

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



DIMETANOSULFONATO DE TIOPROPERAZINA  
PROPOSICION DE MONOGRAFIA PARA LA  
FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS  
UNIDOS MEXICANOS.

T E S I S

Que para obtener el título de:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

TRINIDAD SERGIO VILLANUEVA CAMACHO



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.

406

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
INSTITUTO AGROPECUARIO Y FORESTAL



QUIMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
INSTITUTO AGROPECUARIO Y FORESTAL  
INSTITUTO AGROPECUARIO Y FORESTAL

INSTITUTO AGROPECUARIO Y FORESTAL  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
INSTITUTO AGROPECUARIO Y FORESTAL

**JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:**

**PRESIDENTE** Prof. RAMON ULACIA ESTEVE  
**VOCAL** Prof. JUAN J. MANDOKI WEITZNER  
**SECRETARIO** Prof. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
**1er SUPLENTE** Prof. MARIO MIRANDA CASTRO  
**2do. SUPLENTE** Prof. LUZ DEL C. CAMACHO S.

**Sitio donde se desarrolló el tema: FARMACEUTICOS LAKESI-  
DE.**

**SUSTENTANTE: TRINIDAD SERGIO VILLANUEVA CAMACHO  
ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAI-  
MES.**

V

INTRODUCCION

A  
C

La tipografía es una actividad que ha sido utilizada en el momento de desarrollo...

LAS. Resu  
DQ. 1977  
ECHA \_\_\_\_\_  
ROC. 7

Las actividades de la tipografía...

El presente trabajo...

El objetivo de este estudio...

El primer capítulo...

El segundo capítulo...

El tercer capítulo...

El cuarto capítulo...

El quinto capítulo...

En conclusión...

El presente trabajo...

1

A MIS PADRES, HERMANOS Y MAMA JULITA  
CON INFINITO AGRADECIMIENTO.

A MIS TIOS: FINA, GUADA--  
LUPE Y JOEL CON MI CARIÑO -  
DE SIEMPRE.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE TRABAJO:  
POR SU DESINTERESADA AYUDA .

A LA MAESTRA ETELVINA :  
POR LA APRECIABLE LABOR -  
QUE DESEMPEÑA EN FAVOR-  
DEL ESTUDIANTADO DE FAR-  
MACIA .

A LIGIA:  
CON TODO MI AMOR.

A QUIENES EN ALGUNA  
FORMA ME AYUDARON DU-  
RANTE MIS ESTUDIOS A -  
PESAR DE NO HABERLES -  
CONOCIDO.

## CONTENIDO

## I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

## II. GENERALIDADES.

II.A. HISTORIA

II.B. OBTENCION

II.C. IMPORTANCIA ECONOMICA.

## III. FARMACOLOGIA.

III.A. POSOLOGIA

III.B. EFECTOS COLATERALES Y EFECTOS TOXICOS.

III.C. EFECTOS COLATERALES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

III.D. TOXICIDAD CRONICA

III.E. ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRESION.

III.F. LUGAR QUE OCUPA LA TIOPROPERAZINA ENTRE- OTROS NEUROLEPTICOS

## IV. PLAN DE TRABAJO.

## V. PARTE EXPERIMENTAL.

RESULTADOS.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

## I. INTRODUCCION

La Tioproperazina es una sustancia derivada de la fenotiacina que ha sido utilizada en el tratamiento de desórdenes mentales.

Las propiedades farmacológicas de esta sustancia difieren de las que tienen otras con similar estructura química, debido a ello la forma de administración es diferente.

Los medicamentos neurolépticos se empezaron a utilizar en 1952, y desde entonces las posibilidades terapéuticas en psiquiatría han cambiado. El primer tranquilizante que se uso en forma general fué la Clorpormazina, además otro tipo de derivados como la Levomepromazina ha sido utilizada con gran éxito en el tratamiento de enfermedades mentales.

La Tioproperazina es el prototipo de los llamados neurolépticos mayores y numerosos estudios han sido llevados a cabo para conocer la utilidad de la sustancia en la clínica (1) (2).

Siendo importante la Tioproperazina y tomando en cuenta que no se encuentra reportada en los libros oficiales que se emplean normalmente, como lo es la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, se presenta la siguiente tesis con objeto de formar un lineamiento en el análisis de la Tioproperazina el cual sugiere un proyecto de monografía para la inclusión a la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

Quiero agradecer a la Sra. Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes, profesora de la Facultad de Química, el haberme dado la oportunidad de recibir su acertada asesoría.

Igualmente al Ing. Manuel Lombera por la facilidad que me dió dentro del Laboratorio Terapia Infantil para poder desarrollar el tema.

A la Compañía de Productos Farmacéuticos Rhodia Mexicana por suministrar la substancia y en forma muy especial a la Srita. Q.F.B. Imelda Victoria por su valiosa ayuda.

Finalmente agradezco a la Gerencia de producción de Farmacéuticos Lakeside, el haberme dado la oportunidad de poder concluir este trabajo.

## II. GENERALIDADES

### II.A. HISTORIA

No obstante que la fenotiacina fue sintetizada en 1883, no fue hasta 1934 cuando se uso como antihelmíntico, antiséptico-urinario e insecticida. Alrededor de 1930 un derivado de la fenotiacina, la Prometazina, fue considerado como un producto antihistamínico y, como muchas sustancias antihistamínicas poseen un fuerte efecto sedativo. En 1950 la prometazina fue usada en el tratamiento de agitación motora causada por enfermedad mental sin tener mucho éxito. En el mismo año el cirujano francés Laborit, introduce la Prometazina a la clínica como un agente potente en la anestesia.

En 1952 Courvoisier describe un gran número de acciones manifestadas por la Clorpromazina. Estas incluyen propiedades gangliolíticas, antiedema, anticonvulsivas y antieméticas.

El primer reporte de tratamiento de desórdenes mentales con Clorpromazina fue hecho por Delay en 1952 (3).

En 1956 la Proclorperazina pareció tener mejores propiedades antieméticas. Su poder antiemético es echo veces superior al de la Clorpromazina y se manifiesta de manera clínica evidente a las débiles dosis de 10 mg.

Broussolle mostró que la Proclorpemazina tenía una acción terapéutica mayor que la Clorpromazina.

El nacimiento de la Tioproperazina, es el resultado de una colaboración de clínicas y farmacólogos. Sólo así es posible comprender, de que manera un neurólogo tan diferente a la Clorpromazina ha podido ser utilizado.

## II.B. FUENTE DE OBTENCION.

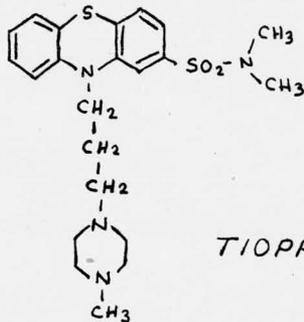
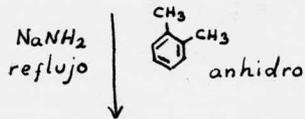
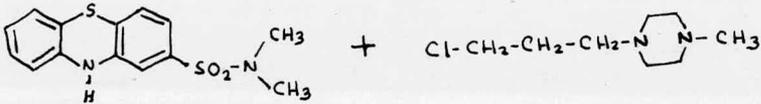
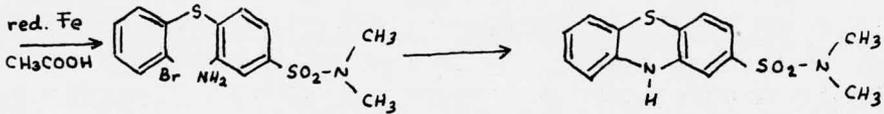
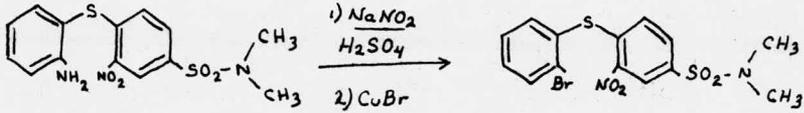
La Tioproperazina no tiene una fuente de obtención natural, como han sido hallados otro tipo de agentes tranquilizantes, entre los cuales están los alcaloides de la Rawolfia.

Entre los años de 1957-1959, fueron dados ha conocer varios productos derivados de la fenotiacina para el tratamiento de esquizofrenias crónicas.

La sociedad química Rhone Poulenc en junio de 1959 da a conocer varios productos teniendo uso farmacológico entre los cuales está la Tioproperazina (4).

Las reacciones que se verifican en la obtención de la Tioproperazina con las siguientes (5).

## REACCIONES PARA LA OBTENCION DE TIOPROPERAZINA



TIOPROPERAZINA

## II.C. IMPORTANCIA ECONOMICA.

El mercado de los productos farmacéuticos en México, - se puede dividir principalmente en:

- a) Mercado Libre
- b) I.M.S.S.
- e) I.S.S.S.T.E.

La obtención de datos de consumo fué posible obtenerla parcialmente por parte del I.M.S.S. y del I.S.S.S.T.E., así como el del mercado libre en los últimos doce meses.

A continuación se presenta el consumo de cinco años - consecutivos; siendo la presentación farmacéutica, tabletas conteniendo dimetanosulfonato de Tioproperazina.

### UNIDADES CON 20 TABLETAS

10 mg/tableta

AÑO	I.M.S.S.	I.S.S.S.T.E.
1969	-----	2, 052
1970	1, 500	2, 052
1971	2, 001	2, 052
1972	1, 704	2, 052
1973	3, 744	2, 052
1974	647	-----

---

**CONSUMO TOTAL DE UNIDADES CON 20 TABLETAS**  
10 mg/tableta

---

1969	2, 052
1970	3, 552
1971	4, 053
1972	3, 756
1973	5, 796
1974	647

---

El consumo del Mercado Libre en el último año (1975-1976) fué el siguiente: -

- 1) 42, 100 unidades con 20 tabletas conteniendo 10 mg. -  
por tableta.
- 2) 42, 100 unidades con 20 tabletas conteniendo 20 mg. por  
tableta.

La dosis terapéutica del dimetanosulfonato de tioproperazina es de 0. 010 g. y tomando en cuenta los consumos, se puede ver que en 1969 representan 41, 040 dosis; en 1970, 71, 040 - dosis; en 1971 81, 060 dosis; en 1972, 75, 120 dosis; en 1973, - 115, 920 dosis; y en 1974, 12, 940 dosis.

El dimetanosulfonato de Tioproperazina se importa con la fracción arancelaria 29. 36 A. 055 únicamente de Francia.

Las importaciones registradas en el anuario estadístico de la Secretaría de Industria y Comercio, fueron las siguientes:

---

AÑO	KG.	PRECIO \$ M.N.
1969	3.0	19, 425.00
1970	5.0	32, 375.00
1971	no hubo importación	
1972	no hubo importación	
1973	7.0	51, 450.00
1974	3.0	22, 050.00

---

### III. FARMACOLOGIA

#### III.A. POSOLOGIA.

El efecto catatónico en el laboratorio, es considerable - 50 veces el de la Clorpromazina, en ésta forma tiene acción terapéutica en las psicosis de tipo esquizofrenia.

Este efecto catatónico, es fácil de investigar con reproducibilidad usando ratas y Tioproperazina, el animal presenta una fijez de actitud, y al mismo tiempo una gran plasticidad que permite al operador del animal hacerlo tomar las más raras posiciones y aún conservarlas (6).

En comparación con otros neurolépticos, como la Clorpromazina o como la Levomepromazina, se aprecia que estos productos provocan una sedación en las primeras horas después de la toma - del producto (cinética de acción corta), mientras que la Tioproperazina, da una disminución de los movimientos espontáneos o una indiferencia, que alcanza su máximo de 6 a 7 horas después de la - toma del producto (cinética de acción larga).

La Tioproperazina está desprovista de efectos anticonvulsivantes, y antihistamínicos notables.

La Tioproperazina tiene sus mejores indicaciones en las - esquizofrenias, esquizofrenias agudas de invasión y de primera - reinvasión, en donde la Tioproperazina se puede compara muy interesante con los demás neurolépticos a causa de la rapidez - y profundidad de su acción; esquizofrenias crónicas donde la Tioproperazina actúa con más probabilidad de éxito.

Se conoce que la Tioproperazina no produce somnolencia, no tiene acción sobre la tensión arterial y los desórdenes neurovegetativos.

Debido a que defiere notablemente de la de otros neuro-lépticos es interesante mencionar la forma de administración que se base en los siguientes principios :

1.- Posología progresiva con dosis iniciales muy débiles - de 10 mg. en total dos tomas diarias, aumentando a diario 10 mg. en total, hasta que a los 4 ó 7 días se obtienen de 40 a 70 mg., - dos que provocan ya, en prácticamente todos los enfermos, un sín-drome neurodisléptico muy intenso, y simultáneamente se perciben - claros efectos terapéuticos (7).

Una vez evidenciado el efecto beneficioso del principio activo se establece la dosis útil, que se mantiene durante 8 a 10 - días, al cabo de los cuales empiezan a notarse síntomas de intole-rancia (dificultad para masticar y deglutir) que pueden obligar a - interrumpir el tratamiento.

2.- Suspensión y repetición de la cura: que puede inte-rumpirse bruscamente, pasando la "dosis útil" a la supresión abso-luta; la abstinencia de medicación se mantiene varios días, hasta - que desaparecen por completo los síntomas neurológicos de intole-rancia. Durante éstas fases e interrupción de la cura es cuando - vuelven a aparecer los síntomas psicóticos amortiguados por el prin-cipio activo, y durante ellas es cuando puede precisarse el grado - de mejoría alcanzado por el enfermo; al cabo de unos días se repi-te el ciclo, comenzando nuevamente por dosis débiles y alcanzado en varias semanas la "dosis útil".

3.- Tras varias repeticiones de éste ciclo de psología - progresiva y suspensión y repetición de la cura, se alcanza un mo-mento en el cual, al suspender las desificaciones intensas de medi-camentos, no reaparecen síntomas psicóticos.

Esta es la señal, o bien se administra el mismo medica-mento en dosis muy débiles de 5 a 10 mg. diarios durante varios - meses, o este neuroléptico mayor se sustituye por otro de mejor to-

lerancia, como la Clorpromazina.

### III.B. EFECTOS COLATERALES Y EFECTOS TOXICOS.

En el curso de las aplicaciones de medicamentos neurológicos en terapia humana, un número de efectos secundarios y efectos tóxicos han sido observados (8).

Al menos los primeros neurolépticos, los ensayos toxicológicos en animales, no predijeron una gran cantidad de efectos secundarios o tóxicos. En las observaciones clínicas, sin embargo, algunos efectos secundarios observados en animales asumen significancia y más profundos estudios fueron hechos para establecer la magnitud a la cual sería posible demostrar en animales, los efectos tóxicos causados por los neurolépticos en el hombre.

### III. C. EFECTOS COLATERALES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Los efectos psicomotores producidos por los neurológicos en el hombre tienen su equivalencia en los animales, dependiendo de la dosis y el tipo de principio activo.

El síndrome neurodisléptico de la Tioproperazina transcurre por varias fases:

1.- Síndrome inicial de akinesia. El enfermo queda "petrificado" en actitud de indiferencia con pérdida casi total de la iniciativa.

2.- Llamado excitomotor. Suele presentarse en los primeros días de tratamiento, con dosis inferiores a los 25 mg. y es mucho más frecuente en la primera de las curas. En él aparecen diversos tipos de crisis, las más habituales afectan a la musculatura del cuello y de la cara, dando los típicos tortícolis espasmódicos, con acceso de protracción de la lengua, o espasmos de la musculatu

ra de masticación, por lo que el enfermo no puede abrir la boca.- Crisis de opisótonos que del cuello se extienden a toda la columna vertebral, que se coloca en forma de arco.

Estas crisis son sumamente aparatosas, y las primeras - veces que aparecen, angustian intensamente al enfermo, el cual no se explica estos fenómenos tan raros que le ocurren, de los que - queda como un asustado espectador, esto suele durar 15 a 40 minu- tos, aunque en algunos casos se prolongan por más de una hora. - Estas crisis excitomotoras se interrumpen con mayor rapidez por la inyección intravenosa o intramuscular de un antiparkinsoniano.

3.- El síndrome hiperquineto-hipertónico, es típico de - los tratamientos con Tioproperazina, consiste en la asociación de - la hipertonía ya existente, con la necesidad imperiosa de movimiento del enfermo, el cual no puede mantenerse quieto y especialmente - es incapaz de permanecer largo tiempo sentado en el mismo sitio, - por lo que camina por la habitación de un modo monótono, y arras- trando los pies a pequeños pasos.

4.- El síndrome vegetativo, al contrario en otros neuro- lépticos, la presión arterial suele aumentar, frecuentemente sudora- ción, seborrea de la cara y en algunos enfermos se encuentran ede- mas en la cara.

Como contraindicaciones al empleo de la Tioproperazina, existen sobre la de los demás neurolépticos una necesidad sistemáti- ca de hacer un exámen previo de las funciones hepáticas y rena- les. El síntoma fundamental de intolerancia es la elevación de la temperatura.

### III. D. TOXICIDAD CRONICA.

La Tioproperazina dada usualmente en la dieta de ratas - durante 53 semanas, reportó que hubo una muy baja mortalidad, - debida a causas ajenas al tratamiento. También se pudo observar -

una inhibición de ganancias de peso de las dosis más altas, ligeramente más marcadas en machos que en hembras (9).

Las ratas tratadas, no observaron diferencias con las de grupo control en relación a hematología y patología.

En perros la sustancia fué dada oralmente (en cápsulas), durante 26 semanas sin causar mortalidad, no hubo ganancia de pesos; ni cambios hematológicos, hepáticos o renales, además no hubo cambio de peso en los principales órganos.

En todas las dosificaciones fué observado un entorpecimiento pronunciado sobre todo en la fase inicial del tratamiento.

### III.E. ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION.

Las sustancias derivadas de la fenotiacina, son bien absorbidas por el tracto gastrointestinal (10). Del 60 al 70% de una dosis administrada, es rápidamente removida de la circulación portal por el hígado.

La distribución en los tejidos de los neurolépticos fenotiacínicos en el hombre y en los animales puede ser estudiada por varias técnicas entre ellas espectrofotometría en el visible y en el rango de ultravioleta.

Los neurolépticos fenotiacínicos pueden ser demostrados en la sangre solamente por un corto tiempo después de la administración y en muy bajas concentraciones en el hombre (11).

Las más altas concentraciones se encuentran en orden decreciente; pulmones, glándulas adrenal, hígado, bazo y riñones (12).

Las concentraciones en el cerebro son relativamente bajas comparadas con la de los demás órganos.

En el organismo, los neurolépticos fenotiacínicos sufren transformaciones bajo numerosos procesos químicos.

Los principales procesos de biotransformación de los neurolépticos fenotiacínicos son los siguientes:

Sulfoxidación, demetilación, N oxidación, hidroxilación y conjugación.

### SULFOXIDACION

Las evidencias acumuladas indican que la formación del sulfóxido (5 óxido), es una reacción metabólica común para todos los derivados de la fenotiacina.

### DEMETILACION

Es otra forma de transformación llevada a cabo por el hígado. Es interesante conocer que por demetilación ciertas sustancias derivadas de la fenotiacina pueden ser convertidas en sustancias con propiedades antidepresivas (desmetilpromazina, desmetiltrifluoperazina).

### OXIDO

La presencia de un átomo de oxígeno unido al nitrógeno del lado de la cadena ha sido encontrado, pero en escala menor.

### HIDROXILACION

Hidroxilación en las posiciones 3 y 7 con subsecuente conjugación con ácido glucurónico, representan un cambio importante en el proceso metabólico.

Van Loo (13), demostró que el lado de la cadena de los neurolépticos fenotiacínicos pueden influir en la ruta principal de eliminación.

### III.F. LUGAR QUE OCUPA LA TIOPROPERAZINA ENTRE OTROS NEUROLEPTICOS.

Se ha visto que la Clorpromazina provoca somnolencia, y - la Levomepromazina por más tiempo. La Clorpromazina, provoca en - fuertes dosis los síndromes parkinsonianos. Estos mismos síndromes son - obtenidos más fácilmente y con más intensidad con la Proclorperazina.

Todo lo anterior conduce a comparar sistemáticamente los - datos farmacológicos y clínicos de cada sustancia .

Desde el punto de vista farmacológico existen de pruebas:

- 1.- Las pruebas de acción sedativa .
- 2.- Las pruebas de acción catatónica .

Desde el punto de vista clínico:

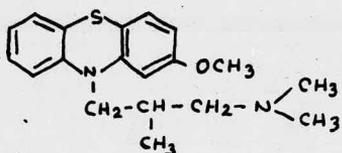
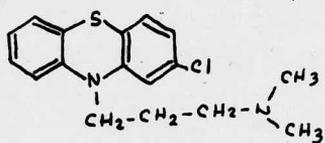
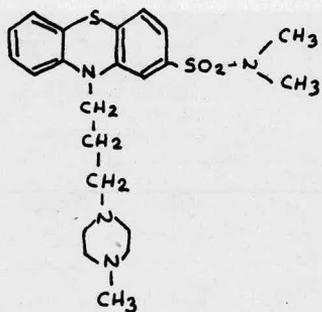
- 1.- Síntomas generales de tipo somnolencia .

La tabla 1, muestra las fórmulas químicas de varios deriva-- dos fenotiacínicos cabezas de otros grupos y muestra que los más sedati-- vos, tipo Levomepromazina, con una cadena alifática ramificada, - la Clorpromazina con una cadena simple y los derivados más antipsicó-- ticos como la Tioproperazina con una cadena piperazínica .

La Tioproperazina se distingue por su acción cataléptica - entre muchos la más fuertemente conocida . Con el enfermo mental, - y para el esquizofrénico en particular, es uno de los neurolépticos más incisivo en su acción con la dosis más débiles sin provocar somnolen- - cia, pero también de los más difíciles de manejar por sus intolerancias- - neurológicas .

La tabla II muestra las cualidades esenciales de dos tipos - de neurolépticos .

TABLA I

*levomepromazina**Clorpromazina**Tioproperazina*

## TABLA II

## PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE DOS TIPOS DE NEUROLEPTICOS

## TIPO LEVOMEPRMAZINA

## TIPO TIOPROPERAZINA

## 1) INDICACIONES TERAPEUTICAS PREFERENTES.

Ansiedad  
 Agitación  
 Ciertos síndromes melancólicos

Síndrome esquizofrénicos  
 Síndromes maníacos  
 Síndromes alucinatorios

## 2) EFECTOS SECUNDARIOS

Somnolencia  
 Hipotensión  
 Sin crisis excitomotoras  
 Parkinson terapéutico:

Poca o nada de somnolencia  
 Poca hipotensión  
 Crisis excitomotoras frecuentes  
 Parkinson terapéutico:

Poco frecuente  
 Poco marcado

Más frecuente  
 Más marcado

## 3) OTRAS CARACTERISTICAS CLINICAS

Largos tratamientos

Tratamientos cortos o discontinuos.

## 4) CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS ESENCIALES

Acción sedativa central  
 Cinética de acción corta

Acción catatónica  
 Ginética de acción larga.

## IV PLAN DE TRABAJO

El presente trabajo consistió en analizar diferentes muestras de dimetanosulfonato de Tioproperazina y para ello se tomaron en cuenta las siguientes determinaciones:

- 1.- Descripción
- 2.- Solubilidad
- 3.- Identificación
- 4.- Punto de fusión
- 5.- Pérdida al secado
- 6.- Cenizas sulfatadas
- 7.- Metales pesados
- 8.- Espectro infrarrojo
- 9.- Absorción ultravioleta
- 10.- Cromatografía
- 11.- Valoración.

### 1.- DESCRIPCION.

Es el resultado de un análisis el cual se basa en las características organolépticas de la sustancia a investigar. Dentro de éstas se tomaron en cuenta las siguientes:

Apariencia de los cristales, color de los mismos, olor y sabor.

De éstas características se desprende un resultado el cual podrá detectar, la falta de purificación de la sustancia, productos que indiquen descomposición o alteraciones que pudieran ser intencionales.

### 2.- SOLUBILIDAD.

Para que un análisis describa una sustancia, la solubilidad es un asunto muy importante, ya que además de identificar parcialmente a la sustancia permite por medio de ella separarla para un subsecuente

residuo seco en 25 ml. de ácido acético glacial y llevar a cabo -  
 una titulación potenciométrica con ácido perclórico 0.1 N para de-  
 terminar el punto final.

Cada ml. de ácido perclórico 0.1 N equivalen a -.. -  
 31.938 4 mg. de dimetanosulfonato de Tioproperazina ( $C_{22}H_{30}N_4O_2$   
 $S_2 \cdot 2CH_4O_3$ ).

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

1. Annotations, The Lancet November 7, 1964 p. 1003.
2. Letters to the editor, The Lancet Thioproperazine September - 23, 1961, p. 720.
3. Delay, J. et. Deniker, P. (1952): C. R. du Congrès des Aliénistes et Neurologistes de langue Française, Luxembourg, 1952, p. 514, Masson et Cie.
4. Procedimiento para la obtención de derivados de la Fenotiacina. Exp. 48234 Pat. 62844 clase 09-6 Vol. 12, 3. Julio 1957.
5. Reacciones para la obtención de Tioproperazina Chemical Abstracts, Vol. 53, No. 22, 20921-23114 Pat. Brit. 814,512, - Junio 1959, p. 22025 d. Société des Usines Chimiques Rhone-Poulenc.
6. P. A. Lambert, La Thiproperazine, ses propriétés Pharmacodynamiques, sa place parmi les autres neuroleptiques, en thérapeutique psychiatrique. Act. Neurologica et Psychiatrica Belgica, 1962, 62:441-56.
7. A. Vallejo, Juan, Introducción a la Psiquiatría, 4a. ed., Ed. Científico Médica, 1969, Barcelona.
8. Correspondence British Medical Journal, April 14 1962 p. 1074.
9. L. Joulou R. Ducrot, P. Canter, R. Maral, P. Populaire J. - Durel, E. Huitric, J. Myon, S. Pascal and J. Pasquet. Chronic toxicity, side-effects and metabolism of neuroleptics of the phenotiazina group. Proc. Eur. Soc. Study Drug toxicity 1968, 8, p. 11-51.
10. John L. Emmerson and Thom S. Miya. Metabolism of phenotia\_

zina Drugs. *J. Pharm. Sc.* May 1963 v. 52 # 5.

11. E. Iduson, S. (1962) Psychopharmacol. Serv. Cent. Bull. 2, - 67.
12. Symchowicz, S., Peckham, W. D., Eisler, Met. Perlman, Pl. (1962): Biochem. Pharmacol. 11. 417.
13. Van loo, E. J., Flanagan, T. L. Novick, W. J. et Maass, - A. R. (1962). Psychopharmacol. Serv. Cent. Bull., 2, 56.
14. M. Deviller, Methode simple de diagnose de quelques pheno-- thiazines substituees. Annales Pharm. France. 1961, 19 p.- 131-5.
15. A. Noirfalise Mh. Grosjean. Mise en évidence de quelques de-- rives de la Phenothiazine par Chromatographie en couche min-- ce. J. Chromatog. 16 (10) 236-7 (1964).
16. D. K. Yung and M. Perarowsky. Identification and differentia-- tion of some phenothiazine-type tranquilizers. Journal of Pharm Sc. Vol. 52, # 4 April 1963 365-370.
17. Isolation and Identification of drugs. E.G.C. Clarke London - the Pharm., Press. 1969, Code of Federal Regularions.
18. J. Meunier, B. Ciossat, F. Ieterrier et P. Douzou. Reaction - du pentachlorure d'antimoine avec la phenothiazine et quelques -uns de ses derives. Annales Pharmaceutiques Francaises 25, - (11), 683-96 (1967).



## Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25  
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD  
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.  
TEL. 548-49-79