Universidad Nacional Autónoma de México
Escuela Nacional de Ciencias Químicas

IDENTIFICACION Y VALORACION DE ANTIHISTAMINICOS EN ALGUNOS MEDICAMENTOS

T E S I S

Que para obtener el Titulo de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a:

EVANGELINA RODRIGUEZ CAMPUZANO

México, D. F._____1965

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

IDENTIFICACION Y VALORACION DE ANTIHISTAMINICOS EN ALGUNOS MEDICAMENTOS

TESIS PROFESIONAL

LEONOREA RODRIGUEZ CAMPUZANO

1965

Con eterno cariño y agradecimiento

a mis padres:

Sr. SALOMON RODRIGUEZ UGARTE

Sra. Ma. CONCEPCION CAMPUZANO DE RODRIGUEZ

Con agradecimiento al Sr. Dr. Pedro Pérez Grovas
Director del Laboratorio Nacional de Salubridad
quién facilitó la realización de los trabajos de
esta tesis.

CAPITULOS

I.- INTRODUCCION

II.- GENERALIDADES

III.- PARTE EXPERIMENTAL

a).- GENERALIDADES

b).- IDENTIDAD

c).- METODOS DE VALORACION

IV.- CONCLUSIONES

V.- BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

Existen en el mercado numerosos medicamentos, entre ellos antigripales y anticatarrales, que contienen algún antihistamínico asociado con diversas substancias, de tal manera que no es posible en un momento dado seguir una técnica siempre igual para la valoración, en este caso, del antihistamínico. Otra de las causas que nos impide seguir siempre la misma técnica de valoración es que no se usa un solo tipo de antihistamínico, sino varios.

Por lo citado anteriormente, en este trabajo se tomaron muestras de medicamentos que contienen antihistamínicos y se buscó una técnica para su valoración que eliminara todas las posibles interferencias y al mismo tiempo, en cada uno de los estudios de los diferentes antihistamínicos, se siguió una técnica que si no es igual resulta muy similar y sencilla.

Primero se hizo un estudio de cada substancia en particular y posteriormente se procedieron a estudiar las asociaciones en que se encuentran, para de esta manera elaborar una técnica fundamentalmente igual para todos.

También se hizo la identificación de cada uno de los antihistamínicos por cromatografía en papel.

II.- GENERALIDADES

Es evidente que la histamina juega un papel importante en la alergia humana.

Investigaciones en alergias y anafilaxias han demostrado que los síntomas son similares sea cual sea el agente sensibilizador usado. Esto ha dado lugar a la suposición de que alguna substancia común podría ser la responsable de los síntomas. Se cree ahora que esta substancia es la histamina o alguna otra substancia estrechamente relacionada con ella. - La respuesta aún a pequeñas dosis de histamina es similar a muchas manifestaciones alérgicas.

Si la histamina o una substancia parecida fuera la responsable de los síntomas alérgicos, una resolución obvia del problema sería encontrar agentes que destruyeran los efectos de la histamina o los contrarrestaran.

Ordinariamente la existencia de una alergia implica un proceso de hipersensibilidad resultante de un contacto previo. Esta hipersensibilidad esta relacionada intimamente al mecanismo de formación de anticuerpos.

Las manifestaciones alérgicas son una serie de trastornos ocasionados al organismo por el contacto con un agente externo que puede ser una proteína extraña para la cual existe sensibilidad específica.

Los primeros estudios sobre las substancias antihistamínicas se iniciaron en el Institute Pasteur en 1937. Substancias con acciones simpaticе-miméticas y simpatico-líticas fueron estudiadas por su poder de antagonizar los efectos de la histamina.

Muchos investigadores han hecho observaciones encaminadas a corroborar el concepto de que la liberación de histamina de los tejidos es la

causa de la reacción anafiláctica [illegible]
de anafilaxia no se pueden [illegible]
desempeña el papel principal. [illegible]
re explicar la reacción alérgica en el [illegible]
en 1924 sostuvo que los efectos de la histamina [illegible]
cos a los de la alergia.

Aunque se ha comprobado que muchas substancias [illegible]
reacciones originadas por la histamina, así como [illegible]
de reacciones de antígenos y anticuerpos, sólo en [illegible]
se han preparado agentes suficientemente específicos [illegible]
te objeto que tienen importancia en clínica. Estos [illegible]
tativamente en sus propiedades antihistamínicas y en la [illegible]
rios que producen y en que la mayoría son derivados de [illegible]
con substitución de dos metilos en una de las aminas.

Los agentes antihistamínicos con frecuencia son eficaces [illegible]
tar diversas clases de dermatitis por contacto, ciertas formas de urti-
cienes séricas, prurito de la vulva y del ano y picaduras de insectos.
Rara vez se mejora la rinitis crónica, el asma y las reacciones alérgi-
cas del tipo del eritema nudoso. A menudo se alivia el prurito con la a-
plicación local de antihistamínicos probablemente debido en gran parte a
su propiedad anestésica local.

Cuanto más intensa es la afección, mayor es la dosis de antihista-
mínico que se requiere y tanto menor posibilidad hay de que sea provecho-
so. Estos agentes antihistamínicos pueden servir como condyuvantes de —
los métodos de desensibilización, y su administración una hora antes de
inyectar un antígeno específico suele permitir la administración de do—
sis mayores de éste, y de esta suerte se acelera el proceso de desensibi-
lización.

La reacción a los antihistamínicos por lo general no es tan rápi-
da ni tan completa como la reacción a la epinefrina o a la aminofilina -

por vía intravenosa, pero algunos investigadores han observado que la in-
yección intravenosa de aquellos es muy útil para combatir estados alérgi-
cos agudos.

Los agentes antihistamínicos pueden ser definidos de la siguiente
manera: drogas que son capaces de disminuir o prevenir varios de los e—
fectos farmacológicos de la histamina por la producción de una respuesta
farmacológica diametralmente opuesta a la producida por la histamina.

El modo de acción puede ser considerado como una competencia en -
tre (o con) de una substancia receptiva entre el agente antihista-
mínico y la histamina. La combinación del agente antihistamínico con la
substancia receptiva, (en el sitio de acción) destruye el efecto de la -
histamina.

Se sabido que los antihistamínicos no se combinan con la histami-
na para neutralizar su acción o para destruir o prevenir su liberación -
de las células. Tampoco ha sido encontrado que estas drogas activen enzi-
mas que destruyen la histamina y se sabe que generalmente los agentes an-
tihistamínicos no interfieren en la reacción antígeno-anticuerpo. Ningu-
no de los antihistamínicos conocidos tiene alguna influencia significati-
va sobre la inducción de la secreción gástrica de la histamina.

El objeto del uso de drogas del tipo de los antihistamínicos no -
es mas que el tratamiento de los síntomas cuando aparecen y no cambia de
ninguna manera la causa fundamental del estado alérgico.

Se han encontrado diferencias en la capacidad del paciente en par-
ticular para tolerar las drogas, esto justifica el que haya un gran núme-
ro de drogas disponibles. Se han usado muchos antihistamínicos solos o -
en combinación con otras drogas como remedio para la gripa. Sin embargo
hay muchas diferencias de opinión respecto a su valor en el tratamiento
del catarro común. Muchas drogas antihistamínicas inhiben el vómito, es-
to puede ser demostrado en el perro administrándole Difenhidramina antes
de inyectarle apomorfina. Las posibilidades de aplicación clínica en va-

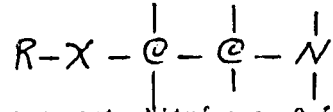
rias trasternos como por ejemplo los vómitos incoercibles del embarazo, se han estudiado. En el mareo marino algunos antihistamínicos gozan de gran prestigio.

Raramente si no es que nunca, se ha encontrado una droga que tenga una sola acción en el organismo. Esto sucede también con los antihistamínicos. Tienen además en varios grados acciones como: anestésicos locales, simpático-líticos, antiespasmódicos, simpático-miméticos y analgésicos. Recientemente se ha reportado que la tiña de piés (pié de atleta), responde a las aplicaciones tópicas de varios antihistamínicos en crema.

Los enfermos ambulatorios deben ser advertidos de que no guíen automóvil mientras se hallen bajo la influencia de estas drogas, ya que no podrán darse cuenta de las señales rojas e ir por el lado equivocado del camino. Tomados en grandes dosis, los antihistamínicos producen excitación mental y una reacción parecida a la de la atropina, convulsiones y parálisis respiratoria. En algunos casos los efectos colaterales pueden ser vencidos por el uso de un diferente agente antihistamínico.

FORMULA GENERAL

De los agentes antihistamínicos más efectivos que han sido desarrollados, todos pueden ser representados por la fórmula general:

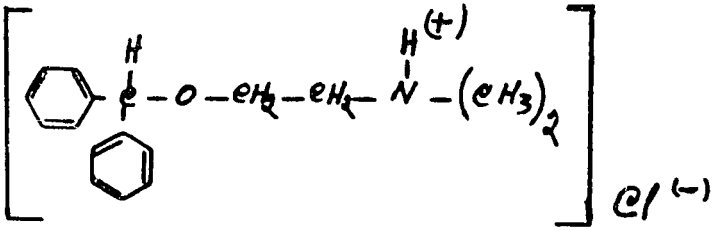


en la cual "X" representa Nitrógeno, Oxígeno o Carbón conectando la cadena lateral con el núcleo.

La estructura química de estas drogas, varía grande mente aparte del núcleo, sin embargo ejercen acciones farmacológicas y terapéuticas iguales. No obstante existe una considerable diferencia en potencia en las pruebas efectuadas sobre animales.

III.- PARTE EXPERIMENTAL

CLORHIDRATO DE DFENHIDRAMINA



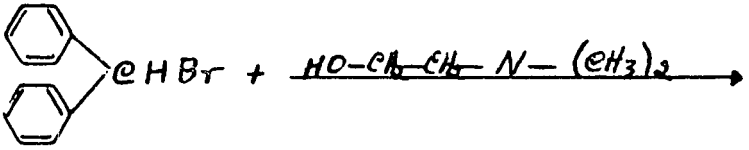
SINONIMOS: Clorhidrato de 2-benzilhidroxi-N'-N-dimetilamina; Benadryl.

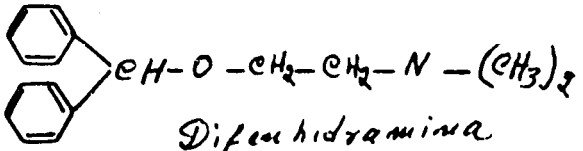
FORMULA CONDENSADA: $C_{17}H_{21}NO.HCl$

PESO MOLECULAR: 291.83

El clorhidrato de difenhidramina secado a 105°C por tres horas, - contiene no menos de 98% de $C_{17}H_{21}NO.HCl$.

PREPARACION.- El clorhidrato de difenhidramina se prepara calentando difenilbromometano, β-dimetilaminoetanol y carbonato de sodio en toluene a — 120-125°C por cinco horas. La base libre se obtiene como producto de esta reacción después de destilado el toluene por destilación a presión reducida y se convierte a clorhidrato por tratamiento con ácido clorhídrico en un solvente orgánico.





Difenhidramina
Base

DESCRIPCION.- Polvo cristalino blanco, inodoro; se obscurece por exposición a la luz. Sus soluciones son practicamente neutras al papel tornasol.

PUNTO DE FUSION.- 166-170°C.

IDENTIFICACION.- A una solución acuosa de clorhidrato de difenhidramina (1:100) agréguese solución reactivo de reineckato de amonio; se produce precipitado de color de rosa.

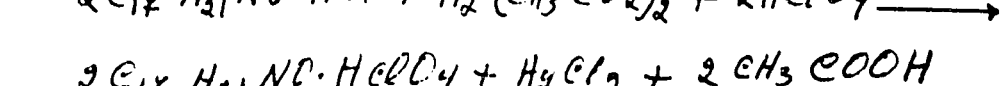
SOLUBILIDAD.- Un gramo se disuelve en 1 ml. de agua, en 2 ml. de alcohol en 2 ml. de cloroforme y en 50 ml. de acetona. Es ligeramente soluble en benceno y en éter.

VALORACION.- Disolver alrededor de 200 mg. de clorhidrato de difenhidramina previamente secados a 105°C por tres horas y exactamente pesados en una mezcla de ácido acético glacial y benceno (80:15), añadir 10 ml. de solución reactivo de acetato mercúrico y dos gotas de metilrosanilina y titular con ácido perclórico hasta aparición de color verde esmeralda. Hacer un blanco para corregir. Cada ml. de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 29.18 mg. de clorhidrato de difenhidramina.

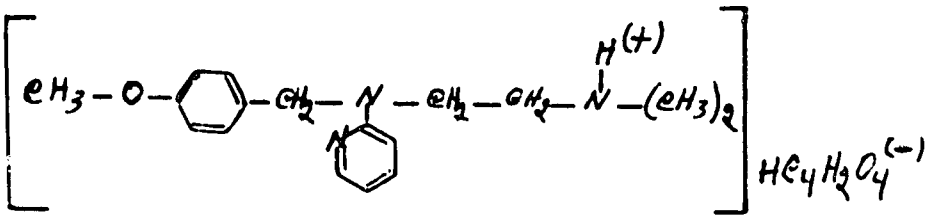
Cálculos:

ml. gastados de ácido perclórico	6.52
Blanco	0.08
Normalidad de ácido perclórico	0.1066
Clorhidrato de difenhidramina pesado	200 mg.
Clorhidrato de difenhidramina encontrado	200 mg.

Reacción:



MALEATO DE PIRILAMINA



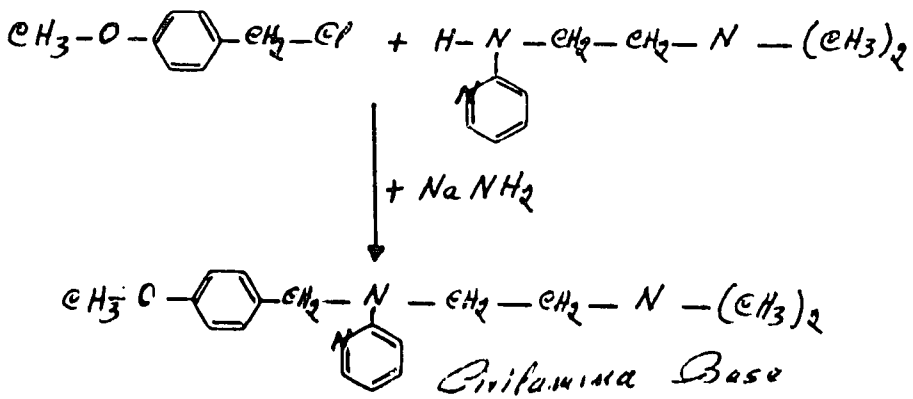
SINONIMOS: Maleato de 2-(2-dimetilaminoetil)(p-metoxibencil) amino piridina; Antallergan.

FORMULA CONDENSADA: $C_{17}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$

PESO MOLECULAR: 401.47

El maleato de pirilamina secado en un desecador de vacío sobre -- pentóxido de fósforo por cinco horas contiene no menos de 98% de maleato de pirilamina.

PREPARACION.- La pirilamina base puede ser preparada por condensación de la 2-(2-dimetilaminoetil) amino piridina con cloruro de p-metoxibencil en presencia de sodamida. El tratamiento de la base pura con una cantidad equimolecular de ácido maleico nos da el maleato.



DESCRIPCION.- Es un polvo blanco cristalino, de olor débil. Sus soluciones son ácidas al papel tornasol.

PUNTO DE FUSION.- 99-101°C.

IDENTIFICACION.- Disolver 25 mg. de maleato de pirilamina en 5 ml. de ácido sulfúrico: se produce color rojo cereza que desaparece al diluir con 20 ml. de agua y queda una solución turbia de la que se separa precipitado blanco o crema en unos minutos.

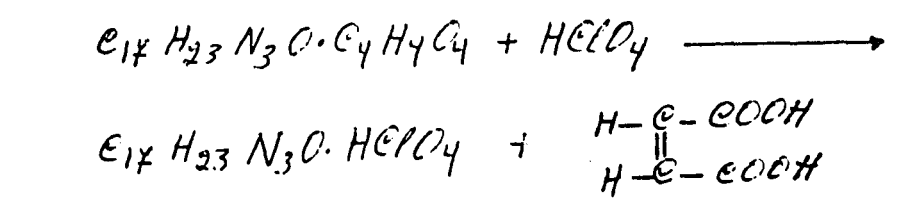
SOLUBILIDAD.- Un grame se disuelve en cerca de 0.5 ml. de agua, en 3 ml. de alcohol, en 2ml. de cloroforme. Ligeramente soluble en éter y en benceno.

VALORACION.- Disolver 200 mg. de maleato de pirilamina previamente secados en un desecador de vacío sobre pentóxido de fósforo por cinco horas en 20 ml. de ácido acético glacial. Añadir dos gotas de solución reactivo de cloruro de metilrosanilina y titular con solución valorada de ácido perclórico. Hacer un blanco para corregir. Cada ml. de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 20.07 mg. de maleato de pirilamina.

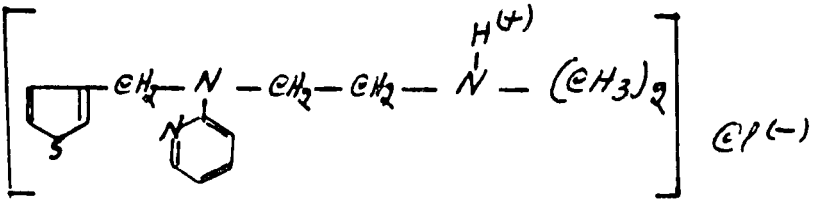
Cálculos:

ml. gastados de ácido perclórico	9.31 ml.
Blanco	0.01 ml.
Normalidad de ácido perclórico	0.1066
Maleato de pirilamina pesado	200 mg.
Maleato de pirilamina encontrado	200 mg.

Reacción:



CLORHIDRATO DE TENILDIAMINA



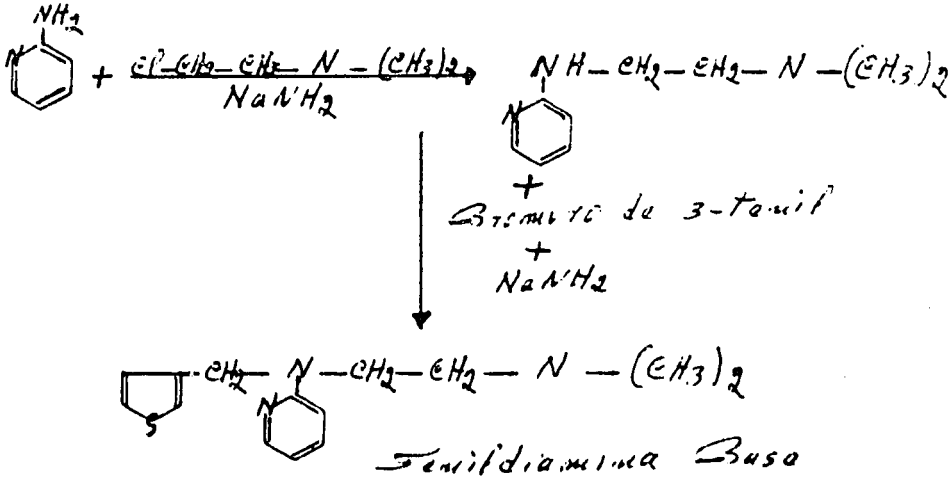
SINONIMOS: Clorhidrato de 2-(2-dimetilaminoetil)-3-tenilamino piridina; **Tenfidil.**

FORMULA CONDENSADA: $C_{14}H_{19}N_3S \cdot HCl$.

PESO MOLECULAR: 297.86

El clorhidrato de tenildiamina secado a 105°C. por tres horas contiene por lo menos 98% de $C_{14}H_{19}N_3S \cdot HCl$.

PREPARACION.- El cloruro de 2-dimetilaminoetil se condensa en tolueno -- con la 2-aminopiridina en presencia de sodamida, y de la 2-(2-dimetilaminoetilamino) piridina, este producto se condensa después con bromuro de 3-tenil con ayuda de sodamida, y se obtiene así la tenildiamina base:



DESCRIPCION.- Es un polvo blanco cristalino, practicamente inolero. Sus soluciones son neutras al papel tornasol.

PUNTO DE FUSION.- 167-171°C.

IDENTIFICACION.- Disolver 25 mg. de clorhidrato de tenildiamina en 5 ml. de ácido sulfúrico, se produce un color rosa momentáneo el que rapidamente cambia a un rojo naranja vivo, el cual desaparece diluyendo con 20 ml de agua, dejando una solución clara.

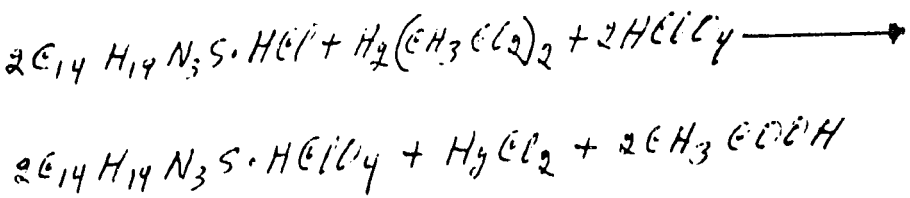
SOLUBILIDAD.- Un gramo se disuelve en 5 ml. de agua, en 5 ml. de alcohol y en 5 ml. de cloroforme. Practicamente insoluble en éter y en benceno.

VALORACION.- Se disuelven 200 mg. de clorhidrato de tenildiamina previamente secados a 105°C. por tres horas en 80 ml. de ácido acético glacial Añadir 10 ml. de acetato mercúrico y titular con solución valorada de ácido perclórico, determinando el punto final potenciométricamente. Cada ml. de S.V. de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 14.89 mg. de clorhidrato de tenildiamina.

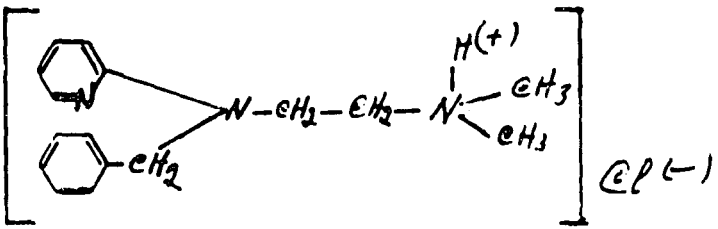
Cálculos:

ml. gastados de ácido perclórico	12.58 ml.
Blanco	0.08 ml.
Normalidad de ácido perclórico	0.1066
Clorhidrato de tenildiamina pesado	200 mg.
Clorhidrato de tenildiamina encontrado	198 mg.

Reacción:



CLORHIDRATO DE TRIPELENAMINA



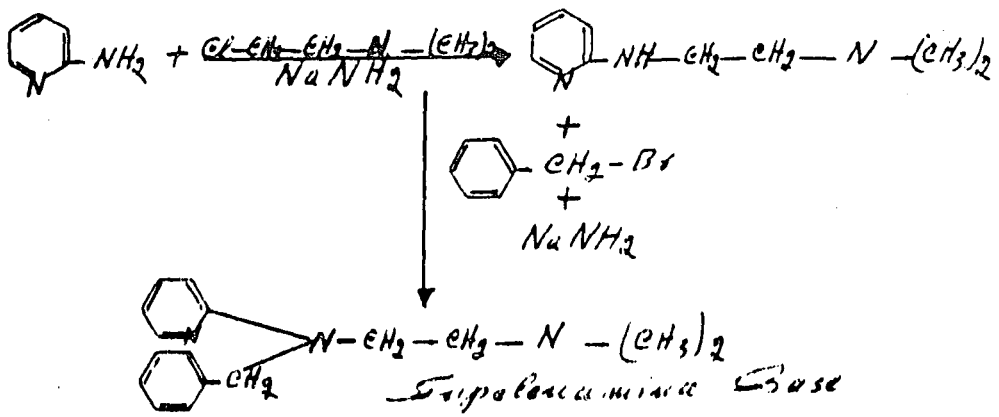
SINONIMOS: Clorhidrato de N-bencil-N', N'-dimetil-N-2-piridiletilendiamina; Piribenzamina.

FORMULA CONDENSADA: $C_{16}H_{21}N_3.HCl$.

PESO MOLECULAR: 291.83

El clorhidrato de tripelenamina contiene no menos de 98% de ——— $C_{16}H_{21}N_3.HCl$.

PREPARACION.- La tripelenamina puede ser preparada como sigue: la α-aminopiridina preparada por la acción de sodamida sobre piridina se hace — reaccionar con cloruro de β-dimetilaminoetil en presencia de sodamida y la diamina resultante se condensa con bromuro de bencilo en presencia de sodamida. El clorhidrato se forma por tratamiento de la base con ácido clorhídrico en un solvente orgánico:



(13)

DESCRIPCION.- Es un polvo blanco cristalino que obscurece lentamente por exposición a la luz. Sus soluciones son practicamente neutras al papel - tornasol.

PUNTO DE FUSION.- 188-192°C.

IDENTIFICACION.- Disolver cerca de 4 mg. de clorhidrato de tripelenamina en 2 ml. de agua, añadir 5 ml. de solución (1 en 25) de bromuro de cianógeno. Cuando se examina a la luz ultravioleta se observa una fluorrescencia azul dentro de treinta minutos.

SOLUBILIDAD.- Un gramo de clorhidrato de tripelenamina se disuelve en — 1 ml. de agua, en 6 ml. de cloroforme, en 6 ml. de alcohol y en cerca de 350 ml. de acetona. Es insoluble en benceno, en éter y en acetato de etilo.

VALORACION.- Pesar cerca de 300 mg. de clorhidrato de tripelenamina previamente secados a 105°C. y disolverlos en 80 ml. de ácido acético glacial. Añadir 10 ml. de S.R. de acetato mercúrico y titular con solución valorada de ácido perclórico 0.1N usando metilrosanilina como indicador. Cada ml. de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 12.59 mg. de clorhidrato de tripelenamina.

Cálculos:

ml. gastados de ácido perclórico	13 ml.
Blanco	0.08 ml.
Normalidad de ácido perclórico	0.1066
Clorhidrato de tripelenamina pesado	200 mg.
Clorhidrato de tripelenamina encontrado	201 mg.

Reacción:

$$2\,C_{16}H_{21}N_3 \cdot HCl + Hg(CH_3COO)_2 + 2\,HClO_4 \longrightarrow$$

$$2\,C_{16}H_{21}N_3 \cdot HClO_4 + HgCl_2 + 2\,CH_3-COOH$$

CROMATOGRAFIA

La cromatografía usada como técnica para la separación de substancias estrechamente relacionadas data de un siglo por lo menos. El Químico F.F. Runge, reconoció y demostró las posibilidades de la técnica cromatográfica, cuando mostró que los cationes inorgánicos podían separarse por migración capilar a través de materiales porosos tales como papel.

Para la identificación en este trabajo de los antihistamínicos se usó la cromatografía en papel por el procedimiento de cromatografía descendente.

Todos los antihistamínicos se identificaron según el siguiente método: Se prepara una solución alcohólica de cada antihistamínico con una concentración de 10 mg. por mililitro y se aplican sobre los puntos marcados en el papel tres microlitros. El solvente usado fué:

Butanol ---------- 90 ml.
Acido acético ---------- 10 ml.
Agua ---------- 50 ml.

Reactivo revelador usado: Iodocloroplatinato de potasio de la siguiente composición:

Solución acuosa de cloruro
de platino al 5% p/v ---------- 5 ml.
Solución acuosa de Iodure
de potasio al 10% p/v ---------- 45 ml.
Agua ----------100 ml.

TECNICA .- Se prepara una solución de 10 mg. por ml. del antihistamínico y se aplican tres microlitros sobre el papel de cromatografía Whatman -- No. 1 cortado de 10 cm. de ancho por 57 cm. de largo, se coloca en la cámara ya saturada, se agrega el solvente sobre el recipiente que está en la parte superior de la cámara para que descienda sobre los papeles y se deja correr durante 20 horas, se saca el papel, se marca el frente del -

solvente, se pone a secar y se revela con el Iodocloroplatinato de potasio, se determina el Rf que es la relación entre la distancia que recorre la substancia disuelta y la distancia que recorre el solvente a través de un material poroso.

Se prepararon mezclas de clorhidrato de difenhidramina y maleato de pirilamina y se separaron bastante bién como se puede apreciar en la figura No. 1. Las mezclas de clorhidrato de tenildiamina y clorhidrato de tripelenamina se separaron muy poco por tener su Rf muy cercano.

VALORES Rf OBTENIDOS

(Fig. No. 1)

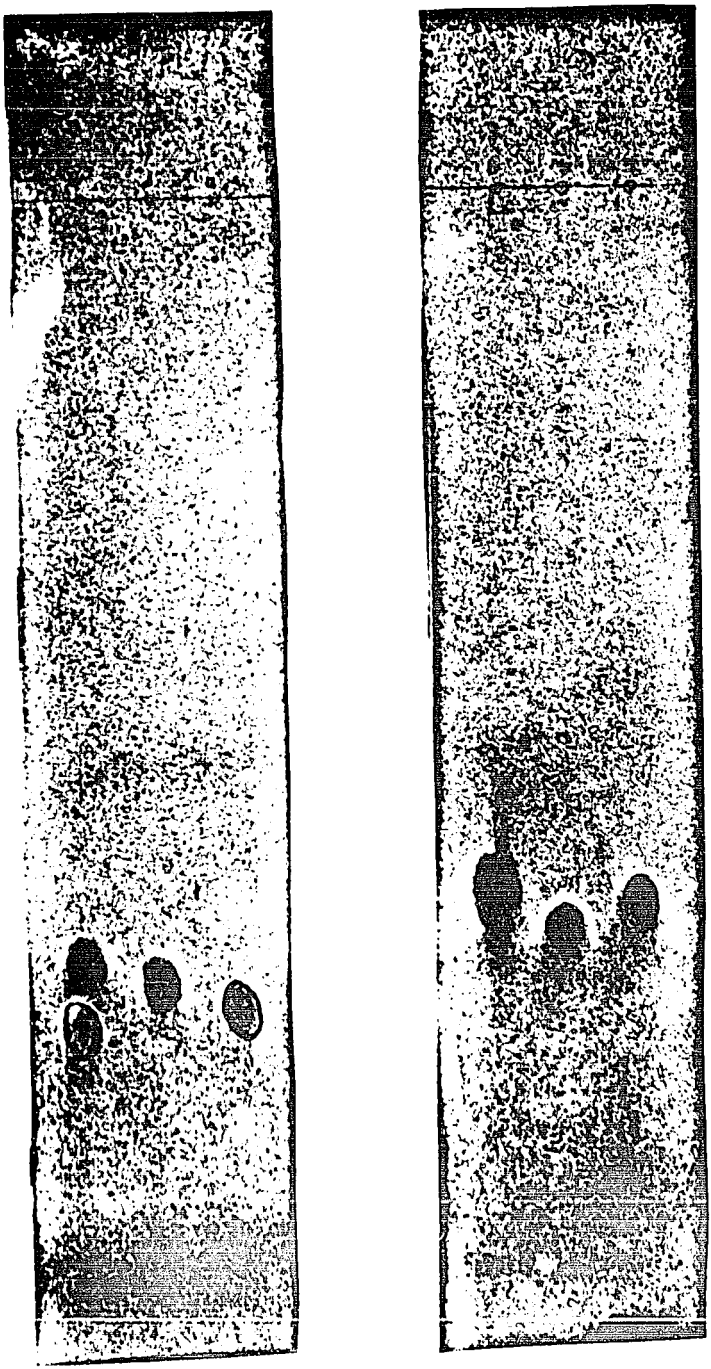
D.- Clorhidrato de difenhidramina = 85

P.- Maleato de pirilamina = 82

Te.- Clorhidrato de tenildiamina = 84

Tri.- Clorhidrato de tripelenamina = 86

Fig. 1



VALORACION EN MEZCLAS

Es frecuente encontrar el clorhidrato de difenhidramina asociado de la siguiente manera:

Clorhidrato de difenhidramina ---------- 0.010 g.
Bioflavonoides ---------- 0.150 g.
Acido ascórbico ---------- 0.250 g.

Después de estudiar este caso se encontró que lo más fácil era - aislar el clorhidrato de difenhidramina por extracción y leer en el espectrofotómetro. Se comprobó que era efectivamente sólo el antihistamínico el que se extrae ya que además de que el solvente es selectivo, la lectura se hizo en el espectrofotómetro graficador Perkin-Elmer y dió - una gráfica igual a la de un standard de clorhidrato de difenhidramina. Primero se buscaron las concentraciones cuantitativas adecuadas para — trazar una curva de clorhidrato de difenhidramina y se encontró que e— ran de 200, 300 y 400 gamas por mililitro, el solvente usado fué el mismo que se usó para el problema, para así poder ver el margen de error,- este es insignificante pues el problema a una concentración de 300 ga— mas por mililitro da una lectura de 0.520 en absorción. (ver gráfica — No. 1).

TECNICA SEGUIDA .- Pesar una cantidad equivalente a 60 mg. de clorhidrato de difenhidramina, se agita con 100 ml. de ácido clorhídrico 0.1N durante 10 minutos, se filtra desbechando los primeros 10 ml. de filtrado, se toman 50 ml. que se pasan a un embudo de separación y se agregan — 25 ml. de éter, se agita y se pasa la fase ácida dentro de un segundo - embudo se separación, lavar el éter con 10 ml. de ácido clorhídrico — 0.1N que se agregan al extracto ácido y se descarta el éter. Agregar al extracto ácido 5 ml. de hidróxido de sodio 0.1N y extraer con cinco porciones de 25 ml. de cloroforme. Evaporar el cloroforme y recuperar con ácido clorhídrico 0.1N y aforar a 100 ml. Leer a 275 mu en el espectrofotómetro. Tratar un standard de la misma manera. Calcular el percento-

TABLA I

MICROGRAMOS TEORICOS	MICROGRAMOS ENCONTRADOS	INTERPRETACION EN %
1.- 300	293.1	97.7%
2.- 300	291.3	97.1%
3.- 300	294.6	98.2%
4.- 300	294.9	98.3%
5.- 300	293.1	97.7%

Otra de las formas como se suele encontrar el clorhidrato de difenhidramina es la siguiente:

Clorhidrato de difenhidramina ———— 0.010 g.
Salicilamida ———— 0.100 g.
Acido ascórbico ———— 0.250 g.

Este problema se resolvió de la misma manera que el anterior. El error por pérdida en los pasos seguidos también en este caso no es notable (ver gráfica).

TECNICA .- Pesar la cantidad equivalente a 60 mg. de clorhidrato de difenhidramina y agitarlos con 100ml. de ácido clorhídrico 0.1N durante diez minutos, filtrar desechando los primeros diez mililitros de filtrado. Medir 50 ml. de filtrado y pasarlos a un embudo de separación donde se agitan con 25 ml. de éter..Pasar la fase ácida a un segundo embudo de separación y lavar el éter con diez mililitros de ácido clorhídrico 0.1N que se agrega al extracto ácido. Descartar el éter. Añadir al extracto ácido —— 5 ml. de hidróxido de sodio 0.1N y extraer con cinco porciones de 25 ml. de cloroformo. Evaporar el cloroformo y recuperar con ácido clorhídrico 0.1N aforando a 100 ml. Pesar 60 mg. de standard de clorhidrato de difenhidramina y tratarlos exactamente igual. Leer ambas soluciones a 257 mu usando como blanco solución de ácido clorhídrico 0.1N. Calcular el por--

taje

TABLA II

MICROGRAMOS TEORICOS	MICROGRAMOS ENCONTRADOS	INTERPRETACION EN %
1.- 300	297	99 %
2.- 300	294.6	98.2 %
3.- 300	296.4	98.8 %
4.- 300	294.3	98.1 %
5.- 300	293.1	97.7 %

Gráfica 1

El maleato de pirilamina se encuentra en fórmulas de la siguiente composición:

Maleato de pirilamina	12.5 mg.
Fenacetina	150 mg.
Cafeína anhidra	15 mg.
Clorhidrato de neosinefrina	5 mg.

Para resolver el problema de la valoración del antihistamínico en este caso primero se buscaron las concentraciones adecuadas para trazar una curva que nos sirviera de comparación. Estas determinaciones se hicieron en el espectrofotómetro graficador Perkin-Elmer; de modo que al obtener una gráfica del problema además se puede identificar si la gráfica es igual a la del standard. (ver gráficas No. 2 y 3).

TECNICA.- Pesar la cantidad de polvo equivalente a 12,5 mg. de maleato de pirilamina y pasarlo a un embudo de separación, agregar 30 ml. de cloroforme y extraer con cuatro porciones de 20 ml. de ácido clorhídrico -- 0.1N. Lavar los extractos acuosos con dos porciones sucesivas de 10 ml. de cloroforme. Combinar todo el cloroforme y lavarlo con dos porciones de 10 ml. de ácido clorhídrico 0.1N. Pasar las soluciones acuosas a un matraz de 200 ml. Diluir 20 ml. a 100 ml. con agua y leer a una longitud de onda de 314 mu usando ácido clorhídrico 0.1N como blanco. Tratar exactamente igual un standard al mismo tiempo. Calcular el porcentaje.

TABLA III

MICROGRAMOS TEORICOS	MICROGRAMOS ENCONTRADOS	INTERPRETACION EN %
1.- 12.5	12.1	97 %
2.- 12.5	12.6	101 %
3.- 12.5	12.2	98 %
4.- 12.5	12.3	99 %
5.- 12.5	12.2	98 %

SPECTRACORD
THE PERKIN-ELMER CORP.
SERIAL NO.
SLIT
SCANNING TIME
DATE

Gráfica 2

Grafico 3

SPECTRACORD
THE PERKIN-ELMER CORP.
SAMPLE
SOLVENT
CONC.
CELL
SERIAL NO.
SLIT
SCANNING TIME
DATE
U.V.

VALORACION EN MEZCLA

La fórmula en que se encuentra el clorhidrato de tenildiamina es la siguiente:

Clorhidrato de Fenilefrina	5 mg.
Clorhidrato de tenildiamina	7.5 mg.
Cafeína	25 mg.
N-acetil p-aminofenol	150 mg.

En este caso la cafeína y el clorhidrato de tenildiamina no se pueden separar porque son solubles en los mismos solventes y además los dos tienen absorción a la misma longitud de onda. No siendo posible aislar el clorhidrato de tenildiamina y así hacer la lectura como en los demás problemas, se procedió a leerlo junto con la cafeína. Para esto se aplicó la fórmula usada en estos casos:

$$g\,T = \frac{A_{314}}{K_3 - \frac{K_1 K_4}{K_2}} - \frac{K_1 A_{275}}{K_2 K_3 - K_1 K_4}$$

Esta fórmula se obtiene:

$$A_{275} = C_{K_2} + T_{K_4} \qquad \text{------- (1)}$$

Donde:

C = Cafeína

T = Tenfidil

A = Absorción

Despejando C:

$$C = \frac{A_{275} - TK_4}{K_2} \qquad \text{---------(2)}$$

$$A_{314} = CK_1 + TK_3 \qquad \text{---------- (3)}$$

Despejando T

$$T = \frac{A_{314} - C K_1}{K_3} \quad \text{-------(4)}$$

Substituyendo el valor de C de la ecuación (2) en la ecuación (4):

$$T = \frac{A_{314} - K_1 \dfrac{A_{325} - TK_4}{K_2}}{K_3}$$

Simplificando:

$$T = \frac{A_{314}}{K_3} - \frac{\dfrac{K_1 A_{325}}{K_2}}{K_3} + \frac{\dfrac{K_1 K_4 T}{K_2}}{K_3}$$

$$T = \frac{A_{314}}{K_3} - \frac{K_1 A_{325}}{K_2 K_3} + \frac{K_1 K_4 T}{K_2 K_3}$$

$$T = \frac{K_1 K_4}{K_2 K_3} T = \frac{A_{314}}{K_3} - \frac{K_1 A_{325}}{K_2 K_3}$$

$$T\left(1 - \frac{K_1 K_4}{K_2 K_3}\right) = \frac{A_{314}}{K_3} - \frac{K_1 A_{325}}{K_2 K_3}$$

$$T = \frac{A_{314}}{K_3\left(1 - \frac{K_1 K_4}{K_2 K_3}\right)} - \frac{K_1 A_{275}}{K_2 K_3\left(1 - \frac{K_1 K_4}{K_2 K_3}\right)}$$

$$T = \frac{A_{314}}{K_3 - \frac{K_1 K_4}{K_2 K_3}} - \frac{K_1 A_{275}}{K_2 K_3 - \frac{K_1 K_2 K_3 K_4}{K_2 K_3}}$$

$$T = \frac{A_{314}}{K_3 - \frac{K_1 K_4}{K_2}} - \frac{K_1 A_{275}}{K_2 K_3 - K_1 K_4}$$

DETERMINACION DE CONSTANTES

DETERMINACION DE K_1.- Pesar 125 mg. de cafeína anhidra y aforar a 100 ml. con cloroforme. Tomar 4 ml. de esta solución y aforar a 100 ml. con cloroforme. Determinar la absorción a 314 mu usando cloroforme como blanco.

$$K_1 = \frac{\text{absorción}}{\text{concentración}}$$

Ejemplo:

absorción = 0.006

concentración = 0.005 g%

$$K_1 = \frac{0.006}{0.005} = 1.2$$

DETERMINACION DE K_2.- De la solución anterior de cafeína tomar 1 ml. y llevar a 100 ml. con cloroforme, leer a 275 mu usando cloroforme como blanco.

$$K_2 = \frac{\text{absorción}}{\text{concentración}}$$

Ejemplo:

absorción = 0.620

concentración = 0.00125

$$K_2 = \frac{0.620}{0.00125} = 498$$

DETERMINACION DE K_3.- Llevar 50 mg. de tenfidil a 100 ml. con agua. Tomar 7.5 ml. de esta solución y llevarlos a un embudo de separación, adicionar 40 a 50 ml. de agua y 5 ml. de hidróxido de sodio 1N y extraer 5 veces con 25 ml. de cloroformo, lavar el extracto clorofórmico con 20 ml. de hidróxido de sodio 0.1N y pasar el cloroformo a un matraz aforado de 150, aforar con cloroformo.

Determinar la densidad óptica a 314 mu usando cloroformo como blanco. Ejemplo:

$$K_3 = \frac{\text{absorción}}{\text{concentración}}$$

absorción = 0.313

concentración = 0.0025

$$K_3 = \frac{0.313}{0.0025} = 125.2$$

DETERMINACION DE K_4 .- La solución empleada para K_3 se lee a 275 mu. Ejemplo:

$$K_4 = \frac{\text{absorción}}{\text{concentración}}$$

absorción = 0.15

concentración = 0.0025

$$K_4 = \frac{0.15}{0.0025} = 60$$

TECNICA.- Pesar la cantidad de polvo equivalente a 7.5 mg. de tenfidil,

pasarlos a un frasco de tapón esmerilado y agitarlos con 100 ml. de agua durante diez minutos, filtrar por papel, descartar los primeros diez mililitros de filtrado, tomar 50 ml. y llevarlos a un embudo de separación y adicionar 5 ml. de hidróxido de sodio y extraer 5 veces con 25 ml. de cloroformo, agitando por cinco minutos cada vez. Los extractos de cloroformo se lavan con 20 ml. de hidróxido de sodio 0.1N. El cloroformo se filtra si este turbio y se pasa a un matraz aforado de 150 cc y aforar con cloroformo. Determinar la densidad óptica de esta solución usando cloroformo como blanco.a 314 mu. Tomar 15 ml. de esta solución pasarlos a un matraz aforado de 100 cc aforar con cloroformo y leer a 275 mu.

Resultados:

$K_1 = 1.36$

$K_2 = 492$

$K_3 = 117.4$

$K_4 = 72.4$

Lectura a 314 mu = 0.305

Lectura a 275 mu = 0.569

Aplicando la fórmula:

$$g\,T = \frac{A_{314}}{K_3 - \frac{K_1 K_4}{K_2}} - \frac{K_1 A_{275}}{K_2 K_3 - K_1 K_4}$$

Substituyendo Valores:

$$g\,T = \frac{0.305}{117.4 - \frac{1.36 \times 72.4}{492}} - \frac{1.36\,(A_{275})}{492 \times 117.4 - 1.36 \times 72.4}$$

$$mg\,T = 7.790310 - 0.267503 = 7.52$$

$$7.5 - 100$$

$$7.52 - X$$

Otras Determinaciones Con Las Mismas Constantes

TABLA IV

LECTURA A 314 mu	LECTURA A 275 mu	INTERPRETACION EN %
1.- 0.303	0.571	99.6 %
2.- 0.300	0.555	98.6 %

No es necesario determinar las constantes para cada problema si - se use el mismo aparato. La determinación de nuevas constantes se hace - para calibrarlo si ya ha pasado el tiempo.

DETERMINACIONES USANDO OTRAS CONSTANTES

$K_1 = 1.2$

$K_2 = 520$

$K_3 = 110$

$K_4 = 81.2$

TABLA V

LECTURA A 314 mu	LECTURA A 275 mu	INTERPRETACION EN %
1.- 0.300	0.640	105 %
2.- 0.280	0.640	97.3 %

VALORACION DEL CLORHIDRATO DE TRIPELENAMINA CUANDO SE ENCUENTRA ASOCIADO SEGUN LA SIGUIENTE FORMULA:

Acido acetilsalicílico	0.300 g.
Clorhidrato de tripelenamina	0.020 g.
Bioflavonoides	0.100 g.
Acido ascórbico	0.100 g.

El método consiste en separar la tripelenamina de las demas substancias por extracción con cloroforme, evaporar el cloroformo y leer usando como solvente agua a 245 mu.

La curva del standard se hizo con diluciones de 6, 9 y 12 gamas por mililitro que es la más adecuada.

TECNICA.- Pesar lo equivalente a 24 mg. de clorhidrato de tripelenamina y agitarlos con 100 ml. de agua por diez minutos, filtrar desechando los primeros diez ml. de filtrado. Medir del filtrado 50 ml. que se pasan a un embudo de separación, se agrega ácido clorhídrico para acidificar y se hace una extracción con éter, se pasa la fase ácida a un segundo embudo de separación y se desecha el éter habiéndolo lavado antes. Se alcaliniza y se extrae con 7 o 9 porciones de cloroforme, la primera de 25 ml. y las otras de 15 ml. El extracto clorofórmico se lava con 5 ml. de hidróxido de sodio 0.1N, se evapora el cloroformo, se recupera con agua y se hacen las diluciones y se lee a 245 mu. Se trata un standard en las mismas condiciones.

TABLA VI

MICROGRAMOS TEORICOS	MICROGRAMOS ENCONTRADOS	INTERPRETACION EN %
1.- 12	11.5	96 %
2.- 12	11.6	97 %
3.- 12	11.6	97 %
4.- 12	11.7	98 %
5.- 12	11.6	97 %

SAMPLE Clorhidrato de Trigelsamina
SOLVENT agua
CONC. 6-9-12 γ/ml
CELL 1cm
SPECTRACORD
THE PERKIN-ELMER CORP.
SERIAL NO.
SLIT
SCANNING TIME
DATE
U.V.

Grafica 4

IV.- CONCLUSIONES

1.- El método oficial descrito en la Farmacopea Nacional para los antihistamínicos estudiados en este trabajo no se puede aplicar cuando los antihistamínicos se encuentran asociados con otras substancias.

2.- Los resultados obtenidos por el método usado en este trabajo no muestran un error apreciable.

3.- Para este método no son necesarios los usos de reactivos por lo que se evita la preparación de éstos y el método resulta de rápida solución.

4.- Las cantidades necesarias de antihistamínicos para este método son muy pequeñas.

5.- No se han presentado interferencias por parte de los fármacos con que se encuentran asociados.

6.- En cuanto a la identificación en substancia medicinal se hizo por reacciones químicas pero en mezclas de ellas fué necesario usar cromatografía en papel, en este método aunque dos de ellas no se separan perfectamente bién, es posible diferenciar sus Rf usando testigos como referencia.

V.- BIBLIOGRAFIA

1.- Farmacopea Mexicana, tercera edición, 1962.

2.- Galen W. Ewing; Instrumental Methods of Chemical Analysis; segunda edición; 1960.

3.- Jones M. and Thatcher R.L.; Anal Chem.; XXIII; 957 (1951).

4.- Pharmacopeia of the United States, Sixteenh revision, 1960.

5.- Remington's Practice of Pharmacy; pags. 1091-1101 (1961).

6.- Smith Iver; Chromatographic and Electrophoretic Techniques, Vol I pags. 412, 394, 403 (1962).

7.- The Merck Index; seventh edition, (1960).

8.- Test and Standards for New and Nonofficial Remedies, (1959).

9.- Takeru Higuchi and Einar Drechman Hansen; Pharmaceutical Analysis pags. 412, 433, 512, 563 (1961).

10.- Wilson Charles Owen and Gisvold Ole; Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry; tercera edición; pags. 375-379 (1956)