



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

## PROBENECID, MONOGRAFIA COMO PROPOSICION A LA FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
SANTIAGO AMADO SALAZAR LOPEZ  
MEXICO, D. F. 1980



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDALGO  
MONDRAGON

VOCAL: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

SECRETARIO: Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO

1er. SUPLENTE: Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

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

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS GROSSMAN, S.A.

SUSTENTANTE:

SANTIAGO AMADO SALAZAR LOPEZ

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO

Al padre:

ISMAEL SALAZAR S.

Por su acertada labor  
espiritual hacia mí.

Con todo mi amor y cariño a  
mi esposa

ESPERANZA HERNANDEZ K.

## I N D I C E

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. MERCADO EN MEXICO	3
3. SINTESIS Y FARMACOLOGIA	9
4. FARMACOCINETICA	22
5. RECOPIACION Y PARTE EXPERIMENTAL	31
6. MONOGRAFIA QUE SE PROPONE A LA F.N.E.U.M.	57
7. BIBLIOGRAFIA	63

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

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

Siendo el Probenecid una substancia que tiene impor -  
tancia por su acción uricosúrica e inhibidora en la excre -  
ción de algunos fármacos, ha encontrado su aplicación prin-  
cipal como coadyuvante en la acción terapéutica de algunos-  
antibióticos, para mantener elevadas concentraciones de di-  
chos compuestos y prolongar su acción por períodos más lar-  
gos de tiempo.

Observaciones efectuadas en el mercado aunque mues -  
tran un ligero incremento en su consumo, indican que su a -  
plicación prevalece.

En base a lo anterior se planeó el estudio en varios-  
lotes de materia prima obtenida de diferentes proveedores -  
con el fin de que esta monografía pueda ser introducida a -  
la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

MERCADO EN MEXICO



## MERCADO EN MEXICO

Para conocer la importancia del Probenecid en el mercado en México, primeramente se enunciarán los diferentes productos y formas farmacéuticas que lo contienen, posteriormente el número de unidades y venta anual correspondiente a los años de 1976, 1977, 1978, 1979.

### 2.1 PRODUCTOS QUE CONTIENEN PROBENECID

La siguiente tabla muestra los diferentes medicamentos que contienen Probenecid, su forma farmacéutica, contenido y el laboratorio que los fabrica.

No.	Nombre del producto	Presentación	Contenido de Probenecid	Laboratorio
1	ATISURIL PLUS	Tab. x 550 mg	250 mg	KRIYA
2	DEXACILIN GONO PACK	Tab. x 500 mg	500 mg	SQUIBB
3	PENAMOX 3 + 1	Susp. x 60 ml	1000 mg	BEECHAM
4	PENBRITIN G	Susp. x 30. ml	1000 mg	BEECHAM
5	PROBENECID	Tab. x 500 mg	500 mg	VALDECASAS

### 2.1.1 Observaciones

Los 4 primeros productos son combinaciones de Probenecid con otro fármaco.

El quinto producto contiene únicamente Probenecid.

En relación a la tabla anterior, se observa que solamente 4 laboratorios producen medicamentos conteniendo Probenecid, en 2 diferentes formas farmacéuticas.

## 2.2 UNIDADES Y VENTA ANUAL

A continuación se muestran el número de unidades y -- la venta anual de cada uno de los productos, correspondiente a los años de 1976, 1977, 1978, 1979 (5).

Tabla 2.2.1

## VENTAS EN 1976

Nombre del Producto	Número de Unidades	Ventas (pesos)
ATISURIL PLUS	21,100	1,227,000
DEXACILIN GONOPACK	15,000	968,000
PENAMOX 3 + 1	14,400	917,000
PENBRITIN G	13,900	719,000
PROBENECID	9,900	139,000
TOTAL	74,300	3,970,000

## VENTAS EN 1977

ATISURIL PLUS	16,100	1,062,000
DEXACILIN GONOPACK	10,400	685,000
PENAMOX 3 + 1	22,200	1,532,000
PENBRITIN G	14,300	801,000
PROBENECID	10,600	149,000
TOTAL	73,600	4,229,000

## VENTAS en 1978

Nombre del Producto	Número de Unidades	Ventas (pesos)
ATISURIL PLUS	18,200	1,204,000
DEXACILIN GONOPACK	25,800	1,705,000
PENAMOX 3 + 1	20,400	1,404,000
PENBRITIN G	18,200	1,021,000
PROBENECID	19,700	264,000
TOTAL	102,300	5,598,000

## VENTAS EN 1979

ATISURIL PLUS	24,200	1,674,000
DEXACILIN GONOPACK	29,500	1,948,000
PENAMOX 3 + 1	18,500	1,277,000
PENBRITIN G	29,800	1,007,000
PROBENECID	17,300	166,000
TOTAL	119,300	6,072,000

### 2.2.2 Observaciones

De acuerdo a los datos obtenidos, con respecto al número de unidades vendidas por año, se nota un decremento en 1977 con respecto al año de 1976, debido probablemente a una falta de investigación de nuevos mercados.

En los años siguientes, 1978 y 1979, se tiene un in-cremento progresivo en el número de unidades vendidas.

## SINTESIS Y FARMACOLOGIA

## SINTESIS Y FARMACOLOGIA

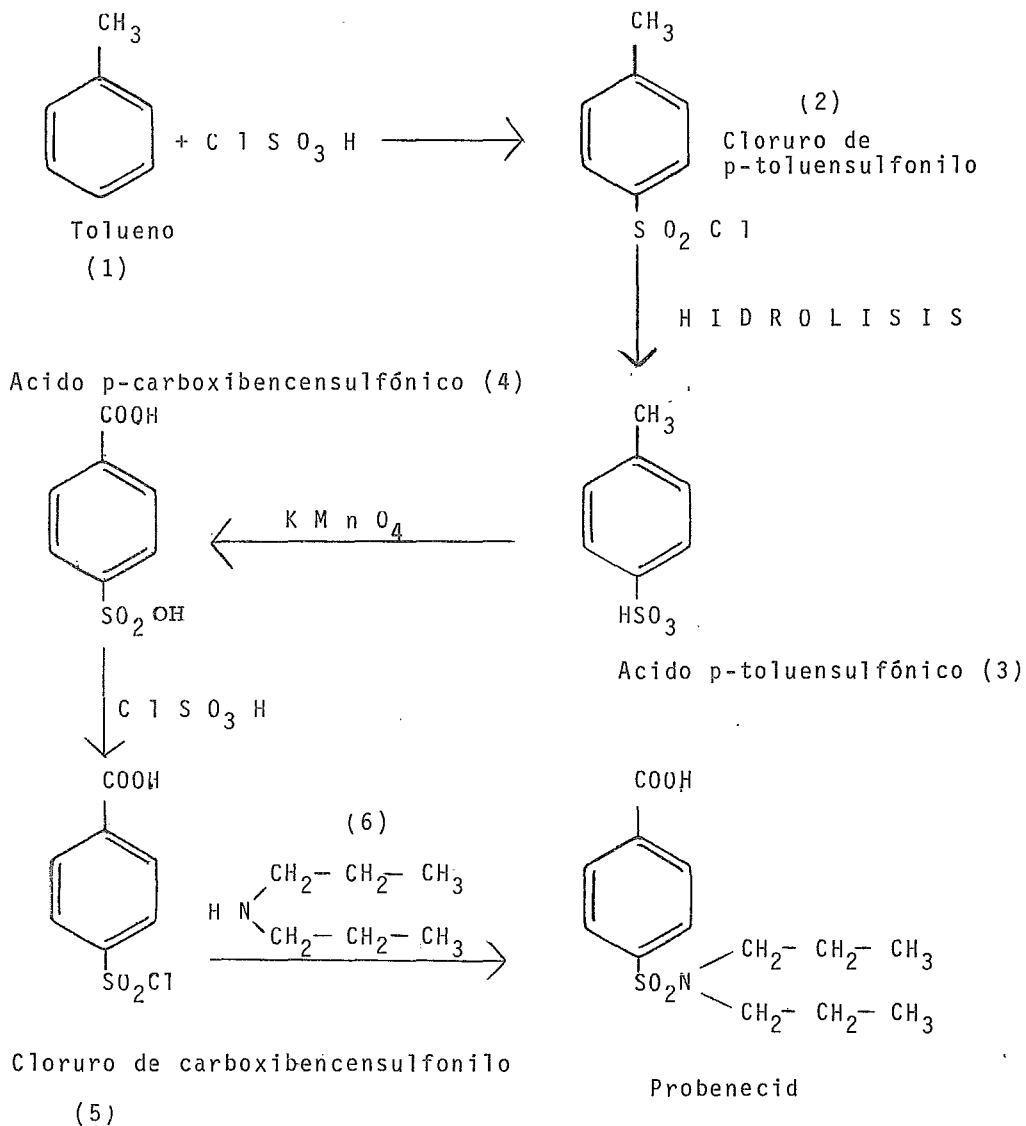
### 3.1 SINTESIS

Para la síntesis del Probenecid, se hace reaccionar -tolueno (1) con ácido clorosulfónico y el resultante cloruro de p-toluensulfonilo (2) se hidroliza para obtener ácido p-toluensulfónico (3).

La oxidación del grupo metilo del ácido p-toluensulfónico con permanganato de potasio produce el ácido p-carboxibencensulfónico (4). Este ácido se convierte entonces en el correspondiente cloruro de sulfonilo tratándolo con ácido clorosulfónico.

La condensación del cloruro de p-carboxibencensulfonilo (5) con di-n-propilamina (6), produce el Probenecid, el cual es precipitado, vaciando la mezcla de la reacción en agua fría. El precipitado se recoge, se lava y se purifica por recristalización en alcohol.

La secuencia de cadena de reacciones se da a continuación.





### 3.2 USOS FARMACOLOGICOS

El Probenecid fue obtenido como un resultado de un plan farmacológico para lograr un objetivo específico. --- Cuando se introdujo la penicilina en la terapéutica, el antibiótico era caro y escaso. La muy rápida excreción renal de esta substancia tenía importancia práctica. Por esta razón se inició un estudio sistemático para encontrar un ácido orgánico que inhibiera la secreción tubular renal de penicilina. Este problema se solucionó con el descubrimiento del Probenecid.

La actividad farmacológica del Probenecid está restringida principalmente a la inhibición del transporte tubular renal de ácidos orgánicos. Se le ha empleado en la investigación clínica de la excreción de gran número de substancias. En la dosis requerida para el efecto uricosúrico, el Probenecid inhibe también el transporte de ácidos orgánicos en otros sitios, por ejemplo, el sistema de transporte que extrae ácidos orgánicos del líquido cefalorraquídeo. --- Es un potente inhibidor de ciertas conjugasas de la glicina. Sin embargo, sus aplicaciones terapéuticas han quedado limitadas principalmente a la modificación de la excreción de penicilina y ácido úrico.

El ácido úrico tiene dos formas tautoméricas, la lactámica y la lactímica; el urato monosódico, única sal existente en el organismo, deriva de la segunda de estas formas tautoméricas. En la sangre, el ácido úrico se encuentra principalmente como urato monosódico y en concentración normal de 2 a 6 mg por cada 100 ml (expresado en ácido úrico); esta concentración aumenta -hiperuricemia- debido a mayor producción o disminución de la excreción renal.

La solubilidad del urato sódico en el plasma sanguíneo es de alrededor de 6.5 mg por 100 ml; a mayor concentración, el urato queda en solución sobresaturada inestable, que puede precipitar fácilmente.

El ácido úrico que se excreta en la orina tiene dos orígenes:

- a) Exógeno, proveniente de las nucleoproteínas de los alimentos que las contienen y de las purinas que contienen algunos (hipoxantina y xantina de los extractos y sopas de carne).
- b) Endógeno que proviene de las nucleoproteínas y ácidos nucleicos de los tejidos y de la síntesis en el organismo. Efectivamente, aún durante el ayuno completo, se excreta ácido úrico en la orina. La excreción normal

mal diaria de dicho ácido es alrededor de un gramo.

Estudios realizados han demostrado que la excreción - urinaria del ácido úrico se realiza en el hombre por un proceso de filtración glomerular, reabsorción tubular proximal prácticamente total y secreción tubular también proximal, - apareciendo en la orina esta última porción; los mecanis-mos de reabsorción y secreción tubular son de transporte activo, de probable naturaleza enzimática.

La afección más importante que corresponde a la fisiopatología del ácido úrico, es la gota.

La gota es una afección crónica, de etiología desconocida, consistente en un trastorno del metabolismo de las purimas -ácido úrico-, acompañado de ataques de artritis aguda, que luego puede pasar a la cronicidad. Es una enfermedad que afecta especialmente al sexo masculino y que posee un fuerte componente hereditario. La gota es una enferme-dad muy variable en sus manifestaciones, pero puede considerarse que transcurre por 4 etapas: a) hiperuricemia asintomática, es el rasgo característico de la gota y al comienzo existe aisladamente, sin síntomas manifiestos; b) ataque - agudo, afecta generalmente el dedo gordo del pie, pero puede localizarse en cualquier otra u otras articulaciones; -- se trata de un proceso inflamatorio agudo -artritis aguda--

con dolor intenso, rubor, calor y tumefacción, que dura varios días o semanas si no es tratada; c) período intercrítico, es un período de remisión completa, sin síntomas; d) gota tofácea crónica, tiene el aspecto de una poliartritis - más o menos deforme, que no posee características propias, - que no sea la existencia previa de ataques agudos. Durante este período es frecuente la existencia de tofos, o sea pre cipitaciones de urato monosódico en estructuras articulares y periarticulares -articulaciones de los dedos, cartílago de las orjeas, codos-.

Dado el metabolismo endógeno del ácido úrico y su importante síntesis en el organismo, no es necesario una dieta especial en la gota, debiendo administrarse una dieta normal equilibrada, desde luego con supresión de los alimentos muy ricos en purina y el tratamiento fundamental de la gota es farmacológico.

En los períodos intercríticos y en la gota crónica - son eficaces los fármacos que aumentan la excreción renal del ácido úrico y que se denominan agentes uricosúricos.

### 3.2.1 Acción Farmacológica

El Probenecid provoca un aumento de la excreción urinaria de ácido úrico (acción uricosúrica), dicha respuesta se observa en personas normales como en pacientes gotosos y

la citada excreción puede aumentar 50 a 100% o más, según la dosis. Como consecuencia, la uricemia desciende en forma manifiesta pero transitoria, volviendo a elevarse cuando se suprime el medicamento.

La acción uricosúrica es máxima a las 2 a 4 horas y dura alrededor de 24 horas con una dosis y durante ese lapso, el paso de urato aumenta considerablemente, mientras que la depuración de otras sustancias (fosfato, cloruro, sodio, urea), no es afectada. La excreción renal alta de ácido no se mantiene y con la continuación del tratamiento disminuye, a medida que decrece la concentración de ácido úrico en el plasma sanguíneo; pero queda aumentada con respecto a la primitiva con un persistente balance negativo de urato, permitiendo la movilización desde los tejidos, con disminución del tamaño de los tofos y tendencia a su desaparición.

Normalmente, un alto porcentaje del ácido úrico filtrado por los glomérulos es reabsorbido por los túbulos renales y esto acontece incluso cuando los valores plasmáticos son muy elevados. La reabsorción se debe a transporte activo. Se cree que en el hombre el túbulo proximal también secreta ácido úrico como acontece en muchas especies animales. Pequeñas dosis de Probenecid realmente deprimen la excreción de ácido úrico. Esto ha sido atribuido a inhi

bición de la secreción. Sin embargo, las grandes dosis de Probenecid, al deprimir el sistema más capaz para la reab - sorción de ácido úrico, causan un gran aumento en la excreción.

En concentración adecuada, el Probenecid modifica la excreción de penicilina, bloqueando completamente el transporte secretor de los túbulos renales. Esto no significa que la excreción renal de la penicilina llegue a cero; el antibiótico del filtrado glomerular no se reabsorbe por los túbulos y continúa excretándose en la orina.

El transporte tubular renal de ciertos agentes de diagnóstico, como el yodopiracet y ácidos orgánicos yodados afines, del paraaminohipúrico, de la fenolsulfonftaleína es marcadamente deprimido por el Probenecid. Bloquea, asimismo, la conjugación del ácido benzoico con la glucocola, y aumenta la concentración sanguínea de p-aminosalicilato (PAS) por un mecanismo desconocido.

Se conoce bien el efecto de probenecid sobre la elimi nación de diversos agentes de diagnóstico y terapéuticos. Entre los nuevos fármacos que llegan al plasma como aniones orgánicos, existen algunos cuya excreción renal es afectada por el Probenecid. Hasta que se disponga de información específica, el médico debe permanecer alerta a las indica -

ciones que sugieran la necesidad de modificar la dosificación de tales medicamentos cuando son administrados durante la terapéutica con Probenecid.

### 3.2.2 Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción

El Probenecid se absorbe completamente en el conducto digestivo. Los niveles máximos en el plasma se obtienen en 2 a 4 horas. La velocidad de declinación de los niveles plasmáticos es bastante variable. El tiempo de vida media en el plasma de la mayoría de los pacientes es entre 6 y 12 horas. De 85% a 95% del fármaco se une a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina. La pequeña porción no combinada se filtra en el glomérulo; una porción mayor es secretada por el tubo proximal. A pesar de su bajo  $pK_a$  (3.4), la alta solubilidad en los lípidos de la forma no disociada, su absorción por difusión retrógrada es virtualmente completa, a menos que la orina sea alcalina en forma muy marcada; en este caso pueden excretarse cantidades muy superiores a la carga del filtrado. En la orina aparece una pequeña cantidad de glucurónido de Probenecid. Se desconoce el destino metabólico de la porción restante.

El fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina, siendo lenta dicha eliminación debido a que una vez filtra-

do por los glomérulos sufren una extensa reabsorción en los túbulos renales.

### 3.2.3 Toxicología y Tolerancia

El Probenecid es bien tolerado por la mayoría de los-pacientes, muchos efectos adversos son relacionados a las -dosis.

#### 3.2.3.1 Gastrointestinales

Consisten en ardor epigástrico, náusea, vómito y dia-rrea en cerca del 2% de los pacientes.

#### 3.2.3.2 Sistema Nervioso Central (SNC)

Consiste en dolor de cabeza.

#### 3.2.3.3 Hemáticos .

Rara vez se presenta anemia hemolítica y anemia aplás-tica.

#### 3.2.3.4 Reacciones Sensibles

Consisten en urticaria, erupciones morfiliformes, pa-



puñosas, a veces con fiebre. Han sido reportadas reacciones anafilácticas.

#### 3.2.3.5 Renal-Urinario

Consisten en cólico renal, cálculos renales y hematuria.

#### 3.2.3.6 Hepáticos

Rara vez se ha presentado necrosis masiva fatal del hígado.

#### 3.2.4 Contraindicaciones

El Probenecid no deberá ser usado en niños menores de 2 años.

También está contraindicado en individuos hipersensibles al fármaco, así como en pacientes con discrasias sanguíneas o cálculos renales.

#### 3.2.5 Dosis

El Probenecid se presenta en tabletas para administración oral. La posología depende del objetivo del tratamiento.

Para bloquear con eficacia la excreción renal de penicilina, se emplea en los adultos una dosis diaria total de 2 g, la cual se administra en cuatro dosis fraccionarias. Para niños de 2 años en adelante la dosis inicial es de 25-mg por kg de peso corporal, administrando después 10 mg por kg cada 6 horas. Niños con peso mayor de 50 kg pueden recibir dosis para adulto.

En el tratamiento de la gota crónica se da una sola dosis al día de 0.25 g durante una semana y después 0.5 g - dos veces al día. Puede aumentarse la dosis total diaria a 2 g administrándola en cuatro tomas fraccionarias.

Se recomienda una ingestión abundante de líquido, (de dos a tres litros diarios), durante el tratamiento.

## FARMACOCINETICA

## FARMACOCINETICA

### 4.1 ABSORCION

La absorción oral del Probenecid fue medida en 6 adultos administrándoles 2 g del fármaco 2 horas después del de sayuno y a sujetos en ayunas. La absorción fue rápida en el conducto digestivo. Los niveles máximos en plasma del fármaco fueron observados de 1 a 5 horas. En niños mayores de 2 años los niveles máximos se encontraron de 3 a 9 horas con una dosis oral de 25 mg por kilogramo.

Otros investigadores encontraron que el promedio de - observaciones de niveles máximos en plasma del fármaco, fue de 4 horas después de una dosis oral de 1 g.

La velocidad de declinación de la concentración del - fármaco en plasma, fue estudiada en 7 sujetos administrando les 1 g de Probenecid oralmente y después de un período de

tiempo, nuevamente, se les administró 1 g de Probenecid por vía intravenosa encontrándose una velocidad de declinación - muy similar.

#### 4.1.1 Dosis Oral

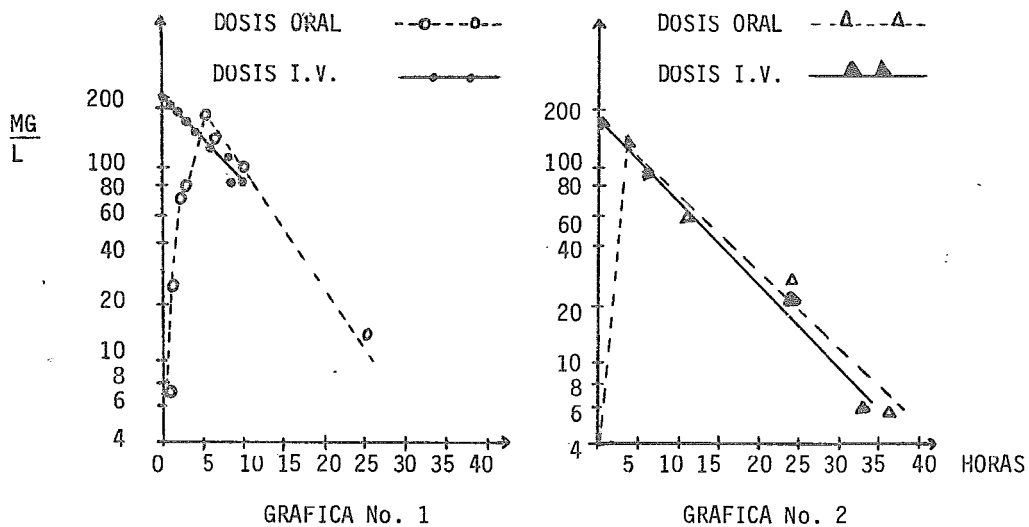
A 2 sujetos se les administraron 2 g de Probenecid - oralmente y se determinaron en cada caso los niveles del fármaco en plasma. Los resultados obtenidos se muestran en la gráfica 1 y 2.

#### 4.1.2 Dosis Intravenosa

A los mismos sujetos a los cuales se les administraron dosis orales, un mes después se les administraron 2 g - de Probenecid sódico (equivalente a 1.86 g de Probenecid), - por vía intravenosa; se determinaron en cada caso los niveles del fármaco en plasma por métodos espectrofotométricos. Los resultados se muestran en las gráficas 1 y 2.

En ambas gráficas se observa que los niveles de fármaco en plasma después de un período de tiempo fueron más o - menos los mismos, indicando esencialmente una absorción completa y una velocidad de declinación muy similar para las - dos vías de administración.

En publicaciones anteriores, se reportó que el promedio de la velocidad de declinación en 7 sujetos fue el mismo al administrarse 1 g de Probenecid, por vía oral o intravenosa, transcurriendo un período de tiempo entre una administración y otra.



Niveles de Probenecid en plasma después de las administraciones oral e intravenosa a los sujetos en estudio. Triángulos = sujeto. A; Círculos = sujeto B.

## 4.2 ESTUDIOS DE VIDA MEDIA

En publicaciones anteriores, se reportaron estudios efectuados en 7 sujetos administrándoles una dosis de 2 gramos de Probenecid sódico, por vía intravenosa y a otros tres sujetos se les administró una dosis de 2 gramos de Probenecid por vía oral. Se determinó la velocidad de declinación de los niveles de fármaco en plasma. La vida media del medicamento en plasma tuvo un rango de 6 a 12 horas, pero, se observó una vida media de 4 a 17 horas en dos sujetos diferentes. Esto indica que puede haber considerables diferencias individuales en la capacidad del metabolismo del Probenecid.

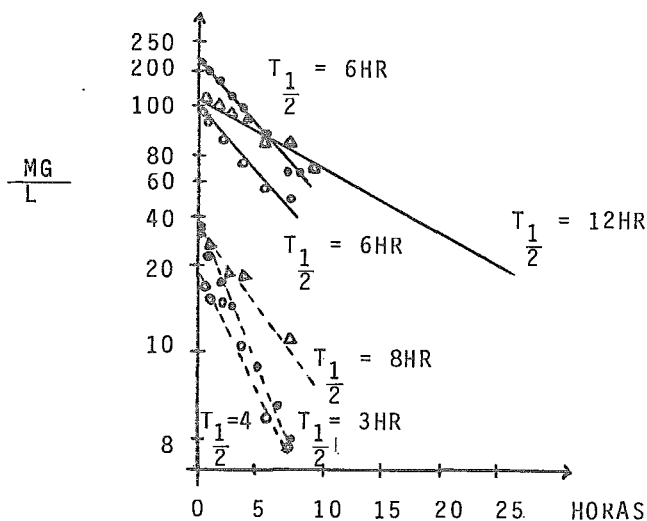
Se llevaron a cabo experimentos para demostrar si la velocidad de declinación de la concentración de medicamento en plasma dependía o no de la dosificación.

### 4.2.1 Dosis Intravenosa

Se efectuaron pruebas en 3 sujetos. A dos sujetos se les administró una dosis de 2 gramos de Probenecid sódico por vía intravenosa y dos semanas después se les administró una dosis de 0.5 gramos por la misma vía. En cada caso se observó que para la dosificación más baja, la velocidad de declinación fue más rápida (Gráfica 3), implicando un meta-

bolismo más rápido con las dosificaciones más bajas.

Al tercer sujeto se le administró una dosis de 0.5 -- gramos de Probenecid sódico, obteniéndose una vida media relativamente corta (3 horas). Para excluir la posibilidad - de que dosis más altas influyeran en la velocidad de decli- nación de las dosis administradas subsecuentemente, a este- tercer sujeto se le administraron 2 gramos de Probenecid só- dico, dos semanas después de la primera dosis, observándose los mismos resultados.



GRAFICA No. 3

Concentraciones de Probenecid en plasma, después de adminis- tración intravenosa de Probenecid sódico en dos dosis dife- rentes, a los mismos sujetos; línea continua = 2 gramos, - línea punteada = 0.5 gramos. Dos sujetos (círculos y trián- gulos vacíos), recibieron primero la dosis de 2 gramos; el - tercer sujeto (círculos llenos), recibió primero la dosis - de 0.5 gramos.



### 4.3 EXCRECION RENAL

A 3 sujetos con una función renal normal, se les administró a cada uno, una dosis por vía oral de 2 gramos de Probenecid. Dos de ellos excretaron 1.2 y 5% de la dosis, respectivamente, como medicamento inalterado en orina a las 24 horas. El tercer sujeto recibió también 1.0 gramos de bicarbonato de sodio para incrementar el pH de la orina, sin embargo, excretó solamente 3% del medicamento inalterado a las 24 horas. Estos resultados indican que la mayor parte del medicamento es metabolizado o conjugado. Cuando alícuotas de orina fueron incubadas con beta-glucuronidasa no hubo evidencias de la presencia de un glucurónido de Probenecid.

### 4.4 ESTUDIOS EFECTUADOS EN PERSONAS CON PADECIMIENTO DE GOTA

La clarificación renal de Probenecid fue medida en 9 hombres con gota mostrando una marcada diuresis.

#### 4.4.1 Dosis Oral

A dos sujetos se les administró una dosis oral de 2 gramos de Probenecid, encontrándose una concentración total de Probenecid en plasma de 140 a 190 mcg/ml después de una-

hora de la administración, manteniendo un nivel constante - en los subsecuentes períodos de clarificación. En ambos su - jetos, la excreción urinaria del medicamento no excedió de - 0.4 mg/min y la relación de Probenecid excretado entre Pro - benecid filtrado no excedió de 0.2 mg/min, indicando una - completa reabsorción tubular en orina ácida.

#### 4.4.2 Dosis Intravenosa

En 7 sujetos, recibiendo cada uno 1.0 gramo de Pro - benecid sódico, la concentración total de Probenecid en plas - ma inicialmente alcanzó un nivel de 60 a 100 mcg/ml. En - orina con pH ácido la relación de Probenecid excretado en - tre Probenecid filtrado fue otra vez muy baja, pero cuando - la orina fue alcalinizada por administración de bicarbonato de sodio, la excreción del medicamento se incrementó marca - damente hasta que la relación de Probenecid excretado entre Probenecid filtrado excedió la unidad, alcanzando 3.4 -- mg/min. De este modo, la excreción tubular neta del medica - mento se demostró en la orina alcalina y la reabsorción tu - bular neta (probablemente por difusión pasiva anterior), en orina ácida.

El transporte del ácido úrico se incrementó grandemen - te después de la administración del medicamento. En menos - de media hora se alcanzó un máximo que fue de la misma mag -

nitid independientemente de la cantidad de medicamento ex -  
cretado.

RECOPIACION Y PARTE EXPERIMENTAL

## RECOPIACION Y PARTE EXPERIMENTAL

Para el desarrollo de este capítulo se ha seguido el siguiente esquema:

En primer lugar se recopiló toda la información que - había sido publicada hasta la fecha, posteriormente se procedió a efectuar las determinaciones analíticas necesarias, realizándolas sobre cuatro lotes de diferente procedencia, - de los cuales se han fabricado medicamentos para ser p<sub>ue</sub>s - tos en el mercado.

La mayoría de las especificaciones y marchas analíticas se han tomado basándonos en lo publicado en "United States Pharmacopeia XIX".

La exposición de este capítulo seguirá la siguiente - secuencia: primeramente, se describe la transcripción de - la marcha analítica, en segundo término, se describen los -

límites o especificaciones y se exponen los resultados obtenidos experimentalmente, por último, se analizarán las desviaciones (si las hubiere), o congruencias con la literatura.

## 5.1 DESCRIPCION

La descripción se hace tomando como base los caracteres organolépticos de la sustancia como son apariencia, color, olor, sabor (este se hace únicamente en caso de sustancias no tóxicas), descomposición a la luz o al aire, absorción de agua, etc.

### 5.1.1 Interpretación y Resultados

Polvo cristalino fino, de color blanco o casi blanco. Es practicamente inodoro (U.S.P. XIX).

La siguiente tabla nos muestra los resultados obtenidos:

Lote	Descripción
1	Polvo cristalino fino, de color blanco y practicamente inodoro
2	Polvo cristalino fino, de color blanco y practicamente inodoro
3	Polvo cristalino fino, de color blanco, practicamente inodoro y con sabor ligeramente amargo
4	Polvo cristalino fino, de color blanco y practicamente inodoro

### 5.1.2 Observaciones

En la literatura consultada (excepto U.S.P.), se espe  
cifica que presenta sabor ligeramente amargo. De las cu  
atro muestras en estudio solamente una presenta sabor liger  
amente amargo.

## 5.2 SOLUBILIDAD

La solubilidad se define, en términos cuantitativos, -  
como la concentración de soluto en una disolución saturada -  
a una determinada temperatura y de modo cualitativo, como -  
la interacción espontánea de dos o más sustancias para for  
mar una dispersión molecular homogénea.

### 5.2.1 Procedimiento

Preparar soluciones sobresaturadas del solvente con -  
una muestra de Probenecid, tomar un volumen exactamente me-  
dido del sobrenadante y colocarlo en un crisol previamente-  
puesto a peso constante, evaporar el solvente a una tempera  
tura de 60°C hasta que ya no se observen trazas del solven-  
te, posteriormente colocar el crisol en un desecador por lo  
menos 15 minutos y finalmente se pesa.

Es practicamente insoluble en agua y ácidos diluídos;

soluble en álcalis diluïdos, cloroformo, alcohol y acetona-  
(U.S.P. XIX).

### 5.2.2 Interpretación y Resultados

La siguiente tabla nos muestra los resultados obteni-  
dos.

DISOLVENTE 25 ML	LOTE NO. 1	LOTE NO. 2	LOTE No. 3	LOTE No. 4
Hidróxido de sodio al 10%	0.862 g	0.915 g	0.811 g	0.798 g
Hidróxido de potasio al 10%	0.834 g	0.816 g	0.851 g	0.802 g
Cloroformo	0.967 g	1.004 g	0.977 g	0.992 g
Alcohol	1.012 g	1.008 g	1.003 g	1.001 g
Acetona	2.082 g	2.001 g	1.993 g	2.109 g

### 5.2.3 Observaciones

Los resultados obtenidos nos muestran que la solubili-  
dad de los cuatro lotes se encuentra dentro de los interva-  
los establecidos en la U.S.P. XIX (cantidades relativas de  
disolvente para una parte de substancia), por lo cual se -



considera positiva la prueba.

### 5.3 ENSAYOS DE IDENTIDAD

La prueba de identidad se basa en poner de manifiesto los grupos funcionales de la sustancia por analizar, sea - mediante reacciones coloridas directas, formación de derivados característicos de ese tipo de grupos funcionales, es - pectroscopía de absorción en el rango del visible, ultravioleta, infrarrojo y resonancia magnética nuclear.

#### 5.3.1 Como Derivado del Acido Benzoico

##### 5.3.1.1 Procedimiento

Pesar cerca de 150 mg de muestra, agregar 600 mg de - Carbonato de calcio y 9 ml de agua. Calentar a ebullición - hasta que no haya desprendimiento de gases. Filtrar y adicionar al filtrado 15 gotas de Cloruro férrico 9% p/v.

##### 5.3.1.2 Interpretación y Resultados

Se produce un precipitado de color salmón (Pharmaco -  
poea Helvetica 6a. Edición).

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos:

<u>Lote</u>	<u>Resultado</u>
1	Positivo
2	Positivo
3	Positivo
4	Positivo

### 5.3.2 Reacción de Identidad para Azufre

#### 5.3.2.1 Procedimiento

Transferir a un tubo de ensayo cerca de 20 mg de muestra de Probenecid, agregar una cantidad de sodio metálico del tamaño de una lenteja, calentar por un minuto. Poner el tubo cuidadosamente dentro de otro tubo de ensayo que contiene 20 ml de agua. Deberá estallar el tubo que contiene la muestra para ponerse en contacto con el agua y reaccione. Filtrar la mezcla y añadir al filtrado 5 gotas de solución de nitroprusiato de sodio al 1% p/v.

#### 5.3.2.2 Interpretación y Resultados

Se produce una coloración violeta (Pharmacopoea Helvetica 6a. Edición).

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos:

<u>Lote</u>	<u>Resultado</u>
1	Positivo
2	Positivo
3	Positivo
4	Positivo

#### 5.3.2.3 Observaciones

Debe tenerse la precaución de usar un tubo perfectamente seco para la primera parte.

El analista deberá usar anteojos de seguridad.

#### 5.4 TEMPERATURA DE FUSION

La temperatura de fusión (según F.N.E.U.M.), es aquella a la cual una sustancia sólida se reblandece y funde completamente.

##### 5.4.1 Procedimiento

Cerrar por uno de los extremos el tubo capilar, llenarlo con suficiente muestra de Probenecid pulverizada y desecada hasta formar en el fondo del tubo una columna de 2.5 - 3.5 cm de altura, empacar uniformemente golpeando el tubo-

con moderación sobre una superficie sólida. Calentar el ba  
ño de petrolato líquido hasta que la temperatura sea aprox  
imadamente 10°C abajo de la estimada para la fusión. Conti-  
nuar calentando de tal manera que la temperatura ascienda -  
1°C por minuto. Cuando la temperatura esté aproximadamente  
5°C abajo del límite inferior de la fusión estimada, adhe-  
rir el capilar al termómetro e impregnar ambos con una gota  
de líquido del baño, ajustarlos de tal manera que la altura  
de la muestra contenida en el capilar quede al nivel del -  
bulbo del termómetro. Continuar calentando hasta que la fu  
sión sea completa.

La temperatura a la cual la muestra funde, en cual -  
quier parte de la columna empacada en el tubo capilar, es -  
el principio de la fusión. Se define como el fin de la fu-  
sión, la temperatura a la cual la muestra se funde completa  
mente.

#### 5.4.2 Interpretación y Resultados

Temperatura de fusión: 198° - 200°C (U.S.P. XIX)

Se realizaron 25 lecturas sobre cada uno de los cua-  
tro lotes. La siguiente tabla muestra los resultados obteni  
dos en forma estadística.

	Lote No. 1	Lote No. 2	Lote No. 3	Lote No. 4
1	197 - 199	198 - 199	197 - 199	196 - 198
2	197 - 199	198 - 199	198 - 199	197 - 199
3	197 - 199	198 - 200	198 - 199	197 - 199
4	197 - 199	198 - 200	198 - 200	197 - 199
5	197 - 199	198 - 200	198 - 200	197 - 199
6	197 - 199	198 - 200	198 - 201	198 - 199
7	197 - 199	198 - 200	198 - 201	198 - 199
8	197 - 199	198 - 200	198 - 201	198 - 199
9	197 - 199	198 - 200	198 - 201	198 - 200
10	198 - 199	198 - 200	198 - 201	198 - 200
11	198 - 199	198 - 200	199 - 201	198 - 200
12	198 - 200	198 - 200	199 - 201	198 - 200
13	198 - 200	198 - 200	199 - 201	198 - 200
14	198 - 200	198 - 200	199 - 201	198 - 200
15	198 - 200	198 - 200	199 - 201	198 - 200
16	198 - 200	198 - 200	199 - 201	198 - 200
17	198 - 200	198 - 200	199 - 201	198 - 200
18	199 - 200	198 - 200	200 - 201	198 - 200
19	198 - 201	198 - 200	200 - 201	198 - 200
20	198 - 201	198 - 200	200 - 201	199 - 200
21	199 - 200	198 - 200	200 - 201	199 - 200
22	198 - 200	199 - 200	200 - 201	199 - 200
23	199 - 200	199 - 200	200 - 201	199 - 200
24	199 - 201	199 - 200	200 - 201	199 - 200
25	199 - 201	199 - 200	200 - 202	199 - 200

MEDIA 197.84-199.72    198.16-199.92    198.88-200.72    198.00-199.64

PUNTO            199                            199                            200                            199  
MEDIO

De la tabla anterior vemos que los resultados obtenidos, concuerdan con lo esperado: 198°- 200°C.

## 5.5 VALORACION

### 5.5.1 Procedimiento

Transferir cerca de 1000 mg de muestra de Probenecid- exactamente pesados a un matraz erlenmeyer de 250 ml, añadir 50 ml de alcohol neutralizado, agitar magnéticamente - hasta que la muestra se haya disuelto. Añadir dos gotas de fenolftaleína S.I. y titular con hidróxido de sodio 0.1 N

### 5.5.2 Interpretación y Resultados

Cada ml de hidróxido de sodio 0.1N es equivalente a - 28.54 mg de  $C_{13}H_{19}NO_4S$  (U.S.P. XIX).

Las condiciones de la prueba fueron:

Se mantuvo constante el peso de la muestra en 300 mg . La normalidad real de la sosa 0.1 N, fue de 0.0997.

La siguiente tabla nos muestra los resultados obtenidos de 20 determinaciones de la valoración de cada lote, me dia aritmética, desviación típica, error estándar y los límites fiduciales para  $t = 2.093$  (Probabilidad 0.05 y 19 gra dos de libertad).

No.	Lote No. 1 %	Lote No. 2 %	Lote No. 3 %	Lote No. 4 %
1	99.04	99.36	99.24	99.26
2	99.34	99.36	99.24	99.26
3	99.34	99.36	99.33	99.26
4	99.36	99.36	99.33	99.26
5	99.36	99.73	99.33	99.35
6	99.46	99.83	99.42	99.35
7	99.46	99.83	99.42	99.35
8	99.46	99.83	99.42	99.40
9	99.46	99.83	99.42	99.45
10	99.55	99.83	99.51	99.45
11	99.57	99.83	99.51	99.45
12	99.64	99.83	99.60	99.45
13	99.68	99.92	99.60	99.50
14	99.68	99.92	99.70	99.55
15	99.68	99.92	99.70	99.55
16	99.71	100.02	99.80	99.64
17	99.76	100.02	99.80	99.64
18	99.82	100.12	99.80	99.70
19	99.88	100.12	99.80	99.75
20	100.02	100.30	99.80	99.75
$\bar{X}$	99.56	99.82	99.55	99.45
S	0.2272	0.2715	0.2014	0.1634
$S_{\bar{x}}$	0.0508	0.0607	0.0450	0.0365
Lim. fid.	99.45 99.67	99.69 99.95	99.46 99.64	99.37 99.53

## 5.6 ENSAYOS DE PUREZA

### 5.6.1 Contenido

El Probenecid contiene no menos del 98.0% y no más --  
del 100.5% de C H NO S, calculado sobre la base seca.  
13 19 4

Este punto fue comprobado en base a los resultados de  
el inciso 5.6 y el 5.6.2.

### 5.6.2 Pérdida al Secado

#### 5.6.2.1 Procedimiento

En un pesafiltro tarado, previamente desecado durante  
30 minutos, bajo las mismas condiciones en que se efectuará  
la prueba, se coloca la muestra de Probenecid, se tapa y se  
pesa, se agita suavemente de uno a otro lado, distribuyendo  
el contenido tan uniformemente como sea posible hasta un es  
pesor aproximado de 5 mm a 10 mm. El pesafiltro con la -  
muestra se coloca en una estufa de vacío, se quitá el tapón  
y se deseca a 105°C durante 4 horas. Al abrir la estufa de  
desección se tapa inmediatamente el pesafiltro y se pasa a  
un desecador hasta que adquiera la temperatura ambiente an-  
tes de ser pesado.



### 5.6.2.2 Intepretación y Resultados

Pierde no más de 0.5% de su peso (U.S.P. XIX)

La prueba se efectuó con 1 ó 2 g de muestra, previa--  
mente mezclada y los resultados obtenidos se muestran en la  
siguiente tabla.

## RESULTADOS DE PERDIDA AL SECADO

Lectura No.	Lote No. 1 %	Lote No. 2 %	Lote No. 3 %	Lote No. 4 %
1	0.091	0.078	0.077	0.130
2	0.093	0.078	0.081	0.131
3	0.098	0.079	0.088	0.132
4	0.105	0.093	0.089	0.153
5	0.113	0.099	0.092	0.181
6	0.119	0.106	0.094	0.194
7	0.132	0.112	0.104	0.217
8	0.145	0.117	0.106	0.228
9	0.163	0.146	0.111	0.229
10	0.200	0.180	0.113	0.234
11	0.221	0.184	0.123	0.243
12	0.235	0.190	0.132	0.246
13	0.258	0.192	0.188	0.255
14	0.277	0.200	0.201	0.269
15	0.280	0.218	0.216	0.282
16	0.300	0.223	0.229	0.290
17	0.302	0.237	0.236	0.302
18	0.321	0.254	0.247	0.317
19	0.337	0.256	0.271	0.322
20	0.338	0.261	0.294	0.334
21	0.342	0.262	0.300	0.347
22	0.347	0.313	0.308	0.353
23	0.356	0.318	0.313	0.355
24	0.360	0.325	0.320	0.357
25	0.367	0.331	0.336	0.360
Promedio	0.236	0.194	0.187	0.258

Promedio de los cuatro lotes = 0.219%

### 5.6.3 Acidez

#### 5.6.3.1 Procedimiento

Transferir cerca de 2 g de muestra de Probenecid - exactamente pesados a un matraz erlenmeyer de 250 ml, añadir 100 ml de agua y calentar a Baño María por 30 minutos. Dejar enfriar a temperatura ambiente y filtrar. A 25 ml- del filtrado'agregar una gota de fenolftaleína S.I. y titu- lar con hidróxido de sodio 0.1N.

#### 5.6.3.2 Interpretación y Resultados

No más de 0.5 ml de solución de hidróxido de sodio - 0.1 N es requerido para neutralizar la solución, usando - fenolftaleína como indicador (U.S.P. XIX).

La normalidad real de la sosa para el desarrollo de- esta prueba fue de 0.1033 y el peso de la muestra de 2 g, efectuándose únicamente una prueba en cada lote. Los re- sultados se muestran en la siguiente tabla:

coloca en una mufla a  $800^{\circ} \pm 25^{\circ}\text{C}$ , se deja incinerar hasta que se consuma el carbón. Al abrir la mufla se saca inmediatamente el crisol y se deja enfriar hasta que adquiera la temperatura ambiente en un desecador, posteriormente se pesa.

#### 5.6.4.2 Interpretación y Resultados

El límite que fija la U.S.P. XIX es de no más de 0.1%.

Se efectuó únicamente una prueba en cada lote, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

	%
Lote 1	0.0874
Lote 2	0.0640
Lote 3	0.0725
Lote 4	0.0890

Los resultados obtenidos se encuentran dentro del límite establecido, por lo cual se considera confiable el límite.

#### 5.6.5 Metales Pesados

##### 5.6.5.1 Preparación de la Solución Patrón

	ml gastados
Lote 1	0.30
Lote 2	0.20
Lote 3	0.30
Lote 4	0.25

Los resultados obtenidos se encuentran dentro del límite establecido.

#### 5.6.4 Residuo a la Ignición

Es la cantidad de materia no volátil, exenta de carbón, que resulta de la completa combustión de una sustancia.

##### 5.6.4.1 Procedimiento

En un crisol de porcelana tarado, previamente puesto a peso constante, bajo las mismas condiciones en que se efectuará la prueba, se colocan exactamente pesados unos-1000 mg de muestra de Probenecid. Se incinera paulatinamente hasta que la sustancia se carbonice del todo, se deja enfriar y el residuo se humedece con un ml de ácido-sulfúrico, calentar suavemente hasta que no haya desprendimiento de vapor blanco. El crisol con el contenido se-

Se disuelven 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 ml de agua, a la que se ha agregado un mililitro de ácido nítrico, en seguida se diluye con agua hasta 1000 ml y se agita. Tomar 10 ml de esta solución y diluirlos a 100 ml con agua. Cada ml de la solución equivale a 0.01 mg de plomo. Tomar 2 ml de la solución y depositarlos en un tubo de Nessler de 50 ml perfectamente identificado, agregar solución reactivo de amonio hasta obtener un pH entre 3 y 4 usando papel indicador, diluir con agua a 40 ml y mezclar.

#### 5.6.5.2 Preparación de la Solución Problema

En un crisol de porcelana se colocan exactamente pesados unos 1000 mg de muestra de Probenecid, se agrega suficiente ácido sulfúrico para humedecerla y con cuidado se incinera a baja temperatura hasta que se carbonice totalmente. A la masa contenida en el crisol se le agregan 2 ml de ácido nítrico, 5 gotas de ácido sulfúrico y se calienta cuidadosamente hasta desprendimiento de humos blancos; en seguida se incinera en una mufla entre 500 y 600°C hasta que el carbón se haya quemado. Se enfría, se agregan 4 ml de ácido clorhídrico diluido 1 : 2, se tapa, se coloca en Baño María durante 15 minutos y se evapora lentamente. Se destapa y en Baño María se evapora hasta sequedad. El residuo se humedece con una gota de ácido clor

hidrico, se le agregan 10 ml de agua caliente y se digiere durante 2 minutos. Se le adiciona gota a gota solu - ción reactivo de amonio hasta que la solución sea justa - mente alcalina al papel tornasol; se diluye con agua a 25 ml y con ácido acético diluído se ajusta el pH entre 3 y 4, se filtra, se lavan el crisol y el filtro con 10 ml de agua; reunir el filtrado y los lavados en un tubo de Nesler de 50 ml perfectamente identificado, diluir con agua hasta 40 ml y mezclar.

#### 5.6.5.3 Procedimiento

Agregar a cada uno de los tubos 10 ml de S.R. de su - furo de hidrógeno, mezclar con un agitador de vidrio. Dejar reposar durante 5 minutos y hacer la comparación ob - servando los tubos, de arriba hacia abajo, sobre un fondo blanco. El color de la solución problema no debe ser más obscuro que el que se produce en la solución patrón.

#### 5.6.5.4 Interpretación y Resultados

El límite que fija U.S.P. XIX es de no más de 0.002%

Se efectuó únicamente una prueba en cada lote, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

---

Lote No. 1	menor de 0.002%
Lote No. 2	menor de 0.002%
Lote No. 3	menor de 0.002%
Lote No. 4	menor de 0.002%

---

En base a la tabla anterior, se considera confiable el límite.

## 5.7 ESPECTRO U.V.

### 5.7.1 Procedimiento

Se pesan exactamente unos 50 mg de muestra de Probenecid y se colocan en un matraz aforado de 100 ml, se afora al volumen con alcohol.

La concentración será de 0.5 mg/ml. Tomar 4 ml de esta solución y diluirlo a 100 ml con alcohol. La concentración será de 0.02 mg/ml. Colocar dicha solución en una celdilla de un cm de espesor y en otra celdilla idéntica colocar alcohol como blanco, las cuales se introducen en un espectrofotómetro UV-Visible (previamente ajustado a 360 nm con alcohol), para su lectura.



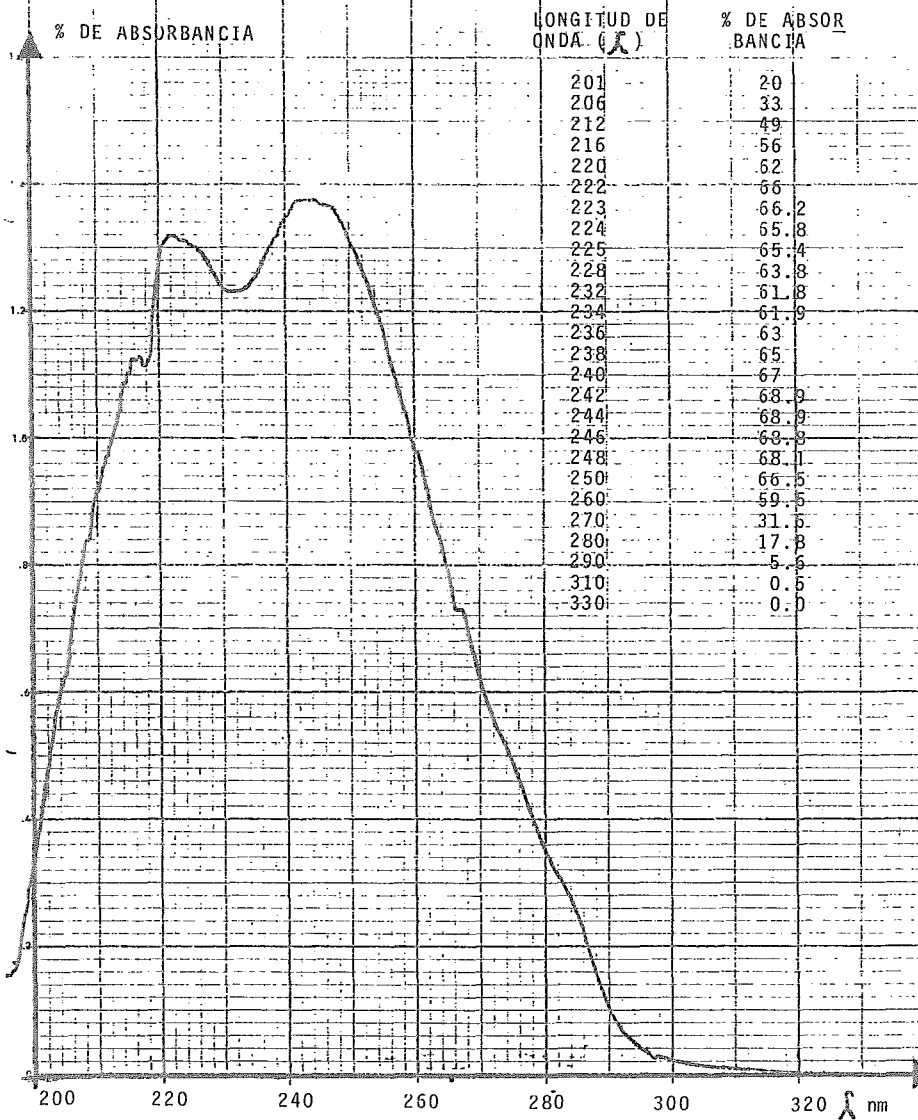
### 5.7.2 Interpretación y Resultados

El espectro de luz ultravioleta de una solución de -  
l en 50,000 en alcohol calculado en base seca, exhibe un-  
máximo de absorción a 248 nm y no difiere en más de un 3%  
(U.S.P. XIX).

Las condiciones de la prueba fueron:

En un espectrofotómetro Beckman Modelo 25, se partió  
de 360 nm hasta 200 nm utilizando una escala de IA, perfo  
do de 20 nm/min y a una velocidad de 1 pulg/min.

ESPECTRO ULTRAVIOLETA DE PROBENECID



LONGITUD DE ONDA (Å)      % DE ABSORBANCIA

201	20
206	33
212	49
216	56
220	62
222	66
223	66.2
224	65.8
225	65.4
228	63.8
232	61.8
234	61.9
236	63
238	65
240	67
242	68.9
244	68.9
246	68.9
248	68.1
250	66.5
260	59.5
270	31.6
280	17.8
290	5.6
310	0.6
330	0.0

### 5.7.3 Observaciones

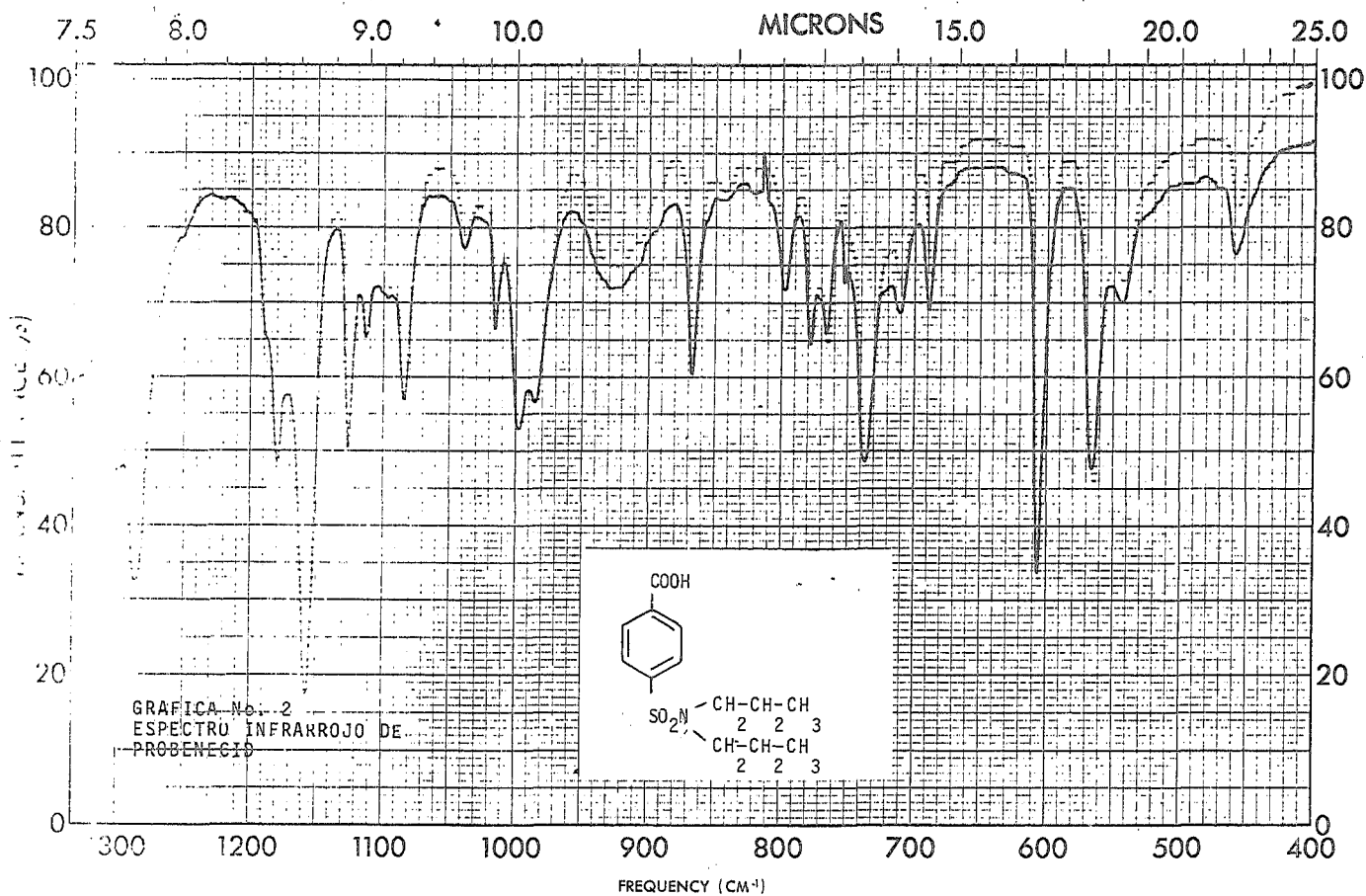
Las 4 muestras presentan un máximo a 248 nm, se observa otro máximo a 225 nm pero no está bien definido, por lo que, para determinaciones cuantitativas por este procedimiento, se usa solamente el máximo de absorción a 248 nm (gráfica 1).

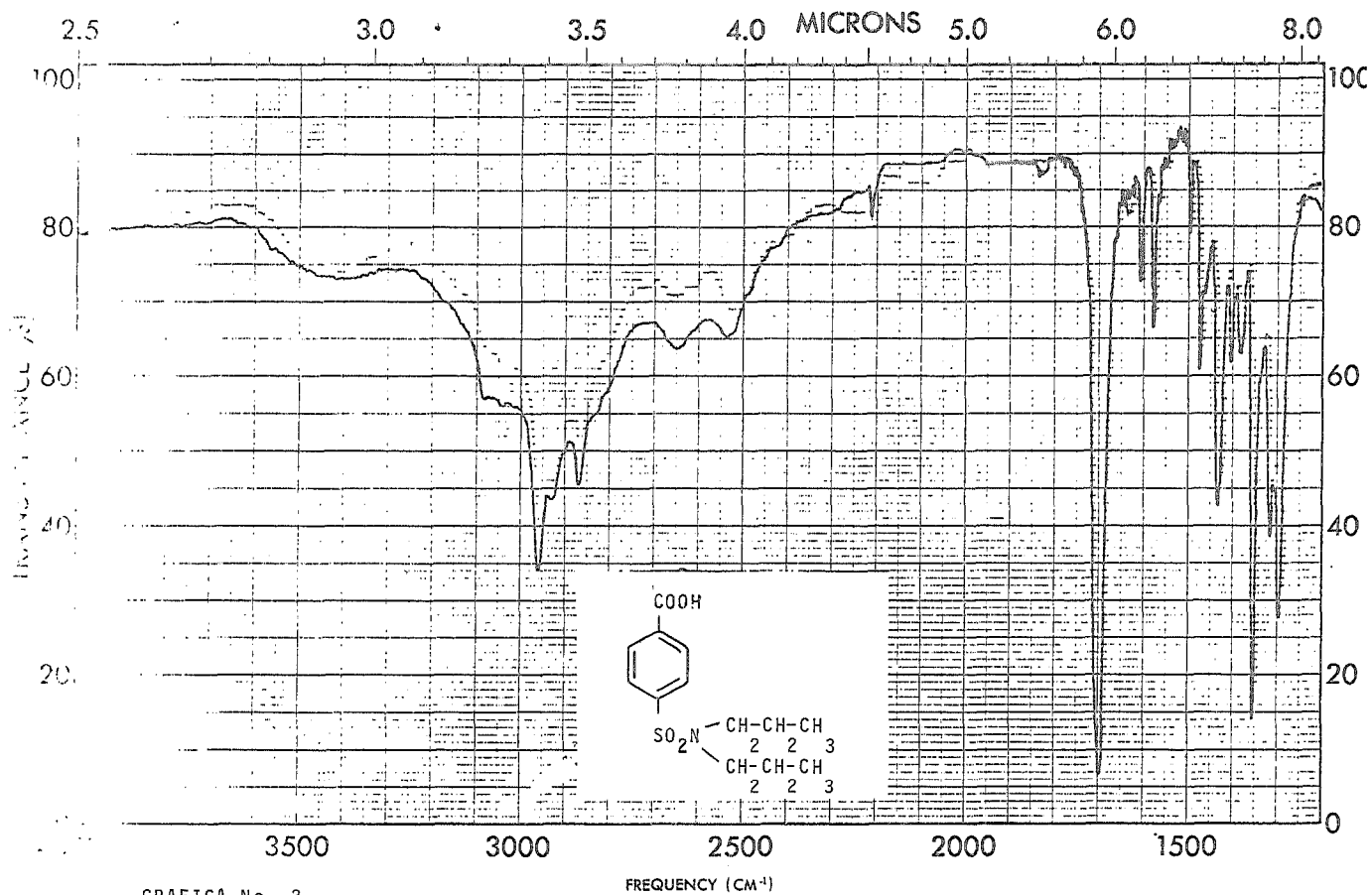
## 5.8 ESPECTROMETRIA AL INFRARROJO

En la bibliografía consultada no se encontraron gráficas para el Probenecid en la región de Infrarrojo, que sirvieran como referencia para la muestra analizada.

Al correr el infrarrojo de los cuatro lotes, se observó que todos presentan las mismas bandas (gráfica 2), las condiciones en que se corrió dicha gráfica fueron:

Solvente	KBr
Concentración	1.5 mg/250 mg KBr
Referencia	Aire
Scan time	8 min
Slit	2





GRAFICA No. 2

ESPECTRO INFRARROJO  
DE PROBENECID

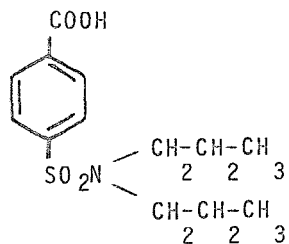
MONOGRAFIA QUE SE PROPONE A LA F.N.E.U.M.

## PROBENECID

### 6.1 NOMBRES QUIMICOS Y SINONIMOS

Acido 4-(dipropilamino) sulfonil benzoico; ácido p-(dipropilsulfamoil) benzoico; Benemid; Refluit.

### 6.2 FORMULA DESARROLLADA



### 6.3 FORMULA CONDENSADA

C H N O S  
13 19 4

#### 6.4 PESO MOLECULAR

285.36

#### 6.5 DESCRIPCION

Polvo cristalino fino, de color blanco o casi blanco.  
Es practicamente inodoro.

#### 6.6 SOLUBILIDAD

Es practicamente insoluble en agua, en ácidos dilui -  
dos; soluble en álcali diluido, cloroformo, alcol -  
hol y acetona.

#### 6.7 ENSAYOS DE IDENTIDAD

##### 6.7.1

Pesar cerca de 150 miligramos de muestra; agregar -  
600 mg de carbonato de calcio y 9.0 ml de agua. Ca-  
lentar a ebullición hasta que no haya desprendimien-  
to de gases. Filtrar y adicionar al filtrado 15 go-  
tas de cloruro férrico al 9%. Se produce un precipii-  
tado color salmón.

##### 6.7.2

Transferir a un tubo de ensayo cerca de 20 mg de -



muestra; agregar una cantidad de sodio metálico del tamaño de una lenteja, calentar por un minuto. Poner el tubo cuidadosamente dentro de otro tubo de ensayo que contiene 20 ml de agua. Deberá estallar el tubo que contiene la muestra para ponerse en contacto con el agua y reaccione. Filtrar la mezcla y añadir al filtrado 5 gotas de solución de nitroprusiato de sodio al 1%: aparece un color violeta.

#### 6.8 TEMPERATURA DE FUSION

198°- 200°C

#### 6.9 ESPECTROMETRIA EN EL U.V.

El espectro de luz ultravioleta de una solución 1 -- en 50,000 en alcohol calculado en base seca, exhibe un máximo de absorción a 248 nm y no difiere en más de 3%.

La máxima y mínima absorbancias, son las mismas que una solución similar de Probenecid estándar de referencia U.S.P.

#### 6.10 ENSAYOS DE PUREZA

##### 6.10.1. Contenido

El Probenecid contiene no menos del 98.0% y no más -

de 100.5% de C H N O S. Calculado sobre la base -  
 13 19 4  
 seca.

#### 6.10.2 Pérdida al secado

Secar la sustancia a 15 mm de mercurio, 105°C, por-  
 cuatro horas.

No pierde más de 0.5% de su peso.

#### 6.10.3 Residuo a la ignición

No más de 0.1%

#### 6.10.4 Metales pesados

El límite es de 0.002%

### 6.11 ENSAYO

#### 6.11.1

Transferir cerca de un gramo de sustancia exactamen-  
 te pesada, en un matraz erlenmeyer de 250 ml, añadir  
 50 ml de alcohol neutralizado, agitar magnéticamente  
 hasta que la muestra se haya disuelto, añadir 2 go-  
 tas de fenolftaleína S.I. y titular con hidróxido de  
 sodio 0.1 N. Cada ml de hidróxido de sodio 0.1 N es  
 equivalente a 28.54 mg de C H NO S  
 13 19 4

#### 6.11.2

Transferir a un matraz aforado de 100 ml 50 mg de la

substancia exactamente pesada, disolver y aforar con alcohol. Transferir 4 ml de la solución anterior a un matraz aforado de 100 ml y diluir con alcohol hasta el aforo, para obtener una concentración final de 0.02 mg/ml.

Preparar una solución de Probenecid estándar de referencia de la misma forma que la solución problema. - Tomar las lecturas en absorbancias de ambas soluciones a 248 nm. La substancia debe de contener no menos de 98.0% y no más de 100.5 de Probenecid, calculado sobre base seca.

#### 6.12 CONSERVACION

Consérvese en contenedores perfectamente cerrados.

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

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

1. AMA DRUGS EVALUATION  
2a. Edición  
Publishing Sciences Group, Inc.  
Acton Massachusetts  
1973
2. BRITISH PHARMACOPOEIA  
London her Majesty's Stationery Office  
England  
December 1973
3. Dayton P.G.; Yu T'sai-Fan; Chen, W.; Berger, L.;  
West, L.A.; and Gutman, A.B.  
The physiological disposition of Probenecid, in-  
cluding renal clearance in man, studied by an --  
improved method for its estimation in biological  
material  
JOURNAL PHARMACOLOGY EXPERIMENTAL  
1963, 140, 278-286.
4. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS-PLM.  
25a. Edición  
Ediciones PLM, S.A.  
México, D. F.

5. EL MERCADO FARMACEUTICO - MEXICO  
Publicado por IMS, A.G.  
Zug, Suiza  
1976, 1977, 1978, 1979
6. FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
4a. Edición  
Edición al cuidado de la oficina de coordinación de  
la Sría. de Salubridad y Asistencia  
México (1974).
7. Goodman Louis S. and Gilman Alfred  
THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS  
5a. Edición  
Mac Millan Publishing Co., Inc.  
New York (1975).
8. INTERNATIONAL PHARMACOPEIA  
Specifications for the Quality Control of Pharmaceu-  
tical Preparations  
2a. Edición  
Genova (1967)
9. Israeli et al  
Metabolites of Probenecid. Chemical, Physical, Phar-  
macological Studies  
Journal of Medical Chemistry  
1972, 15, 709-713.
10. Litter Manuel  
FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL y CLINICA  
5a. Edición  
Librería El Ateneo  
México (1975)
11. MEDICAMENTA  
Guía teórico práctica para farmacéuticos y médicos  
7a. Edición  
Barcelona (1969)
12. PHARMACOPEA HELVETICA  
6a. Edition  
Edition Francaise  
Office Central Federal des Imprimeres  
Et du Materiel  
Berne (1971)

13. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES  
15a. Edición  
Mac Publishing Company  
Easton, Pennsylvania (1975)
  
14. Sirota J.H.; Yu, T'sai - Fan; and Gudman, A.B.  
Effect of BENEMID on urate clearance and discrete  
renal functions in gouty subjects,  
Journal Clinical Investigations  
1952, 31, 692-701.
  
15. THE MERCK INDEX  
9a. Edición  
Publicado por Merck and Co., Inc.  
Rahway N.J., U.S.A.  
1976
  
16. THE UNITED STATES DISPENSATORY  
27a. Edición  
Arthur - Osol - Robertson Pratt  
J.B. Lippincott Company  
Philadelphia. Toronto.  
1973
  
17. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA  
19a. Revisión  
United States Pharmacopeial Convention, Inc.  
U.S.A.  
Julio 1975.