



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Proposición a la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos de la Monografía de la Protionamida

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
María de la Cruz García Santana
MEXICO, D. F. 1976



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS. Test
AGE 1976 184
FECHA 1976
PROC. pt.
S. pt.



QUIMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
1er. SUPLENTE: Q.F.B. MIGUPL ANGEL CEVALLOS LEAL
2do. SUPLENTE: Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT

Sitio donde se desarrolló el tema:

LABORATORIO RUDEFSA

Sustentante:

MARIA DE LA CRUZ GARCIA SANTANA

Asesor:

Q.F.B. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

Supervisor Técnico;

Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE

A los Profesores

RAMON ULACIA y RAFAEL ZENDEJAS

Por su apoyo y sugerencias
para la elaboración de es-
te trabajo.

A mis padres:

Sr. Aureliano García R.

Sra. Consuelo Santana de G

con agradecimiento

A mi esposo e hija

A mis hermanos

I N D I C E

	Pag
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	2
FARMACOLOGIA	4
TOXICOLOGIA	10
PRUEBAS CLINICAS	12
IMPORTANCIA ECONOMICA	15
METODO DE PREPARACION	18
EVALUACION DE CONSTAN <u>T</u> TES FISICAS Y QUIMICAS	21
PARTE PRACTICA	24
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA	41

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

Es de gran importancia para la industria farmacéutica que -- sus productos sean de la más alta calidad posible, debido a ésto , las materias primas usadas para prepararlos deberán tener un grado de pureza aceptable.

Para verificar esta calidad, existen una serie de métodos de análisis que se recopilan en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Este libro oficial, está en constante actualización ya sea introduciendo nuevas monografías y métodos analíticos o mejorando los ya existentes.

El objetivo de este trabajo, es proponer a la Farmacopea Nacional la monografía de la Protionamida; fármaco de gran aceptación en el tratamiento de la tuberculosis, enfermedad muy difundida en nuestro medio.

Para este fin, en los capítulos siguientes se describe en -- forma general el producto en cuanto a sus características farmacológicas, su efectividad en la clínica y la importancia económica - de su uso.

Por último, en la parte práctica se proporcionan los requisitos mínimos que el producto debe cumplir desde el punto de vista - físico y químico para ser usado en la elaboración de medicamentos.

GENERALIDADES

Los medicamentos con que cuentan los médicos en la actualidad para el tratamiento de la tuberculosis, han ido en aumento a partir del descubrimiento de la estreptomycin.

La tuberculosis, producida por *Mycobacterium tuberculosis*, es una enfermedad típicamente considerada crónica que requiere de una quimioterapia prolongada, por lo que se hace necesario contar con una serie de medicamentos que hagan posible una buena selección para poder dosificar y rotar los ciclos terapéuticos en forma adecuada y evitar así la aparición de cepas resistentes.

El medicamento ideal para esta infección, debe erradicar el bacilo tuberculoso completamente; o suprimir la bacteria por un período suficientemente largo para que las defensas del paciente logren eliminarla, no debe inducir resistencia microbiana al fármaco y debe estar potencialmente libre de producir reacciones tóxicas.

Con este fin, se estudiaron las propiedades antituberculosas de derivados alfa sustituidos de la tioamida isonicotínica, entre ellos la Protionamida (tioamida 2-propil-isonicotínica); encontrando que tiene un gran poder antituberculoso con la ventaja de una mínima toxicidad.

Debido a que esta enfermedad está muy difundida en México, - lo que se atribuye en gran medida a las condiciones socio-económicas de vida y, conociendo la demanda de este producto en las diversas instituciones de servicio médico social como el IMSS y la SSA, considero de importancia que se incluya su monografía en la Farmacopea Nacional.

F A R M A C O L O G I A

Noël Rist, David Libermann y col. efectuaron estudios para comprobar la actividad antituberculosa de la tioamida isonicotínica y de sus derivados alfa sustituidos, comparando los resultados con los obtenidos para otros medicamentos antituberculosos más comúnmente usados.

Estos derivados, al contrario de los de la isoniazida presentan mayor actividad antituberculosa que la tioamida isonicotínica original.

Para la prueba "in vitro", se usaron 5 ml de medio líquido de Youmans con suero; el cual se inoculó con 0.01 mg de la cepa H37 - Rv de Mycobacterium tuberculosis. Posteriormente, se agregaron diferentes concentraciones de una solución de Protionamida y se observó durante 6 días. La concentración mínima inhibitoria será aquella en la que no aparezca cultivo.

Los resultados obtenidos en esta prueba para la Protionamida así como para otros medicamentos en estudio, se reportan en las siguientes tablas (2).

PODER ANTITUBERCULOSO DE LA PROTIONAMIDA "IN VITRO"
 COMPARADO CON OTROS DERIVADOS ALFA SUSTITUIDOS DE
 LA TIOAMIDA ISONICOTÍNICA (2)

SUSTANCIA	CONCENTRACION INHIBITORIA (μ g/ml)
Tioamida-isonicotínica	20
Tioamida -metil-isonicotínica	2.5
Tioamida -etil-isonicotínica	0.6
Tioamida -propil-isonicotínica (Protionamida)	0.6
Tioamida -isobutil-isonicotínica	2.5

PODER ANTITUBERCULOSO DE LA PROTIONAMIDA "IN VITRO"
 COMPARADO CON OTROS AGENTES USADOS

SUSTANCIA	CONCENTRACION INHIBITORIA (μ g/ml)
Protionamida	0.6
Estreptomina	1.0
Isoniazida	0.05
P.A.S	0.25

La prueba "in vivo", se hizo sobre ratones blancos a los cuales se infectó por vía intravenosa con una solución que contenía - 0,05 mg de la cepa usada para la prueba "in vitro".

Se comenzó el tratamiento por vía oral inmediatamente después de la inoculación y se continuó por 25 días, observando y anotando cualquier muerte, verificando la causa de la misma.

Después de este tiempo, se sacrificaron todos los ratones -- restantes y se calculó la dosis cuantitativa eficaz; que es aquella en la cual no se encontró ningún tipo de lesión pulmonar visible y ningún tipo de granulación en el límite de lo visible.

Los resultados obtenidos se reportan a continuación.

PODER ANTITUBERCULOSO DE LA PROTIONAMIDA "IN VIVO" COMPARADO CON OTROS DERIVADOS ALFA SUSTITUIDOS DE LA TIOAMIDA ISONICOTINICA (2)	
SUSTANCIA	DOSIS EFICAZ (Mg/ratón al día)
Tioamida-isonicotínica	1
Tioamida -metil-isonicotínica	0.5
Tioamida -etil-isonicotínica	0.25
Tioamida -propil-isonicotínica	0.25
(Protionamida)	
Tioamida -isobutil-isonicotínica	0.5-1

PODER ANTITUBERCULOSO DE LA PROTIONAMIDA "IN VIVO"
COMPARADO CON OTROS AGENTES USADOS

SUSTANCIA	DOSIS EFICAZ (μ g/ratón al día)
Protionamida	0.25
Estreptomícica	2.0 +
Isoniazida	0.025
P.A.S	20.0

+ por vía subcutánea

La concentración inhibitoria de la Protionamida varía de 0.6 a 2.5 g/ml según la cepa infectante.

Este producto es también activo sobre cepas resistentes a la isoniazida, estreptomícina, P.A.S y sobre cepas normales.

Cuantitativamente, la dosis mínima eficaz de Protionamida "in vivo", es normalmente más pequeña que la dosis de la estreptomícina.

Si el tratamiento a los ratones de prueba se empieza 10 días después de haber sido infectados, la dosis que provocaría una mejoría en la evolución de la enfermedad sería:

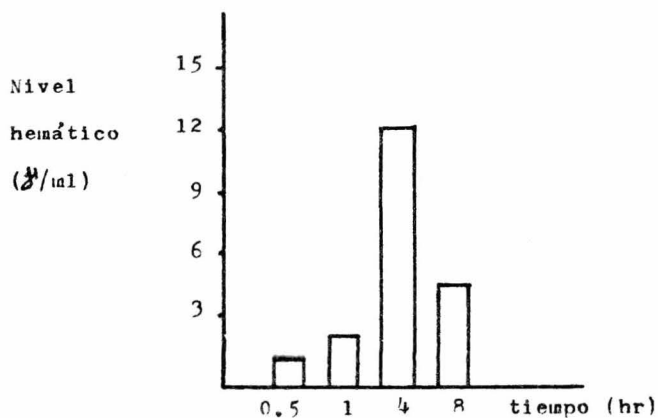
FARMACO	DOSIS
Isoniazida	0.05 mg
Protionamida	0.25 mg
Tioamida isonicotínica	2.0 mg
Etreptomicina	5.0 mg

La acción de la Protionamida al igual que la isoniazida, es sobre la característica ácido resistente del bacilo tuberculoso, - por lo cual, aplicada a un cultivo en pleno crecimiento tiene una acción bactericida importante.

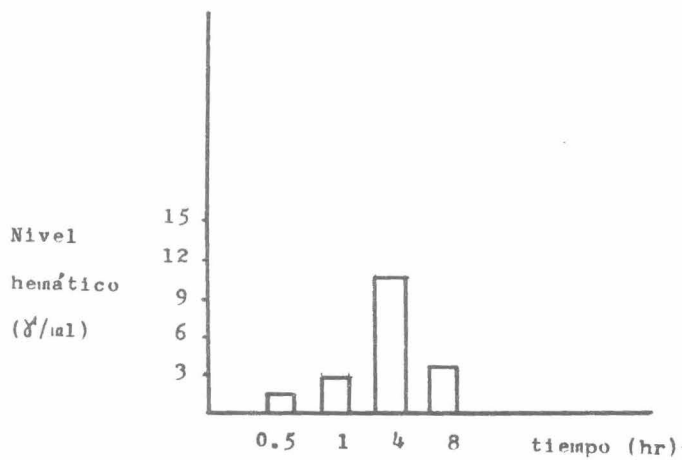
Rist también estudió los niveles hemáticos de la Protionamida después de la administración de una dosis única por vía oral de 0.5 g Comparó los resultados con los de la Etionamida.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente gráfica:

GRAFICA PARA LA PROTIONAMIDA.



GRAFICA PARA LA ETIONAMIDA.



T O X I C O L O G I A

Es importante determinar los efectos tóxicos de productos -- que teniendo alguna propiedad curativa se postulan para ser empleados en la clínica.

Para conocer su toxicidad, se hacen pruebas en animales de laboratorio siendo muy usados los ratones blancos, ratas, cobayos, conejos y perros.

El examen toxicológico se divide en:

Prueba de toxicidad aguda, la cual nos permite conocer la dosis letal.

Prueba de toxicidad crónica, permite conocer los daños que -- sobre el organismo pueda ocasionar la administración prolongada -- del medicamento.

Rist y col. (2), efectuaron la prueba de toxicidad aguda y -- crónica.

La prueba de toxicidad aguda se llevó a cabo en ratones blancos, obteniéndose los resultados siguientes:

TOXICIDAD AGUDA EN COMPARACION CON OTROS AGENTES ANTITUBERCULOSOS	
SUSTANCIA	DL ₅₀ (mg/ratón)
Protionamida	25
Tioamida isonicotínica	12
Isoniazida	3

La prueba de toxicidad crónica, se efectuó primeramente en ratones a los cuales se les administró por vía oral 5 mg de Protionamida, durante 20 días.

Al final de la prueba, se sacrificaron los animales y no se encontró ninguna lesión microscópica hepática ni renal; ni se alteró la curva ponderal.

Posteriormente se hizo esta prueba con ratas a las cuales se les dió una dosis de 250 mg/Kg al día, durante dos meses. De esta prueba se obtuvo una buena tolerancia al producto no provocando ningún trastorno o alteración en los exámenes histológicos.

De esta prueba se concluye, que la toxicidad crónica es poco importante, ya que la dosis tolerable es mucho mayor que la dosis eficaz.

P R U E B A S C L I N I C A S

Una vez que se obtuvieron resultados satisfactorios en el laboratorio, se procede a verificarlos en la clínica con pacientes que presenten cuadro de tuberculosis.

Según las referencias (4), (5) se efectuaron entre otras - pruebas, las siguientes:

1.- Se trataron 22 pacientes con Protionamida, administrandoles de 0.5 a 1 g diariamente por vía oral durante 10 meses.

Pruebas clínicas mostraron que dichos pacientes sufrieron una elevación en los niveles de transaminasa. Los niveles volvieron a lo normal después de retirada la Protionamida.

Cuando la droga fue administrada otra vez, solo 4 de los 22 pacientes mostraron nuevamente elevación de transaminasa con una pequeña advertencia de daño hepático.

2.- Con el fin de conocer los efectos tóxicos de la Protionamida en pacientes con tuberculosis pulmonar, se hizo el siguiente estudio y se comparó con su similar la Etionamida.

Los resultados se muestran a continuación:

EFECTOS TOXICOS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR POR LA ADMINISTRACION DE PROTIONAMIDA Y OTROS AGENTES ANTITUBERCULOSOS			
No DE PACIENTES	SUSTANCIA	DOSIS/DIA	EFECTOS TOXICOS
101	Etionamida	750 mg	Daño a nivel del -- tracto <u>gas</u> tro intes- tinal.
101	Protionamida	750 mg	Daño poco frecuente a nivel de hígado,

3.- Se trataron 44 pacientes que tenían tuberculosis pulmonar con Protionamida asociada a otros fármacos antituberculosos, como la isoniazida, estreptomycin, etc, durante 12 meses. Los resultados fueron:

NUMERO DE PACIENTES	TIPO DE RESPUESTA
23	Muy buena
12	Favorable
6	Pobre
3	No hubo mejorfa

PORCIENTO DE PACIENTES CON PROBABILIDAD DE CU RACION	PORCIENTO DE PACIENTES NO CURADOS
93.18	6.81

I N P O R T A N C I A E C O N O M I C A

Dentro del mercado farmacéutico, son de gran importancia las compras hechas a los laboratorios por instituciones como el IMSS, ISSSTE y SSA. Es por esta razón, que los medicamentos usa dos por alguna de ellas debe considerarse.

A continuación se muestran los datos de compras de produe tos antituberculosos hechas por el IMSS en 1975.

COMPRAS TOTALES DE ANTITUBERCULOSOS POR EL IMSS		
MEDICAMENTO	FORMA FARMACEUTICA	COMPRAS (\$)
Morfazinamide	Tabletas	18,153,721.00
Etambutol	Tabletas	16,949,278.90
Cicloserina	Cápsulas	2,338,883.20
Hain	Tabletas	2,136,566.04
Protionamida	Grageas	1,875,720.00
Etionamida	Suspensión	151,132.80
P.A.S cálcico	Tabletas	121,625.00
	TOTAL	41,726,926.94

Del reporte anterior, la Protionamida cubre el 4.4% de --
las necesidades.

COMPRAS DE PROTIONAMIDA EN EL IMSS EN 1975			
PRODUCTO	UNIDADES (Fco. c/40 prageas)	PRECIO POR UNIDAD	VENTA TOTAL
Protionamida	17,864	\$ 105	\$ 1,875,720

El mercado libre reporta los siguientes datos:

COMPRAS DE PROTIONAMIDA EN EL MERCADO LIBRE EN LOS ULTIMOS MESES				
PRODUCTO	PRESENTACION	PRECIO DE FARMACIA	UNIDADES	VALOR (\$)
Protionamida	Fco. con 40 prageas de 250 mg	\$137.20	2,200	307,000

Dadas las dificultades para obtener los datos de las compras hechas por la SSA de este producto, no se pueden precisar cifras.

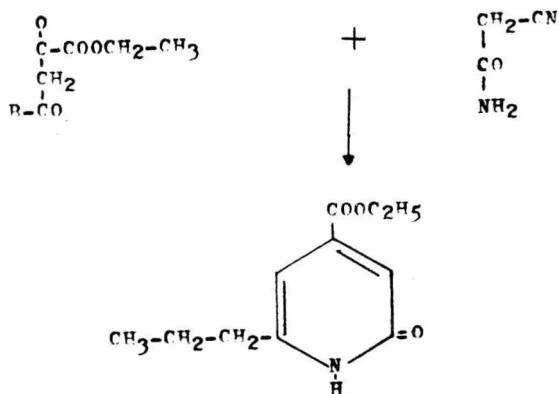
Se calcula que son ocho veces más que las efectuadas por el mercado libre, con lo que se tendría un valor estimado de -- \$ 2,456,000.

CONSUMO TOTAL EN KG DE PROTIONAMIDA EN EL MERCADO TOTAL (1975)	
MERCADO	CONSUMO (Kg)
Libre	22.0
IMSS	178.640
SSA	233.900
TOTAL	434.540

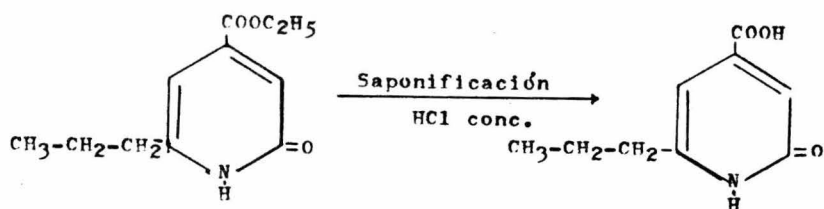
M E T O D O D E P R E P A R A C I O N

La Protionamida se sintetiza según Libermann y col. (1) - como sigue:

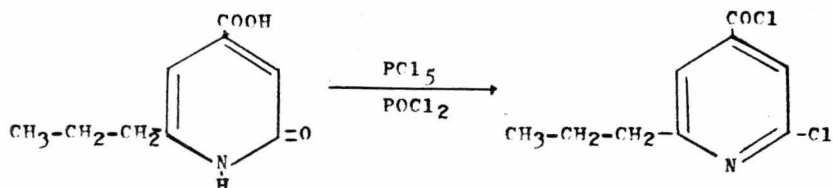
1.- Se hace reaccionar acil-piruvato de etilo con ciano - cetamida, para obtener 6-propil-4-carbetoxi-3-ciano-2-piridona.



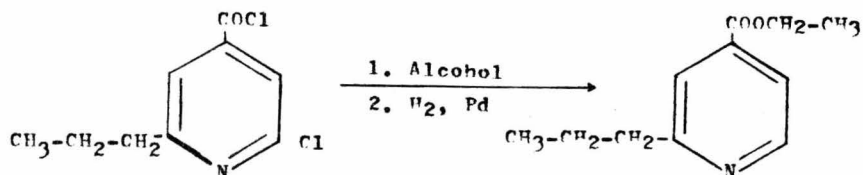
2.- El 6-propil-4-carbetoxi-3-ciano-2-piridona, se saponifica y se descarboxila por la acción de ácido clorhídrico concentrado, dando 6-propil-4-carboxi-2-piridona.



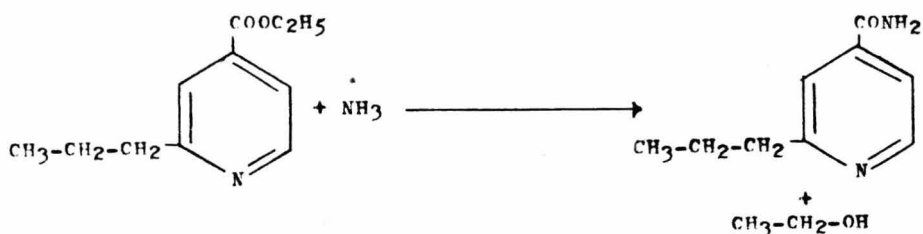
3.- El 6-propil-4-carboxi-2-piridona, por acción de pentacloruro de fósforo y oxicloriguro de fósforo, nos da el cloruro de ácido 6-propil-2-cloro-isonicotínico.



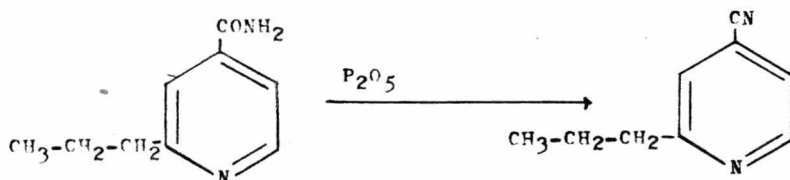
4.- El cloruro de ácido 6-propil-2-cloro-isonicotínico -- tratado primero con alcohol y después una hidrogenación catalítica, nos da el éster 2-propil-isonicotínico.



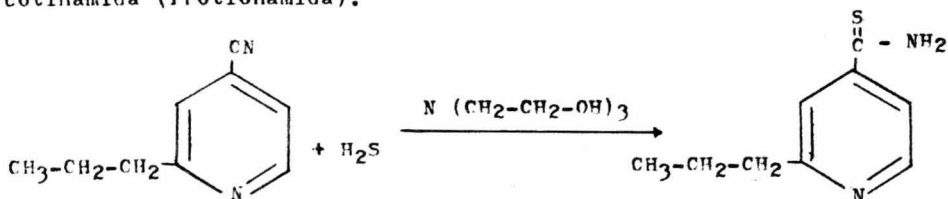
5.- El éster 2-propil-isonicotínico, por una amonólisis nos da 2-propil-isonicotinamida más alcohol.



6.- La 2-propil-isonicotinamida es deshidratada por la acción de anhídrido fosfórico, dando el nitrilo correspondiente.



7.- El nitrilo se hace reaccionar con sulfuro de hidrógeno en presencia de trietanolamina, dando 2-(n)-propil-tioisonicotinamida (Protionamida).



EVALUACION DE CONSTANTES FISICAS Y QUIMICAS

Las determinaciones que debe incluir una monografía son:

I. DESCRIPCION: Es la primera prueba a realizar, la cual nos describe la apariencia del producto así como su color, olor y sabor (este último, solo cuando las propiedades del material en estudio lo permitan). Algún cambio notable en cuanto a estas características, indicará estado de degradación, alteración o sustitución del producto esperado.

II. SOLUBILIDAD: Es un buen dato en la identificación de un producto, aunque no concluyente. Ayuda además a establecer la mejor forma farmacéutica para cada caso.

III. HUMEDAD: Es importante controlar la humedad para una buena conservación de materias primas que sean sensibles a ella.

Por lo que, tomando en cuenta sus fórmulas; se deben fijar límites que no pongan en peligro su estabilidad.

IV. RESIDUO DE IGNICION: Se efectúa con el fin de saber la cantidad de materia inorgánica que hay en un producto, debido

a que altas concentraciones de ésta, pueden causar problemas de toxicidad. Aquí se fija una cantidad que aún presente, sea inocua.

V. METALES PESADOS: Debido a los métodos a al material empleado en la elaboración de un producto, se pueden tener al final impurezas de metales pesados tales como fierro, plomo, cobre etc. los cuales, al estar presentes no deben llegar a las concentraciones tóxicas.

En las monografías, se reportan como plomo presente aunque el contaminante sea otro metal.

VI. RANGO DE FUSION: Es de importancia conocer el rango de fusión del producto, ya que un aumento en él o una disminución en el punto de fusión; indicará la presencia de impurezas.

VII. REACCIONES DE IDENTIFICACION: Estas reacciones solo nos aseguran la identidad del material en prueba, pero no su pureza.

Se pueden dividir en:

1.- Reacciones coloridas. Debidas a los grupos funcionales presentes en el compuesto, que con reactivos específicos desarrollan un color.

2.- Cromatografía. Prueba en la cual se identifica la mo-

lécua completa, consiste en la separación por diferencia de solubilidad. Consta de dos fases, una móvil i otra estacionaria.

3.- Espectrofotometría. Análisis que consiste en medir -- las radiaciones electromagnéticas que absorben ciertas sustan--cias a diferentes longitudes de onda.

Según su longitud de onda, se agrupan como sigue: Ultra--violeta(185-420), visible (420-780), cercana al infrarrojo (780-3,000), e infrarrojo (3-40).

4.- Determinación de elementos específicos de la molécula. Consiste en calcular el por ciento de un determinado elemento -- teóricamente y compararlo con uno que se obtendrá en la prácti--ca, pudiendose considerar como una prueba de identidad.

VIII. VALORACION: Se lleva a cabo a través de los diferen--tes métodos de análisis químico, como son: Gravimétricos, volu--métricos, espectrofotométricos, cromatográficos etc.

Se escogerán según sea lo más adecuado en cada caso en -- cuanto a confiabilidad.

P A R T E P R A C T I C A

Esta sección describe métodos y resultados experimentales obtenidos de una serie de pruebas con anterioridad propuestas, para comprobar las propiedades físicas y químicas que debe satisfacer la Protionamida. Estas pruebas se hicieron según lo indicado en Farmacopeas.

1. DESCRIPCION.- Polvo cristalino de color amarillo, inodoro o casi inodoro.

2. SOLUBILIDAD.- Con el fin de determinar la solubilidad de la Protionamida, se procede como sigue:

Pesar 100 mg de la muestra y colocarlos dentro de un tubo de ensaye con tapón de baquelita, agregar 0.1 ml de solvente para obtener una relación 1:1. Agitar y dejar reposar, si la muestra no se solubiliza, calentar; si aun así la muestra continúa-insoluble probar con relaciones 1:10, 1:30, 1:100 y 1:1000. (agregando 0.9, 2, 7 y 90 ml de solvente respectivamente) hasta conseguir solubilizar. En caso contrario, reportar insoluble.

La prueba se realizó con los siguientes solventes:

Agua	Cloroformo
Alcohol	Eter
Acetona	Benceno

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla que sigue:

SOLVENTE	GRADO DE SOLUBILIDAD	RELACION DE SOLUBILIDAD
Agua	Insoluble	----
Alcohol	Fácilmente soluble	1:10
Acetona	Fácilmente soluble	1:10
Cloroformo	Soluble	1:30
Eter	Poco soluble	1:100
Benceno	Ligeramente soluble	1:1000

3. RANGO DE FUSION.- Esta prueba se efectuó de acuerdo al método propuesto por la cuarta edición de la Farmacopea Mexicana, - para sustancias de primera clase.

Para obtener mayor precisión en los resultados, se usó un termómetro certificado de 100 - 150° C con divisiones de 0.1°.

Se hicieron tres determinaciones obteniéndose en todas:

Rango de fusión = 140 - 143°C

Punto de fusión = 143°C

4. PERDIDA AL SECADO.- Siguiendo el método propuesto por la Farmacopea Mexicana para esta prueba, pesar de 1 a 2 g de la sustancia y colocarlos dentro de una cápsula previamente tarada cuidando que queden distribuidos de manera uniforme. Poner la cápsula dentro de una estufa a 105°C por dos horas. Dejar enfriar en un desecador y pesar. Calcular el peso perdido por diferencia.

El resultado para esta prueba fué de 0.428% del peso total de la muestra.

5. RESIDUO DE IGNICION.- El procedimiento usado para calcular el residuo de ignición, se describe a continuación.

En una cápsula de porcelana a peso constante, poner de 1 a 2 g del producto, calentar hasta carbonización y dejar enfriar humedecer el residuo con ácido sulfúrico (1 ml). Incinerar hasta completa combustión del carbón, enfriar la cápsula en un desecador pesar y calcular el porcentaje de cenizas sulfatadas.

Resultados para la Protionamida fueron: 0.59% de cenizas sulfatadas.

6. METALES PESADOS.- En esta prueba, se consideró la concentración de impurezas metálicas que pudieran presentar toxicidad para fijar un límite en la muestra en estudio, este límite fue de no más de 10 ppm.

La prueba se hizo según lo indicado en la Farmacopea Mexicana en las páginas 153-154, usando el producto obtenido de la prueba anterior

El resultado en este caso fue: La concentración de meta--
les pesados presentes en la muestra de Protionamida, es menor -
que el límite fijado de 10 ppm.

Cálculos para fijar la concentración que presentaría toxi
cidad:

La dosis en adultos es de 1 g diario durante un tiempo má
ximo de 45 días, ya que debido a la naturaleza de la enfermedad
y a las reacciones secundarias que se pueden presentar entre --
los pacientes, el período de tratamiento es variable.

$$1 \text{ g} \text{ --- } 10 \text{ ppm}$$

$$45 \text{ g} \text{ --- } x$$

$$x = 450 \text{ ppm}$$

$$1 \text{ ppm} \text{ --- } 0.001 \text{ mg de Pb}$$

$$450 \text{ ppm} \text{ --- } x$$

$$x = 0.450 \text{ mg de Pb}$$

Esta cantidad no se considera tóxica, ya que la concentra
ción tóxica de Pb en adulto es de 0.08 mg/100 g de sangre en --
adelante. (18).

7. REACCIONES DE IDENTIFICACION.- A continuación se describen -

las efectuadas.

a).- Reacción de precipitación.- Esta reacción identifica al grupo tioamida presente en la molécula. Por lo que, en presencia de nitrato de plata, aparecerá un precipitado obscuro debido a la formación de sulfuro de plata.

La técnica es: Pesar 100 µg de Protionamida y disolver en alcohol metílico, agregar unas gotas de solución al 10 por ciento de nitrato de plata. Aparecerá de manera inmediata un precipitado obscuro.

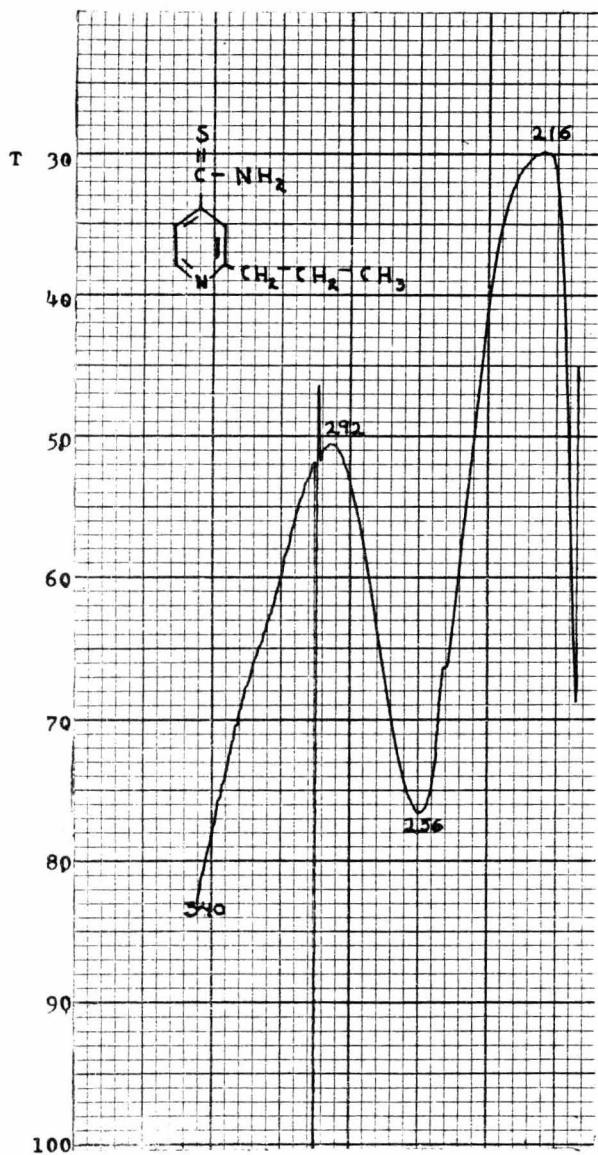
b).- Mediciones espectrofotométricas.- Se hicieron dos, - una de ultravioleta y otra de infrarrojo.

Ultravioleta: Pesar 50 µg de Protionamida y disolver en 50 ml de alcohol metílico, aforar a 100 ml con alcohol metílico de esta solución, tomar 2 ml y aforar en un matraz de 100 ml -- con alcohol metílico. Esta solución de concentración 0.01 µg/ml presenta absorción al ultravioleta con máximos a 292 y 216 nm y mínimo a 256 nm.

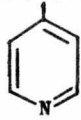
La gráfica obtenida, se muestra en la página 29

Infrarrojo: La Protionamida en pastilla de bromuro de potasio, presenta los picos principales que están enlistados en el cuadro de la página 30. Basandose en información obtenida de la referencia (17).

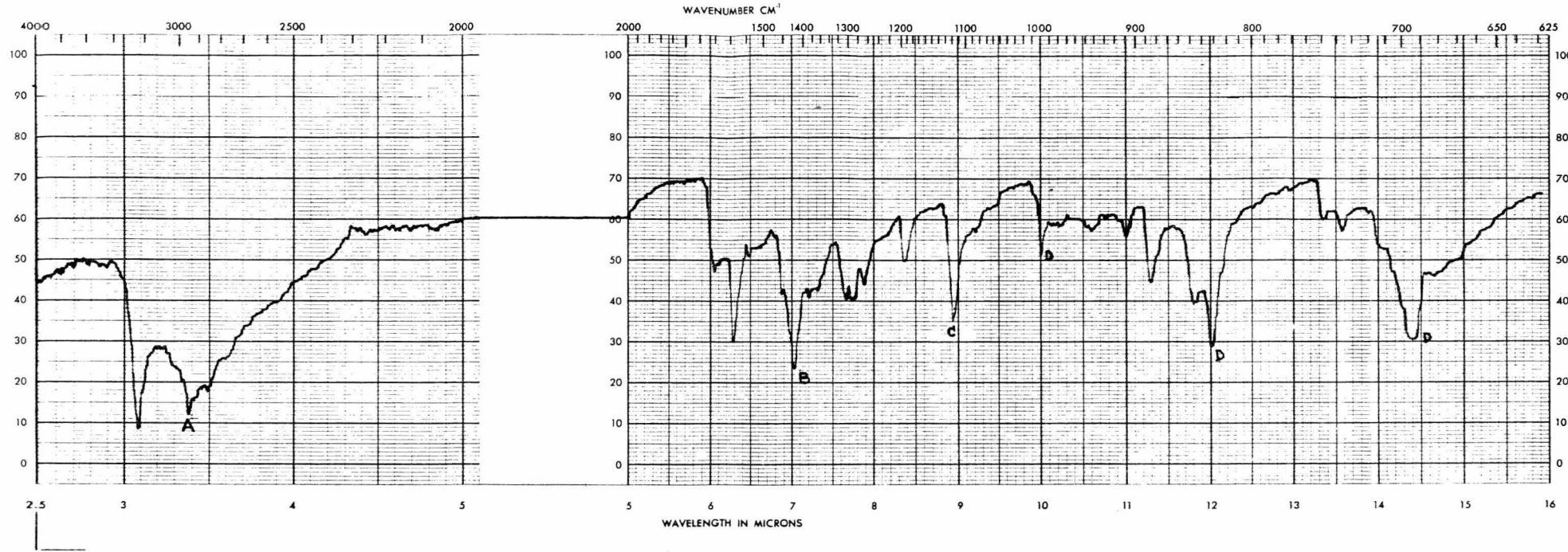
ESPECTRO DE ABSORCION EN EL ULTRAVIOLETA PARA LA
PROTIONAMIDA EN SOLUCION METANOLICA A CONCENTRA-
CION DE 0.01 mg/ml



DESCRIPCION DEL ESPECTRO DE INFRARROJO DE LA
 PROTIONAMIDA EN PASTILLA DE BROMURO DE POTASIO

PICO	NUMERO DE ONDA -1 (cm ⁻¹)	RESPONSABLE DE LA RESPUESTA
A	2950	Propilo (-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
B	1420	Grupo tioamida. (-C-NH ₂) S
C	1110	Unión carbono- azufre (-C = S)
D	1000 u 830 o 795	Piridina 

El espectro de absorción en el infrarrojo para la Protio-
 namida se presenta en la página 31.



SPECTRUM NO. 1
 DATE 6-II-76
 SAMPLE Protionamida
 SOURCE Rhodia Lt:CA 7419900
 STRUCTURE CCCN(C)C1=CC=C(S1)C(=O)N
 PATH mm
 SOLVENT KBr
 CONCENTRATION _____
 PHASE Solida
 COMMENTS _____

ANALYST Amia Santana M.C.

Beckman[®]
 INFRARED
 SPECTROPHOTOMETER

c).- Identificación y valoración de nitrógeno.- Según el método del Kjeldahl, se procedió así:

Técnica. Pesar una cantidad que contenga aproximadamente de 2 a 3 mg de nitrógeno, pasar a un matraz de Kjeldahl y agregar 7 ml de ácido sulfúrico en el cual se ha disuelto previamente 0.5 g de ácido salicílico, mezclar y esperar 30 minutos con agitación frecuente. Adicionar a la mezcla 2.5 g de tiosulfato de sodio en polvo y 0.250 g de sulfato cúprico y mezclar perfectamente. Inclinar el matraz a un ángulo de 45° y calentar a ebullición hasta que la solución adquiera color verde claro que permanezca por lo menos 30 minutos. Enfriar y agregar con cuidado 20 ml de agua, adicionar después 40 ml de hidróxido de sodio al 40 por ciento de tal manera que forme una capa debajo de la solución ácida. Adicionar zinc granulado y conectar el matraz a un aparato de destilación por arrastre de vapor, recibir el destilado en un matraz que contenga 20 ml de una solución de ácido bórico al 5 por ciento. Mezclar el contenido del matraz de Kjeldahl haciendolo girar y empezar la destilación.

Una vez que se han destilado las dos terceras partes del matraz, se procede a titular el destilado con ácido sulfúrico - 0.02 N usando como indicador S.I. de rojo de metilo.

Los resultados fueron:

Peso de la muestra = 0.058 g

Equivalente químico = 14

Normalidad del ácido sulfúrico = 0.034

Volumen de ácido sulfúrico gastado en la valoración = 19.5ml

$$\% \text{ de N} = \frac{V \times N \times Eq \times 100}{PM}$$

$$\% \text{ de N} = \frac{19.5 \times 0.034 \times 0.014 \times 100}{0.058}$$

$$\% \text{ de N} = 15.517$$

8. VALORACION.- Para la valoración de la protionamida se escogieron los siguientes métodos de análisis a los cuales respondió.

a).- Valoración espectrofotométrica. Tomando en cuenta que la Protionamida absorbe a una longitud de onda de 292 nm y teniendo como dato el coeficiente de extinción a esta longitud de onda (3), se hizo un cálculo espectrofotométrico para comprobar la pureza del producto.

Cálculos:

Peso de la muestra = 47,6 mg

Absorbancia a 292 nm (lectura de una solución de concentración 0.01 mg/ml) = 0.395

Coefficiente de extinción $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 408$ (a 292 nm)

Factor de dilución = 5000

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{10 \times 0.395 \times 100 \times 5000}{403 \times 47.6}$$

% de Protionamida = 101.69

b).- Titulación no acuosa.

Técnica. Disolver aproximadamente 50 mg de Protionamida - en 20 ml de ácido acético glacial, agregar unas gotas de S.I de cristal violeta. Titular con una solución de ácido perclórico - en acético 0.1 N hasta que el indicador vire de violeta a verde esmeralda.

Cálculos:

Peso de la muestra = 0.0524 g

Volumen de ácido perclórico gastado en la titulación = 3ml

Normalidad del ácido = 0.097872

Equivalente químico = 182

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{V \times N \times Eq \times 100}{PM}$$

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{3 \times 0.097872 \times 0.182 \times 100}{0.0524}$$

% de Protionamida = 101.98

c).- Valoración gravimétrica. Pesar aproximadamente 100 mg del producto, disolver en alcohol metílico y agregar solución - al 10 por ciento de nitrato de plata hasta precipitar completamente. Filtrar con vacío, poner a secar el precipitado dentro - de una estufa a 105°C por dos horas. Pesar y hacer cálculos.

Cálculos:

Aquí se hicieron dos pruebas, reportándose ambas a continuación:

1. Peso de la muestra = 0.0992

Peso del precipitado = 0.1373

Peso molecular de la Protionamida = 180.2

Peso molecular del precipitado (sulfuro de plata) = 247.78

180.2 ——— 247.78

x ——— 0.1373

x = 0.099852

% de Protionamida = $\frac{0.099852 \times 100}{0.0992}$

% de Protionamida = 100.65

11. Peso de la muestra = 0.1039

Peso del precipitado = 0.1476

Peso molecular de la Protionamida = 180.2

Peso molecular del precipitado (sulfuro de plata) = 247.78

$$180.2 \quad \text{---} \quad 247.78$$

$$x \quad \text{---} \quad 0.1476$$

$$x = 0.107$$

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{0.107 \times 100}{0.1039}$$

$$\% \text{ de Protionamida} = 102.7$$

d).- Valoración volumétrica. Pesar aproximadamente 100 mg de Protionamida y disolver en alcohol metílico, agregar 35 ml - de una solución al 10 por ciento de nitrato de plata para precipitar la Protionamida, filtrar con vacío.

Al residuo, agregarle 1 ml de S.I de sulfato férrico amónico y titular el exceso de nitrato de plata con una solución - de tiocianato de amonio 0.1 N, hasta color salmón.

Cálculos:

Peso de la muestra = 0.0992

Volumen de nitrato de plata = 35 ml

Volumen de tiocianato de amonio usado para valorar = 21 ml

Normalidad del nitrato de plata = 0.103175

Normalidad del tiocianato de amonio = 0.117244

Equivalente químico = 90.1

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{(V \times N) - (V' \times N') \times 100}{PM}$$

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{(35 \times 0.10317) - (21 \times 0.11724) \times Eq \times 100}{PM}$$

$$\% \text{ de Protionamida} = \frac{1.149005 \times 0.0901 \times 100}{0.0992}$$

$$\% \text{ de Protionamida} = 104.3$$

C O N C L U C I O N E S

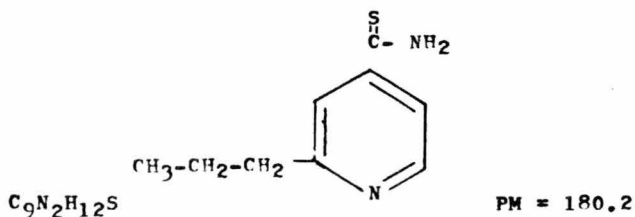
La Protionamida, es un producto útil en el tratamiento de pacientes con tuberculosis. Tiene la ventaja de ser bien tolerado en la mayor parte de ellos.

Es un producto de consumo de las principales instituciones médicas como el IMSS, la SSA.

Por tanto, se sugiere incluir la siguiente monografía en la Farmacopea Nacional.

P R O T I O N A M I D A

2-(n)-Propil-tioisonicotinamida



DESCRIPCION.- Polvo cristalino de color amarillo, inodoro o casi inodoro.

SOLUBILIDAD.- Insoluble en agua, poco soluble en eter, ligeramente soluble en benceno, soluble en cloroformo y fácilmente soluble en alcohol y acetona.

IDENTIFICACION.- Pesar 100 mg de Protionamida y disolver en alcohol metílico, agregar unas gotas de solución al 10 por ciento de nitrato de plata. Aparecerá inmediatamente un precipitado obscuro (Ag_2S).

b). La Protionamida en solución metanólica, a concentración de 0.01 mg/ml, presenta absorción al ultravioleta con máximos a 292 y 216 nm y mínimo a 256 nm. $E_{1cm}^{1\%}$ a 292 nm = 408

RANGO DE FUSION.- Entre 140 - 143°C

PERDIDA AL SECADO.- Secada en estufa a 105°C por dos horas la Protionamida no debe perder más del 1% de su peso.

RESIDUO DE IGNICION.- No debe ser mayor al 1% de su peso.

METALES PESADOS.- No debe ser superior a 10 ppm en Pb.

VALORACION.- a). Disolver en 20 ml de ácido acético gla--
cial aproximadamente 100 mg del producto y valorar con solución
0.1 N de ácido perclórico en ácido acético, utilizando como in-
dicador solución acética de cristal violeta (hasta color verde).

El producto debe contener de 97 a 102 por ciento de ---
 $C_9N_2H_{12}S$.

b). Pesar aproximadamente 100 mg del producto y disolver-
en alcohol metílico, agregar solución al 10 por ciento de nitra
to de plata hasta precipitación completa, filtrar con vacío y a
poner a secar el precipitado dentro de una estufa a 105°C por 2
horas. Pesar para efectuar los cálculos.

El producto debe contener de 97 a 102 por ciento de ---
 $C_9N_2H_{12}S$.

CONSERVACION.- Protejase de la luz

CATEGORIA.- Antituberculoso

DOSIS.- La dosis usual para adulto es de 0.75 a 1 g al -
día, en una o varias tomas.

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

- 1.- D.Libermann, et al. COMPT. REND. Vol. 242, 2409-12 1956
- 2.- N. Rist, et al. COMPT. REND. Vol. 242, 2187-9 1956
- 3.- García Cano. ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA. 1973,
39 (2), 211-36.
- 4.- A.R. Somner, et al. TUBERCLE, EDINB. , 1967, 48, 137.
- 5.- J. Miguereu et al. REVUE TUBERC. PNEUMOL. ; 1965, 29, 1037.
- 6.- C. Grassi y R. Rinoldi. LOS FARMACOS ANTITUBERCULOSOS.
Págs. 11-29, 59-67. Publimex Impresos. México, 1969.
- 7.- MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOEIA, Twenty-sixth Edition.
The Pharmaceutical Press. Pág. 1878. London.
- 8.- E.G.C. Clarke. ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS. The
Pharmaceutical Press. Pág. 522, 760. London.
- 9.- F.C. Hugues, et al. THERAPIE. 1970, 25(1), 131-6

- 10.- T. Higuchi and J.L. Bodin. PHARMACEUTICAL ANALYSIS.
Pág. 212, Interscience Publishers. London, 1961.
- 11.- K.A. Connors. A TEXTBOOK OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS.
Pág. 210-212, John Wiley and Sons, Inc. N.Y., London.
- 12.- A. Burger. MEDICINAL CHEMISTRY. Third Edition. Wiley-Interscience, pág. 422-423. N.Y. London.
- 13.- BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX. Pág. 415. The Pharmaceutical Press, London 1973.
- 14.- THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA. XVIII.
Pág 909. Mack Printing Comp.
- 15.- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 4a.
Edición. Pág. 153-154. S.S.A. 1975.
- 16.- FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 4a.
Edición. Pág. 312-313, 384. S.S.A. 1975.
- 17.- K. Nakanishi. INFRARED ABSORPTION SPECTROSCOPY (Practical)
Holden-Day, Inc. , San Francisco. 1962.
- 18.- J.M. Arena, M.D. POISONING. Ed. Charles C. Thomas Publisher.



000000