

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**



PROPOSICION A LA FARMACOPEA NACIONAL  
DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS DE LA  
MONOGRAFIA DEL MONOCLORHIDRATO DE  
METOCLOPRAMIDA.

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
**P R E S E N T A**

**TERESA DEL ROSARIO ESTRADA BERNAL**

**MEXICO, D. F.**

**1975**



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.

Tesis  
AÑO 1975  
FECHA  
PROC. Mt. 101



QUÍMICA

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE

VOCAL Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

SECRETARIO Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

1er. SUPLENTE Q.F.B. ALFREDO GARZON SERRA

2o. SUPLENTE Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS RUDEFSA

SUSTENTANTE: TERESA DEL ROSARIO ESTRADA BERNAL

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE



SEÑOR

QUE SEA LA ORILLA

DONDE TU ESTAS

LA META DE MIS

ESPERANZAS.

A mis amados Padres  
con profundo agradecimiento

A mis queridos hermanos,  
cuñados y sobrinos.

A. Q. F. B. Ramón Ulacia Esteve.

## C O N T E N I D O

INTRODUCCION

GENERALIDADES

IMPORTANCIA ECONOMICA

METODO DE PREPARACION

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

EVALUACION DE CONSTANTES FISICAS

ANALISIS ESTADISTICO Y COMPARATIVO  
DE LOS METODOS DE VALORACION

MONOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Por mi raza hablará el Espíritu Santo

## CAPITULO 1

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

La medicina requiere cada vez más de medicamentos activos, más específicos en su acción y mas seguros en su manejo.

La Industria Farmacéutica depende, en gran manera, - de la calidad uniforme de las materias primas necesarias para la elaboración de medicamentos. Al mercado Farmacéutico mexicano concurren productos elaborados en las más variadas latitudes del globo y en las que se utilizan diferentes métodos de síntesis, preparación o extracción que confieren cualidades diferentes a una materia prima determinada.

El objeto principal de la **Farmacopea Nacional** de los E.U.M. consiste en establecer los requisitos mínimos que regulen el mercado farmacéutico, tales requisitos deben a su vez incluir las determinaciones que pongan de manifiesto la calidad y el cuidado, que el fabricante ponga en la elaboración de esa sustancia.

El avance de la farmacia requiere una continua modificación del contenido de las farmacopeas, también originado por el desarrollo vertiginoso de los métodos

analíticos que ofrecen a su vez mayor seguridad en la valoración y determinación de impurezas indeseables.

Es por esto que al sugerir la inclusión de una monografía en el cuerpo de la farmacopea se tomen en consideración muchos factores que pasan desapercibidos.

El presente trabajo tiene este fin, presentar a la consideración de la Comisión permanente de la farmacopéa la monografía correspondiente a Monoclorhidrato de Metoclopramida después de escoger y estudiar cuidadosamente cada una de las determinaciones propuestas.

CAPITULO II  
GENERALIDADES

El aparato digestivo es un espejo sensible que refleja las enfermedades orgánicas verdaderas; la medicina actual tiende a considerar que el paciente está enfermo en su conjunto y en tales circunstancias, el tubo gastrointestinal solo indica trastornos cuyo origen puede radicar en otros órganos.

Existen personas sumamente sensibles a las excitaciones del medio ambiente; a la vida acelerada, al comer de prisa, a las preocupaciones por el trabajo o el estudio, a los desórdenes en comidas y bebidas, ya sea por cantidad, calidad u horario, a los hábitos frecuentes de estimulantes como el cigarro, el té, el café, etc. así también las comidas excesivamente condimentadas y otras muchas situaciones de la vida moderna pueden provocar serias dificultades que tratan de eliminarse con remedios simples automedicados como son; purgantes, antiácidos, antidiarréicos, laxantes, etc., mas todo esto sólo viene a complicar el proceso de curación, pues muchas veces se actua de manera contraria a lo debido y esto puede hacer que se agudicen los trastornos y - se presenten serios padecimientos cuyo alivio será penoso y prolongado.

Los medicamentos gastrointestinales son diversos en su acción y efecto, cualquier clasificación que se haga de ellos será arbitraria, más así los clasifica el --- Dr. William T. Salter, para una mejor comprensión de sus efectos.

- 1.- ANTIACIDOS
- 2.- ESTIMULANTES DE LA MUSCULATURA INTESTINAL
- 3.- RELAJANTES DE LA MUSCULATURA INTESTINAL
- 4.- ANTIDIARREICOS
- 5.- PURGANTES
- 6.- ABSORBENTES
- 7.- BACTERIOSTATICOS

Los problemas médicos más frecuentes en relación con el aparato digestivo son la úlcera péptica, estreñimiento, diarrea y vómito siendo una de las causas las deficiencias digestivas; la metoclopramida es un agente farmacológico dinámico gastrointestinal que facilita el flujo normal de alimento a través del aparato digestivo sin que provoque hipersecreción de ácido por el estómago, tiene influencia sobre la motilidad del estómago, sobre la dilatación del píloro, y sobre el normal vaciamiento del estómago evitando así la sensación de vómito.



En este trabajo se hará un estudio acerca del MONOCLOR-  
HIDRATO DE METOCLOPRAMIDA, producto sintético cuyas ven-  
tajas farmacológicas, han producido un consumo progresi-  
vo, todo esto impone la elaboración de una norma que es-  
pecifique los requisitos mínimos y características nece-  
sarias que regulen el mercado farmacéutico, que cada --  
véz acepta más medicamentos que contienen esta substan-  
cia.

CAPITULO II  
IMPORTANCIA ECONOMICA

De las dependencias oficiales que consumen medicamentos, el I.M.S.S. tiene el más alto grado de compras a la industria Farmacéutica.

El mercado farmacéutico mexicano, se divide principalmente en:

- a) Consumo del mercado libre
- b) Consumo de las dependencias del I.M.S.S.
- c) Consumo de las dependencias del I.S.S.S.T.E.
- d) Consumo de las dependencias de la S.S.A.
- e) Consumo destinado a la elaboración de Muestra M.

La obtención de datos de consumo no siempre es posible en toda su amplitud así el I.M.S.S. proporciona los datos a requerimientos específicos. Los consumos del mercado libre se obtienen de estadísticas de mercado (estimados); el I.S.S.S.T.E. y la S.S.A. no proporcionan los datos de consumo. Entendiendo que existen otros consumos que escapan al control estadístico, como son; Farmacias no reportadas y distribución de muestras medicas. A continuación se reportan los datos de consumo en los 2 últimos años.

FORMA FARMACEUTICA	I.M.S.S.		MERCADO LIBRE	
	1970	1972	1970	1972
MONOCLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA				
Unidades con 20 comp. (10 mg/tabletas)	4,519	106,487	39,000	118,200
Unidades con 5 amp. (10 mg/ampolletas)		6,703	13,000	74,300
Unidades con 100 ml de solución oral (1 mg/ml)			13,000	91,400
Unidades con 20 cáps. (10 mg/cápsulas)				86,700
Unidades con 20 ml de so lución oral gotas (5 mg/ml)				7,100

CONSUMO TOTAL

	1970	Unidades	1972	Unidades
Comprimidos	43,519	"	224,687	"
Ampolletas	13,000	"	81,003	"
Solución Oral	13,000	"	91,400	"
Cápsulas	-	"	86,700	"
Gotas	-	"	7,100	"

El Monoclorhidrato de Metoclopramida, es un producto sintético de importación; cuya fracción específica - es 2925 B063, las importaciones de los últimos 7 años se encuentran en la Tabla 1.

Las importaciones registradas en el anuario estadístico adolecen de algunos datos, sin embargo reflejan, - en gran parte, el consumo general del país.

CONSUMO TOTAL EN KG. DE  
Monoclorhidrato de Metoclopramida

	I.M.S.S.	MERCADO LIBRE	TOTAL
1970	0.9038	11.0300	11.9338
1972	21.6220	57.2929	78.9149

Considerando la dosis terapéutica del Monoclorhidrato de Metoclopramida (0.010 g.) para reportar las importaciones totales tenemos:

AÑO	C A N T I D A D	
	EN KG.	EN D.T.
1966	12	1'200,000
1967	27	2'700,000
1968	7	700,000
1969	6	600,000
1970	5	500,000
1971	37	3'700,000
1972	98	9'800,000

Todos estos datos nos dan una visión del uso creciente que se hace de este fármaco, lo que hace necesario establecer una norma que regule el mercado, determinando los requisitos que deberán aparecer en la Monografía.

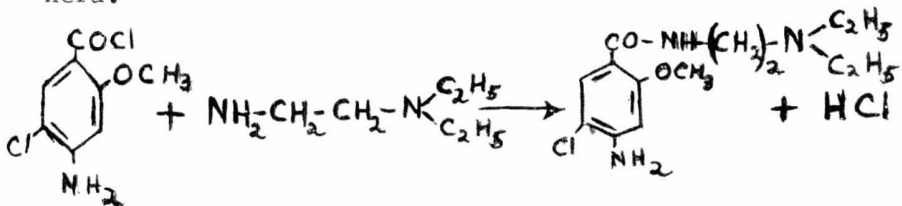
## CAPITULO IV

METODO DE PREPARACION

La Metoclopramida base, es el derivado de la Procaina mida, al cuál se han agregado sustituyentes, en el -- carbón 2 un metoxilo y en el 5 un cloro. Su fórmula es:

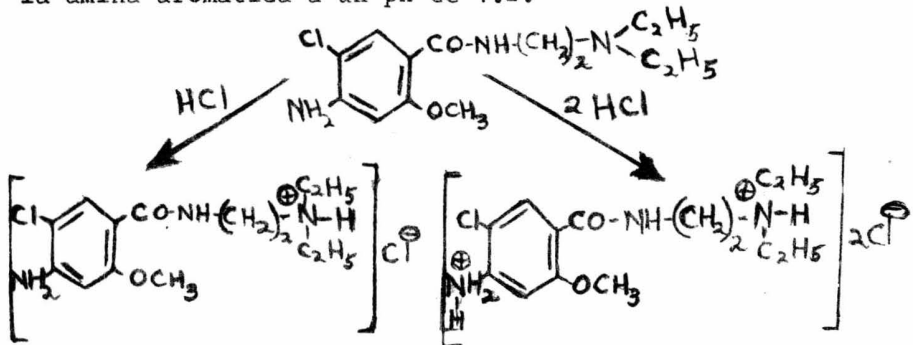
4-amino-5-cloro-N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxibenzamida  
4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(p-dietil-amino-etil)benzamida.

Un método de síntesis fué desarrollado y descrito por la Sociedad de Estudios Científicos e Industriales de Francia, bajo la patente 620 543 de Bélgica en el año 1942 correspondiente al 3177252 de Estados Unidos en - el año de 1963, y el cuál consiste en hacer reaccionar el cloruro del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico con la N,N-dietil etiléndiamina (1) de la siguiente ma  
nera.

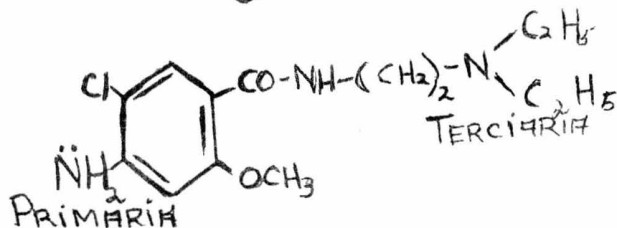


Para purificar, recristalizar con alcohol caliente, varias veces, se obtendrá con este método un 82.5% de ren  
dimiento.

La alcalinidad de la amina terciaria, permite la formación del clorhidrato; únicamente acidificando a PH cercano a 5 (5.2) se obtiene el Monoclorhidrato, pues si se acidifica mas se obtendrá el Diclорhidrato, en la amina aromática a un pH de 1.2.



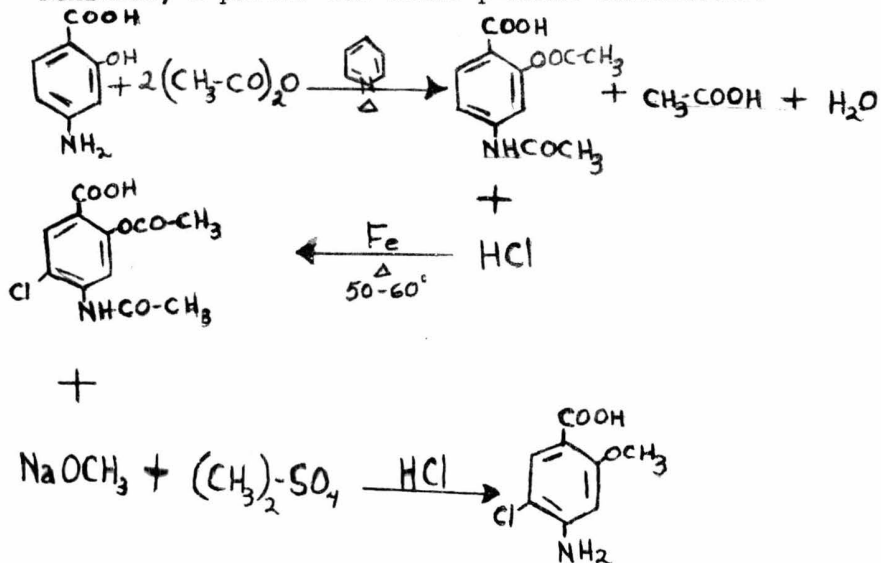
La metoclorpramida es una base nitrogenada que tiene - dos aminas, un grupo amina primaria y otro grupo amina terciaria:



por tratarse de grupos de diferente reactividad, pueden controlarse las condiciones a fin de tener la sal monosustituida; esta será en la amina terciaria que tiene - mayor capacidad de reaccionar. Si se controla el pH se puede tener seguridad de obtener el monoclorhidrato.

La excesiva acidéz del diclorhidrato lo hace inconveniente para su formulación pues si se desea formular por via intramuscular o intravenosa, habrá mucha dificultad para regular el pH óptimo para la estabilidad y administración del medicamento. En el caso que se deseara formular en forma de cápsulas tampoco sería recomendado el diclorhidrato, pues la acidéz del producto facilitaría la disolución de la cápsula. En sí ésta opción no afecta en mucho la actividad terapéutica de la metoclopramida, pues esta depende de la base debil libre, más que de la sal ionizada presente en la disolución; esto es en la forma lipofílica que pueda cruzar la pared celular y realizar el efecto terapéutico.

Síntesis orgánica del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico, a partir del ácido p-amino salicílico.





En todos los procesos de síntesis es necesaria la recristalización para conseguir un producto puro; pues todos los reactivos que intervienen en la síntesis -- pueden ocluirse entre los cristales impurificándolos, además que los productos secundarios (sustituciones en diferentes posiciones) deben separarse del producto.

P A I S	1966		1967		1968		1969		1970		1971		1972		T O T A L Kg DURANTE 5 AÑOS
	CANT.	PRECIO	CANT.	PRECIO	CANT.	PRECIO	CANT.	PRECIO	CANT.	PRECIO	CANT.	PRECIO	CANT.	PRECIO	
	Kg	\$	Kg	\$	Kg	\$	Kg	\$	Kg	\$	Kg	\$	Kg	\$	
A L E M A N I A													2	28,500	2
B R A S I L											24	243,940	46	338,100	70
E S T A D O S U N I D O S	2	162,260	2	133,890	1	466,701			1	35,870			22	122,370	28
F R A N C I A	10	435,000	22	798,700	5	195,660	3	107,620							40
I T A L I A									1	18,500	13	192,460	28	220,870	42
P A N A M A							1	35,900							1
R E I N O U N I D O			3	93,340											3
T O T A L	12	597,260	27	10 259,330	7	265,585	6	231,560	5	145,340	37	445,400	98	709,850	186
P R E C I O P R O M E D I O	49,770		37,990		37,940		38,590		29,060		12,030		7,243		

## CAPITULO V

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

Buena parte de los trastornos digestivos tienen como causas principales, la alteración motora y la sintomatología de los estados psíquicos del paciente, por esto la solución adecuada desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de estos padecimientos requieren un medicamento que modifique el comportamiento digestivo y que tenga efectos sedantes de origen central.

En 1965 se inició el estudio farmacológico (1) de la Metoclopramida, habiéndose comprobado que actúa a través del sistema nervioso central, demostrando importantes propiedades antieméticas, tanto en la administración parenteral como en la oral, siendo efectiva aún a dosis pequeñas que actúan a nivel del IV ventrículo. También se ha demostrado que produce actividad muscular de la parte alta del aparato digestivo y en menor grado en el intestino grueso. Su modo de acción según estudios en animales de laboratorio, se realiza sobre los plexos intrínsecos de la viscera hueca y sobre el neuroefector colinérgico.

ACCIÓN CENTRAL.- La Metoclopramida es un agente gastrointestinal de acción central, según fué demostrado por los estudios de MALMEJAC, Y JOSSETTR MARGARIT, (2) que muestran el modo original de acción, utilizando pruebas de instilación directa del fármaco sobre la parte inferior del IV ventrículo de un perro no anestesiado.

Para demostrar el efecto tranquilizante de la Metoclopramida se hicieron las siguientes pruebas, (3) comparando con algunas fenotiazinas;

- 1.- Prueba del tallo giratorio - Método de Kinnard y Carr en 1961 Lambert, Couvoisier y Julou (4) describen la actividad neuroléptica de los derivados fenotiazínicos, con propiedades antiapomorfínicas púras. De estas condiciones y al comparar con la Metoclopramida resulta que su actividad antagoniza poderosamente con la apomorfina a nivel del Sistema Nervioso Central, y posee también propiedades neurolépticas.
- 2.- Prueba de la Tracción - Couvoisier y colaboradores han preconizado esta prueba para poner en evidencia las propiedades neurolépticas de la Metoclopramida,

3.- Prueba de la Catatonía - Se realizó por medio de la técnica de Streit, Taschier y Verienie.

Estas tres pruebas nos permiten determinar las propiedades de la metoclopramida; la primera es característica de la acción sedante típica de la Clorpromazina, la segunda representa una actividad psicoplégica ( de arco reflejo) del tipo de la Tioproperazina, y la tercera demuestra la actividad catatónica, la cual es - contraria a la actividad antiapomorfínica o antiemética.

La Metoclopramida presenta la originalidad de reunir una potente acción antiemética y una acción prácticamente despreciable sobre la prueba de la catatonía y de la tracción distinta a la de los derivados fenotia cínicos.

Esta poderosa acción está bien evidenciada por la supresión de los vómitos apomorfínicos, lo que se ha comprobado en animales de laboratorio junto con su análisis de las reacciones subjetivas, en el perro - por vía subcutánea es 19 veces mas potente y por vía intravenosa 35 veces mas activa que la Clorpromazina, y Proclorperazina ( 5 ).

ACCION MOTORA.- El peristaltismo es originado por im pulsos nerviosos que recorren el plexo nervioso mientérico; un impulso en cualquier parte de este plexo se propaga y da vuelta al intestino viajando a lo - largo de este en ambos sentidos. La dilatación es - producida por contracción de las fibras musculares - longitudinales, seguida de la contracción causada por la actividad de los músculos circulares. El estímulo que suele iniciar el peristaltismo es la distención - del intestino, que excita el plexo mientérico en el lugar que se produce el estímulo, iniciándose la con-tracción circular.

La Metoclopramida incrementa la frecuencia y la ampli tud de la onda peristáltica gástrica, aumenta la motilidad del intestino delgado, su acción más compleja en el neumogástrico y en los mecanismos locales de la motilidad gastroduodenal da como resultado una peristalsis normal.

No tiene influencia sobre la secresión gástrica, sino una acción selectiva sobre el tronco cerebral que regula la cinesia del tubo digestivo. Bajo su acción se verifica una respuesta paradójica que consiste en la asociación de hipotonía e hipercinecia gastroduode

noyeyunal, distinto a lo que se presenta en otros me  
dicamentos, como los simpatomiméticos (Atropina) que  
producen hipotonía e hipocinecia, o los morfínicos -  
que son inversos, producen hipertonia e hiperchinecia.  
No presenta ningún efecto sobre la motilidad del co-  
lon, lo que permite que se administre con confianza,  
pues aunque tiene efectos sobre la motilidad de un  
sector del tracto gastrointestinal, este no incluye  
al colon impidiendo que se presenten diarreas. Esto  
también viene a reafirmar el modo de acción a nivel  
del S.N.C.

La película cinerradiográfica confirma esta acción,  
después de 6 minutos de la inyección de 10 a 20 mg.  
de Metoclopramida, (7) se observa un notable aumento  
en el peristaltismo gástrico, volviéndose las con-  
tracciones más rápidas y amplias, el píloro presenta  
hipotonía, se abre y permite así la distensión y ple-  
nitud del bulbo duodenal. Esta dilatación piloro-bul-  
bónica se propaga seguidamente a todo el duodeno que  
presenta un tránsito masivo y rápido, alcanzando de-  
bilmente en una hora o dos la válvula cecal, no in-  
fluencia la movilidad del colon a pesar de la acele-  
ración del tránsito en el trecho intestinal (antro-  
pilórico); es mucho mejor tolerada que la morfina y

carece de acciones secundarias indesceables como las que presentan los anticolinérgicos.

La regulación del peristaltismo da por resultado un control sobre la estasis antral y la sensación de opresión epigástrica lo que disminuye la presión duodenal, de esta manera se explica la actividad antiemética que en el aspecto mecánico produce la metoclopramida.

**TOXICOLOGIA.**- La Metoclopramida es una sustancia con toxicidad muy baja, la LD<sub>50</sub> en ratones es de 40mg/kg, en perros la dosis tóxica es de 80mg/kg, en ratas es de 1270mg/kg por vía oral y 233mg/kg por vía subcutánea. Esta baja toxicidad permite la excelente tolerancia, su dosis terapéutica es de un centésimo de la LD<sub>50</sub> para el ratón, la dosis terapéutica para el hombre es de 15-30mg por día ( 8 ).

Cuando se usa a dosis normales es perfectamente tolerado y puede darse junto con cualquier otro medicamento usado en gastroenterología, como los alcalinizantes, regeneradores de la flora intestinal, antiinfecciosos; cuando se administran grandes dosis puede producir, constipación somnolencia y distonía pasajera.



No debe darse en los casos de tratamientos con Fenotiazinas, aunque algunas veces puede usarse en el tratamiento de pacientes psíquicos. No tiene acción sobre el corazón, ni sobre la presión sanguínea; por lo que se puede indicar a los pacientes que presenten retención urinaria, o glaucoma, es tolerada por pacientes diabéticos, no afecta las funciones hepáticas ni renales.

Se ha determinado en animales de experimentación el tiempo que dura el nivel de dosificación efectiva en la sangre que es de dos a tres horas.

(9) (10)

DOSIS MINIMA.- 15-30mg diarios; este nivel de dosis se usa para el tratamiento de las intolerancias a las drogas; digitálicos, p-aminosalicilatos, etionamidas, antimetabolitos morfina, codeína, fenilbutazona, tetraciclina, nitrofurantoina ciclofosfamida, y muchas otras.

DOSIS MEDIA.- 10mg intramuscular o intravenosa 3 veces al día, 10mg oral 4 veces al día. Esta dosis es especialmente conveniente para el control de los movimientos gástricos y duodenales, tumores malignos

(estenosis cancerosa), úlceras, gastritis, cólicos renales y hepáticos.

DOSIS ELEVADA.- 5 tabletas o ampolletas (conteniendo 10mg de metoclopramida por tableta u ampolleta) diariamente.

DOSIS PEDIATRICA.- de 5 a 2.5mg/kg diariamente, dividido en dosis, cuando se administra por via oral se usan gotas y jarabes.

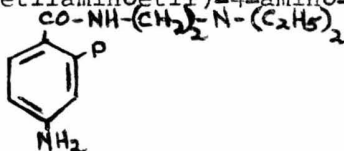
INDICACIONES.- En el tratamiento de las úlceras gástricas, pépticas, duodenales. En los casos de gastritis crónica, erosive, modesta o catarral, inapetencia, nausea, pesadéz postprandrial. En fin en todas las afecciones funcionales gastroduodenales, y aún en los síndromes funcionales de los gastrectomizados ( 11 ). Como premedicación profiláctica, es indicada en ocasiones de exploraciones instrumentales quirúrgicas; gastroscopías, sondeos, etc. En el diagnóstico para la toma de radiografías de vías digestivas y otras - (12).

Antes de la anestecia general para evitar vómitos postoperatorios y estados de excitación gástrica.

Es un agente auxiliar en la terapia de diversas especialidades como cancerología, reumatología, en las que los pacientes no toleran los medicamentos indicados.

RELACION ACTIVIDAD ESTRUCTURA.- Michel Thominet, Clau de Laville y Josette Margarit han estudiado ampliamente la química de la Metoclopramida y las variaciones que en farmacología pueden presentar otros derivados; los resultados de sus indagaciones especificaron la relación entre la acción antiapomorfínica y su estructura química:

N(dietilaminoetil)-4-amino-benzamida

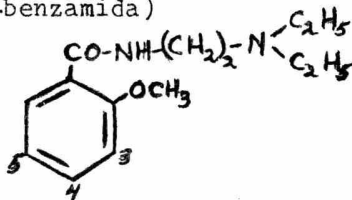


Derivados sustituidos en otro

P(halogenos)	DOSIS mg/kg/S.C.	Efecto antiapomor fínico en el pe- rro.
Cl	10	100%
Br	10	85%
I	10	18%
P(alquilo)	DOSIS mg/kg/S.C.	Efecto antiapomor fínico en el pe- rro.
CH <sub>3</sub>	2.5	58%

OH	2.5	0%
OCH <sub>3</sub>	2.5	100%
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2.5	100%
OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2.5	100%
O-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5	80%

N(diethyl-aminotil)2-metoxi-benzamida



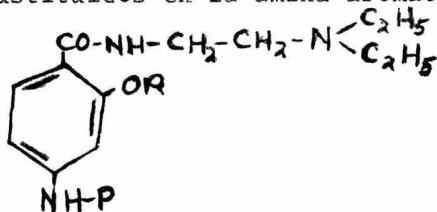
Derivados monosustituídos

-----  
Estructura química

en:	3	4	5	DOSIS	RESPUESTA
	H	H	H	2.5	90%
	NH <sub>2</sub>	H	H	0.25	0%
	H	NH <sub>2</sub>	H	2.5	100%
	H	H	NH <sub>2</sub>	2.5	62%

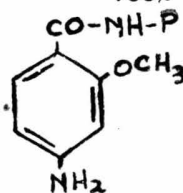
N(diethyl-aminoetil)-2-alcoxi-4-amino-benzamida

Derivados sustituidos en la amina aromática



R	P	DOSIS	RESPUESTA
CH <sub>3</sub>	H	2.5	100%
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2.5	100%
CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	2.5	85%
CH <sub>3</sub>	CO	2.5	0%
CH <sub>3</sub>	CO	2.5	67%
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	0.25	11%
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2.5	100%
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2.5	100%

2-metoxi-4-amino-benzamida



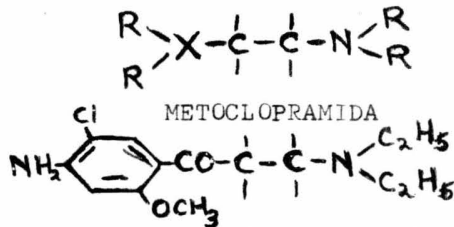
Derivados de la cadena lateral variable

P	DOSIS	RESPUESTA
-H	2.5	0%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5	80%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5	40%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2.5	100%
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	2.5	34%

$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2.5	100%
$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2.5	24%
$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$	2.5	49%
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ 0	2.5	0%
$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}$ N $-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	2.5	0%

COMPARACION CON LOS ANTIHISTAMINICOS.- Por su semejanza en estructura entre la metoclopramida y los anti-histamínicos se pueden comparar; la relación actividad-estructura de los antihistamínicos es sumamente compleja, pero se puede decir que tienen un esqueleto común, al cuál se debe la actividad; (13)

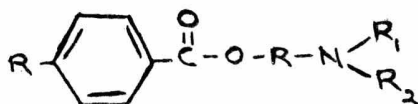
## ETILEN AMINA DISUSTITUIDA



Poseen en común la amina terciaria y los dos metilos intermedios esto hace que tengan una ligera semejanza en el tipo de depresión sobre el sistema nervioso central.

RELACION CON LOS ANESTESICOS LOCALES.- tienen todos -

los anestésicos locales sintéticos un sistema conjugado que les da mayor actividad:



El grupo carbonilo se conjuga con el arilo como en los ésteres del p-amino benzoico y del p-alcoxiventuido un hidrógeno por un grupo alquilo la actividad decrese. La mejor posición del grupo amino es para con respecto al carbonilo, la introducción de un sustituyente en orto aumenta la potencia, por lo que la estructura mas potente es la Clorprocaina (14).

De modo semejante es en las Ortopramidas con lo que se confirma las ventajas de la estructura de la metoclopramida, mas aún la diferencia de la amina trae un cambio radical y favorable, pues tiene cualidades de depresor del sistema nervioso central sin presentar efectos de anestésico local.

COMPARACION CON LAS FENOTIAZINAS.- Actúan sobre el sistema nervioso central, tienen una potente acción antihistamínica y tambien antiemética. Esta potente

y selectiva acción antiemética no tiene aplicación -- clínica generalizada para los desórdenes caracterizados por el vómito, como Gastroenteritis, Carcinomatosis, E-mesis causada por intolerancia a las drogas y aún en los malestres del embarazo. La Clorpromazina a dosis no sedativas, previene el vómito producido por los agentes -- que actúan sobre la zona del trigger quimiorreceptor; es un potente bloqueador adrenérgico.

La estructura general de las Fenotiazinas consta de 2 anillos bencénicos unidos entre sí por un puente de nitrógeno en la parte superior y otro de azufre en la parte inferior; suele tener sustituciones en las posiciones 2- y 10. Teniendo como prototipo a la Clorpromazina que tiene una fuerte acción sedativa y moderada acción antiemética la Perfenazina tiene poderosa acción antiemética y bajo efecto sedante(15).

Como se observa existe una diferencia radical en las estructuras de las Fenotiazinas y las Ortopramidas(metoclopramidas) y sin embargo existe una relación con respecto a sus acciones, de tal forma que se contraindica la dosificación simultánea.



## CAPITULO VI

EVALUACION DE CONSTANTES FISICAS Y QUIMICAS

Solo a partir de una evaluación completa de las cons tantes físicas y químicas se podrá poner ciertos límites para aplicar con criterio estos datos al calificar una determinada sustancia. Para esto a de usar se un método basado en la síntesis, pues todos los reactivos y reactantes que se utilizan en el proceso pueden de alguna manera impurificar el producto final.

Para poder hacer este estudio se obtuvieron 8 muestras de diferentes proveedores mundiales, las que se suje taron a las siguientes determinaciones:

- 1.- DESCRIPCION
- 2.- SOLUBILIDAD
- 3.- IDENTIFICACION
- 4.- HUMEDAD
- 5.- RESIDUO A LA IGNICION
- 6.- CROMATOGRAFIA
- 7.- RANGO DE FUSION
- 8.- pH o CARACTER
- 9.- CONTENIDO DE ION CLORURO.

La determinación de impurezas tiene por objeto manifes tar aquellas que siendo permisibles no pueden ser eli minadas por el proceso de purificación, así como tam

bién determinar las que siendo posibles de eliminar indiquen un mal proceso de purificación.

Estas se expresan en terminos de reacciones límites, y se tiene principal interes en aquellas cuya presencia pueda modificar la acción terapéutica del producto, o aumentar su toxicidad asi como también en las que impiden el uso del fármaco por la vía de administración.

Los resultados de las constantes estudiadas en las 8 muestras se reportan en la tabla II, siendo estos datos los que marcan los límites de pureza.

Las muestras con que se trabajo pertenecen a lotes diferentes y a distintos proveedores, y se reportan en seguida:

MUESTRA:	LOTE
1	285/6797
2	564/73
3	382/73
4	103/74
5	100/412
6	97/75
7	YH05-Y107
8	Y106/11

2.- SOLUBILIDAD.- Aunque los límites de solubilidad son en cierto modo relativos, esta determinación permite establecer tanto las características propias de la sustancia (Hidrofílica o Hidrofóbica); así como - también distinguir si el producto contiene sustancias adulterantes que alteren las cualidades de la sustancia que se analiza. La prueba de solubilidad se hizo con 10 diferentes solventes:

- 1.- Eter
- 2.- Cloroformo
- 3.- Acetona
- 4.- Etanol
- 5.- Ac. Acético glacial
- 6.- Agua
- 7.- Ac. Acético diluido
- 8.- NaOH diluido
- 9.- HCl diluido

El incremento de la polaridad produce como se esperaba un aumento de la solubilidad. Para aplicar este - criterio se consultó la FEUM tercera edición p. 934,- y se usó la siguiente técnica:

Colocar 1g de la sustancia en tubos de ensayo aforados a 10 y 30 ml, adicionar 1ml de solvente puro, y - agitar a temperatura ambiente observando si se disuelve si no es así aforar con el solvente hasta los 10ml

si no se disuelve aforar a 30ml. Si continua sin disolverse llevar a 100ml. Si aún el producto queda sin disolverse llevar a 1000ml. En caso de que no se disuelva, pesar 0.1g y llevar a 1000ml con el solvente.

Todas las muestras reportaron la misma solubilidad:

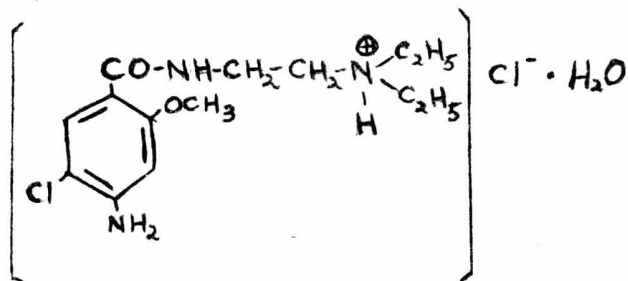
Eter-	Practicamente insoluble
Cloroformo-	Muy ligeramente soluble
Acetona-	Muy ligeramente soluble
Etanol-	Soluble
Ac. Acético glacial-	Facilmente soluble
Agua-	Muy soluble
Ac. Acético diluido-	Muy soluble
NaOH 10%-	Practicamente insoluble
HCl 10%-	Muy soluble

3.- IDENTIFICACION.- Generalmente se reportan en las farmacopeas reacciones de identificación que pongan de manifiesto los grupos funcionales que poseé la sustancia, escogiendo de preferencia varias pruebas que den una idea exacta de la estructura, estas pueden ser reacciones coloridas, o preparación de derivado con característicos punto de fusión, o absorción en el rango del visible, u. v. o I. R.

Una sola reacción no permite la identificación real de un producto dado, siendo necesario a veces efectuar-

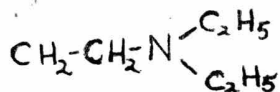
o de terminar varias, para tener la certeza de que se trata del producto que deseamos adquirir.

La estructura química asignada al monoclóhidrato de metoclopramida es:



Los grupos funcionales que posee son:

AMINA TERCIARIA

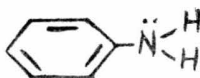


Forma derivados que pueden evaluarse gravimétricamente con; Acido silicotúngstico  $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 26\text{H}_2\text{O}$ , reineckato de amonio  $\text{NH}_4 \cdot \text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4$ , ácido pícrico iodo bismutato de potacio  $\text{K}_2\text{BiI}_5$ , y otras sales que dan formación a derivados de alto peso molecular insolubles en agua; en muchas ocasiones las sales precipitadas tienen características propias de cristalización como en el caso de los picratos.

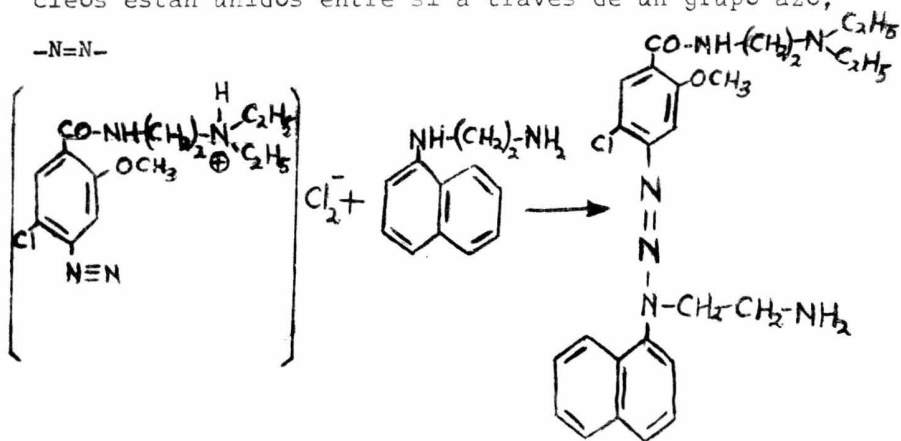
Técnicas.- REINECKATO : disolver 500mg de monoclorhidrato de metoclopramida en 5ml de agua, adicionar 2ml. de ácido sulfúrico al 10%, y 3ml de solución reciente de reineckato de amonio al 2%. Un precipitado rojo se forma.

PICRATOS: disolver 300mg de monoclorhidrato de metoclopramida en 5ml de agua adicional un ml de ácido sulfúrico 1N y 5ml de solución saturada de ácido pícrico, un precipitado amarillo se forma.

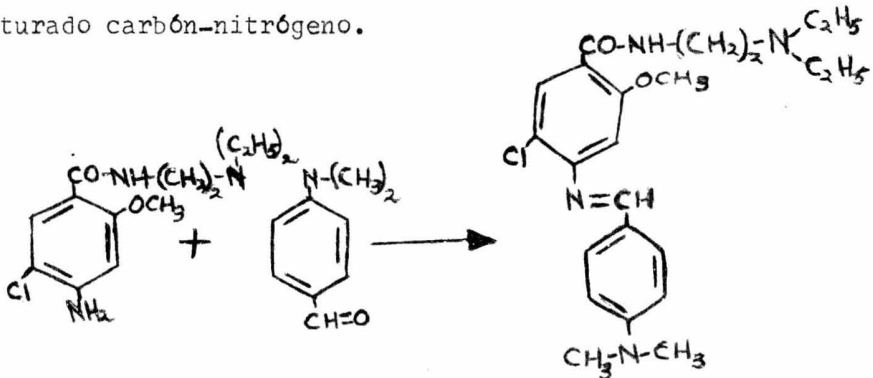
#### AMINA AROMATICA



Puede formar sales de diazonia, las que se copulan con fenoles y con aminas aromáticas, dando compuestos azoicos intensamente coloreados en que ambos nucleos estan unidos entre sí a traves de un grupo azo,



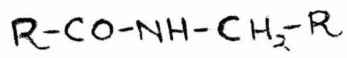
Esta función también puede dar reacción de condensación los grupos carbonilos de casi todos los aldeidos y cetonas eliminando agua entre las dos moléculas y formando un compuesto nuevo que tiene un enlace no saturado carbón-nitrógeno.



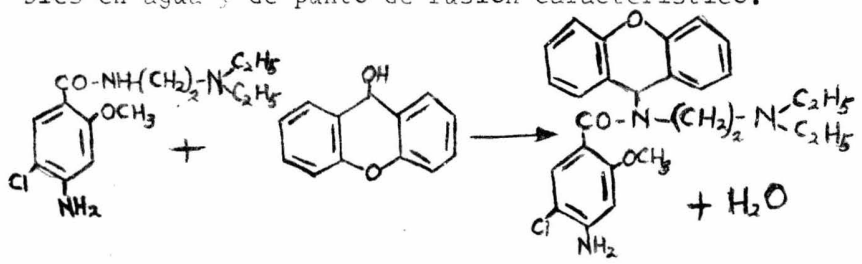
Técnicas.- COPULACION: disolver 0.2g de monoclóridato de metoclopramida en 3ml de agua, adicionar 1ml de NaNO<sub>2</sub> al 1% y 1ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4N, agitar y dejar reposar 5 min para completar la diazoación añadir 1ml de sulfamato de amonio 0.5%, para eliminar el exceso de ácido nitroso, tapar agitar bien, y reposar por 2 min - añadir 1ml de N(1-naftil, etiléndiamina), una coloración rojo intenso aparece.

CONDENSACION: disolver 0.3g de monoclóridato de metoclopramida en 5ml de agua, adicionar 3ml de reactivo de Erlick, 2g de p-dimetilaminobenzaldehído en 150ml de ácido clorhídrico al 5%), aparece una coloración amarilla.

FUNCION AMIDA

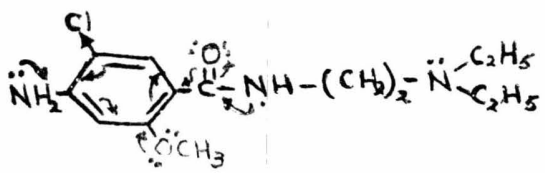


Tiene características ácidas pues es generadora de protones (H<sup>+</sup>); las amidas de aminas primarias pueden condensarse con el Xantindról dando derivados insolubles en agua y de punto de fusión característico.



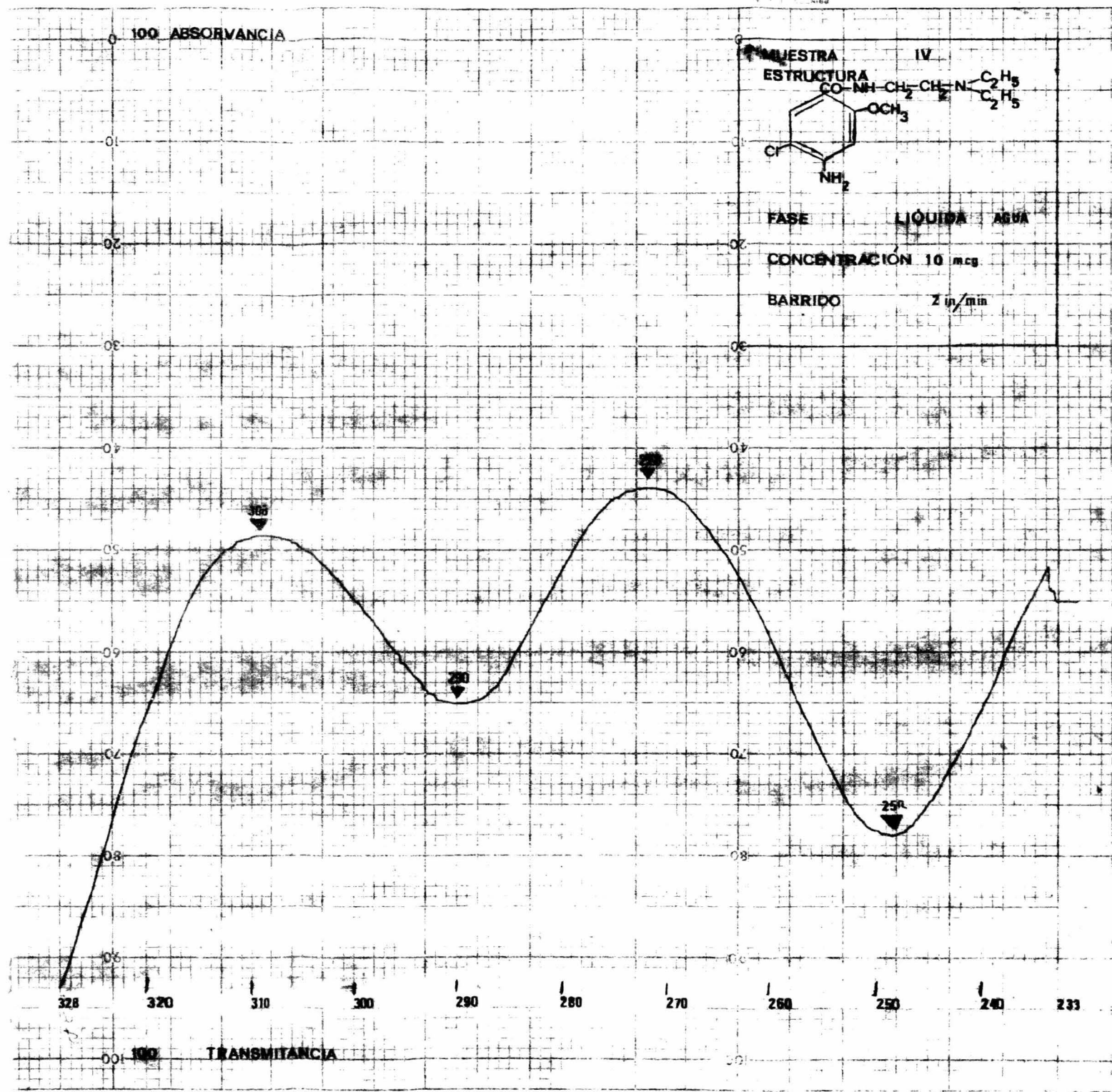
Técnica.- adicionar a una solución de 0.1% de monoclórhidrato de metoclopramida en agua, 7ml de solución al 7% de Xantindrol en ácido acético, un precipitado blanco de punto de fusión 145°C se presenta.

ABSORCION u.v.



En la molecula se presenta un sistema conjugado, por los dobles enlaces del anillo aromático y del carbo





nilo, del metoxilo y del cloro, que absorben energía en el espectro electromagnético tanto en la región - del u.v. como en el I.R.

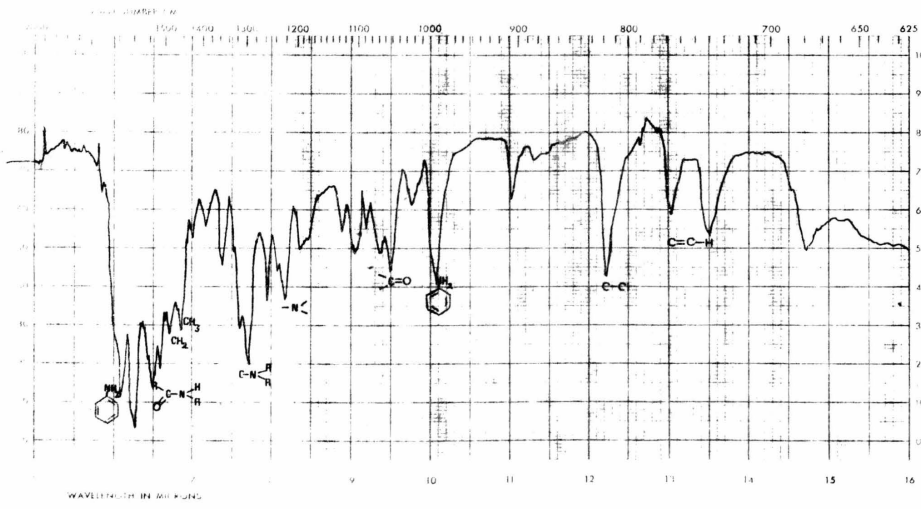
Al correr el espectro de absorción en el ultravioleta, se observan 2 máximos a los 272nm y a 306nm y - dos mínimos a 251nm y a 290nm.

Técnica.- Preparar una solución de monoclórhidrato de metoclopramida en agua cuya concentración final sea - de 10mcg por ml, y correr su espectro de absorción - graficando los valores obtenidos, llenando desde 230nm hasta 350nm.

#### ABSORCION I.R.

El espectro de absorción en la región del infrarrojo (de 2.5 a 15 ) permite obtener electrogramas caracte rísticos que sirven como huella digital para la iden tificación de los fármacos. El espectro infrarrojo - corresponde a la absorción electrónica pero a nivel - de enlaces entre los diferentes átomos de la molécula y debe considerarse como un conjunto tctal, pues la - presencia de un determinado átomo modifica el enlace y por lo tanto la absorción del grupo ya sea por posi ción o intensidad.

Los grupos característicos que presenta son;



SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 DATE \_\_\_\_\_  
 SAMPLE V  
**METOCLOPRAMIDA**  
 BASE SECA  
 SOURCE \_\_\_\_\_  
 STRUCTURE CCN(CC)CC(=O)Nc1ccc(Cl)c(OC)c1  
 PATH \_\_\_\_\_  
 SOLVENT KBr  
 CONCENTRATION \_\_\_\_\_  
 PHASE SÓLIDA  
 COMMENTS OBTENCIÓN A PARTIR DEL MONOCLORHIDRATO  
 ANALYST \_\_\_\_\_  
**Beckman**  
 INFRARED SPECTROPHOTOMETER

<u>G R U P O</u>	<u>ESTRUCTURA</u>	<u>INTENSIDAD</u>
AMINA AROMATICA	1650	fuerte
	980	mediana
AMIDA	1530	fuerte
AMINA TERCIARIA	1300	fuerte
AMINA ALIFATICA	1160	mediana
CARBONILO	1050	mediana
METILOS	1450	debil
METILENOS	1470	debil
HIDROGENOS AROMATICOS	770	debil
HALOGENOS	820	mediana

4.- HUMEDAD.- Una de las impurezas mas generalizadas es la presencia de agua; el monoclóridato de metoclopramida tiene una molécula de agua de cristalización, lo que corresponde a un 5% de humedad.

$$354.28 \text{ -- } 100\%$$

$$18.01 \text{ -- } X$$

$$X = 5.08\% \text{ de Humedad}$$

Realizando el método volumétrico de titulación de Karl Fischer, usando 300mg de muestra se obtuvieron los resultados reportados en la tabla II.

5.- RESIDUO A LA IGNICION.- Como determinación importante a realizar sobre las sustancias orgánicas, se encuentra el residuo a la ignición, por medio del cual se determina las cantidades de materia inorgánica que se encuentra en la materia analizada. Para la determinación se uso la siguiente técnica:

Pesar exactamente de 1 a 2g en un crisol tarado. Poner a ignición hasta a completar la combustión, meter a la mufla a  $800^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$  hasta peso constante. Enfriar en desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo, el cual debe ser menor de 0.1%.

6.- CROMATOGRAFIA.- Gran utilidad practica se encuentra en la investigación de pequeñas cantidades de impurezas por medio de cromatografía, la cual nos descubre sustancias que demuestran un grado inadecuado de purificación, o de aquellas que se presentan por procesos de alteración posteriores.

Técnica.- La cromatografía mas adecuada es la realizada en placa fina y para ella se procede de la siguiente manera:

Preparar una solución de monoclórhidrato de metoclopramida monohidratada en etanol para tener una concentración de 1mg/ml.

Adsorbente; Silica gel GF<sub>254</sub>

Grueso de la capa: 0.25mm

Cámara sellante: Placa de vidrio

Distancia corrida por el solvente: 15 cm.

Secado de la placa: Aire corriente

Reactivo revelador: Iodo platinato

Temperatura de revelado: Temperatura ambiente

Dimensiones de la placa: 20/20 cm.

Volumen aplicado de muestra: 200-100

Solventes: Dioxano:Acetona:Amoniaco 25%

15            4            1

Identificación:

Antes de revelar: UV.-luz (254nm)

Despues de revelar:visualmente

Conclusión: No debe verse mas de una mancha -

café violacia

Rf: Aproximadamente 0.23

Despues de practicar la cromatografía en las 8 muestras, se observo en todas una sola mancha, cuyo Rf - se reporta en la tabla II.

7.- RANGO DE FUSION.- Es bien sabido que la presencia de impurezas aún en pequeñas cantidades produce un descenso en el punto de fusión de una sustancia,

o sea que con esta constante también se puede calificar el grado de pureza de la sustancia, así mismo las mezclas de diferentes puntos de fusión se detectan por presentar una fusión parcial. - Cuando una sustancia tiene humedad elevada no presenta un punto de fusión por recto, pues el agua solvatada tiende a salir al acercarse a los 90° en México D. F. y por esto debe tomarse el punto de fusión a la base seca.

**Técnica.**- El procedimiento de la U.S.P. XVIII - p. 935 para sustancias de la clase I.

A partir del monoclórhidrato precipitar la base y secarla. Introducir en un tubo capilar una determinada cantidad de muestras a fin de tener una altura de 2.5 a 3.5mm.

El aparato es un Buchi (Tottoli) en el cual se sumerje el capilar en un baño de silicón que tiene un sistema de agitación y calentamiento eléctrico para controlar el baño a velocidad precisa y controlada. Los resultados se observan en la tabla II.

8.- pH.- Es una constante que da apreciación certera sobre la pureza del producto, pues por el método de síntesis la cristalización final se hace con

ácido clorhídrico, y si esta no ha sido adecuada, - puede existir junto con el monoclórhidrato la sal - disustituida ocluida entre los cristales, esto es fácil de averiguar, pues el pH de la solución nos - lo permite.

Monoclórhidrato 5.2pH

Diclórhidrato 1.2pH

Técnica.- Preparar una solución al 10% de monoclórhidrato de metoclopramida en agua y determinar potenciométricamente el pH; que debiera estar entre 5 y 5.3. El pH de las muestras se encuentra en la tabla 11.

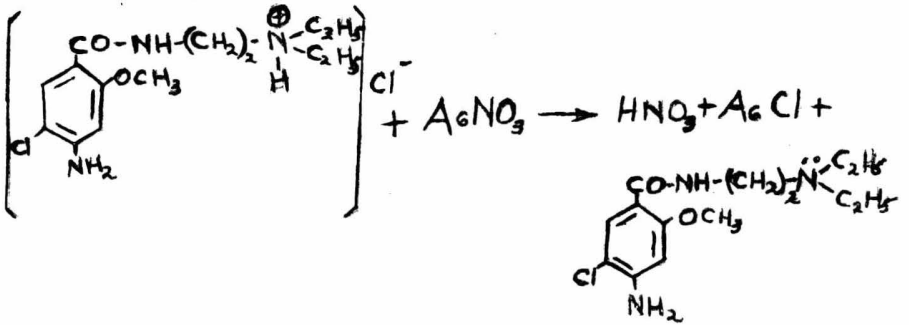
9.- CONTENIDO DE ION CLORURO.- La posibilidad que existe de formar el diclorhidrato, hace que se implante como constante de valoración el contenido - de cloruros, que posee a la molécula:

El contenido teórico de ión cloruro reportado como  $\text{Cl}^-$  es de 10%.

Técnica.- Pesar aproximadamente con precisión 200mg de monoclórhidrato de metoclopramida, en un vaso de 400ml, adicionar 200ml de agua y 2ml de ácido nítrico. Titular con solución 0.1N de  $\text{AgNO}_3$  hasta llegar



al punto de equivalencia, usando potenciómetro - Beckman en escala de milivolts y electrodos de vidrio y plata. Cada ml de  $\text{AgNO}_3$  equivale a 35.45mg de cloro reportado como  $\text{Cl}^-$ .



## CAPITULO VII

ANALISIS ESTADISTICO Y COMPARATIVODE LOS METODOS DE VALORACION

El método de valoración debe intentar determinar la parte de la molécula que es farmacologicamente activa. No solo es importante esto, sino también establecer la reproducibilidad del método, para que pueda considerarse un método de valoración farmacopeico, el cual sea confiable para diferentes analistas y laboratorios.

Partiendo de los grupos funcionales que tiene el monoclórhidrato de metoclopramida se presentan los siguientes métodos de valoración con su correspondiente análisis estadístico que permitira hacer la elección precisa del método mas conveniente.

I.- Método espectrofotométrico.- La estructura del monoclórhidrato de metoclopramida presenta absorción en el ultravioleta y al graficar la longitud de onda contra la absorvancia de una solución de 10mcg/ml en agua, se observan 2 máximos y 2 mínimos.

Técnica.- Disolver aproximadamente 100mg. de monoclórhidrato de metoclopramida **pesados** con exactitud, en -

50ml de agua, mezclar y aforar a 100ml. Tomar un - ml y llevarlo a 100ml con agua, medir la absorvancia a 272nm en celdillas de sílice usando como blan- co agua.

Para realizar esta determinación se uso la muestra IV de lote 103/74, repitiendose la misma técnica - por catorce ocaciones, con el mismo aparato.

CALCULOS

$$\frac{A_p \times 100 \times 100}{E1\% \times M \times 1\text{cm}} = \% \text{ de monoclora} \\ \text{hidrato de -} \\ \text{metoclopramida}$$

$$E1\% = 398 \\ 1\text{cm}$$

$A_p$  = Absorvancia del problema

<u>DETERMINACION</u>	<u>VALORACION</u>	<u>DIFERENCIA</u>	<u>CUADRADO</u>
<u>NUMERO</u>	%		
1	99.37	00.80	0.64
2	96.32	02.25	5.06
3	98.39	00.18	0.32
4	99.10	00.53	0.28
5	99.59	01.02	1.04
6	98.07	00.50	0.25
7	96.77	02.82	7.95
8	97.94	00.63	0.39
9	97.84	00.73	0.53
10	99.81	01.97	3.88

11	98.39	00.18	0.03
12	99.65	01.08	1.16
13	99.96	01.39	1.93
14	98.82	00.25	0.06
	<u>1,380.02</u>		<u>23.52</u>

Valor promedio 98.57%

II.- Método Potenciométrico.- La valoración de los cloruros por el método potenciométrico reporta buenos resultados. Se basa en la medida del potencial cuando se introduce un metal en una solución acuosa de una de sus sales. El hecho de que la magnitud del potencial dependa de la concentración de los iones metálicos, nos permite valorar la muestra titulada.

Técnica.- Disolver aproximadamente 200mg de monoclóridato de metoclopramida, exactamente pesados en 50ml de agua, adicionar 2ml de ácido nítrico y titular con solución 0.1N de nitrato de plata, usando potenciómetro y electrodos de vidrio y plata. Cada ml de  $\text{AgNO}_3$  0.1N equivale a 354.3mg de monoclóridato de metoclopramida.

CALCULOS

$$\frac{V \times N \times \text{Meq} \times 100}{M} = \% \text{ de monoclóridato de metoclopramida}$$

## REACCION

ANALISIS ESTADISTICO MUESTRA N° II lote 564/73

<u>DETERMINACION</u>	<u>VALORACION</u>	<u>DIFERENCIA</u>	<u>CUADRADO</u>
<u>NUMERO</u>	%		
1	101.67	0.48	0.23
2	102.34	1.15	1.32
3	99.45	1.74	3.02
4	99.13	2.06	4.24
5	101.57	0.38	0.14
6	101.58	0.35	0.12
7	102.34	1.15	1.32
8	101.97	0.78	0.60
9	100.66	0.53	0.28
10	101.28	0.09	0.00
<hr/>	<hr/>		<hr/>
10-1=9	1,011.95		11.27

PROMEDIO

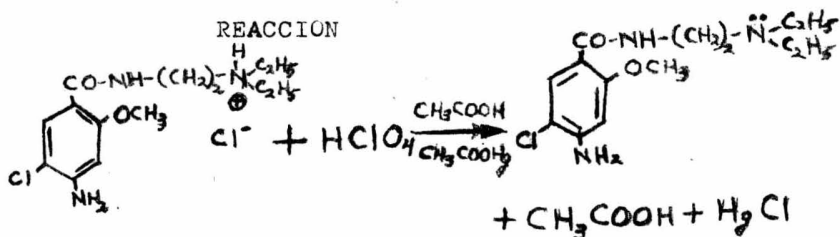
$$\frac{1011.95}{10} = 101.19 \%$$

III.- Método Volumétrico.- Titulación en medio no acuoso.- La amina terciaria tiene carácter básico que puede determinarse por la titulación con ácido débil como el ácido perclórico, en medio de un solvente menos ácido que el agua como el acético dioxano glicoles etc. Esta valoración resulta en cierta forma inexacta, pues el hecho de que el monoclorhidrato de metoclopramida tenga una molécula de agua de crystalización dificulta la observación del vire, por esto el punto final se corre de verde a azul por la presencia del agua que no se puede eliminar. Además debe hacerse la titulación en presencia de acetato mercurico pues la muestra por valorar es un halogenuro; esto es reaccionar libera una cantidad equivalente de ión acetato que se titula con el ácido perclórico.

Técnica.- Disolver aproximadamente 200mg de monoclorhidrato de metoclopramida exactamente pesados, en 25ml de anhídrico acético. Adicionar 10ml de acetato mercúrico S.R. y 3 gotas de cristal violeta S.I. y titular con ácido perclórico 0.1N en acético glacial, hasta que la solución cambie de violeta a azul.

CALCULOS

$$\frac{V \times N \times 0.3543 \times 100}{M} = \% \text{ de monoclorhidrato de metoclopramida.}$$



ANALISIS ESTADISTICO

MUESTRA N° VIII lote Y108/11

<u>DETERMINACION</u>	<u>VALORACION</u>	<u>DIFERENCIA</u>	<u>CUADRADO</u>
<u>NUMERO</u>	<u>%</u>		
1	99.80	0.37	0.1369
2	101.15	0.98	0.9604
3	101.25	1.08	1.1664
4	101.19	1.02	1.0404
5	99.98	0.19	0.0361
6	100.54	0.37	0.1369
7	101.05	0.88	0.7744
8	99.10	1.07	1.1449
9	99.16	1.01	1.0201
10	99.51	0.66	0.4356
11	99.21	0.96	0.9216
<hr/>			
11	1101.94		7.7737

Valoración Promedio =  $\frac{1101.94}{11} = 100.17\%$

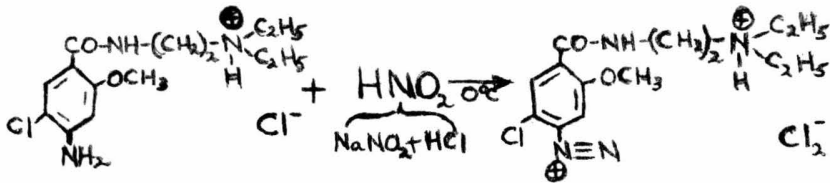
IV Método Volumétrico.— Titulación con Nitrito de Sodio; Se realiza la diazoación con la amina aromática y se detecta el punto final con la ayuda de almidón yodurado.

Técnica.— Pesar aproximadamente 500mg de monoclóridato de metoclopramida, disolver en pequeño volumen de agua fría, adicionar hielo picado y 10ml de HCl conc. y titula con solución 0.1N de  $\text{NaNO}_2$ . Se emplea almidón yodurado como indicador externo.

CALCULOS

$$\frac{V \times N \times \text{Meq} \times 100}{M} = \% \text{ monoclóridato de metoclopramida.}$$

REACCION



ANALISIS ESTADISTICO MUESTRA N° V lote 100/412



<u>DETERMINACION</u>	<u>VALORACION</u>	<u>DIFERENCIA</u>	<u>CUADRADO</u>
<u>NUMERO</u>	%		
1	99.58 %	0.23	0.052
2	98.93 %	0.88	0.774
3	100.86 %	1.05	1.102
4	98.80 %	1.01	1.020
5	101.17 %	1.36	1.849
6	99.48 %	0.33	0.108
7	100.03 %	0.21	0.044
8	99.95 %	0.14	0.019
9	99.85 %	0.04	0.001
10	101.78 %	1.97	3.880
11	98.54 %	1.27	1.612
12	98.87 %	0.94	0.813
	<u>1 197.83</u>		<u>11.344</u>

Valoración Promedio =  $\frac{1197.83}{12}$  = 99.81 %

A partir de la evaluación estadística podemos hacer - la elección del método de valoración. Considerando que la acción farmacológica radica en toda la molécula, de be especificarse una reacción para cada grupo funcional, lo que constituiría las pruebas de identificación. Más para la valoración ha de escogerse el método más reproducible, que es este caso es el de la titulación en medio no acuoso.

#### MÉTODOS DE VALORACION

	ESPECTRO- FOTOMETRICO	POTENCIO- METRICO	TITULACION NO ACUOSA	TITULACION CON $\text{NaNO}_2$
	1	2	3	4
DESVIACION				
STANDAR	1.68	1.12	0.81	1.03
COEFICIENTE				
DE VARIACION	1.70	1.10	0.88	1.03
LIMITES	92-104	98-104	98-102	96-104

Se suma a la ventaja estadística de este método, la - facilidad, rapidez, y economía de la técnica.

Todo el trabajo realizado se recopila en la monografía que es la aplicación práctica de todas las técnicas - usadas.

T A B L A II

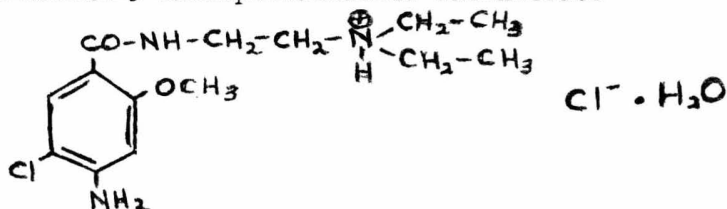
MUESTRA L O T E	U. V. MAXIMO	I. R.	% HUMEDAD K. F.	% RESIDUO IGNICION	RANGO DE FUSION	pH	% CLORUROS	Rf CROMATO- GRAFIA	V A L O R A C I O N E S			
									ESPECTRO 1	POTENCIO. 2	NO ACUOSA 3	DIAZOA. 4
285/ 6797	273	cumple	5.46	0.083	141-143	5.50	10.03	0.22	102.05	100.32	101.55	100.83
564/ 73	272	cumple	5.60	0.110	145-146	5.25	10.33	0.23	100.56	103.38	99.89	101.05
382/ 73	272	cumple	4.92	0.103	145-147	5.10	10.29	0.20	99.49	102.96	101.25	100.86
103/ 74	273	cumple	5.33	0.094	144-145	5.40	10.27	0.21	101.12	102.75	101.19	99.10
100/ 412	272	cumple	5.30	0.082	145-148	5.10	10.13	0.23	100.80	101.31	100.28	99.81
97/ 73	271	cumple	5.38	0.096	144-145	5.20	10.18	0.21	101.12	101.81	99.98	99.27
YH05/ Y107	273	cumple	4.68	0.087	143-144	5.00	10.04	0.22	98.08	100.47	99.80	99.52
Y108/ 11	272	cumple	4.76	0.095	143-145	5.20	10.06	0.21	99.89	100.68	100.54	99.49
PROMEDIO	272.25	cumple	5.05	0.093	144-145	5.22	10.17	0.22	100.38	101.71	100.56	99.99

## CAPITULO VIII

## M O N O G R A F I A

## MONOCLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA

2-metoxi-5 cloroprocainamida clorhidrato



El monoclórhidrato de metoclopramida contiene no menos de 98% y no más de 102% de la sustancia con una molécula de cristalización.

DESCRIPCION.- Polvo cristalino, blanco o ligeramente amarillo, inodoro.

SOLUBILIDAD.- Soluble en agua y en alcohol, prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

IDENTIFICACION.- a) Una solución al 0.001% presenta un máximo de absorción en el ultravioleta a 273nm y a 308nm, y mínimos a 248nm y 290nm.

b) Disolver 0.2g de monoclórhidrato de metoclopramida en 3ml agua, adicionar 1ml de  $\text{NaNO}_2$  al 1% y 1ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  4N agitar y dejar reposar 5min para completar la diazoación, añadir 1ml de sulfato de amonio 0.5%, para eliminar el exceso de ácido nitroso, tapar agitar

bién, y reposar por 2min añadir 1ml de N(1-naftil, etiléndiamina), una coloración rojo intenso aparece.

c) A una solución al 1% de monoclorhidrato de metoclopramida en agua, adicionar 3ml de solución al 7% de Xantindrol en acético, aparece un precipitado blanco de punto de fusión.

HUMEDAD.- Determinada por el método de Karl Fischer; el contenido de agua está entre 5 y 6%.

RESIDUO A LA IGNICION.- No más de 0.1%.

CROMATOGRAFIA.- Muestra una sola mancha, la cuál tiene un  $R_f$  de 0.23.

PUNTO DE FUSION.- La base seca funde al rededor de  $-142^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

CARACTER.- El pH de una solución al 10% es de 5.1 a 5.3.

CLORUROS.- Disolver aproximadamente 200mg exactamente pesados de monoclorhidrato de metoclopramida, en 50ml de agua, adicionar 5ml de ácido acético glacial y titular con solución 0.1N de  $\text{AgNO}_3$ , usando potenciómetro con electrodos de vidrio y plata.

Cada ml de  $\text{AgNO}_3$  equivale a 35.45mg de cloruro

El por ciento de clorhidrato debe ser de 10.4%

VALORACION.- Disolver aproximadamente 300mg exactamente pesados de monoclórhidrato de metoclopramida, en 20ml de anhídrido acético. Adicionar 10ml de acetato mercúrico S.R. y 2 gotas de cristal violeta como indicador. Titular con ácido perclórico 0.1N, esta el vire azul del indicador.

Cada ml de HClO<sub>4</sub> equivale a 354.28mg de monoclórhidrato de metoclopramida.

ALMACENAMIENTO.- Consérvese en envases bien cerrados al abrigo de la luz.

CATEGORIA.- Regulador de los trastornos digestivos y antiemético.

USOS.- En el tratamiento de las gastritis, úlceras, intolerancia a los medicamentos, en los casos de vómito y nauseas.

DOSIS.- Oral 10mg 4 veces al día, intramuscular o intravenosa 10mg 3 veces al día.

RANGO DE DOSIS.- De 10 a 50 mg diarios.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- DE VECCHI  
Interesse terapeutico del metoclopramide Minerva  
Medica 57(89), 3777 7 nov. 1966
- 2.- GRIVAUX M.  
Five years of biological and clinical studies of  
Primperan 3° Congreso of Therapeutic research on  
new drug.  
Tokio dic. 4 1966
- 3.- LAVILLE CL.  
Efecte du Metoclopramide sur le systeme nervoux  
central  
Pathl.Biol.,12; 723-725 1964
- 4.- LAMBERT P.A.  
COUVOISIER S.  
JULOU I.  
Psychopharmacologia  
2, 209 1961
- 5.- TOURNEUR R.  
GRIVAUX M.  
LAMOTTE-BARRILLON

Intolerancia a los digitálicos

Conferencia de Bichot Exp. Edit. Paris 1964

6.- MALMEJAC.

LAVILLE CL.

MARGARITJ.

Técnica que permite el estudio de la acción nerviosa central de venenos eméticos y antieméticos.

Sociedad de Biología, sesión de prensa del 9 de mayo de 1964.

7.- YAMAGATA S.

Experimental a clinical research on Metoclopramide in Japan International Symposium on gastro-Duodeno-Jejunal dyskinesia celebrado en Vichy el 2 de Septiembre de 1966

8.- MARTINDALE

Extra Pharmacopeia XXVI edition

Edited by R.G. Todd

London, p 1093

9.- BORTHE J. PIDOUX A.

Apropos de l'emploi du Metoclopramide en gastro-enterologie

La Revue Lyonnaise de Medicine 14(18), 845-838, 1965



10.- DREYFUS P.

Posologie et regles d'emploi clinique du Meto-  
clopramide

Semaines des Hospitaux, 40(44), 2376 14 oct. 1964

{ 11.- GRIFFITH ET AL.

Gastric emptying in health and in gastroduodenal -  
disease

Gastroenterology vol 54 January 1968 # 1

12.- GRIVAUX M.

CORNET A.

WATTEZ E.

Le Metoclopramide en Radiologie Digestiva

Sem. Hosp. Paris 14 oct. 1964

13.- LOUIS S. GOODMAN

ALFRED GILMAN

The pharmaceutical basis of therapeutics

4<sup>a</sup> Edition The Macmillan Company 1970 p635-638

14.- CHARLES O. WILSON. Ph. D.

OLE GISVOULD. Ph. D.

Texbook of Organic Medicinal y Pharmaceutical -  
Chemistry

5<sup>a</sup> Edition J.B. Lippincott Company 1965 p 595

15.- LOUIS S. GOODMAN

ALFRED GILMAN

The pharmaceutical basis of therapeutics

4<sup>a</sup> Edition The Macmillan Company 1970 p 156

KINMARD W.J. CARR C.J.

Journal Pharmacol., exp.,ther., 1957, 121, 364

COURVOISIER S.

J.Clin. exp. Psycopathology 1956, 17, 25

SHAY H. et SUN D.C.H. (Gastroenterology tomo -

1 2<sup>a</sup> edic.

Etiology of gastric-duodenal ulcers 1963