

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**Proposición a la Farmacopea Nacional de los
Estados Unidos Mexicanos de la Monografía
del Bromuro de Prifinio**

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MANUEL ELOY GOMEZ GALVAN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: Prof. RAMON ULACIA ESTEVE

VOCAL: Prof. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

SECRETARIO: Prof. MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL

1er. SUPLENTE: ALFREDO GARZON SERRA

2do. SUPLENTE: MA. DE LOS ANGELES RODRIGUEZ ARANA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS RUDEFSA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SUSTENTANTE.- MANUEL ELOY GOMEZ GALVAN

ASESOR DEL TEMA.- RAMON ULACIA ESTEVE

A MIS PADRES

Cap. FELIPE GOMEZ ROSADO

Ma. ROSA GALVAN DE GOMEZ

CON TODO CARIÑO Y AGRADECIMIENTO

A MIS QUERIDOS HERMANOS Y ABUELITA

AL DISTINGUIDO MAESTRO

Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE

CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO.

Grande y exhaustiva ha sido la lucha de los investigadores que día a día, con la loable preocupación de obtener mejores medicamentos para alivio del dolor; desarrollan fármacos con acciones más potentes, más selectivas y con menores inconvenientes.

Por tan noble labor, es indudable que debe reconocerse con el máximo mérito a todos aquellos investigadores que sin escatimar esfuerzos han puesto su experiencia e inteligencia en bien de la humanidad.

I N T R O D U C C I O N

=====

En la terapéutica, desde épocas muy remotas se han utilizado gran variedad de medicamentos antiespasmódicos o anticolinérgicos de diferente origen. Medicamentos de origen natural, tan antiguos como la belladona (*Atropa belladonna*) ya conocidos por sus efectos por los indios y utilizados hasta nuestros días. Después de que la atropina y la escopolamina fueron aisladas de la belladona por Mein en 1813, se hizo posible el empleo de fármacos de origen semi-sintético como la butil escopolamina; más recientemente, se han logrado fármacos anticolinérgicos de síntesis total.⁽¹⁾

En la terapia moderna el empleo de sustancias sintéticas se ha generalizado por sus ventajas.

Dentro de los fármacos de síntesis más recientes, se debe considerar como notable, el Bromuro de Prifinio, obtenido por OHKI y Colaboradores, en los laboratorios de investigación de Fujisawa Pharmaceutical en el Japón. Este producto ha sido selec-

cionado por sus características químicas, ya que, después de estudiar la estructura de varios derivados de la 3-difenil metil pirrolidina presentaba posibilidad de actuar como antimuscarínico. Los efectos esperados fueron comprobados farmacológica y clínicamente. Demostrando que el Bromuro de Prifinio, es un fármaco con ventajas a los medicamentos utilizados en la actualidad por ser un espasmolítico más potente, con una acción más prolongada, más específica y con menos efectos secundarios indeseables como aparece en la literatura consultada.

Por lo tanto, se puede considerar al Bromuro de Prifinio como un fármaco que debe tomarse en consideración para ser incluido en la Farmacopéa Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

El presente trabajo tiene como objeto determinar y comprobar las constantes físico-químicas del Bromuro de Prifinio, así como establecer el método más adecuado a su valoración y proponer la monografía del Bromuro de Prifinio ante la Comisión Permanente de la Farmacopéa Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

GENERALIDADES

A pesar de que la búsqueda ha sido intensa, no se ha encontrado el medicamento analgésico efectivo en todos los casos. La razón de ello es que existen diversos mecanismos productores del dolor, así se acepta desde hace tiempo que las vísceras huecas duelen solo por dilatación o por elongación y que frecuentemente tienen aparejado o reconocen como causa determinante la existencia previa de un espasmo de la musculatura lisa -

esto es, el aumento en frecuencia e intensidad de las contracciones de los músculos lisos gastrointestinales pueden causar dolor intenso, así también una secreción excesiva puede contribuir a provocar dolor.⁽²⁾

Distintos medicamentos se han utilizado para aliviar estos estados dolorosos y han sido los compuestos que guardan una similitud química con la atropina los que más se han utilizado. - La atropina es el prototipo de los fármacos parasimpaticolíticos, es un alcaloide obtenido de la belladona (*Atropa belladonna*) el cual ejerce una acción bloqueadora selectiva sobre los órganos efectores inervados por nervios colinérgicos posganglionares. Esta acción es denominada también anticolinérgica y no se efectúa por inhibición directa de la producción de acetilcolina, el efecto de esta sustancia es competitiva con la acetilcolina liberada, fijándose en los sitios receptores de las células e impidiendo que la acetilcolina ejerza su acción como mediador químico en la sinapsis.⁽³⁾

El resultado de éste bloqueo de los impulsos de los nervios colinérgicos, dependiendo de la dosis, incluye falta de acomodación ocular por parálisis, dilatación de la pupila, incremento en el tono cardíaco, disminución de la producción de saliva, disminución de las secreciones gastrointestinales, motilidad y retención urinaria. Estas propiedades las presentan en diferentes grados los otros alcaloides de la Belladona, la hioscina e hiosciamina.⁽³⁾

Por esta razón se han buscado medicamentos que tengan una mayor especificidad sobre el órgano en que se desee su acción disminuyendo la gama de efectos secundarios indeseables.

Actualmente se cuenta con compuestos sintéticos o semi-sintéticos que poseen estas acciones cualitativamente similares a las de la atropina pero que difieren cuantitativamente en la acción específica.

CONSIDERACIONES DE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD DE LOS ANTICOLINÉRGICOS.

=====

La mayoría de los autores consideran que los anticolinérgicos - presentan un punto de ataque a los sitios colinérgicos a través de la llamada cabeza catiónica o sea el nitrógeno cargado positivamente con la cual se fijan en los sitios receptores de la acetil colina y antagonizan su acción.⁽⁴⁾ La razón por la cual - compuestos de aminas terciarias pueden ser anticolinérgicos activos es que son protonizados en el organismo.

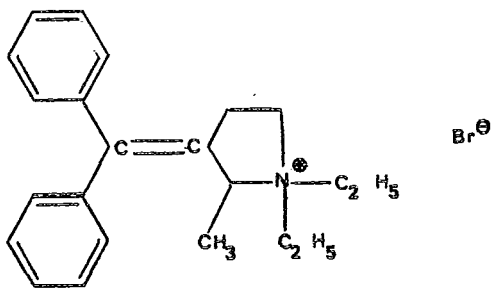
Con objeto de prolongar la acción anticolinérgica, se ha protegido a las moléculas por medio de sustituciones con diferentes radicales, obteniéndose mejores resultados con los radicales - aromáticos, por presentar un mayor impedimento estérico, lográndose una acción anticolinérgica más duradera. Así también se han substituido los radicales metilo del nitrógeno (de los - alcaloides) por radicales etilo, butilo, etc. Observándose que con radicales etilo se logra un mayor efecto lítico de la molécula mientras que la presencia de metilos presenta acción mimética.⁽⁴⁾ Actualmente los anticolinérgicos que han demostrado ser más específicos son compuestos de sales cuaternarias de Amonio que aún cuando son menos absorbidas por el tracto gastrointestinal y deben administrarse a dosis mayores por vía oral, se - prefieren debido a que como sales cuaternarias no pasan la barrera hematoencefálica y no presentan por ello estimulación -

del Sistema Nervioso Central, además, casi no penetran en la conjuntiva y no actúan sobre el ojo presentando menos efectos secundarios indeseables y una acción espasmolítica más específica. - Se ha preferido el Bromuro en la cuaternización por los efectos sedantes del mismo.

Las características principales de los anticolinérgicos se pueden resumir como sigue:

- 1) Deben presentar la llamada cabeza catiónica.
- 2) La molécula debe estar protegida, de preferencia con anillos aromáticos.
- 3) Los sustituyentes en el nitrógeno deben ser etilos.
- 4) Ser una sal cuaternaria de amonio, de preferencia como bromuro.

Dentro de los fármacos de síntesis, el Bromuro de Prifinio sintetizado por OHKI y Colaboradores en el Japón, derivado del 3-difenilmetilén pirrolidina desde el punto de vista de su estructura cumple con los requisitos de un anticolinérgico efectivo, con una mayor especificidad, sin estímulo del Sistema Nervioso Central y con mínimos efectos oculares.



Farmacología Experimental.-

Actividad antiespasmódica en ileon aislado de cuy.- ^{5 6}

La actividad antiespasmódica del Bromuro de Prifinio en contracciones inducidas por acetil colina y nicotina son estudiadas en ileon aislado de cuy por el método Magnus. Siendo el bromuro de Prifinio menos potente que otras sustancias, excluyendo el bromuro de Butil Escopolamina, en su efecto protector, a las contracciones producidas por acetil colina, aproximadamente igual en efecto espasmolítico a otros y el más potente de los fármacos probados en efecto protector a la contracción producida por la nicotina.

El bromuro de Prifinio a una concentración de 0.001 mcg/ml inhibe la motilidad espontánea del ileon aislado de cuy .

Actividad antiespasmódica comparada, sobre ileon aislado de Cuy (Relación de potencia con el sulfato de atropina).

Medicamento	Acetil Colina		Nicotina
	Efecto protector	Efecto lítico	Efecto protector
Atropina sulfato	1	1	1
Bromohidrato de Escopolamina	1	1.1	-
Bromuro de Propantelina	1.4	0.7	0.8
Metil Bromuro de Benactizina	1.9	1.2	0.5
Bromuro de Oxipirronio	1.7	1.3	0.2
N-butilbromuro de hioscina	0.01	0.1	0.1
Bromuro de Prifinio	0.5	0.8	1

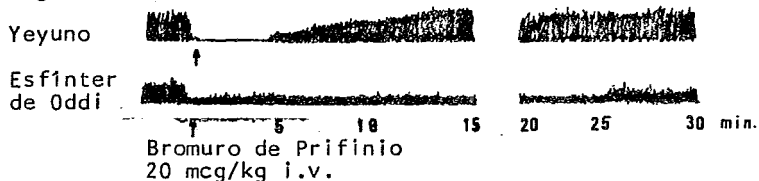
Efecto sobre la motilidad espontánea del estómago y del yeyuno en perro

El estudio comparado de varios fármacos se resume en el cuadro siguiente

Efecto sobre la motilidad espontánea del yeyuno en el perro. Inhibición al 50 % (D.E. 50). Sulfato de Atropina =1			
Medicamento	D.E. 50	Relación de Potencia	Duración del efecto (Min.)
Sulfato de Atropina	5 mg/kg	1	19
Bromhidrato de Escopolamina	5 mg/kg	1	24
Bromuro de propantelina	2.5-5 mg/kg	2-1	20-30
Metilbromuro de benactizina	1.25-2.5 mg/kg	4-2	10-15
N-Butilbromuro de hioscina	10.15 mg/kg	0.5-0.3	8
Bromuro de Prifinio	2.5 mg/kg	2	7

Efecto sobre las contracciones provocadas por medicamentos en estómago, duodeno, yeyuno, colon, esfínter de Oddi y vesícula biliar en el perro. 5.6

El bromuro de Prifinio a dosis de 0.1 mg/kg redujo la motilidad producida por la neostigmina en el estómago, esfínter de Oddi y yeyuno. Se observó el mismo efecto en la producida por el betanecol sobre el estómago, el yeyuno y el duodeno y por la colecistoquinina en el duodeno y en la vesícula biliar. Los estudios electromiográficos demostraron que el estado excitatorio del estómago, duodeno, ileon y colon inducidos por la Neostigmina o el betanecol fué inhibido por la inyección intravenosa del bromuro de Prifinio en dosis de 0.25-0.3 mg/kg.



Efecto sobre la hipermotilidad gástrica y yeyunal producidas por estimulación eléctrica en el perro.^{5.7.}

El bromuro de Prifinio, en una dosis intravenosa de 0.3 mg/kg, inhibió evidentemente la hipersistalsis gástrica y yeyunal producida por la estimulación eléctrica de los plexos de los nervios neumogástricos laterales.

Efecto sobre la contracción de la vejiga urinaria en perros.⁶

Se administraron intravenosamente Bromuro de Prifinio y Sulfato de Atropina a razón de 0.1 mg/kg. Ambos medicamentos fueron similares en su efecto inhibitor sobre la contracción de la vejiga urinaria producida por la inyección de acetil colina, pero el primero fué de acción mucho más corta que el último.

Las dosis del bromuro de Prifinio y de sulfato de atropina que se requirieron para inhibir la contracción de la vejiga urinaria producida por la estimulación eléctrica sobre el nervio pélvico fué 100 veces mayor que la requerida para inhibir la contracción de la vejiga urinaria inducida por la acetil colina.

El bromuro de Prifinio, fué más potente que el sulfato de atropina en su efecto inhibitor y casi igual a este último en cuanto a tiempo de duración.



T O X I C O L O G I A

Toxicidad Aguda según los datos encontrados en la literatura.- ⁸

A dosis tóxicas, el bromuro de Prifinio produce midriasis, depresión de la motilidad espontánea y paro respiratorio irreversible.

		LD50 (mg/kg)			
Vía	Sexo	Ratón		Rata	Perro híbrido
		Cepa ICR-JCL	Cepa dd	Cepa Wistar	
I.V.	M	11	12		18
	F	12			
I.P.	M	43	82	62	
	F	40		46	
S.C.	M	30	79	170	88
	F	30		190	
P.O.	M	330	310	1,100	327
	F	345		1,090	

Toxicidad Subaguda y Crónica ⁹

1) Rata, según los autores.-

El bromuro de Prifinio administrado por vía oral a cepas de ratas - Sprague Dwley-JCL, durante un mes, a razón de 50, 100, 250 y 500 mg/kg durante 3 meses bajo 10, 30, 100 y 300 mg/kg y 6 meses con 10, 30 y - 100 mg/kg.

Con dosis diarias menores a 100 mg/kg ningún animal mostró signos tóxicos. La mitad de los animales que recibieron 250 mg/kg y la mayoría - de los animales que recibieron 300 y 500 mg/kg murieron, entre los 5 - días posteriores a las dosis los animales que sobrevivieron mostraron crecimiento normal, sin ningún signo de toxicidad. No se observaron - diferencias entre los grupos controlés y los que recibieron bromuro de Prifinio en las pruebas hematológicas y bioquímicas. No se observaron en ningún órgano cambios macroscópicos ni microscópicos.

2) Conejos ¹⁰

Después de administrar bromuro de Prifinio a dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa a conejos de sexo masculino durante un mes, no se observa-

ron cambios anormales exep^to midriasis.

3) Perro ¹¹

El bromuro de Prifinio se administró por vía oral a perros de raza híbrida durante un mes, en dosis variables de 5, 10, 20, 50 y 100 mg/kg. La dosis hasta 50 mg no produce signos de toxicidad, con excepción de midriasis y boca seca. A dosis de 100 mg/kg todos los animales murieron al tercer día de su administración. No se observaron diferencias entre el grupo de bromuro de Prifinio y los de control en las cifras de pruebas hematológicas y bioquímicas.

Durante 3 a 6 meses se administró subcutáneamente dosis de 2, 5, 10, 20 y 50 mg/kg de bromuro de Prifinio en perro de raza híbrida. El bromuro de Prifinio en dosis menores de 10 mg/kg produjo midriasis y boca seca sin ningún otro efecto colateral. Con dosis de 50 mg/kg todos los animales murieron al tercer día de la administración. No se observaron diferencias entre los grupos con administración del anticolinérgico y los controles; en cuanto a cifras de pruebas hematológicas y bioquímicas.

Estudios Teratológicos en ratón, rata y conejo. ¹²

En el ratón embarazado ICR-JCL, en la rata Sprague-Dawley y en el conejo albino, la administración oral y parenteral del Bromuro de Prifinio no tuvo efectos teratogénicos a diferentes dosis

Las observaciones fueron hechas sobre el número de fetos muertos, malformaciones esqueléticas externas, en las anomalías orgánicas y el peso promedio de la descendencia sin haberse encontrado ningún cambio anormal. No se observaron diferencias significativas entre los grupos administrados con bromuro de Prifinio y el grupo control en el peso promedio en la descendencia ya destetados y la proporción de descendencia sobreviviente.

No. de hijos que sobreviven al destete

No. de hijos vivos

Animales	Dosis (mg/kg)	Vía	Días de administración después de la concepción	Día de observación
Ratón ICR-JCL	20,50	p.ó.	7 a 12	18
Rata Sprague Dawley	5,20 20,50	s.c. p.ó.	7 a 12 9 a 14	18 21
Conejo Albino	0.5,1.0	i.v.	8 a 16	29

Farmacología Clínica.-

Inhibición de la secreción gástrica.

Se introdujo la sonda gástrica en 7 pacientes y se midió su secreción en un tiempo específico. El volumen de secreción gástrica disminuyó en 16.9-34.3% después de la inyección subcutánea de bromuro de Prifinio de 1 a 7.5 mg, comparativamente con el valor control.

El efecto del bromuro de Prifinio sobre la acidez gástrica fué estudiada

do mediante una cápsula telemétrica para pH.

Cuando se administró bicarbonato de sodio por vía oral en dosis de un gramo, se elevó el pH gástrico a 7 o más, nivel que fué mantenido durante 10 a 15 minutos, para volver inmediatamente después a las cifras iniciales.

Nuevamente se administró un gramo de bicarbonato de sodio consecutivamente a la inyección intravenosa de 7.5 mg de bromuro de Prifinio y se alcanzó entonces un pH de 8, nivel que se mantuvo durante 90 a 120 minutos.

Por ambos resultados, bromuro de Prifinio demostró también su notable efecto inhibitorio sobre la secreción gástrica.

Efectos sobre la vesícula biliar.

El efecto sobre la vesícula biliar fué observado por colecistografía. El medio de contraste fué administrado por vía oral y cada vesícula biliar fué observada. La vesícula contraída consecutivamente a la administración de la comida, volvió a su tamaño previo debido al bromuro de Prifinio. Este resultado puede explicar el efecto del bromuro de Prifinio para inhibir la contracción o espasmo de la vesícula biliar.

Efecto sobre el uréter.

Se estudió en 7 voluntarios sanos el efecto del bromuro de Prifinio sobre los potenciales de acción del uréter. Un electrodo bipolar se introdujo en dicho órgano a 15 cms. de su orificio a través de un cistoscopio. Se estudiaron los cambios electromiográficos de dicho órgano antes y después de la administración intravenosa de bromuro de Prifinio. Los efectos del bromuro de prifinio en dosis de 7.5 mg y 15 mg fueron semejantes. Se redujo la frecuencia de las ondas y aumentó su velocidad de conducción.

Influencia sobre la Vejiga Urinaria.

La influencia del bromuro de Prifinio sobre la función vesical se estudió cistométricamente.¹³

Se observaron, un aumento en el volumen máximo de la vejiga y una disminución en la presión de la micción, consecutivamente a una dosis subcutánea de 7.5 mg. Este efecto puede explicar la disminución de la tonicidad vesical.

Antes de la inyección de bromuro de Prifinio.

Volumen vesical máximo 200 ml
Presión máxima de micción 76 mm Hg

15 minutos después de la inyección subcutánea de 7.5 mg de bromuro de Prifinio.

Volumen vesical máximo 300 ml
Presión de micción máxima 38 mm Hg

Relación de dosis equivalentes orales y subcutáneas.

En voluntarios sanos, se estudió la relación de dosis equivalentes - orales y subcutáneas entre el bromuro de Prifinio, el metil bromuro de benactizina y el N-butil bromuro de hioscina, tomando como índice el efecto inhibitor sobre la secreción salival.¹⁴

Los resultados mostraron que la relación de dosis equivalentes oral y subcutánea para el bromuro de Prifinio y el metil bromuro de benactizina es de 50:1 respectivamente.

A la administración oral de metil bromuro de hioscina se observó poca inhibición de la secreción salival, aún a dosis tan grandes como 240 mg.

Observaciones Clínicas:

El Bromuro de Prifinio fué inicialmente administrado a un total de 3,430 pacientes en 56 clínicas en Japón. Se hicieron estudios en cuanto a su efecto para aliviar el dolor visceral relacionado con diversos padecimientos del tracto digestivo y urinario, efecto terapéutico sobre úlcera péptica, efecto para facilitar la eliminación espontánea de cálculos ureterales y usos diagnósticos para estudios radiográficos y endoscópicos del tracto gastrointestinal.

Padecimientos Gástricos y Duodenales.-

1.- Gastritis.

En la gastritis aguda o crónica, el Bromuro de Prifinio alivia el dolor e inhibe en forma concomitante la secreción gástrica, tratándose por consiguiente de un agente terapéutico justificado.- La combinación de Bromuro de Prifinio con antiácidos prolonga el efecto de éstos.

Se inyectó Bromuro de Prifinio a pacientes que se quejaban de dolor cólico producido por gastritis.

Con una sola inyección de Bromuro de Prifinio respondieron 52 de 58 pacientes; y con las grageas de Bromuro de Prifinio a dosis de 45-90 mg., los 29 pacientes tratados respondieron.

Capacidad de absorción del medicamento después de la administración subcutánea, oral y rectal

Se estudió la absorción del bromuro de Prifinio consecutivamente a su administración subcutánea, oral y rectal, en voluntarios sanos divididos en 3 grupos de 5 sujetos cada uno.

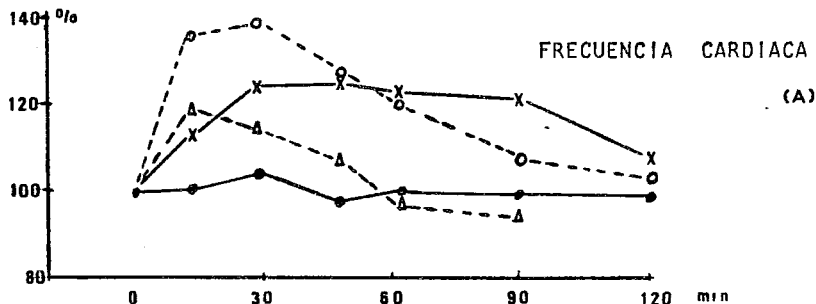
La cantidad total del bromuro de Prifinio excretada en la orina de 48 horas, fué aproximadamente el 50% de la dosis administrada subcutáneamente y del 2 al 4% de la administrada por las vías oral y rectal. La cantidad excretada del bromuro de Prifinio en la orina después de administración oral, fué la misma que la que ocurrió con la vía rectal.

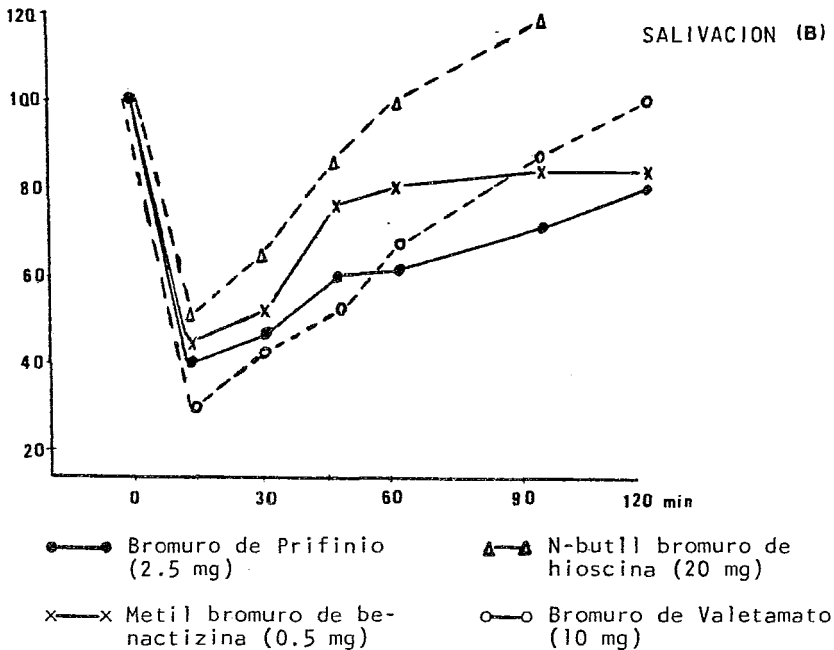
Influencia sobre la frecuencia cardiaca.

Se estudiaron las relaciones entre el efecto inhibitorio sobre la saliva y sobre la frecuencia cardiaca, utilizando bromuro de Prifinio, N-butyl bromuro de hioscina, Metil bromuro de benactizina y bromuro de valetamato administrados subcutáneamente a voluntarios sanos.¹⁴

La dosis equivalente para cada una de estas drogas, capaces de producir el mismo grado de efecto inhibitor sobre la salivación, fué obtenida comparando contra una dosis estándar de metilbromuro de hioscina.

El metil bromuro de hioscina, el metil bromuro de benactizina y el bromuro de valetamato produjeron un aumento de la frecuencia cardiaca, en tanto que el bromuro de Prifinio no produjo variaciones en la misma.





Influencia sobre la acomodación visual.¹⁵

Se estudiaron los efectos que sobre la acomodación del músculo ciliar y del diámetro de la pupila que tienen el bromuro de Prifinio, el N-butil bromuro de hioscina y el metil bromuro de benactizina, administrados a dosis terapéuticas subcutáneas en 18 voluntarios saños.¹⁵ La mayor alteración en la acomodación del músculo ciliar fué producida por el N-butil bromuro de hioscina, con una variación máxima que ocurrió entre los 15 y 30 minutos de su administración. Ninguno de los medicamentos produjo midriasis, aún cuando se administraron dosis tan grandes que llegaron a producir perturbaciones en la acomodación visual.

Bromuro de Prifinio puede ser el medicamento de elección para los dolores de este síndrome.

Se obtuvo respuesta clínica en dos de los pacientes que recibieron la inyección de Bromuro de Prifinio y en 8 de 12 pacientes que recibieron tabletas.

4.- Otros padecimientos Gastroduodenales.

En pacientes con gastroptosis que se quejaron de dolor epigástrico, las tabletas de Bromuro de Prifinio proporcionaron alivio del dolor en 11 de los 13 pacientes tratados. En 4 pacientes con --acalasia que se quejaban de dolor moderado y grave, se obtuvo un alivio notable del mismo en todos ellos, 10 a 20 minutos después de una inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas. Las grageas de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas también proporcionaron alivio de dolor en 5 pacientes con espasmo pilórico, esofagitis, cáncer esofágico, poliposis duodenal y estómago en cascada, respectivamente.

Padecimientos Intestinales.

1.- Enteritis y Colitis.

Diversas comunicaciones clínicas han confirmado que el Bromuro de Prifinio tiene un efecto inhibitor de la motilidad del tracto digestivo, aliviando el dolor en pacientes con enteritis.

Se administró una inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas, a 46 pacientes que se quejaban de dolores de enteritis. Se obtuvo alivio en 38. El Bromuro de Prifinio a dosis masivas únicas, de 45 a 90 miligramos, se administraron a 20 pacientes con

dolor agudo de enteritis. Se obtuvo alivio en 17.

El Bromuro de Prifinio, alivió el dolor en 95 de 103 pacientes (92%) con dolor abdominal producido por enteritis aguda o crónica, colitis ulcerativa y enteritis regional.

2.- Síndrome de colon Irritable.

En pacientes con síndrome de colon irritable, se considera comúnmente, en principio, que la terapéutica dietética y medicamentosa junto con el descanso deben ser prescritas en forma asociada. En estos pacientes, 6 de 7 respondieron a la inyección de Bromuro de Prifinio y 30 de 39 a las grageas, administradas respectivamente en dosis terapéuticas.

3.- Otros padecimientos intestinales.

Los dolores provocados por adherencias intestinales, fueron aliviados en 6 de 7 pacientes que recibieron la inyección de Bromuro de Prifinio, al igual que 13 de 15 pacientes que recibieron las grageas del medicamento a dosis terapéuticas. El Bromuro de Prifinio se administró a dosis terapéuticas por vía parenteral en tres pacientes con dolor debido a perisigmoiditis, obstrucción intestinal o cólico-colon y por vía oral a 3 pacientes, - cada uno de los cuales presentaba dolor debido a cáncer cólico, ciégo móvil y postoperatorio de apendicectomía. Se obtuvo alivio del dolor en todos los pacientes tratados.

Padecimientos Biliares.

1.- Colecistitis, colelitiasis y disquinesia biliar.

La colecistitis, la disquinesia biliar y la colelitiasis son pa-

decimientos que se acompañan de dolor intenso.

La inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas produjo alivio del dolor en 11 de los 15 pacientes con colecistitis, en 4 de los 6 pacientes con disquinesia biliar y en 36 de los 38 con colecistopatía.

2.- Colelitiasis.

En ataques cólicos de colelitiasis se considera que debe evitarse el uso de la morfina debido a su efecto para provocar el espasmo del esfínter de Oddi. El Bromuro de Prifinio es efectivo en el alivio del dolor intenso. Este efecto fué demostrado en 51 de los 61 pacientes (84%) que recibieron la inyección a dosis terapéuticas y en todos los 7 pacientes que recibieron las grageas como dosis única másiva de 60 mg a 120 mg. También fué confirmado este efecto en 21 de los 31 pacientes sometidos a tratamiento transitorio con grageas a dosis terapéuticas.

3.- Otros padecimientos biliares.

Las grageas de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas fueron efectivas en 4 de 7 pacientes con dolor por síndrome postcolecistectomía y en uno de los 3 pacientes por cáncer de vías biliares.

Padecimientos Pancreáticos.

La pancreatitis aguda se caracteriza por un dolor intenso, persistente, que comienza en la parte superior del abdomen. En forma semejante, en la pancreatitis crónica también se observa dolor abdominal superior y epigástrico, inicialmente, debe intentarse la inhibición de la secreción pancreática y el alivio del

dolor.

La inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas, proporcionó alivio del dolor en 48 de los 59 pacientes (81%) con pancreatitis. Con Bromuro de Prifinio grageas, administradas por un período limitado de tiempo, el dolor fué aliviado en 19 de los 24 pacientes con pancreatitis. Un paciente que se quejaba de dolor debido a cáncer pancreático, también respondió a la inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas.

Padecimientos Urológicos. 17,18

La inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas proporcionó alivio del dolor de la litiasis ureteral en 67 de los 87 pacientes (77%) tratados. Las grageas de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas también aliviaron el dolor en 77 de 90 pacientes (86%) que recibieron tratamiento a largo plazo. Efectos notables se observaron en casos con ataque de dolor cólico cuando se administró por vía intravenosa la inyección de 7.5 miligramos de Bromuro de Prifinio, disuelto en solución salina fisiológica o glucosada.

Otros padecimientos Urológicos y Ginecológicos.

La inyección de Bromuro de Prifinio a dosis terapéuticas produjo alivio del dolor en 25 de los 35 pacientes con hidronefrosis, pielitis, nefrostasis o cáncer de la vejiga. Las grageas a dosis terapéuticas también fueron administradas por un período limitado de tiempo, a 12 pacientes que se quejaban de dolor de la micción terminal producido por cistitis bacteriana, o tenesmo vesical consecutivo a cirugía de próstata y vejiga urinaria.

Se obtuvo alivio del dolor en 11. El total de los 4 pacientes del sexo femenino que se quejaron de dolor debido a dismenorrea también respondieron en la misma forma a las grageas de Bromuro de Prifinio.

Recursos Auxiliares de Diagnóstico

1.- Procedimientos radiológicos

El Bromuro de Prifinio, modificando la hipertonicidad anormal e inhibiendo la hipermotilidad del tracto gastrointestinal ayuda a la demostración de lesiones pequeñas.¹⁹

Esófago.

El Bromuro de Prifinio alivia hipermotilidad esofágica y la rigidez debida a acalasia, esofagitis por reflujo, etc., facilitando el paso de la comida de bario a través del cardias.

Estómago.²⁰

El Bromuro de Prifinio inhibe la peristalsis gástrica, disminuye el tono, elimina la rigidez en el contorno y dilata la pared facilitando así la demostración de lesiones pequeñas.

Duodeno.²¹

En los últimos años ha aumentado el uso de la duodenografía hipotónica en el diagnóstico radiológico de los padecimientos duodenales y pancreáticos. Para la demostración de lesiones sobre las paredes de duodeno, se inyectó primero Bromuro de Prifinio seguido de la introducción del medio de contraste mediante una sonda duodenal, Se tomaron posteriormente radiografías con lle

nado, con presión y doble contraste, obteniéndose en forma muy precisa imágenes claras de los pliegues de la mucosa.

Intestino.

La inhibición de la propulsión del Bario y de la formación de -
austras, favorece la observación de lesiones en la pared del co
lon.

2.- Endoscopia Gástrica.

El Bromuro de Prifinio relaja el tono, suprime la motilidad e -
inhibe también las secreciones del estómago. Como también inhi
be la secreción salival, facilita la endoscopia y proporciona -
imágenes más claras. El comienzo de su efecto es a los pocos -
minutos de la inyección, durando por más de 50. La inyección -
se realiza preferentemente 15 minutos antes de la endoscopia.

Se administró inyección de Bromuro de Prifinio como premedica--
ción para estudios gastroc6picos a un total de 1,154 pacientes.

Tolerancia y Reacciones Secundarias.²²

En estudios clínicos preliminares, el Bromuro de Prifinio, en -
dosis de 20 a 22.5 miligramos, fué administrado por vía subcutá
nea a 40 pacientes antes de gastroscopia, no habiéndose produci
do efectos colaterales significativos con excepción de boca se-
ca.²³

De los 1,075 pacientes que recibieron por tiempo prolongado tra
tamientos con grageas de Bromuro de Prifinio, a dosis terapéuti
cas de 45 a 120 miligramos diarios, 7 por ciento se quejaron de
boca seca y 3 por ciento de constipación. Otros efectos colate

rales, si es que los hubieron, no tuvieron significación.

Abundantes datos clínicos han probado que el Bromuro de Prifinio no afecta la función hepática y renal, así como tampoco a los órganos de la hemotopoyesis. La excelente tolerancia del Bromuro de Prifinio fué demostrada en el hombre, no solamente en forma clínica, sino también por clínico-farmacología y datos de toxicidad.

No se produce hábito ni acostumbamiento durante la administración del Bromuro de Prifinio a largo plazo. **16,22,24,25.**

Contraindicaciones:

El Bromuro de Prifinio está contraindicado en presencia de glaucoma e hipertrofia prostática. En pacientes con glaucoma se considera que los parasimpaticolíticos tienden generalmente a aumentar la presión ocular y por consiguiente a producir una agravación sintomática. En pacientes con hipertrofia prostática, los parasimpaticolíticos producen una disminución de la presión máxima para la micción y aumento del volumen vesical máximo. Ocasionalmente, pueden producir una mayor gravedad en la disuria.

IMPORTANCIA DE LAS DETERMINACIONES QUE
SE INCLUYEN EN UNA MONOGRAFIA.

- =====
- 1.- Descripción
 - 2.- Solubilidad
 - 3.- Punto de fusión
 - 4.- Identificación
 - 5.- Rotación Óptica
 - 6.- Pérdida al secado
 - 7.- Residuo a la Ignición
 - 8.- Valoración

1.- Descripción.- Al analizar una materia prima lo primero que se observa son las características organolépticas de la misma. color, textura, olor y sabor; lo cual permite tener noción de las condiciones de calidad.

La presencia de una coloración diferente nos indica que la sustancia no es de la pureza requerida o ha sufrido alteración que se manifiesta en el color, igualmente sucede con el olor que puede indicarnos si el producto, por falta de una purificación adecuada, ha retenido parte de los solventes de cristalización o si ha sufrido alteraciones, por ejemplo: La oxidación atmosférica del alcohol bencílico produce pequeñas cantidades de aldehído benzóico que se reconoce por su olor.

La determinación del sabor no es recomendable por ser en la actualidad los productos cada vez más activos farmacológicamente y no se incluirá dentro de la monografía.

El Bromuro de Prifinio es polvo blanco cristalino, inodoro.

2.- Solubilidad.- La prueba de solubilidad es una prueba discriminativa que sitúa a la sustancia en estudio dentro de un gran grupo de productos con propiedades comunes. No nos indica si el producto es el deseado, pero si descarta muchos otros que no poseen características similares de solubilidad aún dentro de este criterio, la prueba de solubilidad no es determinante ya que no existe una línea definitiva entre lo soluble y lo insoluble de una sustancia en un solvente dado.

Los índices de solubilidad se toman conforme a lo establecido en la Farmacopéa Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, III Edición.

Esta prueba nos permite en ciertos casos descubrir alteraciones o adulteraciones intencionales o accidentales, La solubilidad de un producto está íntimamente relacionada con la presencia de grupos funcionales y radicales así como con la estructura química.

La prueba se efectúa tanto en solventes polares como en los no polares. Siendo los más usuales: agua, alcoholes, cloroformo, éter benceno y también en soluciones ácidas o alcalinas.

El Bromuro de Prifinio es muy soluble en agua y metanol, soluble en etanol y cloroformo, ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en éter.

3.- Punto de fusión.- La determinación de esta constante física permite aportar un dato más sobre la sustancias de que trata y su grado de pureza. Un punto de fusión más bajo implica presencia de impurezas, y una zona de fusión muy amplia nos permite sospechar de mezclas.

El Bromuro de Prifinio tiene un punto de fusión de 218°C (con des-

composición) (determinado en producto secado a la estufa a 105° a peso constante).

4.- Identificación.- Se lleva a cabo, determinando la presencia de grupos funcionales, las constantes de absorción en la zona de ultravioleta y del infrarrojo y obtención de derivados de identificación.

La observación de la estructura del Bromuro de Prifinio nos permite distinguir como grupos importantes útiles para la identificación.

- a) El N pentavalente de la cabeza catiónica
- b) La presencia del ión Br⁻
- c) La posible oxidación de la doble ligadura alifática tanto en medio ácido como alcalino.

a) Para la identificación de la cabeza catiónica del Bromuro de Prifinio es posible la preparación del reinecato correspondiente

$$\text{NH}_4^+ \left[\overset{+}{\text{Cr}}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4 \right] \text{H}_2\text{O} + \text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N Br} \rightarrow \text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N} \left[\overset{+}{\text{Cr}}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4 \right] + \text{BrNH}_4 + \text{H}_2\text{O}$$

- b) El Bromuro de Prifinio decolora el permanganato de potasio en medio ácido.
- c) El Bromuro de Prifinio en medio alcalino se oxida por el Permanganato de potasio, dando derivados del difenil metano, solubles en iso-octano e identificables por sus máximos de absorción a 247 mμ
- d) Las soluciones acuosas de Bromuros, tratados con S. R. de Nitrato de Plata dan precipitado blanco amarillento insoluble en S. R. de ácido Nítrico.

5. La determinación de la Rotación óptica no es aplicable en este caso porque el producto no presenta isómeros ópticos.

Impurezas y límites.- La determinación de impurezas tiende a po-

ner de manifiesto aquellas, que no pueden ser eliminadas por el proceso de purificación siendo permisibles y determinar las que indiquen un mal proceso de purificación.

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

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

Los productos cuya actividad farmacológica está íntimamente relacionada con la estereoisomería requieren ensayos que indiquen la presencia de isómeros indeseables. La rotación óptica, permite en muchos casos descubrir mezclas de isómeros siendo de suma importancia cuando uno es activo y el otro no.

Es de gran utilidad práctica la investigación de cantidades muy pequeñas de sustancias indeseables por medio de la Cromatografía y es conveniente efectuar algún ensayo de este tipo tanto para descubrir sustancias que demuestren un grado inadecuado de purificación como de aquellas que se presenten por procesos de alteración posterior o como acompañantes indeseables en el proceso de síntesis.

Una de las impurezas más generalizadas es la presencia de agua o de disolventes solvatados, que es fácil descubrir y determinar efectuando una pérdida al secado.

El Bromuro de Prifinio debe cumplir con las siguientes pruebas de pureza:

1.- Color de la solución.- La solución de Bromuro de Prifinio; un gramo en 10 ml de agua no debe presentar coloración.

2.- Metales pesados.- La solución de Bromuro de Prifinio; un gramo en 20 ml de agua con 2 ml de solución diluida de ácido acético y aforados a 50 ml, no presenta un contenido de metales pesados mayor de 20 p.p.m.

3.- Otros compuestos obtenidos en el proceso de síntesis.

a) Preparar una solución de Bromuro de Prifinio; un gramo en 50 ml de CHCl_3 , aplicar 0.01 ml de la solución sobre una placa cromatográfica preparada con sílica gel como fase estacionaria y usar una mezcla de benceno dietilamina (97:3) como solvente eluyente.

Quando el solvente ha recorrido aproximadamente 100 mm del punto de partida, secar a 150°C por 30 minutos. Después enfriar y revelar con S.R. de Dragendorff's. No se presenta ninguna mancha a excepción del punto original.

b) Dejar secar la placa a temperatura ambiente, revelar con asperción de solución de 2-4 dinitro fenilhidrazina (disolver 0.4 g de 2-4-dinitro fenilhidrazina en solución 2N de ácido clorhídrico - aforando a 100 ml) calentar la placa a 100°C por 10 minutos. No aparece ninguna mancha cercana a un valor de Rf de 0.9.

Perdida al secado.- El Bromuro de Prifinio desecado en la estufa a 105°C durante 3 horas no pierde más de 0.5 por ciento de su peso.

Residuo a la ignición.- Esta determinación tiene por objeto fijar el límite de Bromuros alcalinos siendo no más de 0.1% del peso - para el Bromuro de Prifinio.

Valoración.- El método de Valoración que debe escogerse para una

monografía farmacopéica, es aquel que permita obtener resultados reproducibles por diferentes analistas y en diferentes laboratorios.

El método de valoración debe intentar determinar la parte del compuesto responsable de la actividad farmacológica, siendo permisible, en muy contados casos determinar un elemento que forme parte de la estructura o también algún ión con el cual la estructura terapéuticamente responsable se encuentre salificado. Al igual que las determinaciones de identificación, observando la estructura del Bromuro de Prifinio se pueden intentar los siguientes métodos de valoración.

METODOS DE VALORACION

a) Valoración Espectrofotométrica.- Siendo el Bromuro de Prifinio un compuesto aromático primeramente se intentó el método espectrofotométrico, midiendo la absorción electrónica en la zona del ultravioleta. Graficando la absorción contra longitud de onda, usando como solvente agua, la curva obtenida muestra que el Bromuro de Prifinio presenta una banda de absorción sin máximos característicos. Teniendo en cuenta que este método mide la absorción de energía en el espectro electromagnético, por la resonancia de los grupos bencilo y metileno y la actividad farmacológica del producto no está determinada por estos radicales, se consideró que este método tiene poca especificidad.

b) Método Volumétrico.- Valoración por titulación en medio acuoso. Este método indicado en la literatura consiste en:

En un matraz Erlenmeyer poner una cantidad exactamente pesada - de 150 a 200 mg y disolver en 50 ml de ácido acético glacial, - adicionar 10 ml de solución reactivo de acetato mercurico, titu- lar con solución acética 0.1N de ácido perclórico, utilizando - como indicador una o dos gotas de violeta de genciana (cloruro de metil rosa anilina S.I.). Considerar como punto de equivalencia - el vire a verde esmeralda. Correr un blanco utilizando los mismos reactivos sin el problema y restar al consumo de ácido perclórico del problema los mililitros gastados en el blanco.

Cada mililitro de solución acética 0.1N de ácido perclórico equi- vale a 38.64 mg de Bromuro de Prifinio.

En este método es el nitrógeno de la cabeza catiónica el que se - está valorando y es el responsable en gran parte de la actividad terapéutica. El análisis estadístico de los resultados presenta un coeficiente de variación de 0.27. Este método es recomenda - ble para valorar el Bromuro de Prifinio.

c) Valoración del Halógeno con ayuda potenciométrica.

En un vaso de precipitados de 400 ml. Poner una muestra exac- tamente pesada de alrededor de 100 mg de Bromuro de Prifinio, disolver en 100 ml de agua destilada, adicionar 4 ml de ácido nítrico diluido. Titular con solución 0.1N de Nitrato de Pla- ta, determinar el punto de equivalencia con ayuda de un poten- ciómetro utilizando electrodos de platayde vidrio.

Cada mililitro de solución 0.1N de AgNO_3 equivale a 7.99 mg de Bromuro equivalente a 38.63 mg de Bromuro de Prifinio.

Peso molecular del Bromuro de Prifinio	386.38
Peso atómico del Bromo	79.916
Contenido de Bromo en el Bromuro de Prifinio	20.68 %

Este es un método indirecto que determina el contenido de Halógeno en la muestra. El Bromo no es parte responsable de la actividad antiespasmódica del producto y no es recomendable usarlo como método de valoración del Bromuro de Prifinio, solo como índice del contenido de Bromuros. La importancia de determinar este componente está relacionada con el grado de purificación de la muestra problema.

d) Método Gravimétrico.- Valoración como sal de Reinecke.

En un vaso de precipitados de 100 ml de capacidad, poner una muestra exactamente pesada cercana de 100 mg. Disolver en 30 ml de agua destilada, agregar 10 ml solución diluida de ácido sulfúrico y 15 ml de solución al 2% de Reinecato de amonio.- Se forma inmediatamente un precipitado, dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos para que precipite todo el reinecato de Prifinio. En un filtro de vidrio poroso G4, previamente tarado, filtrar con ayuda de vacío, lavar con solución fría de reinecato de amonio y después abundantemente con agua destilada. Secar a peso constante a 100°C aproximadamente una hora y pesar el filtro con el precipitado. La diferencia de pesos representa el correspondiente al reinecato de Prifinio.

Cada 1.000g de reinecato de Prifinio equivale a 0.618g de Bromuro de Prifinio.

En este método se está determinando la cantidad de Prifinio presente, por medio del nitrógeno de la cabeza catiónica o sea como sal cuaternaria de amonio que es la parte de la molécula responsable de la actividad anticolinérgica, por lo tanto, es recomendable como método para la valoración del Bromuro de Prifinio.

e) Método Colorimétrico.-

A fin de acelerar la determinación usando el método anterior, se probó un método colorimétrico aprovechando la propiedad que tienen los reinecatos de bases terciarias y cuaternarias de ser solubles en acetona y alcohol y medir la extinción en la zona del espectro visible.

El método es el siguiente:

En un vaso de precipitados de 100 ml de capacidad, poner una muestra exactamente pesada cercana a 100 mg. Disolver en 30 ml de agua destilada, agregar 10 ml de solución diluida de ácido sulfúrico y 15 ml de solución al 2% de reinecato de amonio.

Se forma inmediatamente un precipitado, dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos para que precipite todo el reinecato de Prifinio.

En un filtro de vidrio poroso G4, filtrar con ayuda de vacío y lavar con solución fría de reinecato de amonio; y después abundantemente con agua destilada. Disolver el precipitado con 20 ml de acetona y en un matraz aforado llevar a 100 ml con alcohol etílico, Medir la absorción a 526 mμ utilizando la lámpara de Tugnsteno.

Cálculo para coeficiente de variación en el método volumétrico:

X	d diferencias con el pro- medio	d ² cuadrado de las diferen- cias
97.8	- 1.2	1.44
99.6	0.6	0.36
99.9	0.9	0.81
97.9	- 1.1	1.21
99.4	0.4	0.16
99.6	0.6	0.36
98.6	- 0.4	0.16
98.4	- 0.6	0.36
100.2	1.2	1.44
99.0	0.0	0.00
<u>990.4</u>	<u>0.0</u>	<u>6.30</u>

$$M = 99.0$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{d^2}{n - 1}} \quad \sigma = \sqrt{\frac{6.30}{9}} = \sqrt{0.7} = 0.83666$$

$$C. V. = \frac{\sigma}{M} \times 100 = \frac{0.83666 \times 100}{99.0} = 0.845$$

Cálculo para coeficiente de variación en el método potenciométrico:

X	d diferencias con el pro- medio	d ² cuadrado de las diferencias
1- 98.6	0.3	0.90
2- 98.2	-0.1	0.10
3- 96.7	-1.6	2.56
4- 98.2	0.1	0.10
5- 99.1	0.8	0.16
6- 98.2	-0.1	0.10
7- 98.2	-0.1	0.10
8- 98.6	0.3	0.90
9- 98.6	0.3	0.90
10- 98.6	0.3	0.90
<u>983.0</u>		<u>6.72</u>

$$M = 98.3$$

$$C.V. = \frac{\sigma}{M} \times 100 = 0.88$$

$$C.V. = \frac{0.86406 \times 100}{98.3} = 0.88$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{d^2}{n-1}}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{6.72}{9}}$$

$$\sigma = \sqrt{0.7466}$$

$$\sigma = 0.86406$$

cálculo para coeficiente de variación en el método gravimétrico

	X	d	d ²
1-	102.3	1.8	3.24
2-	100.2	-0.3	0.09
3-	99.4	-1.1	1.21
4-	103.4	2.9	8.41
5-	100.5	0.0	0.00
6-	100.3	-0.2	0.04
7-	100.5	0.0	0.00
8-	98.1	-2.4	5.76
9-	100.3	-0.2	0.04
10-	100.6	0.1	0.01
	<u>1,005.6</u>		<u>18.80</u>

$$M = 100.5$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{18.80}{9}}$$

$$\sigma = \sqrt{2.0888}$$

$$\sigma = 1.4453$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{d^2}{n-1}}$$

$$C.V. = \frac{1.4453}{100.5} \times 100 = 1.438$$

$$C.V. = \frac{\sigma \times 100}{M}$$

Cálculo del coeficiente de variación del método colorimétrico:

X	d Diferencias con el pro- medio	d ² Cuadrado de las diferencias
99.10	0.89	0.792
101.07	1.08	1.166
99.75	0.24	0.057
100.43	0.44	0.194
102.32	2.33	5.429
98.80	1.19	1.416
100.58	0.59	0.348
100.16	0.17	0.029
99.78	0.21	0.044
97.97	2.02	4.080
<u>999.96</u>		<u>13.555</u>

$$M = 99.99$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{d^2}{n-1}}$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{13.555}{9}}$$

$$\sigma = \sqrt{1.506} = 1.227$$

$$C.V. = \frac{\sigma \times 100}{M}$$

$$C.V. = \frac{1.227 \times 100}{99.99} = 1.227$$

TABLA 1 RESULTADOS

Det.- No. Método											M	σ	C. V.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Prome dio	Desvi ación	Coefficien te de va- riación
Espectrofoto- métrico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Volumétrico con ácido - perclórico	97.8	99.6	99.9	97.9	99.4	99.6	98.6	98.4	100.2	99.0	99.0	0.836	0.845
Potenciomé- trico	98.6	98.2	96.7	98.2	99.1	98.2	98.2	98.6	98.6	98.6	98.3	0.864	0.88
Gravimétrico como sal de Reinecke	102.3	100.2	99.4	103.4	100.5	100.3	100.5	98.1	100.3	100.6	100.3	1.445	1.43
Colorimétrico	99.1	101.0	99.7	100.4	102.3	98.8	100.5	100.1	99.7	97.9	99.9	1.227	1.227

VALORACIONES EFECTUADAS EN MUESTRAS DEL MISMO LOTE

Comentarios.- Una vez determinadas las constantes fisicoquímicas del bromuro de Prifinio que deben aparecer en una monografía farmacopeica. Se ha seleccionado el método Volumétrico en medio acuoso con ácido perclórico como método de valoración por las razones siguientes:

- a) Con el se esta valorando la cabeza catiónica o sea el nitrógeno como sal cuaternaria de amonio, que es la responsable de la actividad antiespasmódica del bromuro de Prifinio.
- b) De acuerdo con los resultados obtenidos y anotados en la tabla I en donde el método volumétrico con ácido perclórico muestra un coeficiente de variación menor (a menor dispersión mayor reproducibilidad).

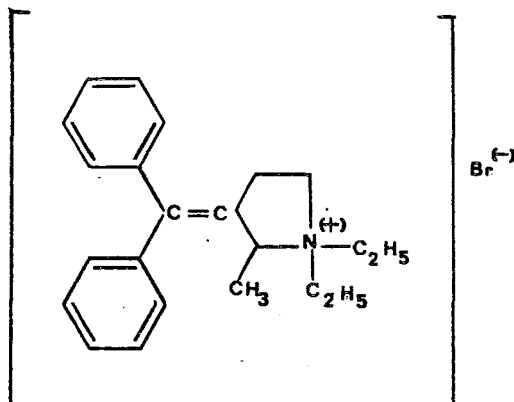
Las determinaciones escogidas permiten diferenciar claramente el producto útil del que no lo sea, desde el punto de vista farmacéutico.

La comprobación de los datos con el producto que existe en el mercado me permite recomendar la siguiente monografía.

MONOGRAFIA QUE SE PROPONE A LA COMISION NACIONAL
DE LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Prifinio, Bromuro de

Sinónimo: Pirodifenum Bromide --- Bromuro -,1-Dietil-3-(Difenil
metilen)-2-metil-Pirrolidinio



$C_{22}H_{28}NBr$

PM. 386.38

El Bromuro de Prifinio anhidro contiene no menos de 98% de ---
 $C_{22}H_{28}NBr$ ni más de 102 %.

Descripción.- Polvo blanco cristalino inodoro. Muy soluble en agua y metanol; soluble en etanol y cloroformo y prácticamente insoluble en éter.

Zona de fusión.- 218°C (con descomposición)

Ensayos de Identidad.-

A 5 ml de una solución 1:100 agregúese 5 gotas de S.R. de Reinecke se produce un precipitado rojo, soluble en acetona.

En un tubo de ensaye disolver 0.05 g de Bromuro de Prifinio en 5 ml de ácido sulfúrico diluido, adicionar unas gotas de S.R. de permanganato de potasio y agitar. El bromuro decolora la solución de permanganato de potasio.

A 2 ml de una solución de Bromuro de Prifinio 1:20,000 adicionar 2 ml de solución de hidróxido de sodio 1:10 y 1 ml de Permanganato de potasio S.R., calentar a 80°C por 30 minutos. Dejar enfriar y adicionar 2 ml de solución 5N de ácido sulfúrico y 10 ml de iso-octano, mezclar por 10 minutos agitando, dejar que se separen - las 2 fases. Filtrar el iso-octano y medir la absorbancia usando una celda de 10 mm. Se presenta un máximo de absorbancia a - 247 mu aproximadamente.

A una solución de Bromuro de Prifinio 1:10 agreguese solución de nitrato de plata S. R. se produce un precipitado blanco amarillento.

Ensayos de Pureza.

La solución de Bromuro de Prifinio 1:10 en agua es incolora.

A una solución de Bromuro de Prifinio 1:20 en agua adicionar 2 ml de solución diluida de ácido acético y aforar a 50 ml. El límite de metales pesados es de 20 partes por millon.

Otros compuestos del proceso de síntesis.-

a) Preparar una solución de Bromuro de Prifinio, un gramo en 50 ml de cloroformo. Aplicar 0.01 ml de la solución sobre una placa cromatográfica preparada con sílica gel como fase estacionaria y usar una mezcla de benceno y dietilamina (97:3) como eluyente. Cuando el eluyente ha recorrido aproximadamente 100 mm del punto de partida, sacar la placa de la cámara y secar a - 150°C por 30 minutos. Después enfriar y revelar con S.R. de Dragendorff's. No presenta ninguna mancha a excepción del punto original.

b) Dejar secar la placa a temperatura ambiente revelar con aspersión de solución de 2-4 dinitro fenil hidrazina (disolver -

0.4 g de dinitro fenil hidrazina en solución 2N de ácido clorhídrico aforando a 100 ml) calentar la placa a 100°C por 10 minutos. No aparece ninguna mancha cercana a un valor de Rf de 0.9.

Por incineración el Bromuro de Prifinio no da residuo superior a 0.1 % de su peso (residuo a la ignición)

Desechado a 105°C durante 3 horas el bromuro de Prifinio no pierde más de 0.5 % de su peso (pérdida al secado).

Valoración.- Póngase en un matraz Erlenmeyer de 250 ml aproximadamente 0.4 g de Bromuro de Prifinio pesado con exactitud y previamente secado a 105°C por 3 horas. Disuélvase con 30 ml de ácido acético glacial y adiciónese 10 ml de S.R. de acetato mercurico para titulaciones no acuosas. Titúlese con solución 0.1N de ácido perclórico hasta coloración verde esmeralda usando como indicador, 2-3 gotas de S.l. de metil rosanilida cloruro. Córrese un blanco de la misma manera y hágase la corrección. Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 38.638 - mg de $C_{22}H_{28}NBr$.

Indicación y empleo terapéutico.- Anticolinérgico

Dosis.- Oral 45-120 mg 3 ó 4 veces al día.

Dosis única masiva 60-90 mg

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Goodman & Gilman the Pharmacological Basis of Therapeutics Fourth Ed. 1970 Macmillan.
- 2.- Sollman, T. A. Manual of Pharmacology. 8 Ed. Saunderson Philadelphia. 1957
- 3.- Martindale the Extra Pharmacopeia 26 Ed. London p. 273 Pharmaceutical Press
- 4.- Wilson-Gisvold-Doerge Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry 6 Ed. 1971 Pág. 518 Lippincott Co. Philadelphia.
- 5.- Fukuhara, T. et al, The Effects of 1,1-diethyl-2-methyl-3-diphenylmethylene pyrrolidinium bromide (Prifinium bromide) upon the Gastrointestinal Motility. Jap. J. Smooth Muscle Res. 3, (2), 94 (1967).
- 6.- Kumada, S. et al. Pharmacological Activities of 1, 1-diethyl-2-methyl-3-diphenylmethylene pyrrolidinium Bromide (Pyrodifenium Bromide). Jap. J. Pharmacol. 17, (1), 90 (1967).
- 7.- Nakao, Y. et al., Influence of Prifinium Bromide on Gastric Peristalsis and Experimental Peptic Ulcers (personal communication).
- 8.- Watanabe, N. et al., Acute Toxicity of Prifinium Bromide - (Personal Communication).
- 9.- Watanabe, N. et al., Subacute and Chronic Toxicity of Prifinium Bromide in Rats (Personal Communication).
- 10.- Watanabe, N. et al., Subacute Toxicity of Prifinium Bromide in Rabbits (Personal Communication).
- 11.- Watanabe, N. et al., Subacute and Chronic Toxicity of Prifinium Bromide in Dogs (Personal Communication).
- 12.- Watanabe, N. et al., Effect of Prifinium Bromide upon Pregnancy of Mice, Rats and Rabbits (Personal Communication).
- 13.- Furusawa, T. et al., Influence of Prifinium bromide on Vesical Function, Derm. Urol. (Japan) 29, (5), 837 (1967).
- 14.- Kumada, S. et al., Studies on the Radio of Equipotent Oral and Subcutaneous Doses of Prifinium Bromide, a New Synthetic Antispasmodic. Arzneimittel-Forsch. 20, 237 (1970).
- 15.- Sakamoto, Y. et al., Effect of Anticholinergic Agents on Ciliary Muscle. J. Clin. Pharmacol (In press).
- 16.- Miyoshi, A., The Effect of Prifinium (Pyrodifenium Bromide) on Peptic Ulcers and Accompanying Pains. Jap. Arch. Int. Med. 14, (7), 211 (1967).
- 17.- Kawai, H. et al., Effect of Prifinium Bromide to Urolithiasis and Cystitis in Urology. Asian Med. J. 11, (11), 763 (1968).

- 18.- Kuroda, K. et al., Clinical Experiences with NT-832 (Prifinium Bromide) on Lithureteria. Jap. J. Clin. Urol. (Tokyo) 21, (12), 1059 (1967).
- 19.- Tanaka, T. et al., The Role of Padrin (Pyrodifenium Bromide) in Radiological Diagnosis of the Digestive Tract. Therapeutics (Osaka) 21, (1), 103 (1968).
- 20.- Miyoshi, A. et al., Clinical Study on Padrin (Prifinium Bromide) as Premedication for Gastric Endoscopy. Jap. Arch. Int. Med. 15, (12), 43 (1968).
- 21.- Kihara, T. et al, Prifinium Bromide in Hypotonic Duodenography (To be published).
- 22.- Otsuka, S. et al., Clinical Effectiveness of Padrin (Pyrodifenium Bromide) on Abdominal Pain. Jap. Arch. Int. Med. 14, (8), 247 (1967).
- 23.- Shimizu, H. et al., Pyrodifenium Bromide (Padrin) in Pharmacordadiography of the Digestive Tract. Med. Consul. New Remed. 4, (10), 74 (1967).
- 24.- Hiroshima, Y. et al., Effects of Padrin (Prifinium Bromide) on abdominal Spastic Pain and X-ray Examination. Jap. J. Clin. Med. Exp. 46, (1), 219 (1969).
- 25.- Kubo, A., Clinical Effectiveness of Padrin (Pyrodifenium bromide) in the Treatment of Digestive Diseases. Jap. Arch. Int. Med. 14, 7, 219 (1967).