

201 50



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

## TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

### "ESTUDIO MONOGRAFICO DE ANTAZOLINA"

Que para obtener el Título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO



México, D. F.

1987



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 está 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.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
CAPITULO I - INTRODUCCION .....	1
CAPITULO II - HISTORIA .....	4
2.1 Primeros estudios de sustancias antihistamínicas .....	5
2.2 Desarrollo farmacológico .....	12
2.3 Desarrollo clínico .....	15
CAPITULO III - GENERALIDADES .....	20
3.1 Nombres químicos .....	21
3.2 Sinónimos .....	21
3.3 Antazolína (base libre) .....	22
3.4 Clorhidrato de Antazolína .....	22
3.5 Fosfato de Antazolína .....	23
3.6 Mesilato de Antazolína .....	25
CAPITULO IV - SINTESIS .....	28
4.1 Obtención de Antazolína por combinación de N-bencilanilina y 2-cloroimidazolína .....	29
4.2 Obtención de Antazolína por combinación de etilendiamina y paraformaldehído .....	33
CAPITULO V - FARMACOLOGIA .....	35
5.1 Antagonismo de la histamina .....	36
5.2 Clasificación de la Antazolína .....	39
5.3 Mecanismo de acción .....	41

	<u>Página</u>
5.4 Relación estructura actividad .....	44
5.5 Efectos farmacológicos .....	46
5.6 Absorción, destino y excreción .....	52
5.7 Efectos secundarios .....	53
5.8 Toxicidad .....	54
5.9 Principales usos terapéuticos y dosis .....	55
<b>CAPITULO VI - FORMAS FARMACEUTICAS .....</b>	<b>57</b>
6.1 Fórmulas comerciales existentes en México ....	59
6.2 Fórmulas comerciales no existentes en México .	60
6.3 Fórmulas de preparados comerciales .....	62
<b>CAPITULO VII - METODOS DE ANALISIS .....</b>	<b>64</b>
7.1 Métodos de análisis de Antazolina como materia prima .....	65
7.1.1 Titulaciones no acuosas .....	65
7.1.2 Titulaciones acuosas .....	65
7.1.3 Análisis cromatográfico .....	66
A) Cromatografía en papel .....	66
B) Cromatografía de gases .....	68
7.1.4 Análisis cristalográfico .....	70
7.2 Métodos de análisis en preparados comerciales de Antazolina .....	71
7.2.1 Titulaciones no acuosas .....	71
7.2.2 Absorción ultravioleta .....	71
7.2.3 Análisis colorimétrico .....	73

	<u>Página</u>
7.2.4 Análisis espectrofluorimétrico .....	76
7.2.5 Cromatografía de líquidos .....	77
CAPITULO VIII - RESUMEN .....	79
CAPITULO IX - CONCLUSIONES .....	82
CAPITULO X - BIBLIOGRAFIA .....	84

CAPITULO I

INTRODUCCION

El estudio profundizado de cualquier sustancia siempre resulta de gran interés, ya que el conocimiento de sus propiedades físicas, químicas, farmacológicas, etc., nos permite entender mejor su uso y sus características.

La antazolina, tema de este estudio, es una sustancia que por sus características se ha clasificado como una sustancia antihistamínica, y a los antihistamínicos siempre se les ha relacionado como sustancias eficaces contra los síntomas en el resfriado común.

Aunque nunca se ha demostrado la eficacia de los antihistamínicos en el resfriado común, es obvio por las cifras de ventas, tanto de las preparaciones por prescripción, como de las que no la necesitan, que son las agencias publicitarias y no el farmacólogo clínico, las que recomiendan el uso de estas preparaciones.

Comenzando en 1947, apareció una serie de estudios mal controlados que indicaban que los antihistamínicos curaban al 85-100% de los enfermos de resfriado común. Estos ensayos no eran doblemente a ciegas; las asignaciones de los grupos testigos o tratados no eran aleatorias y el diagnóstico se hacía sobre la base de lo que decía el paciente. Estudios subsiguientes que utilizaron los controles más elementales fueron incapaces de verificar cualquier acción de los antihistamínicos sobre la duración, gravedad o frecuencia de los resfriados.

Las preparaciones comunes son mezclas que contienen no solo el antihistamínico, sino también un simpaticomimético - que, dependiendo de la amina elegida y la dosis, puede o no ser efectivo como descongestionante nasal. La aspirina o la aspirina compuesta y los antitusivos, también pueden estar - incluidos en la mezcla.

Este estudio monográfico tiene como objetivo dar a conocer las propiedades y características de la antazolina.

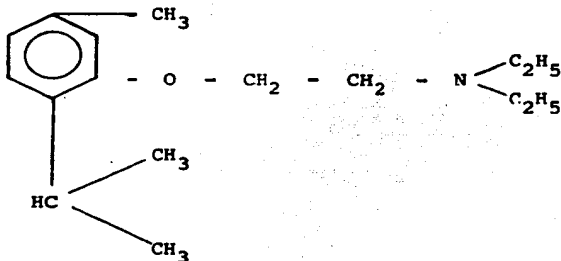


CAPITULO II

HISTORIA

## 2.1 PRIMEROS ESTUDIOS DE SUSTANCIAS ANTIHISTAMINICAS

Los primeros trabajos que se llevaron a cabo en la búsqueda y estudio de sustancias antagonistas de la histamina fueron realizados en el año de 1933 por Forneau y Bovet, -- quienes demostraron que ciertos éteres fenólicos poseían propiedades antihistamínicas. El antagonismo hacia la histamina fue manifestado "in vitro" e "in vivo". Uno de los más prometedores compuestos pareció ser una sustancia denominada 929F la cual llegaba a proteger a los cobayos contra dos dosis letales de histamina.



2-isopropil-5-metilfenoxietildietilamina

(929F)

Este compuesto poseía propiedades antihistamínicas mayores que cualquier sustancia conocida hasta la fecha, pero to davía su toxicidad era muy elevada.

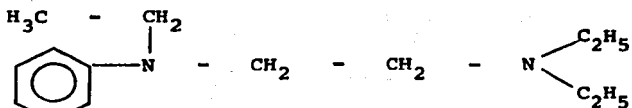
Hacia el año de 1937 Edlbacher y asociados demostraron que los aminoácidos histidina, cisteína y arginina exhibían propiedades antagonistas hacia la histamina. Estas sustan---

cias llegaban a bloquear las contracciones producidas por la administración de histamina en el intestino del cobayo.

Las manifestaciones tóxicas de ciertas sustancias condujeron a los investigadores franceses a ensayar nuevas modificaciones en la estructura molecular y de esta forma lograr disminuir la toxicidad de los compuestos.

Staub en el año de 1939 abandonó la estructura tradicional de los éteres fenólicos y profundizó en el estudio de -- otros compuestos de las series de Forneau, en los cuales, -- una cadena lateral de etilamina era unida al anillo de benceno a través del átomo de nitrógeno.

A esta nueva estructura molecular se le denominó 1571F.



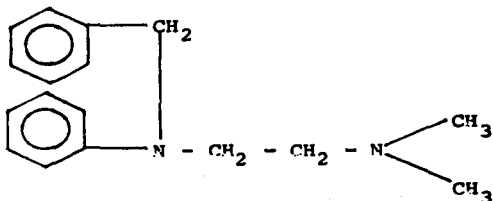
N'-fenil-N'-etil-N-dietilenodiamina

(1571F)

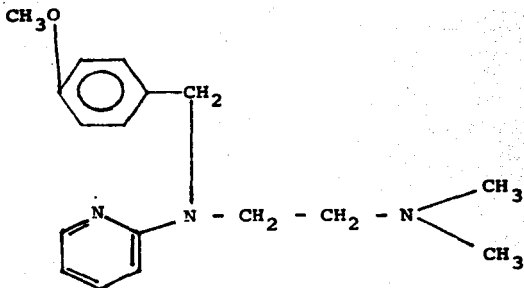
La ventaja de esta nueva cadena estructural fue demostrada por el hecho de que lograba proteger a los cobayos contra dos a seis dosis letales de histamina. Por otra parte, la toxicidad era excesiva para uso general, por lo que fue necesario buscar otros compuestos menos tóxicos.

La búsqueda por parte de los investigadores franceses dentro de este prometedor campo, tuvo resultados satisfactorios y en el año de 1942 Halpern logró sintetizar la N-fenil-

N-bencil-N'-dimetiletilendiamina o Antergan, posteriormente el Neoantergan o pirilamina fue desarrollado.



Antergan (RP2339)



Neoantergan (2786RP)

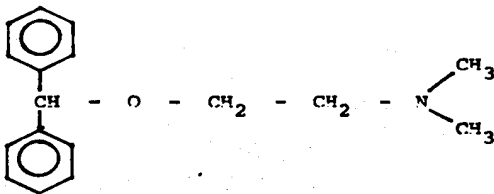
Los compuestos antergan y neoantergan eran antihistámicos potentes y poco tóxicos, bastante tolerables en dosis clínicas efectivas.

Para ilustrar la potencia de estos agentes en la protección contra la histamina en los cobayos, el antergan llegaba a proteger contra 75 dosis letales de histamina. Además, las contracciones producidas por la histamina en el útero eran -

anuladas por diluciones de neoantergan de 1 en  $10^8$ .

Los investigadores Landau y Gay en el año de 1944 cont  
nuando con los estudios realizados por Edbalcher, lograron -  
encontrar que el efecto de los aminoácidos era demasiado le-  
ve como antihistamínico como para ser usados como agentes te  
rapéuticos en el tratamiento de la alergia humana.

Todos estos descubrimientos abrieron el camino para la  
síntesis de numerosos compuestos con propiedades antihistamí-  
nicas. En el año de 1945, Loew, Kaiser y Moore al estudiar -  
un numeroso grupo de compuestos que exhibían actividades an-  
tihistamínicas encontraron que el benadryl era el más sobre-  
saliente.



Benadryl (difenhidramina)

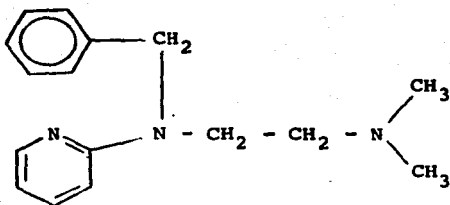
Uno de los criterios que se siguieron para medir su --  
efectividad fue la capacidad para proteger al cobayo contra  
la exposición previa de histamina en aerosol. El grupo de an  
tihistamínicos fueron administrados parenteralmente o por -  
vía oral, sin la administración previa de una sustancia anti

histamínica, los cobayos expuestos a la histamina en aerosol morían de broncoconstricción aguda y la asfixia resultante. El Benadryl se encontró ser de 2 a 4 veces más activo que muchos de los compuestos de estructura similar antes probados.

Wells y colaboradores en el mismo año demostraron que el Benadryl era capaz de prevenir la mayoría de las respuestas depresivas de la histamina en el perro anestesiado.

Loew y colaboradores en el año de 1946 midieron la actividad espasmolítica del Benadryl al antagonizar el espasmo en el músculo "ileal" del cobayo inducido por histamina, cloruro de bario, o bromuro de acetilcolina. El Benadryl es espasmolítico cuando el espasmo es producido por agentes diferentes a la histamina, por lo tanto, la sustancia no era enteramente específica, sin embargo, la especificidad del Benadryl por la histamina en el ileon del cobayo se acercaba a la selectividad que exhibe la atropina por la acetilcolina.

A finales de 1946, Mayer y colaboradores lograron sintetizar un nuevo compuesto relacionado químicamente con el Benadryl, pero como el compuesto francés neoantergan contenía un núcleo piridino, a este nuevo compuesto se le denominó piribenzamina.



Piribenzamina (Tripelenamina)

La piribenzamina era un potente antihistamínico, el cual era capaz de proteger a los cobayos contra 100 dosis letales de histamina. Mayer encontró que la piribenzamina era capaz de antagonizar los efectos de la histamina en estructuras tales como el intestino, el útero y pulmones aislados del cobayo.

Se encontró que una mol de piribenzamina antagonizaba -- más de 100 moles de histamina.

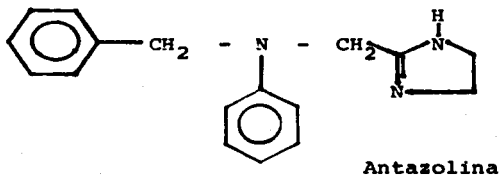
Las respuestas farmacológicas y la toxicidad aguda y crónica de la piribenzamina fueron extensivamente estudiadas por Yonkman y colaboradores. Basados en los resultados, los cuales fueron favorables, la piribenzamina fue introducida clínicamente y el uso extensivo de esta sustancia ha ratificado -- los estudios farmacológicos.

La acogida por parte de los clínicos hacia los antihistamínicos fue tan grande, que se iniciaron numerosos estudios -

para descubrir nuevos antagonistas de la histamina.

Los primeros estudios que se realizaron sobre la antazolina fueron hechos por H. Staub en el año de 1946 en la Universidad de Basel, Suiza. Estas investigaciones demostraban que la administración de 0.2 mg de adrenalina causaba un notable incremento de histamina en los niveles sanguíneos. La administración por vía intravenosa de 0.2 g de antazolina -- (3 á 9 minutos antes) disminuía o evitaba en gran medida la elevación o alteración de histamina en la sangre.

En ese mismo año un notable científico italiano, Ottavio Volterrani de la Universidad de Turin, Italia realizaba estudios con un gran número de antihistamínicos dando un mayor énfasis al desarrollo de la antazolina.





## 2.2 DESARROLLO FARMACOLOGICO

### Efecto sobre el sistema intestinal y genitourinario.-

En el año de 1946 Reuse J.J. demostró que el neoantergan y la antazolina eran aproximadamente iguales en su efectividad para neutralizar o impedir el espasmo acetilcolínico del ileon del cobayo. En consecuencia, ambas sustancias fueron más potentes que el compuesto 3277RP. Neoantergan y 3277RP no tuvieron efecto sobre el útero aislado del gato, y ambas sustancias neutralizaron los efectos de la acetilcolina, pero una dosis mayor fue requerida para neutralizar la histamina. Resultados similares fueron obtenidos en el útero virgen del cobayo con neoantergan, 3277RP, benadryl y antazolina.

Efectos anestésicos y analgésicos.- El mismo Reuse más tarde, logró demostrar que el 3277RP, Benadryl, Neoantergan y la Antazolina llegaban a producir anestesia local en el plexo lumbar de la rana y que los dos últimos compuestos eran los más potentes.

Para el año de 1947, Graham, J.D.P., demostró en la prueba de la roncha (escoriación) en el cobayo, que la antazolina era 1.5 veces más potente que la procaina.

Toxicidad aguda.- El mismo Graham observó que la antazolina causaba ligera incoordinación motora, debilidad y marcada depresión, lo cual generalmente terminaba con convulsiones de asfixia, debida a la depresión de centros vitales y -

parálisis respiratoria.

Toxicidad crónica.- En el año de 1946, Graham siguiendo con sus investigaciones, encontró que la administración subcutánea diaria de 20 mg/kg de antazolina no tenía ningún efecto sobre el peso ganado en ratones recién destetados.

Acción bloqueadora sobre la histamina.-

Efecto sobre la presión sanguínea.- En el año de 1946, Bouquet A. observó el efecto sobre la presión sanguínea de la antazolina; el efecto depresor de 2.5 mg/kg de histamina fue reducido al 50% al ser administrada antazolina en una dosis de 1.3 mg/kg.

Para el año de 1947, Graham, J.D.P., reportó que la antazolina en dosis de 4 mg/kg por vía subcutánea administrada a cobayos, no reducía el ácido combinado ni liberaba el contenido de ácidos grasos del estómago inducido por la administración previa de histamina; es decir, no tenía efecto alguno sobre la secreción gástrica producida por la histamina.

Ese mismo año, Graham comparó la potencia de la antazolina contra varias sustancias sobre el efecto del asma producida por la administración de histamina en cobayos, siendo el neoantergan 4 veces más potente que la antazolina, y el Benadryl 2 veces más potente que la antazolina.

Todas las sustancias antihistamínicas fueron probadas - bajo las mismas condiciones.

Efecto sobre el intestino delgado.- Graham encontró - que el neoantergan, benadryl y antazolina se clasificaban en ese orden cuando se probaron contra el espasmo del ileon aislado del cobayo. Reuse, J.J., demostró que el neoantergan y el compuesto 3277RP eran mucho más potentes que la misma antazolina en la prevención del espasmo inducido por la administración de histamina en el ileon del cobayo "in vitro", - también se observó que la duración del efecto y la cantidad de inhibición observada fue proporcional a la dosis del fármaco.

Efecto sobre el útero.- Reuse, J.J., demostró que ninguna diferencia se observaba en la respuesta del útero del conejo preñado o sin preñar hacia la antazolina después de la administración de histamina.

### 2.3 DESARROLLO CLINICO

Farmacología humana.- En el año de 1946, Staub, H., de mostró que 200 mg de antazolina previa a la administración de epinefrina, prevenía o disminuía la elevación de histamina en la sangre.

Urticaria aguda.- A mediados del año de 1947, Friedlaender, A.S., observó que la antazolina producía ayuda sintomática por periodos de 2 á 12 horas sobre la urticaria aguda, su comparación contra benedryl y piribenzamina demostró que la antazolina era igualmente efectiva en el tratamiento de este molesto padecimiento, siendo por lo tanto, de gran ayuda clínica. A continuación se muestra en la tabla número I, el efecto de algunos antihistamínicos sobre la urticaria aguda.

TABLA I.- EFECTIVIDAD DE ANTIHISTAMINICOS SOBRE LA URTICARIA AGUDA.

<u>FARMACO</u>	<u>DOSIS DIARIA</u> mg	<u>No. TOTAL DE</u> <u>CASOS TRATA</u> <u>DOS</u>	<u>No. TOTAL DE</u> <u>CASOS ALI--</u> <u>VIADOS</u>
antazolina	50 - 400	10	7
benadryl	50 - 350	71	61
piribenzamina	50 - 400	193	157
tenilen	50 - 300	12	7
neoantergan	50 - 400	13	11
teforin	50 - 350	11	7

Rinitis vasomotora o Fiebre del heno.- En el mismo año de 1947, Friedlaender demostró también que la antazolina produce ayuda sintomática en pacientes que sufrían de rinitis alérgica, además esta sustancia se comparaba favorablemente con la piribenzamina en el tratamiento de esta enfermedad. A continuación se dan en la Tabla II los datos obtenidos por Friedlaender en sus investigaciones.

TABLA II.- EFECTIVIDAD DE ANTIHISTAMINICOS SOBRE LA RINITIS VASOMOTORA.

FARMACO	DOSIS DIARIA mg	No. TOTAL DE CASOS TRATA DOS	No. TOTAL DE CASOS ALI-- VIADOS
antazolina	50 - 400	59	35
benadryl	50 - 300	502	420
piribenzamina	50 - 300	1136	831
tenilen	100 - 400	229	141
neoantergan	50 - 1500	121	78
antalan	85 - 340	42	42

Urticaria crónica.- En el año 1946 Friedlaender demostró que la antazolina era solamente un 10% efectiva en comparación con la piribenzamina en el tratamiento de la urticaria aguda en el cobayo, pero también observó que la dosis efectiva de la última, era dos veces mayor que la primera. En la Tabla No. III se muestran los resultados en comparación con otros antihistamínicos.

**TABLA III.- EFECTIVIDAD DE ANTIHISTAMINICOS SOBRE LA URTICARIA CRONICA**

<u>FARMACO</u>	<u>DOSIS DIARIA</u> mg	<u>No.TOTAL DE</u> <u>CASOS TRATA</u> <u>DOS</u>	<u>No.TOTAL DE</u> <u>CASOS ALI--</u> <u>VIADOS</u>
antazolina	200 - 400	9	3
benadryl	50 - 500	221	181
piribenzamina	50 - 400	241	138
tenilen	50 - 400	18	15
neoantergan	300 - 800	8	8
antalán	85 - 340	49	45
teforin	100 - 300	15	15

Asma.- En investigaciones posteriores se encontró que la antazolina beneficia la tos a un grado mayor que la disnea en asmáticos, cuando el asma está asociada con la rinitis; esta última es beneficiada aún cuando la condición asmática no lo sea, la antazolina resultó ser tan efectiva como la piribenzamina en el tratamiento del asma, pero también se observó que la mezcla de ambas en el tratamiento del asma -- era muy desalentador.

**TABLA IV.- EFECTIVIDAD DE ANTIHISTAMINICOS EN EL ASMA BRONQUIAL**

<u>FARMACO</u>	<u>DOSIS DIARIA</u> mg	<u>No.TOTAL DE</u> <u>CASOS TRATA</u> <u>DOS</u>	<u>No.TOTAL DE</u> <u>CASOS ALI--</u> <u>VIADOS</u>
antazolina	200 - 400	24	9
benadryl	50 - 400	213	101

TABLA IV.- (continuación)

FARMACO	DOSIS DIARIA mg	No.TOTAL DE CASOS TRATA DOS	No.TOTAL DE CASOS ALI-- VIADOS
piribenzamina	100 - 400	327	109
tenilen	100 - 400	30	0
neoantergan	100 - 400	18	7

Dermatitis atópica.- Para el año de 1948, Boquet, A., observó que la antazolina era muy efectiva en el tratamiento de la dermatitis atópica y a su vez era tan efectiva como la piribenzamina cuando se probaba en el mismo paciente. En algunos casos una sustancia era efectiva después de que la otra había fallado.

TABLA V.- EFECTIVIDAD DE ANTIHISTAMINICOS EN LA DERMATITIS  
ATOPICA

FARMACO	DOSIS DIARIA mg	No.TOTAL DE CASOS TRATA DOS	No.TOTAL DE CASOS ALI-- VIADOS
antazolina	50 - 400	5	3
benadryl	50 - 150	45	23
piribenzamina	50 - 150	44	30
tenilen	50 - 200	19	11
neoantergan	50 - 400	4	3
antalan	85 - 340	59	51
teforin	150 - 300	15	7

Otros efectos.- Friedlaender, A.S., observó que una dosis de 200-400 mg diarios no fueron benéficos en el tratamiento de la pruritis del ani (ave trepadora) o dermatitis de origen desconocido, aunque muchos casos debieron ser investigados antes de que cualquier conclusión fuera dada.

Reacciones producidas por la histamina.-

Algunas de las últimas investigaciones que se realizaron sobre la antazolina fueron sobre los efectos que tiene sobre la enfermedad del suero y la conjuntivitis alérgica.

Enfermedad del suero.- La antazolina fue probada sin éxito en el tratamiento de un caso de la "enfermedad del suero", reacción tipo debido a la penicilina.

Conjuntivitis alérgica.- Reuse, J.J., demostró que la aplicación local de solución de antazolina de 0.2-0.5% daba un alivio sintomático a la conjuntivitis alérgica. Esta investigación confirmó los trabajos realizados con anterioridad por Bourquin, J.B.

Finalmente, el 14 de septiembre de 1948, Karl Miescher y Willi Klarer lograron la patente para CIBA Farmacéutica, U.S. 2,449,241.



CAPITULO III

GENERALIDADES

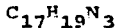
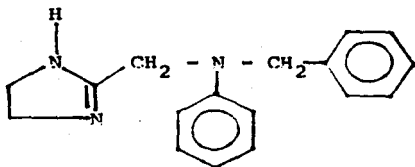
### 3.1 NOMBRES QUIMICOS

- a) 2-(N-bencilanilinometil)-2-imidazolina (nombre ofic. IUPAC)
- b) 2-(N-fenil-bencilaminometil)imidazolina
- c) N-bencil-N-(2-imidazolin-2-metil)anilina
- d) 1H-imidazol-2-metanamina, 4,5,-dihidro-N-fenil-N-(fenil-metil)
- e) 4,5-dihidro-N-fenil-N-(fenilmetil)-1H-imidazol-2-metanamina
- f) N'-fenil-N'-bencilaminometil-imidazolina
- g) 2-imidazolina-2-(N-bencilanilinometil)
- h) 2-(N-bencilanilinometil)imidazolina
- i) 2-N-fenilbencilaminometil-2-imidazolina
- j) 2- (N-bencilanilino)metil -2-imidazolina

### 3.2 SINONIMOS

- a) Fenazolina
- b) 5512 M
- c) Antistina
- d) Antistin
- e) Histostab
- f) Antastan
- g) Antasten
- h) Antihistal
- i) Imidamina
- j) Azalone
- k) Ben-a-hist
- l) Histazina

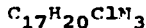
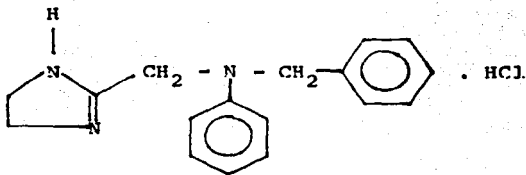
### 3.3 ANTAZOLINA (BASE LIBRE)



Peso molecular: 265.35

Rango de fusión: aproximadamente funde entre 120-122°

### 3.4 CLORHIDRATO DE ANTAZOLINA



Peso molecular: 301.8

Descripción: Polvo cristalino de color blanco o casi blanco, inoloro con un ligero sabor amargo, produce un adormecimiento temporal de la lengua.

Solubilidad: Un gramo de clorhidrato de antazolina se disuelve en 40 ml de agua; en 25 ml de alcohol; es --practicamente insoluble en éter, benceno, cloroformo.

**Identificación:** A 5 ml de una solución al 1% peso/volumen de clorhidrato de antazolina, agregar 0.5 ml de ácido nítrico; una coloración roja se produce, la cual cambia rápidamente a un color -- verde obscuro.

**Rango de fusión:** Aproximadamente funde entre 237-241°C

**pH:** Una solución de clorhidrato de antazolina al 1% peso/volumen, tiene un pH de 5 a 6.5.

**Absorción ultravioleta:** En ácido clorhídrico 0.1N a 241 nm (E1%, 1 cm570) y 291 nm (E1%, 1 cm76)

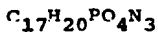
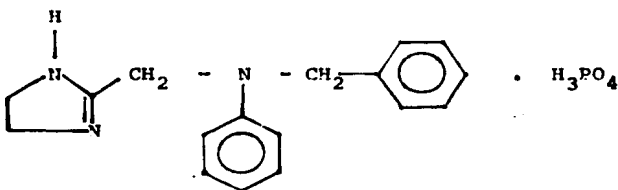
**Pérdida al secado:** Cuando se seca a peso constante a una temperatura de 105°C, no llega a perder más de 0.5% de su peso original.

**Cenizas sulfatadas:** no más de 0.1%

**Constante de disociación:** pKa 10.0 (25°C)

**Esterilización:** En solución, es esterilizada por calentamiento en autoclave o por filtración a través de membranas de acetato de celulosa de 0.22  $\mu$  - de porosidad.

### 3.5 POSFATO DE ANTAZOLINA



**Peso molecular:** 363.35

**Descripción:** El fosfato de antazolina se presenta como un polvo blanco cristalino con un ligero sabor amargo.

**Solubilidad:** El fosfato de antazolina es soluble en agua, es ligeramente soluble en metanol y es prácticamente insoluble en benceno y éter.

**Identificación:**

- a) A 2 ml de una solución de fosfato de antazolina (1 en 100) añadir 10 gotas de ácido nítrico; la solución toma una coloración roja e inmediatamente cambia a un color verde oscuro.
- b) A 5 ml de una solución de fosfato de antazolina (1 en 100) agregar suficiente hidróxido de sodio solución reactivo, hasta hacerla totalmente alcalina, colectar el precipitado en un filtro, lavar con agua destilada y se-

car; la base libre así obtenida funde entre 120-122°C

- c) Una solución de fosfato de antazolina (1 en 100) responde a la prueba de fosfatos (USP - XXI).

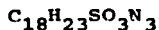
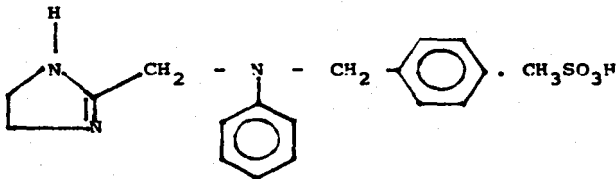
**Rango de fusión:** El fosfato de antazolina se funde con descomposición aproximadamente entre 194-198°C

**pH:** El pH de una solución (1 en 50) de fosfato de antazolina se encuentra entre 4.0 y 5.0

**Absorción ultravioleta:** En agua a aproximadamente 241 nm (E1%, 1cm aprox. 410) y a aproximadamente 292 nm (E1%, 1cm aprox. 50).

**Pérdida al secado:** Al ser secado el fosfato de antazolina a 105° durante cuatro horas, no llega a perder más del 0.5% de su peso original.

### 3.6 MESILATO DE ANTAZOLINA



**Peso molecular:** 361.5

**Descripción:** El mesilato de antazolina se presenta como un polvo blanco inoloro.

**Solubilidad:** Es soluble a 20°C en 6 partes de agua; en 7 partes de alcohol y en 12 partes de cloroformo; es prácticamente insoluble en éter.

**pH:** Una solución al 1% de mesilato de antazolina tiene un pH de 4.0 á 6.5

**Contenido de humedad:** No llega a tener más del 2.5%, determinado por el método de secado sobre pentóxido de fósforo al vacío.

**Higroscopicidad:** Es ligeramente higroscópica, significantes cantidades de humedad son absorbidas a 20°C, a humedades relativas superiores a 70%.

**Rango de fusión:** Funde aproximadamente entre 165-168°C

**Identificación:** a) Disolver aproximadamente 500 mg de mesilato de antazolina en 30 ml de agua, añadir 1 ml de solución de hidróxido de sodio solución reactivo, extraer con 20 ml de cloroformo, lavar el extracto con 5 ml de agua destilada, evaporar el cloroformo, el residuo después de ser secado sobre pentóxido de fósforo al vacío, funde aproximadamente a 121°C.

b) Disolver aproximadamente 500 mg de mesilato de antazolina en 5 ml de agua y añadir 0.5 ml de ácido nítrico, una coloración roja se produce, la cual cambia rápidamente a un color verde oscuro.

c) Mezclar 100 mg de mesilato de antazolina con 500 mg de carbonato de sodio anhidro, calentar, disolver el residuo en un exceso de ácido clorhídrico y diluir a 50 ml con agua; la solución responde a la prueba de sulfatos.

**Pérdida al secado:** No más de 2.5% determinado por secado a peso constante sobre pentóxido de fósforo al vacío.

**Cenizas sulfatadas:** No más de 0.1%

**Absorción ultravioleta:** En ácido clorhídrico 0.1N, máximo a 243 (E1%, 1 cm 398)

**Absorción al infrarojo:** Picos mayores a 700, 750, 1042, 1164 1508 y 1599  $\text{cm}^{-1}$

**Esterilización:** Las soluciones de mesilato de antazolina son esterilizadas por calentamiento en autoclave en recipientes sellados, en los cuales el aire ha sido reemplazado por nitrógeno u otro gas adecuado, o por medio de filtración a través de membranas de acetato de celulosa de 0.22 micras de porosidad.

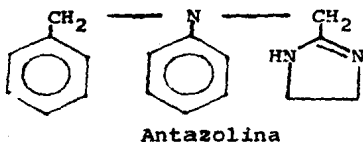
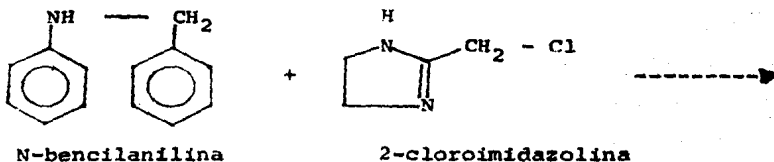


CAPITULO IV

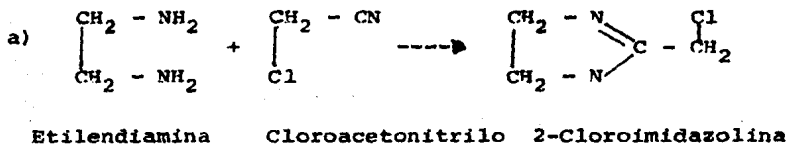
SINTESIS

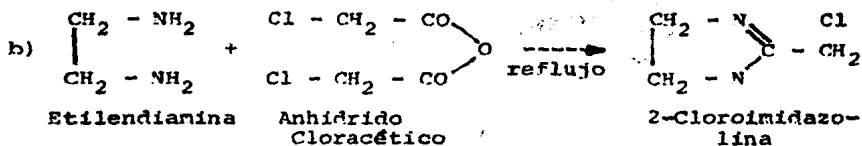
La síntesis de la antazolina puede ser realizada por varios métodos; a continuación se exponen los dos más importantes.

4.1 OBTENCIÓN DE ANTAZOLINA POR COMBINACIÓN DE N-BENCILANILINA Y 2-CLOROIMIDAZOLINA

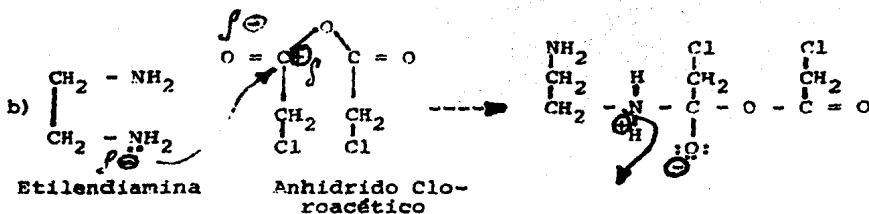
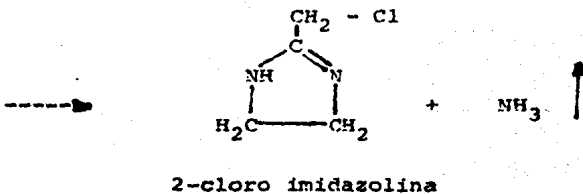
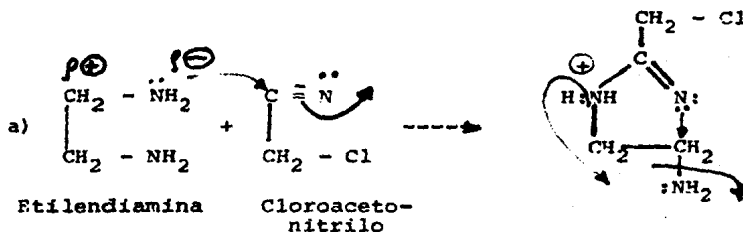


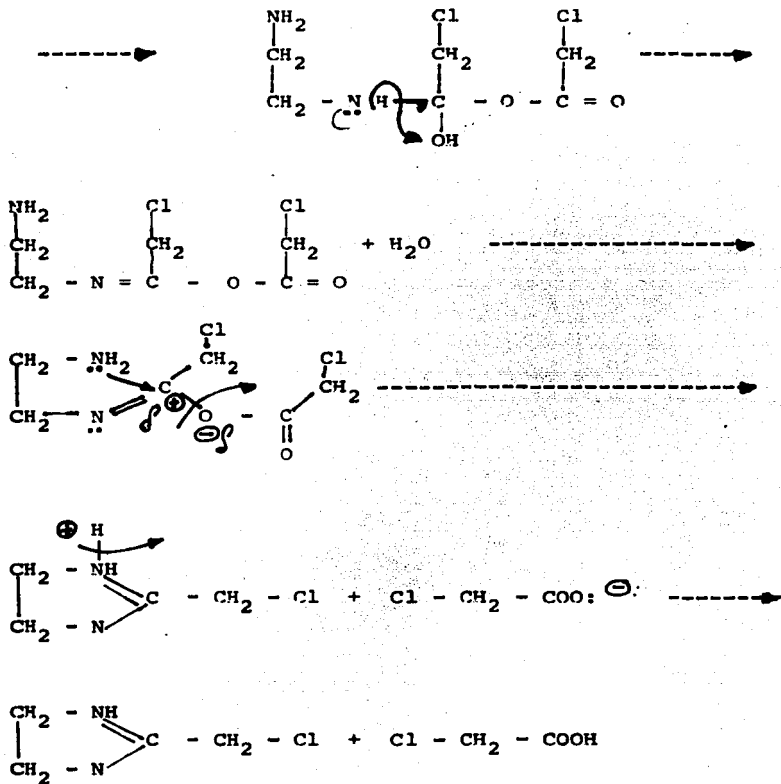
La obtención de la 2 cloroimidazolina se puede realizar de las dos siguientes formas:





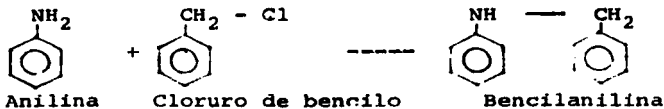
MECANISMO DE ACCION



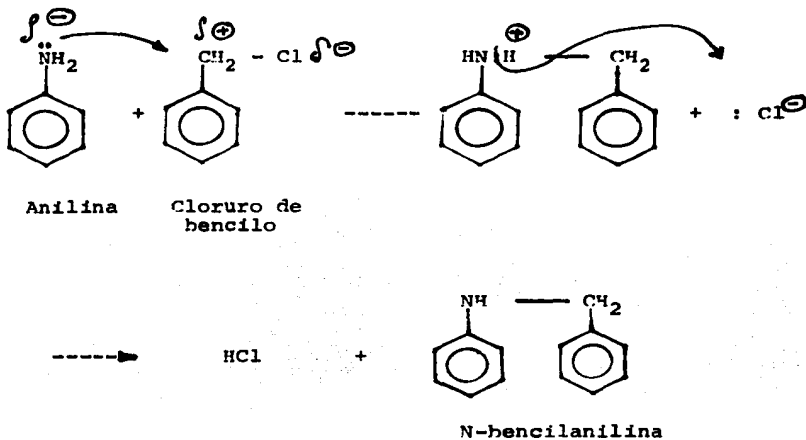


2-cloroimidazolina

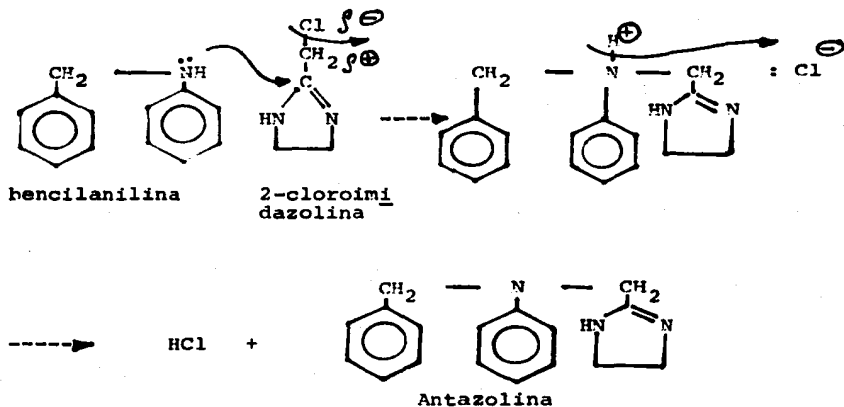
La obtención de la N-bencilanilina se realiza de la siguiente forma:



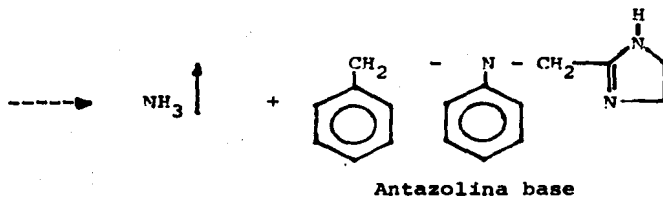
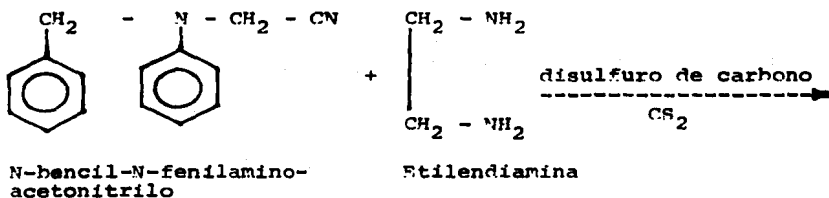
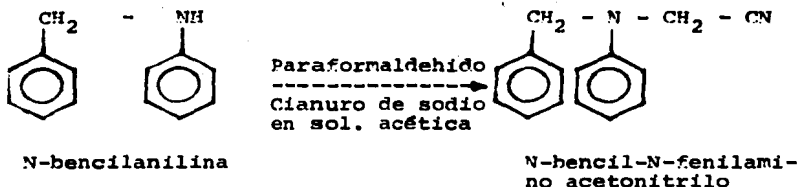
MECANISMO DE ACCION



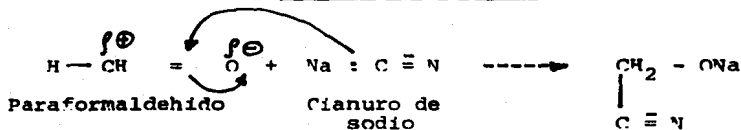
Mecanismo de acción de la reacción entre la N-bencilanilina y 2-cloroimidazolina

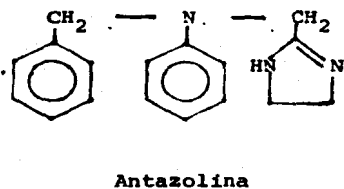
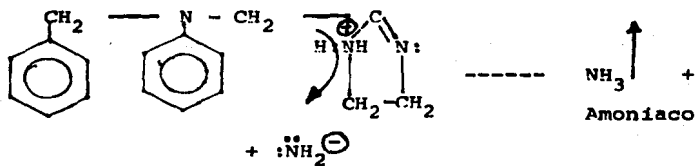
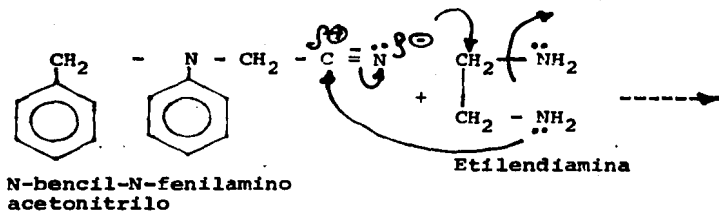
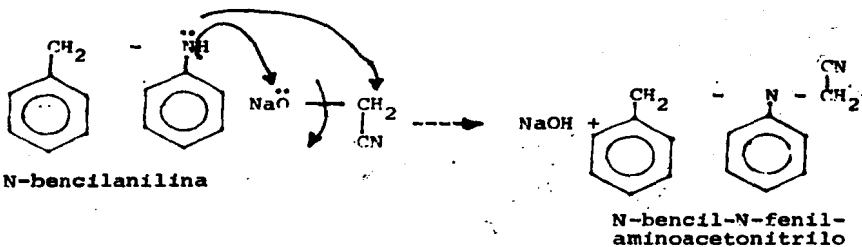


4.2 OBTENCIÓN DE ANTAZOLINA POR COMBINACIÓN DE ETILENDIAMINA Y PARA-FORMALDEHIDO



MECANISMO DE ACCION





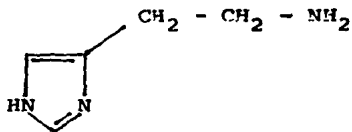
CAPITULO V

FARMACOLOGIA



### 5.1 ANTAGONISMO DE LA HISTAMINA

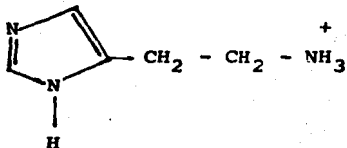
Debido a que la histamina es una sustancia que se forma y se almacena en el organismo y produce efectos en cuanto se libera de su sitio de almacenamiento, son posibles las acciones antagonistas que dificultan su formación o liberación. - Las sustancias que suelen clasificarse en antihistamínicas - tienen en común la propiedad de antagonizar acciones de la histamina que afectan los receptores H1 de manera que pudieran denominarse "Antagonistas de Receptor H1".



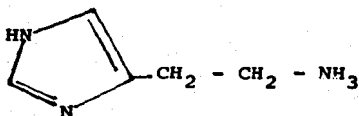
Histamina

La histamina es estructuralmente el 4-(2-aminoetil)-imidazol o la beta-(4-imidazolin)etilamina. Existe en dos formas tautómeras que no se han separado. A pH fisiológico, el átomo de nitrógeno amfínico está protonado. La histamina se presenta por consiguiente como un catión monovalente, predominantemente como tautómero  $N_3 - H$

Sin embargo, en la molécula neutra prevalece el tautómero  $N1 - H$

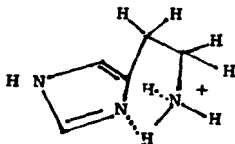


Tautómero N1 - H



Tautómero N3 - H

Según varios autores, en su conformación más común, el monocación de la histamina forma un enlace de hidrógeno intramolecul ar entre el grupo amino de la cadena lateral y un nitrógeno del anillo del imidazol.



La histamina se encuentra en varios tejidos animales, - venenos de insectos (donde puede alcanzar una concentración de hasta 2%), en las bacterias y las plantas. Su concentración varía según los órganos y especies. En el hombre es alta en la piel y baja en la sangre, en el conejo es elevada -

en la sangre y en el perro es elevada en el hígado.

La histamina se biosintetiza principalmente en los mastocitos. Se almacena en los gránulos de heparina, de los que puede liberarse mediante varios compuestos químicos: antígenos y sustancias más sencillas, venenos y toxinas, tripsina y otras enzimas proteolíticas y detergentes. La histamina se forma por descarboxilación de la histidina. Se metaboliza rápidamente por oxidación y -N-metilación.

## 5.2 CLASIFICACION DE LA ANTAZOLINA

Dentro de la literatura farmacológica podemos encontrar diferentes clasificaciones de los antihistamínicos. La única característica común es que todos poseen por lo menos un nitrógeno terciario y una porción aromática formada generalmente por dos anillos de fenilo (o equivalente). Todos son bases débiles. A continuación se dan algunas clasificaciones importantes y el lugar que en ellas ocupa la antazolina.

a) Derivados de etilendiamina.- Cuya unión se realiza por intermedio de un nitrógeno, la característica común de este grupo es una estructura que puede resumirse como ---- N,N-dialquil-N',N'-diarildiaminoetano.

b) Derivados de la etanolamina.- En que la unión se hace mediante un oxígeno, a este grupo también se le conoce como oxietilaminas.

c) Derivados de la piperazina.- En los cuales la etilendiamina forma parte de una piperazina, las sustancias de este grupo, químicamente guardan relación con las etilendiaminas, pero los dos átomos de nitrógeno están separados por -- puentes de etileno, formando el anillo de piperazina.

d) Derivados de la fenotiazina.- En que el nitrógeno de etilendiamina está incluido en un grupo fenotiazina, tienen una cadena lateral más corta (dos carbonos).

e) Arilalquilaminas.- Cuya unión se realiza mediante un carbono. Este grupo se sintetiza por alquilación de los diarilmetanos con N-(2-cloroetil)dimetilamina.

f) Derivados de la imidazolina.- La antazolina pertenece a este grupo, el cual se asemeja mucho a las etilendiaminas, pero tiene una imidazolina en su estructura.

Una gran parte de autores clasifican a la antazolina - dentro del grupo de las etilendiaminas. Este grupo es el más numeroso, como ejemplo de algunas sustancias que se encuentran dentro de esta clasificación tenemos las siguientes:

NOMBRE OFICIAL

NOMBRE REGISTRADO

Tripelenamina

Piribenzamina

Pirilamina

Neoantergan

Metapirileno

Histadyl

Tonzilamina

Neohetramina

Metafenileno

Diatrine

Clorciclizina

Di-paraleno

Cloroteno

Clorometapirileno

Prometazina

Fenergan

Piratazina

Pirrolazato

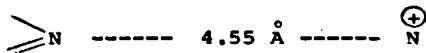
Antazolina

Antistine

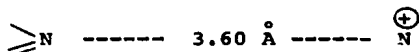
### 5.3 MECANISMO DE ACCION

La antazolina es un antagonista competitivo de la histamina. Sin embargo, no antagoniza todos los efectos de la -- histamina, no antagoniza ciertas respuestas que induce la -- histamina, especialmente el aumento de secreción gástrica en el estómago. Por esta razón es que se sugiere que la antazolina bloquea el receptor H1 de la histamina y es insensible al receptor H2, ya que la activación del primero produce vasodilatación capilar; y la activación del segundo estimula - producción de jugo gástrico.

Sobre la base de los cálculos de orbitales moleculares, Kier emitió la hipótesis de que la histamina existe en dos - configuraciones y, por consiguiente, puede conseguir dos regpuestas biológicas distintas, según el receptor complementario al que se adapta. El receptor H1 sería complementario de la siguiente relación entre los nitrógenos:

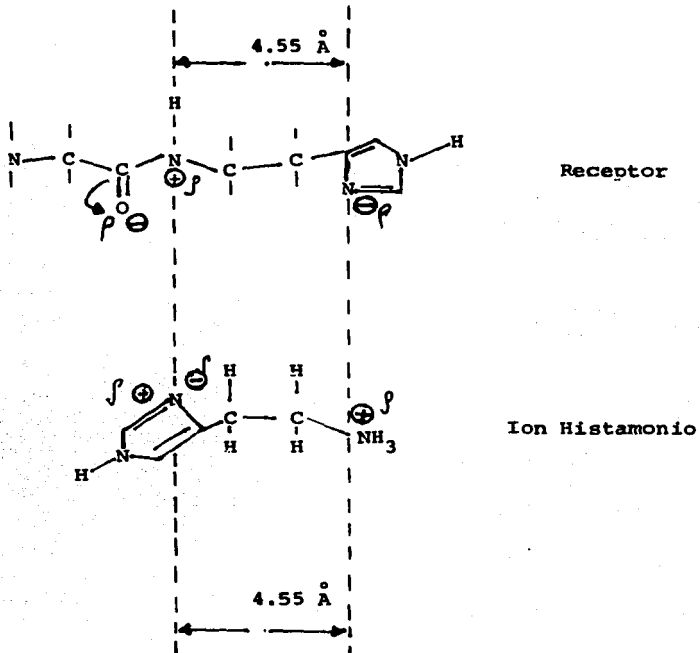


Mientras que el receptor H2 sería complementario de la siguiente:



Es decir, en su conformación anti, la histamina interacciona con el receptor H1 que corresponde al que se encuentra

en el ileon del cobayo, y en su conformación sesgada, con el receptor H2, que produce secreción gástrica.



Rocha y Silva sugieren que la histamina se ve atraída - hacia la zona específica del receptor H1 por: a) interacciones electrostáticas fuertes entre el nitrógeno ( $N^-$ ) del grupo del imidazol de la zona del receptor y el nitrógeno protonado con una fuerte carga ( $N^+$ ) del ion histamónico; b) los dipolos recíprocos del enlace peptídico del receptor y del carbono ( $C^+$ )-nitrógeno ( $N^-$ ) del anillo del imidazol del agonista.

La antazolina al actuar como antagonista competitivo de

la histamina, puede desalojarla de su unión con la zona específica del receptor. Además sus voluminosos grupos aromáticos forman enlaces adicionales con la zona no específica del receptor mediante fuerzas de Van Der Waals e interacciones - hidrófobas.

En general, los enlaces formados entre la antazolina y el receptor son relativamente débiles: iónico, polar, de hidrógeno, hidrófobo y de Van Der Waals. En consecuencia, los efectos producidos son reversibles; esto es, se rompe el enlace fármaco-receptor y el fármaco cesa de actuar tan pronto decrece su concentración en los fluidos extracelulares. Esto es lo que se busca con la antazolina, que el efecto producido dure solo un tiempo limitado.



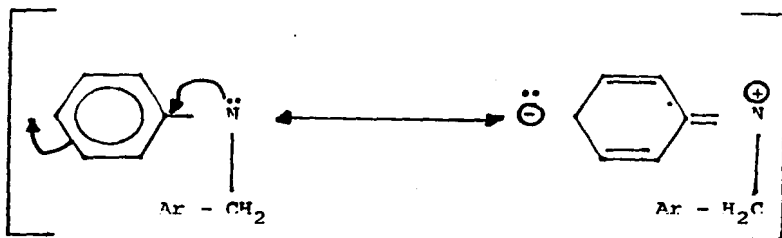
#### 5.4 RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Cientos de derivados de etilendiamina han sido preparados. La búsqueda de sustancias análogas no se ha limitado a los compuestos conteniendo la función del grupo dimetilamino. La antazolina representa una modificación molecular de la estructura general de la etilendiamina en la cual el grupo dimetilamino es reemplazado por un pequeño anillo heterocíclico.

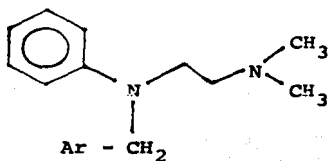
Al examinar detenidamente esta estructura, encontramos que contiene los mismos elementos estructurales que son encontrados en las etilendiaminas. Solamente en la sustancia tenaldina es observada una muy potente actividad antihistamínica cuando los dos átomos de nitrógeno se encuentran separados por 3 carbonos en lugar de dos como sucede en el caso de la antazolina.

Esta antihistamina etilendiamina sustituida (antazolina) contiene grupos amino alifáticos que son suficientemente básicos para formar sales estables con ácidos minerales. El fosfato de antazolina es menos irritante que el clorhidrato cuando es aplicado sobre la córnea.

El átomo de nitrógeno al cual los anillos aromáticos están unidos, es considerablemente menos básico. Esto es en parte debido a la deslocalización de los electrones libres del nitrógeno que une al anillo dentro del anillo aromático. La estructura de resonancia se representa como sigue:



Puesto que hay un decremento en la densidad electrónica sobre el nitrógeno, la protonación en este punto toma lugar menos rápidamente.



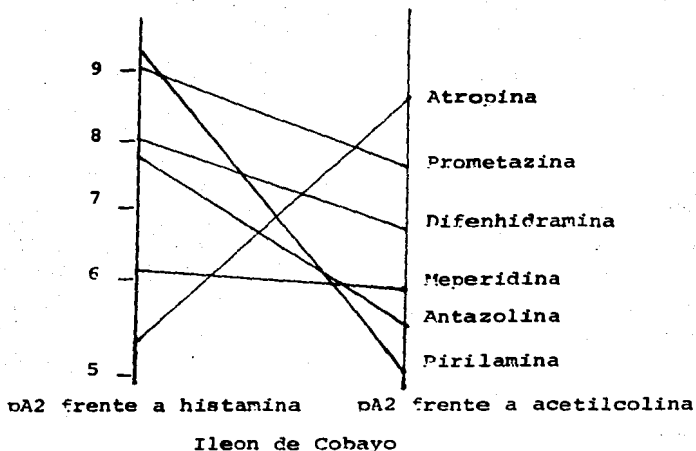
Estructura General  
Antihistamina Etilendiamina

## 5.5 EFECTOS FARMACOLOGICOS

Efecto sobre el sistema nervioso central.- La antazolina puede estimular y deprimir el sistema nervioso central. - La estimulación se encuentra ocasionalmente en pacientes que reciben dosis convencionales y muestran inquietud, nerviosidad e insomnio, en general produce sedación y somnolencia. - Esta acción depresora es muy fugaz y no llega a causar mayores trastornos.

Este efecto que llega a tener sobre el sistema nervioso central no tiene relación alguna con sus propiedades antagónicas para la histamina.

Efecto anticolinérgico.- La antazolina llega a impedir en forma moderada las respuestas a la acetilcolina que están mediadas por receptores muscarínicos. Esta acción tipo atropina se manifiesta durante su uso clínico. El método más cómodo y más corriente para estudiar la acción de la antazolina es observar el efecto antiespasmódico frente a la contracción que la histamina provoca en el intestino delgado (ileon) del cobayo. Debe observarse que la antazolina también es antiespasmódica frente a la acetilcolina (acción anticolinérgica) y al cloruro de bario (acción musculotrópica) de manera que su acción en ese sentido no es completamente específica, pero sí selectiva, ya que el efecto es mucho más potente para el caso de la histamina.



Efecto anestésico local.- La antazolina posee actividad anestésica local, pero su efecto se puede considerar ligero. Sin embargo, la concentración requerida para este efecto es más elevada que la que antagoniza la histamina.

Efecto sobre el sistema cardiovascular.- La antazolina tiene un efecto antiarrítmico sobre el corazón semejante en cierto modo a la de la quinidina.

La antazolina en dosis de 2 a 8 mg/kg de peso ha sido suministrada intravenosamente a 7 pacientes con ataques de taquicardia supraventricular; en 3 pacientes no tuvo ningún efecto; en 1 paciente fue utilizada con éxito al controlar -

50 ataques; y en 3 pacientes, un paro cardiaco ocurrió durante o inmediatamente después de la administración de antazolina.

También se ha observado que la antazolina ha sido efectiva en taquicardias paroxismales y arritmias inducidas por fármacos, particularmente digitálicos, la dosis administrada fue de 100 a 200 mg por vía oral de 3 a 4 veces diarias o de 5 a 10 mg/kg de peso durante 30 minutos por vía intravenosa o intramuscular. La dosis parenteral podría ser repetida si hubiera sido necesario después de dos horas. A la aparición de una severa arritmia, se administró de 200 a 300 mg de antazolina en dextrosa por vía intravenosa como una medida profiláctica. Los efectos secundarios incluyeron anorexia, náusea, mareo, prurito y somnolencia.

En 7 pacientes con taquicardias supraventriculares que no habían respondido a quinidina, procainamida, digoxina o propanolol, o que habían tenido problemas de tolerancia, su ritmo fue restituido o por la administración intravenosa de antazolina o por choques de corriente eléctrica y con dosis de mantenimiento por vía oral de 100 a 200 mg de 3 a 4 veces al día. No se reportó efectos secundarios. Los pacientes mantuvieron la dosis de 4 a 16 meses.

Efecto sobre el espasmo bronquial histamínico.- Si se somete a un cobayo en una cámara a un aerosol (nebulización) de histamina, muere rápidamente debido a broncoconstricción,

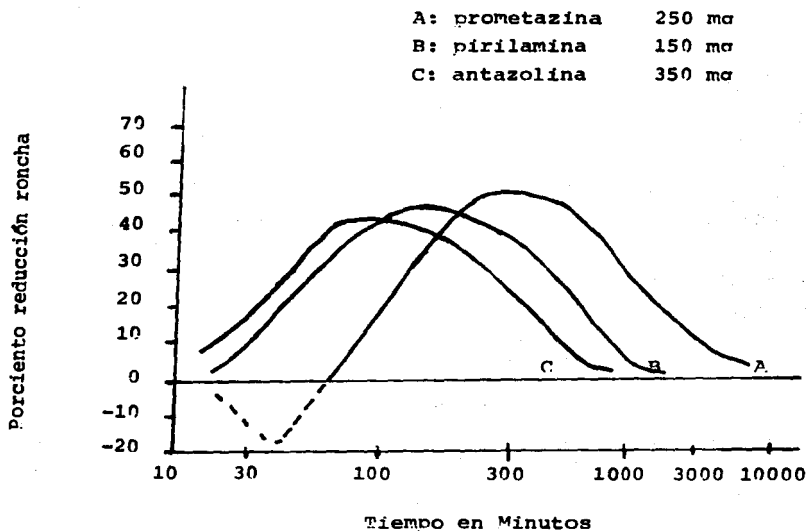
los animales pueden resistir la acción de la histamina si se les inyecta previamente antazolina (clorhidrato) y ni siquiera presentan disnea; lo mismo se consigue administrando el clorhidrato de antazolina mediante nebulización, la dosis es de 15 mg/kg de peso de clorhidrato de antazolina. La duración de la acción llega a tener efecto durante 2.5 horas.

Efecto sobre la hipotensión arterial histamínica.- La antazolina antagoniza la caída de la presión arterial (acción vasodepresora) producida por la histamina; sin embargo, este antagonismo no es tan acentuado en el sistema cardiovascular como sus otros efectos y muchas veces solo es parcial.

Efecto sobre el aumento de la permeabilidad capilar de la histamina.- Es sabido que la histamina por inyección intradérmica en el hombre provoca una triple respuesta (eritema local, roncha y aureola eritematosa). La antazolina por vía oral disminuye la reacción cutánea, especialmente la roncha que se debe al aumento de la permeabilidad capilar. Asimismo, la antazolina suprime el prurito provocado por la histamina.

Efecto antiserotónico.- La antazolina posee la propiedad de inhibir la acción de la serotonina (5-hidroxitriptamina), es capaz de antagonizar la acción espasmogénica de esta sustancia sobre el útero aislado de la rata, el intestino -- del conejo, el efecto broncoconstrictor en el cobayo, hiper-

tensor en el perro, el edema provocado localmente en la pata de la rata.



Efecto antialérgico.- Dado el papel que desempeña la histamina en los fenómenos de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y la alergia atópica, no es de extrañar que la antazolina inhiba dichos fenómenos.

De esta manera, animales como el cobayo, el conejo y el perro, sensibilizados con proteínas heterólogas (suero de caballo) son protegidos mediante antazolina del shock anafiláctico ocasionado por reinyección de dichas proteínas, evitando la muerte. Lo mismo, in vitro, en el útero e intestino de

cobayo sensibilizado, la antazolina evita la contracción pro  
ducida por acción del antígeno.

La antazolina llega a ser activa para suprimir los fenó  
menos alérgicos en el hombre, especialmente urticaria, fie--  
bre de heno y dermatitis atópica.



## 5.6 ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

La antazolina se absorbe fácilmente por vía oral y por las vías parenterales, así como por vía oftálmica y nasal; - su absorción es rápida y lo demuestra el hecho de que la -- respuesta se observa ya a los 15 á 30 minutos después de su administración, llega al máximo a la 1 ó 2 horas y su efecto dura en general de 3 á 6 horas, una vez absorbida, se distribuye por todos los órganos. Su destino no ha sido muy bien estudiado, pero se sabe que se destruye casi totalmente en el organismo, principalmente en el hígado, y los metabolitos no bien identificados, así como una pequeña porción no transformada, se excretan en la orina.

## 5.7 EFECTOS SECUNDARIOS

Manifestaciones nerviosas.- Son las más frecuentes y consisten en sedación, somnolencia, astenia, visión borrosa. Otras veces puede producirse excitación, insomnio, euforia, cefalea y temblores, siendo más común la depresión.

Trastornos gastrointestinales.- Consisten en anorexia, sequedad de la boca, ardor epigástrico, náuseas, palpitaciones, elevación o descenso de la presión arterial.

Manifestaciones respiratorias.- Consisten en hipernea, disnea o bien depresión respiratoria.

Manifestaciones cutáneas.- Se deben a sensibilización alérgica, la antazolina es capaz de producir reacciones de hipersensibilidad especialmente local, dando lugar a dermatitis alérgica, por lo que, en la actualidad se utiliza poco para aplicación tópica.

Manifestaciones hemáticas.- Probablemente reacciones de hipersensibilidad, consisten en leucopenia, anemia y agranulocitosis. Esta manifestación es muy poco común, raros casos han sido reportados.

## 5.8 TOXICIDAD

La antazolina no es una sustancia muy tóxica, pero a -- las dosis terapéuticas es capaz de provocar efectos colaterales molestos. Además, dosis altas pueden producir intoxicaciones agudas.

La dosis letal en el hombre es de aproximadamente 25 a 250 mg/kg.

LD50 (oral): en ratón 0.25 a 1 g/kg de peso.

## 5.9 PRINCIPALES USOS TERAPEUTICOS Y DOSIS

La antazolina tiene las propiedades y usos de los anti-histamínicos, es uno de los menos activos de los más comunmente usados. Se afirma ser menos irritante a los tejidos -- que la mayoría de los antihistamínicos.

El sulfato de antazolina y el fosfato de antazolina son usados localmente junto con un vasoconstrictor, como puede ser el nitrato de nafazolina o el clorhidrato de xilometazina en preparaciones nasales y oftálmicas conteniendo 0.5% de antazolina para el tratamiento de alergias nasales y oculares. El clorhidrato de antazolina también se utiliza en forma similar en preparados oftálmicos, la dosis usual es de -- 100 mg 3 veces al día con límites de 50 a 200 mg 4 veces al día. Se aplica de 1 ó 2 gotas de solución al 0.5% en cada -- ojo cada 3 ó 4 horas.

También la antazolina se puede encontrar en otro tipo -- de preparados comerciales y con diferentes usos terapéuticos como pueden ser los siguientes:

Se puede utilizar por vía oral en la prevención y trata-- miento de arritmias cardiacas en dosis de 100 a 300 mg dia-- rios, se puede administrar dosis hasta de 600 mg diarios por periodos cortos en casos severos. También se ha llegado a ad-- ministrar por vía intravenosa (goteo) o por vía intramuscu-- lar.

Otro uso terapéutico que tiene la antazolina, es la --  
aplicación tópica de crema al 2% del clorhidrato y del mesi-  
lato de antazolina debido a su efecto antiprurítico.

CAPITULO VI

FORMAS FARMACEUTICAS

La antazolina puede llegar a presentarse para su utilización clínica en diversos preparados farmacéuticos.

Dentro de los más comunes encontramos: tabletas, unguentos, aerosoles, ampollitas, soluciones oftálmicas, gotas nasales y gotas para los oídos.

El preparado farmacéutico de mayor uso es el que se presenta como solución oftálmica al 0.5%.

Tanto el fosfato como el clorhidrato de antazolina son las dos sales más utilizadas para la elaboración de medicamentos.

La antazolina es generalmente administrada por vía oral en la forma de clorhidrato, el mesilato de antazolina puede ser administrado por vía intramuscular o por vía intravenosa.

Localmente, tanto el clorhidrato como el mesilato de antazolina, pueden ser utilizados por su actividad antiprurftica en la forma de crema al 2%.

El clorhidrato y el sulfato de antazolina son utilizados localmente en combinación con un agente vasoconstrictor como puede ser el nitrato de nafazolina en la presentación de gotas nasales y gotas oftálmicas al 0.5%.

Para problemas de alergias nasales u oftálmicas, se utiliza el fosfato de antazolina en solución al 0.5%.

6.1 FORMULAS COMERCIALES EXISTENTES EN MEXICO

VASOCON-A SOL. OFTALMICA  
(VASOCONSTRICTOR-ANTIISTAMINICO)

Clorhidrato de nafazolina	50 mg
Fosfato de antazolina	500 mg
Acido bórico	1200 mg
c.b.p.	100 ml

MIDAZOL-OFTENO SOL. OFTALMICA  
CONJUNTIVITIS ALERGICA  
(VASOCONSTRICTOR Y ANTIALERGICO)

Clorhidrato de nafazolina	100 mg
Sulfato de antazolina	500 mg
c.b.p.	100 ml

ZINCFRIN "A" SOL. OFTALMICA  
CONJUNTIVITIS

Clorhidrato de nafazolina	50 mg
Fosfato de antazolina	500 mg
Sulfato de zinc	125 mg
c.b.p.	100 ml



## 6.2 FORMULAS COMERCIALES NO EXISTENTES EN MEXICO

Con el fin de dar a conocer la gran variedad de presentaciones farmacéuticas en las cuales se puede encontrar la antazolina, se enuncian a continuación algunos de los preparados comerciales más importantes en el mercado mundial.

Allergobalam. (Christie, George).- Crema conteniendo clorhidrato de antazolina al 2% en una base emulsificante aceite en agua.

Antistín. (Ciba).- Tabletas conteniendo 100 mg de antazolina clorhidrato por tableta.

Antistín-privine. (Ciba).- Una solución acuosa isotónica conteniendo sulfato de antazolina 0.5% y nitrato de nafazolina 0.025% para aplicaciones locales en condiciones alérgicas nasales.

Dibistín. (Ciba).- Tabletas, cada tableta conteniendo clorhidrato de antazolina 50 mg y clorhidrato de tripelenamina 25 mg.

Dibistín crema. (Ciba).- Crema conteniendo clorhidrato de antazolina 1% y clorhidrato de tripelenamina 1% en una base miscible en agua.

Histostab tabletas. (Boots).- Conteniendo 100 mg de clorhidrato de antazolina por tableta.

Histostab crema. (Boots).- Crema conteniendo mesilato -

de antazolina 2%, calamina 10% y óxido de zinc 1%.

Histostab solución. (Boots).- Una solución compuesta para aplicaciones nasales y oculares, conteniendo sulfato de antazolina 0.5%, nitrato de nafazolina 0.025%.

Histostab solución estéril. (Boots).- Solución estéril conteniendo 50 mg de mesilato de antazolina por ml en ampullas de 2 ml.

Prologol antazolina. (Christie, George).- Unguento conteniendo clorhidrato de antazolina 2% en una base macrogol.

Tazoline. (Rybar laboratories).- Una crema conteniendo clorhidrato de antazolina 2%, cloruro de octafonio 0.5%, -- dióxido de titanio 3% y calamina 3% en una base miscible en agua. Para el tratamiento de eczema alérgica, urticaria, quemaduras de sol y picaduras de moscos.

Arithmin tabletas. (Lannet).- Tabletillas conteniendo clorhidrato de antazolina 100 mg, 200 mg.

Arithmin inyectable. (Lannet).- Ampullas conteniendo fosfato de antazolina 100 mg/2 c.c.

### 6.3 FORMULAS DE PREPARADOS FARMACEUTICOS

La antazolina y nafazolina en solución oftálmica se encuentran con la siguiente fórmula:

Clorhidrato de antazolina	0.5%
Nitrato de nafazolina	0.025%
Cloruro de sodio	0.6%
Diacetato de clorhexidina	0.01%
Agua inyectable	c.b.p.

Esterilizado por autoclave, proteger contra la luz:

También se tiene la presentación farmacéutica de atomizador nasal con la siguiente formulación:

Clorhidrato de antazolina	0.50%
Nitrato de nafazolina	0.025%
Cloruro de sodio	0.60%
Clorobutol	0.50%
Agua destilada	c.b.p.

Proteger contra la luz en recipientes pequeños sellados contra aire.

La antazolina también se encuentra en la forma farmacéutica de cremas y ungentos. A continuación se dan algunas de las formulaciones más comunes.

ANTAZOLINA CREMA

Clorhidrato de antazolina	2 g
Acido esteárico	5 g
Parafina líquida	20 g
Glicerina	5 g
Cera emulsificante	9 g
Agua c.b.p.	100 g

ANTAZOLINA UNGUENTO

Clorhidrato de antazolina	2 g
Parafina suave amarilla	62 g
Aceite de Arachis	12 g
Lanolina	15 g
Agua destilada	9 g

CAPITULO VII

METODOS DE ANALISIS

## 7.1 METODOS DE ANALISIS DE ANTAZOLINA COMO MATERIA PRIMA

### 7.1.1 TITULACIONES NO ACUOSAS

#### Clorhidrato de Antazolina

Pesar el equivalente a 0.5 g de Clorhidrato de Antazolina y disolver en 50 ml de ácido acético glacial previamente neutralizado a una solución de cristal violeta, calentar ligeramente y enfriar si es necesario, agregar 10 ml de una solución de acetato mercuríco, titular con una solución 0.1N de ácido perclórico hasta el cambio de color de la solución indicadora.

Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico es equivalente a 0.03018g de Clorhidrato de Antazolina.

#### Fosfato de Antazolina

Pesar el equivalente a 0.75 g de Fosfato de Antazolina y disolver en 60 ml de ácido acético glacial y titular con solución 0.1N de ácido perclórico. Determinar el punto final potenciométricamente usando un sistema electrodo de vidrio y calomel con una solución saturada de cloruro de litio. Elaborar un blanco y realizar cualquier corrección si fuera necesario.

Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico es equivalente a 0.03634g de Fosfato de Antazolina.

### 7.1.2 TITULACIONES ACUOSAS

#### Mesilato de Antazolina

Pesar el equivalente a 0.5 g de Mesilato de Antazolina y disolver en 30 ml de agua, añadir 2 ml de solución reactivo de

hidróxido de sodio y extraer con 5 porciones de 25 ml de cloroformo. Lavar los extractos combinados con 2 porciones de 5 ml de agua y evaporar en baño de vapor; añadir 20 ml de solución 0.1N de ácido clorhídrico, calentar para remover el cloroformo remanente, enfriar y titular el exceso de ácido con solución 0.1N de hidróxido de sodio, utilizando solución de rojo de metilo como indicador.

Cada ml de solución 0.1N de ácido clorhídrico es equivalente a 0.03615g de mesilato de antazolina.

#### 7.1.3 ANALISIS CROMATOGRAFICO

##### A) CROMATOGRAFIA EN PAPEL

###### Clorhidrato de Antazolina

###### Sistema de Solventes:

- a) n-butanol-agua-ácido cítrico, 50:50:3g
- b) alcohol isoamílico-agua-ácido cítrico, 50:50:3g
- c) n-butanol-agua-etilacetato, 10:2:1
- d) n-butanol-agua-etil acetato, 10:1:2
- e) alcohol isoamílico-agua-etil acetato, 10:1:3
- f) n-butanol-agua-amil acetato, 10:1:4

La fase móvil es la capa orgánica. En todos los experimentos que involucren el uso de n-butanol, es necesario que el solvente sea recién preparado para que cada resolución alcance valores de R<sub>f</sub> reproducibles.

### Material

Papel de cromatografía Whatman No. 1 en tiras de 34.0 cm de largo por 1.3 cm de ancho. Las tiras deben ser pretratadas para todos los sistemas de solventes. El pretratamiento consiste en mojar completamente el papel en una solución acuosa al 5% de citrato monosódico, secando el exceso de solución a 70°C durante 20 minutos.

### Procedimiento

Aplicar una solución de aproximadamente 25 mcg de Clorhidrato de Antazolina en etanol al 95% a cada tira de papel. -- Después de secar las tiras, colocarlas en la cámara de cromatografía por un período de equilibrio de 9 horas, un volumen de 150 ml del solvente de desarrollo debe ser mantenido durante todo el análisis, llevar el análisis a una temperatura de 23°C  $\pm$  0.5°C, secar las tiras con aire y rociarlas con reactivo de Dragendorff para la detección del compuesto.

### Valores de Rf

Sistema a.- 0.88

Sistema b.- 0.84

Sistema c.- 0.95

Sistema d.- 0.78

Sistema e.- 0.67

Sistema f.- 0.63

El tiempo de desarrollo del solvente de nueve horas produ



ce un flujo de solvente de 20.0 á 22.0 cms, los valores de Rf son ligeramente erráticos si se permite que el flujo del solvente alcance un punto de 2.0 ó 3.0 cm cerca del final de la tira del papel.

El pretratamiento del papel con citrato monosódico produce una mejoría muy significativa en la cromatografía de la Antazolina ya que permite una mejor resolución de las manchas y una visibilidad más rápida.

#### B) CROMATOGRAFIA DE GASES

##### Clorhidrato de Antazolina

Soporte sólido:

- a) Esferas de vidrio

Fase líquida:

- a) Succinato de fenildietanol amina, polímero (PDEAS)

##### Procedimiento

La preparación del soporte se lleva a cabo agregando una cantidad de peso conocido de la fase líquida en un solvente -- adecuado a una cantidad de soporte sólido también de peso conocido en un recipiente de vidrio de 1 litro de fondo redondo. - El solvente se evapora utilizando un evaporador rotatorio y, - el soporte ya recubierto se seca a 110°C durante 4 horas.

El llenado de la columna de vidrio se realiza adicionando lentamente el material de relleno. Es muy importante que el -

relleno sea uniforme. Para conseguir ésto, lo que se hace generalmente es, graduar el material pasándolo a través de una serie de tamices para eliminar las partículas más finas y las -- más gruesas para equilibrar la columna, ya preparada, se mantiene a una temperatura de 175° C y una velocidad de flujo de 20 ml/minuto durante 12 horas.

#### Preparación de la muestra

a) Pesar el equivalente a 500 mg de Clorhidrato de Antazolina o cualquiera de sus sales y disolver en 50 ml de agua destilada, tomar 5 ml de esta solución y colocarlos en un embudo de separación de 30 ml, agregar 1 ml de solución de amoniaco - 6N y extraer la amina libre con 0.5 ml de cloroformo grado reactivo.

b) Disolver 10 mg de la sal de Antazolina en 5 ml de agua destilada, tomar 5 ml de esta solución y colocarlos en un embudo de separación de 30 ml, añadir 1 ml de solución de amoniaco 6N y extraer la amina libre con 0.5 ml de cloroformo grado --- reactivo. Utilizar una jeringa de 10 mcl para inyectar el ex--- tracto clorofórmico.

#### Condiciones de Operación

- a) Longitud de la columna.- 6 piés
- b) Temperatura de la columna.- 175°C
- c) Temperatura del detector.- 230°C
- d) Temperatura del punto de inyección.- 260°C
- e) Velocidad de flujo del Argón.- 60 ml/min.

- f) Tiempo de retención de la Antazolína.- 65.8 min
- g) Malla del soporte sólido.- 120/170
- h) % fase líquida.- 0.08 P/P
- i) Mínima cantidad de Antazolína necesaria.- 5.4 mcg

#### 7.1.4 ANALISIS CRISTALOGRAFICO

Propiedades ópticas cristalográficas de la Antazolína como un derivado del 4-4'dibromodifenildisulfimida.

##### Clorhidrato de Antazolína

##### Procedimiento

Pesar el equivalente a 250 mg de Clorhidrato de Antazolína y 300 mg de la sal sódica de 4,4'dibromodifenildisulfimida y disolver en 20 ml de una solución caliente de etanol-agua (1:1). El derivado de Antazolína disulfimida precipita en un período de varios minutos a pocas horas, filtrar y recristalizar el precipitado de una mínima cantidad de una solución de metanol-n-amil acetato (1:1).

Las propiedades ópticas cristalográficas del Clorhidrato de Antazolína son detalladas a continuación:

- a) Sistema.- Ortorómbico
- b) Signo óptico.- Positivo (+)
- c) Índice de Refracción  $\alpha$  .- 1.571
- d) Índice de Refracción  $\beta$  .- 1.635
- e) Índice de Refracción  $\gamma$  .- 1.755
- f) Orientación óptica.- Inclinación aguda

- g) Angulo de extinción.- 6
- h) Signo de elongación.- Negativo (-)

## 7.2 METODOS DE ANALISIS EN PREPARADOS COMERCIALES DE ANTAZOLINA

### 7.2.1 TITULACIONES NO ACUOSAS

#### Tabletas

Pulverizar no menos de 20 tabletas y pesar una cantidad de polvo equivalente a 500 mg de Clorhidrato de Antazolina y disolverla en 70 ml de ácido acético glacial previamente neutralizado a una solución de cristal violeta, calentar si es necesario, agregar 10 ml de solución de acetato mercurico en ácido acético y adicionar de 1 a 2 gotas de indicador de cristal violeta. Titular con solución 0.1N de ácido perclórico hasta el cambio de color de la solución indicadora. Cada ml de solución 0.1N de ácido perclórico es equivalente a 0.03018g de Clorhidrato de Antazolina.

### 7.2.2 ABSORCION ULTRAVIOLETA

#### Solución Oftálmica

Solución patrón.- Preparar una solución 0.5N de ácido sulfúrico conteniendo aproximadamente 500 mcg/ml de Fosfato de Antazolina (sustancia de referencia N.F.)

Solución problema.- Transferir una porción de la solución oftálmica equivalente a 25 mg de Fosfato de Antazolina a un embudo de separación de 50 ml, añadir 4 ml de solución 0.5N de ácido sulfúrico; mezclar, añadir 20 ml de éter, acitar cui-

dadosamente, dejar separar las fases y transferir la fase ácido-acuosa a un embudo de separación de 125 ml.

Realizar 2 lavados de 2 ml cada uno con solución 0.5N de ácido sulfúrico, coleccionar los lavados en el embudo de separación de 125 ml y desechar la fase etérea. Añadir 5 ml de solución reactivo de hidróxido de sodio y 50 ml de éter, agitar cuidadosamente y transferir la fase acuosa a un segundo embudo de separación de 125 ml conteniendo 50 ml de éter. Agitar cuidadosamente y transferir la fase acuosa a un tercer embudo de 125 ml conteniendo 50 ml de éter, agitar este tercer embudo cuidadosamente y desechar la fase acuosa.

Efectuar 1 lavado con 20 ml de agua en cada uno de los extractos etéreos de los tres embudos y desechar el agua. Extraer la fase etérea separada con porciones sucesivas de 20, 20 y 5 ml de solución 0.5N de ácido sulfúrico, coleccionar los extractos ácidos en un matraz volumétrico de 50 ml, llevar a volumen con solución 0.5N de ácido sulfúrico y mezclar.

### Procedimiento

Diluir 5 ml de cada una de las soluciones patrón y problema a 250 ml con ácido sulfúrico 0.5N y simultáneamente determinar la absorbancia a un máximo de aproximadamente 242 nm en una celda de 1 cm con un espectrofotómetro adecuado usando ácido sulfúrico 0.5N como blanco.

Reportar la absorbancia de la solución patrón como  $A_s$  y la absorbancia de la solución problema como  $A_u$ .

Calcular la cantidad en mg de Fosfato de Antazolina en cada ml de la solución tomada por la fórmula:

$$0.05 \times \left( \frac{C}{V} \right) \times \left( \frac{Au}{As} \right)$$

En la cual C es la concentración en mcg/ml de la solución patrón y V es el volumen en ml de la solución tomada.

### 7.2.3 ANALISIS COLORIMETRICO

Determinación de Antazolina por reacción con nitrito de sodio.

#### Reactivos

a) Solución patrón de Clorhidrato de Antazolina.- Pesar el equivalente a 100 mg de Clorhidrato de Antazolina y disolver en suficiente agua hasta un volumen final de 100 ml.

b) Solución patrón de Mesilato de Antazolina.- Pesar una cantidad de mesilato de antazolina y disolver en suficiente agua hasta obtener una concentración final de 100 mg de Mesilato de Antazolina por 100 ml.

c) Solución de nitrito de sodio.- Pesar el equivalente a 2 g de nitrito de sodio y disolver en suficiente agua hasta un volumen final de 100 ml.

d) Solución 2.5 N de ácido clorhídrico

e) Acido Clorhídrico concentrado

f) Etanol, 95%

### Gráfica de Calibración

Diluir a volumen apropiado las soluciones patrón de Antazolina (a,b) con suficiente agua hasta obtener soluciones con concentraciones finales entre 0.4 y 2.4 mg de las sales de Antazolina por 100 ml.

Transferir 5 ml de las soluciones diluidas de Antazolina (conteniendo de 20 á 120 mcg de la correspondiente sal de Antazolina) dentro de un tubo de ensayo de vidrio y tapar, enfriar en hielo, agregar 2 ml de solución 2.5N de ácido clorhídrico, mezclar y agregar 1 ml de la solución de nitrito de sodio. Mezclar la solución y, después de 2 minutos, añadir 2 ml de etanol, mezclar nuevamente, remover el tubo de ensayo del hielo y, después de 3 minutos, leer a 410 nm la absorbancia del color amarillo producido contra un blanco corrido simultáneamente.

### Preparación de las Muestras

Tabletas.- Pulverizar no menos de 20 tabletas y pesar el equivalente a 50 mg de Clorhidrato de Antazolina, transferir el polvo a un matraz volumétrico de 100 ml, añadir aproximadamente 80 ml de agua y agitar el matraz hasta que el polvo se disuelva (aproximadamente 30 minutos). Diluir esta solución hasta volumen con agua, filtrar a través de papel filtro Whatman No. 1 y diluir 2 ml a 100 ml con agua.

Soluciones Oftálmicas, Inyectables y Jarabes.- Diluir un volumen aproximado de la muestra con agua hasta dar una concen

tracción final de aproximadamente 1 mg de la sal de Antazolina por 100 ml.

Cremas.- Transferir una cantidad de la crema conteniendo aproximadamente 100 mg de Clorhidrato de Antazolina a un recipiente y extraerla con 3 porciones sucesivas de 50, 20 y 20 ml de solución 0.5N de ácido clorhídrico, calentar la mezcla - cada vez en un baño de vapor mientras es agitada, hasta que la crema se funda, dejar reposar por aproximadamente 5 minutos, enfriar en hielo y decantar los extractos acuosos dentro de un embudo de separación. Extraer los extractos acuosos combinados con aproximadamente 10 ml de cloroformo, diluir la solución -- acuosa a 200 ml con agua, diluir 2 ml a 100 ml con agua.

Lociones.- Transferir 5 ml de una muestra perfectamente agitada a un matraz volumétrico de 100 ml, añadir 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, mezclar y cuando la efervescencia cese, diluir la muestra a volumen con agua. Filtrar a través - de papel filtro Whatman No. 1 y eliminar los primeros 10 ml -- turbios del filtrado, diluir un volumen conteniendo 1 mg de -- Clorhidrato de Antazolina a 100 ml con agua.

#### Desarrollo del Color

Transferir 5 ml de la solución problema a un tubo de ensayo con tapón, enfriar en hielo y añadir 2 ml de ácido clorhídrico 2.5N, mezclar y añadir 1 ml de la solución de nitrato de sodio. Mezclar la solución y, después de 2 minutos, añadir 2 ml de etanol, mezclar nuevamente, remover el tubo de en-



sayo del hielo y, después de 3 minutos leer a 410 nm la absorbancia de la coloración amarilla producida contra un blanco -- llevado simultáneamente.

#### 7.2.4 ANALISIS ESPECTROFLUORIMETRICO

##### Reactivos

Cloruro de Dansyl.- Pesar una cantidad de cloruro de 1-di metilaminonaftaleno-5 sulfonil y disolver en acetona hasta obtener una solución  $3.7 \times 10^{-3} M$  (1 mcg/mcl), mantener la solución en refrigerador, preparar la solución cada semana.

##### Preparación de la Muestra

Tabletas.- Pulverizar no menos de 20 tabletas y extraer una cantidad del polvo de las tabletas equivalente a 50 mcg de Clorhidrato de Antazolína con tres porciones de 10 ml de etanol. Filtrar los extractos combinados dentro de un matraz volumétrico de 50 ml. Evaporar los extractos etanólicos combinados a sequedad en un baño de vapor y disolver el residuo en una mezcla de 10 ml de acetona y 40 ml de solución de carbonato de sodio 0.5M.

##### Procedimiento

Colocar dentro de un matraz volumétrico de 5 ml un volumen adecuado de la solución problema (5 a 50 mcl) de tal forma que la concentración final sea entre 5 y 50 mcg, agregar 125 mcl de reactivo de Cloruro de Dansyl ( $3.7 \times 10^{-3} M$ ) y 200 mcl de acetona, dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente duran-

te 20 minutos. Diluir a volumen con isobutilmetilcetona, medir la intensidad de la fluorescencia después de 10 minutos. La solución debe ser protegida contra la luz durante todo el procedimiento analítico, corregir la fluorescencia observada sustrayendo la intensidad de la fluorescencia medida usando el mismo procedimiento con un reactivo blanco. Realizar la medición fluorimétrica usando una longitud de onda de excitación de 350 nm y una longitud de onda de emisión de 500 nm.

#### 7.2.5 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS

##### Reactivo

La solución buffer es preparada por la adición de Hidróxido de Sodio 1N a Fosfato de Hidrógeno disódico 0.01M y ajustando la fuerza iónica con Sulfato de Sodio.

##### Preparación de la Muestra

La muestra de Antazolina debe ser hidrolizada por calentamiento en una solución alcalina.

Pesar una cantidad suficiente y disolver hasta obtener una concentración final de aproximadamente 3 mcg/ml.

Tabletas.- Las tabletas son pulverizadas y el ingrediente activo disuelto en agua.

Soluciones Oftálmicas.- Tomar una alícuota directamente de la solución oftálmica conteniendo aproximadamente 30 mcg, - inyectar directamente en la columna.

Condiciones de Operación

- a) Temperatura de la columna.- 60°C
- b) Fase móvil, pH.- 12.45
- c) Fase móvil,  $\mu$  .- 0.95
- d) Velocidad de flujo.- 3.4 ml/min
- e) Presión.- 2,500 psi
- f) Volumen de retención.- 12 ml
- g) Volumen de retención del producto de degradación.-

5.8 ml.

CAPITULO VIII

RESUMEN

Las sustancias con propiedades antihistamínicas son extensamente utilizadas para uso clínico, pero sus principales características no son del todo bien conocidas. Los primeros estudios que se llevaron a cabo sobre la antazolina fueron realizados por H. Staub en la Universidad de Basel, Suiza en el año de 1946. A estos estudios precedieron los realizados ya desde 1933 por Forneau y Bovet en los primeros intentos que se realizaron sobre sustancias antagonistas de la histamina.

Algunas de las sustancias encontradas en los albores de los estudios de los antihistamínicos, fueron los compuestos denominados 929F y 1571F, siguiendo a éstos, otros más potentes y con menor toxicidad como fueron antergan, neoantergan, benadryl, piribenzamina, antazolina. Finalmente, después de varios años de investigación, Ciba Farmacéutica logró la patente de antazolina U.S. 2,449,241.

La antazolina se llegó a presentar para su uso farmacéutico en formas de sales como son: el clorhidrato, el fosfato, el sulfato y el mesilato. Las sales más utilizadas son el clorhidrato y el sulfato de antazolina. Asimismo, se le puede encontrar en diferentes preparados comerciales como pueden ser: pomadas, tabletas, cremas, ungentos, inyectables, aerosoles, soluciones oftálmicas, soluciones nasales.

Su uso más común es en la forma farmacéutica de solución oftálmica al 0.5% en combinación con un agente -

vasoconstrictor como puede ser el clorhidrato de nafazolina.

El método más utilizado para la obtención de la antazolina es que se obtiene de la reacción de N-bencilanilina con 2-cloroimidazolina.

La antazolina puede ser analizada por varios métodos como son: cromatografía de gases, cromatografía de líquidos, - cromatografía en capa fina, espectrofotometría U.V. y visible, espectrofluorimetría, pero el método más comunmente utilizado por su exactitud y facilidad es el de titulación no acuosa con ácido perclórico 0.1N.

La principal actividad que posee la antazolina es su capacidad de antagonizar alguno de los efectos que produce la histamina, ya que se ha demostrado que no antagoniza todos los efectos, por lo que se deduce que la antazolina bloquea el receptor H1 de la histamina y es insensible al receptor H2.

La antazolina se clasifica farmacológicamente dentro del grupo de los antihistamínicos etilendiaminas.

En los últimos años se ha intensificado la investigación sobre el gran efecto que posee la antazolina sobre el sistema cardiovascular en el tratamiento de las arritmias caríacas y sus probables posibilidades como un nuevo agente terapéutico cardiaco.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

Dentro del grupo de las sustancias con propiedades antihistamínicas, la antazolina es el compuesto que se caracteriza como el menos tóxico y el menos irritante a los tejidos.

La antazolina se presenta en forma de cuatro sales, esto permite que se pueda preparar en diferentes formas farmacéuticas para una gran variedad de usos clínicos que pueden ser administrados por diversas vías como son: tópica, oral, intravenosa, oftálmica y nasal.

Es mucho menos irritante que cualquier otro antihistamínico, y comercialmente se encuentra preferencialmente a la antazolina en solución oftálmica al 0.5% sola o en combinación con el clorhidrato de nafazolina (vasoconstrictor) para uso nasal en forma de gotas, aspersion o taponamientos.

Los métodos analíticos para su valoración tanto en materia prima como en los diferentes preparados comerciales estudiados, pueden aplicarse de acuerdo a las necesidades y al equipo de análisis disponible. Estos métodos van desde una titulación no acuosa, hasta un análisis por cromatografía de líquidos.



CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO No. II

- 1.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1948, Vol. 37, No. 10, p. 383 & 408.
- 2.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1949, Vol. 38, No. 7, p. 381 & 388.
- 3.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1950, Vol. 39, No. 10, p. 277 & 280.
- 4.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1950, Vol. 39, No. 6, p. 333 & 334.
- 5.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1950, Vol. 39, No. 9, p. 526 & 532.
- 6.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1951, Vol. 40, No. 2, p. 115
- 7.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1951, Vol. 40, No. 3, p. 164 & 167.
- 8.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1951, Vol. 40, No. 8, p. 370 & 372.
- 9.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1951, Vol. 40, No. 9, p. 432 & 433.
- 10.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1952, Vol. 41, No. 3, p. 138 & 139.
- 11.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1952, Vol. 41, No. 9, p. 472 & 475.
- 12.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1952, Vol. 41, No. 10, p. 568 & 569.
- 13.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1952, Vol. 41, No. 11, p. 573 & 575.
- 14.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1952, Vol. 41, No. 11, p. 606 & 608.
- 15.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1954, Vol. 43, No. 11, p. 653 & 656.
- 16.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1955, Vol. 44, No. 11, p. 654 & 657.
- 17.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1955, Vol. 44, No. 12, p. 761 & 765.
- 18.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1956, Vol. 45, No. 1, p. 9 & 12.
- 19.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1956, Vol. 45, No. 4, p. 225 & 228.
- 20.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1956, Vol. 45, No. 5, p. 300 & 305.
- 21.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1958, Vol. 47, No. 8, p. 606 & 608.
- 22.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1960, Vol. 49, No. 2, p. 94 & 97.
- 23.- Journal of the American Pharmaceutical Sciences, 1961, - Vol. 50, No. 10, p. 848 & 853.
- 24.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, Vol. 53, No. 10 p. 1205 & 1208.
- 25.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968, Vol. 57, No. 7, p. 1176 & 1179.

- 26.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1973, Vol. 62, No. 3, p. 512 & 514.
- 27.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1973, Vol. 62, No. 4, p. 648 & 651.
- 28.- New and Non Official Drugs, 1964, p. 19 & 23

#### CAPITULO No. III

- 1.- USP XXI, p. 67
- 2.- USP XX, p. 48
- 3.- The United States Dispensatory, 1973, 27ed, p. 109
- 4.- National Formulary XIII, p. 56 & 57
- 5.- British Pharmaceutical Codex, 1973, p. 30 & 31
- 6.- British Pharmaceutical Codex, 1979, 11a ed. p. 50 & 51
- 7.- British Pharmacopoeia, 1973, p. 34
- 8.- Pharmacopée Française, 1965, p. 123 & 124
- 9.- New and Non Official Drugs, 1964, p. 19 & 23
- 10.- The Merck Index, 18 ed, p. 87 & 88.

#### CAPITULO No. IV

- 1.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1957, Vol. 46, No. 5, p. 315 & 317.
- 2.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1968, Vol. 57, No. 9, p. 1562 & 1568.
- 3.- Farmacia Química, Q.F.B. Ma. del Consuelo Hidalgo y Mon--dragón, 1969, p. 234 & 235, 338 & 339, 348 & 351.
- 4.- Química Orgánica, T.N.G. Solomons, 1985, pag. 861 & 863.
- 5.- Organic Chemistry, Morrison and Boyd, 3er ed. 1973, p. - 365, 727, 746, 747

#### CAPITULO No. V

- 1.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1958, Vol. 47, No. 8, p. 606 & 608.
- 2.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1965, Vol. 54, No. 6, p. 888 & 890.
- 3.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1965, Vol. 54, No. 9, p. 1382 & 1384.
- 4.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1969, Vol. 58, No. 1, p. 97 & 99.
- 5.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1969, Vol. 58, No. 10 p. 1250 & 1253.
- 6.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1970, Vol. 59, No. 4, p. 556 & 559.
- 7.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1970, Vol. 59, No. 11 p. 1584 & 1586.

- 8.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1970, Vol. 59, No. 11 p. 1659 & 1661.
- 9.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971, Vol. 60, No. 3, p. 420 & 425.
- 10.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971, Vol. 60, No. 6, p. 839 & 844.
- 11.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971, Vol. 60, No. 11 p. 1764 & 1765.
- 12.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1972, Vol. 61, No. 6, p. 974 & 976.
- 13.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1976, Vol. 65, No. 1, p. 98 & 102
- 14.- Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1974, Vol. 26, p. 629 & 636.
- 15.- Isolation and Identification of Drugs, 1978, Vol. I, p. - 198.
- 16.- The Extra Pharmacopoeia, Martin Dale, 1978, 27 ed, p. 1291 & 1292.
- 17.- The Merck Index, 18 ed, p. 87 & 88
- 18.- Manual de Farmacología Clínica, Ernest Jawetz, 1977, p. - 202 & 214.
- 19.- Farmacología Bases Clínicas y Patológicas, W.C. Bowman, - 1984, p. 12.2 & 12.14, 22.48, 22.51, 22.54.
- 20.- Manual de Farmacología, M. Litter, 1972, p. 212 & 219
- 21.- Principles of Medicinal Chemistry, William O. Foye, 1981, 2 ed, p. 474 & 494
- 22.- Compendio Esencial de Química Farmacéutica, Andrejus Kord kowas, 1979, p. 29 & 31, 83 & 85, 346 & 367.
- 23.- Drill's Pharmacology in Medicine, 1979, 4 ed, p. 1005, -- 1012.
- 24.- Textbook of Adverse Drug Reaction, D.M. Davies, 1981, p. 22.
- 25.- Essentials of Pharmacology, Frances K. Oldham. 1955, p. - 166 & 168.
- 26.- Introduction to Chemical Pharmacology, R.B. Barlow, 1959, p. 274 & 275.
- 27.- Farmacología, A. Goldstein, 1979, p. 593
- 28.- Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gil man, 6a ed, 1981, p. 600 & 623.

## CAPITULO VI

- 1.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas P.L.M., 1986, 32 ed Mexicana p. 565.
- 2.- American Drug Index, 1974
- 3.- The Extra Pharmacopoeia, Martin Dale, 1967, 25 ed, p. -- 1184 & 1185.
- 4.- The Extra Pharmacopoeia, Martin Dale, 1978, 27 ed, p. -- 1291 & 1292.
- 5.- The Extra Pharmacopoeia, Martin Dale, 1978, 27 ed, p. -- 1297 & 1298.

CAPITULO VII

- 1.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1950, Vol. 39, No. 10, p. 277 & 280.
- 2.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1951, Vol. 40, No. 3, p. 164 & 167.
- 3.- Analytical Chemistry, 1955, Vol. 27, No. 10, p. 1519 & -- 1523.
- 4.- Analytical Chemistry, 1957, Vol. 29, No. 9, p. 1325 & -- 1327.
- 5.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1957, Vol. 45, No. 12, p. 742 & 744.
- 6.- Journal of the American Pharmaceutical Association, 1958, Vol. 47, No. 3, p. 226 & 227.
- 7.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1961, Vol. 50, No. 11 p. 943 & 957.
- 8.- Analytical Chemistry, 1963, Vol. 35, No. 4, p. 591
- 9.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1963, Vol. 52, No. 8, p. 816.
- 10.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, Vol. 53, No. 7, p. 835 & 837.
- 11.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1964, Vol. 53, No. 8, p. 887 & 891.
- 12.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1965, Vol. 54, No. 1, p. 147 & 148
- 13.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1965, Vol. 54, No. 4, p. 648 & 650.
- 14.- Analytical Chemistry, 1966, Vol. 38, No. 7, p. 831 & 834.
- 15.- Analytical Chemistry, 1973, Vol. 45, No. 11, p. 1859 & -- 1864.
- 16.- Analytical Chemistry, 1974, Vol. 46, No. 7, p. 896 & 900.
- 17.- Analytica Chimica Acta, 1976, Vol. 85, p. 189 & 194
- 18.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1978, Vol. 67, No. 1, p. 140 & 141.
- 19.- Analyst, 1974, Vol. 99, p. 487 & 490
- 20.- Journal of Pharmaceutical Sciences, 1978, Vol. 67, No. 11 p. 1610 & 1612
- 21.- Analyst, 1980, Vol. 105, p. 774 & 778.
- 22.- Analyst, 1984, Vol. 109, p. 1431 & 1434.
- 23.- USP XXI, p. 67
- 24.- USP XX, p. 48
- 25.- National Formulary XIII, p. 56 & 57
- 26.- British Pharmaceutical Codex, 1973, p. 30 & 31
- 27.- British Pharmaceutical Codex, 1979, 11a ed. p. 50 & 51
- 28.- British Pharmacopoeia, 1973, p. 34.
- 29.- Journal of Chromatography, 1981, Vol. 210, p. 350 & 355