



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

①

SUGERENCIA PARA INTRODUCCION A LA
FARMACOPIA NACIONAL DE LOS ESTADOS
UNIDOS MEXICANOS DE LA MONOGRAFIA
DEL 3, 5, 5 TRIMETIL CICLOHEXIL MANDE-
LATO.

T E S I S

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

MARIA GUADALUPE GUERRERO MACIAS



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.

GLAS.

Tesis

ADQ.

1977

FECHA

4-1-1975

PROC.



QUIMICA

Jurado Asignado

Presidente: Q.F.B. Ramón Ulacia Esteve
Vocal : Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes
Secretario: Q.F.B. Rafael Zendejas Guizar
1er. Suplente: Q.F.B. Mario Miranda Castro
2do. Suplente: Q.F.B. Alfredo Garzón Serra.

Sitio donde se desarrollo el tema: Farmaceuticos Lakeside, .
S. A.

Sustentante: María Guadalupe Guerrero Máciás

Asesor del Tema: Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes

A LA MEMORIA DE MI MADRE

Porque con infinito amor siempre me guió
por caminos de inquietud intelectual.

A MI PADRE

Quien gracias a su comprensión
y cariño me facilitó el camino
que me llevo a culminar mis es
tudios y me dió la fuerza nece
saria para enfrentarme a la vi
da.

A RAMIRO

Que en su amor, logró mi realización
como mujer, como madre y como profesio-
nista.

A MI HIJO

Por ser mi más grande orgullo.

A MIS HERMANOS

Con mucho cariño.

A LA MAESTRA

Q.F.B. Etelvina Medrana de J.

Con toda mi admiración y agradecimiento por su valiosa ayuda que siempre me ha brindado.

I N D I C E .

Introducción.

Generalidades.

Distribución y consumo.

Síntesis y Purificación.

Farmacología y Toxicología.

Evaluación de las constantes Físicas.

Métodos Experimentales y Análisis -
Estadístico.

Monografía Propuesta.

Bibliografía.

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

El gran número de medicamentos monofármacos y polifármacos existentes en la industria farmacéutica, obliga al control estricto en ellos como se ha venido haciendo progresivamente, la industria química farmacéutica debe de cumplir y superarse en los controles de dichos productos.

En nuestro país auxilia al farmacéutico oficialmente la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos y en defecto de ella se encuentra la Farmacopea Internacional publicada por la Organización Mundial de la Salud, ya que los tratados suscritos por nuestro país nos obliga a considerarla.

Cuando no existen normas y métodos de ensayo o valoraciones en nuestra farmacopea y al recopilar datos de otras observamos discrepancias entre ellas, es necesario establecer un acuerdo con el fabricante para determinar el método aplicable en cada caso; en ocasiones puede recurrirse a métodos recomendados por diferentes autores en artículos publicados en revistas especializadas.

Para que un método de valoración sea considerado con validez farmacopeica, deberán ser probados en una serie de productos de formulación diferente y reunir características de reproducibilidad que sitúen los resultados dentro de las tolerancias determinadas.

Se debe de tener en cuenta que los métodos que han sido aceptados como farmacopeicos, deberán haber sido reproducidos no menos de 99 veces, calculando el límite de error para cada caso y deben tomarse en cuenta para la valoración de muestras representativas.

Es por eso que este estudio sobre 3, 5, 5 trimetil -
ciclohexil mandelato tomando en cuenta lo escrito anteriormente,
sea esta monografía una sugerencia de introducción a la -
Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

GENERALIDADES.

El 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato obtenido por la esterificación del ácido mandélico con 3, 5, 5 trimetil ciclohexanol, ha mostrado ser una sustancia con actividad espasmolítica, ha sido aplicado exitosamente como un agente terapéutico por algunos años, especialmente en enfermedades vasculares.

Debido al trabajo propio del corazón, este necesita un aporte sanguíneo considerable, que es suministrado por la circulación, cuya misión es nutrir al músculo cardíaco.

Toda perturbación de la misma, acarrea graves consecuencias que pueden llegar a ser fatales.

Las afecciones de muy variada índole de las arterias coronarias, son frecuentes en la vida moderna y representan uno de los más altos índices de mortalidad. Por esta razón se hace una intensa investigación de drogas que puedan producir vasodilatación en las citadas arterias, con el fin de mejorar la circulación del miocardio por aumento del caudal sanguíneo.

Esta investigación de las propiedades espasmolíticas se ha venido haciendo en una serie de drogas vasodilatadoras, encontrándose que es el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato la sustancia que más exitosamente ha demostrado tener estas propiedades.

Así, el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato es usado especialmente en el tratamiento de la enfermedad de Raynaud's (espasmos vasculares intensos en las extremidades, con

tendencia a quedarse los vasos en constricción constante), arterioesclerosis (depósitos lipoides o placas calcificadas en las arterias periféricas), tromboangitis obliterante o enfermedad de Buerger (inflamación de las vainas triangulares que contienen nervio, arteria y vena en zonas periférica), tromboflebitis, eritrocianosis, observándose efectos benéficos en la mayoría de los casos reportados. Además este vasodilatador ha demostrado ser de toxicidad baja y sólo es capaz de provocar trastornos digestivos ligeros y algunas manifestaciones alérgicas que ceden fácilmente, pudiendo ser usado por tiempo indefinido sin llegar a producir hábito.

Los vasodilatadores periféricos habitualmente empleados en enfermedades vasculares periféricas pueden clasificarse de la siguiente manera:

- 1.- DROGAS ADRENERGICAS VASODILATADORAS, como el bame~~ta~~no y la isoxuprina.
- 2.- BLOQUEANTES ADRENERGICOS ALFA, como la tolazolina, la azapetina, la fenoxibenzamina y la dihidroergotoxina.
- 3.- VASODILATADORES MUSCULOTROPICOS, como la papaverina derivados del ácido nicotínico y el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

El 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato clasificado dentro de las drogas vasodilatadoras musculotrópicas debido a su clara acción sobre músculo liso, donde actúa produciendo una vasodilatación moderada en áreas inervadas y deinervadas.

D I S T R I B U C I O N Y C O N S U M O .

El mercado de la industria farmacéutica mexicana, actualmente se encuentra absorbido en su mayoría por dependencias oficiales como son: Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado y Secretaría de Salubridad y Asistencia; el resto por el mercado libre, farmacias no reportadas y muestras médicas.

Según las estadísticas de ventas, el consumo de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato en los últimos años, las dependencias oficiales que tienen el más alto grado de compras a la industria farmacéutica son principalmente el IMSS e ISSSTE, así como el mercado libre; teniendo en cuenta que a esta estadística escapan los datos del consumo de la SSA, farmacias no reportadas y muestras médicas.

Los siguientes datos nos proporcionan una ilustración más clara del consumo progresivo de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato en los últimos años por las dependencias oficiales y por el mercado libre.

DEPENDENCIAS	1972		1973		1974	
	Unidades	Costo	Unidades	Costo	Unidades	Costo
IMSS	227534	1839908	360200	2914992	237315	3488530
ISSSTE	38601	579015	44371	665565	88147	1312471
MERCADO LIBRE		2695000		2786000		

En el consumo total de ambas dependencias y en el del mercado libre queda incluido en general las presentaciones de grageas conteniendo 100 mg., 150 mg y 200 mg de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

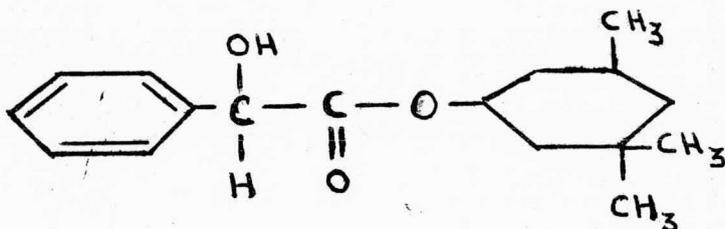
Por ser el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato una sustancia medicamentosa de importancia, en los últimos años se han hecho considerables importaciones de la misma, el siguiente cuadro nos da una ilustración clara de éstas hechas en los últimos cinco años.

Este producto sintético se encuentra registrado en el anuario estadístico de la Secretaría de Industria y Comercio con la fracción arancelaria 29-05-A-009.

País	1968		1969		1970		1971		1972	
	Kg	Valor	Kg	Valor	Kg	Valor	Kg	Valor	Kg	Valor
Finlandia					484	202850	200	88000	400	172000
Estados Unidos	77	3244	32	1439	100	22400	34	1018	234	7239
Países Bajos			900	369305	543	71371			100	43000
Turquia			100	42500						
Total	77	3244	1032	413244	1127	296681	234	89018	734	222239

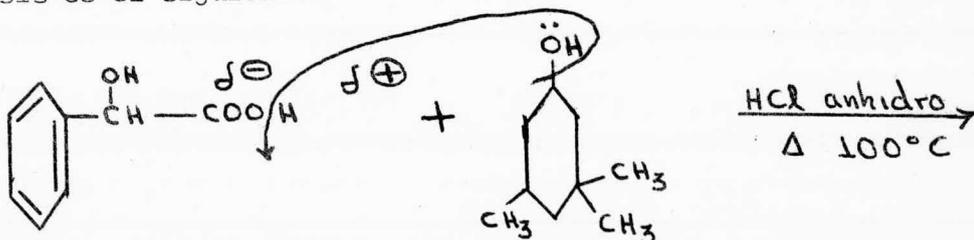
S I N T E S I S Y P U R I F I C A C I O N .

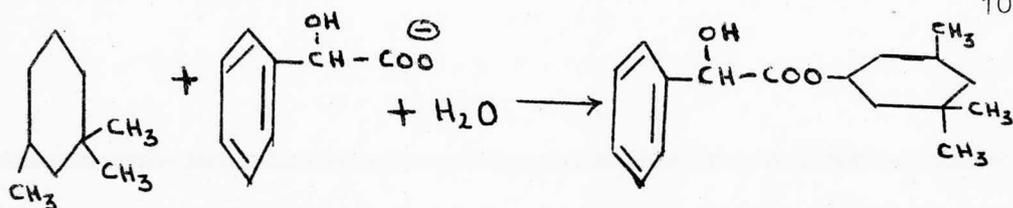
El 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato es el producto de la esterificación del ácido mandélico con el 3, 5, 5, trimetilciclohexanol cuya formula es:



El método de síntesis fué desarrollado y descrito por Godofrey F. Gail, bajo la patente Británica 707,227 del año 1954, la cual consiste en lo siguiente: 50 g de ácido D, L-mandélico, son calentados con 50 g de 3, 5, 5-trimetilciclohexanol durante seis horas a 100°C, bajo una corriente de ácido clorhídrico anhidro, posteriormente la mezcla se vierte sobre agua neutralizando con bicarbonato de potasio, el éster se extrae con éter, secándose el extracto etéreo con sulfato de sodio, la purificación se lleva a cabo destilando el residuo a vacío obteniéndose un rendimiento de 60-70 % de 3, 5, 5-trimetil ciclohexil D, L-mandelato.

El mecanismo de reacción propuesta para ésta síntesis es el siguiente:





Numerosos investigadores han modificado ésta síntesis con el objeto de mejorar el rendimiento del éster y actualmente se sintetiza de acuerdo al trabajo de Clinton y Laszkowski, el cual consiste en poner en un matraz provisto de un condensador una mezcla de 76 g. (0.5 mol) de ácido mandélico, 213 g (1.5 mol) de 3, 5, 5-trimetilciclohexanol (isómero de bajo punto de fusión), 150 ml de 1, 2-dicloroetano y 7.5 ml de ácido sulfúrico, refluja por 5 horas. Después enfriar a la temperatura ambiente, añadir 10 ml de agua para remover los restos de ácido sulfúrico. La mezcla se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta reacción neutra al papel tornasol. Lavar varias veces con agua y secar con sulfato de sodio anhidro, el dicloroetano y el exceso de 3, 5, 5-trimetilciclohexanol se retiran por destilación al vacío, el rendimiento es de 101.0 g (73 %) de 3, 5, 5-trimetilciclohexil mandelato.

El 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato, obtenido de esterificar el ácido mandélico racémico con el 3, 5, 5 - trimetilciclohexanol de bajo punto de fusión (también recémico y muy probablemente con la estructuracis), está por lo tanto constituido por una mezcla de cuatro isómeros:

- 1.- L-ácido con L-alcohol.
- 2.- D-ácido con D-alcohol.
- 3.- L-ácido con D-alcohol.
- 4.- D-ácido con L-alcohol.

En el orden dado estos cuatro isómeros representan - dos pares de antípodos: (1+2) y (3+4). Una separación eficiente de los dos pares de antípodos no es posible, debido a que hay sólo una pequeña diferencia en los puntos de ebullición - (3.5°C a 10 mm de presión) y la purificación de los ésteres - se efectúa por destilación, las preparaciones comerciales son por consiguiente una mezcla de estos dos pares de antípodos - con una composición prácticamente constante.

F A R M A C O L O G I A Y T O X I C O L O G I A .

FARMACOLOGIA.

Varios padecimientos reconocidos clínicamente a los cuales se asume la importancia del espasmo en el músculo liso, suelen ser muy dolorosos y frecuentemente traen muy serias secuelas patológicas.

La mayoría de éstos son tratados radicalmente debido a que su mecanismo aún no es bien conocido, en tales casos es dado un tratamiento simpaticomimético mediante el cual el espasmo es eliminado.

Las sustancias que tienen la propiedad de eliminar los espasmos son llamados espasmolíticos, la correlación entre estructura y actividad de estas sustancias no es suficientemente conocida para determinar de antemano qué estructura de una sustancia puede tener efecto espasmolítico.

Las sustancias que clínicamente eliminan el espasmo en el músculo liso, ejercen una acción antagónica sobre espasmos en los músculos lisos, cuando son provocados experimentalmente en investigaciones farmacológicas, por lo tanto, es razonable asumir que cuando la sustancia está provista farmacológicamente para poseer una acción espasmolítica, clínicamente actúa como tal. Siendo las investigaciones clínicas solamente las que determinan el uso apropiado de los espasmolíticos hasta hoy conocidos.

A través de los años, numerosas sustancias que poseen una acción espasmolítica han sido estudiadas, encontrándose que la mayoría de estos compuestos poseen un grupo que contiene nitrógeno.

Macht en 1920 fijó su atención sobre la acción espasmolítica de la sal de sodio del ácido mandélico así como del etil y el bencil éster de este mismo ácido, son compuestos - sin un componente alcohol básico. Como algunos de estos ésteres del ácido mandélico tienen muy alta toxicidad, fué necesario investigar para seleccionar el agente espasmolítico efectivo en este grupo de ésteres del ácido mandélico.

Para llevar a cabo una investigación que determine la actividad espasmolítica de estas sustancias, se tienen presentes algunos métodos que producen condiciones aspáticas en el músculo; entre otras sustancias son usadas para estos propósitos: Acetil colina, histamina y cloruro de bario, sustancias consideradas espasmolíticos de acuerdo con la farmacología experimental.

Los órganos purificados, son más usados en la investigación porque la técnica es simple, el experimento puede ser llevado con facilidad y las probabilidades de error son pocas, además la investigación no es muy laboriosa.

Los pequeños fragmentos de intestino de cuy o de rata no ofrecen dificultades experimentales, debido a que los segmentos purificados de intestino muestran una pequeña motilidad intrínseca, facilitan observar cuidadosamente los cambios en el tono (espasmo o espasmolisis); para excluir la posibilidad de que ciertas sustancias sean equivocadamente clasificadas como un espasmolítico general, basándose solamente sobre un experimento en intestino purificado, la investigación se extiende sobre otros órganos, con sustancias espasmogénicas diferentes a las tres mencionadas anteriormente como por ejemplo: Extracto de pituitaria posterior para experimentos sobre útero, la pilocarpina sustituyendo a la acetil colina en experimentos sobre un órgano perfusado pues la acción -

de la acetil colina en estas circunstancias no es suficientemente duradera.

El intervalo que separa la investigación farmacológica en órganos purificados de las pruebas clínicas de sustancias con acción espasmolítica se trata de hacer tan pequeña - como sea posible, por lo tanto muchos investigadores provocan el espasmo sobre el animal intacto, investigando los espasmos que pueden ser contrarrestados por la droga en prueba.

Los métodos de investigación más usados para el presente propósito son descritos brevemente.

A) Organos Purificados.

1.- Intestino.

La técnica más empleada en esta investigación es la de Magnus con órganos purificados en conexión con la de - - otros investigadores y posteriormente la prueba de espasmolíticos sobre segmentos purificados de intestino.

2.- Utero.

Usualmente el útero de cuyo se usa en algunas ocasiones para lo cual se divide longitudinalmente en varias partes, el espasmo se produce en el órgano purificado con extracto de pituitaria posterior, cloruro de bario o pilocarpina, - el agente espasmolítico a ser probado muestra la eliminación o disminución de este espasmo.

3.- Perfusión de areas de vasos sanguíneos purificados.

En esta prueba se emplean preparaciones de rana las cuales son perfusadas con solución Ringer (Laewen Trendelenburg) también son muy usados mamíferos como cuy (Kochrmann -

and Catel) gatos, conejos, perros y a veces ojos de conejo - (Swetsschnikov Pissemski).

4.- Acción sobre el corazón.

La posible dilatación de los vasos coronarios bajo la influencia de un espasmolítico puede ser observada en el corazón de mamíferos purificado de acuerdo a Langendorff, este método ha sido modificado por numerosos investigadores.

B) Organos in Situ.

1.- Experimentos sobre presión sanguínea.

Los agentes espasmolíticos decrecen la presión arterial por una acción directa sobre las fibras del músculo liso.

Una serie de ésteres del ácido mandélico con un componente alcohol no básico fueron investigados usando los métodos anteriormente descritos y provocaron en general que la actividad espasmolítica de estos compuestos es correspondiente a la serie, midiéndola en intestino purificado de cuyo, se observaron incrementos de acuerdo al peso molecular, encontrando la máxima actividad con nueve átomos de carbono en los ésteres del ácido mandélico.

El éster del ácido mandélico 3, 5, 5 trimetilciclohexanol muestra cualidades altamente satisfactorias como espasmolítico, del tipo de la papaverina.

Las propiedades espasmolíticas y en particular la acción vasodilatadora del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato es demostrada en los siguientes experimentos.

Los datos mencionados a continuación fueron obtenidos de una preparación comercial, la cual como ya se indicó anteriormente está compuesta por una mezcla de dos pares de antipodos, con una composición prácticamente constante.

Influencia sobre la circulación.

A) Efecto Sobre los vasos sanguíneos de la rana.

1.- Experimentos de perfusión en ranas según la técnica Laewen Trendelenburg.

La técnica es llevada exactamente usando primero para perfusar una solución Ringer, alternandola con una solución de Ringer, que contenía 14.5 mg de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato por litro, mostrando éste un marcado efecto vasodilatador, reportando en la siguiente tabla los resultados encontrados en los múltiples experimentos.

Ciclos	Ringer	Ringer 14.5 mg de Ciclandelato/litro.	Incremento %
1	19.0	27.0	42.0
2	19.5	31.0	54.0
3	18.0	23.0	28.0

La investigación de la influencia de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato sobre la circulación fué extendida a varios animales más como son; conejo; ratas y perros, observándose siempre en todos ellos un marcado efecto vasodilatador del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

B) Influencia sobre el tiempo de coagulación.

La investigación fué hecha en conejos a los cuales -

se les dió una dosis de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato equivalente a 20 mg/kg de peso diariamente por un período de 8 semanas durante el cual no se observa aumento alguno en el tiempo de coagulación.

Si la dosis se aumenta a 4 g/kg/día no se observa cambio alguno aún al segundo día de administración.

C) Influencia en la presión sanguínea.

Una inyección intravenosa de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato disuelto en propilen glicol, administrada a un gato causa una caída de la presión sanguínea de la misma intensidad de que la causa el propilen glicol solo. Sin embargo, el retorno de la presión sanguínea a sus valores normales tarda más tiempo, que si solamente es administrada la misma cantidad de propilen glicol. Esto podría explicarse debido a que en la sangre el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato se separa de la solución en forma de pequeñas gotitas. Estas gotas impiden en una parte, el flujo a través de los pequeños vasos sanguíneos de los pulmones y así causa la caída de la presión sanguínea, evitando una rápida restauración de la presión sanguínea.

Influencia en el tracto gastro intestinal.

A) Sobre intestino purificado.

Solamente grandes concentraciones del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato (7-10 mg/ml) causan aumento en el tono del intestino purificado del cuyo.

B) Sobre intestino in vivo.

En las pruebas de toxicidad crónica de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato, nunca se ha manifestado costipación

o irritación del intestino.

Influencia sobre la Diuresis.

Ninguno de los experimentos mostró un efecto particular sobre la diuresis, ya sea inhibiéndola o estimulándola.

Actividad Espasmolítica.

A) Sobre útero purificado de cuyo.

Los espasmos producidos en el útero con extracto de pituitaria posterior o pilocarpina son efectivamente controlados por el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

B) Sobre intestino purificado de gato.

La técnica de Ruding fué seguida para producir y demostrar condiciones aspáticas en el intestino. El ritmo normal de la peristaltis por medio de una inyección intravenosa de fisostignina de 0.5-1.0 mg causa un incremento del tono y una motilidad espasmódica del intestino. Este incremento de peristaltis se ve claramente disminuido y el tono también decrece después de una inyección de 20 mg de 3, 5, 5 trimetil - ciclohexil mandelato disueltos en 0.2 ml de propilen glicol.- La inyección intravenosa de una cantidad igual de propilen -- glicol unicamente, no produce estos síntomas.

Antagonismo entre 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato y Secale

1.- En crestas de gallo.

Grandes dosis de Secale causan la conocida gangrena de la cresta de gallo. Cuando grupos de gallos son tratados con 0, 25, 50 y 100 mg por día de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil

mandelato respectivamente. Todos los grupos se inyectan intra muscularmente incrementando la dosis de extracto de secale. - Los animales tratados con 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato muestran menos decoloración de sus crestas que el grupo - control. La diferencia va más marcada con el incremento de la dosis de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

Este experimento por lo tanto muestra el efecto preventivo del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato en contraste de la actividad vasoconstrictora del extracto de secale. - Como los gallos fueron tratados con dosis incrementadas de extracto de secale, todos los animales del grupo control y de - las dosis más bajas de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato - murieron al final. A los gallos que se les dió 50 y 100 mg/-- día de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato sobrevivieron to dos, con excepción de uno. No todas las especies de animales - reaccionan igual.

El 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato es preparado por medio de la esterificación del ácido mandélico con el alcohol correspondiente (3, 5, 5-trimetilciclohexanol), una - vez formado el éster, se purifica por destilación, esta serie de manipulaciones puede ser la causa de que parte del ciclanelato se oxide a fenilglioalato de tal manera que esta última sustancia será un acompañante casi obligado del primer compuesto.

Se han encontrado datos que el fenilglioalato es - muy tóxico y de efectos acumulativos, razón por la cual no - puede permitirse que esté presente. Pero se ha especificado - como máximo de esta impureza no más de 0.3 % (Zbinden, 1964).

En la fabricación del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil - mandelato se forma cierta cantidad de fenilglioalato como re

sultado de un proceso de oxidación que puede incrementarse en función de tres factores:

a).- Un ácido mandélico impuro (utilizado como material de partida).

b).- Oxidación durante el proceso de esterificación.

c).- La temperatura que hay que alcanzar para poder destilar el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

Se han dado varias hipótesis para justificar la necesidad de que el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato no contenga más de 0.3 % de fenilglioxalato y una de las que parecen más razonables es la siguiente:

Willstatter (1927), Baman (1930), al estudiar la hidrólisis enzimática del mandelato de etilo observaron que se presenta un período de hidrólisis lenta. El compuesto responsable de esta hidrólisis lenta es el fenilglioxalato de etilo. La explicación dada por estos investigadores al fenómeno está basada en la afinidad relativa de la enzima que presenta por ambos substratos, ya que han encontrado que la enzima tiene una afinidad 5,000 veces mayor por el fenilglioxalato de etilo que por el mandelato de etilo, lo cual causa una considerable disminución en la velocidad de descomposición, ya que la hidrólisis del cetoéster es un proceso mucho más lento que la hidrólisis del mandelato. Este razonamiento puede comprobarse experimentalmente utilizando un mandelato de etilo exento de fenilglioxalato con lo cual tendrá un proceso libre del período de hidrólisis lenta. Los experimentos llevados a cabo con el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato y el fenilglioxalato del 3, 5, 5-trimetilciclohexanol usando homogeneizados de hígado de rata como fuente de estearasa, demuestran que el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato puro al hidrólizarse no

no presenta período de hidrólisis lenta, en cambio la adición de un 5 % de cetoéster causa una enérgica inhibición en el proceso de hidrólisis enzimática.

En esta serie de datos experimentales puede concluirse que la presencia del cetoéster debe tener una influencia muy notable sobre el camino metabólico natural del 3, 5, 5-trimetil ciclohexil mandelato y aunque la medida cuantitativa de esta influencia no se conoce, es evidente que debe evitarse una concentración elevada del cetoéster, ya que causaría modificaciones en el metabolismo normal del 3, 5, 5-trimetil-ciclohexil mandelato.

Metabolismo y Excreción.

Experimentos de excreción llevados a cabo en conejos probaron que prácticamente todo el 3, 5, 5-trimetil ciclohexil mandelato administrado es tomado por el organismo con excepción de un 5 % el cual es encontrado en la heces. Esta absorción es muy rápida, la aparición de productos metabolizados en la orina aparecen una hora después de la administración del 3, 5, 5-trimetil ciclohexil mandelato.

El 3, 5, 5-trimetil ciclohexil mandelato es descompuesto por el organismo en ácido mandélico y 3, 5, 5-trimetil hexanol. El ácido mandélico es excretado en la orina, el cual es parcialmente oxidado a ácido fenilglioxílico; el 3, 5, 5-trimetilciclohexanol manteniendo la forma conjugada se encuentra también en la orina.

Determinaciones cuantitativas de los tres metabolitos mencionados muestran un máximo de excreción de 5 horas después de la administración del 3, 5, 5-trimetil ciclohexil-mandelato.

El total de las cantidades encontradas es: Acido mandélico 55 %, ácido fenilglioxílico 60 % y 3, 5, 5-trimetilciclohexanol 65 % de las cantidades teóricamente esperadas.

Toxicidad.

El 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato es poco soluble en agua lo que hace que la preparación de las soluciones intravenosas sea prácticamente imposible.

La investigación de la toxicidad por consiguiente está limitada a determinaciones de toxicidad oral e intraperitoneal de varias especies de animales, las pruebas hechas en ratones y perros muestran que los resultados encontrados pueden ser divididos en tres grupos:

- a).- Toxicidad aguda.
- b).- Toxicidad subaguda.
- c).- Toxicidad crónica.

a).- Toxicidad aguda.

Para la determinación de esta toxicidad se utilizaron ratones albinos Dutch, ratones albinos Swiss, ratas Long-Evans, cuyos y perros. La toxicidad aguda intraperitoneal se investigó disolviendo en aceite de cacahuete el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato para este fin. La toxicidad oral se determinó administrando el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato suspendido en goma arábiga o disuelto en aceite de sesámo.

La siguiente tabla nos da una idea de los resultados obtenidos en el experimento observándose que la toxicidad intraperitoneal es el doble de intensa que la toxicidad oral, -

siendo ambas despreciablemente pequeñas.

Lab.	Animal	Adminis- tración	LD ₅₀ g/kg	S.E.	No. de animales	Observación
B	Alb Dutch ratón	oral	8	-	10	en goma arábica
S	Alb Swiss ratón	oral	10	-	10	en aceite de sesámo
S	do	i. p.	4.6	0.22	100	tiempo de observa- ción 72 horas
B	Alb	i. p.	3.78	0.10	119	observación 144 ho- ras
S	Long-Evans	oral	5.0	0.29	150	en aceite de sésamo observación 14 días
S	do	i. p.	2.57	0.16	141	do
S	do	i. p.	3.25	0.16	141	observación 72 horas

b).- Toxicidad subaguda.

Esta prueba fué llevada a cabo agregando el 3, 5, 5-trimetil ciclohexil mandelato al alimento de las ratas por un período de 8 semanas a un grupo de 10 animales, consistente - en 5 machos y 5 hembras, se tuvo un grupo análogo que servía - de grupo control con el objeto de comparar el crecimiento de - los animales experimentales con los no tratados.

A cuatro grupos de animales se les alimentó con un - contenido de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato de 0.435 %, 1.30 %, 2.175 % y 4.35 % en su alimento, el cual equivale a - 100, 300, 500 y 1000 veces respectivamente a la dosis humana - de 400 mg/día.

Al final del período de 8 semanas se encuentra que - las ratas que recibieron 500 y 1,000 veces la dosis diaria humana en el alimento perdieron peso durante las primeras sema - nas, probablemente debido a una anorexia causada por el sabor desagradable del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato. Así - mismo murieron 5 de los 10 animales al final de la tercera semana, a los 5 restantes se les hicieron análisis de sangre e - histológicos, no mostrando evidencia de cambios patológicos - causados por el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato.

Esta investigación garantiza la conclusión que la administración de 300 veces la dosis humana durante un período - de 8 semanas no es dañino.

c).- Toxicidad crónica.

La toxicidad crónica se investigó en un grupo de 24 - ratas (12 hembras y 12 machos) se les dió alimentación que - contenía 0 % de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato (grupo - control) 0.218 %, (50 veces la dosis humana), 0.435 % (100 ve

ces la dosis humana), 1.31 % (300 veces la dosis humana) y - 2.175 % (500 veces la dosis humana) respectivamente.

Después de seis meses todos los animales que sobrevierieron probaron estar completamente sanos, algunas ratas del grupo de dosis más altas murieron en las primeras semanas, la muerte fué atribuída a la anorexia debido a que el examen hisistológico no reveló ninguna otra anormalidad diferente a la auusencia de grasa subcutánea.

La conclusión a la que llegan después de este experierimento de toxicidad crónica oral del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato es que se considera insignificantemente pequeña en ratas ya que mantuvieron su salud después de 6 meses de - tratamiento con 300 veces la dosis diaria humana de 3, 5, 5 - trimetil ciclohexil mandelato.

Debido a la baja toxicidad del 3, 5, 5 trimetil ciicclohexil mandelato las manifestaciones toxicas pueden ser observadas en ratones solamente a muy altas dosis (8 g/kg/mes y 4 g/kg/mes) subcutánea e intraperitoneal encontrandose síntomas como ataxia, disturbios y espasmos respiratorios.

En el hombre aún no han sido reportados efectos tóxiiccos, los efectos colaterales no son frecuentes a dosis bajas, éstos sólo se han reportado para dosis de 800 mg o más diariaarmente, en los que se incluye: Vértigo, comezón, bochorno, dolor de cabeza, náuseas y sudoración, los cuales son contraarrestados con hidrocioruro de tolazolina.

EVALUACION DE LAS CONSTANTES FISICAS.

Tomando en cuenta las propiedades físicas y químicas de una sustancia activa o no activa y en común acuerdo con el fabricante se pueden determinar las especificaciones que marquen la calidad óptima, para ser usado en la fabricación de un medicamento.

En este trabajo ha sido necesario determinar las siguientes constantes básicas para dichas especificaciones:

- 1.- Descripción.
- 2.- Solubilidad.
- 3.- Identidad.
- 4.- Punto de Fusión.
- 5.- Humedad.
- 6.- Residuo de Ignición.
- 7.- Impurezas:
 - a).- Metales Pesados.
 - b).- Cloruros.
 - c).- Sulfatos.
 - d).- Fenilglioxalato (Cetoésteres).

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

Las muestras analizadas presentan la siguiente descripción:

Lote	Descripción
24	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.
505	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.
36	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.
S/N	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.
74M42	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.
5C6	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.
5E16	Polvo blanco, amorfo con ligero olor a menta y sabor amargo.
5F2	Polvo blanco, amorfo con olor a miel y sabor amargo.

2.- Solubilidad.- Los límites de solubilidad son en cierto modo relativos, pero esta determinación nos permite establecer las características hidrofílicas o hidrofóbicas de la sustancia y la presencia de adulterantes que no tienen las cualidades de la sustancia.

Lote	Solventes								
	HCl dil.	NaOH dil.	Agua	MeOH	EtOH	Acetona	CHCL ₃	Eter	Benceno
24	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
505	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
36	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
S/N	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
74M42	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
5C6	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
5E16	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.
5F2	Ins.	Ins.	Ins.	S.	S.	S.	S.	S.	S.

Ins: Insoluble

S: Soluble.

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

Para tener resultados más confiables en la prueba de identidad de una sustancia es necesario practicarle varios tipos de reacciones para poner de manifiesto la mayoría de sus grupos funcionales y así tener la certeza de que se trata de la sustancia que suponemos tener.

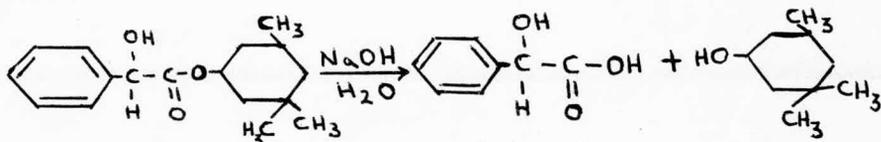
El principal grupo que posee el 3, 5, 5-trimetilciclohexil mandelato es el enlace éster, dada la facilidad de saponificación de este enlace podemos demostrar las dos partes principales componentes del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil-mandelato ó sea la parte ácida y la alcohólica.

La saponificación del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato se efectúa más fácilmente por medio de hidróxido de sodio, que por medio de ácido sulfúrico, puede concluirse por la gran diferencia en la intensidad del olor a mentol, debido al 3, 5, 5 trimetilciclohexanol, desarrollado cuando se trata el 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato con cada uno de estos reactivos.

Por lo tanto, las reacciones cualitativas que se le pueden practicar al 3, 5, 5-trimetilciclohexil mandelato son las siguientes:

a).- Saponificación del enlace éster para poner de manifiesto sus dos partes componentes.

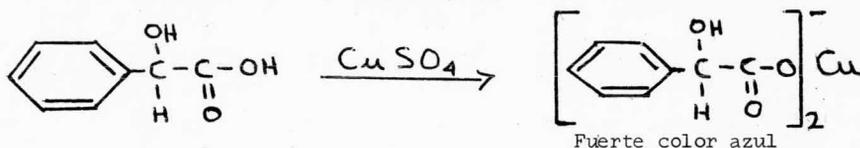
A 150 mg de ciclandelato agregar 3 ml de hidróxido de sodio Solu-
ción Reactivo. Calentar durante dos minutos, se produce un fuerte olor a
mentol.



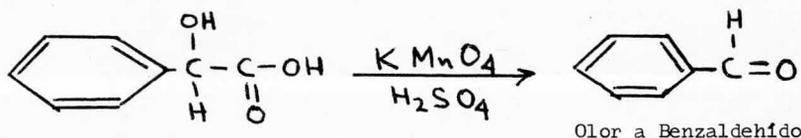
B).- Identidad de la parte ácida.

Olor a Mentol

1.- A 1 ml de la solución A) fría agregar una gota de solución -
reactivo de sulfato de cobre, se produce una fuerte coloración azul.

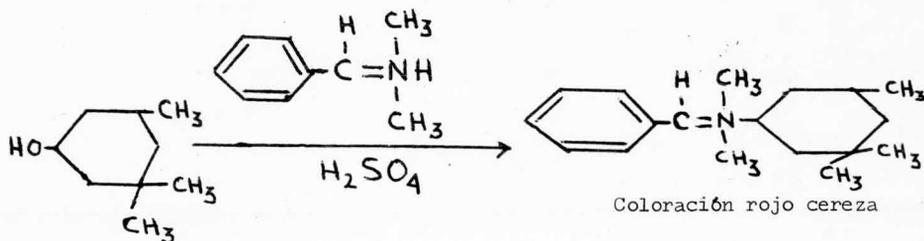


2.- A dos ml de la solución A) agregar ácido sulfúrico hasta --
reacción al papel congo rojo y un ml de solución reactivo de permanganato
de potasio, produciéndose un olor a benzaldehído.



C).- Identidad de la parte alcohólica.

A la solución 2.- Añadir siete ml de ácido sulfúrico y cinco ml-
de Reactivo de Ehrlich, se deja reposar produciéndose una coloración ro-
jo cereza.



La molécula del 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato presenta un sistema conjugado del anillo aromático, que absorbe energía en el espectro electromagnético tanto en la región del ultravioleta como en el infrarrojo.

El espectro de absorción ultravioleta de una solución de 1 mg/ml en etanol de 96° se observan tres máximos a 252, 258, 264 y tres mínimos a 249, 255 y 261 mm.

El espectro infrarrojo corresponde a la absorción electrónica, pero a nivel de enlaces entre los diferentes átomos de la molécula, debe considerarse como un conjunto total, ya que la presencia de un determinado enlace modifica la absorción del grupo cercano en posición e intensidad.

Los grupos característicos que presentan son:

Grupo	Estructura	Frecuencia (cm ⁻¹)	Intensidad
Hidroxilo	-OH	3375	Mediana
Metilo	-CH ₃	2870	Mediana
Ester	$\begin{array}{c} \text{-C-O-} \\ \\ \text{O} \end{array}$	1730	Fuerte
Metilo	-CH ₃	1460	Mediana
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1390	Mediana
	$\begin{array}{c} \diagup \text{C-CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$	1375	Mediana
Alcohol Secundario	$\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	1070	Fuerte
Hidrógeno Aromáticos	C = C-H	770	Débil
Aromático Monosustitución	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C-} \end{array}$	730	Débil
5 H Adyacentes		695	Débil

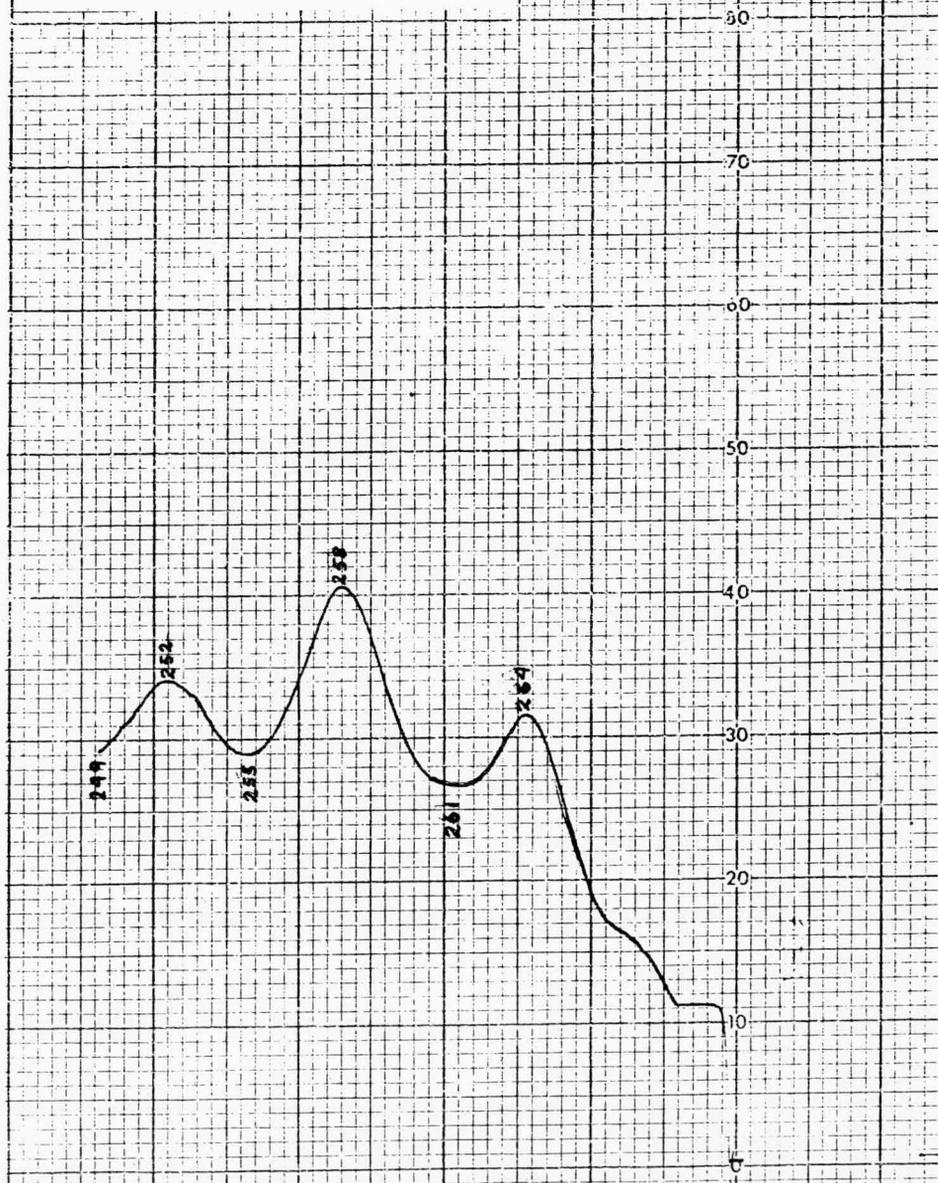
MUESTRA: 3,5,5, Trimetil ciclo-
hexil mandelato.

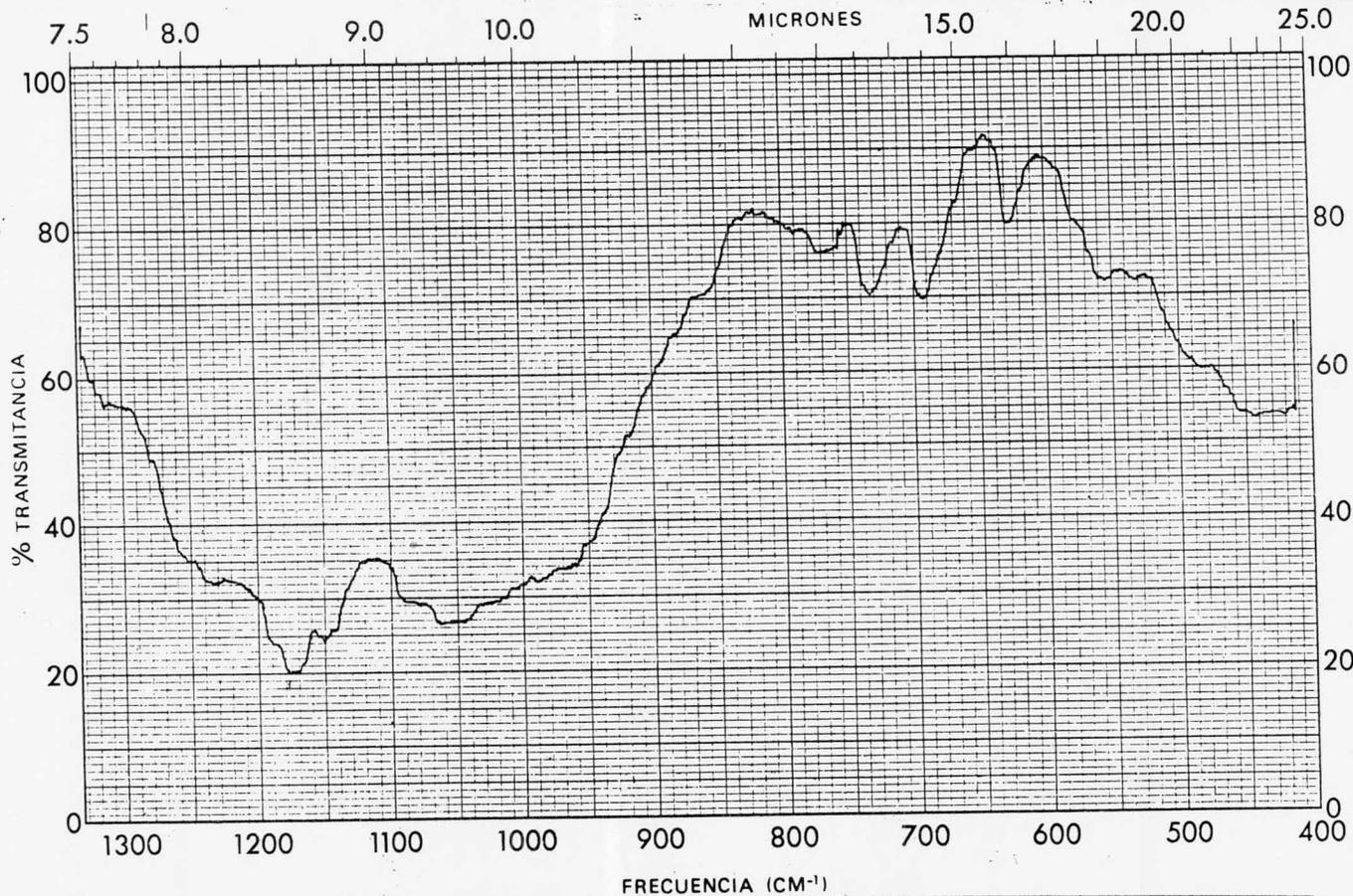
ESTRUCTURA:

FASE LIQUIDA ETANOL

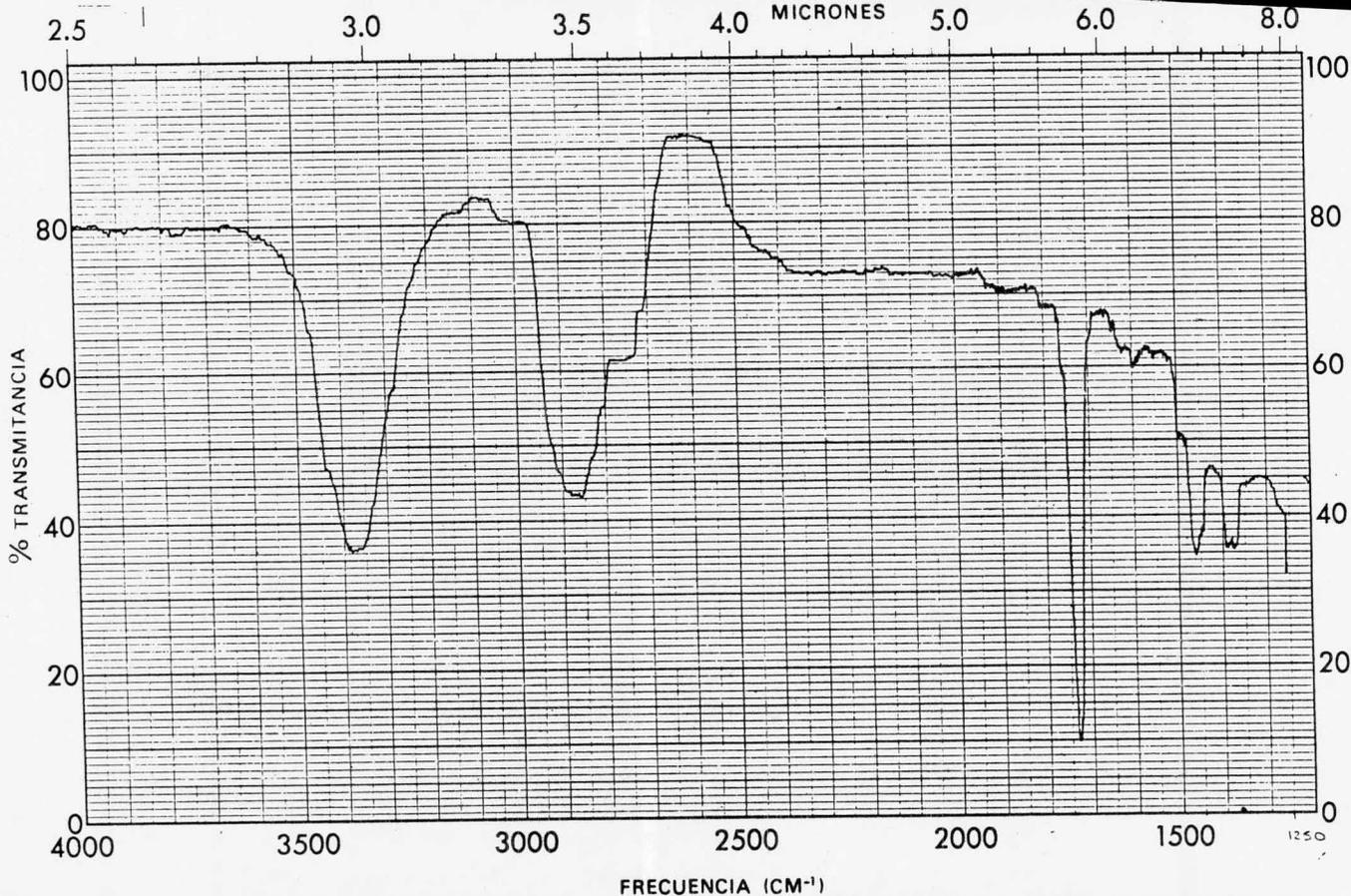
CONCENTRACION: 1mg/ml

BARRIDO: 2 in/min





MUESTRA No. 4 3,5,5, trimetil ciclohexil mandelato	CURVA Nº _____	VEL. DE BARRIDO Rápido	OPERADOR _____
ORIGEN _____	CONC. 1 mg/ml	RENDIJA N	FECHA 1-VII-76
SOLVENTE Etanol	ESPESOR DE CELDA _____	COMENTARIOS Pastilla	
	REFERENCIA Aire		



MUESTRA <u>No. 4 3,5,5. trimetil</u>	CURVA N° _____	VEL. DE BARRIDO <u>Lento</u>	OPERADOR _____
<u>ciclohexil mandelato</u>	CONC. <u>1 mg/ml</u>	RENDIJA <u>N</u>	FECHA <u>1-VII-76</u>
ORIGEN _____	ESPOSOR DE CELDA _____	COMENTARIOS <u>Pastilla</u>	
SOLVENTE <u>Etanol</u>	REFERENCIA <u>A1Fe</u>		

NOTA: Los espectros infrarrojos se determinaron en un espectrofotómetro "IR-S Beckman"; el espectro en el ultravioleta se determinó en un espectrofotómetro "Beckman-DBGT" con graficador.

4.- Punto de Fusión.- El punto de fusión es una de - las constantes más utilizadas para determinar una característica de identidad de una sustancia.

La presencia de impurezas en la sustancia por analizar, aún en pequeñas cantidades dan un descenso o ascenso en el rango de temperatura de fusión característica de cada sustancia pura.

Muestra	Rango de Fusión	Inicial		Final	
		Diferencia	Cuadrado	Diferencia	Cuadrado
I	51-52°C	-1	1	-1.75	3.062
II	52-54°C	0	0	+0.25	0.062
III	52-55°C	0	0	+1.25	1.562
IV	53-54°C	+1	1	+0.25	0.062
V	52-53°C	0	0	-0.75	0.562
VI	52-55°C	0	0	+1.25	1.562
VII	52-54°C	0	0	+0.25	0.062
VIII	52-53°C	0	0	-0.75	0.562
416-430			2		7.496



$$\bar{x} = \frac{416}{8} = 52$$

$$\bar{x} = \frac{430}{8} = 53.75$$

Punto Inicial:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{2}{7}} = \sqrt{0.2857} = 0.5345$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{52 - \mu}{\frac{0.5345}{\sqrt{8}}} = \frac{52 - \mu}{0.1889}$$

$$\mu = 52 \pm (0.1889) t$$

Si $t = 2.365$

$$\mu = 52 \pm (0.1889) (2.365)$$

$$\mu = 52 \pm 0.4467 \quad \text{Límites:}$$

Mínimo: 51.55°C

Promedio: 52°C

Máximo: 52.44°C

Punto Final:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{7.496}{7}} = 1.034$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{53.75 - \mu}{\frac{1.034}{\sqrt{8}}} = \frac{53.75 - \mu}{0.3655}$$

$$\mu = 53.75 \pm (0.3655) t$$

$$\text{Si } t = 2.365$$

$$\mu = 53.75 \pm (0.3655) (2.365)$$

$$\mu = 53.75 \pm 0.8644$$

Límites:

Mínimo: 52.88°C

Promedio: 53.75°C

Máximo: 54.61°C

Mínimo: 51.55 - 52.88°C

Promedio: 52 - 53.75°C

Máximo: 52.44 - 54.61°C

5.- Humedad.- Tomando en consideración que muchas sustancias farmacopeicas contienen agua de hidratación o de absorción, es importante la determinación del contenido de ella para comprobar que se ajuste a los límites marcados.

En este caso la humedad fue determinada sobre sílica gel bajo una presión de 20 lb/in durante 4 horas a la obscuridad, obteniéndose los siguientes resultados:

Muestra	Humedad	Diferencia	Cuadrado
I	0.1969%	+0.0542	0.002937
II	0.1378%	-0.0049	0.000024
III	0.2216%	+0.0789	0.006225
IV	0.1603%	+0.0176	0.000310
V	0.1412%	-0.0015	0.000002
VI	0.0766%	-0.0661	0.004369
VII	0.15546%	+0.0127	0.000161
VIII	0.0921%	-0.0506	0.002560
	1.1819%		0.016588

$$\bar{x} = \frac{1.1819}{8} = 0.1427$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N-1}} = \sqrt{\frac{0.016588}{7}} = \sqrt{0.002369} = 0.04867$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.1427 - \mu}{\frac{0.04867}{\sqrt{8}}} = \frac{0.1427 - \mu}{0.0172}$$

$$\mu = 0.1427 \pm (0.0172) (t)$$

$$\text{Si } t = 2.365$$

$$\mu = 0.1427 \pm (0.0172) (2.365)$$

$$\mu = 0.1427 \pm 0.0406$$

Límites:

Máximo: 0.1833%

Promedio: 0.1427%

6.- Residuo de Ignición.- Como una determinación importante a realizar en sustancias orgánicas se encuentra el residuo de ignición, por medio del cual se determinan las cantidades de materia inorgánica que se encuentra presente en la sustancia analizada.

Procedimiento: En una cápsula previamente tarada pesese con exactitud un gramo de 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato, se incinera a baja temperatura hasta que se carbonice totalmente, en seguida se incinera en una mufla a 500-600°C hasta que todo el carbón se haya quemado.

Los siguientes resultados son un promedio de los residuos de ignición practicados en cada uno de las muestras:

Muestra	Residuo de Ignición	Diferencia	Cuadrado
I	0.029970%	+0.022578	0.000502
II	0.039922%	+0.012626	0.000159
III	0.031980%	+0.020568	0.004230
IV	0.085910%	-0.032362	0.001047
V	0.055858%	-0.003310	0.000010
VI	0.068856%	-0.016308	0.000265
VII	0.053956%	-0.001408	0.000001
VIII	0.053936%	-0.001388	0.000001
	0.420384%		0.000776

$$\bar{x} = \frac{0.420384}{8} = 0.052548$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{0.000776}{7}} = \sqrt{0.000111} = 0.010488$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.052548 - \mu}{\frac{0.010488}{\sqrt{8}}} = \frac{0.052548 - \mu}{0.0037}$$

$$\mu = 0.052548 \pm (0.0037) t$$

$$\text{Si } t = 2.365$$

$$\mu = 0.052548 \pm (0.0037) (2.365)$$

$$\mu = 0.052548 \pm 0.0087$$

Límites:

Promedio: 0.0525%

Máximo: 0.0612%

7.- Ensayos de Pureza:

a).- Metales Pesados.- Esta prueba nos detecta la contaminación de metales pesados en la sustancia y se expresa en términos de reacciones límite.

Solución Tipo: En un tubo de Nessler de 50 ml se pone medio-con pipeta un volumen que contenga 5 ppm de plomo y se diluye con agua a 25 ml. Se agrega solución reactivo de amoníaco hasta obtener un pH entre 3 y 4 usando papel indicador; se diluye con agua a 40 ml y se mezcla.

Solución de ensayo: Un gramo de 3, 5, 5 trimetilciclohexil-mandelato se agita con 25 ml de agua, se filtra y la solución se recibe en otro tubo igual al anterior, con solución-

reactivo de amoníaco se ajusta el pH entre 3 y 4 se diluye a 40 ml con agua y se mezcla.

Procedimiento: A cada uno de los tubos que contienen que con tienen la solución tipo y la solución de ensayo se les agregan 10 ml de solución reactivo de sulfuro de hidrógeno, se mezcla con un agitador de vidrio que tenga un doblez en el extremo inferior. Se deja reposar durante cinco minutos y se hace la comparación observando los dos tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

El color de la solución de ensayo no es más oscuro que el de la solución tipo.

Resultados: Todas las muestras tuvieron menos de 5 ppm.

b).- Cloruros.- Para este caso en particular este tipo de impurezas nos ponen de manifiesto la presencia de restos de catalizadores usados durante el proceso de la síntesis, por lo que resulta indispensable limitar la cantidad de cloruros y sulfatos presentes en la sustancia.

Procedimiento: Se pesa un gramo de 3, 5, 5 trimeticiclohexil mandelato se agita con 20 ml de agua, se filtra la mezcla. - Una alícuota de 5 ml del filtrado se le añade un ml de solución reactivo de ácido nítrico y un ml de solución reactivo de nitrato de plata, se mezcla y se deja reposar por 10 minutos protegido de la luz; cualquier turbidez producida es cuando más como la de una solución tipo que contenga 0.5 ml de solución 0.02N de ácido clorhídrico. (350 ppm).

Resultados: Todas las muestras se encontraron con un contenido de cloruros menor que la solución tipo.

c).- Sulfatos.

Procedimiento: A los 5 ml restantes del filtrado obtenido en la prueba para cloruros se les agrega un ml de ácido clorhídrico diluido y 3 ml de solución reactivo de cloruro de bario, se mezcla y se deja reposar por 10 minutos; contiene cuando más la cantidad de sulfatos que corresponden a 0.1 ml de solución 0.02N de ácido sulfúrico (200 ppm).

Resultados: Todas las muestras dieron negativa esta prueba.

d).- Fenilglioxalato.- Se ha encontrado que el 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato va acompañado del fenilglioxalato, sustancia que se le considera como muy tóxica por lo que debe encontrarse en una porción mínima; debido a esto hemos tratado de desarrollar un método que permita el análisis cuantitativo del fenilglioxalato.

La mayoría de los métodos que han sido propuestos anteriormente, fallan lamentablemente debido a la semejanza en la estructura química de ambos compuestos.

Rekker, 1967 propone un método que implica la nitración del anillo aromático, reducción del grupo nitro y formación posterior de un azo-colorante, sin embargo la nitración se efectúa tanto en el 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato como en el fenilglioxalato, también propone una determinación gravimétrica utilizando la formación de la 2, 4 dinitrofenil hidrazona en medio ácido pero tampoco se consideran resultados convenientes debido principalmente a la pequeña porción del compuesto cetónico.

No pudiendose utilizar un método espectro-fotométrico directo para su análisis, la única posibilidad encontrada fué formar un derivado que dé por sí mismo, un grupo químico que permite su determinación por un método espectrofotométrico. Por su facilidad de manejo y de reacción se utiliza la -

2, 4-dinitrofenil hidrazona para el análisis (Connors, 1972).

Parte Experimental.

Preparación del Fenilglioalato del 3, 5, 5 trimetil ciclohexanol (Norman, 1962).

En un matraz Erlenmeyer de 1000 ml, se colocan 60 g - (0.217 moles) de 3, 5, 5-trimetilciclohexil mandelato disueltos en 400 ml de acetona (libre de reductores), se ajusta la temperatura a 0-3°C, y por medio de un embudo de separación se agregan gota 60 ml de reactivo de Jones, (trióxido de cromo 8N en ácido sulfúrico 8N, (CrO₃ 8N en H₂SO₄ 8N) (Fieser, 1967).

Una vez terminada la adición del reactivo se deja que la temperatura aumente hasta alcanzar la del medio ambiente y en estas condiciones la mezcla se agita durante 12 horas, destruyendo el exceso de reactivo con alcohol etílico, el contenido del matraz se filtra; el filtrado se concentra a sequedad, extrayéndose el residuo con acetato de etilo. Esta solución se lava primero con agua, después con solución saturada de bicarbonato de sodio, se deseca con cloruro de calcio y finalmente se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se destila a presión reducida recogiendo la fracción que destila a 152-153°C/1 mm de Hg.

Rendimiento Teórico: 25 g

Punto de Fusión Teórico: 44.1°C

Rendimiento Práctico: 24.1534 g

Punto de Fusión Promedio encontrado: 42-44°C.

Preparación de la Fenilhidrazona del Fenilglioalato del 3, 5, 5 trimetilciclohexanol.

Se colocan 2 g (0.0101 moles) de 2, 4-dinitrofenil - hidrazina en un matraz Erlenmeyer se le añadieron 30 ml de - metanol, 10 ml de agua y 4 ml de ácido sulfúrico, se calienta en baño maría hasta que todo el sólido se disuelve y en - seguida se agregan 10 g (0.036 moles) del fenilglioalato - del 3, 5, 5-trimetilciclohexanol. La mezcla se calienta a ba ño maría durante 10 minutos, se forma un precipitado que se - separa por filtración. Se recristaliza tres veces con cloro- formohexano.

La 2, 4-dinitrofenil hidrazona tiene un punto de fu- sión teórico de 206-207°C.

Punto de Fusión promedio encontrado: 205-208°C

Preparación de Curva Tipo para la Determinación de la 2, 4-- dinitro fenil hidrazona del fenilglioalato del 3, 5, 5-tri- metilciclohexanol.

Se pesan 10 mg de 2, 4-dinitrofenil hidrazona, se - llevan a un volumen de 100 ml con metanol. Para establecer - la absorción a diferentes concentraciones se llevará a cabo- la siguiente serie de diluciones.

Solución tipo contiene 100mcg/ml.....	I
4 ml de solución I + 46 ml de metanol	II
1 ml de la solución II + 9 ml de metanol	0.8 mcg/ml
2 ml de la solución II + 8 ml de metanol	1.6 mcg/ml
3 ml de la solución II + 7 ml de metanol	2.4 mcg/ml
4 ml de la solución II + 6 ml de metanol	3.2 mcg/ml
5 ml de la solución II + 5 ml de metanol	4.0 mcg/ml
6 ml de la solución II + 4 ml de metanol	4.8 mcg/ml
7 ml de la solución II + 3 ml de metanol	5.6 mcg/ml
8 ml de la solución II + 2 ml de metanol	6.4 mcg/ml
9 ml de la solución II + 1 ml de metanol	7.2 mcg/ml

SEGUNDA SERIE

8 ml de la solución I	+ 42 ml de metanol.....	III
5 ml de la solución III	+ 5 ml de metanol	8.0 mcg/ml
6 ml de la solución III	+ 4 ml de metanol	9.6 mcg/ml
7 ml de la solución III	+ 3 ml de metanol	11.2 mcg/ml
8 ml de la solución III	+ 2 ml de metanol	12.8 mcg/ml
9 ml de la solución III	+ 1 ml de metanol	14.4 mcg/ml

En cada volumen de metanol iban 0.075 g de metóxido de sodio, las lecturas se hicieron 5 minutos después de efectuada la mezcla, a una longitud de onda de 485 nm (Connors, -1972).

NOTA: Este análisis se efectuó en un espectrofotómetro "Bausch Lomb" Spectronic 700.

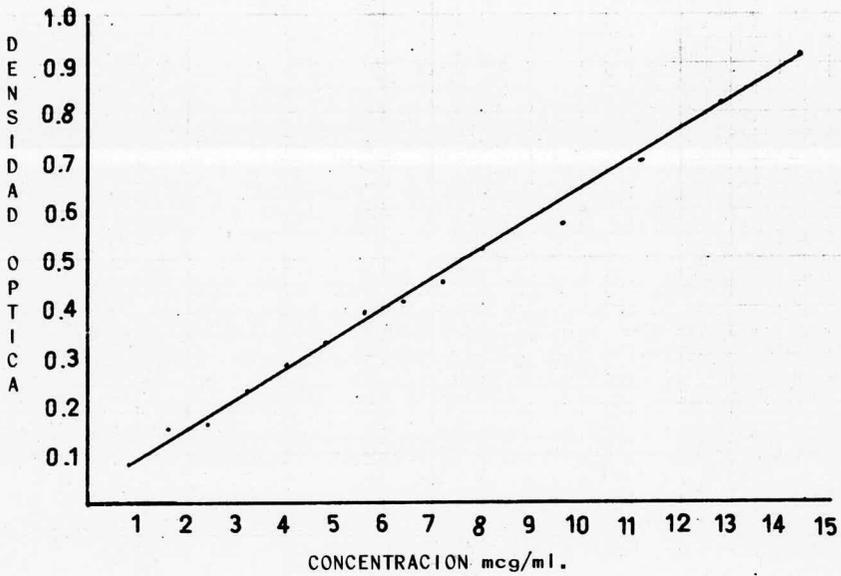
Resultados Obtenidos en la Formación de la Curva Tipo de la-2, 4-dinitrofenil hidrazona del Fenilglioxalato del 3, 5, 5-trimetilciclohexanol.

Fenil hidrazona Conc.	D. O.
0.8	0.080
1.6	0.150
2.4	0.160
3.2	0.230
4.0	0.280
4.8	0.340
5.6	0.390
6.4	0.410
7.2	0.450
8.0	0.520
9.6	0.570
11.2	0.700

12.8
14.4

0.820
0.920

CURVA TIPO DE LA FENILHIDRAZONA DEL FENILGLIOXALATO DEL 3,5,5-
TRIMETILCICLOHEXANOL.



Determinación de Fenilglioxalato en el 3, 5, 5-trimetilciclohexil mandelato.

A una muestra de 2 g de 3, 5, 5-trimetilciclohexil - mandelato, se le agregan 10 ml de metanol, 0.1 ml de ácido - sulfúrico y 5.5 mg de 2, 4-dinitrofenil hidrazina, la mezcla se calienta durante 10 minutos y se lleva a un volumen de - 100 ml con metanol, de la solución resultante se toma una - alícuota de 10 ml y se diluye a un volumen de 50 ml. Lo cual se usa para preparar la serie siguiente:

- 1).- 5 ml + 5 ml de metanol
- 2).- 8 ml + 2 ml de metanol

Cada volumen de metanol agregados lleva incluidos - 0.075 g de metóxido de sodio, las lecturas se hicieron 5 minutos después a 485 nm.

Análisis Estadístico:

MUESTRA No. 1

CALCULOS ESTADISTICOS

Conc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.295	0.1297	0.00114	12.99x10 ⁻⁷
3.2	0.470	0.1339	0.00306	93.63x10 ⁻⁷
2.0	0.290	0.1267	0.00414	171.39x10 ⁻⁷
3.2	0.460	0.1320	0.00116	13.45x10 ⁻⁷
2.0	0.295	0.1297	0.00114	12.99x10 ⁻⁷
3.2	0.460	0.1320	0.00116	13.45x10 ⁻⁷
2.0	0.300	0.1328	0.00196	38.41x10 ⁻⁷
3.2	0.460	0.1320	0.00116	13.45x10 ⁻⁷
2.0	0.290	0.1267	0.00414	171.39x10 ⁻⁷
3.2	0.455	0.1329	0.00206	42.43x10 ⁻⁷
			1.3084	583.58x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.3084}{10} = 0.13084$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{58.358 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{6.4842 \times 10^{-6}} = 2.546 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.13084 - \mu}{\frac{0.002546}{\sqrt{10}}} = \frac{0.13084 - \mu}{0.000805}$$

$$\mu = 0.13084 \pm (0.000805) t$$

$$t_{0.95, 9 \text{ Grados de libertad}} = 1.833$$

$$\mu = 0.13084 \pm (0.000805) (1.833)$$

$$\mu = 0.13084 \pm 0.001476$$

Límites:

Mínimo: 0.1293%

Promedio: 0.1308%

Máximo: 0.1323%

MUESTRA No. II

CALCULOS ESTADISTICOS.

Conc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.340	0.15090	0.000488	2.3x10 ⁻⁷
3.2	0.520	0.14900	0.001412	19.9x10 ⁻⁷
2.0	0.335	0.14935	0.001062	11.2x10 ⁻⁷
3.2	0.520	0.14900	0.001412	19.9x10 ⁻⁷
2.0	0.345	0.15390	0.003488	121.6x10 ⁻⁷
3.2	0.515	0.14806	0.002352	55.3x10 ⁻⁷
2.0	0.335	0.14935	0.001062	11.2x10 ⁻⁷
3.2	0.525	0.15088	0.000468	2.1x10 ⁻⁷
2.0	0.340	0.15090	0.000488	2.3x10 ⁻⁷
3.2	0.530	0.15278	0.002368	56.0x10 ⁻⁷
			1.50412	301.8x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.50412}{10} = 0.150412$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{30.18 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{3.3533 \times 10^{-6}} = 1.831 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.150412 - \mu}{\frac{0.001831}{\sqrt{10}}} = \frac{0.150412 - \mu}{0.000579}$$

$$\mu = 0.150412 \pm (0.000579) t$$

$$t_{0.95}, 9 \text{ Grados de libertad} = 1.833$$

$$\mu = 0.150412 \pm (0.000579) (1.833)$$

$$\mu = 0.150412 \pm 0.001061$$

Límites:

Mínimo: 0.1493%

Promedio: 0.1504%

Máximo: 0.1514%

MUESTRA No. III

CALCULOS ESTADISTICOS

Conc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.350	0.15690	0.004856	235.8x10 ⁻⁷
3.2	0.525	0.15088	0.001164	13.5x10 ⁻⁷
2.0	0.335	0.14935	0.002694	72.5x10 ⁻⁷
3.2	0.530	0.15278	0.000736	5.4x10 ⁻⁷
2.0	0.335	0.14935	0.002694	72.5x10 ⁻⁷
3.2	0.540	0.15650	0.004456	198.5x10 ⁻⁷
2.0	0.340	0.15090	0.001144	13.0x10 ⁻⁷
3.2	0.520	0.14900	0.003044	92.6x10 ⁻⁷
2.0	0.345	0.15390	0.001856	34.4x10 ⁻⁷
3.2	0.525	0.15088	0.001164	13.5x10 ⁻⁷
			1.52044	751.7x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.52044}{10} = 0.152044$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{75.17 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{8.3522 \times 10^{-6}} = 2.89 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.152044 - \mu}{\frac{0.00289}{\sqrt{10}}} = \frac{0.152044 - \mu}{0.000914}$$

$$\mu = 0.152044 \pm (0.000914) t$$

$$t_{0.95}, 9 \text{ Grados de libertad} = 1.833$$

$$\mu = 0.152044 \pm (0.000914) (1.833)$$

$$\mu = 0.152044 \pm 0.001675$$

Límites:

Mínimo: 0.1503%

Promedio: 0.1520%

Máximo: 0.1537%

MUESTRA No. IV

CALCULOS ESTADISTICOS

Conc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.320	0.1418	0.00403	162.4x10 ⁻⁷
3.2	0.520	0.1490	0.00317	100.4x10 ⁻⁷
2.0	0.330	0.1478	0.00197	32.0x10 ⁻⁷
3.2	0.510	0.1461	0.00027	0.7x10 ⁻⁷
2.0	0.325	0.1448	0.00103	10.6x10 ⁻⁷
3.2	0.515	0.1480	0.00217	47.0x10 ⁻⁷
2.0	0.320	0.1418	0.00403	162.4x10 ⁻⁷
3.2	0.520	0.1490	0.00317	100.4x10 ⁻⁷
2.0	0.325	0.1448	0.00103	10.6x10 ⁻⁷
3.2	0.505	0.1452	0.00063	3.9x10 ⁻⁷
			1.4583	630.4x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.4583}{10} = 0.14583$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{63.04 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{7.0044 \times 10^{-6}} = 2.64 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.14583 - \mu}{\frac{0.00264}{\sqrt{10}}} = \frac{0.14583 - \mu}{0.000835}$$

$$\mu = 0.14583 \pm (0.000835) t$$

$$t_{0.95}, 9 \text{ Grados de libertad} = 1.833$$

$$\mu = 0.14583 \pm (0.000835) (1.833)$$

$$\mu = 0.14583 \pm 0.001531$$

Límites:

Mínimo: 0.1442%

Promedio: 0.1458%

Máximo: 0.1473%

MUESTRA No. V

CALCULOS ESTADISTICOS

Cnoc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.365	0.16295	0.001095	11.99x10 ⁻⁷
3.2	0.570	0.16400	0.000045	0.02x10 ⁻⁷
2.0	0.370	0.16595	0.001905	36.29x10 ⁻⁷
3.2	0.560	0.16210	0.001945	37.83x10 ⁻⁷
2.0	0.375	0.16900	0.004955	245.52x10 ⁻⁷
3.2	0.550	0.16030	0.003745	140.25x10 ⁻⁷
2.0	0.375	0.16900	0.004955	245.52x10 ⁻⁷
3.2	0.560	0.16210	0.001945	37.83x10 ⁻⁷
2.0	0.365	0.16295	0.001095	11.99x10 ⁻⁷
3.2	0.560	0.16210	0.001945	37.83x10 ⁻⁷
			1.64045	805.07x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.64045}{10} = 0.164045$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{80.507 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{8.9452 \times 10^{-6}} = 2.99 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.164045 - \mu}{\frac{0.00299}{\sqrt{10}}} = \frac{0.164045 - \mu}{0.000945}$$

$$\mu = 0.164045 \pm (0.000945) t$$

$$t_{0.95}, 9 \text{ Grados de libertad} = 1.833$$

$$\mu = 0.164045 \pm (0.000945) (1.833)$$

$$\mu = 0.164045 \pm 0.001732$$

Límites:

Mínimo: 0.1623%

Promedio: 0.1640%

Máximo: 0.1657%

MUESTRA No. VI

CALCULOS ESTADISTICOS

Conc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.370	0.16595	0.002501	62.5x10 ⁻⁷
3.2	0.565	0.16409	0.000641	4.1x10 ⁻⁷
2.0	0.375	0.16900	0.005551	308.1x10 ⁻⁷
3.2	0.550	0.16030	0.003149	99.1x10 ⁻⁷
2.0	0.360	0.16290	0.000549	3.0x10 ⁻⁷
3.2	0.550	0.16030	0.003149	99.1x10 ⁻⁷
2.0	0.370	0.16595	0.002501	62.5x10 ⁻⁷
3.2	0.580	0.16400	0.000551	3.0x10 ⁻⁷
2.0	0.355	0.15990	0.003545	125.6x10 ⁻⁷
3.2	0.560	0.16210	0.001349	18.1x10 ⁻⁷
				785.1x10 ⁻⁷
			1.63449	

$$\bar{x} = \frac{1.63449}{10} = 0.163449$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{78.51 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{8.7233 \times 10^{-6}} = 2.95 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.163449 - \mu}{\frac{0.00295}{\sqrt{10}}} = \frac{0.163449 - \mu}{0.000933}$$

$$\mu = 0.163449 \pm (0.000933) t$$

$$t_{0.95}, 9 \text{ Grados de libertad} = 1.833$$

$$\mu = 0.163449 \pm (0.000933) (1.833)$$

$$\mu = 0.163449 \pm 0.00171$$

Límites:

Mínimo: 0.1617%

Promedio: 0.1634%

Máximo: 0.1651%

MUESTRA No. VII

CALCULOS ESTADISTICOS.

Cnoc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.365	0.16295	0.001684	28.3x10 ⁻⁷
3.2	0.565	0.16409	0.000544	2.9x10 ⁻⁷
2.0	0.375	0.16900	0.004366	190.6x10 ⁻⁷
3.2	0.570	0.16400	0.000634	4.0x10 ⁻⁷
2.0	0.370	0.16595	0.001316	17.3x10 ⁻⁷
3.2	0.560	0.16210	0.002534	64.2x10 ⁻⁷
2.0	0.370	0.16595	0.001316	17.3x10 ⁻⁷
3.2	0.555	0.16120	0.003434	117.9x10 ⁻⁷
2.0	0.373	0.16900	0.004366	190.6x10 ⁻⁷
3.2	0.560	0.16210	0.002534	64.2x10 ⁻⁷
			1.64634	697.3x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.64634}{2} = 0.164634$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{69.73 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{7.7477 \times 10^{-6}} = 2.78 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.164634 - \mu}{\frac{0.00278}{\sqrt{10}}} = \frac{0.164634 - \mu}{0.000879}$$

$$\mu = 0.164634 \pm (0.00879) t$$

$$t_{0.95, 9 \text{ Grados de libertad}} = 1.833$$

$$\mu = 0.164634 \pm (0.000879) (1.833)$$

$$\mu = 0.164634 \pm 0.001611$$

Limites:

Mínimo: 0.1630%

Promedio: 0.1646%

Máximo: 0.1662%

MUESTRA No. VIII

CALCULOS ESTADISTICOS

Conc ^{mg} /ml	D. O.	% Cetoester	Diferencia	(Diferencia) ²
2.0	0.345	0.1539	0.0021	44.1x10 ⁻⁷
3.2	0.540	0.1565	0.0005	2.5x10 ⁻⁷
2.0	0.350	0.1569	0.0009	8.1x10 ⁻⁷
3.2	0.545	0.1574	0.0014	19.6x10 ⁻⁷
2.0	0.350	0.1569	0.0009	8.1x10 ⁻⁷
3.2	0.540	0.1565	0.0005	2.5x10 ⁻⁷
2.0	0.350	0.1569	0.0009	8.1x10 ⁻⁷
3.2	0.535	0.1546	0.0014	19.6x10 ⁻⁷
2.0	0.345	0.1539	0.0021	44.1x10 ⁻⁷
3.2	0.540	0.1565	0.0005	2.5x10 ⁻⁷
1.5600				159.2x10 ⁻⁷

$$\bar{x} = \frac{1.56}{10} = 0.156$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{15.92 \times 10^{-6}}{9}} = \sqrt{1.7688 \times 10^{-6}} = 1.33 \times 10^{-3}$$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}} = \frac{0.156 - \mu}{\frac{0.00133}{\sqrt{10}}} = \frac{0.156 - \mu}{0.000421}$$

$$\mu = 0.156 \pm (0.000421) t$$

$$t_{0.95, 9 \text{ Grados de Libertad}} = 1.833$$

$$\mu = 0.156 \pm (0.000421) (1.833)$$

$$\mu = 0.156 \pm 0.000772$$

Límites:

Mínimo: 0.1552%

Promedio: 0.1560%

Máximo: 0.1567%

METODOS EXPERIMENTALES Y ANALISIS ESTADISTICO.

El método de valoración de una sustancia debe siempre intentar valorar la parte en la que reside la actividad farmacológica, además de ser considerado de validez farmacopéica debe establecer su reproductibilidad.

En éste caso se observa que la actividad farmacológica del compuesto depende de toda la molécula, y según estudios (Funcke, 1952) la naturaleza del alcohol solamente determina la mayor o menor actividad espasmolítica, a mayor peso molecular habra un incremento mayor en dicha actividad.

De acuerdo a los grupos funcionales que presenta el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato se puede presentar los siguientes métodos de valoración.

METODO ESPECTROFOTOMETRICO.

Una solución de 1 mg/ml de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato en alcohol de 96° muestra dos mínimos y tres máximos en la región del ultravioleta que corresponden exactamente a los que posee el fenilglioxalato del 3, 5, 5 trimetil ciclohexanol, teniendo éste un coeficiente de extinción 55 veces mayor que el del 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato (Rekker, 1967) pero recurriendo a un método gráfico se podrían separarse facilmente la contribución de cada uno (Ernesting, 1953), sin embargo al efectuarse el análisis en diversas muestras de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato se encuentra una serie de anomalías, siendo la más importante una modificación del espectro de absorción, sobre todo a 252 mm. Este comportamiento anómalo, esta indicando que la absorción que se presenta a esta longitud de onda no corresponde solamente al 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato y al fenilglioxalato del 3, 5, 5 trimetil ciclohexanol sino -

que debe estar presente cuando menos otra sustancia que sea la responsable de esta anomalía (Martínez Tapche, 1970).

Para el desarrollo de un método analítico que permita cuantificar y al mismo tiempo distinguir el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato del fenilglioalato del 3, 5, 5 trimetil ciclohexanol en principio puede recurrirse a cualquier método que emplee el grupo funcional característico de cada compuesto (oxidrilo para el 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato y ceto para el fenilglioalato del 3, 5, 5 trimetil ciclohexanol). Una posibilidad sería la aplicación de la espectroscopía infrarroja; sin embargo al revisar la literatura (R.M. Silverstein, 1967) se encontró que las determinaciones cuantitativas de compuestos de carbonilo en el infrarrojo dan errores de orden del 10 - 12 % razón por la que este método no es aplicable a la resolución del problema.

También se podría aprovechar la absorción (armónico del carbonilo) en 2200 - 2600 μ , solo que en éste caso no resulta muy conveniente ya que el oxidrilo absorbe entre 2700 - 2900 μ , por lo cual habría interferencia y estando el hidroxio-compuesto en un exceso tan grande, podría causar un error considerable. Además siempre estaría presente la interferencia producida por el carbonilo del éster.

METODO VOLUMETRICO.

Titulación residual.- La aplicación de éste método parece ser la mas apropiada, efectuando la hidrólisis de la unión éster con la formación de la sal del ácido mandélico y el alcohol correspondiente, titulando el álcali que no reaccionó con un ácido.

MATERIAL.

Matraces de vidrio no actínico.

Tubos de reflujo de vidrio no actínico.
Embudos.

REACTIVOS.

Potasa Alcohólica 0.5 N
Acido Clorhídrico 0.5 N
Alcohol de 96°
Cal Sodada.

PROCEDIMIENTO.

Pesar cuidadosamente 1 gramo de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato y colocar en un matraz erlenmeyer de 250-ml de vidrio no actínico, agregar 10 ml de alcohol de 96°, - agitar hasta disolver, añadir tres gotas de S.R. de fenoftaleína y neutralizar con solución 0.1 N de hidróxido de sodio (la neutralización debe de ser completa después de un minuto). Agregar 25 ml de solución 0.5 N de potasa alcohólica, - conectar un tubo de reflujo de vidrio no actínico al matraz, colocando en la parte superior del tubo, un embudo que contenga cal sodada (para evitar el paso de dióxido de carbono) refluja durante dos horas. Enfriar y titular el exceso de - álcali con solución 0.5 N de ácido clorhídrico. Hacer un - blanco en las mismas condiciones.

Cada ml de solución 0.5 N de potasa alcohólica equivale a 138.19 mg de $C_{17}H_{24}O_3$.

CALCULOS.

$$\frac{(V_B - V_P) \times N \times meq}{P.M.} \times 100 = \% \text{ de pureza.}$$

Donde:

V_B = ml de ácido clorhídrico gastados en el blanco.

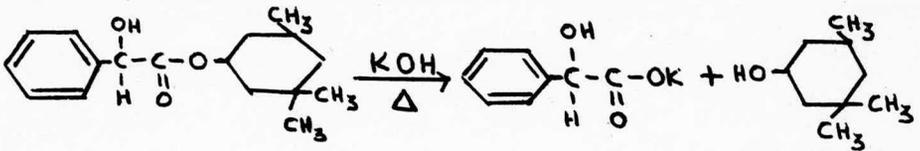
V_P = ml de ácido clorhídrico gastados en la muestra.

N = Normalidad del ácido clorhídrico.

meq = 138.2 mg

P.M. = Peso de la muestra tomado en mg.

REACCION.



ANALISIS ESTADISTICO.

MUESTRA I

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	100.05	0	0
2	100.19	0.14	0.0196
3	100.05	0	0
4	99.77	0.28	0.0784
5	99.98	0.07	0.0049
6	100.19	0.14	0.0196
7	100.89	0.84	0.7056
8	98.97	1.08	1.1664
9	99.74	0.31	0.0961
10	100.05	0	0
11	101.73	1.68	2.8224
12	99.78	0.27	0.0729
13	101.07	1.02	1.0404
14	98.24	1.81	3.2761
15	100.05	0	0
			9.3024
1500.75			

$$\bar{x} = \frac{1500.75}{15} = 100.05$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{9.3024}{14}} = \sqrt{0.6644} = 0.8151$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si- $1.761 > t_{0.95} < + 1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{100.05 - \mu}{\frac{0.8151}{\sqrt{15}}} = \frac{100.05 - \mu}{0.21046}$$

$$\mu = 100.05 \pm (0.21046) (1.761)$$

$$\mu = 100.05 \pm 0.3706$$

Límites:

Mínimo: 99.67%

Promedio: 100.05%

Máximo: 100.42%

MUESTRA II

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	99.36	0.388	0.1505
2	99.50	0.248	0.0615
3	100.05	0.302	0.0912
4	99.36	0.388	0.1505
5	101.74	0.992	3.9680
6	100.05	0.302	0.0912
7	99.50	0.248	0.0615
8	100.05	0.302	0.0912
9	98.70	1.048	1.0980
10	98.59	1.158	1.3410
11	99.36	0.388	0.1505
12	99.36	0.338	0.1505
13	100.05	0.302	0.0912
14	99.36	0.388	0.1505
15	101.19	1.442	2.0790
1,496.22			9.7263

$$\bar{x} = 99.748$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{9.7263}{14}} = 0.8335$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si $-1.761 > t_{0.95} < +1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{99.748 - \mu}{\frac{0.8335}{\sqrt{15}}} = \frac{99.748 - \mu}{0.2152}$$

$$\mu = 99.748 \pm (1.761)(0.2152)$$

$$\mu = 99.748 \pm 0.379$$

Límites:

Mínimo: 99.36%

Promedio: 99.74%

Máximo: 100.12%

MUESTRA III

Determinación No. ,	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	99.99	0.2253	0.05077
2	99.91	0.3053	0.09323
3	101.55	1.3347	1.78134
4	101.40	1.1847	1.40344
5	99.78	0.4353	0.18951
6	98.23	1.9853	3.94153
7	99.91	0.3053	0.09323
8	100.53	0.3146	0.09902
9	101.37	1.1546	1.33326
10	100.49	0.2746	0.07544
11	100.05	0.1653	0.02733
12	101.55	1.3347	1.78134
13	99.99	0.2253	0.05077
14	98.57	1.6453	2.70711
15	99.91	0.3053	0.09323
1,503.23			13.72055

$$\bar{x} = 100.215$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{13.7255}{14}} = 0.99$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si- $1.761 > t_{0.95} < + 1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{100.215 - \mu}{\frac{0.99}{\sqrt{15}}} = \frac{100.215 - \mu}{0.25562}$$

$$\mu = 100.215 \pm (1.761) (0.25562)$$

$$\mu = 100.215 \pm 0.4501$$

Límites:

Mínimo: 99.76%

Promedio: 100.21%

Máximo: 100.66%

MUESTRA IV

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	100.05	0.434	0.1884
2	100.05	0.434	0.1884
3	100.88	0.396	0.1568
4	101.50	1.016	1.0322
5	100.88	0.396	0.1568
6	99.97	0.514	0.2642
7	101.75	1.266	1.6028
8	99.48	1.004	1.0080
9	100.05	0.434	0.1884
10	100.60	0.166	0.0135
11	100.74	0.256	0.0655
12	101.47	0.986	0.9722
13	99.19	1.294	1.6744
14	99.27	1.214	1.4738
15	101.38	0.896	0.8028
1,507.26			9.7882

$$\bar{x} = 100.484$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{9.7882}{14}} = 0.8362$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si- $1.761 > t_{0.95} < + 1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{100.484 - \mu}{\frac{0.8362}{\sqrt{15}}} = \frac{100.484 - \mu}{0.21591}$$

$$\mu = 100.484 \pm (1.761) (0.21591)$$

$$\mu = 100.484 \pm 0.3802$$

Límites:

Mínimo: 100.10%

Promedio: 100.48%

Máximo: 100.86%

MUESTRA V

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	99.50	0.40	0.16
2	99.50	0.40	0.16
3	100.56	0.66	0.4356
4	101.03	1.13	1.2769
5	99.50	0.40	0.16
6	100.56	0.66	0.4356
7	100.08	0.18	0.0324
8	99.50	0.40	0.16
9	100.56	0.66	0.4356
10	101.03	1.13	1.2769
11	101.03	1.13	1.2769
12	98.47	1.43	2.0449
13	98.47	1.43	2.0449
14	100.56	0.66	0.4356
15	98.15	1.75	3.0625
1,498.50			13.3978

$$\bar{x} = 99.9$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{13.3978}{14}} = 0.957$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si $-1.761 > t_{0.95} < +1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{99.9 - \mu}{\frac{0.957}{\sqrt{15}}} = \frac{99.9 - \mu}{0.2471}$$

$$\mu = 99.9 \pm (1.761) (0.2471)$$

$$\mu = 99.9 \pm 0.4351$$

Límites:

Mínimo: 99.46%

Promedio: 99.90%

Máximo: 100.33%

MUESTRA VI

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	101.49	1.6347	2.6722
2	100.78	0.9247	0.8550
3	99.08	0.7753	0.6010
4	99.08	0.7753	0.6010
5	100.74	0.8847	0.7826
6	100.74	0.8847	0.7826
7	99.01	0.8455	0.7145
8	101.57	1.7147	2.9401
9	98.45	1.4053	1.9748
10	98.74	1.1153	1.2438
11	99.01	0.8453	0.7145
12	99.97	0.1147	0.0131
13	100.71	0.8547	0.7305
14	99.01	0.8453	0.7145
15	99.45	0.4053	0.1642
1,497.83			15.5053

$$\bar{x} = \frac{1497.83}{15} = 99.8553$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{15.5053}{14}} = \sqrt{1.1075} = 1.052$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si- $1.761 > t_{0.95} < + 1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{99.85 - \mu}{\frac{1.052}{\sqrt{15}}} = \frac{99.85 - \mu}{0.27163}$$

$$\mu = 99.85 \pm (1.761) (0.27163)$$

$$\mu = 99.85 \pm 0.47834$$

Límites:

Mínimo: 99.37%

Promedio: 99.85%

Máximo: 100.32%

MUESTRA VII

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	100.65	1.324	1.7529
2	100.74	1.414	1.9993
3	100.05	0.724	0.5241
4	99.50	0.174	0.0302
5	100.05	0.724	0.5241
6	99.50	0.174	0.0302
7	98.40	0.926	0.8574
8	98.19	1.136	1.2904
9	98.15	1.176	1.3829
10	98.15	1.176	1.3829
11	100.05	0.724	0.5241
12	100.05	0.724	0.5241
13	99.13	0.196	0.0384
14	99.13	0.196	0.0384
15	98.15	1.176	1.3829
1,489.89			12.2833

$$\bar{x} = \frac{1489.89}{15} = 99.326$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{12.2833}{14}} = \sqrt{0.87737} = 0.9366$$

Estadística t con 14 grados de libertad
Rechazar si- $1.761 > t_{0.95} < + 1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{99.326 - \mu}{\frac{0.9366}{\sqrt{15}}} = \frac{99.326 - \mu}{0.24183}$$

$$\mu = 99.326 \pm (1.761) (0.24183)$$

$$\mu = 99.326 \pm 0.42586$$

Límites:

Mínimo: 98.90%

Promedio: 99.32%

Máximo: 99.75%

MUESTRA VIII

Determinación No.	Valor %	Diferencia	(Diferencia) ²
1	101.47	1.616	2.6114
2	98.67	1.184	1.4018
3	101.47	1.616	2.6114
4	101.47	1.616	2.6114
5	100.05	0.196	0.0384
6	100.05	0.196	0.0384
7	99.07	0.784	0.6146
8	98.15	1.704	2.9036
9	98.76	1.094	1.1968
10	99.15	0.704	0.4956
11	98.13	1.724	2.9721
12	98.67	1.184	1.4018
13	100.07	0.216	0.0466
14	101.13	1.276	1.6281
15	101.50	1.646	2.7093
1,497.81			23.2819

$$\bar{x} = \frac{1497.81}{15} = 99.854$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{23.2819}{14}} = \sqrt{1.6629} = 1.289$$

Estadística t con 14 grados de libertad

Rechazar si $-1.761 > t_{0.95} < +1.761$

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\frac{s}{\sqrt{N}}}; \quad 1.761 = \frac{99.854 - \mu}{\frac{1.289}{\sqrt{15}}} = \frac{99.854 - \mu}{0.33282}$$

$$\mu = 99.854 \pm (1.761) (0.33282)$$

$$\mu = 99.854 \pm 0.5860$$

Límites:

Mínimo: 99.26%

Promedio: 99.85%

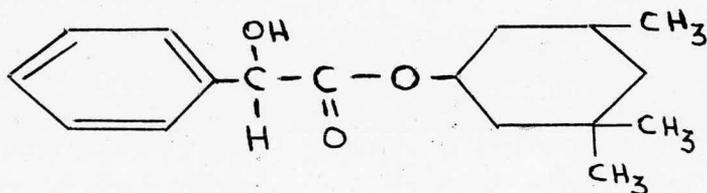
Máximo: 100.44%

MONOGRAFIA PROPUESTA.

3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato.

$C_{17}H_{24}O_3$

Peso Molecular: 276.38



Contiene no menos de 99.5 %, no más de 100.5 % de $C_{17}H_{24}O_3$ - calculado sobre la base seca.

Descripción: Polvo amorfo blanco, con ligero olor a menta y sabor amargo.

Solubilidad: Insoluble en agua y fácilmente soluble en etanol, metanol, cloroformo, éter, acetona y benceno.

Ensayos de Identidad: El espectro de absorción de ultravioleta de una solución de 1 mg/ml en etanol de 96° muestra máximos a 252, 258, 264 y mínimos a 249, 255 y 261 nm.

1.- A 150 mg de 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato, añadir 3 ml de solución reactivo de hidróxido de sodio, se produce un fuerte olor a menta.

2.- Enfriar un ml de la solución anterior, agregar una gota de solución reactivo de sulfato de co-

bre y se produce una fuerte coloración azul.

- 3.- Dos ml de la solución 1, añadir ácido sulfúrico-hasta reacción ácida y un ml de solución reactivo de permanganato de potasio produciéndose un color a benzaldehído. Añadir siete ml de ácido sulfúrico y cinco ml de reactivo de Ehrlich, se deja reposar produciéndose una coloración rojo cereza.

Temperatura de Fusión: Entre 52-55°C.

Agua: Desecado sobre la sílica gel a una presión de 20 lb/in por cuatro horas pierde no más del 0.56 % de su peso.

Residuo de Ignición: No más de 0.062%.

Cloruros: Se pesa un gramo de 3, 5, 5 trimetilciclohexil mandelato, se agita con 20 ml de agua, se filtra la mezcla. Una alícuota de 5 ml del filtrado se le añade un ml de solución reactivo de ácido nítrico y un ml de solución reactivo de nitrato de plata, se mezcla y se deja reposar por 10 minutos protegida de la luz; cualquier turbidez producida es, cuando más, como la de una solución tipo que contenga 0.5 ml de solución 0.02N de ácido clorhídrico (350 ppm).

Sulfatos: A los 5 ml restantes del filtrado obtenido en la prueba para Cloruros, se les agrega un ml de ácido clorhídrico diluido y 3 ml de solución reactivo de cloruro de bario, se mezcla y se deja reposar por 10 minutos; contiene cuando más la cantidad de sulfatos que corresponden a 0.1 ml de solución 0.02N-

de ácido sulfúrico (200 ppm).

Metales Pesados: Solución Tipo.- En un tubo de Nessler de 50 ml se pone medio con pipeta un volumen que contenga 5 ppm de plomo y se diluye con agua a 25 ml. Se agrega solución reactivo de amonio hasta obtener un pH entre 3 y 4 usando papel indicador; se diluye con agua a 40 ml y se mezcla.

Solución de ensayo.- Un gramo de 3, 5, 5 trimeticiclohexil mandelato se agita con 25 ml de agua, se filtra y la solución se recibe en otro tubo igual al anterior, con solución reactivo de amoniaco se ajusta el pH entre 3 y 4 se diluye a 40 ml con agua y se mezcla.

Procedimiento.- A cada uno de los tubos que contienen la solución tipo y la solución de ensayo se les agrega 10 ml de solución reactivo de sulfuro de hidrógeno, se mezcla con un agitador de vidrio que tenga un dobléz en el extremo inferior. Se deja reposar durante cinco minutos y se hace la comparación observando los dos tubos de arriba hacia abajo sobre el fondo blanco. El color de la solución de ensayo no es más obscuro que el de la solución tipo.

Fenilglioxalato: Pesar cuidadosamente 2 g de 3, 5, 5 trimeticiclohexil mandelato, añadir 10 ml de metanol, 0.1 ml de ácido sulfúrico y 5.5 mg de 2, 4 dinitrofenil hidrazina, la mezcla se calienta durante 10 minutos, se lleva a

un volumen de 100 ml con metanol, de la solución resultante se toma una alícuota de - 10 ml y se diluye a un volumen de 50 ml. Se toma una alícuota de 5 ml y se afora a 10 - ml con metanol el cual lleva incluido 0.075 g de metóxido de sodio, se determina la absorbancia de la solución 5 minutos después, usando celdillas de 1 cm, a 485 nm, empleando como blanco metanol.

Cálculos: Se prepara una curva tipo de 2, 4-dinitrofenil hidrazona del fenilgloxalato del 3, 5, 5 trimetilciclohexanol, usando diferentes concentraciones. Se grafican las lecturas, trazando una línea recta, - seleccionando los mejores puntos que sirven para - dicho fin.

Valoración: Pesar cuidadosamente 1 gramo de 3, 5, 5 trimetil ciclohexil mandelato y colocarlos en un matraz - Erlenmeyer de 250 ml de vidrio no actínico, agregar 10 ml de alcohol de 96°, agitar hasta disolver, añadir 3 gotas de solución reactivo de fe--noftaleína y gotear solución 0.1 N de hidróxido- de sodio hasta neutralizar (la neutralización de ber ser completa después de un minuto). Agregar- 25 ml de solución 0.5 N de potasa alcoholica, conectar un tubo de reflujo de vidrio no actínico, colocando en la parte superior del tubo, un embudo que contenga cal sodada; reflujar durante dos horas. Enfriar y titular el exceso de álcali con solución 0.5 N de ácido clorhídrico.

Hacer un blanco en las mismas condiciones.

Cada ml de solución 0.5 N de potasa alcoholica - equivale a 138.19 mg de $C_{17}H_{24}O_3$.

Conservación: En recipientes herméticamente cerrados.

Indicación: Vasodilatador periférico.

Dosis Usual: Por vía oral 600 mg en 24 horas.

Variación de la Dosis: De 600 mg a 1600 mg en 24 horas.

REFERENCIAS:

- 1.- Beckmann, Harry M. D., "The Year Book of Drug Therapy", Year Book Medical Publishers, U.S.A., (1970).
- 2.- Bijlsma, U. G., "Une nouvelle classe de spasmolytiques: La èstheres de l'acide mandelique", Societa Italiana far macològica, VII congreso nazionale, Aprele, (1952).
- 3.- Bijlsma, U. G., Funcke, A. B. H., Terstegee, H. M., Rekker, R. F., Ernesting, M. J. E. and Nauta, W. th, "The-Pharmacology of Cyclospasmol, Arch int pharmacodyn, - - (1956), CV. N. 1.2.
- 4.- Doorenbos Miss, H. J., Pol van der, H. J., Rekker, R. - J., Nauta, W. th, "Investigation of Cyclandelate", Phar maceutisch Weekblad 100, (1965).
- 5.- Eijkel, G., Ernesting, M. J. E., Rekker, R. F. and Nau- ta, W. th, "Investigation into 3, 5, 5 trimethylcyclohe xyl mandelate (Cyclospasmol)", Pharmaceutisch Weekblad 91 (1956).
- 6.- Ernesting, M. J. E., Rekker, R. F., Bob, J. H. and Nau- ta, W. th, "The spectrophotometric analysis of organic- compounds", Analysis of 3, 5, 5 trimethylcyclohexyl man delate, Pharmaceutisch Weekblad, (1953).
- 7.- Fundke, A. B. H., "Pharmacological investigations on - the spasmolytic activity of a series of mandelic acid - ester, especially the ester of 3, 5, 5 trimethylcyclohe xanol (Cyclospasmol)", Academical thesis, Vrije Univer- siteit, Amsterdam, (1952).
- 8.- Grail, F. Godfrey, "Chemical Abstracts", Organic Chemis try 10 (1955) 10373.

- 9.- Goodman, Louis S. and Gilman, Alfred, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", The Mac Millan Company, New York, (1965).
- 10.- Guyton, Arthur C., "Tratado de Fisiología Médica", Ed., Interamericana, México, (1971).
- 11.- Litter, Manuel, "Farmacología", Ed. El Ateneo, México, (1972).
- 12.- Martin, Eric W., Cox, Herald R., "Remingtons Pharmaceutical Sciences", Marck Publishing Company, U.S.A., - (1972).
- 13.- Martindale, William, "The Extra Pharmacopoeia", The - - Pharmaceutical Press, London, (1972).
- 14.- Martínez Tapche Laura, "Determinación del Fenilglicoxalato del 3, 3, 5 Trimetil ciclohexanol en el mandelato - del 3, 3, 5 trimetil ciclohexanol". Tesis Profesional, - Instituto Politécnico Nacional, México, (1970).
- 15.- Morrison, Thornton Robert, Boye, Meilson Robert, "Organic Chemistry", Allyn and Bacon, Inc., Boston U.S.A., - (1973).
- 16.- New Drug, American Medical Associations, Chicago, - - - - U.S.A., (1967).
- 17.- New and Non official Drugs, J. B. Lippincott Company, - U.S.A., (1963).
- 18.- Osal Ph. D. LL. D., Arthur Patt, Robertson Ph. D., "The United States Dispensatory", N B Lippincott Company, Philadelphia & Toronto, (1973).
- 19.- Rekker, R. J., Doorenbos Miss, H. J. and Nauta W. th, - "The investigation of cyclandelate: 3, 3, 5 trimethylcyclohexyl mandelate, impurities with ultraviolet absorp

tion values differing from cyclandelate", Pharm, Week--
bland 102, (1967).



QUIMICA