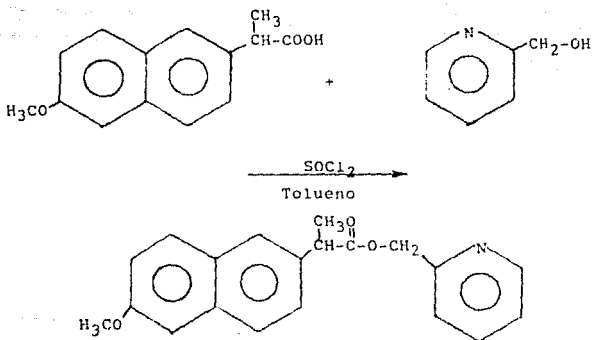
El naproxen es esterificado por el 1-(2-hidroxietil)-4-metil piperazina en una mezcla de piridina-diciclohexilcarbodiimida para obtener el producto (II), el cual posee actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (15).



El naproxen reacciona con tetraetilenglicol en cloroformo en presencia del clorhidrato de N,N'-carbonildiimidazol (CDI·HCl) para producir el monoéster correspondiente. El producto obtenido posee actividad antiinflamatoria, analgésica en ratas y es menos tóxico que el naproxen (16).

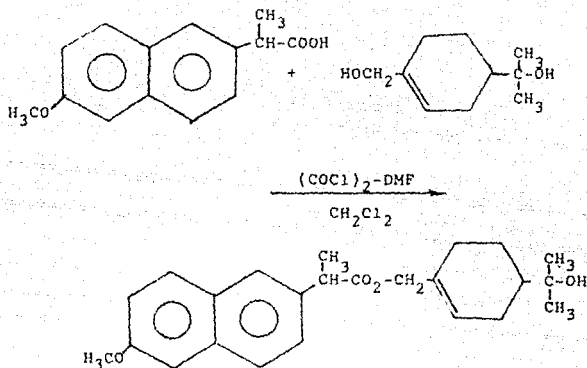


El naproxen calentado con  $\text{SOCl}_2$  y 2-piridinmetanol en tolueno dá el éster 2-piridilmetanol que posee actividad antiinflamatoria (17).

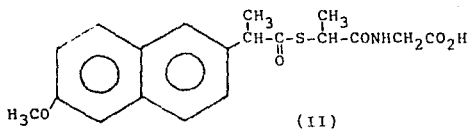
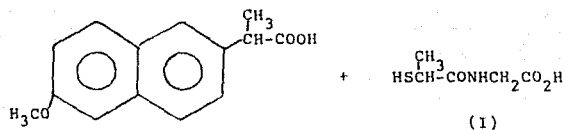


El naproxen tratado con cloruro de oxalilo-dimetil formamida  $(\text{COCl})_2$ -DMF en diclorometano, forma el cloruro de ácido el cual reacciona con el (-)- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1-ciclohexeno-1,4-dimetanol, con un rendimiento del éster correspondiente de 85%. El nuevo producto

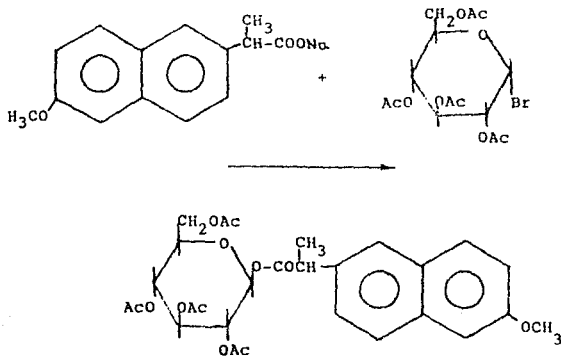
comparado con el naproxen es 4 veces más activo como analgésico, la actividad antipirética es menor así como su toxicidad, pero mucho mejor tolerado, además posee actividad mucosecretolítica, la cual no posee el naproxen (18).



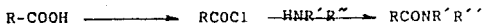
La esterificación del naproxen con tioles del tipo (I) produce tioésteres (II) que se combinan con eritromicina para dar las sales de propionil-eritromicina cuya actividad es de tipo antiinflamatorio, analgésico, antipirético y mucosecretolítica (19).



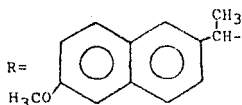
El  $\beta$ -glicosido de d-naproxen se obtiene a partir de naproxen sódico con acetobromoglucosa utilizando transferencia de fase a temperatura ambiente. El producto formado posee una actividad antiinflamatoria mayor que el precursor (20).



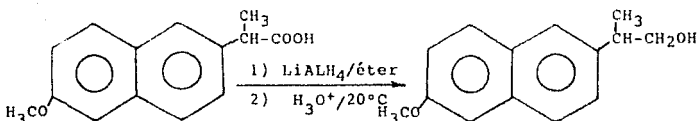
c) Conversión a amidas.



donde: R' = R'' = H, alquil,

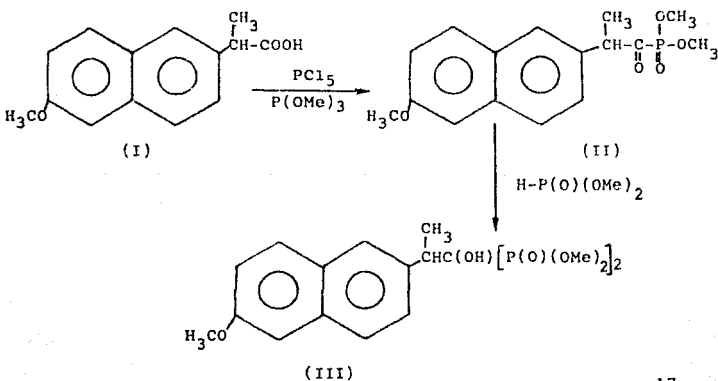


2.4.3 Reducción.



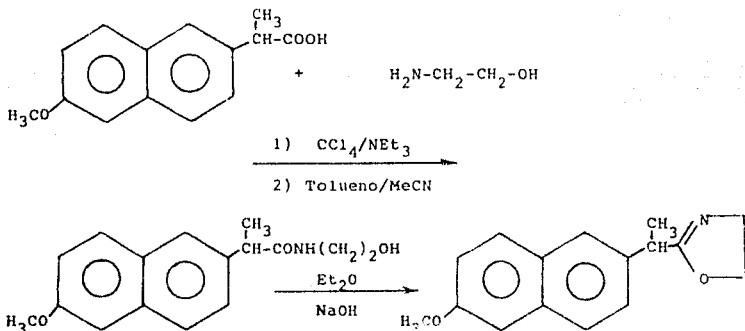
2.4.4 Reacciones de fosfonilación.

El naproxen (I), reacciona con el pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), formándose el cloruro de ácido, el cual es fosfonilado con  $\text{P}(\text{OMe})_3$  al compuesto (II) el cual es nuevamente fosfonilado con  $\text{HP}(\text{O})(\text{OMe})_2$  formando (III) que posee actividad antiinflamatoria (21).

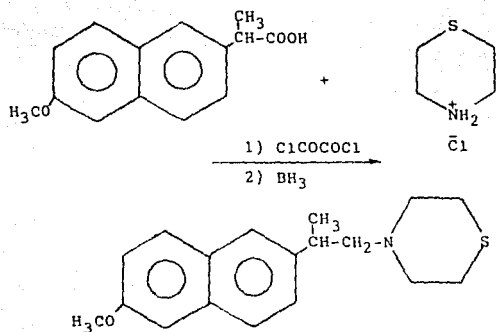


### 2.4.5 Reacciones de condensación.

El naproxen es condensado con etanolamina ( $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) en tetracloruro de carbono conteniendo trietilamina, a una temperatura de 22-26°C, adicionando gota a gota una solución de tolueno-acetonitrilo. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, el producto formado se cicliza en éter etílico con sosa 2N durante 30 minutos formándose la 2-oxazolina cuya actividad es de tipo antiinflamatorio sin actividad ulcerogénica (22).



El naproxen reacciona con clorhidrato de tiamorfolina, cloruro de oxalilo y la amida producida es reducida por  $\text{BH}_3$  para producir el derivado 2-(2-aminoetil)naftílico correspondiente que es un agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio (23).



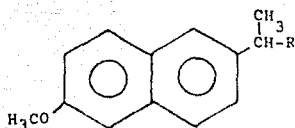
## 2.5 Usos y derivados (1,10,24).

El naproxen es un compuesto de tipo no esteroideal, derivado del ácido naftil propiónico que posee actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

Por su acción antiinflamatoria está indicado como paliativo en los síntomas de la artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis degenerativa, espondilitis anquilosante, dismenorrea y gota.

Es eficaz para aliviar el dolor producido por las lesiones de tejidos blandos, para analgesia en bursitis, tendinitis, sinovitis, tenosinovitis y lumbago, para el dolor postparto, después de una extracción dental, utilizado después de distensiones en esguinces y manipulaciones ortopédicas.

Derivados del ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (25):



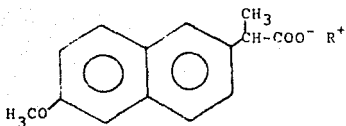
R	P.F. °C	$[\alpha]_D^{20}$
COOH	152 - 154	+66 (CHCl <sub>3</sub> )
COONa	244 - 246	-11 (CH <sub>2</sub> OH)
COOCa1/2	255 - 265	-37 (DMSO)
CH <sub>2</sub> OH	88 - 89	-18 (CHCl <sub>3</sub> )
CHO	-	(DL)
COOCH <sub>3</sub>	88	+77 (CHCl <sub>3</sub> )

Las sales cuaternarias de amonio de naproxen se obtienen a partir por ejemplo de 11.25g de naproxen potásico disuelto en 60ml de etanol absoluto, a esta solución se agregan 14.5g de bromuro de cetiltrimetilamonio en solución de etanol; el bromuro de potasio formado precipita inmediatamente y es eliminado por filtración; finalmente el disolvente se elimina bajo presión reducida, dando como producto la sal de cetiltrimetilamonio de naproxen.

Estos derivados son antisepticos, especialmente utilizados en ginecología y como desinfectantes bucales. Estas sales son solubles en agua a pH fisiológico. El procedimiento descrito es representativo del resto de derivados, tabla 2.1.



TABLA 2.1 SALES CUATERNARIAS DE AMONIO DE NAPROXEN.

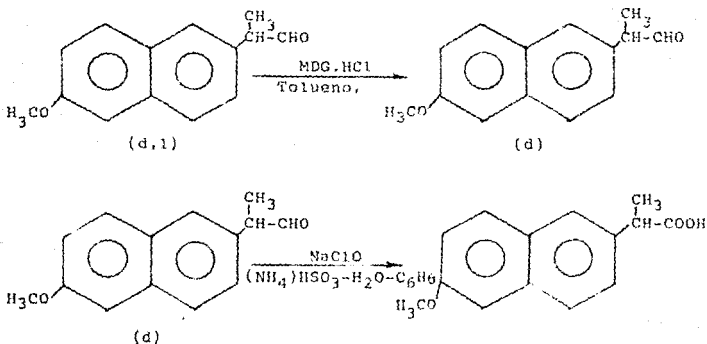


NOMBRE	R <sup>+</sup>
Cetiltrimetilamonio	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{15}\text{NMe}_3^+$
Benzalconio	$\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}^a \quad \text{C}_{18}\text{H}_{37}$
Benzetonio	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}(\text{CH}_2)_2$ $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{(\text{CH}_3)_2}{\text{N}}}(\text{CH}_2)_2$
Cetilpiridina	
Domifen	

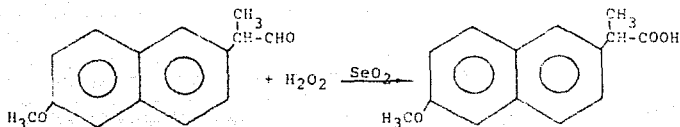
En este capítulo se exponen los métodos de obtención, clasificados por tipo de ruta química, haciendo resaltar las materias primas de partida, así como las características y parámetros distintivos de cada método.

### 3.1 Reacciones de oxidación.

La mezcla racémica de 2-(6-metoxi-2-naftil)-propanal se resuelve con D-glucamina o sus derivados N-alquil ó N-cicloalquilicos (p. ej: N-metil-D-glucamina: MDC), dando el isómero (D) el cual es oxidado para dar como producto el ácido (S)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético. Por ejemplo 4.3g de naftilpropanal (d, l) se calientan con 4.62g de N-metil-D-glucamina.HCl en tolueno, la solución se enfría obteniendose 2.15g del isómero (d). Del cual se oxida 1g con hipoclorito de sodio en bisulfito de amonio-agua-benceno, para dar 0.75g de naproxen (27).

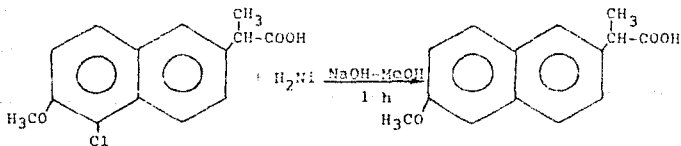


En una variante del método la materia prima es la misma, pero el oxidante es el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y se utiliza dióxido de selenio como catalizador, así el (-)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanal es oxidado con peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ) en presencia de dióxido de selenio, obteniendo como producto el (+)-6-metoxi-alfa-metil-naftalen acético, el rendimiento obtenido es de 73.13% (28).



### 3.2 Hidrogenólisis de haluros de arilo.

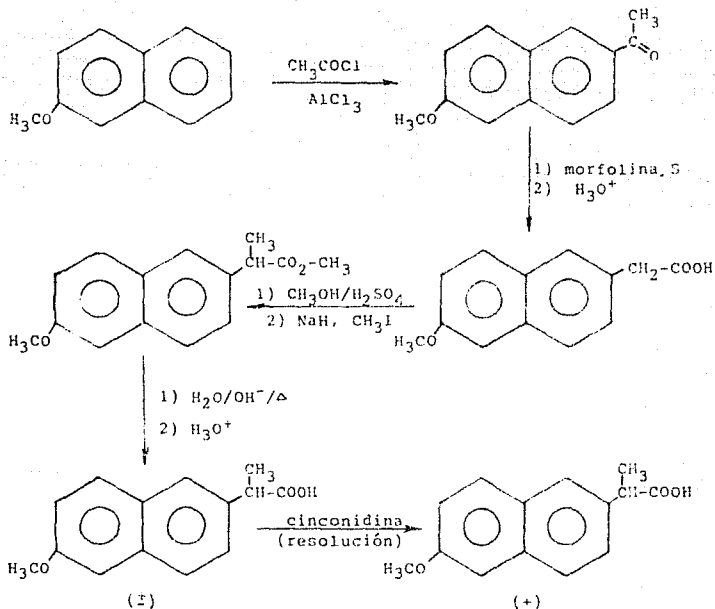
Una mezcla de 1.28g del ácido 5-cloro-6-metoxi-alfa-metil-naftalen acético y Ni-Raney se agita durante una hora en sosa metanólica, obteniendose 1g de naproxen (29).



### 3.3 Acilación de Friedel y Crafts.

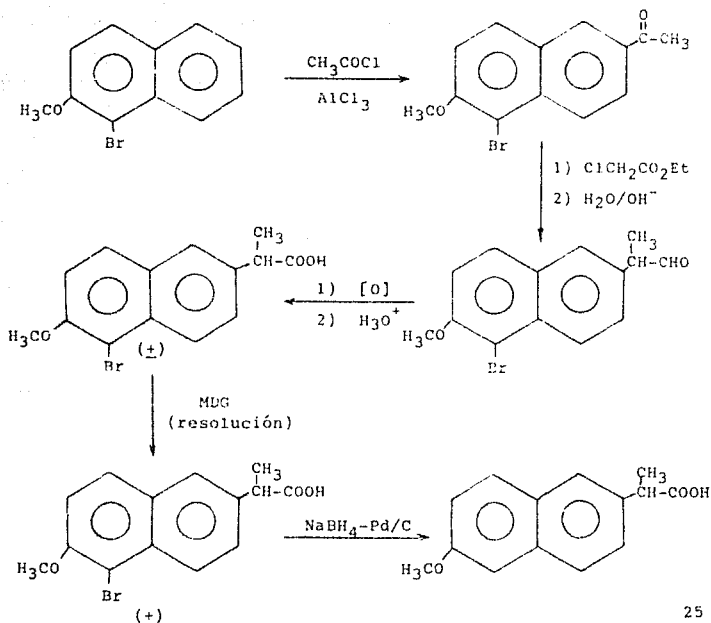
El 6-metoxinaftaleno se acetila con cloruro de acetilo en la posición 2 formando el 2-acetil-6-metoxinaftaleno, seguido por una reacción de Willgerodt-Kindler, esterificación, alquilación e hidrólisis, para obtener d,l-naproxen.

la resolución del racemato puede realizarse precipitando el enantiómero d, como sal de cinconidina (25).

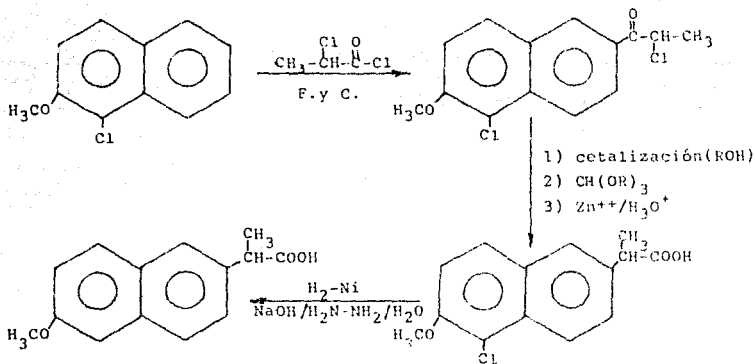


Acilación seguida de hidrólisis.

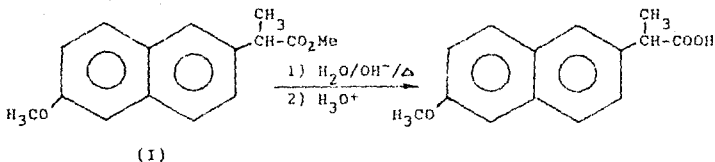
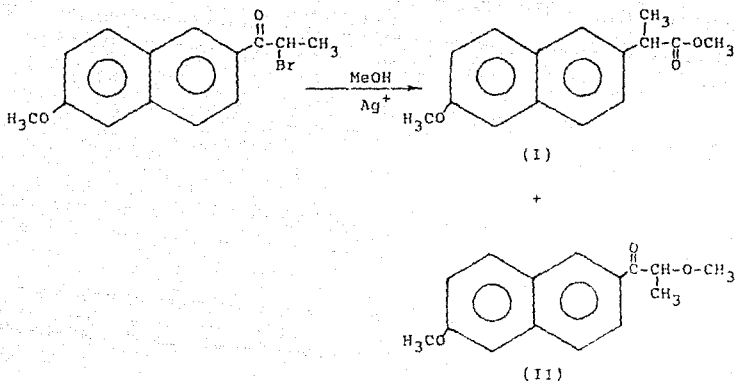
El 1-bromo-2-metoxinaftaleno se acetila con  $\text{CH}_3\text{COCl}$  en presencia de  $\text{AlCl}_3$ , el 1-bromo-2-metoxi-acetonaftaleno producido a través de una reacción de Darzens, se trata con cloro-acetato de etilo, en presencia de base seguido de una hidrólisis se obtiene 5-bromo-6-metoxi-2-naftilpropanal, la oxidación de este producto e hidrólisis da el ácido ( $\pm$ )-5-bromo-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalenacético, la resolución de ésta mezcla racémica se realiza con N-metil-D-glucamina para obtener el isómero D, este último producto se trata con  $\text{NaBH}_4$ -Pd/C y finalmente se obtiene el naproxen (30).



El naproxen también se obtiene por acilación de Friedel-Crafts de 1-cloro-2-metoxinaftaleno con cloruro de (S)- $\alpha$ -cloro-propionilo para dar 60% de 2-( $\alpha$ -cloro-propionil)-5-cloro-6-metoxinaftaleno; previa cetalización (ROH de bajo P.M.), la transposición del cetal se realiza en presencia del ortoformiato correspondiente, sales inorgánicas de zinc, seguido de una hidrólisis con HCl en acetona e hidrogenólisis con solución de sosa/hidrato de hidrazina/Ni-Raney (31).



Otro método consiste en tratar directamente la metoxinaftil-bromoetil-cetona con iones  $\text{Ag}^+$  generados a partir de carbonato de plata y trifluoro de boro en metanol a  $15^\circ\text{C}$ , se obtiene la mezcla de compuestos I y II con una relación 15:1 respectivamente. La hidrólisis del producto mayoritario: 6-metoxi-2-naftil propionato de metilo produce el ácido 6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalen acético (32).

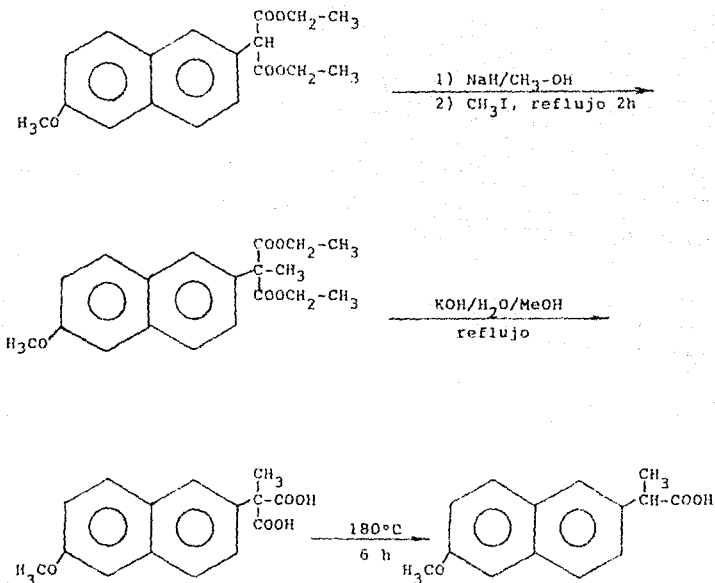


Una variante del método anterior es el uso de bromuro de zinc como catalizador como única diferencia, por este método se obtiene un rendimiento de aproximadamente de 48 a 86% (33).

#### 3.4 Alquilación.

Una mezcla de 6-metoxi-2-naftilmalonato de dietilo, hidruro de sodio y metanol se agita durante 1h. Después se añade yoduro metílico y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h, se enfría y se neutraliza con solución de ácido oxálico. El producto resultante: 6-metoxi-2-naftil-alfa-metil-malonato de dietilo se extrae con

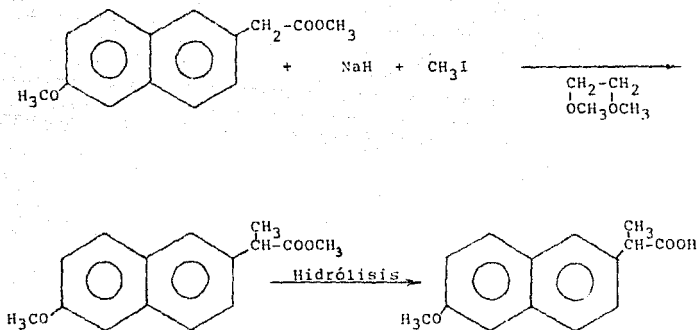
cloruro de metileno, se hidroliza con hidróxido de potasio y agua calentando a reflujo en metanol y se acidifica en frío con ácido oxálico obteniéndose el ácido 6-metoxi-2-naftil-alfa-metil malónico el cual es descarboxilado por calentamiento a 180°C durante 6 h y se obtiene el ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (34).



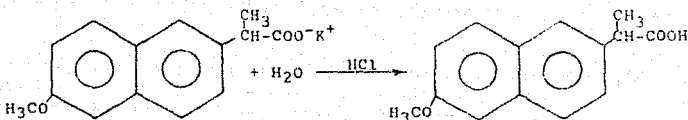
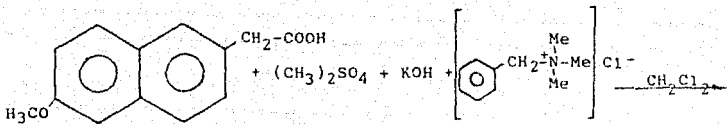
Una mezcla de 6-metoxi-2-naftil acetato de metilo, hidruro de sodio, 1,2-dimetoxietano y yoduro de metilo se hace reaccionar dejando en reposo por varias horas, después se diluye con alcohol



etílico, seguido por agua y se extrae con cloruro de metileno, los extractos combinados se lavan con agua hasta neutralidad, se secan con sulfato de sodio anhidro y se evapora para obtener el 6-metoxi-2-naftil-alfa-metil acetato de metilo. Este derivado se hidroliza y se obtiene el ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético.

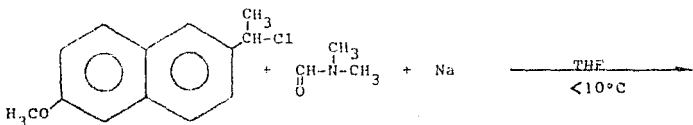


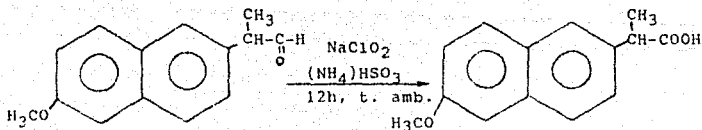
El naproxen también se obtiene por alquilación directa del ácido aril acético, mediante catálisis de transferencia de fases sol-liq, obteniéndose por este método un rendimiento de 74-98%. El método consiste en tratar el ácido 6-metoxi-naftalen acético con sulfato de dimetilo, hidroxido de potasio y benciltrimetil amonio en dicloro metano, seguido de una hidrólisis utilizando agua y ácido clorhídrico (35).



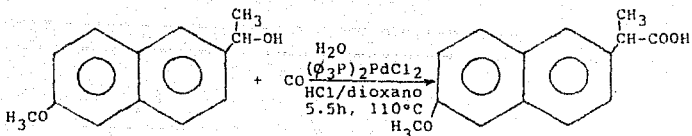
### 3.5 Reacciones de formilación.

El cloruro de 2-(6-metoxi-2-naftil)-etileno se hace reaccionar con dimetilformamida y sodio en tetrahidrofurano a una temperatura menor a 10°C, en este paso se lleva a cabo la formilación, formandose el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal, el cual es oxidado con clorito de sodio y bisulfito de amonio durante toda la noche a temperatura ambiente, obteniendo un rendimiento de 65.2% del ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (36).



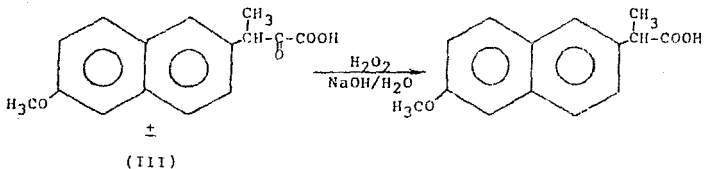
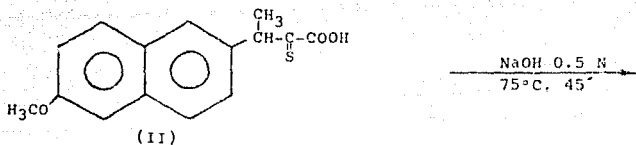
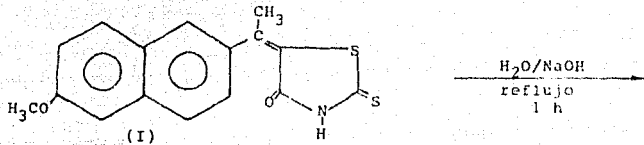
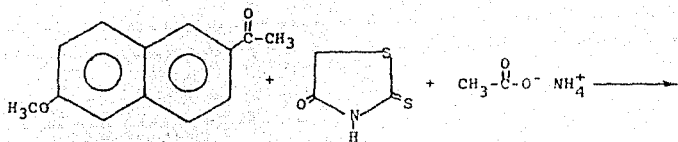


Una mezcla de 5.0g de 6-metoxi-2-naftiletanol, 0.9g de agua, 0.087g de  $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ , 0.026g de ácido clorhídrico en dioxano, monóxido de carbono a una temperatura de  $110^\circ C$  y  $90 \text{ Kg/cm}^2$  de presión durante 5.5h en autoclave, al cabo de las cuales el rendimiento obtenido es de 93.1% de naproxen (37).



### 3.6 Reacciones de condensación.

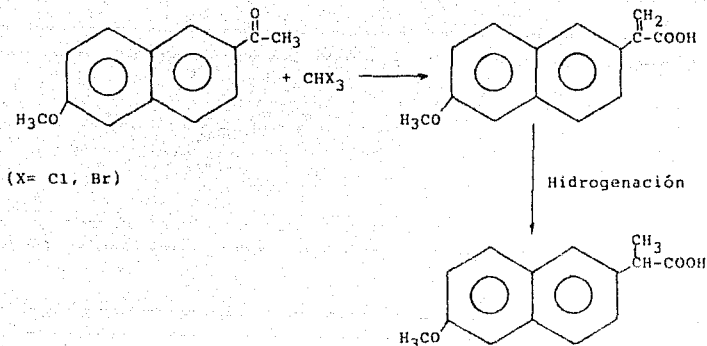
La condensación de 2-tioxa-5-oxotiazolidina (9.3g) con 2-acetil-6-metoxinaftaleno (14.0g) y acetato de amonio por calentamiento a reflujo durante 8h en tolueno-ácido acético, lleva al producto (I) con un rendimiento de 16.8g; 5g de este producto se hidroliza con sosa diluida, por calentamiento a reflujo durante 1h resultando el producto (II)(3.4g), 30g de este compuesto se desulfurizan con sosa 0.5 N a  $75^\circ C$  durante 45 minutos, obteniendo el producto (III)(25g), el cual se oxida y descarboxila con peróxido de hidrógeno al 30% y sosa diluida obteniendo el ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (38).



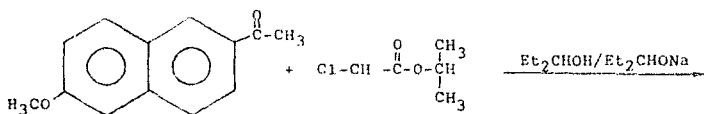
La resolución del racemato se logra por tratamiento con L-tirosina-hidrazida, formándose la sal, que es acidificada con HCl/AcOEt, obteniendo el ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acé tico.

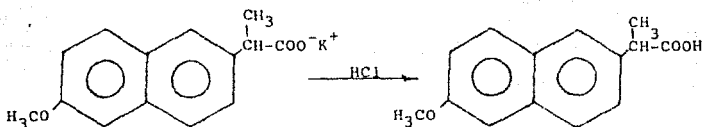
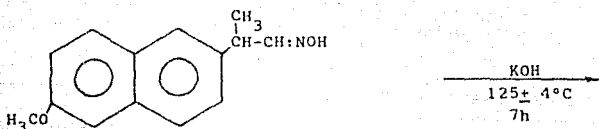
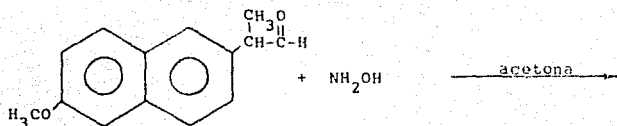
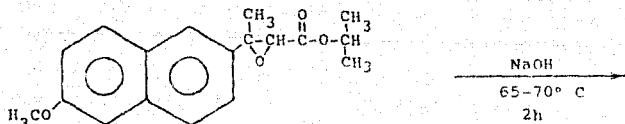
El naproxen es obtenido por condensación de cloroformo ó bromo formo con 2-acetil-6-metoxinaftaleno utilizando catálisis de trans ferencia de fases, al finalizar la reacción el producto obtenido,

el ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propenónico, se hidrogena estereoselectivamente (39).

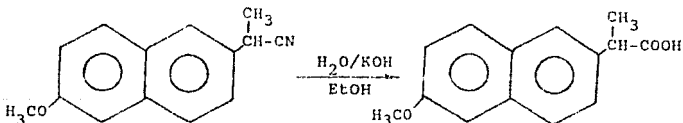
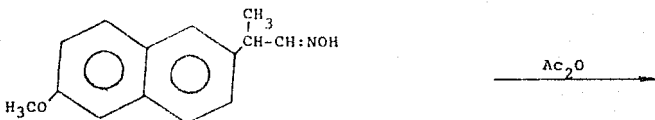
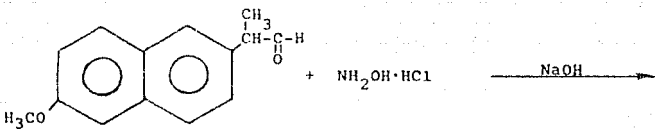
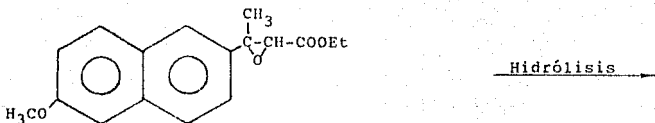
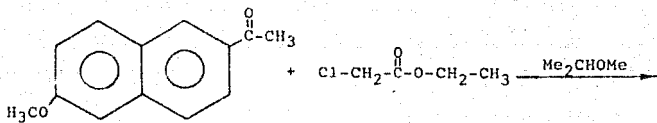


El 2-acetil-6-metoxinaftaleno a través de una reacción de Darzens, es condensado con cloroacetato de isopropilo en 3-pentanol/dietil metóxido de sodio produce el epóxido correspondiente y éste es calentado a 65-70°C con sosa durante dos horas, obteniendo el 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal, el cual al reaccionar con la hidroxilamina a un pH de 6-7 forma la oxima, este último producto se calienta a 125 ± 4°C en hidróxido de potasio durante 7 horas, formándose la sal (naproxen potásico) la cual es neutralizada con ácido clorhídrico, obteniéndose el naproxen (40).



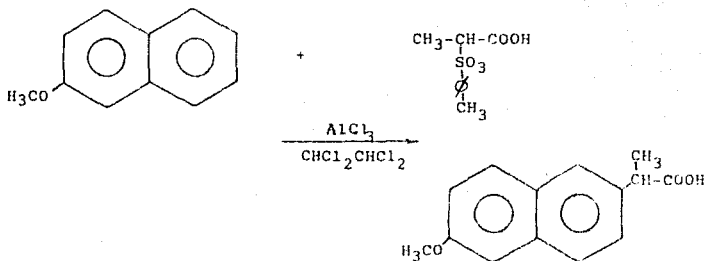


La condensación de 2-acetil-6-metoxinaftaleno con cloroacetato de etilo en éter isopropil metílico, produce el éoxido, el cual es hidrolizado formándose el aldehído que al reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina y una solución de sosa, forma así la oxima la cual en presencia de anhídrido acético forma el nitrilo, de cuya hidrólisis con una solución de hidróxido de potasio al 85%, en etanol se obtiene el ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (41).



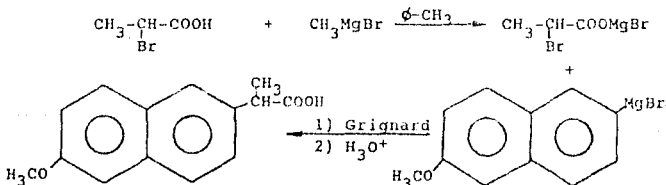
### 3.7 Vía cetalización y transposición.

Una mezcla de 1 mol del ácido 2-p-toluensulfonato-propiónico, 0.6 mol de cloruro de aluminio y 1.2 mol de 6-metoxinaftaleno en tetracloro etano, se agita y calienta a 145°C durante cuatro horas, obteniéndose un rendimiento de 84.4% de ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (42).



### 3.8 Acoplamiento directo con reactivo de Grignard.

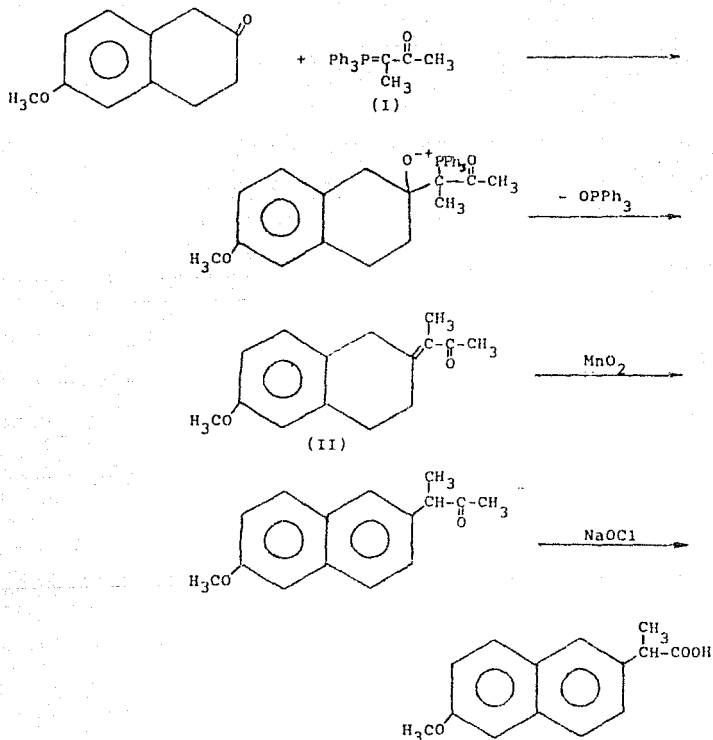
El ácido 2-bromopropanóico en tolueno se trata con bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano-tolueno formándose la sal mixta, la cual al reaccionar con bromuro de 6-metoxi-2-naftil magnesio e hidrólisis produce el ácido 6-metoxi-alfa--metil-2-naftalen acético (43).





### 3.9 Reacción de Wittig.

La 6-metoxi-2-tetralona con el trifenilfosforano (I) produce a través de la betaina correspondiente el tetrahidronaftilideno (II), la deshidrogenación de este producto con dióxido de manganeso y oxidación con hipoclorito de sodio del precursor aromatizado, proporciona el ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético (44).



### 3.10 Purificación y resolución.

El naproxen se purifica con agua, ajustando el pH de 4-8 para precipitar el producto. Así 4g de naproxen crudo (conteniendo 95.4% de ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético y 3.6% de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-2-naftalen acético) se disuelven en 20g de NaOH al 5%, el pH se ajusta a 6.5 para precipitación, obteniendo se un rendimiento de 3.12g de naproxen con una pureza de 99.1% (45).

La resolución de mezclas racémicas consiste en la separación de sus enantiómeros. El método de resolución más general y de mayor aplicación consiste en la formación y cristalización fraccionada de diastereoisómeros. La mayoría de tales resoluciones se lo gra por medio de reactivos ópticamente activos.

Las sales diastereoisoméricas tienen propiedades diferentes, incluyendo la solubilidad en un disolvente determinado, por lo que se puede separar por cristalización fraccionada. Una vez separadas ambas sales, se puede recuperar de ellas el ácido ópticamente activo por adición de un ácido mineral fuerte.

Entre las bases activas utilizadas para la resolución de la mezcla racémica de (dl)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético, se encuentran la cinconidina (46), (-)-fenil-etil-amina (47), N-metil-D glucamina (48) y L-treo-(+)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3 propanodiol (49).

Los diastereoisómeros obtenidos a partir de compuestos racémicos por reacciones con sustancias ópticamente activas no tienen que ser necesariamente sales. Se pueden obtener ésteres diastereo isómeros por reacción del ácido (dl)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalen acético con el (-)-mentol (50).

### 3.11 Control de calidad.

Las pruebas analíticas de identificación y pureza a que se somete el naproxen para usarse en la elaboración de medicamentos, recomendadas como normas oficiales de carácter internacional son las de la Farmacopea Estadounidense U.S.P XXI/N.F XVI (51), mismas que se indican en la tabla 3.1, ya que el resto o son iguales o se basan en ellas con modificaciones mínimas. Este grado de calidad se denomina U.S.P.

El control analítico del naproxen se contempla en la mayoría de las farmacopeas, tales como la de los Estados Unidos de América, de los Estados Unidos Mexicanos y la Británica entre otras.

En cada una de ellas se establecen una serie de pruebas con sus respectivos métodos y límites, mismas que será necesario efectuar para poder determinar si la materia prima, en este caso el naproxen cumple con las normas de calidad requeridas. Esta información fue resumida y las monografías oficiales se presentan en forma de tablas en el siguiente orden: tabla 3.1 U.S.P. XXI, tabla 3.2 Farmacopea Mexicana (9) y tabla 3.3 Farmacopea Británica (52).

#### Pruebas.

##### Identificación:

Ayuda a verificar la estructura del naproxen utilizando métodos tales como el infrarrojo (ir) y ultravioleta (uv), por lo cual los espectros del compuesto problema deben ser idénticos a su correspondiente estándar de referencia.

##### Punto de fusión:

Es el criterio de pureza más sencillo, confiable y fácil de determinar para sólidos en general.

TABLA 3.1  
MONOGRAFIA OFICIAL U.S.P XXI PARA NAPROXEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Identificación A: IR	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico
Rotación Óptica	+63,0 a +68.5	781
Pérdida por secado	No más de 0.5%	731
Metales pesados	0.002%	321
Substancias relacionadas	Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida con la solución 1, no es más intensa que la mancha obtenida en la solución 2.	
Valoración	No menos del 98.5% y no más del 101.5% de naproxen calculado en base seca.	Titulación volumétrica ácido-base con solución de NaOH 0.1 M.

TABLA 3.2

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOEPA MEXICANA 1988 PARA NAPROXEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Descripción	Polvo cristalino blanco ó casi blanco, inodoro o casi inodoro.	Organoléptico
Solubilidad	Soluble en cloroformo, alcohol y metanol; poco soluble en éter; casi insoluble en agua.	
Identificación		
A: IR	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico. MGA 351
B: UV	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico. MGA 361
Temperatura de fusión (°C)	Alrededor de 156°C	MGA 471
Rotación óptica	Entre + 63.0 y + 68.5	MGA 771
Substancias relacionadas	Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida con la solución 1 no es más intensa que la mancha obtenida en la solución 2.	
Bases orgánicas residuales	La absorbancia del problema no es mayor de 0.45.	Espectrofotométrico.

continúa

TABLA 3.2

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOPEA MEXICANA 1988 PARA NAPROXEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Residuo de ignición	No más de 0.1 %	MGA 751
Pérdida por secado	No más de 0.5 %	
Metales pesados	No más de 20 ppm	MGA 561
Valoración	No menos del 98.5% y no más del 101.5% de naproxen calculado en base seca.	Titulación volumétrica ácido-base con solución de NaOH 0.1 M.

TABLA 3.3

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOPEA BRITANICA 1980 PARA NAPROXEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Descripción	Polvo blanco o casi blanco, cristalino, inodoro o casi inodoro.	Organoléptico
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua; soluble en 25 partes de etanol (96%), en 15 partes de cloroformo, en 40 partes de éter y en 20 partes de metanol.	Visual
Identificación		
A: IR	Idéntico al estándar	Espectrofotométrico.
B: UV	Idéntico al estándar.	Espectrofotométrico.
Punto de fusión °C.	Alrededor de 156°C	Apéndice VA
Rotación óptica	+53.0 a +68.5	Apéndice VF
Substancias relacionadas	Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida con la solución 1 no es más intensa que la mancha obtenida con la solución 2.	

continúa

TABLA 3.3

MONOGRAFIA OFICIAL DE LA FARMACOPEA BRITANICA 1980 PARA NAPROXEN

PRUEBA	LIMITE ESPECIFICADO	METODO
Bases orgánicas residuales	La absorbancia del problema no es mayor de 0.45.	Apéndice VII
Metales pesados	No más de 20 ppm.	
Pérdida por secado	No más de 0.5%	
Residuo de ignición	No más de 0.1%	
Valoración	No menos de 98.5% de naproxen.	Titulación volumétrica ácido-base con solución de NaOH 0.1 M.



### Rotación óptica.

Casi todas las propiedades de los dos miembros de un par enantiomérico son idénticas: tienen el mismo punto de ebullición, el mismo punto de fusión, la misma solubilidad en varios disolventes. También exhiben actividad óptica, pero en esta propiedad difieren en forma importante.

### Residuo de ignición.

Consiste en la destrucción de la materia orgánica por acción del  $H_2SO_4$  y posterior calcinación hasta obtener el residuo de sales inorgánicas de una muestra. El peso de estas últimas se determina gravimétricamente.

### Metales pesados.

Se lleva a cabo para controlar el contenido de impurezas metálicas coloreadas que pueden afectar la salud, por lo tanto la cantidad de éstos debe ser suficientemente baja o nula.

### Pérdida al secado.

Se basa en la eliminación de la materia volátil a partir de una muestra problema. Para la determinación del porcentaje de pérdida de peso de la muestra, se emplea un método gravimétrico.

### Valoración.

La valoración de naproxen se realiza por una titulación ácido-base. La muestra se disuelve en una mezcla de metanol-agua (75:25), se titula con solución 0.1 M de hidróxido de sodio libre de carbonatos, utilizando fenoftaleína como indicador.

### Pruebas extraoficiales.

Se informa un método exacto para la cuantificación colorimétrica de naproxen en tabletas, cápsulas y suspensiones que consiste

en la reacción con clorhidrato de hidroxilamina, diciclohexilcarbodiimida y cloruro férrico, el color desarrollado se mide en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 520 nm (53).

El naproxen puede determinarse por métodos electroquímicos en materia prima y en tabletas, el procedimiento coulométrico usa una muestra de 2-3 mg en acetona-metanol conteniendo NaCl. El punto final es determinado amperométricamente con dos electrodos bipolarizados a 300 mV (54).

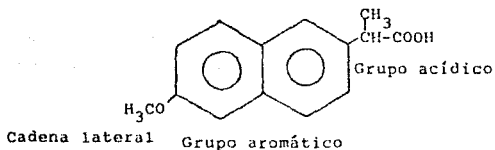
Otro método propone la hidrólisis de formas farmacéuticas que contienen naproxen, con ácidos; seguida del tratamiento con 4-aminofenazona en presencia de  $K_3Fe(CN)_6$  y piridina. El producto obtenido se determina espectrofotométricamente a una longitud de onda de 480 nm (55).

#### 4. ASPECTOS FARMACOLOGICOS

El naproxen y otros agentes empleados para tratar las enfermedades reumáticas comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación. El naproxen también tiene acciones antipiréticas y analgésicas, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que lo hacen útil en el manejo de trastornos en los cuales el dolor está relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio.

##### 4.1 Relación estructura-actividad.

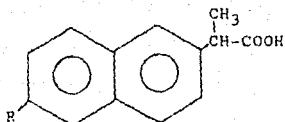
Los caracteres consisten en un grupo aromático, el cual en términos no químicos, es un área planar, un grupo ácido y una cadena lateral.



En varios estudios sobre la actividad antiinflamatoria y analgésica en ratas y ratones con compuestos que contienen el grupo naftaleno, se les hicieron pequeñas modificaciones y bioensayos que definen gradualmente las partes activas de la molécula, se observó que al efectuar estos cambios se modifica su potencia.

La actividad es aumentada por la sustitución del pequeño grupo lipofílico en la posición 6 (Cl, OCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>), tabla 4.1. La sustitución de Me, por CO<sub>2</sub>H también aumenta la actividad, pero

TABLA 4.1 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA, ANALGESICA Y ANTIPIRETTICA  
DEL NAPROXEN



R	Actividad Antiinflamatoria		Actividad Analgésica		Actividad Antipirética	
		Enant.		Enant.		Enant.
CH <sub>3</sub> O	11	D	7	D	22	D
CH <sub>3</sub> O	4	DL	4	DL	9	DL
CH <sub>3</sub> S	4	DL	-	-	16	DL
CH <sub>3</sub>	4	DL	-	-	-	-
CHF <sub>2</sub> O	3	DL	-	-	-	-
Cl	2	DL	3	DL	5	DL
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	-	-	-	-	-	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	-	-	-	-
H	1	D	-	-	-	-
CH <sub>3</sub> O	0.4	L	-	-	1.5	L
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	0.3	DL	-	-	-	-

aumenta más la actividad para el enantiómero D.

En otro estudio realizado, se encontró que la actividad antiinflamatoria aumenta al crecer la superficie del anillo aromático, también se observó que el compuesto más activo contiene la cadena lateral en la posición 6 del naftaleno y al cambiar éste de posición, los compuestos resultaron menos activos.

Los resultados estructurales para la actividad máxima muestran que es conveniente un grupo ácido, un sistema aromático y un pequeño grupo lipofílico en la posición 6 (25).

La rotación del grupo carboxílico con respecto al anillo bencénico parece estar relacionada con la potencia antiinflamatoria (56).

#### 4.2 Superficie receptora.

Hace varios años fué propuesto un receptor hipotético basado en la relación estructura actividad de un gran número de series químicas y en la suposición de que estos y otros agentes no actúan en el mismo sitio, figura 4.1.(57).

Dos caracteres primarios son: un sitio catiónico y una cavidad para el anillo aromático. El sitio receptor deriva por la superposición de compuestos como ácido fenámico, fenilbutazona, aspirina; etc. El mismo receptor es designado para la síntesis de prostaglandinas. Los antiinflamatorios: ácido fenámico, s-naproxen, s-fenoprofen, flufenisal y s-flurbiprofen parecen ser mejor acomodados en el mismo receptor en la orientación indicada (2).

#### 4.3 Farmacocinética.

##### Absorción:

El naproxen se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal. En menos de 30 minutos de ingerir una dosis, hay buena concentración

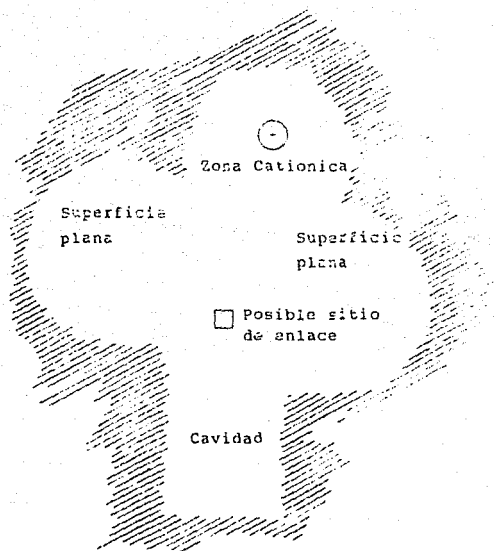


Fig. 4.1 Superficie receptora hipotética para agentes antiinflamatorios.

en la sangre y alcanza su nivel plasmático máximo en un tiempo de 1.5-3 h, figura 4.2.(58), con un tiempo de vida media de 14 horas, la vida media es inalterada cuando la dosis se duplica o triplica. Esta conclusión distingue al naproxen de los salicilatos, los cuales tienen una tendencia a mostrar incrementos en el tiempo de vida media al aumentar la dosis. Un incremento en la vida media implica una disminución en el grado de eliminación y una probabilidad en el incremento de efectos tóxicos por acumulación del fármaco (59). En un estudio realizado con dosis altas de naproxen de 1, 2,3 y 4 gramos, el tiempo de vida media es de 14 horas y permanece constante para las cuatro dosis. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 2 a 4 h, figura 4.3.

Otro estudio realizado utilizando dosis de 125 a 900 mg. tampoco mostró cambio en este parámetro durante cuatro días de tratamiento continuo (60). El tiempo de vida media es diferente en ratas y perros, se informa que es de 184.0 minutos y 74 horas respectivamente (61, 62).

Los derivados del naproxen como son los ésteres: 2-hidroxietyl, 2,3-dihidroxipropil y 2-(2-hidroxietoxy)etyl presentan una disolución alta en jugo gástrico e intestinal artificial. La absorción de estos ésteres es mayor y su eliminación es menor en comparación al naproxen (63).

Se han sintetizado una serie de  $\alpha$  y  $\beta$  monoglicéridos y triglicéridos derivados del naproxen. Estos derivados poseen la propiedad de aumentar la absorción linfática, dicha absorción es incrementada al crecer la cadena n-alquil introducida en la posición  $\alpha$  o  $\beta$  del glicérol y el residuo del fármaco. La absorción linfática es mayor en los triglicéridos y menor en los monoglicéridos (64).

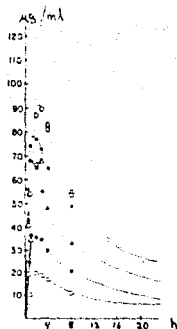


Fig. 4.2 Concentración plasmática a diferentes dosis

□, 125mg, ●, 250 mg, ▲, 375 mg, ■, 500 mg, △, 625 mg, ○, 750mg.

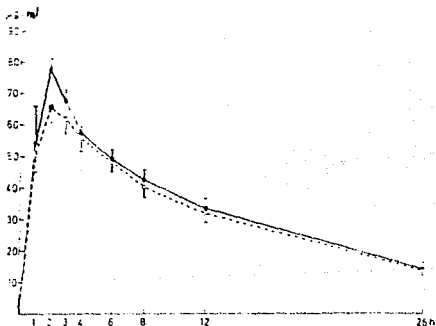


Fig. 4.4 Biodisponibilidad de naproxen a una dosis de

500 mg en tabletas (●) y supositorios (○).



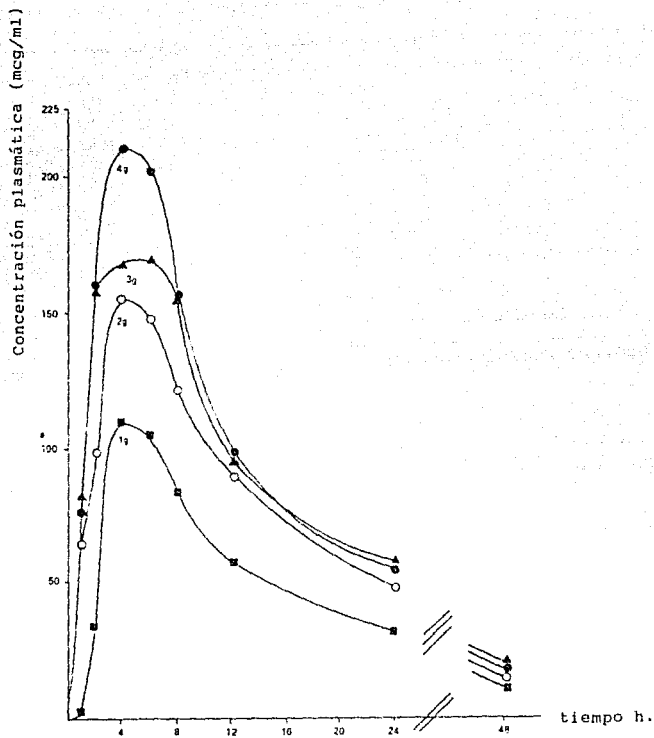


Fig. 4.3 Perfil plasmático de naproxen por vía oral con dosis de 1,2,3 y 4 gramos.

En la administración rectal de naproxen con dosis de 125, 250, 500 y 750 mg, el tiempo de vida media encontrado para cada dosis fué de 15.4, 16.11, 15.75 y 11.36 horas. Así el naproxen es bien absorbido rectalmente con un valor de biodisponibilidad mayor de 70% el cual es escasamente más bajo que el observado en una administración oral (65). Otro estudio realizado para comparar la eficacia de naproxen en supositorios (500 mg) y tabletas (250 mg), mostró tiempo de vida media idéntico para ambas formulaciones de 10 h 15 min  $\pm$  25 min. La biodisponibilidad en supositorios es de 94.8  $\pm$  6.3 % en comparación a las tabletas, fig. 4.4 (66).

La vía rectal a menudo es conveniente cuando no se puede usar la vía bucal porque el paciente vomita como es el caso en la dismenorrea ya que esta enfermedad es asociada con vómitos en un 19-79% de los casos (67).

El naproxen se absorbe también a través de la piel con una biodisponibilidad de 14% para un gel de naproxen en comparación con una administración oral (68).

La absorción puede acelerarse con la administración simultánea de bicarbonato de sodio o reducirse con óxido e hidróxido de aluminio (69).

#### Distribución:

Después de absorberse, el naproxen se distribuye rápidamente en todos los tejidos y no parece ocurrir depósito en ningún tejido en particular (70). Uno de los principales factores que determinan la distribución de fármacos es su grado de unión a proteínas, la albúmina es la mejor proteína para unirse con los fármacos ácidos y básicos, otras proteínas del plasma también manifiestan alta afini-

dad (71). El naproxen se une a las proteínas plasmáticas, generalmente a la albúmina en altas proporciones; la fracción de fármaco-libre es de 0.02 y 0.1 para concentraciones de 20 y 500  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente (72). A niveles terapéuticos, el 99.9% de naproxen en sangre se encuentra unido a la albúmina (73). Se encontró que únicamente un 2.2% de naproxen se enlaza a las glicoproteínas (71). Esta propiedad indudablemente influye en la habilidad del plasma a secuestrar el naproxen y limita el grado de distribución fuera de la sangre (60). El porcentaje de unión a proteínas no es modificado por variación del pH (5-7.8) y concentración de albúmina (1-7%) (72). La unión de naproxen a la albúmina es disminuida en pacientes con afección hepática ó ictericia obstructiva. En los estudios realizados se encontró un incremento en la concentración de bilirrubina en el suero de estos pacientes, los resultados no demuestran que la bilirrubina en el suero es la responsable de la disminución de naproxen unido a la albúmina (73).

El pKa del naproxen es aproximadamente de 4. En un medio acuoso con pH= 7.4 para todas las especies, este fármaco se encuentra en forma aniónica, en esta forma es escasamente soluble en lípidos y por lo tanto no es probable que presente propiedades de partición favorables en lípidos. Ya que la distribución de ácidos débiles es también afectada por su habilidad para penetrar por las membranas celulares y otros tejidos lipóides. La capacidad de partición, es afectada por varios factores, incluyendo el pH de la fase acuosa y el pKa del ácido débil.

El volumen aparente de distribución (Vd) es aproximadamente el mismo para todas las especies como se muestra en la tabla 4.2.

Tabla 4.2 Volumen de distribución y tiempo de vida media en varias especies.

Especie	Dosis mg/Kg	Sexo	t <sub>1/2</sub> ± SD, hr	No. de Determinac.	Vd ± SD l/Kg	No. de Determinac.
Rata	3	M	5.1 ± 1.8	6	0.18 ± 0.06	3
Perro	2.5	F	35.0 ± 11.6	23	0.12 ± 0.8	6
Mono Rhesus	5	F	1.9 ± 0.7	12	0.10 ± 0.04	10
Cobayo	5	F	4.8 ± 0.8	6	0.12 ± 0.03	2
Humano	1.1-1.4	M y F	13.9 ± 2.6	6	0.09 ± 0.03	6

El volumen de distribución en el humano es pequeño, indicando que la fracción de fármaco en el cuerpo es limitado en el compartimento plasmático. Los valores obtenidos después de una administración oral de naproxen con tres dosis, son virtualmente idénticos a los obtenidos en los salicilatos. Hollister y Levi informan un  $V_d = 0.16$  l/Kg en humanos con una dosis de salicilatos de 13 mg/Kg (59).

Los antiinflamatorios: azapropazona, flurbiprofen, ibuprofen y naproxen, se enlazan fuertemente a la albúmina plasmática con constantes de asociación ( $K_a$ ) de  $5.0 \times 10^5$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $1.3 \times 10^6$ , y  $1.8 \times 10^6$ /M respectivamente. Todos estos fármacos tienen un volumen de distribución pequeño y una fracción baja de fármaco libre en plasma (74).

#### Biotransformación y excreción:

El naproxen es metabolizado en el hígado. Es inactivado en su mayor parte por conversión en el éster glucoronido dentro del hígado. Una pequeña cantidad es demetilada y transformada en (S)-6-demetil naproxen.

Los principales productos metabólicos del naproxen en ratones, ratas, conejos, cueros y perros son: el ácido (+)-6-hidroxi-alfa-metil-2-naftalen acético, 6-DMN sulfato y 6-DMN glucoronido todos estos metabolitos se encontraron en todas las especies (75).

En el hombre los metabolitos urinarios son el (S)-6-demetil-naproxen y fármaco no metabolizado, además de dos metabolitos en pequeña cantidad derivados del anillo monohidroxilado y demetilnaproxen, en los que el grupo OH parece estar localizado en la misma posición del anillo naftalénico (76).

En la administración rectal de una dosis de 500 mg de naproxen los

metabolitos son el producto 6-O-demetilado (20%) y el glucuronidato (40%) (77).

En todas las especies el naproxen libre y su metabolito transformado son excretados en la orina. El grado de excreción urinaria en todos los sujetos sanos es directamente proporcional a la concentración plasmática como se observa en la figura 4.5. (59).

Entre 60 y 85% de la dosis es excretada en la orina como conjugados, los cuales son rápidamente hidrolizados a la temperatura corporal (78).

5-10% se excreta como metabolito 6-demetilnaproxen.

La excreción en las heces fecales es de 1% (59). También se excreta en la leche materna el 1% (79), fig. 4.6.

#### 4.4 Mecanismo de acción (80).

- INTERFERENCIA CON LA:

- Fosforilación oxidativa
- Migración leucocitaria

- ESTABILIZACION DE LAS MEMBRANAS LISOSOMICAS

- INHIBICION DE LA:

- Fagocitosis leucocitaria
- Generación de lipoperóxidos
- Síntesis de prostaglandinas

#### 4.5 Efectos farmacológicos.

Antiinflamatorio:

Aunque es difícil dar una buena descripción del fenómeno inflamatorio en términos de eventos celulares subyacentes en el tejido lesionado, algunos rasgos como: fenestración de los microvasos, filtración de los elementos sanguíneos en los espacios intersticiales y migración de leucocitos al tejido inflamado, a nivel macroscópi-

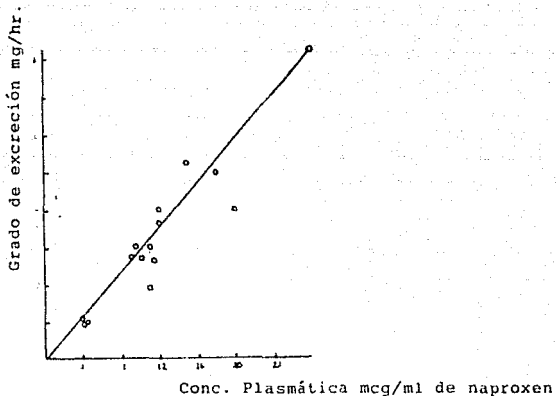


Fig. 4.5 Excreción urinaria de naproxen.

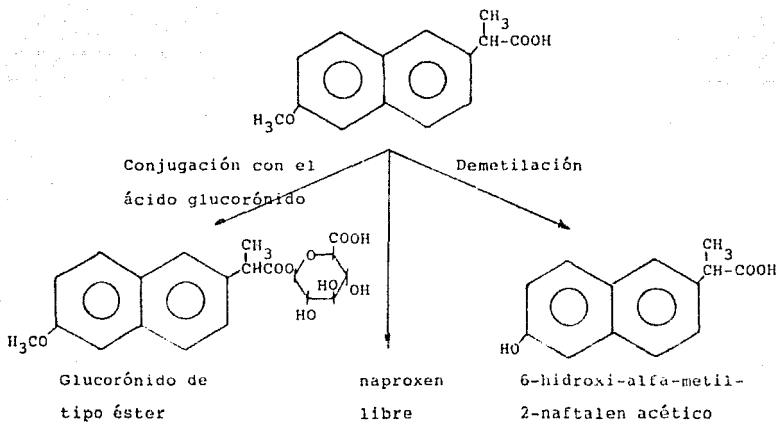


Fig. 4.6 Estructura y metabolismo del naproxen.

co se acompañan generalmente de los conocidos signos clínicos de eritema, edema, hipersensibilidad y dolor. Durante esta compleja respuesta se liberan localmente mediadores químicos como la histamina, la 5-hidroxitriptamina, diversos factores quimiotácticos, la bradiquinina, leucotrienos y las prostaglandinas.

Los efectos producidos por inyecciones intradérmicas, intravenosas o intraarteriales de prostaglandinas recuerda mucho a la inflamación, causan eritema y aumentan el flujo sanguíneo local. Las prostaglandinas producen con mayor efectividad vasodilatación que edema. Sin embargo, la  $PGE_1$ , la  $PGE_2$  y la  $PGA$  (pero no la  $PGF_{2\alpha}$ ) causan edema cuando se inyectan en la extremidad posterior en la rata (1).

Los fármacos antiinflamatorios como: benoxaprofen, naproxen, indometacina, ketoprofen y fenilbutazona, son potentes inhibidores de la prostaglandin-sintetasa, por lo tanto se inhibe la síntesis de prostaglandinas, como mecanismo de acción de estos medicamentos (81). Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, inhibiendo la acción de las enzimas lipooxigenasa y ciclooxigenasa. Estos fármacos inhiben la formación de los ácidos 11-hidroxiicosanónico y 15-hidroxiicosanónico así como las prostaglandinas (82). La oxidación del ácido araquidónico procede vía lipooxigenasa por las enzimas que son inhibidas por los antiinflamatorios. La actividad de la peroxidasa cataliza la conversión del ácido 12(L)-hidroxiperoxi-5,8,10,14,-eicosatetranónico (HPETE) a ácido 12(L)-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetranónico (HETE). Los antiinflamatorios no esteroideos incrementan los niveles de HPETE, este incremento es el resultado de la habilidad de estos medicamentos para inhibir directamente la enzima que cataliza la formación de



HPETE a HETE por la peroxidasa (83). Fig.4.7. El orden relativo de la actividad antiinflamatoria en diferentes fármacos en la prueba de edema por carragenina en la extremidad posterior de la rata es la siguiente: indometacina > naproxen > ibuprofen > fenilbutazona > ácido acetil salicílico (84).

En estudios realizados en un sistema que contenía vesículas seminales de oveja y diferentes antiinflamatorios, entre ellos el naproxen, éste resultó ser el más efectivo en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (85).

Los efectos en el tratamiento prolongado de antiinflamatorios como el ácido acetil salicílico, indometacina, naproxen y fenilbutazona reducen el contenido de prostaglandina E-2 en el fluido seminal en un 80-90% (86). También hay reducción de  $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$ , en orina este efecto es comparado con su actividad antiinflamatoria (87).

Por poseer actividad antiinflamatoria es utilizado en enfermedades como artritis reumatóide (88), espondilitis anquilosante (89), osteoartritis y gota aguda (90). El naproxen suprime el proceso inflamatorio exudativo agudo de la enfermedad pero no afecta la progresión de la enfermedad, sólo proporciona un alivio sintomático del dolor y la inflamación de la enfermedad sin detener el progreso de la injuria patológica al tejido.

#### Analgésico:

Para aliviar el dolor, la aspirina se utiliza más que ningún otro tipo de medicamento. Tiene la ventaja de que su empleo continuado no origina tolerancia, ni dependencia. El efecto analgésico del naproxen realizado en ratones y el efecto antiinflamatorio en ratas no produce signos de abstinencia después de dosis de 30-40

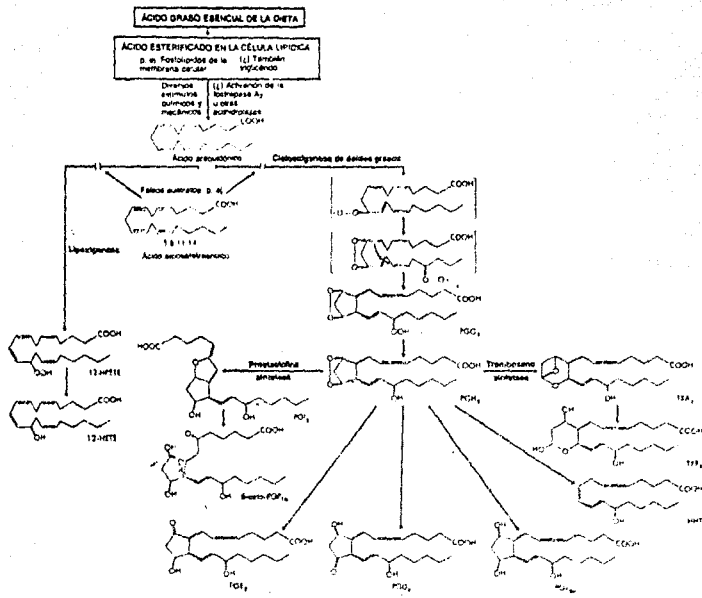


Fig. 4.7 Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico.

mg/kg/día administradas durante 35 días. En esta prueba los animales no desarrollaron tolerancia o dependencia al ingerir el naproxen (91).

En un bioensayo realizado por Mahler y col. se alivió el dolor administrando 220 mg de naproxen, que son equivalentes al resultado que se logra con 600 mg de aspirina (92). En un gran número de estudios se han comparado la eficacia del naproxen con diversos fármacos utilizados como estándares, en pacientes con moderado y severo dolor postoperativo, dental, ortopédico y después de diversos tratamientos quirúrgicos. Steson y col. encontraron que 400mg de naproxen alivian mejor el dolor que 25 mg de meperidina administrada oralmente. Ruedy y Mc Cullough indican que esta cantidad es insignificamente más efectiva que 65 mg de propoxifeno en términos de aliviar totalmente el dolor, duración de la analgesia y sin la necesidad de una medicación adicional, así como más efectivo que la combinación de 325 mg de aspirina y 30 mg de codeína.

El naproxen y la aspirina parecen tener una curva tiempo-efecto similar durante las seis primeras horas, ambos medicamentos alcanzan su efecto máximo después de dos horas de la administración y después de este tiempo disminuyen sus efectos, la aspirina más rápido que el naproxen, como se observa en la figura 4.8 (93).

Al comparar el efecto analgésico del naproxen sódico, aspirina y placebo, los resultados obtenidos sugieren que el naproxen sódico es un analgésico más potente que la aspirina y ésta es mejor que el placebo, como se observa en la figura 4.9 (92).

Las prostaglandinas se asocian particularmente con el desarrollo del dolor que acompañan a una lesión o inflamación. Las prostaglan-

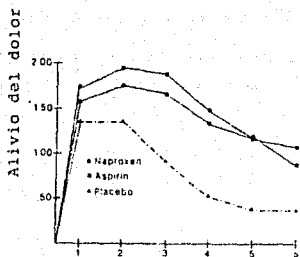


Fig. 4.8 Curva tiempo-efecto, basado en la respuesta de alivio al dolor.

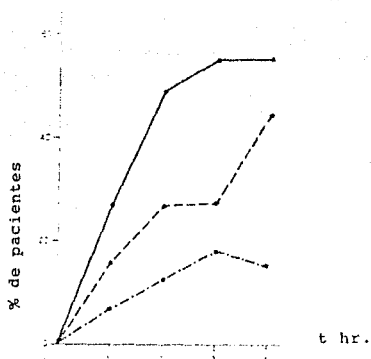


Fig. 4.9 Porcentaje de pacientes que aliviaron el dolor con naproxen sódico (—), aspirina (---) y placebo (-.-.).

dinas también pueden causar cefaleas y dolor vascular cuando se administran por vía intravenosa al humano. Las observaciones realizadas indican que las prostaglandinas tienen la capacidad de sensibilizar a los receptores del dolor por estimulación mecánica y química; ésto se ha confirmado por medición electrofisiológica de la descarga de nervios sensitivos en presencia de prostaglandinas (5).

El efecto analgésico de los fármacos antiinflamatorios se correlaciona con su efecto inhibitor en la biosíntesis de prostaglandinas (94).

El naproxen tiene una potencia contra el dolor moderado, como el producido después de una intervención quirúrgica, dental y ortopédica (90), o dismenorrea (95). Así como en una gran variedad de dolores.

#### 4.6 Reacciones adversas.

##### Efectos gástricos:

Las reacciones adversas más frecuentes del naproxen afectan al tracto gastrointestinal en un 14% (96) y pueden incluir anorexia, agruras, dispepsia, náusea, vómito, dolor abdominal, constipación, estomatitis, diarrea, sangrado gastrointestinal, perforación y úlcera.

La irritación se mide con una dosis requerida para producir niveles específicos de daño en la mucosa gástrica, al probar en ratas 25 fármacos disponibles como agentes antiinflamatorios no esteroideos se encontró que el daño aumenta al aumentar la potencia del antiinflamatorio. Sin embargo cuando la irritación es medida como el nivel de daño en la mucosa gástrica y  $ED_{50}$  del antiinflamatorio, se observó que la irritación disminuye cuando la potencia

del antiinflamatorio aumenta (97).

Los efectos en la mucosa gástrica de varios antiinflamatorios se evaluaron endoscópicamente en voluntarios normales. Las dosis utilizadas para el estudio fueron: aspirina 3,600 mg/día; ibuprofen 2400 mg/día, indometacina 150 mg/día y naproxen 750 mg/día. Todos los voluntarios ingirieron los fármacos durante 7 días. La aspirina presenta severos daños en la mucosa gástrica y el naproxen es el que presenta menores daños (98).

Los efectos de algunos antiinflamatorios no esteroideos en el metabolismo de serotonina (5-HT) en la mucosa gástrica de ratas, se efectuaron con: ácido acetil salicílico 200 mg/Kg, sulindac 25 mg/Kg, piroxicam 10 mg/Kg y naproxen 20 mg/Kg. Todos los antiinflamatorios disminuyen los niveles de serotonina y aumentan los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la mucosa gástrica. La actividad de la monoamino oxidasa (MAO) y acetilcolinesterasa (AChE) es inalterada. Estos medicamentos inhiben la actividad de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, mostrando un gran efecto antiinflamatorio y daño insignificante a la mucosa gástrica. Después de la administración de estos agentes el cambio en el metabolismo de serotonina es el factor más importante en la patogénesis de daño en la mucosa gástrica (99). Se admite que las prostaglandinas ejercen una influencia moduladora inhibiendo la secreción ácida del estomago. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los antiinflamatorios pueden aumentar la producción de ácido gástrico y en consecuencia, originar irritación y úlcera de estomago.

Para disminuir estos daños se han realizado diferentes estudios, por ejemplo. Los antiinflamatorios no esteroideos se han administrado con derivados de prostaglandinas ó prostaciclina, que reducen la

incidencia e intensidad de efectos gastrointestinales. En un estudio realizado se administró por vía oral el éster metílico de la 11-deoxi-13,14-didehidro-16(S)-metil-PGE<sub>2</sub>, 15 minutos después de haber suministrado el ácido acetil salicílico, con lo cual se inhibe la secreción de ácido gástrico y decrece la formación de úlcera inducida por los agentes antiinflamatorios. El éster metílico de la 16(S)-fluoro-13,14-didehidro-17-ciclohexil-PGE<sub>2</sub> también inhibe los efectos ulcerogénicos. Estos y otros derivados de prostaglandinas son efectivos contra los efectos ulcerogénicos de otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (100).

El morniflumato posee efecto protector, este medicamento inhibe las lesiones de hemorragia gástrica, causada por ácido acetil salicílico, indometacina, diclofenac, ketoprofen, naproxen y fenilbutazona, inhibe además la secreción de ácido gástrico (101). El sucralfato también posee actividad antiácida (102), por lo tanto estos fármacos pueden utilizarse como medicamentos complementarios junto con la terapia específica.

Los efectos perjudiciales en la mucosa gástrica de tabletas con y sin recubrimiento entérico, se estudió en sujetos sanos, antes y después de 7 días de tratamiento. Ambas formulaciones del medicamento causan lesiones a la mucosa, pero el grado de daño es menor en las tabletas con recubrimiento entérico. Los niveles plasmáticos son altos en la formulación con recubrimiento. Los resultados de los estudios realizados indican que el poder del naproxen de causar daño a la mucosa gástrica por efectos locales y sistémicos pueden prevenirse utilizando tabletas con recubrimiento (103).

Los resultados obtenidos en varios estudios comparativos muestran que los efectos adversos gastrointestinales son menores que

los producidos por la aspirina, como se observa en la tabla 4.3. Por lo tanto el naproxen puede ser utilizado en pacientes que no toleran los efectos gastrointestinales de la aspirina (92).

#### Efectos sobre el Sistema Nervioso Central:

Los efectos colaterales o reacciones adversas en el SNC incluyen en un 8.3%: dolor de cabeza(cefalea), somnolencia, vértigo, aturdimiento, inhabilidad para concentrarse, depresión mental, pérdida de la lucidez, tinnitus o trastornos auditivos, pero estos efectos son menores que los que presenta la aspirina. Tabla 4.3. (92).

#### Efectos sobre la sangre:

El naproxen altera la función de las plaquetas, reduce la agregación plaquetaria (104) y prolonga el tiempo de sangrado. El naproxen inhibe la adhesión plaquetaria producida por el colágeno a una concentración de  $2.38 \times 10^{-4} M$  durante 5-10 minutos, a una concentración de  $1 \times 10^{-3} M$  no inhibe significativamente la adhesión plaquetaria. A una dosis de 375 mg administrada oralmente, inhibe la segunda fase de la agregación plaquetaria en respuesta a la presencia de ADP y adrenalina después de dos horas de la medicación a una concentración de  $4.2 \times 10^{-6} M$  y  $5.5 \times 10^{-5} M$  respectivamente. El naproxen induce gran daño en la hemostasis (105). La hemostasis comienza con la formación de un tapón de plaquetas en el sitio de daño vascular con depósito subsecuente de fibrina del colágeno u otra superficie y luego pasan por la reacción de liberación. Su forma se altera y es expulsado el contenido de los gránulos intracelulares. Entre las sustancias liberadas está el ADP, el cual actúa sobre las plaquetas incrementando su adhesibilidad y conduce a la aglutinación (106).



Tabla 4.3 Efectos adversos comparativos.

	No. de pacientes con efectos adversos		
	naproxen (77 pacientes)	aspirina (61 pacientes)	placebo (63 pacientes)
<b>SNC</b>			
Somnolencia	7	5	5
Vértigo	2	2	2
Dolor de cabeza	1	-	2
Irritabilidad	-	1	-
Mareo	-	1	1
Euforia	-	-	1
<b>Sistema gastrointestinal</b>			
Acidez	2	3	-
Dolor abdominal	-	1	-
<b>Desórdenes estomacales</b>			
Náuseas	-	5	1
Vómitos	-	1	-

A una dosis de 30 mg/Kg de naproxen administrado por vía intravenosa, inhibe la liberación de ADP (107). La segunda fase de agregación por ADP es inhibida por el naproxen, mientras que la fase inicial es inalterada. Los niveles de naproxen son correlacionados con el tiempo de sangrado, inhibición de la agregación plaquetaria y la producción de malonilaldehído (108).

La PGE<sub>1</sub> es uno de los más potentes inhibidores de la aglutinación plaquetaria que se conoce. Es activa a una concentración de  $5 \times 10^{-8}$  M. La aspirina inhibe la ciclooxigenasa, enzima que controla la formación de endoperóxidos del ácido araquidónico. Se ha sugerido que la acción inhibitoria de la aspirina sobre la aglutinación plaquetaria se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria, ya que las plaquetas contienen grandes cantidades de ácido araquidónico que es el precursor de la PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , y PGD<sub>2</sub>, que producen la aglutinación de las plaquetas (106).

El naproxen tiene notables efectos sobre la migración de leucocitos, quimiotaxis y fagocitosis. La locomoción de leucocitos invitro es inhibida por el naproxen (109); la quimiotaxis es la función más sensible a la inhibición por este medicamento, de células polimorfonucleares pero en menor grado para células mononucleares (110, 111). La inhibición de esta función puede ser una limitación significativa de la reactividad inmunológica, ya que son defensas contra infecciones (111). Es posible que los efectos de este medicamento en la migración de leucocitos sea mediada por la vía de la lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico.

El naproxen ha sido usado por varios años, predominantemente en artritis reumatoide sin serios efectos en el sistema hematopoyético. Sin embargo, se encontró un caso severo de anemia aplásica en

un individuo de 47 años que pudo ser causado por la terapia de naproxen (112).

En el Comité de Seguridad de Medicina estadounidense (CSM), fueron informados ocho casos de trastornos genito-uritarios (114). Efectos hepáticos.

Aproximadamente dos meses después del tratamiento con 250 mg de naproxen dos veces al día, en un paciente de 35 años de edad, se desarrolló ictericia, la cual desapareció cuando el tratamiento fue descontinuado (115).

Otro caso de ictericia y hepatomegalia es asociado con la terapia de naproxen en una mujer de 54 años de edad, estas anomalías desaparecieron al discontinuar el tratamiento (116).

Efectos dermatológicos:

Las reacciones adversas de tipo dermatológico se presentan en un 5% y son; prurito, erupciones en la piel o salpullido, equimosis y urticaria (96).

Sobredosis:

La farmacocinética del naproxen en dosis altas (61), muestra que en contraste con la cinética de eliminación de salicilatos, dosis de 1 a 4 g, originan un incremento desproporcionado en la excreción renal sin evidencia de saturación en el mecanismo secretor.

En un estudio de la farmacocinética de naproxen seguida por una sobredosis a sujetos sanos con dosis únicas de 1, 2, 3 y 4 g. Se observó un incremento en la excreción urinaria, con un incremento en la concentración de plasma-naproxen de 100 a 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Los resultados indican que el organismo puede aparentemente recibir dosis mayores de 4g sin saturación en el mecanismo de eliminación.

El efecto adverso informado es dolor epigástrico. La concentración plasmática de naproxen después de 15 horas de la ingestión fué 414  $\mu\text{g/ml}$  (90,117).

Si un paciente ingiere una cantidad excesiva, el tratamiento será: Inducción de emesis, aspiración y lavado gástrico. Estudios en animales indican que la administración de carbón activado reduce la absorción de la sustancia (11).

#### Embarazo y lactancia:

Como otros fármacos de este tipo, el naproxen demora el parto y prolonga la gestación (118) por supresión de la actividad del endometrio. Los experimentos en animales muestran que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas causan constricción intrauterina (119, 120). El efecto es más pronunciado en prematuros que en nacimientos normales, afecta el sistema cardiovascular del feto humano (cierre del conducto arterioso). Los niños presentan hipoxemia severa debido a una persistente hipertensión pulmonar y requieren ventilación (121). La presencia de naproxen en la sangre de los bebés confirma que este medicamento y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, cruzan la barrera placentaria (122). El naproxen se ha encontrado en la leche humana, por lo cual debe evitarse el uso de naproxen durante el período de lactancia (79).

#### 4.7 Interacción medicamentosa.

Las interacciones con medicamentos de interés especial en el naproxen derivan de su alto grado de unión a la albúmina del plasma, por lo que puede ser desplazado o desplazar de los sitios de unión, a otras sustancias que también se unen a proteínas.

Antiácidos. La absorción de naproxen es alterada por los antiácidos. Con bicarbonato de sodio aumenta la velocidad de absorción,

mientras que la administración de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio la retarda ligeramente (69).

Anticoagulantes. Con objeto de determinar si el naproxen interactúa con la warfarina durante una administración prolongada de ambos medicamentos, varios sujetos recibieron dosis orales de warfarina diariamente por 26 días y 375 mg de naproxen dos veces al día durante 20 días. La administración de naproxen no afecta aparentemente la farmacocinética o actividad anticoagulante de la warfarina para la dosis terapéutica indicada (123).

Aspirina. A dosis de 50 mg/Kg administrada oralmente decrecen los niveles plasmáticos de naproxen con dosis de aspirina de 10 mg/Kg (124). Estudios realizados con 6 sujetos a los que se administraron 50mg de naproxen y 1.2 g de aspirina, muestran que la concentración plasmática es reducida, debido a un incremento en la excreción del naproxen (125).

Diuréticos. El naproxen disminuye el efecto de la furosemina, cuando se administran ambos medicamentos. El naproxen reduce el volumen de orina y causa más retención de sodio y agua que la indometacina (126).

Ninguno de los antiinflamatorios no esteroideos tiene influencia significativa en el grado de filtración glomerular. Los efectos del naproxen en la función renal durante las cuatro primeras horas del estudio fueron los de reducir la excreción de sodio aproximadamente un 50%, promoviendo además una retención de urato(127).

Ácido valproico. El naproxen ejerce un moderado desplazamiento de la unión proteína-ácido valproico. Causa un decremento significativo en los niveles plasmáticos totales, pero la fracción libre de ácido valproico es esencialmente inalterada (128).

Probenecida. Al administrar conjuntamente la probenecida con naproxen, los niveles plasmáticos de este último, su vida media y su metabolito 6-O-demetilnaproxen, aumentan significativamente (129).

#### Sinergismo:

La actividad antiinflamatoria del naproxen es incrementada sinérgicamente cuando se administra mepirizol y los efectos adversos son disminuidos (130). La actividad analgésica de la emorfazona en ratas es marcadamente potenciada por combinación con naproxen; la actividad antiinflamatoria de emorfazona con antiinflamatorios no esteroides es aditiva. La combinación de estos medicamentos parece ser benéfica (131).

La administración simultánea de antibióticos (ampicilina, talampicilina, bacampicilina, etc.). Incrementan o disminuyen ligeramente la actividad antiedema y antihistamínica de algunos antibióticos y antiinflamatorios in vitro e in vivo (132).

#### 4.8 Contraindicaciones (133).

Puesto que los estudios pediátricos de seguridad y eficacia no se han completado, el uso de este producto en niños menores de dos años no es recomendable.

El naproxen no debe administrarse a pacientes con úlcera péptica activa o con antecedentes de enfermedad gastrointestinal.

Como el naproxen reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; este efecto deberá tomarse en cuenta cuando este factor sea determinante.

El naproxen debe usarse con mucha precaución en pacientes con función renal alterada; puesto que el naproxen y sus metabolitos se eliminan en gran parte (95%) en la orina vía filtración glomerular. El nivel de creatinina en el suero y/o la depuración de crea

tinina deben vigilarse en tales pacientes.

El naproxen deberá usarse con cuidado en aquellos pacientes que tengan una depuración de creatinina de menos de 20 ml/min al comienzo del tratamiento.

En algunos pacientes, específicamente aquellos con un flujo sanguíneo renal comprometido, como en casos de disminución dramática del volumen extracelular, cirrosis hepática, restricción de sodio, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal preexistente; se deberá evaluar la función renal antes y después del tratamiento con naproxen.

En algunos pacientes geriátricos; se puede esperar una función renal alterada. Para evitar la posible acumulación excesiva de metabolitos del naproxen en estos pacientes, se deberá considerar una reducción de la dosis diaria.

La enfermedad hepática alcohólica crónica y probablemente otros tipos de cirrosis reducen la concentración total de naproxen en el plasma, pero la concentración total de naproxen libre aumenta, no se conoce la implicación de esto, pero se aconseja tener cuidado cuando sea necesario dosis altas de medicamento.

El naproxen y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto antihipertensivo del propanolol y de otros betabloqueadores.

Puesto que el naproxen puede interferir con algunas pruebas de esteroides 17-cetogénicos, se recomienda que la terapia con el naproxen sea descontinuada 48 horas antes de hacer pruebas de función adrenal. De manera similar, el naproxen puede interferir con algunos ensayos urinarios de ácido 5-hidroxi-indolacético.

No debe usarse el naproxen durante el embarazo a menos que sea es-

trictamente necesario. El uso de naproxen durante el embarazo requiere que los beneficios posibles se balanceen contra los riesgos potenciales durante el primero y el tercer trimestre.

Debe evitarse el uso de naproxen durante el periodo de lactancia.

#### 4.9 Dosis y administración (134).

El naproxen (naprosyn) viene en tabletas de 250, 375 y 500 mg para uso oral. El naproxen sódico (anaprox, flanax) se comercializa en tabletas con 275 mg de la sal (equivalente a 250 mg de naproxen). En supositorios de 500mg de naproxen.

En el caso de artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante, la dosis usual de naproxen es de 250-375 mg en dos tomas por día. La dosis se ajusta según la respuesta clínica, pero se ha investigado el tratamiento a largo plazo con dosis diarias por encima de 1000 mg. Las respuestas favorables en pacientes con artritis reumatoide se han asociado con regímenes que mantienen una concentración mínima en plasma mayor de 50 ug/ml.

En caso de gota aguda, la dosis inicial usual de naproxen es de 750 mg (825 mg de naproxen sódico) seguida de 250 mg (275 mg de naproxen sódico) cada 8 horas hasta la remisión del episodio.

En caso de dolor leve o moderado, especialmente el asociado con dismenorrea primaria, bursitis y tendinitis aguda, la dosis inicial es de 500 mg de naproxen seguida de 250 mg cada 6 a 8 horas (550 mg de naproxen sódico) seguida por 275 mg cada 6 a 8 horas. El naproxen puede tomarse con las comidas si se sienten molestias gástricas.

En niños la eficacia y seguridad no se ha establecido.



## 5. DISCUSION

El naproxen por contener un grupo carboxilo muy reactivo, es capaz de sufrir una gran variedad de reacciones químicas, las cuales originan numerosos derivados cuyos usos son principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

Las propiedades químicas del naproxen hacen posible su uso tanto en forma directa, como para la obtención de derivados del mismo; la mayoría de los cuales presentan una acción biológica similar al naproxen y en varios casos mayor actividad en determinada acción o aparición de una nueva, con efectos adversos menores que el naproxen.

Los métodos de obtención encontrados en la literatura van desde la oxidación del 2-(6-metoxi-2-naftil)propanal como materia prima al ácido correspondiente, partiendo también de un grupo ya ubicado en la posición dos como: malonato de dietilo, acetato de metilo, un acetilo, etanol, reactivo de Grignard, o a partir del 6-metoxi naftaleno, a partir de los cuales, por diferentes rutas químicas es obtenido el naproxen.

De los diferentes métodos encontrados en la bibliografía se obtienen mezclas racémicas. Los enantiómeros que lo constituyen tienen propiedades físicas idénticas, exceptuando la dirección de la desviación de la luz polarizada por lo que es necesario su resolución, entre las bases activas utilizadas se encuentran la cinconidina, (-)-fenil-etil-amina, N-metil-D-glucamina y L-troc-(+)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3 propanodiol, obteniéndose únicamente el ácido (+)-6-alfa-metil-2-naftalen acético.

Al efectuar la comparación entre las pruebas y los límites espe-

cificados en cada una de las farmacopeas en estudio, se destacan los siguientes puntos:

La farmacopea mexicana y la británica son las más completas; ya que incluyen todas las pruebas que deben realizarse al naproxen como materia prima, las pruebas a realizar en estas farmacopeas son: descripción, solubilidad, identificación en infrarrojo y ultravioleta, punto de fusión, rotación óptica, sustancias relacionadas, bases orgánicas residuales, residuo de ignición, pérdida por secado, metales pesados y valoración, mientras que la U.S.P XXI incluye únicamente la identificación por infrarrojo, rotación óptica, pérdida al secado, metales pesados, sustancias relacionadas y la valoración.

Los límites establecidos para cada prueba son las mismas en las tres farmacopeas consultadas.

En esencia existe una semejanza muy estrecha en la farmacopea U.S.P XXI, la mexicana y la británica, lo cual sugiere que nuestra farmacopea se elaboró en base a ellas.

Existe un método oficial para la determinación de naproxen que es la valoración por titulación volumétrica ácido-base; es un método sencillo, preciso, confiable, exacto, rápido y económico ya que no requiere aparatos especiales.

Dentro de los métodos extraoficiales informados en la literatura existen tres, con la característica de ser caros por requerir instrumentos especiales.

Dos de ellos son colorimétricos, uno de ellos se basa en la reacción de naproxen con el clorhidrato de hidroxilamina, dicitclohexil carbodimida y cloruro férrico, con posterior determinación de su ab-

sorbancia a la longitud de onda correspondiente. El otro se basa en la hidrólisis con ácidos de formas farmacéuticas que contienen el naproxen; seguida del tratamiento con 4-amino fenazona en presencia de  $K_3Fe(CN)_6$  y piridina para formar un compuesto colorido, el cual se lee espectrofotométricamente a su correspondiente longitud de onda.

Un método potenciométrico encontrado puede utilizarse en materia prima y en tabletas, es un método coulométrico, la muestra es disuelta en una solución acetona-metanol conteniendo NaCl. El punto final es determinado amperométricamente con dos electrodos bi polarizados a 300 mV.

Para realizar la cuantificación de naproxen existe un gran número de métodos analíticos como son la titulación volumétrica, espectrofotométrica, potenciométrica. Dependiendo de la complejidad de la mezcla de fármacos que se desea analizar se elegirá el método más conveniente.

La molécula del naproxen para poseer acción antiinflamatoria debe contener un área planar, un grupo ácido y una cadena lateral. Los requisitos estructurales para la actividad máxima son: un grupo ácido, un sistema aromático y un pequeño grupo lipofílico en la posición seis, ya que estos grupos coinciden perfectamente en los sitios del receptor hipotético.

El proceso inflamatorio es ocasionado por una concentración elevada de prostaglandinas, al administrar antiinflamatorios, éstos se unen al sitio receptor que es el mismo para la síntesis de prostaglandinas, por lo tanto es inhibida la síntesis de prostaglandinas y el proceso inflamatorio es disminuido.

El naproxen se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral, alcanzando su nivel plasmático máximo en un tiempo de 1.5-3 horas, similar al alcanzado por la aspirina, pero el tiempo de vida media del naproxen es mucho mayor que la aspirina, esta ventaja hace que las tomas por día sean menores, al aumentar la dosis la vida media es inalterada, esta propiedad que posee, distingue al naproxen de los salicilatos los cuales tienen tendencia a mostrar incrementos en el tiempo de vida media al aumentar la dosis. La absorción por vía rectal es un poco menor a la oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan casi al mismo tiempo que cuando se administra por vía oral pero las concentraciones son menores con muy poca diferencia, esto no ocurre con la aspirina.

Uno de los principales factores que determina la distribución del naproxen es su grado de unión a proteínas del plasma, generalmente a la albúmina, a la cual se une casi totalmente (99.9%).

El naproxen y sus metabolitos se excretan casi totalmente por la orina. Es inactivado en su mayor parte por conversión en el éster glucurónico dentro del hígado. Una pequeña cantidad es demetilada y transformada en (S)-6-demetil naproxen. El naproxen cruza la placenta y aparece en la leche materna.

Existen diversos mecanismos de acción de los antiinflamatorios no esteroidales como la interferencia con la fosforilación oxidativa, migración leucocitaria, por estabilización de las membranas lisosómicas e inhibición de la fagocitosis leucocitaria, generación de lipoperóxidos y síntesis de prostaglandinas.

El mecanismo de acción informado en la literatura en mayor pro-

porción, es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas como efecto antiinflamatorio y analgésico.

Las reacciones adversas causadas por el naproxen son efectos gastrointestinales tales como: vómito, anorexia y agruras entre otras. Efectos en el sistema nervioso central; efectos en la sangre, reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado; efectos renales; efectos dermatológicos, pero en menor grado que el causado por la aspirina.

Cuando se administran otros medicamentos como: antiácidos, anticoagulantes, aspirina, diuréticos y ácido valpróico o conjuntamente con provenecida, existe interacción que deriva de su alto grado de unión a la albúmina del plasma, por lo que puede ser desplazado de los sitios de unión a otras sustancias que también se unen a proteínas. También existe sinergismo cuando se administra el naproxen con mepirizol y antibióticos.

El naproxen no debe administrarse sin supervisión médica. No debe administrarse en pacientes con úlcera péptica activa, debe utilizarse con mucha precaución en pacientes con función renal alterada, no debe administrarse durante el embarazo ni durante el período de lactancia.

La dosis y administración de naproxen depende del tipo de padecimiento que posee el paciente.

## 6. COCLUSIONES

Se lograron los objetivos planteados dentro del alcance de este trabajo.

Se resumió, organizó y actualizó la información existente en la literatura bajo la presentación propuesta en los capítulos desarrollados como contexto del mismo.

Las propiedades químicas del naproxen se utilizan en la síntesis de numerosos derivados con acción similar, mayor o totalmente diferente y con menor grado de reacciones adversas.

De las propiedades químicas esperadas, se informan a la fecha con mayor aplicación industrial las de: formación de sales, esterificación, conversión a amidas, fosfonilación y condensación.

Los métodos de obtención encontrados en la literatura son muy variados, se clasificaron de acuerdo a la ruta química, haciendo resaltar las materias primas de partida, así como las características y parámetros distintivos de cada método. Los métodos de obtención que se informan a la fecha son: reacciones de oxidación, hidrogenólisis de haluros de arilo, acilación de Friedel y Crafts, alquilación, reacciones de formilación y condensación, vía cetilización y transposición, acoplamiento directo con reactivo de Grignard y reacción de Wittig.

La purificación y resolución del naproxen es muy importante ya que el isómero con actividad biológica es el (D).

El control de calidad como materia prima es indispensable.

Existe una gran semejanza y paralelismo en cuanto a tipo de pruebas, metodología y límites especificados entre las farmacopeas

U.S.P XXI, la mexicana 1988 y la británica.

El naproxen es un fármaco antiinflamatorio, analgésico y antipirético de elección para pacientes sensibles a la aspirina y es mejor tolerado que ésta.

El naproxen se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima se alcanza en un tiempo de 1.5-2 horas. El naproxen por ser un fármaco de tipo ácido se une a la albúmina del plasma en un 99.9% en las dosis terapéuticas normales, este factor es el que determina su distribución.

El rasgo más distintivos de los otros fármacos derivados del ácido propiónico es el tiempo de vida media que es de 14 horas, ésto hace posible su administración dos veces por día.

El naproxen es un efectivo inhibidor de la ciclooxigenasa responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas, es aproximadamente 20 veces más potente que la aspirina.

El naproxen produce efectos adversos menos severos.

Las interacciones con fármacos de interés especial con el naproxen derivan de su alto grado de unión a la albúmina del plasma.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Goodman L.S y Gilman A.- Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7<sup>a</sup> ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 1986.
- 2) Scherrer R.A and Whitehouse M.W.- Antiinflammatory Agents Chemistry and Pharmacology. Volume 1. Academic Press, N.Y. 1974.
- 3) Kirk D.F and Othmer F.D.- Encyclopedia of Chemical Technology 3 rd. ed. Volume 2, Ed. Board, U.S.A, 1978.
- 4) Goldstein, A y col.- Farmacología. Ed. Limusa, México, 1979.
- 6) Litter, M.- Farmacología General. 5<sup>a</sup> ed. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. 1977.
- 7) Rojas M.W.- Inmunología. 6<sup>a</sup> ed. Ed. Iberoamericana, U.S.A, 1986.
- 8) Stecher P.G Editor.- The Merck Index, 10th Ed. Merck and Co. Inc. Rahway, N.J. 1963.
- 9) Secretaría de Salud.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5<sup>a</sup> ed. México, 1988.
- 10) The Pharmaceutical Codex. 11th. ed. The Pharmaceutical Press, London, 1979.
- 11) Martindale.- The Extra Pharmacopeia. 28 th. ed. The Pharmaceutical Press, London, 1982.
- 12) Mills T, Price W.N.- Instrumental Data for Drugs Analysis. Vol. 1. 1 st ed. U.S.A, 1984.
- 13) Morrison R.T and Boyd R.N.- Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano S.A. de C.V. México, 1984.
- 14) Belg. Pat: 903,785 (1986). C.A. 105, 108503g (1986).



- 15) Farmaco, Ed. Sci. 40(5) 334(1985). C.A. 103, 87596r (1985).
- 16) Can. Pat: 1,148,165 (1983). C.A. 99, 200500u (1983).
- 17) Span. Pat: 526,987 (1985). C.A. 105, 60422k (1986).
- 18) Eur. Pat: 166,135 (1986). C.A. 104, 168208p (1986).
- 19) Eur. Pat: 124,925 (1984). C.A. 102, 203753v (1985).
- 20) Indian J. Chem., Sect B 25B(3) 337 (1986). C.A. 105, 134256h (1986).
- 21) Ger. Offen. DE 3,203,309 (1983). C.A. 99, 195220w (1983).
- 22) Eur. Pat: 54,812 (1982). C.A. 97, 182440b (1982).
- 23) Eur. Pat: 2,401 (1979). C.A. 92, 22305e (1980).
- 24) Remington's.- Pharmaceutical Sciences. 15th. ed. Mack Publishing Company. U.S.A. 1975.
- 25) J.of Medical and Pharmaceutical Chemistry. 13, 203 (1970).
- 26) Belg. B.E 903, 568 (1986). C.A. 104, 230497 (1986).
- 27) U.S. Pat: 4,395,571 (1983). C.A. 99, 158059e (1983).
- 28) Yingyong Huaxue 3, 61 (1986). C.A. 107, 175609k (1987).
- 29) Pol. Pat: 122,588 (1984). C.A. 104, 129658r (1986).
- 30) Ger. Offen DE 3,212,170 (1982). C.A. 98, 53448g (1983).
- 31) Eur. Pat: 163,338 (1985). C.A. 105, 60435s (1986).
- 32) Tetrahedron Lett 23(13) 1385(1982). C.A. 97, 55413v (1982).
- 33) Synthesis (4) 426(1985). C.A. 104, 88221y (1986).
- 34) Toledano G. T.M.- Métodos comparativos para valoración de naxobroxen. Tesis. Facultad de Química, 1982.
- 35) An. Quim., Ser. C 81(2) 181(1985). C.A. 105, 97112k (1986).
- 36) Jpn. Pat: 79,115,358 (1979). C.A. 92, 110735 (1980).
- 37) Jpn. Pat: 59,95,239 (1984). C.A. 101, 170908 (1984).
- 38) Jpn. Pat: 8036,429 (1980). C.A. 93, 150045c (1980).
- 39) Ger. Offen 2,919,919 (1979). C.A. 92, 146491g (1980).
- 40) Jpn. Pat: 86,100,855 (1986). C.A. 108, 55674b (1988).

- 41) Dan. Pat: 150,611 (1987). C.A. 107, 175684f (1987).
- 42) Jpn. Pat: 81,145,241 (1981). C.A. 96, 68650z (1982).
- 43) Can. Pat: 1,115,722 (1982). C.A. 97, 109699p (1982).
- 44) Span. Pat: 550,362 (1986). C.A. 108, 37410h (1988).
- 45) Jpn. Pat: 59,204,152 (1984). C.A. 102, 166494p (1985).
- 46) Eur. Pat: EP 44,984 (1982). C.A. 96, 217476b (1982).
- 47) Eur. Pat: EP 132,854 (1985). C.A. 93, 6055p (1985).
- 48) Brit. UK Pat: 2,025,968 (1980). C.A. 93, 132285b (1980).
- 49) U.S. Pat: 4,621,152 (1986). C.A. 106, 119472c (1987).
- 50) Jpn. Pat: 57,145,835 (1982). C.A. 98, 71729d (1983).
- 51) The U.S.P. XXI and N.F.-21st. revisión, united States Pharma-  
copeial Convention, Inc. U.S.A. 1985.
- 52) The British Pharmacopeia 1980. Volume 1,11. ed. Majesty's  
Stationery Office. The University Press,  
Cambridge, England, 1980.
- 53) East. Pharm 24 (284) 183(1981). C.A. 96, 129856v (1982).
- 54) Acta Pol. Pharm. 36(5) 569(1979). C.A. 93, 22567c (1980).
- 55) Indian Drugs. 21(2) 111(1986). C.A. 106, 162697r (1987).
- 56) Cryst. Struct. Commun C. 41(2), 280(1985). C.A. 102, 103992d  
(1985).
- 57) Scherrer, R.A. et al.- Nat. Med. Symp. Amer. Chem. Soc., Div.  
Med. Chem. C.A pp 11a-11i (1964).
- 58) Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol. 41(6), 231(1982). C.A.  
99, 93610f (1983).
- 59) Journal Pharmaceutical Science. 61, 703(1972).
- 60) Clinical Pharmacology and Therapeutics. 20, 269(1976).
- 61) Arzneim.-Forsch. 31(3), 445(1981). C.A. 94, 161720b (1981).
- 62) Am. J. Vet. Res. 42(9), 1615(1981). C.A. 95, 161720m (1981).

- 63) Yakhar Hoechi. 20(3), 128(1986). C.A. 106, 858113m (1987).
- 64) J. Pharmacobio-Dyn. 11(6), 555(1988). C.A. 109, 236334v (1988).
- 65) Biopharm. Pharmacokinet., Eur. Congr., 2nd. 1, 389(1984). C.A.  
102, 190982s (1985).
- 66) Journal of Clinical Pharmacology. 16, 189(1976).
- 67) The Lancet. 1, 608(1981).
- 68) Curr. Ther. Res. 42(3), 480(1987). C.A. 107, 228693s (1987)
- 69) New England Journal Medical. 291, 582(1974).
- 70) Ortega, E.- Farmacología del metoxipropiociocin sódico. Simposio,  
Syntex, México, 1976.
- 71) Clinical Pharmacology and Therapeutics. 22, 545(1977).
- 72) Int. J. Pharm. 16(2), 215(1983). C.A. 99, 151693y (1983).
- 73) Arzneim.-Forsch. 30(5), 843(1980). C.A. 93, 36784t (1980).
- 74) Mol. Pharmacol. 18(3), 421(1980). C.A. 94, 94z (1981).
- 75) Chem. Pharm. Bull. 26(11), 3312(1978). C.A. 90, 132515q(1979).
- 76) Anal. Chem. Symp. Ser. 12(8), 79(1983). C.A. 99, 81977t (1983).
- 77) Int. J. Clin. Pharm., Ther. Toxicol. 26(4), 190(1988). C.A. 108,  
215817f (1988).
- 78) J. Pharm. Sci. 69(11), 1254(1980). C.A. 94, 24711z (1981).
- 79) Lewis A.J. Md.- Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index.  
16 th. ed. Ed. Yorke Medical Books, U.S.A  
1981.
- 80) Covarrubias, J.- manipulación Farmacológica de la inflamación.  
Simposio, Syntex, México, 1976).
- 81) Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 8, 1741(1980). C.A. 93,  
37158d (1980).
- 82) Biochem. Biophys. Res. Commun. 92(2), 688(1980). C.A. 92,  
40461a (1980).

- 83) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77(1), 308(1980). C.A. 92,  
106432g (1980).
- 84) Sem. Hop. 59(46), 3194(1983). C.A. 105, 204031r (1984).
- 85) Int. Cong. Ser. - Excerta Med. 686, 95(1985). C.A. 105,  
36270p (1986).
- 86) J. Reprod. Fertil. 76(1), 65(1986). C.A. 104, 102167t (1986).
- 87) Biochem. Pharmacol. 32(8), 1347(1983). C.A. 99, 33675w (1983).
- 88) J. Am. Med. Ass. 237, 1260(1977).
- 89) Journal of Clinical pharmacology. 15(2), 305(1975).
- 90) The Journal of the American Medical Ass. 237, 1260(1977).
- 91) Oyo Yakuri. 18(4), 673(1979). C.A. 92, 157813q (1980).
- 92) The journal of Clinical Pharmacology. 20, 480(1980).
- 93) Clinical Pharmacology and Therapeutics. 19, 18(1976).
- 94) Nippon Yakurigaku Zasshi. 81(6), 343(1984). C.A. 102, 55837b  
(1985).
- 95) Am. J. Obstet. Gynec. 127, 818(1977).
- 96) Bressler, M.D.R.-The Physicians Drug Manual. Doubleday Company  
Inc. Garden City, N.Y. 1981.
- 97) J. Pharm. Pharmacol. 36(10), 713(1984). C.A. 102, 39618g (1985).
- 98) Dig. Dis.Sci. 24(11), 823(1979). C.A. 92, 69720b (1980).
- 99) Reumatologia. 23(4), 273(1985). C.A. 105, 126984d (1986).
- 100) Ger. Offen: DE 3,104,209 (1984). C.A. 101, 223545m (1984).
- 101) Arzneim.-Forsch. 34(8), 885(1984). C.A. 101, 183652k (1984).
- 102) Belg. Pat: 900,605 (1985). C.A. 102, 119695s (1985).
- 103) Scand. J. Gastroenterol. 20(7), 239(1985). C.A. 102, 209293s  
(1985).
- 104) Scand. J. Haematol. 33(2), 155(1984). C.A. 101, 204224q (1984).
- 105) Can. J. Physiol. Pharmacol. 58(6), 699(1980). C.A. 93, 143253r  
(1980).

- 106) Antonaccio. M.J.- Farmacología Cardiovascular. Ed. El Manual Moderno . México D.F. 1978.
- 107) Am. J. Cardiol. 47(4), 841(1981). C.A. 94, 185630n (1981).
- 108) Clinical Pharmacology and Therapeutics. 27, 247(1980).
- 109) Experientia. 35(6), 803(1979). C.A. 91, 83116m (1979).
- 110) Eur. J. Rheumatol. Inflammation. 1(3), 283(1978). C.A. 91, 94542w (1979).
- 111) Verh. Dtsch. Ges. Inn: Med. 87, 1160(1981). C.A. 96, 155227k (1982).
- 112) The Lancet. 1, 321(1980).
- 113) New. Engl. J. Med. 301, 1271(1979).
- 114) Ibid. 302, 1092(1980).
- 115) The Lancet. 1, 998(1974).
- 116) New. Engl. J. Med. 295, 1201(1977).
- 117) The journal of the American Medical. 238, 938(1977).
- 118) Prostaglandin Med. 2(2), 141(1979).C.A. 94, 41856t (1981).
- 119) Prostaglandin Med. 2(5), 225(1979). C.A. 94, 41423z (1981).
- 120) Prostaglandin Med. 2(4), 299(1979). C.A. 94, 58259y (1981).
- 121) The Lancet. 2, 591(1980).
- 122) Journal Pediatric. 94, 647(1979).
- 123) Clinical Pharmacology and Therapeutics. 25, 61(1979).
- 124) Proc. West. Pharmacol. Soc. 18, 62(1975). C.A. 157875g (1975).
- 125) Scand. J. Rheumatol. Suppl. 2, 37(1973).
- 126) British Medical Journal. 283, 988(1981).
- 127) Br. J. Clin. Pharmacol. 23(1), 55(1987).C.A. 106, 113290v (1987).
- 128) Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokin. 9(4), 359(1984). C.A 102 214652n (1985).
- 129) Clinical Pharmacology and Therapeutics. 24, 706(1978).
- 130) Jpn. Pat: 6120,524(1986). C.A. 105, 54614h (1986).

- 131) Yakuri to Chiryo. 13(5), 2797(1985). C.A. 103, 153586y (1985).
- 132) Recent. Adv. Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother. 14th  
1985, C.A. 106, 12343j (1987).
- 133) Rosenstein E.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas  
34a. ed. Ediciones P.L.M. S.A. México 1988.
- 134) St. Louis.- Drug Facts and Comparisons, 1984 Edition A. Divi  
sion of J.B Lippincott Company Philadelphia.