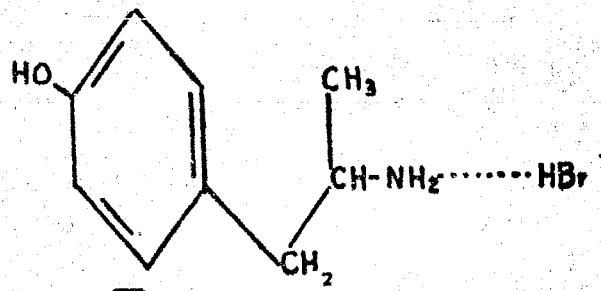


547(08)



T E S I S S O B R E
BROMHIDRATO DE HIDROXIANFETAMINA

ENRIQUETA CARDENAS JENS



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.

547 (04)

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNAS
TECNICAS PARA CUANTEAR
BROMHIDRATO DE
HIDROXIANFETAMINA.
(PAREDRINE)**

T E S I S

que para su exámen profesional
de Químico Farmacéutico Biólogo
presenta

ENRIQUETA CARDENAS JENS.

MEXICO, D. F.
1 9 5 6

A MIS PADRES CON INMENSO CARINO
Y ETERNO AGRADECIMIENTO.

A MIS QUERIDOS HERMANOS.

A MI MAESTRA Y DIRECTORA DE TESIS
SRITA. Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDAL-
GO MONDRAGON CON PROFUNDO
AGRADECIMIENTO RESPETO Y CARIÑO.

AL H. JURADO INTEGRADO POR LOS
CULTOS MAESTROS:

QUIM. RAFAEL ILLESCAS F.

QUIM. ANTONIO ISLA.
DR. CUTBERTO CHAGOYA H.
SRITA. Q.F.B. LILIA MARQUEZ A.
SRITA. Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDAIGO M.

A TODOS MIS MAESTROS CON ETERNA
GRATITUD POR SUS SABIAS ENSEÑAN-
ZAS.

A MI QUERIDA ESCUELA POR LOS GRATOS FELICES E INVOLVIDABLES MOMENTOS QUE VIVI EN ELLA.

A MIS COMPAÑERAS, FAMILIARES Y AMIGOS QUE ME ALENTARON CON DESINTERESADO CARÍO.

AGRADEZCO CUMPLIDAMENTE A LOS
LABORATORIOS SMITH KLINE AND
FRENCH LAS ATENCIONES QUE ME DIS-
PENSARON Y SU AYUDA AL PROPOR-
CIONARME EL BROMHIDRATO DE HI-
DROXIANFETAMINA NECESARIO PARA
LLEVAR A CABO ESTE TRABAJO.

Esta Tesis tuvo por objeto comprobar si el Paredrine reacciona cuantitativamente con el bromo ya sea molecular o atómico liberado en el medio de reacción por un agente oxidante, y comprobar si esta reacción puede emplearse como base para cuantear el Bromhidrato de Hidroxianfetamina

INDICE

- I.—INTRODUCCION.
- II.—TECNICAS EMPLEADAS. .
- III.—RESULTADOS OBTENIDOS.
- IV.—CONCLUSIONES.
- V.—BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO NUM. 1

CAPITULO NUM. 1

INTRODUCCION

Nombre.

Bromhidrato de Hidroxianfetamina.

Sinónimos.

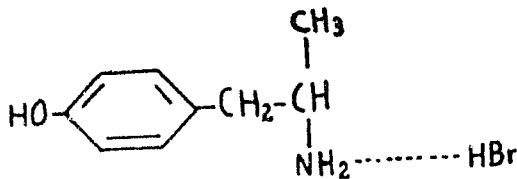
Bromhidrato de Paredrina. Paredrina. Bromhidrato de p-hidroxifenilén 1,amino 2 propano. Paredrina.

Fórmula.

Condensada.



Desarrollada.



Propiedades Físicas.

El Bromhidrato de Hidroxianfetamina se presenta como un sólido blanco, cristalino, de olor débil. Funde entre 182° y 192°C. Es muy soluble en agua, se disuelve con facilidad en alcohol y es prácticamente insoluble en éter y benceno. Su peso molecular es de 232.1.

Una solución de Paredrina al 2% tiene un pH comprendido entre 4.5 y 5.5.

INTRODUCCION

Nombre.

Bromhidrato de Hidroxianfetamina.

Sinónimos.

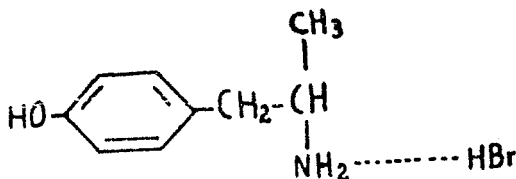
Bromhidrato de Paredrina. Paredrina. Bromhidrato de p-hidroxifenilén 1,amino 2 propano. Paredrina.

Fórmula.

Condensada.



Desarrollada.



Propiedades Físicas.

El Bromhidrato de Hidroxianfetamina se presenta como un sólido blanco, cristalino, de olor débil. Funde entre 182° y 192°C. Es muy soluble en agua, se disuelve con facilidad en alcohol y es prácticamente insoluble en éter y benceno. Su peso molecular es de 232.1.

Una solución de Paredrina al 2% tiene un pH comprendido entre 4.5 y 5.5.

Química.

La mayor parte de los agentes simpaticomiméticos son compuestos aromáticos y su semejanza de acción se explica por la semejanza encontrada en lo que respecta a su estructura química, ya que el núcleo bencénico que constituye la porción aromática de la molécula está separada de un nitrógeno amino por dos átomos de carbón que forman la parte alifática de la molécula.

La estructura química del Bromhidrato de Hidroxianfetamina y la Tiramina está íntimamente relacionada variando únicamente en que éste posee un átomo de carbón más en la cadena alifática.

El Bromhidrato de Hidroxianfetamina posee un grupo oxhidrilo en posición para en el anillo bencénico el cual lo distingue de la Anfetamina. Estas ligeras variaciones le imparten propiedades y aplicaciones terapéuticas distintas.

Las relaciones químicas entre los diversos compuestos simpaticomiméticos se expresan en la siguiente tabla:

NOMBRE					
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Adrenalina.	OH	OH	OH	H	CH ₃
Noradrenalina ó Arterenol.	OH	OH	OH	H	H
Corbasil ó Cobefrín.	OH	OH	OH	CH ₃	H
Aleudrina.	OH	OH	OH	H	C ₂ H ₅
Epinina.	OH	OH	H	H	CH ₃
Simpatol ó Sinefrina.	OH	H	OH	H	CH ₃
Neosinefrina ó Metasimpatol.	H	OH	OH	H	CH ₃
Paredrina.	OH	H	H	CH ₃	H
Foledrina ó A.N. Veritol.	OH	H	H	CH ₃	CH ₃
Tiramina.	OH	H	H	H	H
Propadrina.	H	H	OH	CH ₃	H
Efedrina.	H	H	OH	CH ₃	OH
Anfetamina ó Bencedrina.	H	H	H	CH ₃	H
Metedrina ó Pervitina.	H	H	H	CH ₃	CH ₃

Cierta capacidad de sustitución tanto del núcleo bencénico como de la porción alifática, encauzó las investigaciones a

la obtención de una serie de aminas con propiedades simpaticomiméticas que además de tener éstas propiedades, presentan otras nuevas que han sido de mucha utilidad en Química. Se han descubierto otras sustancias químicamente diferentes a las anteriores pero que también poseen acción simpaticomimética. Estos agentes se pueden agrupar de acuerdo con su porción alifática.

Cuando en las formas esteroisómeras de los agentes simpaticomiméticos existen derivados dextrogiros, la actividad que presentan dichos agentes es muy diferente a aquella que presentan las formas levógiros.

Pruebas de Identificación.

1.—Disuélvase alrededor de 2 g de molibdato de amonio en 20 c.c. de ácido sulfúrico. A 20 c.c. de ésta solución añádanse 10 mg de Bromhidrato de Hidroxianfetamina. Se notará la presencia de un color azul-esmeralda el cual lo diferencia de la Anfetamina, Efedrina, Nafazolina, Metanfetamina, Netamina, Fenilpropanolamina y Tuaminoheptano.

2.—Disuelva 10 mg de Paredrine en 10 c.c. de ácido clorhídrico diluido. Enfríe esta solución en un baño de hielo con sal y agregue a continuación 5 c.c. de nitrito de sodio al 20%. Agite la solución y déjela reposar 5 minutos en el baño de hielo. Añada 10 c.c. de cloroformo y agite. La capa clorofórmica toma un color ámbar en caso positivo, y cuando se trata de la Fenilefrina el color es azul.

3.—Disuélvase 10 mg de Bromhidrato de Hidroxianfetamina en 10 c.c. de agua. A continuación añádanse 5 c.c. de S.R. de cloruro férrico. En caso de existir Paredrina aparece una coloración púrpura a diferencia del color verde que le imparten a la solución la Epinefrina y el (dihidroxi 3,4, fenil)-1 isopropilamino 2 etanol.

4.—Disuélvase 10 mg de Hidroxianfetamina en 2 c.c. de agua. Acidifíquese la solución con 1 c.c. de ácido nítrico diluido y agréguese 1 c.c. de S.R. de nitrato de plata. Se producirá un precipitado amarillo pálido que es ligeramente soluble en S.R. de amoníaco.

5.—A una solución de Paredrina saturada con carbonato de potasio, extráigasele la base liberada con éter y elimínesele éste por evaporación a baño maría para evitar que se inflame.

la obtención de una serie de aminas con propiedades simpaticomiméticas que además de tener éstas propiedades, presentan otras nuevas que han sido de mucha utilidad en Química. Se han descubierto otras sustancias químicamente diferentes a las anteriores pero que también poseen acción simpaticomimética. Estos agentes se pueden agrupar de acuerdo con su porción alifática.

Cuando en las formas esteroisómeras de los agentes simpaticomiméticos existen derivados dextrogiros, la actividad que presentan dichos agentes es muy diferente a aquella que presentan las formas levógiros.

Pruebas de Identificación.

1.—Disuélvase alrededor de 2 g de molibdato de amonio en 20 c.c. de ácido sulfúrico. A 20 c.c. de ésta solución añádanse 10 mg de Bromhidrato de Hidroxianfetamina. Se notará la presencia de un color azul-esmeralda el cual lo diferencia de la Anfetamina, Efedrina, Nafazolina, Metanfetamina, Netamina, Fenilpropanolamina y Tuaminoheptano.

2.—Disuelva 10 mg de Paredrine en 10 c.c. de ácido clorhídrico diluido. Entríe esta solución en un baño de hielo con sal y agregue a continuación 5 c.c. de nitrito de sodio al 20%. Agite la solución y déjela reposar 5 minutos en el baño de hielo. Añada 10 c.c. de cloroformo y agite. La capa clorofórmica toma un color ámbar en caso positivo, y cuando se trata de la Fenilefrina el color es azul.

3.—Disuélvase 10 mg de Bromhidrato de Hidroxianfetamina en 10 c.c. de agua. A continuación añádanse 5 c.c. de S.R. de cloruro férrico. En caso de existir Paredrina aparece una coloración púrpura a diferencia del color verde que le imparten a la solución la Epinefrina y el (dihidroxi 3,4, fenil)-1 isopropilamino 2. etanol.

4.—Disuélvase 10 mg de Hidroxianfetamina en 2 c.c. de agua. Acidifíquese la solución con 1 c.c. de ácido nítrico diluido y agréguese 1 c.c. de S.R. de nitrato de plata. Se producirá un precipitado amarillo pálido que es ligeramente soluble en S.R. de amoníaco.

5.—A una solución de Paredrina saturada con carbonato de potasio, extráigasele la base liberada con éter y elimínesele éste por evaporación a baño maría para evitar que se inflame.

El residuo que se obtiene es un sólido cristalino de color blanco o ligeramente amarillo que funde entre 127° y 129° C. Se disuelve en ácidos y álcalis fuertes.

Pruebas de Pureza.

1.—Se pesa con exactitud 1 g de Bromhidrato de Hidroxianfetamina. Se lleva a la estufa durante 3 hrs. a una temperatura de 150° C. La pérdida de peso obtenida no es mayor de .5%.

2.—Carbonice directamente a flama baja 2 g de Paredrine pesados con exactitud; enfríe y añada 1 c.c. de ácido sulfúrico y continúe la ignición hasta desaparición del carbón.

El residuo no es mayor de .1%.

Ensayo.

1.—Se pesan exactamente .15 g de Bromhidrato de Paredrina y se pasan a un matraz volumétrico de 100 c.c. aforando con alcohol hasta la marca. Después de mezclar perfectamente se pasan 10 c.c. de esta solución a otro matraz igual y se afora nuevamente con alcohol. Mezcle bien y repita la operación por tercera y última vez. De ésta manera obtenemos una solución al 0.0015% de la droga la cual presenta una absorción ultravioleta mínima a 2250 Å.

(El coeficiente de extinción E (1%, 1 cm.) es 370 ± 5) y 2780 Å, el mínimo más o menos 2440 Å.

La relación de las densidades ópticas observadas a 2250 Å y 2780 Å es de 4.3 y 5.4 respectivamente.

2.—En un embudo de separación conteniendo 20 c.c. de agua y 25 c.c. de éter, se agregan 2 g de Bromhidrato de Hidroxianfetamina pesados con exactitud. Después de agitar la mezcla se añaden 15 g de reactivo Q.P. de carbonato de potasio agitándolo inmediatamente. Una vez que el carbonato se ha disuelto completamente, se agita la solución durante 1 minuto separando después la capa etérea. Se continúa la extracción con seis porciones adicionales de 25 c.c. de éter cada una. Se unen todas las porciones etéreas extraídas y se filtran a través de papel filtro cuyo perímetro ha sido previamente bañado con éter. El filtrado se recibe en un matraz Erlenmeyer de 250 c.c. conteniendo 20 c.c. de ácido sulfúrico .1 N.

Elimine el éter por evaporación a baño maría y proceda a titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio .1 N usando como indicador una S.R. de rojo de metilo. Cada c.c. de ácido sulfúrico consumido, es equivalente a 0.02321 g de Bromhidrato de Hidroxianfetamina.

La cantidad obtenida de la droga no es menor de 97.5 ni mayor de 101.0%.

3.—Después de pesar con exactitud 0.5 g de Paredrina, se pasan a un matraz volumétrico de 100 c.c.; se le agregan 5 c.c. de agua y 3 c.c. de ácido nítrico. Se mezcla perfectamente y se añaden 25 c.c. de nitrato de plata .1 N medidos con exactitud acercando después hasta la marca con agua.

Agítese la mezcla vigorosamente y déjese reposar hasta que todo el bromuro de plata se haya asentado. De la solución clara supernadante se miden exactamente 50 c.c. y se pasan a un matraz titulando a continuación el exceso de nitrato de plata con solución .1 N de tiocianato de amonio usando como indicador S.R. de sulfato férrico amónico.

Cada c.c. de nitrato de plata .1 N consumido, equivale a 0.008092 g de ácido bromhídrico. La cantidad de ácido bromhídrico obtenida no es menor de 34.0 ni mayor de 35.2%.

Farmacología.

La Paredrina puede ser clasificada como una amina simpaticomimética. Se usa en forma de Bromhidrato. Es más estable que la Epinefrina y prácticamente no tiene acción sobre el Sistema Nervioso Central. Promete ser un agente midriático definitivo; es útil como vasopresor cuando no se desea acción sobre el Sistema Nervioso Central.

Sus acciones sobre los bronquios y el tracto gastro-intestinal semejantes a las producidas por otras aminas simpaticomiméticas no son lo suficientemente pronunciadas como para justificar su uso clínico.

Sistema Cardiovascular.

El Bromhidrato de Hidroxianfetamina tiene una marcada acción presora. En experimentos llevados a cabo por Alles (1933) tanto en animales como en seres humanos, se observó que después de una inyección intravenosa en perros anestesiados, el compuesto es aproximadamente 1/50 ó 1/100 tan efectivo como

la Epinefrina pero su efecto presor se mantiene por más tiempo. En el hombre la Paredrina eleva la presión sanguínea después de una administración oral, subcutánea o intravenosa de dosis aproximadamente de 20 a 40 mcg, de 10 a 20 mg y de 5 a 10 mg respectivamente. (Abbott y Henry. 1937; Loman, Rinckel y Meyerson. 1939).

Después de la administración oral o subcutánea el efecto presor dura de 90 a 120 minutos. Cuando la droga se aplica intravenosamente los efectos producidos duran de 20 a 30 minutos.

Aumentan tanto la presión diastólica como sistólica; esta última la eleva a 75 ó 100 mm. de mercurio habiendo administrado las dosis arriba citadas.

El aumento de la presión sanguínea aparentemente resulta tanto de un estímulo del miocardio como de una vasoconstricción periférica.

En el hombre la droga produce modificaciones del complejo ventricular en las características del electrocardiograma observadas después de dar Epinefrina. Previene o elimina el paro cardíaco producido por la presión del seno carotídeo, aumenta el ritmo ventricular en obstrucciones cardíacas (Nathanson, 1939) y mantiene la presión sanguínea durante la anestesia espinal (Iglauer y Altschule. 1940). No obstante que la Paredrina origina aumento de la presión, la velocidad del corazón es generalmente lenta; ésto es debido a los reflejos compensativos de la circulación, y la administración de dosis moderadas de Atropina eliminan la bradicardia (Iglauer y Altschule. 1940), sin embargo muchos investigadores no han podido notar las irregularidades cardíacas producidas por el Paredrine.

Abbott y Henry (1937) reportaron algunos casos de extrasístoles y aceplamiento persistente. La Hidroxianfetamina presenta algunas interesantes anomalías en lo que respecta a su acción sobre los vasos sanguíneos. Inyectada intradérmicamente no produce vaso constricción ni prolonga la duración de acción de los anestésicos locales. Después de la administración general de la droga, la temperatura del cuerpo no decrece y desde luego al paciente lo puede invadir una sensación de bochorno. Sin embargo parece que la vasoconstricción juega un papel muy importante en las acciones presoras; posiblemente los vasos del área esplánica responden más marcadamente que los superficiales.

Tomando en cuenta los efectos del Paredrinol y el Paredrine, Stead y Kunkel (1939) creen que las drogas pueden actuar en la circulación venosa y que esto puede tener como consecuencia mayor efecto presor.

Cuando la droga se aplica en una mucosa nasal, esta toma un color blanco cuando se ha expuesto a una solución al .25% y en concentración al 1% se considera adecuada para contraer la mucosa cuando esta se encuentra congestionada.

Según las investigaciones de Tainter y colaboradores asociados, generalmente produce vasoconstricción si se administra en dosis suficiente.

Griffith (1) encontró que el Bromhidrato de Hidroxianfetamina administrado en dosis de 40 a 60 mg por vía oral en el tratamiento preventivo de paros cardíacos inducidos espontáneamente y en pacientes con el seno carotídeo hiperirritable, los efectos aparecen a los 30 minutos y duran de 1 a 3 hrs.

El bloqueo del corazón es influenciado favorablemente, y a dos pacientes con síndrome de Adams-Stokes, les desaparecieron los síncope cardíacos con una dosis de 10 mg cada 3 hrs. durante un mes.

En 45 pacientes con taquicardia auricular paroxismal cesaron los ataques a los 30 minutos de aplicada la droga y el efecto duró 20 hrs. En éstos enfermos se administraron 10 mg de Paredrina cada 1 ó 3 hrs., o 20 mg cada hora durante 3 hrs.

Tracto Respiratorio.

Alles (1933) reportó que el Bromhidrato de Hidroxianfetamina es efectivo en la dilatación de los bronquios cuya musculatura tiene tónico natural o inducido. Sin embargo la droga es clínicamente inefectiva para remediar los ataques de asma bronquial que responden fácilmente a la Epinefrina. (Abbot y Henry, 1937).

Ojo.

La Paredrina según los reportes recibidos hasta la fecha es la amina simpaticomimética más efectiva como agente midriático. Probablemente es la droga que se acerca más al ideal en este aspecto. Una solución de esta droga al 1% produce dilatación completa de la pupila; su efecto aparece a los 45 minutos y dura 2 hrs. Si la solución es al 3% los efectos aparecen a

los 30 minutos y duran aproximadamente 3 hrs. (Powell y Hyde 1938, Mayer 1939).

Powell y Hyde (2) encontraron que la dilatación de la pupila no va acompañada con pérdida de la acomodación o aumento de la presión intraocular. Emplearon una solución al 1 $\frac{0}{12}$.

Ha sido empleada por los oftalmólogos bajo la forma de Bromhidrato para producir midriasis.

Sistema Nervioso Central.

La Paredrina aparentemente no ejerce acción sobre el Sistema Nervioso Central. Jacobsen (1939) hizo un estudio comparativo sobre la estimulación que distintos agentes simpaticomiméticos tenían sobre el Sistema Nervioso Central y encontró que sólo aquellas drogas que poseen una cadena alifática de 3 carbonos enlazada al anillo bencénico, poseen dicha acción.

Con la introducción de grupos oxhidrilo en el anillo bencénico desaparece la estimulación central. En todos los reportes clínicos acerca del Paredrine se observa la ausencia de la acción antes citada.

Absorción, destino y eliminación.

El Bromhidrato de Hidroxiclometamina se absorbe en forma activa del tubo digestivo y de los sitios parenterales de administración. Ha sido muy discutida la duración de su acción según la ruta por la que se administra. La droga causa poca vasoconstricción local. Después de la aplicación de una inyección subcutánea de Paredrina, esta tiene rápido acceso al torrente circulatorio y causa marcadas acciones presoras.

Se presume que la droga es inactivada por los tejidos, pero faltan informes específicos acerca de su destino y eliminación.

Toxicidad.

El Paredrine origina pocos trastornos desagradables. En una serie de 574 inyecciones, Abbott y Henry (1937) registraron sólo 3 casos de toxicidad. Esto ocurría generalmente después de dosis desacomodadamente elevadas.

Los trastornos desagradables consistían en vómitos, jaquecas, palpitaciones, malestar subesternal, sudores y dolor gastrointestinal.

Gracias a diversos estudios llevados a cabo sobre esta droga, se ha comprobado que es menos tóxica que la Epinefrina y Anfetamina.

Usos.

Su principal uso terapéutico depende de sus efectos periféricos. Se emplea en solución para aplicaciones locales con el fin de producir constricción de la mucosa nasal. Con este objeto, una dosis igual es doblemente efectiva tanto en rapidez de acción como en duración comparada con la Efedrina y es menos irritante.

Una solución al 2% de ésta droga instilada en el ojo produce midriasis y cicloplegia por depresión del parasimpático. Este efecto es de mucha utilidad para hacer estudios refractométricos en niños y adultos en los cuales la dilatación pupilar no es suficiente.

Altschule y Gilman (1939) reportaron que el uso del Paredrine ayuda a mantener la presión sanguínea durante la anestesia espinal.

Con dosis de 10 a 20 mg aplicadas intramuscularmente o de 5 a 10 mg intravenosamente o ambas, se obtuvieron buenos efectos presores.

Posiblemente el Bromhidrato de Hidroxianfetamina pueda usarse clínicamente en forma más extensa debido a su acción sostenida y a la falta de efectos centrales que lo hacen un agente deseable en el tratamiento de ciertos trastornos circulatorios.

Dosis.

El Bromhidrato de Hidroxianfetamina se usa en solución al 1% para aplicaciones locales por instilación, taponado o para rociar los meatus nasales por medio de un atomizador con el objeto de producir constricción de la mucosa nasal.

La administración de 2 a 5 gotas por 4 o 5 veces al día es generalmente suficiente en la instilación. Debe recordarse que el principio activo de todas las gotas nasales es una amina simpaticomimética, es decir, una substancia que como la Adrenalina por acción vasoconstrictora local aumenta la amplitud de esa parte de las vías respiratorias.

La solución al 1% de Paredrine que se emplea en la irrigación de los senos nasales, debe ser diluída con tres partes de solución isotónica de cloruro de sodio para tener una solución de la droga al 25%.

En los casos de midriasis se utilizan de 1 a 2 gotas de una solución de Bromhidrato de Paredrine al 1% que son aplicadas en el seno conjuntivo.. Se usa como coadyuvante en la cicloplegia una instilación corta de 1 a 2 gotas después de la inducción inicial.

Para adultos se usa combinada con una solución de Bromhidrato de Homatropina al 4 ó 5% y para niños se combina con una solución al 1% de Sulfato de Atropina. Con esta combinación el funcionamiento normal se recupera a los 3 días y no a los 14 ó 18 como sucede cuando se aplica sola la droga. La dosis mínima letal de Paredrina está comprendida entre 160 a 500 mg. por kg. de peso.

Formas Comerciales.

La solución oftálmica de Paredrina se usa en frascos gotero de 15 c.c. Esta solución contiene 1% de Bromhidrato de Hidroxianfetamina, 2% de ácido bórico y 1:50,000 de etilmercuri-tiosalicilato sódico.

La solución acuosa contiene 10 mg de Paredrina por cada c.c. También hay frascos conteniendo 30 ó 360 c.c. de solución acuosa de Paredrina en los que se usa como preservativo el Timerosal al 1:100,000.

Las tabletas de Bromhidrato de Hidroxianfetamina contienen cada una 20 mg de la droga.

La suspensión de Sulfato de Paredrina tiene la siguiente fórmula: Suspensión isotónica al 5% de Sulfatiazol, 1% de Bromhidrato de Paredrina y 1:20,000 de cloruro orto-hidroxifenilmercúrico.

A continuación aparece un cuadro comparativo de los efectos que producen algunas aminas simpaticomiméticas.

NOMBRE	Presión sanguínea intravenosa	Absorción gástrico-intestinal	Acción después de la cocaína	Acción después de la Ergotamina	Actividad sobre los bronquios	Acción sobre el intestino delgado aislado (conejo)	Acción sobre el útero del cuy	Valores con los anestésicos locales	Acción central
Epinefrina	100	leve	Potenciada	Invertida	100	Inhibición	Inhibición	100	100 ^b
Cobefrina	10	leve	Potenciada	Reducida	6	Inhibición	Inhibición	10	clínicamente definitivo
Neosinefrina	5	buena	Potenciada	Reducida	4	Inhibición	Inhibición	5	clínicamente leve
R-Sinefrina	1-0.5	escasa	Levemente reducida	Reducida	Inhibición	Inhibición	0
Paredrina	1-0.5	excelente	Moderadamente reducida	Reducida	contracción	contracción	0
Efedrina	1-0.5	excelente	Grandemente reducida	Moderadamente reducida	0.5	contracción ó Inhibición	contracción	0	80 ^b
Anfetamina	4-1	excelente	Moderadamente reducida	Moderadamente reducida	0	contracción ó Inhibición	contracción	0	480 ^b
Propadrina	1-0.5	moderada	Moderadamente reducida	Moderadamente reducida	0 ^a	Inhibición	contracción ó Inhibición	0
Tiramina	0.5	escasa	Abolida	Moderadamente reducida	contracción	contracción	0

a.-) Clinically Effective.

b.-) Schulte, Reif, Bacher, Lawrence and Tainter (1941).

CAPITULO NUM. 2

TECNICAS EMPLEADAS.

La Paredrina tiene un oxhidrilo fenólico que hace que el núcleo aromático reaccione con facilidad con los halógenos, especialmente con el bromo, que podrá substituir a los hidrógenos en posición orto con respecto a este oxhidrilo.

Este trabajo tuvo por objeto comprobar si esta bromación es cuantitativa y puede aprovecharse en la determinación del producto. Para ello se usaron dos tipos de métodos.

El primero consistió en poner al compuesto en contacto con una solución de bromo y determinar en el precipitado que se forma la cantidad de bromo que entró en reacción. Puede también determinarse cuantitativamente separando el precipitado y pesándolo, pero al tratar de secarlo a 100-110° C. hasta peso constante, sufre una descomposición que produce resultados variables, aún cuando podría secarse al vacío se prefirió en lugar de determinar el precipitado, determinar después de destruir la materia orgánica la cantidad de bromo que reaccionó.

El segundo método consistió en poner en contacto la Hidroxianfetamina con bromo liberado en el mismo medio de reacción por un agente oxidante que puede ser ácido brómico o crómico, etc. y titular con tiosulfato de sodio el iodo liberado por el exceso de oxidante que no reaccionó con la Paredrina.

Las técnicas se detallan a continuación:

TECNICA No. 1.

Una cantidad conocida de Paredrina, disuelta en forma de bromhidrato en agua destilada, se pone en contacto con agua de bromo en ligero exceso que se observa por la aparición de un ligero color amarillo en el líquido; se forma un precipitado amorfo de color amarillo que va subiendo de tono hasta llegar a un color anaranjado que se separa por filtración. Después de lavar con agua de bromo muy diluida y después con agua sim-

ple, el precipitado se pasa con todo y papel filtro a un matraz en el que se pone en contacto con 10 c.c. de ácido nítrico concentrado y 10 c.c. de nitrato de plata .1 N.

Se lleva a ebullición para facilitar la destrucción de la materia orgánica y la ionización del bromo que forma bromuro de plata. Se enfría, se diluye con agua destilada, se le agrega solución nítrica de alumbre férrico amónico como indicador y se titula el exceso de nitrato de plata con solución .1 N de sulfocianuro de amonio.

TECNICA No. 2.

Una cantidad conocida de Bromhidrato de Paredrina se disuelve en agua, se le agregan 10 c.c. de bromato de potasio .1 N, 5 c.c. de bromuro de potasio al 10% y 5 c.c. de ácido clorhídrico al 10%. Se deja en contacto durante 15 minutos al cabo de los cuales se agregan 5 c.c. de yoduro de potasio al 10% y después de un reposo de 25 minutos al abrigo de la luz y tapando para evitar que se escape el yodo, se titula con tiosulfato de sodio .1 N usando como indicador engrudo de almidón. El vire es de azul a incoloro.

TECNICA No. 3.—

Se disuelve una cantidad conocida de Paredrina en agua, se le agregan 15 c.c. de bicromato de potasio .1 N, 5 c.c. de bromuro de potasio al 10% y se calienta casi a ebullición. En este momento se añaden 10 c.c. de ácido clorhídrico al 10% y se deja enfriar al abrigo de la luz. A continuación se agregan 5 c.c. de yoduro de potasio al 10%, se tapan los problemas y se dejan reposar 25 minutos al abrigo de la luz procediendo a titular después con tiosulfato de sodio .1 N en atmósfera de bióxido de carbono para lo cual se agregan aproximadamente .5 g. de carbonato de potasio. Se emplea como indicador engrudo de almidón. El vire es fácilmente observable ya que desaparece el color azul que le imparte a la solución la combinación del yodo con el engrudo de almidón y aparece un color moreno que nos indica el final de la reacción.

CAPITULO NUM. 3

RESULTADOS OBTENIDOS

Al tratar la Paredrina con solución de bromo forma un derivado monobromado insoluble de color amarillo anaranjado que puede separarse por filtración y que si se trata de secar por calentamiento a 100-110° C. se descompone parcialmente obscureciéndose. Esto motivó que para hacer la determinación se optara por tratar con ácido nítrico el precipitado separado para destruir la materia orgánica y se cuantearon los iones bromuro.

La diferencia entre el nitrato de plata y el sulfocianuro de amonio gastado en la titulación se multiplica directamente por el equivalente de la Paredrina para obtener la cantidad de Paredrina en la muestra que se analiza. Como equivalente se toma el peso molecular entre 1 porque la Paredrina sólo forma un derivado monobromado al reaccionar con el agua de bromo.

Se obtiene una exactitud aceptable como se ve en la tabla siguiente:

Paredrina tomada	Nitrato de plata N/10 consumido	Paredrina encontrada	Diferencia
0.0100	.0449	.01041	+.00041
0.0100	.0435	.01009	+.00009
0.0100	.0431	.00999	-.00001
0.0100	.0435	.01009	+.00009
0.0100	.0435	.01009	+.00009
0.0100	.0431	.00999	-.00001
0.0100	.0431	.00999	-.00001
0.0100	.0435	.01009	+.00009
0.0100	.0435	.01009	+.00009
0.0100	.0449	.01041	+.00041

Cuando se hace la determinación de Paredrina siguiendo la técnica No. 2 ó la No. 3, se encuentra que este compuesto reacciona con el bromo liberado por un agente oxidante en el seno mismo de la reacción formando un derivado dibromado consumiendo por lo tanto 4 átomos de bromo ya que simultá-

neamente el derivado dibromado forma 2 moléculas de ácido bromhídrico.

Para hacer los cálculos se multiplica el volumen consumido de solución normal de agente oxidante por el miliequivalente de la Hidroxianfetamina. Como equivalente se toma el peso molecular dividido entre 4.

Se obtienen los resultados que se expresan en la tabla No. 2 usando como agente oxidante bromato de potasio.

TABLA No. 2

VN ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$)	V'N' (KBrO_3)	V'N'-VN	Paredrina encontrada (V'N'-VN)m.eq.	Paredrina teórica	Diferencia
.08640	.980	.8936	.05182	.05	+.00182 (3)
.09120	.980	.8888	.05155	.05	+.00155 (5)
.09600	.980	.8840	.05127	.05	+.00127 (2)
.10080	.980	.8792	.05099	.05	+.00099 (3)
.1056	.980	.8744	.05071	.05	+.00071 (7)
.1104	.980	.8696	.05043	.05	+.00043 (2)
.1152	.980	.8648	.05015	.05	+.00015 (2)
.2352	.980	.7448	.04319	.05	-.00681 (1)
.3168	.980	.6632	.03846	.05	-.01154 (1)

Como se puede apreciar, los dos últimos valores obtenidos y que aparecen en la tabla anterior difieren de los otros valores en una forma muy marcada.

Debo aclarar que estas dos últimas determinaciones se hicieron con un exceso de ácido clorhídrico.

En la tabla No. 3 se indican los valores obtenidos usando como agente oxidante bicromato de potasio.

TABLA No. 3

VN ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$)	V'N' ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)	V'N'-VN	Paredrina encontrada (V'N'-VN)m.eq.	Paredrina teórica	Diferencia
.18159	1.67994	.85403	.05011	.05	+.00011 (3)
.80999	1.67994	.86994	.05045	.05	+.00045 (3)
.77982	1.67994	.86165	.04997	.05	-.00003 (3)
.78655	1.67994	.89339	.05181	.05	+.00181 (1)
.82177	1.67994	.85815	.04977	.05	-.00023 (5)
.83351	1.67994	.84643	.04909	.05	-.00091 (3)
.84525	1.67994	.83469	.04841	.05	-.00159 (7)
.85699	1.67994	.82295	.04773	.05	-.00227 (2)
.83233	1.67994	.84761	.04916	.05	-.00084 (2)
.79242	1.67994	.88752	.05147	.05	+.00147 (2)

CAPITULO NUM. 4

CONCLUSIONES

- 1.—El Bromhidrato de Paredrina reacciona con la solución de bromo formando un derivado monobromado.
- 2.—La formación de este derivado monobromado se puede considerar cuantitativa.
- 3.—La Paredrina puede determinarse por determinación del bromo descomponiendo la monobromoparedrina con ácido nítrico concentrado.
- 4.—La Paredrina reacciona con el bromo liberado en medio ácido por un agente oxidante formando un derivado dibromado.
- 5.—La formación del derivado dibromado al reaccionar la Paredrina con el bromo liberado en medio ácido por el bromato de potasio o el bicromato puede considerarse cuantitativa.
- 6.—La determinación de Paredrina empleando soluciones valoradas de bromato de potasio o bicromato de potasio puede considerarse suficientemente exacta.

CAPITULO NUM. 5

BIBLIOGRAFIA.

- 1.—Griffith (U. S. Nav. M. Bull. 1945, 44, 284).
- 2.—Powell y Hyde (J. Kansas Med. Soc. 1938, 39, 525).
- 3.—New and Nonofficial Remedies.—Lippincott.—1955.—Pág. 216, 217, 224, 225.
- 4.—New and Nonofficial Remedies.—Lippincott.—1950.—Pág. 590, 591.
- 5.—Osol-Farrar. United State Dispensatory.—Lippincott, 24th. Editicn. 1947-1950, Pág. 1619.
- 6.—E. Fullerton Cook y Eric W. Martin.—Farmacia Práctica de Remington. Uteha.—Pág. 750.
- 7.—Dr. Harry Beckman.—Interamericana.—Farmacología y Terapéutica Clínicas. 1956.—Pág. 618.
- 8.—Dr. William T. Salter.—Tratado de Farmacología Aplicada.—Interamericana.—1953.—Tomo II. Cap. 39.—Pág. 917.
- 9.—Louis Goodman y Alfred Gilman.—The Farmacological Basis of Therapeutics.—Macmillan 8th Edition.—1940.—Cap. 23 Pág. 449, 451.
- 10.—Z. M. Bacq., Lieja.—J. Cheymol, Paris.—M. J. Dallemagne, Lieja.—R. Hazard, Paris.—J. La Barre, Bruselas.—J. J. Reuse, Bruselas.—M. Welsch, Lieja con la colaboración de: R. Crismer.—S. Lapière.—R. Weekers.—Pharmacodynamie Biochimique.—Masson et Cie.—1954.—Pág. 113.