

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**Métodos de Análisis Comparativos de Citrato
de Oxolamina en Jarabe**

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
MARIA EUGENIA CHAVOYA FERNANDEZ



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.

CLAS Tesis
ABO 1975
FECHA
PROC Mt 75



QUINIO

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO

PRESIDENTE Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE

VOCAL Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

SECRETARIO Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

1er. SUPLENTE Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT

2o. SUPLENTE Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO

SITIO DONDE SE DESARROLA EL TEMA:

LABORATORIOS ANDRE BIGAUX, S.A.

SUSTENTANTE: MA. EUGENIA CHAVOYA FERNANDEZ

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA

A MIS QUERIDOS PADRES

Señores: Alfonso Chavoya M. y Ma. Eugenia F. de Chavoya
Con cariño estimando en lo más profundo el beneficio
que me han hecho.

A MI TIA

Sra. Ma. del Refugio Fernández S.
Con cariño y agradecimiento

A MIS HERMANOS, FAMILIARES

Y AMIGOS.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

con lo que élla es sus maestros

y alumnos.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION

GENERALIDADES

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS DE VALORACION

ANALISIS ESTADISTICO Y COMPARATIVO

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU

INTRODUCCION :

Todo medicamento elaborado en la Industria Farmacéutica, debe cumplir con normas específicas, como pruebas de calidad físicas, - - químicas y fisicoquímicas.

Deben elaborarse métodos cualitativos y cuantitativos, para - la comprobación de las sustancias activas y no activas.

El control total de la calidad se obtiene por medio de un - conjunto de esfuerzos efectivos, de los diferentes grupos de una orga nización, para la integración del desarrollo, del mantenimiento y de la superación de la calidad de un producto, con el fin de hacer posi bles fabricación y servicio, a satisfacción del consumidor a nivel - más económico.

El los Laboratorios Farmacéuticos ANDRE BIGAUX, S.A. se inició la fabricación de un jarabe cuyo principio activo es Citrato de - - Oxolamina, sustancia farmacéuticamente usada como antitusivo con - acción analgésica, antiinflamatoria , anestésica local y antiespasmó dica.

Para llevar a cabo el control del jarabe se compararon tres métodos analíticos de Citrato de Oxolamina y se determinó cual de - ellos presentó mayor reproducibilidad, menor tiempo en su determinación así como su aspecto económico.

GENERALIDADES:

El tracto respiratorio, constituye un mecanismo de protección del delicado tejido respiratorio representado por los alveolos.

Los fármacos que actúan sobre el tracto respiratorio, pueden - - modificar la secreción y la motilidad bronquial; en el primer caso se trata de fármacos que actúan aumentando dichas secreciones y así - ayudan a su eliminación, recibiendo el nombre de fármacos expectorantes. Los fármacos que actúan sobre la motilidad bronquial son broncoconstrictores o broncodilatadores, son de interés farmacológico por su aplicación clínica los que dilatan los bronquios, pues pueden - utilizarse en el asma bronquial, el proceso más frecuente en que - está implicada la motilidad bronquial.

- También existen fármacos capaces de calmar la tos y se denominan antitusivos, o supresores o depresores de la tos.

El reflejo de la tos es casi esencial para la vida pues mediante la tos las vías respiratorias se mantienen libres de cuerpos - - extraños.

Los bronquios y la tráquea son tan sensibles que cualquier - cuerpo extraño y otra causa de irritación inicia el reflejo de la - tos. La laringe y la carina (el punto donde la tráquea se divide en los bronquios) son particularmente sensibles a los estímulos mecánicos y los bronquios terminales y los alveolos son esencialmente - - sensibles a estímulos químicos corrosivos, como el gas sulfuroso y el cloro. Los impulsos aferentes pasan al bulbo desde las vías respiratorias siguiendo el nervio vago.

En el bulbo se desencadenan una serie de hechos mediante circuitos neuronales, causando los siguientes efectos:

Primero; se inspiran unos 2.5 L. de aire, segundo; la epiglotis se cierra y las cuerdas vocales se cierran bien para detener el aire en los pulmones; tercero, los músculos abdominales se contraen fuertemente. En consecuencia la presión en los pulmones se eleva, generalmente hasta 100 o más mm. de mercurio; cuando las cuerdas vocales y la epiglotis se abren ampliamente en forma repentina, de manera que el aire bajo presión en los pulmones estalle afuera. En ocasiones expelido hasta velocidades tan grandes como 120 a 160 kilómetros por hora.

La enérgica compresión de los pulmones también produce - - colapso de bronquios y tráquea (la parte no cartilaginosa de esta se invagina) de manera que el aire al explotar en realidad atraviesa hendiduras bronquiales y traqueales.

El aire al desplazarse tan rápidamente, suele llevarse consigo cualquier materia extraña presente en bronquios o tráquea.

Además de el mecanismo de la tos, las vías respiratorias tienen un epitelio ciliado recubierto de moco, que ayuda a limpiar las - - vías gracias al movimiento ciliar hacia la faringe.

Para calmar la tos puede actuarse sobre el reflejo tusígeno - por acción periférica sobre las mucosas o sobre el centro de la tos.

1.- Los calmantes de la tos de acción periférica actúan sobre la mucosa de las vías respiratorias irritadas.

a) Substancias demulsentes, coloides que forman una capa protectora sobre la faringe, cuando el reflejo tusígeno nace en dicha mucosa.

b) Anestésicos locales, disminuyen la sensibilidad de dicha mucosa.

c) Fármacos expectorantes, que al aumentar las secreciones del - - tracto respiratorio, el mucus actúa como demulsente y protege las superficies inflamadas.

2.- Los depresores de la tos de acción central son los agentes - - antitusivos o antitusígenos propiamente dichos que actúan deprimiendo el centro de la tos en el bulbo. Constituyen dos grupos.

a) Los alcaloides del opio, los fenantrénicos naturales y sintéticos Codeína, Dimetilmorfina, Dihidrocodeína y Benzilisoquinolínicos Noscapina.

b) Agentes antitusivos sintéticos.

AGENTES ANTITUSIVOS SINTETICOS

Con objeto de crear fármacos que pudieran deprimir el centro de la tos y aliviar la misma sin presentan los efectos adversos de los alcaloides del opio (principalmente dependencias y costipación) , se han obtenido por síntesis de una serie de fármacos no adictivos de distinta estructura química, No se ha determinado una estructura - común responsable de la acción antitusígena.

Se pueden agrupar en cuatro clases.

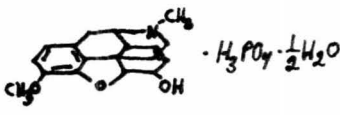
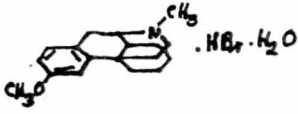
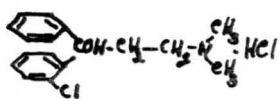
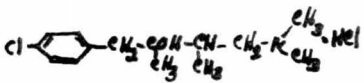
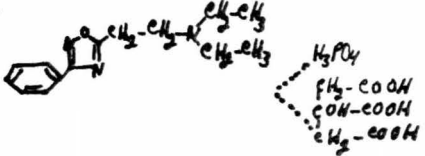
a.- Derivados del morfinano que corresponden al dextrometorfano (Romilar), emparentado con los alcaloides del opio como la - Codeína.

2.- Difenilpropanoles, corresponden principalmente clofedianol (Detigón) en realidad derivados del difenilaminopropanol.

3.- Fenilbutanoles, derivados del fenilaminobutanol, se refieren esencialmente al clofedimenol (Silomat), de estructura algo semejante al clofedianol.

4.- Feniloxadiazoles corresponden esencialmente a la Oxolaminá (Perebrona).

AGENTES ANTITUSIVOS O ANTITUSIGENOS

<u>CLASE</u>	<u>FARMACO</u>	<u>ESTRUCTURA QUIMICA</u>	<u>POTENCIA ANTITUSIVA</u>
Alcaloides Fenantrénicos del opio.	CODEINA, Fosfato. Fosfato de 3-Metilmorfina.		100
Derivados del Morfinano.	DEXTROMETORFANO, bromhidrato (Romilar)		100
Difenilpropanoles.	CLOFEDIANOL, Clorhidrato (Detigón)		100
Fenilbutanoles.	CLOFEDIMENOL, Clorhidrato (Silomat)		100
Feniloxadiazoles.	OXOLAMINA, fosfato y citrato (Perebrona)		150

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

DE LA OXOLAMINA

La actividad antitusiva de la Oxolamina es más aparente en pruebas en las que se simula el árbol bronquial que con la simulación eléctrica del nervio superior de la laringe. Estos resultados sugieren un mecanismo predominantemente periférico de acción. La Oxolamina también es analgésica antiinflamatoria, anestésica local y antiespasmódica. la Toxicidad débil o crónica de la Oxolamina es baja lo demuestran los resultados experimentales.

INVESTIGACIONES FARMACOLOGICAS

Se utilizaron ratones de 18 a 22 g. ratas de 15 a 200 g. animales de ambos sexos fueron usados. La Oxolamina es suministrada en soluciones acuosas, como Clorhidrato y Citrato.

EFECTO SOBRE LA CONDUCTA

Los ratones recibieron 50 , 75, 100 y 200 mg/kg de Clorhidrato de Oxolamina por vía intraperitoneal. Efectos en la actividad locomotora, tono muscular y sobre la función autónoma fueron señalados.

En ratones la Oxolamina administrada intraperitonealmente en una dosis de 50 mg/kg no tuvo ningún efecto, 75 mg/kg reduce esponáneamente la actividad locomotora y fuerza muscular, 100 mg. por kilogramo intensifica este efecto y produce ataxia, dosis letal causa convulsiones.

En gatos la Oxolamina, 50 mg/kg no tuvo efecto aparente sobre el sistema nervioso central. La misma dosis de Codeína provoca excitación, disturbios en la locomoción, midriasis y vómito.

La morfina a una dosis de 5 mg/kg facilita la reacción a los estímulos.

La acción de las ratas de escalar un palo no tuvo cambio - - después de una inyección subcutánea de 100 mg/kg de Oxolamina. Se observó una ligera tardanza para escalar, por lo que se sugiere - una disminución en la actividad muscular.

IRRITACION LOCAL

Las ratas recibieron una inyección subcutánea de Oxolamina - (1 mg. en 0.1 ml.) por la mañana y tarde. La misma dosis fué - - inyectada bajo tejido subcutáneo de la oreja de conejos y se observaron durante tres días. Las pruebas efectuadas en ratas no - mostraron ningún efecto de irritación local. En conejos hubo un enrojecimiento en la zona en que se administró la inyección. Este efecto local es menos evidente con el Citrato de Oxolamina que - con el Clorhidrato de Oxolamina.

ACCION ANTITUSIVA

Para provocar la tos se utilizó la inhalación de acroleína. Se utilizaron cerdos en pares puestos en una caja transparente y se suministró aire saturado con vapor de acroleína. Cada par con sistía de un control y un animal tratado. El número de veces que tosieron se contó durante 5 minutos. Los animales se sacaron y - dejaron por tres minutos después de lo cual fueron observados por un periodo de 5 minutos en el cual el número de tosidos fué otra vez contado.

En un nuevo conjunto de experimentos los cerdos fueron expuestos por 5 minutos a aerosol de amoniaco. Se seleccionaron de acuerdo al número de accesos de tos observados durante la administración del -- aerosol y todos los animales con más de 16 accesos o menos de 4 -- fueron separados. El fármaco fué administrado con 30 minutos antes -- de la prueba. A los accesos de tos débil se les dió un valor de 0.5, acceso fuerte de 1.

El nervio superior de la laringe se estimuló electricamente. El fármaco se administró intravenosamente 10 mg/kg en tres minutos. Los resultados se muestran en la tabla No. 2.

La acción antitusiva se obtuvo con inyección intraperitoneal de 1 mg/kg de Oxolamina o con 2 mg/kg de Codeína. El Citrato de Oxolamina produce la misma inhibición de la tos que el Clorhidrato.

La Oxolamina fué dos veces más activa que la Codeína en la -- prueba con amoniaco en aerosol. En esta prueba, el efecto de la -- dosis de ambos fármacos es menor que la obtenida en la prueba de -- acroleína posiblemente obtenidos en esta serie de experimentos se -- muestra en la tabla No. 3

La acción de la Oxolamina en el reflejo de la tos en gatos -- después de administración intravenosa de 2 mg/kg. a 50% se observó inhibición por 20 minutos, en uno de cuatro animales; con 5 mg/kg. la inhibición es de 70 a 80% en dos de cuatro animales por 35 y -- 40 minutos, respectivamente y con 10 mg/kg la tos desapareció en 7 de 8 animales por más de 60 minutos.

TABLA No. 2

EFFECTOS DE OXOLAMINA Y CODEINA EN TOS INDUCIDA POR ACROLEINA EN CERDOS.

CONTROL DE ANIMALES

No. de animales	No. de tosidos	Fármacos.	mg/kg intraperitoneal	No. animales	No. tosidos	Inhibición % .
5	15.4	Oxolamina	0.5	5	12.9	16
15	13.0		1.0	15	9.26	29
16	13.9		2.0	16	8.53	39
10	13.8	Clorhidrato de Codeína	1.0	10	11.75	15
10	14.4		2.0	10	9.6	33

TABLA No. 3

EFFECTOS DE OXOLAMINA Y CODEINA EN TOS INDUCIDA POR AMONIACO EN CERDOS

Fármacos mg/kg.	No. de animales	No. DE TOSIDOS		Inhibi- ción %
		Antes de fármaco	Después de fármaco	
Intrape- ritronial				
Clorhidrato de Oxolamina	5	9.9	5.1	49.5
Clorhidrato de Codeína	7	8.86	4.92	44.5

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANALGESICA

La actividad antiinflamatoria se estudió por el método de Randall, Selitto-Valdez (1957). Se seleccionaron ratas del mismo volumen para la prueba. El edema fué producido en las patas de las ratas, sobre la superficie y se estimó por el cambio en el volumen.

En la actividad analgésica se usaron las pruebas de plato caliente y fenilquinona aplicadas a ratones. En la prueba de plato caliente, iguales partes de acetofenona y etilformato se hierven a 55°C., en un recipiente cilíndrico. Esta prueba se lleva a cabo únicamente en animales, los que reaccionaron al dolor en 8 a 12 segundos se vieron las reacciones de los animales después que el fármaco ha sido administrado.

Los resultados de las pruebas se muestran en la tabla No. 4

La administración de la Oxolamina fué por vía oral y subcutánea, observandose actividad analgésica similar a la obtenida con aspirina. Sin embargo la Oxolamina a dosis mayores de 50 mg/kg por vía subcutánea no tuvo efecto analgésico en la prueba de plato caliente y fenilquinona en donde la Morfina muestra actividad en una dosis de 2 mg/kg. por vía subcutánea. La aspirina a dosis mayores de 80 mg/kg por vía subcutánea no tuvo efecto analgésico en la prueba de plato caliente.

TABLA No. 4

ACTIVIDAD ANALGESICA Y ANTIINFLAMATORIA EN RATAS

Pruebas de Randall y Selitto (1957)

Fármacos	Dosis µg/kg	No. de animales	Activi- dad 30'	Activi- dad 90'	Activi- dad 150'
Oxolamina	10	10	0	0	0
	Subcutánea				
Oxolamina	20				
	Subcutánea	15	66	30.7	20.7
Oxolamina	40				
	Subcutánea	15	58.7	53.7	29.4
Oxolamina	40				
	Oral	10	47	37	28.5
Aspirina	10				
	Subcutánea	5	0	0	0
Aspirina	20	20	42.3	32	15.5

ACCION ANTIESPASMODICA

Intestinos de cerdo se colocaron en solución oxigenada a 37°C. Se buscó la dosis que causara el 50% de inhibición de la concentración, producida por cloruro de acetilcolina (0.02 mcg/ml.) clorhidrato de histamina (0.2 mcg/ml.), cloruro de bario (50 mcg/ml.) yoduro de dimetilfenilpiperazina (2 mcg/ml.)

El clorhidrato y citrato de Oxolamina (5 mcg/ml.), antagonizan el efecto de acetilcolina, histamina, yoduro de dimetilfenilpiperazina y cloruro de bario en el intestino aislado y la actividad es semejante a la Papaverina en dosis de 2 mcg/ml. y 1.2 mcg/ml.

EFEECTO SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y RESPIRACION

Se anestesiaron gatos con fenobarbital sódico (5 a 10 mcg/kg) administrado por inyección intraperitoneal. La presión sanguínea es medida con un manómetro conectado en una cánula en la arteria femoral. La respiración es medida con un tambor Marcy conectado a la tráquea. El efecto de el fármaco siguió a la respuesta de la presión sanguínea a dosis de adrenalina (1 a 5 mcg/kg) intravenosa acetilcolina (0.5 mcg/kg) intravenosa, yoduro de dimetilfenilpiperazina (10 a 20 mcg/kg) intravenosa y a simulación eléctrica de la parte distal del nervio vago cortada en el cuello. Los efectos del fármaco fueron también estudiados en ratas sin anestesiar, la presión fué aumentada progresivamente, hasta que la pulsación en la cola cesó, el aparato utilizado consiste de un amplificador de -

transistores de muy baja frecuencia, conteniendo filtros para -
evitar la sensibilidad al ruido exterior.

En los gatos la Oxolamina administrada por vía intravenosa en dosis de 5 mcg/kg. produce una transitoria declinación de la presión arterial de 5 a 10 mm. de h_g; 10 mg/kg. no disminuye - la presión sanguínea, ni tampoco la estimulación eléctrica del nervio vago y no inhibió las concentraciones de la membrana del párpado.

EFFECTO SOBRE LA MOTILIDAD INTESTINAL

El método utilizado fué el de Stickney, Northup Van Liere (1955). Los ratones fueron dejados sin comer por 20 horas antes de la prueba. El fármaco fué administrado oralmente 30 minutos antes que el alimento con carbón (5% w/v de carbón animal en - 5% w/v de solución de goma acacia). Una hora más tarde los ratones fueron sacrificados y la longitud del intestino que absovió el carbón fué medido.

La Oxolamina a dosis mayores de 50 mg/kg por vía oral no tuvo efecto. La atropina y Codeína (5 mg/kg y 25 mg/kg) retardaron la absorción de la comida.

Los resultados se muestran en la tabla No. 5

TABLA No. 5

Fármacos mg/kg	No. de animales	A Longi- tud de intestino (cm.)	B Absorción de carbón (cm.)	Porcenta je B/A	Inhibi ción %
Oxolamina 50	15	29.7	21.1	71	0
Codeína 25	15	26.9	13	48.3	30.9
Codeína 50	5	28	11.9	42	37.3
Atropina 2.5	5	29.8	16.9	56.7	20.1
Atropina 5	5	27.1	6.4	23.6	66

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANTIPIRETIKA

El método usado es el de Smith-Hamburger (1935), 16 horas antes de la prueba, cada rata recibió una inyección de 10 ml/kg por vía subcutánea de un 20% w/v de una suspensión de levadura. Después que la temperatura del cuerpo ha permanecido constante por una hora, los animales fueron inyectados con el fármaco - la temperatura es medida durante 30 minutos.

La actividad antiinflamatoria de la Oxolamina es la mitad o tercera parte de la poseída por la fenilbutazona, pero más - activa que la aspirina.

La Oxolamina tiene una acción antipirética a dosis oral - de 200 mg/kg en ratas; la Fenilbutazona fué activa a la misma - dosis y la aspirina mostró una actividad con 100 mg/kg por vía oral.

TOXICIDAD

Las ratas recibieron dosis diarias de 100 mg/kg de Clorhidrato de Oxolamina por vía oral, Los efectos sobre el peso del cuerpo, fueron tomados como criterio sobre la toxicidad. El número de leucocitos, eritrocitos, concentración de hemoglobina - y cambios en la conducta fueron observados. Los animales fueron sacrificados y varios órganos se examinaron histológicamente.

TOXICIDAD CRONICA

El Clorhidrato de Oxolamina (100 mg/kg) administrado intraperitonealmente durante 45 días y el Citrato de Oxolamina (500 mg/kg) - - oralmente administrado diariamente durante 6 meses, no tuvo ningún - efecto sobre el color de la sangre, ni el crecimiento así como tampoco hubo ningún efecto patológico en el riñón, bazo, corazón y glándulas suprarrenales.

TOXICIDAD AGUDA

La tabla No. 1 muestra la toxicidad aguda de la Oxolamina y - - Codeína en ratones y ratas.

Por vía intravenosa, la Oxolamina y Codeína fueron de similar - toxicidad; por otras vías, la Oxolamina es de menor toxicidad. La - Oxolamina es mortal, en el espacio de tres horas de administración, por cualquier vía.

TABLA No. 1

TOXICIDAD AGUDA EN RATONES Y RATAS

LD50 (mg/kg)

Ratones

	Intrave- nosa	intrape- ritonial	subcu- tánea	Oral
Clorhidrato de Oxolamina	63 (55-72)	208 (179-241)	465 (371-583)	929 (772-1120)
Citrato de Oxolamina	_____	351 (318-387)	_____	_____
Clorhidrato de Oxolamina	67 (54-82)	125 (116-135)	286 (269-314)	365 (271-491)

Ratas

	Intraperi- tonial	Oral
Clorhidrato de Oxolamina	185 (138-248)	1650 (1370-2000)
Citrato de Oxolamina	_____	2500
Clorhidrato de Oxolamina	_____	_____

DOSIS

El efecto béquico de la Oxolamina se obtiene con una dosis de 100 a 200 mg, 4 veces al día.

No obstante se observó un efecto más completo con una dosis - diaria de 400 mg, en pacientes menores de 7 años y 600 a 800 mg. - divididos en 3 a 4 veces al día en pacientes de 8 a 15 años y una dosis de 800 a 1200 mg. 4 veces al día para adultos.

DISCUSION

La acción antitusiva de la Oxolamina es estudiada sobre la tos producida por diferentes estímulos. En pruebas con cerdos la tos se provocó por estimulación difusa del tracto respiratorio con aereosoles irritantes; la Oxolamina fué efectiva a dosis pequeñas.

En pruebas con gatos anestesiados la tos se obtuvo por estimulación eléctrica del nervio superior de la laringe; la Oxolamina no es efectiva sólo a grandes dosis. La diferencia en las dos pruebas sugiere que la Oxolamina actúe a menor grado en el centro de la tos, y principalmente sobre receptores en el pulmón. La Oxolamina no deprime la respiración y en la prueba con cerdos es más activa que la Codeína.

La acción antiinflamatoria y analgésica de la Oxolamina, notada en las pruebas de Randall-Selitto (1957) puede ser comparada con la aspirina. Hubo evidente ausencia de reacción de alarma en conejos causada por depresores y tranquilizantes (Napolitano-Longo) 1957. (Silvestrini-Kohn) 1958. En la respuesta condicionada de las ratas no tuvo efecto típico de los analgésicos centrales, lo que sugiere que la acción analgésica de la Oxolamina no es central.

La acción antiespasmódica estudiada en intestino de cerdo, es inespecífica dado que la Oxolamina inhibe las contracciones inducidas por acetilcolina, histamina, cloruro de bario y iodo de dimetilfenilpiperazina.

En gatos la Oxolamina no tiene actividad de antihistamínico, anticolinérgico y antiadrenérgico.

La Oxolamina es un fármaco de baja toxicidad y de pocos efectos colaterales. Ratas con administración diaria de una dosis equivalente a la dosis LD50, no tuvo efecto evidente. Dosis grandes de Oxolamina, tienen efecto sobre la conducta, respiración, presión sanguínea y -- motilidad intestinal.

Los resultados sugieren que la Oxolamina tiene acción antitusiva asociada con acción antiinflamatoria, sobre el árbol bronquial. La - acción antitusiva depende principalmente del efecto, antiinflamatorio y espasmódico sobre estructuras del pulmón y también actúa sobre el - centro depresor de la tos.

EXPERIENCIA CLINICA CON OXOLAMINA

En terapia contra males respiratorios se requiere de fármacos - con actividad analgésica-antiflogística. Casi nunca estas activida-- des son presentadas en un mismo fármaco. Generalmente se prescriben dos fármacos.

Ultimamente se ha estado utilizando la Oxolamina, bético que posee actividad antálgica y antiinflamatoria,

Farmacológicamente la Oxolamina es cerca de dos veces más - activa que la Codeína, tiene una eficacia igual a 1/3 ó 1/2 que la Fenilbutazona como antiinflamatorio, tiene casi la misma eficacia - que el ácido acetilsalisílico como analgésico, antiflogístico, una ligera acción antipirética y una acción anestésica local. No modifica la respiración, la presión arterial y la motilidad intestinal.

Una dosis normal no provoca efectos colaterales. Una dosis - diaria, superior a dos gramos puede provocar pirósis (ardor en el - estómago), nausea, vértigo y urticaria.

RESULTADO CLINICO

Se suministró la Oxolamina a 65 casos en los cuales la tos era el síntoma principal.

Dosis.-personas menores de 15 años percibieron dosis diarias - de 400-800 mg. subdivididas en 3 a 4 dosis.

El periodo de administración es de 1 a 22 días en un total de 65 casos en los cuales 47 pacientes afectados de influenza, 29 - sufrían de faringitis con complicaciones, 6 con amigdalitis, 6 de

tuberculosis, 2 casos con bronquitis aguda y 2 casos con bronquitis asmática, 1 caso con asma bronquial y un caso con artritis reumatoide. De los cuales 39 pacientes eran del sexo masculino (60%) y 26 - del sexo femenino (40%).

<u>ENFERMEDAD</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>%</u>
Resfriado	47	72.4
Faringitis	29	-----
Amigdalitis	6	9.2
Bronquitis aguda	2	3.1
Bronquitis crónica	2	3.1
Asma bronquial	1	1.5
Tuberculosis pulmonar	6	9.2
Artritis de tipo reumático	1	1.5

EFFECTOS DEPENDIENDO DE LA DOSIS

A un sujeto menor de 15 años se le suministró 600 mg. con óptimo resultado. Un muchacho de 7 años afectado de leucemia se le suministró una dosis de 800 mg. para obtener un efecto positivo. En 50 casos de - adultos mayores de 16 años fueron suministrados de 400 mg a 1600 mg - diarios divididos en 3 a 4 dosis.

RESULTADOS

7 casos menores de 15 años.

	EFFECTO NOTABLE	EFFECTO BUENO	EFICACIA DISCRETA	NINGUN EFFECTO
400 mg	+++	++	+	_____
400 mg	3	_____	_____	_____
600 mg	1	1	1	_____
800 mg	_____	_____	1	_____

50 casos superiores a 16 años.

400 mg	_____	_____	_____	2
600 mg	1	1	_____	1
800 mg	6	16	12	9
900 mg	_____	2	_____	2
1200 mg	3	1	_____	_____
1600 mg	1	1	_____	_____

La mayor parte 43 casos (67.7%) recibieron 800 mg. diarios - y se tuvo efecto notable, 16 efecto considerable, en 12 un efecto mediocre con un porcentaje de eficacia de 79.1%. En cuatro casos en los cuales se suministró 1200 mg. diarios se reveló eficaz.

2 casos 1600 mg. diarios la Oxolamina se reveló eficaz.

EFEECTO DE LA EDAD

EFICACIA	EFEECTO NOTABLE	EFEECTO BUENO	EFICACIA DISCRETA	% DE EFICACIA	NINGUN EFECTO	TOTAL
EDAD-GRADO	(+++)	(++)	(+)	(%)	(-)	
0 - 7 años	3	0	2	100	0	5
8 - 15 años	1	1	0	100	0	2
16- 50 años	9	18	10	74	13	50
más de 51 años	1	4	2	87.5	1	8
	14	23	14		14	65

EFEECTO SOBRE TOS Y EXPECTORACION

GRADO	DESAPARICION	PERSIS- TENCIA	NINGUN CAMBIO	TOTAL
TOS				
intenso +++	15	13	3	31
medio ++	9	9	3	21
ligero +	4	3	5	12
TOTAL	28	25	11	64
	42.2 %	39.1 %	18.7 %	

EXPECTORACION

Intenso +++	_____	2	_____	2
medio ++	2	_____	2	4
ligero +	26	1	8	35
	28	3	10	41
	68.3 %	7.3 %	24.4 %	

POR CIENTO DE SINTOMAS EN 65 CASOS

SINTOMAS	No. DE CASOS	%
TOS	64	98.7
Expectoración	41	63.1
Faringodimia	36	55.3
Cefalea	15	23.1
Neuropatia	1	1.5
Fiebre	4	29.2
Lúmbago	4	6.1

Resultados observados en 64 pacientes tratados con Oxolamina.

EFEECTO DE LA OXOLAMINA

EFEECTO	SIMBOLO	CASO	%	% EFICACIA
Efecto notable	+ + +	14	21.5	
Efecto bueno	+ +	23	35.4	
Eficacia discreta	+	14	21.5	78.4
Ningún efecto	_____	14	21.5	

65 casos

EFEECTO SOBRE SINTOMAS DE LA ENFERMEDAD

La Oxolamina se demostró eficaz de 39 de 47 casos de pacientes afectados de influenza, 26 de los cuales tenían una faringitis como complicación.

La Oxolamina se reveló eficaz en la amigdalitis y en todos los casos de bronquitis crónica aguda.

RESULTADO

SINTOMA	CASOS	EFEECTO NOTABLE	EFEECTO BUENO	EFICACIA DISCRETA	% DE EFICACIA	NINGUN EFECTO
Resfriado	47	11	17	11	82.9	8
Amigdalitis	6	3	2	1	100	—
Bronquitis aguda	2	—	2	—	100	—
Bronquitis crónica	2	—	1	1	100	—
Asma bronquial	1	—	—	—	0	1
Tuberculosis pulmonar	6	—	1	1	33.3	4
Artritis tipo reumatoide	1	—	—	—	0	1
TOTAL	65	14	23	14		14

EFEECTO SOBRE LOS SINTOMAS EN 1 A 6 DIAS

SINTOMAS	TOS	EXPEC- TORACION	CEFA- LEA	FARIN- GODIMIA	ARTRI- TIS	LUMBA- GO	MIAL- GIA	NEURA- GIA	FIE- BRE
1 día	16	10	17	14	2	1	2	1	6
2 día	18	12	4	10	2	1	0	0	7
3 día	11	6	2	4	0	1	0	0	2
4 día	5	3	1	3	1	0	0	0	1
5 día	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6 día	2	0	0	1	0	0	0	0	0
Total de casos	53	31	24	32	5	3	2	1	16

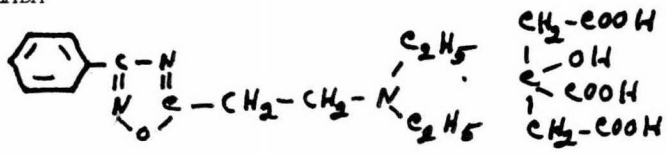
EFFECTOS COLATERALES

ENFERMEDAD	EFEECTO COLATERAL	OBSERVACIONES
Resfrío	Insomnio	1600 mg. al día
Resfrío	diarrea	sólo al segundo día
Bronquitis crónica	Dismunución del apetito	sólo el segundo día
Amigdalitis	Urticaria	Aparece 2 hr. después de la segunda adminis- tración.
Tuberculosis pulmonar	vértigo	_____
Tuberculosis pulmonar	ardor en el estómago	_____

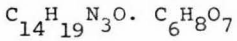
PARTE EXPERIMENTAL

NOMBRE QUIMICO: Citrato de 5-(2-Dietilaminoetil)-3-fenil-1,2,4-Oxadiazol

FORMULA DESARROLLADA



FORMULA CONDENSADA:



PESO MOLECULAR:

437.45 g.

DESCRIPCION:

Polvo blanco cristalino, inodoro

SOLUBILIDAD:

Soluble en agua, alcohol etílico y metileno insoluble en éter y cloroformo.

PUNTO DE FUSION:

Funde al rededor de 144°C. - 147°C.

pH

En solución al 1% (p/v) en agua es de 3.6 - 3.9

PUREZA:

No menos de 98 %.

VALORACION:

METODO ESPECTROFOTOMETRICO.- Pesar con -

exactitud 20 mg. de Citrato de Oxolamina y llevarlos a un matraz de 200 ml. aforado, completar el volumen con HCl 0.1 N. tomar una alícuota de 10 ml. - y transferirlos a un matraz aforado de 100 ml. Completar el volumen con - HCl 0.1N Determinar su concentración comparándola en contra de un estándar.

$$\% \text{ de Concentración} = \frac{\text{Absorbancia del problema}}{\text{Absorbancia del estándar}} \times 100$$

Handwritten note:
 soluble en agua y alcohol etílico
 insoluble en éter y cloroformo

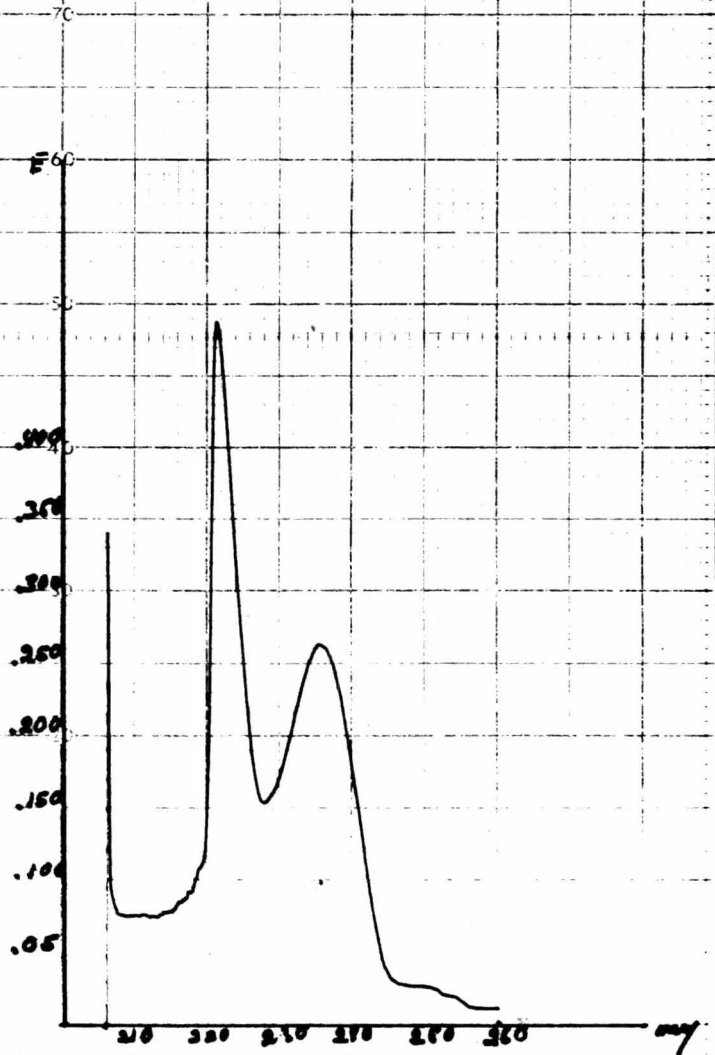
CITRATO DE OXOLAMINA

Fecha: 8/sept./75

Analista: Ma. Eugenia Chavoya F.

Concentración: 10 mcg/ml en HCL 0.1 N

$\frac{1\%}{1 \text{ cm}} = .260 \text{ au.}$



HC

OXOLAMIN JARABE

PRESENTACION: Caja con un frasco conteniendo 100 ml. de jarabe:

Formulación:

Cada 100 ml. contiene:

Citrato de Oxolamina	1.000 g
Acido Cítrico	.600 g
Metil Parabeno	.024 g
Azúcar	75.000 g
Alcohol 96°	. 12 ml
Color rojo	.017 g
Sabor Frambuesa	.485 g
Color Indigotina	.001 g
Agua purificada c.b.p.	100 ml.

ESPECIFICACIONES:

Sabor	Característico	a Frambuesa
Densidad	1.26 g/ml.	1.28 g/ml.
pH	3.5	3.8
Contenido de Citrato de Oxolamina	0.950	1.050 g/ml.

10mg/ml

METODOS DE VALORACION

ANALISIS ESTADISTICO Y COMPARATIVO

Método volumétrico

1) Valoración en medio no acuoso.

Es una valoración basada en la reacción estequiométrica de neutralización de un ácido con una base, variando de las reacciones - - comunes, en que no se utiliza agua como disolvente.

La amina terciaria tiene carácter básico que puede determinarse por la titulación con ácido débil como el ácido perclórico.

- a) Hidróxido de Amonio al 10% (v/v)
- b) Cloroformo
- c) Sulfato de sodio anhidro
- d) Acido acético glacial p.a.
- e) Anhídrido acético p.a.
- f) Solución de cristal violeta T.S.
- g) Solución de ácido perclórico 0.01 N.

PROCEDIMIENTO:

Pesar con exactitud 20 g. de el jarabe en un vaso de precipitado de 50 ml., transferir el jarabe cuantitativamente a un embudo de separación con ayuda de 5 porciones de 5 ml. de agua cada una. Agitar y añadir durante la agitación 1.1 ml. de Hidróxido de amonio al 10% Extraer la mezcla 6 veces, con ayuda de 6 porciones de 20 ml. de - cloroformo cada una.

Secar los extractos clorofórmicos sobre 2 g. de Sulfato de Sodio Anhidro, filtrar sobre papel filtro conteniendo el Sulfato de Sodio Anhidro, reunir el filtrado en un matraz erlenmeyer de 200 ml. introducir algunas perlas de vidrio y evaporar los extractos clorofórmicos sobre un baño de vapor. Disolver el precipitado en 50 ml. de Anhidrido Acético.

Añadir 2 gotas de solución de cristal violeta y titular con ácido perclórico 0.1N hasta que se produzca el primer cambio de color morado a verde esmeralda.

CALCULOS :

$$\frac{VX \cdot NX \cdot 437.4 \cdot XD}{G} = \text{mg. de Citrato de Oxolamina por ml. de jarabe.}$$

V = Cantidad de ml. de la solución de ácido perclórico, empleados en el ensayo.

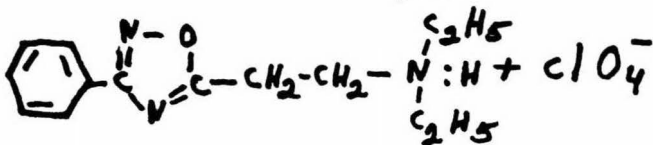
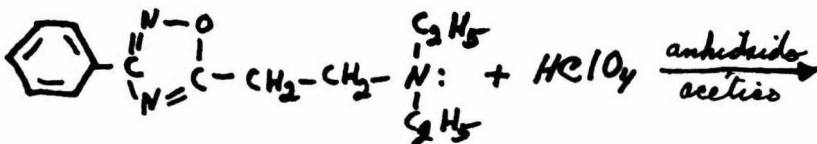
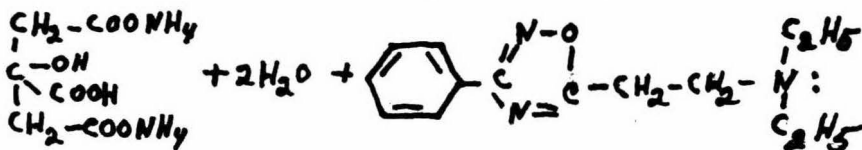
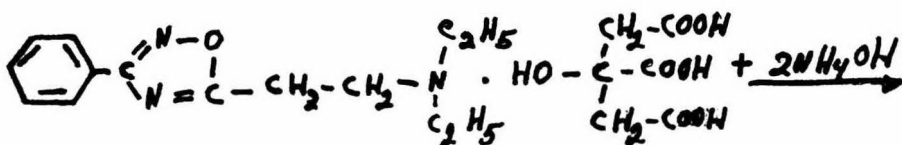
N = Normalidad de la solución de ácido perclórico

D = Peso específico a 25°C.

G = Peso de la cantidad de jarabe pesada

FACTOR = 437.4

REACCION



METODO VOLUMETRICO
VALORACION EN MEDIO NO ACUOSO

DETERMINACION NUMERO	VALORACION %	DIFERENCIA $x - \bar{x}$	CUADRADO $(x - \bar{x})^2$
1	98.68	1.05	1.102
2	98.68	1.05	1.102
3	99.82	.09	.008
4	100.05	.32	.102
5	98.68	1.05	1.102
6	100.05	.32	.102
7	100.05	.32	.102
8	99.82	.09	.008
9	99.82	.09	.008
10	100.05	.32	.102
11	99.82	.09	.008
12	100.05	.32	.102
13	99.82	.09	.008
14	99.82	.09	.008
15	99.82	.09	.008
	1496.03		3.872

Valoración promedio = $\frac{1496.03}{15} = 99.73\% = \bar{x}$

Desviación estandar = $\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{3.872}{14}} = \sqrt{.2766} = .526$

Coefficiente de variación = $\frac{\sigma \times 100}{M} = \frac{.526 \times 100}{99.73} = .527$

Error = $\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{.527}{\sqrt{15}} = .1384$

Limites = $EX \pm M = .1384 \times 4.30 \pm 99.73\%$
 $= 98\% - 101\%$

2) Valoración residual

Se basa en la valoración de un exceso de ácido necesario para neutralizar la base, con una solución volumétrica.

La amina terciaria va a reaccionar con ácido clorhídrico de normalidad conocida y el exceso se titula con hidróxido de sodio.

Reactivos :

- a) Hidróxido de amonio al 10% (v/v)
- b) Cloroformo
- c) Acido Clorhídrico 0.1N
- d) Hidróxido de sodio 0.1N
- e) Solución de 3 partes de verde de bromocresol T.S. y 1 de rojo de metilo T.S.

PROCEDIMIENTO:

Pesar con exactitud 20 g. del jarabe en un vaso de precipitado de 50 ml. transferir el jarabe cuantitativamente a un embudo de separación con ayuda de 5 porciones de 5 ml. de agua. Agitar y añadir durante la agitación 1.1 ml. de Hidróxido de amonio al 10%.

Extraer la mezcla 6 veces, con ayuda de 6 porciones de 20 ml. de cloroformo cada una.

Introducir algunas perlas de vidrio y evaporar los extractos clorofórmicos sobre un baño de vapor. Disolver el precipitado en 50 ml. de HCl 0.1N utilizando como indicador 2 gotas de una mezcla de verde bromocresol y rojo de metilo.

CALCULOS:

$$\frac{(50 N_1) - (V N_2) \times 43.74 \times D}{G} = \text{mg. de Citrato de Oxolamina por ml. de jarabe.}$$

N_1 = normalidad del HCl

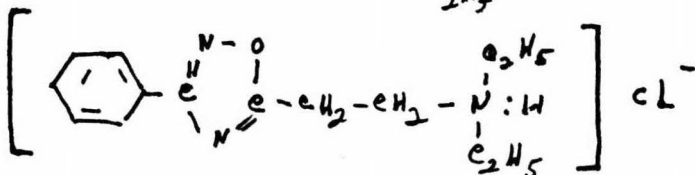
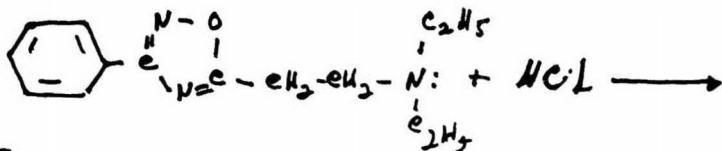
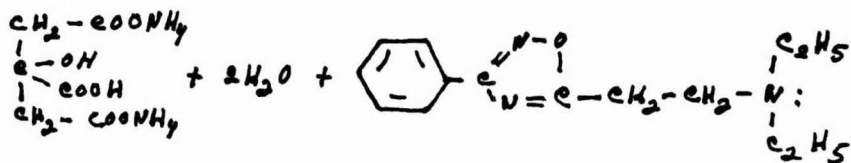
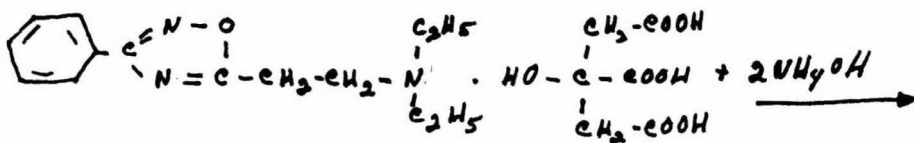
N_2 = normalidad de N_aOH

D = densidad a 25°C,

G = Peso de la cantidad de jarabe pesada

43.74 = factor

REACCION



METODO VOLUMETRICO

VALORACION RESIDUAL

DETERMINACION NUMERO	VALORACION %	DIFERENCIA (X - \bar{X})	CUADRADO (X - \bar{X}) ²
1	101.3	.880	.774
2	101.3	.880	.774
3	101.3	.880	.774
4	101.3	.880	.774
5	103.5	1.320	1.742
6	103.5	1.320	1.742
7	103.5	1.320	1.742
8	103.5	1.320	1.742
9	101.3	.880	.774
10	101.3	.880	.774
11	103.5	1.320	1.742
12	101.3	.880	.774
13	101.3	.880	.774
14	103.5	1.320	1.742
15	101.3	1.880	.774
	<u>1532.70</u>		<u>17.4180</u>

Valoración promedio = $\frac{1532.70}{15} = 102.18\% = \bar{X}$
 Desviación estándar =

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{17.418}{14}} = 1.115$$

Coefficiente de variación = $\frac{\sigma \times 100}{\bar{X}} = \frac{1.115 \times 100}{102.18} = 1.0912$

Error = $\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{1.115}{3.8} = 0.299$

LIMITES $\bar{X} \pm M = .299 \times 4.90 \pm M$
 $102.18 \pm 1.28 = 100\% - 104\%$

3) Método Espectrofotométrico

La estructura del Citrato de Oxolamina presenta absorción en el ultravioleta.

Reactivos

- a) Hidróxido de Sodio al 20%
- b) Eter etílico
- c) Acido Clorhídrico

PROCEDIMIENTO

Pesar con exactitud 2 g. del jarabe en un vaso de precipitado transferir el jarabe cuantitativamente en un embudo de separación - con ayuda de 30 ml. de agua. Agitar y añadir durante la agitación - 5 ml. de Hidróxido de Sodio al 20%, extraer la mezcla 4 veces con - 10 ml. de éter etílico, evaporar en un baño maría. Disolver el precipitado en HCl 0.1N llevarlo a un matraz aforado de 100 ml. tomar una alícuota de 5 ml. y llevarla a 100 ml. en un matraz aforado, - leer en el espectrofotómetro a 239 mu.

CALCULOS

$$\frac{\text{Absorbancia del problema}}{\text{Absorbancia del estándar}} \cdot 100 = \% \text{ en concentración}$$

$$E_{1\%}^1 \text{ cm. de Citrato de Oxolamina} = 260$$

Hacer una solución que contenga 10 mcg/ml. del estandar de Oxolamina.

METODO ESPECTROFOTOMETRICO

DETERMINACION NUMERO	VALORACION %	DIFERENCIA $X - \bar{X}$	CUADRADO $(X - \bar{X})^2$
1	99.23	.76	.5776
2	100.00	.01	.0001
3	100.00	.01	.0001
4	101.15	1.16	1.3456
5	99.62	.37	.1369
6	100.00	.01	.0001
7	100.00	.01	.0001
8	99.23	.76	.5776
9	99.23	.76	.5776
10	100.00	.01	.0001
11	101.15	1.16	1.3456
12	99.23	.76	.5776
13	101.15	1.16	1.3456
14	100.00	.01	.0001
15	100.00	.01	.0001
	<u>1499.99</u>		<u>6.4840</u>

Valoración promedio = $\frac{1499.99}{15} = 99.99\% = \bar{X}$

Desviación estandar = $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{6.4840}{14}} = \sqrt{.4631} = .681$

Coefficiente de variación = $\frac{\sigma \times 100}{M} = \frac{.681 \times 100}{99.99} = .681$

Error = $\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \frac{.681}{3.8} = .179$

Limites = $E X \pm M = .179 \times 4.30 \pm 99.99\%$
 $= 99\% - 101\%$

CONCLUSIONES

- 1.- El método de valoración debe intentar determinar la parte de la molécula que es farmacológicamente activa. Debe establecerse la reproducibilidad del método, para que pueda considerarse un método de valoración confiable.
- 2.- De acuerdo con los grupos funcionales que tiene el Citrato de Oxolamina se desarrollaron tres métodos: valoración residual, valoración en medio no acuoso y espectrofotométrico.
- 3.- En relación al tiempo y al costo del análisis considero que el método espectrofotométrico se efectúa en menos tiempo -- aunque deben tenerse precauciones extremas debido al uso de éter que es inflamable, debe tenerse en consideración el que es necesario el uso de un espectrofotómetro. En los otros dos métodos se tiene la ventaja de utilizar solo material que -- existe en cualquier laboratorio químico.
- 4.- Desde el punto de vista de reproducibilidad los tres métodos se consideran confiables. El margen de error en el método espectrofotométrico es de .179 en comparación con el error, en el método en medio no acuoso que es de .138 y de .299 en el método por valoración residual.

BIBLIOGRAFIA

De Gregorio.

MINERVA MEDICA

Vol. 51, pág. 4086-4091, año 1960

B. Silvestrini, and. C. Pozzatti

Brit. J. Pharmacol.

Vol. 16, pág. 209-217. año 1961

S. Umehara, M. Beki, Hito. A. Ishit.

MINERVA MEDICA

Vol. 52, pág. 3856-3867, año 1961

Manuel Litter.

Farmacología Experimental y Clínica.

4a. Edición. Librería EL ATENEO 1970 pág. 832-837

Arthur C. Cuyton.

Tratado de Fisiología Médica

4a. Edición ED. INTERAMERICANA 1971 pág. 497-499.

Sidney. Siggia.

Cuantitative Organic Analysis via Functional Group.

JOHN WILEY AND SIENS INC.

Andres Goth

Medical Pharmacology.

The C.V. MOSHY COMPANY Saint Louis 1970

5a. Edición pág. 274-275

THE MERCK INDEX

8a. Edición.

FARMACOLOGIA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

4a. EDICION

TABLES FOR STATISTACIANS

2a. EDITION

RAYMOND R. COLTON

BARMES NOBLE INC.