

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## ESTUDIO BIBLIOGRAFICO DE LA CIMETIDINA: ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub> DE LA HISTAMINA

### TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A

PATRICIA EMELIA MENDIVIL VALDESPIN

MEXICO, D. F.

1982



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

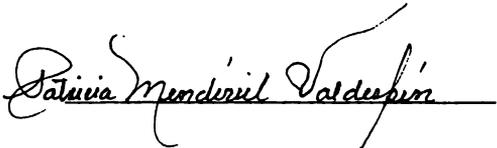
JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE	PROF. MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
VOCAL	PROF. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO	PROF. ALFREDO GARZON SERRA
1er. SUPLENTE	PROF. TERESA COPPOLA FERNANDEZ
2do. SUPLENTE	PROF. HECTOR JARA FARJEAT

Sitio donde se desarrolló el Tema:  
BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUIMICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Sustentante:

PATRICIA EMELIA MENDIVIL VALDESPIN



Asesor del Tema:

Q. F. B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES



A MIS QUERIDOS PADRES

Que con su ayuda, apoyo y Cariño  
contribuyeron a mi formación,  
Gracias

A MI HERMANA MA. DE LOURDES

Gracias por tu apoyo y consejos

A MI HERMANO HECTOR

Gracias por tu confianza

A LA PROFRA. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES  
Por su dirección, apoyo e interés en la  
realización de esta investigación

A LA SRITA. PATRICIA TORRES SAINZ DE LA P.  
Por la amistad y valiosa ayuda que siempre  
me ha brindado

A MIS QUERIDOS MAESTROS

A TODAS LAS MARAVILLOSAS PERSONAS  
que contribuyeron al desarrollo de  
este trabajo

A MIS AMIGOS

GRACIAS DIOS MIO  
Por todas las oportunidades  
que me has dado

## I N D I C E

	Pág.
I.- I N T R O D U C C I O N	4
I. 1. OBJETIVO DE LA MONOGRAFIA	5
I. 2. ULCERA PEPTICA	6
I. 3. TRATAMIENTOS USADOS EN LA ULCERA	9
I. 4. HISTAMINA Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H <sub>2</sub> DE LA HISTAMINA	13
I. 5. ANTECEDENTES AL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETI <u>D</u> DINA	20
II.- G E N E R A L I D A D E S	22
II. 1. ORIGEN Y PROPIEDADES QUIMICAS DE LOS ANTA- GONISTAS DE LOS RECEPTORES H <sub>2</sub> DE LA HISTA- MINA	23
II. 2. ANTECEDENTES	23
II. 3. ACERCAMIENTO A LA CIMETIDINA	29
II. 4. COMPARACION QUIMICA DE LA CIMETIDINA Y LA METIAMIDA	31
II. 5. COMPARACION QUIMICA ENTRE LOS ANTAGONIS- TAS DE LOS RECEPTORES H <sub>1</sub> Y H <sub>2</sub>	37
III.- E S T U D I O   D E   M E R C A D O   E N M E X I C O	40

III. 1. DIAGNOSTICO DEL USO DE CIMETIDINA	41
III. 2. MEDICOS QUE ATIENDEN ESTOS DIAGNOSTICOS	42
III. 3. ADMINISTRACION DE CIMETIDINA DE ACUERDO A EDAD Y SEXO	42
III. 4. PORCENTAJE DE ADMINISTRACION DE CIMETIDINA	42
III. 5. PORCENTAJE DEL USO DE CIMETIDINA EN MEXICO	44
III. 6. ESTUDIO DE MERCADO DE 1977 A. 1981	46
III. 7. ANALISIS DE DATOS	48
III. 8. CONCLUSIONES	50
 IV.- S I N T E S I S	 52
 IV. 1. A PARTIR DE 5-METIL-4-( (2-AMINOETIL) TIOME TIL) IMIDAZOL	 53
 V.- F A R M A C O L O G I A	 55
 V. 1. MECANISMO DE ACCION DE LA CIMETIDINA	 57
V. 2. ACCION FARMACOLOGICA EN ANIMALES	57
V. 3. ACCION FARMACOLOGICA EN HUMANOS	58
V. 4. TOXICOLOGIA	70
V. 5. REACCIONES ADVERSAS	73
V. 6. OTRAS REACCIONES ADVERSAS NO REPORTADAS AM- PLIAMENTE	82
 VI.- F A R M A C O C I N E T I C A	 86

VI. 1. CINETICA DE LA CIMETIDINA EN EL HOMBRE Y EN ANIMALES EXPERIMENTALES	88
VI. 2. FARMACOCINETICA	97
VI. 3. ESTABILIDAD DE LA CIMETIDINA	110
VI. 4. ESTABILIDAD DEL CLORHIDRATO DE CIMETIDINA	112
VII.- D E T E R M I N A C I O N E S   A N A L I T I - C A S	115
VII. 1. SINONIMOS	116
VII. 2. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS, ESPECIFICACIONES	117
VII. 3. IDENTIFICACION	119
VII. 4. DETERMINACION CUALITATIVA DE IMPUREZAS POR TLC	123
VII. 5. DETERMINACION CUANTITATIVA DE IMPUREZAS	128
VII. 6. METODOS DE VALORACION	130
VIII.- B I B L I O G R A F I A	132

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

	Pág.
I. 1. OBJETIVO DE LA MONOGRAFIA	5
I. 2. ULCERA PEPTICA	6
I. 3. TRATAMIENTOS USADOS EN LA ULCERA	9
A) TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA ANTES DEL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETIDINA	10
B) TRATAMIENTO DE LA ULCERA ACTIVA ANTES DEL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETIDINA	11
I. 4. HISTAMINA Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H <sub>2</sub> DE LA HISTAMINA	13
A) RECEPTORES H <sub>1</sub> Y H <sub>2</sub>	14
B) EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA HISTAMINA	16
C) MECANISMO DE ACCION. RECEPTORES H <sub>1</sub> y H <sub>2</sub>	19
I. 5. ANTECEDENTES AL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETIDINA	20

## I.- INTRODUCCION

### I. 1. OBJETIVO DE LA MONOGRAFIA

La elección del tema realizado se hizo en base a los siguientes motivos:

- A) Obtención de una recopilación bibliográfica.
- B) Su importancia.
- C) Su administración.

A) Obtención de una recopilación bibliográfica.

La Cimetidina es una sustancia medicinal o fármaco, que se utiliza en el tratamiento de los diferentes tipos de úlcera. El uso de este fármaco - ha aumentado considerablemente y junto con este incremento, también ha surgido una mayor cantidad de información que no se ha recopilado, considerando este aspecto, el objetivo principal de este trabajo es obtener una recopilación bibliográfica lo más amplia posible, que reúna los principales datos acerca de ella.

B) Su importancia.

Considerando la importancia que tiene el consumo de este fármaco en nuestro país, surge una inquietud más para realizar el trabajo.

C) Su administración.

El fármaco estudiado fué descubierto y sintetizado en los laboratorios de investigación de SKF en Inglaterra por el farmacólogo James W. Black en el año de 1973; creando un gran entusiasmo al probarse su efectividad, al mismo tiempo surgen dudas acerca de la reacción o reacciones que pueda tener al ser administrada, sobre todo en tratamientos a largo plazo.

En el presente estudio se menciona la efectividad de la sustancia, su mecanismo de acción, así como algunas reacciones adversas no reportadas ampliamente, también reúne información sobre sus propiedades físicas y químicas, dosificación, toxicidad, métodos para efectuar sus determinaciones analíticas, información sobre su farmacocinética, un breve estudio de mercado desde el año de 1977 (fecha de introducción al mercado en México) y algunos datos sobre la administración de la misma.

Al permitirme realizar este trabajo mi deseo es que tenga alguna utilidad y contribuya a tener una información más completa de la Cimetidina, para que el uso que se dé sea el adecuado.

## I. 2. ULCERA PEPTICA

La úlcera péptica es la enfermedad más común del aparato gastrointestinal, se define como una ulceración que abarca cuando menos la mucosa, pero que puede penetrar a través de toda la pared gastrointestinal; se llama gástrica o duodenal según su localización. La úlcera duodenal se presenta con

más frecuencia en los hombres que en las mujeres y usualmente a una edad - más temprana; la úlcera gástrica es más común en hombres de edad un poco ma yor.

La acidez del jugo gástrico y la cantidad total de ácidos secretados tienden a ser mayores que lo normal en la úlcera duodenal; estos valores se encuentran normales en la úlcera gástrica, aunque siempre está presente algo de ácido libre. Por lo tanto, el dicho "no ácido, no úlcera" parece ser universalmente cierto y la ulceración sin ácido gástrico sugiere la posibi lidad de carcinoma.

Aún no está bien aclarada la causa de la úlcera péptica aguda, aunque el papel del ácido y de la pepsina para mantener la cronicidad de la lesión está bien establecido. Existe un factor constitucional en el desarrollo de la úlcera péptica que se manifiesta por una tendencia a la hipersecreción e hiperacidez gástricas en la úlcera duodenal.

La hiperacidez e hipersecreción gástricas están presentes siempre que se encuentra activa la úlcera duodenal y continúan después que ha cicatriza do, y se supone que han existido antes de la primera ulceración. Esto expli caría porque una vez adquirida la enfermedad, se duda de que llegue a curarse en forma definitiva.

La lesión aguda puede cicatrizar, pero se presentará una recurrencia u otra lesión activa en cualquier momento, desde unas cuantas semanas hasta - muchos años después. Muchos clínicos creen que los factores precipitantes

de la lesión aguda pueden ser impulsados por trastornos emocionales. Se ha observado que estas alteraciones emocionales modifican el aporte sanguíneo a la mucosa gastrointestinal y alteran la motilidad.

Es importante recordar los factores que controlan la secreción gástrica. Químicamente, el jugo gástrico consiste de ácido clorhídrico, pepsina, cloruros neutros, mucina, pequeñas cantidades de potasio y amoníaco, y huellas de calcio en una concentración iónica total, esencialmente isosmótica con la sangre. La cantidad secretada de jugo y de ácido aumenta en respuesta a una comida y normalmente disminuye hasta niveles bajos durante el período interdigestivo.

La secreción gástrica puede producirse por estimulación neurógena, hormonal y química.

Se conocen varios factores que operan en el control normal de la acidez del contenido gástrico. La acidez máxima está limitada por la concentración secretada por las células parietales, o sea aproximadamente 165 mEq. por litro; usualmente es mucho menor debido a la mezcla del ácido con otros componentes del jugo gástrico. Debido a ello, un factor esencial para determinar el grado de acidez es la tasa relativa de producción de ácido total. Obviamente, la velocidad de vaciamiento gástrico determina la cantidad total de ácido del estómago.

En los pacientes con úlcera duodenal, la concentración de ácido en el estómago generalmente es mayor que en las personas normales. La causa principi

pal es un aumento en la cantidad total de ácido secretado y no se ha encontrado ningún otro defecto fisiológico fundamental. Hay una respuesta secretora exagerada a todos los tipos de estímulos como comida, histamina, alcohol, cafeína e hipoglucemia insulínica. Esta tendencia a la hipersecreción es notoria en la secreción interdigestiva. Por ejemplo, se ha calculado para la secreción de las 12 horas nocturnas que la cantidad total de ácido clorhídrico libre puede ser hasta cuatro veces mayor en los pacientes con úlcera duodenal que en las personas normales. Sin embargo, la producción total de ácido en pacientes con úlcera gástrica, usualmente se encuentra entre límites normales o hasta puede estar disminuída. (1)

### I. 3. TRATAMIENTOS USADOS EN LA ÚLCERA

El control de la acidez gástrica forma la base principal de casi todos los tipos de terapéutica para la úlcera péptica, incluyendo el tratamiento médico y el quirúrgico. La reducción de la acidez y de la hipermotilidad asociada, controlan el dolor y otros síntomas y promueven la cicatrización de la úlcera.

Existen varias formas de reducir la acidez gástrica:

- 1.- Neutralización del ácido con antiácidos, con proteínas de leche, o con resinas de intercambio iónico.
- 2.- Inhibición de los efectos de la estimulación vagal con agentes anticolinérgicos.
- 3.- Aumento de la elaboración de enterogastrona con comidas grasosas.

- 4.- Supresión del alcohol y la cafeína (y posiblemente del tabaco).
- 5.- Diversos métodos quirúrgicos como gastrectomía subtotal, vagotomía con gastroenterostomía y suprarrenalectomía en pacientes con hipertensión.
- 6.- Terapia con medicamentos.
- 7.- Tratamiento con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (Cimetidina).

A) TRATAMIENTO DE LA ULCERA PEPTICA ANTES DEL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETIDINA.

El régimen médico de la úlcera péptica consiste en:

- a) Tratamiento de la lesión ulcerativa activa aguda e
- b) Institución de un programa para prevenir recurrencias.

La evaluación de la eficacia de un agente o de un régimen terapéutico en el tratamiento de la úlcera aguda considera: 1) La rapidez y la frecuencia de la desaparición de síntomas como el dolor, la incomodidad epigástrica y la hipermotilidad gastroduodenal asociada, y 2) La rapidez de la cicatrización del cráter de la úlcera. Varios regímenes terapéuticos producen alivio sintomático desde algunas horas hasta algunos días, pero pueden requerirse desde varias semanas hasta varios meses para que desaparezca el cráter de la úlcera. La segunda fase o sea la prevención de las recurrencias es un objetivo más difícil de lograr y debe evaluarse durante un período mínimo de 5 años.

B) TRATAMIENTO DE LA ULCERA ACTIVA, ANTES DEL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETIDINA.

Los principios generales para el tratamiento de la úlcera aguda, fueron delineados por primera vez en forma de un programa sistematizado e integral por Sippy, en 1915, y este programa todavía se sigue con algunas modificaciones por la mayor parte de los médicos. Se pone al paciente a dieta --blanda rica en proteínas y grasas, que carezca de estimulantes mecánicos y sea baja en componentes estimulantes de la secreción de ácido; se mantiene continuamente comida en el estómago administrando raciones orales de leche y crema; la acidez libre del contenido gástrico se reduce a cerca de pH 4, si es posible, mediante neutralización con antiácidos administrados entre las raciones de leche y crema y disminuyendo la cantidad de ácido secretado con fármacos anticolinérgicos administrados cada 4 a 6 horas (o menos frecuentemente con preparados de efecto prolongado).

Los anticolinérgicos se usan también para disminuir la hipermotilidad gastroduodenal y aumentar la eficacia de los antiácidos. Además, se suprimen los estimulantes de la secreción gástrica, alcohol y cafeína. Un reposo adecuado parece ser benéfico, puede lograrse con medicamentos sedantes, descanso en cama, y hospitalización si es necesario.

Con este tipo de terapéutica intensiva, la mayoría de los pacientes con úlcera no complicada quedan libres de síntomas en un día más o menos. Algunos clínicos prefieren una neutralización constante de la acidez gástrica durante el primer día o dos, mediante la administración de un antiácido

por goteo intragástrico continuo. La experiencia clínica indica que tal programa dietético general, aún sin antiácidos ni anticolinérgicos puede obtenerse un alivio sintomático de dos a tres días en más del 50% de los pacientes.

Sin embargo, el añadir antiácidos y anticolinérgicos al régimen dietético aumenta el número de pacientes que se vuelven asintomáticos en un período más corto.

Más aún algunos pacientes con úlcera penetrante y dolor intenso pueden requerir el programa total, incluyendo antiácidos y anticolinérgicos para controlar los síntomas.

Con el programa terapéutico que acabamos de señalar, algunas úlceras cicatrizarán como revela el examen radiológico, dentro de los 7 a 10 días siguientes a la iniciación del tratamiento, y la mayor parte desaparecerán dentro de los primeros 60 días, aunque algunas cicatrizarán muy lentamente.

Algunos datos indican que la cicatrización con una dieta blanda y dosis eficaces de los anticolinérgicos modernos es tan rápida como con un régimen más estricto. Sin embargo, está claro que los resultados clínicos son mejores con esta última forma de terapéutica general que sin terapéutica específica alguna.

#### PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

Después de que han disminuído o desaparecido los síntomas agudos y la

úlceras ha cicatrizado, se adopta un programa menos intenso con el objeto de prevenir recurrencias de la úlcera. Es esencial que el paciente adopte un modo de vida que permita una situación más estable emocionalmente, si es posible. También está indicado instituirle un plan apropiado de medicación. Un programa de este tipo incluye restricciones dietéticas, un antiácido a media mañana y a la hora de acostarse y un anticolinérgico varias veces al día, usualmente antes de las comidas y antes de dormir.

El principio básico principal de la farmacoterapia en la úlcera péptica con los fármacos que ahora se dispone está relacionado con la reducción de la acidez en el contenido gástrico y de la hipermotilidad gastroduodenal. El punto de vista actual es que la "neutralización adecuada" puede encontrarse entre pH 3.5 a 4.5, pero no por abajo de pH 3 y debe ser tan constante como resulte práctico lograrlo.

Es probable en vista de los nuevos datos, que si hubiera un agente específico que pudiera suprimir persistente y significativamente la acidez libre del contenido gástrico sin efectos colaterales indeseables sería la clave para el manejo de la úlcera aguda y para la prevención de recurrencias.

(1)

#### I. 4. HISTAMINA Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES $H_2$ DE LA HISTAMINA.

La historia de la imidazoliletilamina o histamina, como se llamó más tarde, ha sido paralela en muchos aspectos a la de la acetilcolina (AC). Los dos compuestos se sintetizaron como curiosidades químicas antes que se

identificara su importancia biológica; inicialmente se descubrieron como estimulantes uterinos en extractos de cornezuelo de centeno, del cual ulteriormente se aislaron; los dos resultaron ser contaminantes del cornezuelo producido por acción bacteriana.

Lewis y colaboradores en una serie de brillantes experimentos demostraron que las células de la piel, tras recibir estímulos traumáticos, libera-ban una sustancia con las propiedades de la histamina ( "Sustancia H"); en-tre estos estímulos estaba la unión de un antígeno con un anticuerpo. Da-das las pruebas químicas de la existencia de la histamina en el cuerpo, era lógico suponer que la "Sustancia H" de Lewis era la propia histamina. Este concepto adquirió más importancia con las conferencias croonianas de Dale - en 1929, que acrecentaron hasta el entusiasmo el interés en la histamina.

En la actualidad, casi media centuria después, es patente que la histamina participa en muchos otros fenómenos fisiológicos diversos aparte de la reacción a la lesión. Además, estudios minuciosos, efectuados durante mu-chos años, indican que los receptores de histamina pueden clasificarse en - dos grupos amplios. La introducción reciente por Black y colaboradores de fármacos que bloquean de manera eficaz los receptores  $H_2$  -acción que no es compartida por los antihistamínicos antiguos- promete generar nuevo interés y nueva comprensión de las funciones de la histamina.

#### A) RECEPTORES $H_1$ Y $H_2$

La histamina contrae muchos músculos lisos, como los de bronquios e in

testinos, pero relaja intensamente otros, entre ellos los de los vasos san  
guíneos de pequeño calibre. También es estímulo muy potente para la producci  
ón de ácido gástrico y origina otras diversas secreciones endocrinas. -  
 Los efectos atribuibles a estas acciones dominan la respuesta global al fárm  
aco; sin embargo, hay otras, de las cuales quizá las más conocidas sean  
 formación de edema y estímulo de terminaciones de nervios sensitivos. Algun  
os de estos efectos de la índole de broncoconstricción y contracción del -  
 intestino son antagonizados fácilmente por los antihistamínicos de que se  
 dispone desde hace mucho tiempo, como la pirilamina, y se considera que part  
icipan receptores  $H_1$ .

Otros, de manera notable la secreción gástrica, son por completo rebele  
des a estos antagonistas, entrañan activación de receptores  $H_2$  y son suscept  
ibles de inhibición por antagonistas de la histamina de advenimiento recient  
e. Hay un tercer grupo de efectos, como la hipotensión que resulta de dil  
atación vascular, que son mediados por receptores de tipos  $H_1$  y  $H_2$ , anul  
ados únicamente por antagonistas de la histamina  $H_1$  y  $H_2$ . Varios congén  
eres de la histamina pueden activar los distintos receptores con selectivid  
ad relativa sobre el ileón y la aurícula del cobayo.

Aunque la mayor parte de estos derivados son equipotentes, en números  
 redondos en los dos sistemas de prueba, la 2-metil histamina es más activa  
 sobre el ileón que las aurículas, lo opuesto se aplica a la 4-metilhistamina  
 que solo tiene efectos insignificantes sobre el ileón. Además las sustanci  
as eficaces sobre las aurículas, son estimulantes potentes de la secreción  
 gástrica ácida, y las que tienen poco efecto sobre las aurículas no estimu-

lan la secreción gástrica. Estos efectos diferenciales, y otros más, de los agonistas histaminoides, además de los efectos diferenciales de los antagonistas de la histamina, brindan la base experimental para clasificar los receptores de histamina en tipos  $H_1$  y  $H_2$ .

## B) EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA HISTAMINA

- Aparato Cardiovascular.- Se observó que la histamina era un estimulante poderoso del músculo liso en preparaciones de arterias y venas aisladas, y se ha producido con ella vasoconstricción en lechos arteriales perfundidos de todas las especies comunes de laboratorio.
- Dilatación Capilar.- La dilatación de los vasos sanguíneos finos es la acción más característica e importante de la histamina en el árbol vascular del hombre. Se presenta por alguna acción directa de la histamina en las fibras musculares de los vasos, y es independiente de la inervación. Se afectan todos los capilares del organismo, pero en el hombre la respuesta después de la inyección intravenosa es más clara en la piel de la cara y la parte superior del cuerpo, la llamada zona del rubor, que se pone caliente y enrojecida.
- Otros efectos de la histamina se pueden resumir de la siguiente manera:

Quando se aplica la histamina por punción o inyección en la piel humana, produce una triada característica de fenómenos que se conoce como

respuesta triple.

- Arteriolas: En el hombre produce dilatación arteriolar.
- Venas: Aunque la histamina dilata los vasos más finos en el lado venoso del lecho capilar produce constricción de las venas más grandes.
- Vasos Cerebrales: Los vasos cerebrales son sensibles a dosis muy pequeñas de histamina y responden con dilatación intensa. En el hombre, una consecuencia importante de esta respuesta es la cefalea que puede ser muy intensa.
- Corazón: En el animal intacto al que se administran dosis ordinarias de histamina, no se manifiestan acciones cardíacas directas, pero los reflejos barosensitivos despertados por el descenso de la presión arterial, estimulan la frecuencia cardíaca, y aumentan el gasto cardíaco. La venoconstricción y el aumento del retorno venoso contribuyen al gasto cardíaco en las fases primeras de las respuestas.
- Presión Sangüínea: En el hombre y en animales de diversas especies, la extrema dilatación de las arteriolas y de los capilares en respuesta a la histamina hace que ascienda de manera impresionante la presión arterial general, lo que, sin embargo, se recupera con rapidez después de dosis moderadas conforme se activan los reflejos compensadores y se destruye la histamina.
- Glándulas Exocrinas. Glándulas Gástricas. La histamina es un potente

secretagogo gástrico y provoca secreción copiosa de jugo gástrico de gran acidez en dosis inferiores a las que alteran la presión arterial. Su efecto en la composición del jugo gástrico de gran acidez varia un poco según la especie y la dosis, pero en el hombre, las dosis grandes aumentan simultáneamente la secreción de pepsina y ácido. El efecto se mantiene durante la administración duradera de infusiones de histamina por vía intravenosa. Si bien se considera que estas acciones son directamente sobre las células glandulares (parietales y principales), la presencia de vago intacto permite mayor índice de secreción. Después de la vagotomía en el hombre, la respuesta secretoria máxima a la histamina puede disminuir hasta un tercio de la observada antes de la operación.

- Otras glándulas: El efecto de la histamina en otras glándulas tiene poca importancia. Hay alguna acción estimulante en las secreciones salival, pancreática, intestinal, bronquial y lagrimal, pero generalmente es fugaz y débil. En las glándulas salivales, en las que se ha estudiado la acción de la histamina con suma escrupulosidad, es posible demostrar alguna estimulación directa después de la desnervación, pero en las glándulas provistas de servicio nervioso normal, gran parte del efecto, parece estar mediado por los nervios.
  
- Choque histamínico: En grandes dosis la histamina causa disminución profunda y progresiva de la presión arterial. Dale y Laidlaw llamaron a este fenómeno choque histamínico.

- Músculo liso extravascular: La histamina estimula o en casos menos frecuentes relaja diversos músculos lisos. Hay grandes variaciones en las respuestas de distintos tejidos, especies, individuos. Dosis diminutas de histamina, también desencadenan broncoconstricción intensa en el ser humano con asma bronquial y algunas otras enfermedades pulmonares.

La mayor parte de estos efectos suele ser causada por acción directa sobre el músculo liso.

- Potasio plasmático. La salida de potasio del músculo liso como respuesta a la histamina puede aumentar de manera importante la concentración potásica del plasma.

### C) MECANISMO DE ACCION. RECEPTORES $H_1$ Y $H_2$

A causa de la experiencia comparativamente breve con antagonistas  $H_2$  hay datos insuficientes para una clasificación fidedigna de los muchos efectos de la histamina mediados por receptores  $H_1$  y  $H_2$  ó ambos. En realidad quizá se demuestre que hay más de dos receptores de histamina. Sin embargo, merece la pena adoptar la noción de dos clases,  $H_1$  y  $H_2$ . Los antihistamínicos clásicos parecen tener la facultad de bloquear eficazmente sólo los receptores  $H_1$ ; cualquier respuesta a la histamina que sea inhibida por estos agentes, es, a priori, efecto  $H_1$ . Por otra parte, los receptores  $H_2$  son rebeldes al bloqueo por estos antihistamínicos, pero experimentan inhibición preferencial por antagonistas de receptores  $H_2$  como la metiamina. Anterior

mente se mencionó que los receptores  $H_2$  son la causa única del efecto importante de la histamina sobre la secreción gástrica. También tienen papel importante en el efecto estimulante de la histamina sobre el corazón, el efecto relajante en algunos animales y las respuestas bioquímicas del tejido cerebral. Parecen participar receptores  $H_1$  y  $H_2$  en forma sinérgica en la vasodilatación y la formación de edema. (2)

#### I. 5. ANTECEDENTES AL DESCUBRIMIENTO DE LA CIMETIDINA.

En 1920, Popielski y, por otro lado Keeton y sus colaboradores refirieron que la histamina estimula la secreción gástrica. Keeton y sus colegas dedujeron de su análisis que la histamina endógena podría ser el mediador final común de la secreción ácida provocada por acción nerviosa, mecánica o química. En años ulteriores, se obtuvo apoyo de este esquema en muchas observaciones que resultaron de mejores métodos para estudiar el metabolismo de la histamina y su relación con la secreción gástrica producida fisiológicamente. En 1965, Code pudo confirmar con argumentos convincentes que la "estimulación de la secreción gástrica es una función fisiológica de la histamina", con más pruebas a su disposición, Kahlson y Rosengren (1968) han escrito: "el papel de la formación acelerada de histamina en la mucosa no es una hipótesis, sino un hecho". Sin embargo, debe reconocerse que hay incertidumbre, y aún se discuten enérgicamente, el carácter y la magnitud del papel fisiológico de la histamina.

Uno de los impedimentos principales para el análisis ha sido la falta de antagonistas para el efecto estimulante de la histamina y sus congéneres

sobre la secreción gástrica. En fecha reciente, esta dificultad se ha ven cido con el descubrimiento de agentes de bloqueo de receptores  $H_2$ , y se es pera abrir nuevos caminos en este problema antiguo de la función de la his- tamina sobre la secreción gástrica. La demostración de que estos fármacos de bloqueo  $H_2$  disminuyen la secreción gástrica en respuesta no solo a la - histamina sino también a la alimentación y la pentagastrina brinda nuevo - apoyo a la hipótesis de la histamina. Los datos acerca de la identidad de las células que poseen o producen histamina y la relación que guardan con - las células parietales que elaboran ácido son fragmentarios.

La mayor parte de la histamina que se absorbe por el aparato gastroin- testinal se destruye a su paso por el hígado, pero quedan indicios en la - sangre arterial. Por lo general la cantidad es muy poca para estimular la producción de ácido gástrico. Pero no sucede lo mismo cuando se altera la eficacia del hígado para destruirla. Así, cuando la sangre se desvía del hígado por derivación postcava (fístula de Eck), la secreción de ácido en - respuesta a la ingestión de carne aumenta mucho. Este efecto puede explicar la gran frecuencia de úlcera péptica en los enfermos de cirrosis hepática.

(2)

## I I.- G E N E R A L I D A D E S

	Pág.
II. 1. ORIGEN Y PROPIEDADES QUIMICAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H <sub>2</sub> DE HISTAMINA	23
II. 2. ANTECEDENTES	23
II. 3. ACERCAMIENTO A LA CIMETIDINA	29
II. 4. COMPARACION QUIMICA DE LA CIMETIDINA Y LA METIAMIDA	31
II. 5. COMPARACION QUIMICA ENTRE LOS ANTAGO <u>NI</u> NISTAS DE LOS RECEPTORES H <sub>1</sub> Y H <sub>2</sub>	37

## I I.- G E N E R A L I D A D E S

### I I. 1. ORIGEN Y PROPIEDADES QUIMICAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES $H_2$ DE LA HISTAMINA.

Tres compuestos han sido estudiados como antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina: burimamida (1), metiamida (2) y cimetidina (3). (Estructuras Fig. 1).

Como la histamina estos compuestos son derivados del imidazol con estructuras específicas al principio de la cadena, pero difieren químicamente de la histamina en dos importantes aspectos: Las cadenas laterales son largas y no cambian el pH fisiológico (la histamina existe principalmente en forma catiónica (4, Fig. 1) a pH= 7.4 .

Esta estructura antagonista fue derivada para estudios extensos de estructura-actividad, y los rasgos estructurales mencionados muestran ser de importancia considerable en la selectividad de acción del fármaco y su potencia antagónica. (3)

### I I. 2. A N T E C E D E N T E S

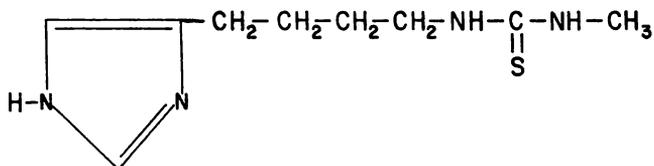
Los primeros esfuerzos para obtener antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina comenzaron con la histamina intentando modificarla químicamente por caminos que parecieran potencialmente capaces de proporcionar un antagonista.

FIGURA 1

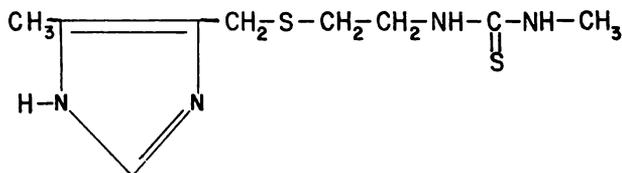
24

ESTRUCTURAS DE LOS ANTAGONISTAS H<sub>2</sub> DE LA HISTAMINA E  
HISTAMINA MONOCATIONICA.

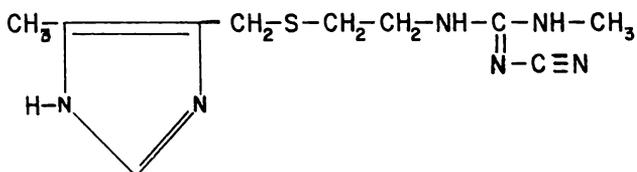
1- BURIMAMIDA



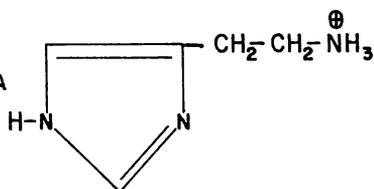
2- METIAMIDA



3- CIMETIDINA



4- HISTAMINA  
MONOCATIONICA



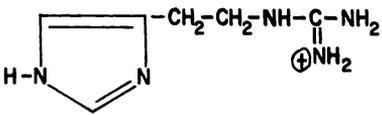
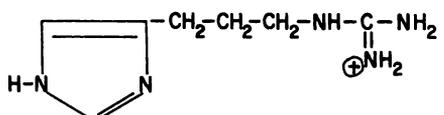
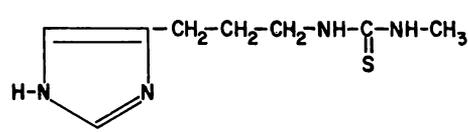
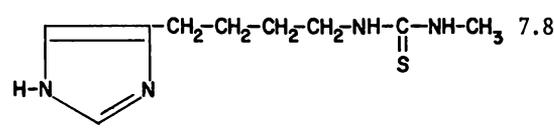
El camino quedó abierto con el descubrimiento de la guanidina análoga de la histamina, la N -  $\alpha$  - guanil histamina (5) (Tabla 1), era un agonista parcial el cual a altas dosis antagonizaba a la histamina inductora de la secreción de ácido gástrico. La actividad antagonista de este compuesto fué apenas detectable, pero esto proporcionó una base para el desarrollo de otros fármacos. Investigaciones de estructura-actividad, indicaron que las guanidinas, por sí mismas no actúan como antagonistas, pero que la presencia del anillo imidazol parece ser un rasgo distintivo necesario; esto sugirió que los grupos imidazol y guanidina probablemente actúan en conjunto, otras estructuras sobresalientes estudiadas incluyen la longitud de la cadena y alternativas del grupo guanidina.

Se encontró que para ciertas estructuras, la extensión de la cadena final de los compuestos que eran más activos como antagonistas, también eran agonistas parciales. Un ejemplo es la guanidina homóloga (6) (Tabla 1). También se encontró que los grupos amidinas e isotiourea podían ser usados en el lugar de la guanidina para probar agonistas parciales.

Un rasgo común de esas estructuras es que son bases fuertes las que a un pH fisiológico aceptan un protón y se cargan positivamente. Existe así un fuerte parecido entre esas estructuras y la histamina, ya que en éstas se incorpora un anillo imidazol y una cadena catiónica, haciendo posible que estos rasgos provean las propiedades necesarias obligatorias para un antagonista competitivo, pero también permite que la molécula imite a la histamina y actúe como un agonista. En un intento por separar esas actividades, los investigadores reemplazaron la base fuerte del grupo de la guanidina -

## T A B L A 1

ESTRUCTURAS DE ALGUNOS COMPUESTOS PRIMARIOS Y SUS ACTIVIDADES  
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub>

COMPUESTO	ESTRUCTURA	K <sub>B</sub> X 10 <sup>-6</sup> M
5) N <sup>ε</sup> -Guanilhistamina un agonista parcial de débil actividad.		130
6) SKF - 91486 La longitud de la <u>ca</u> dena lateral aumenta actividad.		22
7) SKF - 91581 El análogo de la tio- urea, es mucho menos activo como un antago- nista, pero no lo es como agonista.		350
1) Burimamida La longitud de la <u>ca</u> dena lateral incremen- ta dramáticamente la actividad antagonista.		7.8

La constante de disociación K<sub>B</sub>, se determinó in vitro en el atrium derecho - en cerdos de Guinea mediante la estimulación de histamina.

por un grupo no básico que aunque polar podría no ser cargado.

Como un derivado aproximado de la tiourea (7) (Tabla 1); en esta molécula, la tiona azufre (=S) reemplaza el nitrógeno imino (=NH) de la guanidina y hace que los nitrógenos sobrantes sean relativamente no básicos. Este compuesto no actúa como agonista parcial, pero solamente es débilmente activo como antagonista. (3)

Exploraciones adicionales revelaron que con este tipo de estructura, - extendiendo la longitud de la cadena alquílica surgía un incremento marcado en la potencia antagonista, ejemplificada por la burimamida. Se encontró - que la burimamida es cerca de 100 veces más activa que la N -  $\alpha$  - guanil - histamina como un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> y no actuaba como un agonista parcial, modificando la cadena lateral se obtuvo una selectividad y potencia antagonista (Tabla 1).

En un intento por alcanzar un incremento adicional en la potencia antagonista la atención fué enfocada sobre el anillo imidazol de la burimamida. Poco a poco la basicidad del anillo mostró que la cadena lateral de la burimamida es electrónicamente diferente a la de la histamina; en la burimamida hay un electrón liberado, en cambio en la cadena lateral de la histamina se le pueden quitar electrones.

El efecto es para alterar la basicidad (pKa) y las propiedades tautoméricas de los anillos respectivos, resultando un cambio en las 3 especies de anillos (A, B. y C mostrados en la Fig. 2) presentes en solución. La estruc

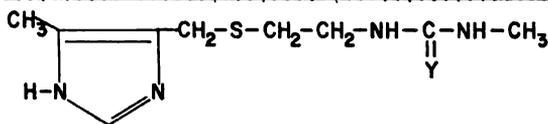


tura de la burimamida ha sido modificada para aumentar la concentración del equilibrio de las especies del imidazol consideradas como activas (Black et. al. 1974). Los mejores resultados fueron obtenidos por aprobación de la especie A, la que también es predominante para la histamina a un pH de 7.4. Esto fué logrado por el reemplazo de un grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) con tioéter isostérico ( $-\text{S}-$ ) unido a la cadena lateral en orden para hacerla perder un electrón y sustituir un electrón liberado del grupo metilo en el anillo para favorecer aún más lejos la tautomería A. Esta aproximación fué seleccionada y suministrada como el compuesto más activo, Metiamida (Black et al 1973).

### I I. 3. ACERCAMIENTO A LA CIMETIDINA.

Un amplio estudio de los requisitos estructurales para los antagonistas de los receptores  $\text{H}_2$ , permitieron que se investigara el efecto del reemplazo del grupo tiourea de la metiamida. La importancia de este estudio fué enfatizada con la agranulocitosis encontrada en algunos animales con dosis altas de metiamida durante pruebas de toxicidad crónicas y la posibilidad de que el efecto tóxico fuera relacionado con la presencia del grupo tiourea en la metiamida. Una aproximación tomada fué examinada por el reemplazamiento isostérico del átomo de azufre del grupo tiourea ( $\text{S}=\text{}$ ) de la metiamida. Un reemplazo del oxígeno del grupo carbonil ( $\text{O}=\text{}$ ) dá un análogo de la urea (8), pero este es mucho menos activo como antagonista (Tabla 2). El reemplazo por el nitrógeno imino ( $=\text{NH}$ ) suministra la guanidina (9), este análogo de la guanidina difiere de derivados previos de la guanidina que no se conducen como un agonista parcial. Esta tiene una actividad antagonista de

T A B L A 2

ESTRUCTURAS Y ACTIVIDAD ANTAGONISTA  $H_2$  DE METIAMIDA, CIMETIDINA E ISOSTERES

COMPUESTO	Y	ACTIVIDAD ANTAGONISTA	
		$K_B$	$\times 10^{-6}$ M (Límites 95%)
2) Metiamida (tiourea)	S	0.92	(0.74-1.15)
8) Isóster Urea	O	22.00	(8.9 - 65 )
9) Isóster Guanidina	NH	16	(8.1 - 32 )
10) Isóster Nitroguanidina	N.NO <sub>2</sub>	1.4	(0.79 - 2.8)
3) Cimetidina (Cianoguanidina)	N.CN	0.79	(0.68 - 0.92)
11) Derivado de Guanilurea	N.CONH <sub>2</sub>	7.1	(4.0 - 14)

gonista de los receptores  $H_2$  pero es mucho menos potente que la metiamida (Tabla 2).

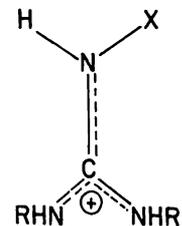
La guanidina (9) es muy básica, sin embargo podría existir casi exclusivamente en la forma catiónica a un pH fisiológico. Para obtener un compuesto con propiedades de ionización parecidas fielmente a la metiamida, se modificó el grupo de la guanidina (9) por introducción de un sustituyente más lejano X. La basicidad de las guanidinas es muy susceptible a sustituir los efectos y puede ser reducida por grupos de sustitución de electrones liberados en los átomos de nitrógeno.

Los grupos ciano y nitro son liberadores de electrones como para reducir el pka.

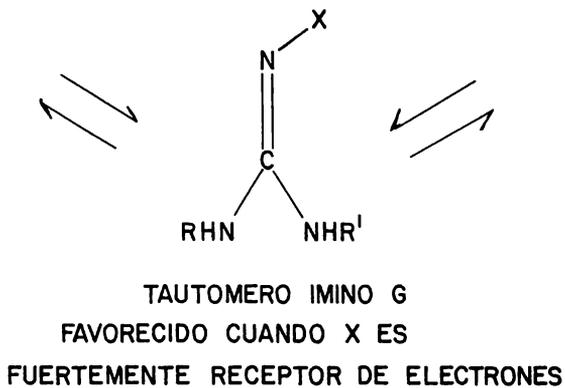
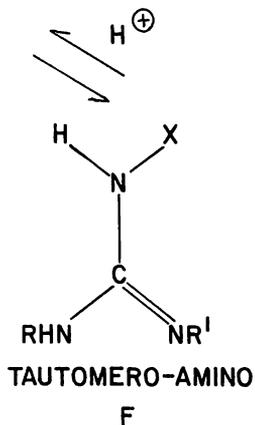
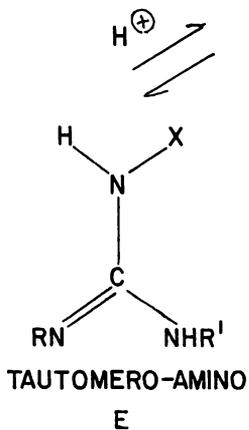
Los análogos de la metiamida: Nitroguanidina (10) y la cianoguanidina (3) fueron sintetizados y se encontró que son antagonistas activos (Tabla 2) comparados con la metiamida. Uno de estos dos compuestos la cianoguanidina (Cimetidina) es ligeramente más potente y fué seleccionada para desarrollarse (Brimble Combe et al 1975). (3)

#### I I. 4. COMPARACION QUIMICA DE LA CIMETIDINA Y METIAMIDA.

Como se muestra en la Figura 3 un catión trisustituído guanidínico (D) presenta un equilibrio con tres bases conjugadas ya que la disociación del protón puede ocurrir en cada uno de los tres átomos de nitrógeno.



CATION D  
GUANIDINICO



EQUILIBRIO ENTRE EL CATION GUANIDINICO Y LAS TRES BASES CONJUGADAS

La potencia de los sustituyentes liberadores de electrones X favorecen el tautómero G imino sobre los tautómeros amino (E y F), ya que el protón del nitrógeno adyacente en el catión es más ácido que los protones en los átomos de nitrógeno terminales más distantes. Estas cianoguanidinas existen predominantemente en la forma cianoimino, así se indica también por espectroscopía y datos de rayos X.

En las cianoguanidinas y tioureas las funciones ciano imino ( $=\text{NCN}$ ) y la tiona azufre ( $=\text{S}$ ) tienen un efecto similar en la reducción de la densidad electrónica en los grupos amino del sistema 1,1-diamino metileno  $\left[ (\text{CH}_2\text{N})_2 \text{C}=\right]$ .

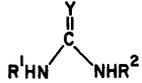
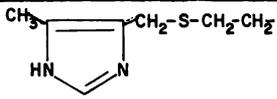
La cianoguanidina y la tiourea tienen muchas propiedades químicas en común (Tabla 3), son estructuras planares de geometría similar, son anfotéricas débiles (muy débilmente ácido y básico), así que en el rango de pH de 2-12 no se ionizan, son muy polares e hidrofílicas.

Comparando la cimetidina con la metiamida, se ha visto que el grupo ciano imino ( $=\text{NCN}$ ) reemplaza el átomo de azufre en la tiona ( $=\text{S}$ ). Muchas de las propiedades fisicoquímicas de la cimetidina y la metiamida son similares y reflejan las características de la cianoguanidina y la tiourea (Tabla 3). Son moléculas polares con coeficientes de partición octanol-agua bajos (2.5 para cimetidina y 3.2 para metiamida).

La cimetidina es ligeramente más soluble en agua (1.14% a 37°C) que la metiamida (0.32%); las solubilidades de ambos compuestos se aumenta grandemente por la adición de ácidos diluidos para protonar el anillo del imidazol.

T A B L A 3

COMPARACION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LAS  
CIANOguanIDINAS Y LAS TIOUREAS

	Y=S	Y=N, CN
$R^1 = R^2 = H$	TIOUREA	CIANOguanIDINA
<u>Geometría:</u>		
C-N Longitud de unión (Å)	1.34 <sup>a</sup>	1.34 <sup>b</sup> , 1.32 <sup>c</sup>
N-C-N Angulo de unión (°)	119 a	124 b , 120 c
<u>Acidez (pKa):</u>		
Ganancia de protones a 25°	1.2 <sup>d</sup>	-0.4 <sup>e</sup>
Pérdida de protones a 25°	15 <sup>f</sup>	14 <sup>g</sup>
<u>Hidrofilicidad:</u>		
Partición, $P = \frac{C \text{ octanol}}{C \text{ agua}}$ a 37°	0.09 <sup>h</sup>	0.07 <sup>h</sup>
Momento dipolo, $\mu$ , dioxano (D)	4.89 <sup>f</sup>	8.16 <sup>k</sup>
$R^1 = R^2 = CH_3$		
Partición, P (Octanol: agua) 37°	0.58 <sup>h</sup>	0.40 <sup>h</sup>
$\Delta G$ para interconversión entre confórmeros (Kcal/mol)	11.8 <sup>l</sup>	12.4 <sup>m</sup>
$R^1 =$ 	METIAMIDA	CIMETIDINA
$R^2 = -CH_3$		
Partición, P(octanol: agua a pH=9.2)	3.2 <sup>h</sup>	2.5 <sup>h</sup>
Solubilidad en agua (37°): w/v	0.32 <sup>h</sup> †	1.14 <sup>h</sup> †
Molar	0.013 M	0.045 M
a Truter (1967)	g Kameyama (1921)	
b Hughes (1940)	h Mitchel	
c Rannev et.al. (1966)	j Kumler y Fohlen (1942) a 25°	
d Janssen (1962)	k Schneider (1950, a 35°	
e Hirt et.al. (1961)	l Filleux-Blanchard y Durand (19)	
f Herlem (1965)	m Mc Carty y Wieland (1969)	

Los dos compuestos tienen un anillo idéntico  $pK_a$  (6.8 a 37°C) y deberían tener por lo tanto especies de composición semejante con el anillo de imidazol disustituído.

Las cianoguanidinas y las tioureas difieren suficientemente en la actividad química (por ejemplo en las reacciones oxidativas e hidrolíticas) por muchas diferencias que son vistas en las rutas y productos de biotransformación de las moléculas de fármacos conteniendo esos grupos. Así que en la presencia de un exceso de ácido clorhídrico diluído la cimetidina es ligeramente hidrolizada a la guanil urea (11), la conversión es completa después de 5 días a 20°C. Este último compuesto también es un antagonista de los receptores  $H_2$  de la histamina, pero es menos activo que la cimetidina siendo más comparable en potencia con la guanidina (9).

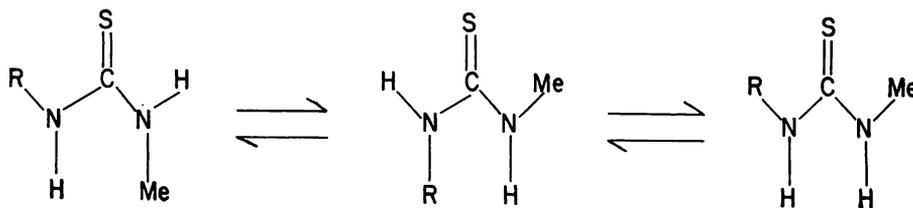
La hidrólisis ácida a temperaturas elevadas produce una conversión completa en la guanidina después de 2 horas a 100°C en ácido clorhídrico concentrado.

La cimetidina difiere también de la metiamida en propiedades conformacionales. Estudios de NMR han mostrado que la metiamida en solución adquiere 3 conformaciones estables del grupo tiourea (Fig. 4), donde la cimetidina adquiere solamente dos conformaciones correspondientes del grupo cianoguanidina.

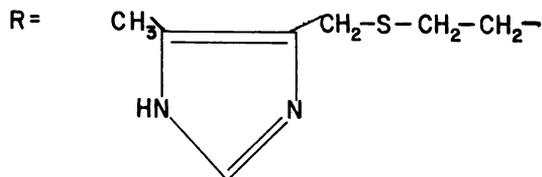
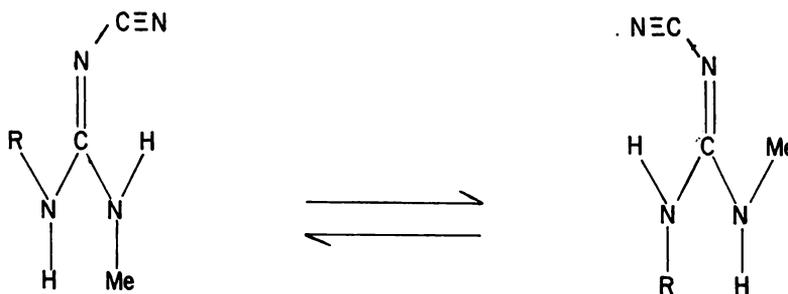
El comportamiento similar de la cimetidina y metiamida como antagonista de los receptores  $H_2$  de la histamina y la cercana similitud en característi-

FIGURA 4

a)



b)



- a) Tres conformaciones planares del grupo tiourea de la metiamida en solución.  
 b) Dos conformaciones planares del grupo cianoguanidina en solución.

cas fisicoquímicas de tiourea y cianoguanidina, permite la descripción de los grupos tiourea y cianoguanidina como bioisósteres. Existen por lo tanto diferencias suficientes en la química, para anticipar que la cimetidina y la metiamida podrían diferir en propiedades biológicas. (3)

#### I I. 5. COMPARACION QUIMICA ENTRE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES $H_1$ Y $H_2$ .

Hay una marcada distinción entre los antagonistas de los receptores  $H_2$  y los antagonistas convencionales de los receptores  $H_1$  (Tabla 4). Los antagonistas de los receptores  $H_1$  poseen un anillo aril o heteroaril (como en la fórmula general (12), la cual no tiene una relación estructural al anillo imidazol de la histamina; los grupos arilo conceden una lipoficidad considerable (el rango de partición octanol-agua, P, es frecuentemente más grande que 1,000) y probablemente actúan en la unión hidrofóbica. Los antagonistas de los receptores  $H_1$  se parecen a la histamina porque poseen un grupo en la cadena lateral (usualmente amonio) el cual se forma positivo a un pH fisiológico. En un contraste marcado burimamida, metiamida y cimetidina son moléculas hidrofílicas; que producen una relación estructural con la histamina por tener un anillo imidazol, pero difieren en la cadena lateral que aunque polar es intercambiable.

Además los antagonistas de los receptores  $H_2$ , pueden ser intercambiados en la cadena lateral y son capaces de fingir las acciones estimulantes de la histamina, no son agonistas.

T A B L A 4

## DIFERENCIACION QUIMICA ENTRE LA HISTAMINA Y SUS ANTAGONISTAS

H <sub>2</sub> -antagonista	Histamina (agonista)	H <sub>1</sub> -antagonista
Imidazol hidrofílico	Imidazol hidrofílico	anillos arilo lipofílico
Tiourea Cianoguanidina intercambiable	Amonio  cambiable	Amonio  cambiable
Fórmula general de los antagonistas		
$  \begin{array}{c}  \text{Ar} \\  \diagdown \\  \text{X} - \text{C} - \text{C} - \text{N}^{\oplus} - \text{H} - \text{R} - \text{R} \\  \diagup \\  \text{Ar}  \end{array}  $		

Finalmente se puede notar sus límites probables de baja lipoficidad debido al contacto con el sistema nervioso central y que evitan algunos de los efectos colaterales asociados normalmente con el uso de antihistamínicos de los receptores  $H_1$  que es distinto de los antagonistas lipofílicos de los receptores  $H_1$ ; la burimamida, metiamida y cimetidina no producen signos abiertos en la acción del sistema nervioso central en las pruebas de comportamiento y solamente tienen una baja actividad anestésica. (3)

## I I I. ESTUDIO DE MERCADO EN MEXICO

	Pág.
I I I. 1. DIAGNOSTICO DEL USO DE CIMETIDINA	41
I I I. 2. MEDICOS QUE ATIENDEN ESTOS DIAGNOSTICOS USANDO CIMETIDINA	42
I I I. 3. ADMINISTRACION DE CIMETIDINA DE ACUERDO A EDAD Y SEXO	42
I I I. 4. PORCENTAJE DE ADMINISTRACION DE CIMETIDINA	42
I I I. 5. PORCENTAJE DEL USO DE CIMETIDINA EN MEXICO	44
I I I. 6. ESTUDIO DE MERCADO DE 1977 A 1981	46
I I I. 7. ANALISIS DE DATOS	48
I I I. 8. CONCLUSIONES	50

## ESTUDIO DEL MERCADO DE LA CIMETIDINA EN MEXICO

## I I I. 1. DIAGNOSTICO DEL USO DE CIMETIDINA

## D I A G N O S T I C O.

- Esófago, estómago y duodeno	93.5%
Gastritis y duodenitis	34.2%
Ulcera de estómago sin mencionar perforación	21.0%
Ulcera péptica sin mencionar perforación	19.2%
Ulcera del duodeno	14.5%
Ulcera gastroyeyunal	2.6%
Enfermedades del esófago	1.4%
Trastornos funcionales del estómago	0.6%
- Hernia de la cavidad abdominal	2.1%
- Neurosis más otros trastornos mentales	1.0%
- Enfermedades del hígado, páncreas y vesícula biliar	1.0%
- Otras enfermedades del intestino más peritoneo	0.9%
- Síntomas de la parte superior del tubo digestivo	0.4%
- Enfermedades nerviosas, ganglios nerviosos periféricos	0.4%
- Tumores malignos del aparato digestivo y pe	

ritoneo	0.4%
- Enfermedades del tórax con acidosis no especificada	0.3%

#### I I I. 2. MEDICOS QUE ATIENDEN ESTOS DIAGNOSTICOS USANDO CIMETIDINA

Médico General	71.1%
Gastroenterólogo	17.4%
Cardiólogo	1.5%
Gineco-Obstreta	0.9%
Cirujano Ortopedista	0.6%
Pediatra	0.4%
Siquiatra Neurólogo	0.3%
Otros Especialistas	7.8%

#### I I I. 3. ADMINISTRACION DE CIMETIDINA DE ACUERDO A EDAD Y SEXO

Edad (Años)	1-11	12-19	20-29	30-39	40-54	55-64	65 +	Total
Masculino	0	0.5	10.0	25.2	19.8	5.6	3.6	64.7
Femenino	0	1.3	9.4	10.3	9.0	2.9	2.4	35.3
T o t a l	0	1.8	19.4	35.5	28.8	8.5	6.0	100.0

#### I I I. 4. PORCENTAJE DE ADMINISTRACION DE CIMETIDINA.

A) La cimetidina se prescribe como único producto en un 33% de los casos y acompañada de otros producto en un 87% de los casos.

B) Productos con que se prescribe:

1) Antiácidos y antiflatulentos		46.9%
Melox Plus	13.6%	
Melox	6.9%	
Colanticon	4.1%	
Milanta	3.5%	
Mucaine	2.9%	
Melvin	2.6%	
Gelfos	1.9%	
Pepsamar Compuesto	1.7%	
Aldrox	1.7%	
2) Espasmolíticos Sintéticos		7.8%
Bentil Simple	7.8%	
3) Tranquilizantes		6.7%
Diazepam	6.7%	
4) Atorácicos asociados		2.9%
Librax	2.9%	
5) Digestivos incluyendo enzimáticos		2.6%
6) Productos antiúlceras péptica		2.1%

7) Antieméticos antináusea	2.0%
8) Analgésicos no-narcóticos, antipiréticos	1.6%
9) Otras asociaciones de espasmolíticos	1.4%
Digenol	1.4%
10) Otros productos coprescritos	1.8%

#### EFFECTOS QUE BUSCA EL MEDICO AL PRESCRIBIR CIMETIDINA

- 1) En el 84.6% se prescribe como antiácido
- 2) En el 11.1% se prescribe como anticolinérgico
- 3) En el 4.1% para los demás efectos deseados

#### I I I . 5. PORCENTAJE DEL USO DE CIMETIDINA EN MEXICO

Del total de cimetidina prescrita en el país se utiliza en:

Norte	20.4%
Distrito Federal	39.2%
Sur de la República	40.4%

Porcentaje del lugar donde se prescribe la Cimetidina:

Consultorio	89.4%
Domicilio	2.6%

Hospital Consulta Interna	1.2%
Hospital Consulta Externa	2.1%
Otros no Especificados	4.6%

En la consulta de primera vez cuando recién se presenta el paciente en un 62.7% se le receta cimetidina y en las consultas subsecuentes en el -- 37.3%. (40)

I I I. 6. ESTUDIO DE MERCADO DE 1977 A 1981.

ESTUDIO DE MERCADO EN MEXICO

PRODUCTOS	FECHA INTR.	PRECIO	1977		1978				1979				1980				1981			
			UNIDADES	VALORES	UNIDADES	VALORES		UNIDADES	VALORES		UNIDADES	VALORES		UNIDADES	VALORES					
			00'S	000'S	00'S	%Δ + -	000'S	%Δ + -	00'S	%Δ + -	000'S	%Δ + -	00'S	%Δ + -	000'S	%Δ + -	00'S	%Δ + -	000'S	%Δ + -
TAGAMET S.K.F.			118,2	28,659	431,1	218	107,533	76	887,4	106	221,168	105	1435,9	62	348,914	57	1537,8	7	425,839	22
Grag. 200mg c/60	10/77	362.25	2,4	1,034	40,2	>999	14,555	>999	76,1	89	27,561	89	89,6	18	32,071	16	102,7	15	36,751	15
Grag. 300mg c/30	3/77	231.75	83,6	19,383	280,4	188	64,988	187	561,6	100	130,141	100	100,39	79	229,782	76	111,2	11	264,201	15
Grag. 300mg c/100	4/77	775.63	7,8	5,893	26,1	234	19,698	233	59,2	127	44,740	127	82,9	40	61,896	38	137,1	65	107,002	728
Amp.300mg 2 2ml	3/77	98.25	23,9	2,349	84,5	204	8,301	203	190,6	126	18,726	125	259,5	36	25,164	34	186	-28	17,875	29
COLUMINA(COLUMBIA)									2,6		741		70,6	>999	15,467	>999	98,7	40	19,776	278
Grag. 300mg c/30	10/79	202.50							2,2		438		65,6	>999	12,409	>999	96	46	18,084	457
Grag. 300mg c/100	11/79	660.00							5		303		5,0	900	3,058	906	2,7	-46	1,694	446
CIMETASE (LIOMONT)									2,4		509		54,3	>999	11,938	>999	85,5	57	17,877	497
Tab. 200mg c/60	10/79	321.05							7		226		8,0	>999	2,412	962	10,6	32	3,171	314
Tab. 300mg c/30	10/79	225.00							1,1		258		45,2	>999	9,484	>999	69,1	53	14,457	524
Amp.300mg 2 ml	10/79	46.25							5		25		1,0	100	42	68	5,8	480	2,486	492
ULCEDINE ICN /													26,0		5,674		55,2	112	13,148	132
Grag. 200mg c/30	4/80	134.40											4,6		618		6,9	50	891	441
Grag. 200mg c/60	3/80	268.70											3,2		855		7,7	141	2,115	1473
Grag. 200mg c/100	4/80	403.10											2		62		1,7	750	463	643
Grag. 300mg c/30	3/80	188.30											13,0		2,456		32,1	147	6,190	152
Grag. 300mg c/60	4/80	368.65											1,1		403		5,1	364	2,366	487
Grag. 300mg c/100	3/80	613.80											2,1		1,280		1,7	-19	1,123	122
BIOCAN (HOSBONB)													27,2		5,588		32,2	18	6,580	18
Cap. 200mg c/30	10/79	136.20											6,1		841		7,7	26	1,054	25
Cap. 200mg c/60	10/79	272.62											1,6		439		1,7	6	475	8
Cap. 300mg c/30	10/79	190.84											16,7		3,268		19,2	15	3,740	12
Cap. 300mg c/60	10/79	381.68											2,7		1,039		3,4	26	1,311	26
ANTIL CARNOT																	18,4		2,176	
Tab. 300mg c/30	10/80	188.33															9,8		1,850	
Amp.300mg 2/ml	10/80	38.65															8,6		326	
FERDAN Ind Farm																				
Andromaco																				
Tab. 300mg c/30	3/81	253.15															8,6		2,200	
																	8,6		2,200	
SINEGASTRIN Novag																				
Infancia																				
Tab. 300mg c/30	2/81	199.62															6,7		1,340	
																	6,7		1,340	

## I I I. 7. ANALISIS DE DATOS

## Capítulo III. 1

La cimetidina se usa principalmente al diagnosticarse enfermedades del esófago, estómago y duodeno, en un 93.5%, el 6.5% restante se administra en enfermedades diversas relacionadas con estos padecimientos en algunos casos.

## Capítulo III. 2.

La administración de esta sustancia la hace en mayor proporción el médico general (71.1%) y le sigue el especialista en gastroenterología (17.4%).

## Capítulo III. 3.

La edad en donde se administra con mayor frecuencia es de 30 a 39 años tanto en hombres como en mujeres.

## Capítulo III. 4.

La cimetidina se prescribe como único producto en el 33% de los casos y acompañada de otro producto en un 67% de los casos.

La prescripción del producto con otros se hace principalmente con antiácidos, espasmolíticos y tranquilizantes.

El principal efecto que busca el médico al prescribir cimetidina es - que actué como antiácido y después como anticolinérgico.

### Capítulo III. 6.

#### V e n t a s :

La cimetidina se introdujo en el mercado en el año de 1977 en México, siendo el único fabricante los laboratorios Smith Kline and French.

Desde su introducción en el mercado se observó una gran demanda de este producto en sus tres formas farmacéuticas: Tabletas, grageas e inyectables.

De 1977 a 1978, el incremento de su uso en total de unidades fué de 218%, representando en valores el 76%, observándose que de las tres formas farmacéuticas mencionadas, la de mayor consumo fué grageas, siguiéndole tabletas e inyectables; continuaba habiendo un único proveedor.

En el año de 1979, aparecen dos nuevos proveedores, uno de ellos introdujo en el mercado grageas de cimetidina de diferente dosificación y el otro tabletas de diferente dosificación e inyectables.

El porcentaje de unidades y valores continuó en aumento para los laboratorios SKF durante 1979.

En 1980, ya existen cinco laboratorios que fabrican cimetidina.

El laboratorio introductor del producto al mercado tiene un aumento en ventas durante 1980 del 62% en unidades, y en valores 57%; continuando con el incremento que no fué tanto como en años anteriores y que supera en cantidad a los dos nuevos laboratorios.

También durante 1980 el producto introducido por los dos nuevos laboratorios obtuvo un gran aumento en ventas.

En 1981 surgen tres laboratorios más que introducen cimetidina (hasta marzo de 1981), lo que hace un total de ocho proveedores. En general todos los laboratorios incrementan sus ventas aunque no en la proporción de años anteriores, debido a la introducción de nuevos proveedores.

#### I I I. 8. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO DE MERCADO EN MEXICO

La administración de cimetidina no es muy satisfactoria, ya que se administra sin haber una razón justificada en algunas enfermedades (del hígado y vesícula biliar); al mismo tiempo se puede observar que esta administración la hace en mayor proporción el médico general y no el especialista, y que al prescribirla debe hacerse un diagnóstico profundo sobre el tipo de enfermedad que presenta el paciente y su uso debe limitarse a enfermedades más severas que una gastritis.

Al prescribir el fármaco con otros productos, se debe recordar que po-

tencializa la acción de los tranquilizantes, no debiéndose administrar con los mismos; no obstante su uso con algunos otros productos, incluso ayuda a su mejor absorción y asegura el efecto farmacológico deseado en ambos fármacos.

La cimetidina se usa en México principalmente en la zona del Distrito Federal, siguiéndole el Sur de la República y después la zona Norte del País.

El lugar donde se prescribe cimetidina con mayor frecuencia es en el consultorio del doctor y le siguen las visitas a domicilio, se receta en consulta de primera vez en un 62.7% y en consultas subsecuentes 37.3%.

Se puede asegurar que la prescripción del fármaco va en aumento y que el laboratorio introductor del producto al mercado en 1977, continúa siendo el principal proveedor hasta la fecha (con un incremento del 1,200% en unidades y 1,400% en valores), a pesar de que han surgido nuevos laboratorios que han introducido en el mercado este medicamento.

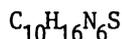
## I V. S I N T E S I S

Pág.

I V. 1. A PARTIR DE 5-METIL-4-((2-AMINOETIL)  
TIOMETIL)-IMIDAZOL

53

## SINTESIS DE LA CIMETIDINA



## PREPARACION (ESQUEMA 1)

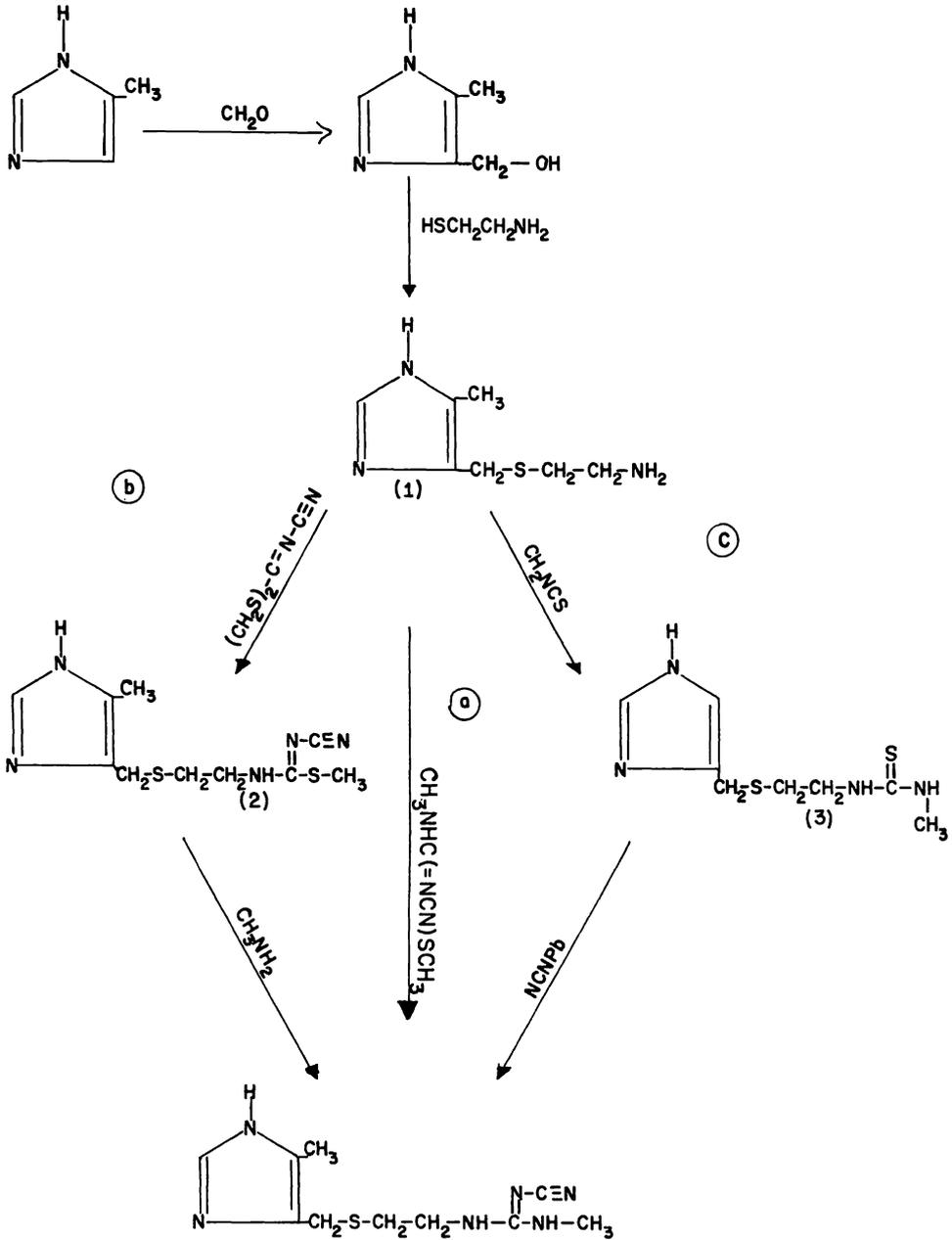
a) Por reflujo de la N-ciano-N', S-dimetilisotiourea y 5-metil-4- [(2-aminoetil) -Tiometil] imidazol (1) en acetonitrilo. Este último es preparado por reacción de la cysteamina y 5-metil-4-(hidroximetil) imidazol (de 5-metilimidazol y formalina(2) en ácido acético, en ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

b) Por reacción de 5-metil-4- [(2-aminoetil) Tiometil] imidazol (1) con el cianoditioimido dimetil éster del ácido carbónico para dar la isotiourea (2), siguiendo la reacción con metilamina.

c) Por reflujo de 1-metil-3- [ 2- [ [(5-metil-imidazol-4-il)-metil] tioetil] -2-tiourea ] (metiamida) (3) y cianamida de plomo. La primera se prepara por reacción de 5-metil-4- [(2-aminoetil)-tiometil] imidazol (1) con metil isocianato. (9, 10).

ESQUEMA 1

54



## V. FARMACOLOGIA

	Pág.
V. 1. MECANISMO DE ACCION DE LA CIMETIDINA	57
V. 2. ACCION FARMACOLOGICA EN ANIMALES	57
V. 3. ACCION FARMACOLOGICA EN HUMANOS	58
V. 3. 1. Evaluación de la acción de la Cimetidina en el hombre sano	58
V. 3. 2. Cimetidina usada en el tratamiento de la úlcera duodenal	59
V. 3. 3. La Cimetidina en el tratamiento de la úlcera gástrica	61
V. 3. 4. Cimetidina en el tratamiento de la esofagitis	62
V. 3. 5. Cimetidina usada en el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison	62
V. 3. 6. Cimetidina en el tratamiento de la Hemorragia gastrointestinal superior	64
V. 3. 7. Cimetidina en la reducción de la secreción de ácido gástrico estimulada por pentagastrina y cafeína	65
V. 3. 8. Resumen	67
V. 3. 9. DOSIS	67
A) ADULTOS VIA ORAL	67
A).1. En úlcera duodenal	
A).2. En úlcera gástrica benigna	

- A).3. En esofagitis péptica
- A).4. En el síndrome de Zollinger-  
Ellison
- A).5. En hemorragias por ulceracio-  
nes o erosiones del tracto -  
gastrointestinal superior y  
úlceras por stress

B) ADULTOS VIA PARENTERAL	69
v.4. TOXICOLOGIA	70
V.5. REACCIONES ADVERSAS	73
V.6. OTRAS REACCIONES ADVERSAS NO REPORTADAS AMPLIAMENTE	82

## V. FARMACOLOGIA

### V. 1. MECANISMO DE ACCION DE LA CIMETIDINA.

La cimetidina es un agente histamino competitivo antagonista de los receptores  $H_2$ .

Este fármaco bloquea los efectos de la histamina sobre la mucosa gástrica y miocardio, los cuales no son antagonizados por los antihistamínicos convencionales llamados bloqueadores  $H_1$ .

La cimetidina ha demostrado que inhibe la secreción gástrica basal y la estimulada por los alimentos, así como la secreción ácida estimulada por la histamina, pentagastrina, la 2-deoxiglucosa, y el carbacol. (3)

### V. 2. ACCION FARMACOLOGICA EN ANIMALES.

#### ANTAGONISMO DE LOS RECEPTORES $H_2$ DE LA HISTAMINA "IN VITRO".

Brimblecombe y col., realizaron el ensayo sobre el músculo cardíaco de cobayo y músculo uterino de ratas in vitro; se estudió el antagonismo competitivo de la cimetidina sobre los receptores  $H_2$  de la histamina. La concentración de fármaco requerida para la ocupación de la mitad de los receptores en equilibrio fue de  $7 - 9 \times 10^{-7}$  M en el atrium y  $8.1 \times 10^{-7}$  M en el útero. No hubo diferencias importantes, calculadas en el uso de diferentes tejidos.

En muy altas concentraciones, la cimetidina, antagonizó la acción de la isoprenalina en el atrium de cobayos, y en el útero aislado de ratas, y la acción de la histamina y el carbacol en el ileón aislado de cobayo; sin embargo, los resultados no coinciden con el antagonismo competitivo en  $\beta$  adrenoreceptores, receptores  $H_1$  de la histamina o muscarínicos.

La inhibición de la secreción del ácido gástrico, ha sido estudiada en diferentes preparaciones, después de la administración oral parenteral. La cimetidina resultó igualmente efectiva en la inhibición de la secreción estimulada por histamina y pentagastrina, pero resultó menos efectiva cuando se usa carbacol como estimulante.

El fármaco resultó también activo sobre la secreción basal en la rata.

(3)

### V. 3. ACCION FARMACOLOGICA EN HUMANOS

#### V. 3. 1. EVALUACION DE LA ACCION DE CIMETIDINA EN EL HOMBRE SANO

Se experimentó en hombres sanos, a los que se les administró cimetidina por vía i.v., intraduodenal y oral; la secreción gástrica es estimulada por histamina o pentagastrina. Se realizaron en los pacientes exámenes de laboratorio de rutina (sangre y orina), inmediatamente, antes y al final de cada estudio y dos veces durante la semana siguiente; la determinación de la presión sanguínea y los registros electrocardiográficos fueron realizados en cualquier estudio que incluía una infusión intravenosa.

La inhibición de la secreción gástrica de ácido clorhídrico fué definida como el porcentaje de disminución en la secreción de ácido por cada período de recolección de 15 minutos, luego del comienzo de la infusión de cimetidina a partir de la secreción ácida alcanzada después del período de estimulación con histamina o pentagastrina.

La máxima inhibición variaba entre 53 y 91% (promedio 75%) y estaba relacionada con la concentración sanguínea de cimetidina para ese momento. La concentración sanguínea del fármaco necesaria para lograr un 50% de la inhibición de la secreción de ácido resultó de 3 mol/litro.

La cimetidina afectó tanto el volumen como la acidez del jugo gástrico; el volumen se redujo a un 52-86% (promedio 68%) y la acidez a un 8-74% (promedio 72%); la concentración de pepsina se redujo de 11-43% (promedio 27%).

La máxima inhibición de la secreción ácida del estómago se hizo aparente a los 30 min. de la administración del fármaco.

Los análisis de sangre y orina permanecieron prácticamente dentro de los valores normales. (11)

### V. 3. 2. CIMETIDINA USADA EN EL TRATAMIENTO DE ULCERA DUODENAL

a) Se estudiaron 7 pacientes del sexo masculino con úlcera duodenal comprobada por historia clínica, radiografía y endoscopia. La edad de los pacientes

oscilaba entre 32 y 63 años, promedio 48. Las pruebas (basales y estimuladas por las comidas) fueron llevados a cabo en días separados, al azar y - método doble ciego. Las dosis orales usadas fueron de 100, 200 y 300 mg.

Cada dosis de cimetidina usada inhibió significativamente la secreción basal y la estimulada por las comidas. Luego de administrar 300 mg la secreción ácida basal fue esencialmente cero por lo menos durante 5 horas. La secreción ácida de un período de 3 horas estimulada por las comidas, se redujo en un 67% luego de una dosis de 300 mg. (12)

b) 40 pacientes del hospital general del Sur, Glasgow, Inglaterra, con úlceras duodenales graves fueron sometidos a un estudio doble ciego con 1 g/día de cimetidina durante 4 semanas.

17 de los 20 pacientes (85%) tratados con cimetidina curaron en comparación con 5 de los 20 pacientes (25%) que recibieron placebo. Los pacientes que recibieron cimetidina tuvieron un número bastante mayor de días y de noches exentos de dolor que los que recibieron placebo. (3)

c) Se comparó el efecto del tratamiento con cimetidina, 1 g o 2 g diarios durante 4 semanas, con un tratamiento a base de placebo en un ensayo multicéntrico doble ciego en pacientes aquejados de úlceras duodenales.

Cuarente y siete (72%) de los 65 pacientes tratados con Cimetidina curaron de sus úlceras, en comparación con 7 (29%) que recibieron placebo. - Se observó una mejoría paralela en la duodenitis. No se observó una diferen

cia significativa de curación entre los dos regimenes de dosificación con la cimetidina.

La mejoría sintomática en pacientes que recibieron cimetidina fué considerable y se manifestó rápidamente.

No se registraron anomalías hematológicas. La cimetidina iba asociada a un pequeño incremento en la creatinina plasmática en aproximadamente un 20% de los pacientes; este fenómeno resultó transitorio a la dosis inferior. Un pequeño número de enfermos (6%) que recibieron cimetidina mostraron un incremento en las transaminasas séricas, el cual resultó considerable en dos pacientes tratados con 2 g. diarios. No hubo caso alguno en el que estos efectos exigieran una suspensión del tratamiento.

Sobre esta base se considera que la cimetidina 2 g. administrada diariamente en el tratamiento de las úlceras duodenales posee escasas ventajas sobre un régimen convencional de 1 g por día. (3)

### V. 3. 3. LA CIMETIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ULCERA GASTRICA

Es un ensayo multicéntrico doble ciego con 53 pacientes, en quienes se había confirmado por vía endoscópica la presencia de úlceras gástricas, recibieron cimetidina (26 pacientes) o placebo (27 pacientes) durante 4 semanas. Todos los pacientes recibieron tabletas antiácidas con instrucciones para tomarlas durante el estudio, y con la frecuencia que fuera necesaria para el alivio del dolor. La curación (comprobada endoscópicamente) de las úlceras

gástricas sufrió un aumento considerable en los pacientes que recibieron cimetidina (69%) en comparación con los que fueron tratados con placebo (37%).

Se observó una tendencia hacia un alivio más rápido y mayor del dolor en aquellos pacientes que recibieron cimetidina. La incidencia de síntomas desagradables, que resultaron ligeros y transitorios, fué semejante en ambos grupos. No se produjeron anomalías significativas, desde un punto de vista clínico, en los índices del laboratorio. En conclusión, la cimetidina resulta efectiva y bien tolerada en el tratamiento de la úlcera gástrica benigna. (3)

#### V. 3. 4. CIMETIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS

Treinta pacientes recibieron, en un estudio abierto, 1.6 g de cimetidina diarios durante 4 semanas. En la mayoría de los pacientes se produjo una rápida mejoría sintomática. Una esofagoscopia repetida en 25 pacientes mostró una mejoría o una curación completa en un 68%. Los escasos efectos secundarios observados fueron de naturaleza benigna. No se observaron efectos secundarios de laboratorio, excepto en lo que respecta a las concentraciones de creatinina en plasma, que llegaron a ser anormales en 3 pacientes. (3)

#### V. 3. 5. CIMETIDINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

a) Un tratamiento con 1 g a 1.4 g de cimetidina diarios produjo una remisión total de síntomas en los 3 pacientes estudiados. Sus úlceras pépticas se curaron hacia la quinta semana de tratamiento, y la mayoría hacia la

tercera semana. La cimetidina inhibió la secreción del ácido gástrico durante todo el estudio, sin influir sobre la gastrina sérica en estado de ayunas. El tratamiento ha continuado durante 20 semanas. Si se mantienen estas respuestas y no se producen efectos secundarios, el tratamiento quirúrgico del síndrome de Zollinger-Ellison puede quedar limitado al tumor.

(3)

b) Se ha administrado cimetidina de 4 a 5 veces diarias durante 15 a 195 días en dosis fluctuantes entre 0.8 y 2 g/día a 5 pacientes aquejados del síndrome de Zollinger-Ellison. Se efectuaron estudios repetidos antes del tratamiento y durante él, en torno a la secreción de ácido basal y estimulada por pentagastrina, gastrina sérica y a la vida media de la cimetidina. Se efectuaron estudios farmacológicos en 3 pacientes cuando se sometieron a ensayo, dosis diferentes de cimetidina en comparación con la secreción estimulada por pentagastrina. Se observó una inhibición secretora prolongada, o sea 12 horas después de la administración de cimetidina, en 2 pacientes después de 42 y 90 días respectivamente de tratamiento con esta sustancia; en los otros 3 pacientes, la inhibición secretora prolongada resultó transitoria o nula, incluso en el caso en que se había documentado la actividad farmacológica de la cimetidina. No se ha facilitado hasta ahora ninguna explicación satisfactoria de los efectos divergentes de la administración crónica de la cimetidina en pacientes de ZES, a través de las diversas investigaciones biológicas realizadas en este estudio.

No se han señalado efectos secundarios clínicos o de laboratorio importantes como consecuencia del tratamiento. (3)

V. 3. 6. CIMETIDINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SUPERIOR.

a) Treinta y tres pacientes, que ingresaron en el hospital tras una hemorragia gastrointestinal superior aguda, han terminado un ensayo doble ciego en el que se comparaban los efectos de la cimetidina y del placebo en el control de la hemorragia y en la reincidencia hemorrágica. Dieciocho pacientes recibieron cimetidina y 15 placebo. Se formaron grupos homogéneos según edad, duración de la enfermedad y gravedad de la hemorragia.

Aunque no eran susceptibles de comparación por lo que se refiere al diagnóstico; 9 de 12 pacientes con úlcera gástrica recibieron tratamiento de placebo, mientras que 7 de los 11 pacientes con úlcera duodenal fueron tratados con cimetidina. Se produjo una elevada incidencia en la repetición de las hemorragias, sobre todo en pacientes de más de 65 años. Dos de los 18 pacientes que recibieron cimetidina volvieron a sangrar y en un paciente resultó imposible contener la hemorragia. En el grupo, placebo, 8 de los 15 pacientes volvieron a sangrar y otro no pudo detener su proceso hemorrágico. Estos resultados preliminares son esperanzadores y sugieren que la cimetidina puede ser beneficiosa en el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal, superior aguda. (3)

b) Se han tratado 119 pacientes de hemorragia gastrointestinal y 25 de úlceras pépticas graves durante un período de 10 meses en Gran Bretaña. Todos ellos sufrían una o más enfermedades clínicas adicionales y complicaciones que, en muchos casos, les predisponían a una hemorragia o a una úlcera

peptica grave. Los pacientes aquejados de úlcera péptica grave no habían respondido al tratamiento médico convencional y se consideró que ambos grupos estaban demasiado enfermos como para resistir una intervención quirúrgica o subsecuentes operaciones. También se trató con cimetidina a trece pacientes aquejados del síndrome de Zollinger-Ellison.

Se administró cimetidina por vía intravenosa o por vía oral y se asoció el tratamiento a la suspensión de la hemorragia en un 67% de los pacientes y a cierto control sobre ella en otro 8%. Parece ser que la cimetidina alivió los síntomas en casi todos los pacientes con úlcera péptica grave y en todos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, pues iba unida a la curación de las úlceras ahí donde éstas resultaban examinadas. (3)

#### V. 3. 7. CIMETIDINA EN LA REDUCCION DE LA SECRECION DE ACIDO GASTRICO ESTIMULADA POR PENTAGASTRINA Y CAFEINA.

a) Se realizaron dos series de experimentos en tres personas sanas. En una serie se hicieron pruebas con dosis crecientes de cimetidina (0.3, 0.6, 1.2, y 2.4 mg/kg/h ante un estímulo básico constante de la secreción gástrica con pentagastrina (0.15  $\mu$ g/kg/h). En las otras series de experimentos se administraron dosis crecientes de pentagastrina (0.03, 0.15, 1.5 y 7.5  $\mu$ g/kg/h), bien solas, bien en asociación con una dosis fija de cimetidina (1.2 mg/kg/h). La pentagastrina y la cimetidina se administraron como infusión intravenosa continúa y las diversas dosis fueron sometidas a prueba en estudios realizados en días separados.

La inhibición de la secreción ácida en respuesta al estímulo por la pentagastrina aumentó casi linealmente con la dosis logarítmica de cimetidina. La cimetidina, a aproximadamente 0.6 mg/Kg alcanzó un 50% de la inhibición de la respuesta a la pentagastrina ( $0.15 \mu\text{g/Kg/h}$ ). La cimetidina 2.4 mg/Kg/h dió por término medio una inhibición del 90%. La inhibición causada por la cimetidina se redujo algo, pero no pudo ser superada mediante un incremento de la dosis de pentagastrina. Los resultados sugirieron una mezcla de interacción competitiva y no competitiva. El efecto de la cimetidina sobre la secreción de pepsina fué regular. Por lo general, la secreción de pepsina fué inferior a la secreción ácida. (3)

b) En este estudio, se investigó el efecto inhibitor que tiene sobre el hombre el antagonista del receptor  $H_2$ , cimetidina, ante secreciones ácido-gástricas estimuladas por la metilxantina, cafeína.

La cafeína fue administrada endovenosamente durante dos horas en una dosis de 9 mg por Kg/h a cinco pacientes con úlceras duodenales y cinco sujetos normales.

300 mg de cimetidina, administrados oralmente 30 minutos antes de comenzar la infusión de cafeína, hizo cesar completamente la acción secretora ácida en todos los sujetos, disminuyendo la misma a niveles más bajos que los basales.

Se concluye que en el hombre la cimetidina, anuló la secreción ácido-secretora debida a la cafeína como metilxantina. (13)

### V. 3. 8. RESUMEN

La cimetidina es usada en el tratamiento de las úlceras duodenales con firmadas endoscópicamente o radiológicamente. También es usada en el trata miento de condiciones patológicas de hipersecreción, tales como síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica y adenomas endocrinos múltiples. Aunque la gastrectomía total ha sido considerada en el tratamiento selectivo para el síndrome de Zollinger-Ellison, nuevos estudios clínicos sugieren que la cimetidina es una alternativa para sanarlo por su baja toxicidad y riesgos mínimos.

La cimetidina ha sido usada con éxito también en el tratamiento corto de úlceras gástricas. Estudios recientes sugieren que esta sustancia puede ser efectiva en úlceras causadas por: stress, esofagitis péptica y sangrado gastrointestinal superior. El valor relativo de la cimetidina en estos últimos desórdenes se compara con la terapia convencional y aún no ha quedado establecida. (14) (41)

### V. 3. 9. D O S I S

#### A. ADULTOS VIA ORAL

##### A. 1. En Ulcera Duodenal:

La dosis usual es de 300 mg tres veces al día, después de los alimentos y 300 mg al acostarse. El tratamiento deberá coninuarse por lo menos durante cuatro semanas aún cuando se haya obtenido una mejoría sintomática en un tiempo más corto.

### Mantenimiento:

En pacientes con historia de úlcera duodenal recurrente se recomienda continuar el tratamiento después de su curación, con una dosificación menor cuando menos seis meses a fin de evitar una recaída. Una dosis de mantenimiento de 400 mg al acostarse ha demostrado proporcionar una significativa protección contra la recurrencia de la úlcera duodenal; algunos pacientes podrán requerir 400 mg dos veces al día.

#### A. 2. En Úlcera Gástrica Benigna:

La dosis usual es de 300 mg tres veces al día, después de los alimentos y 300 mg al acostarse. El tratamiento deberá continuarse cuando menos durante seis semanas aún cuando se haya obtenido una mejoría sintomática en un tiempo menor.

#### A. 3. En Esofagitis Péptica:

Se recomienda tomar 300 mg cuatro veces al día (con alimentos y al acostarse) hasta por doce semanas.

#### A. 4. En el Síndrome de Zollinger-Ellison y otros casos de gran Secreción Gástrica:

La dosis usual es de 300 mg tres veces al día, después de los alimentos y 300 mg al acostarse, pero puede ser necesario aumentar la dosis a 400 mg -

cuatro veces al día y, en algunos casos, se aumentará hasta 2.4 g por día. Las dosis se ajustarán a las necesidades individuales de cada paciente y se mantendrán por el período en que estén clínicamente indicadas.

- A. 5. En Hemorragias por Ulceraciones o Erosiones del Tracto Gastrointestinal Superior y en el Manejo de los Pacientes bajo gran riesgo de sufrir una Hemorragia del Tracto Gastrointestinal Superior (Úlcera por Stress).

En situaciones de hemorragia activa la cimetidina puede administrarse por vía parenteral. Después que la hemorragia activa ha sido contenida se puede instituir la administración oral. Puesto que la cimetidina no necesariamente proporciona una mejoría sintomática inmediata, los antiácidos podrán suministrarse a los pacientes según sea necesario, con objeto de aliviar el dolor durante la primera semana.

#### B. ADULTOS-VIA PARENTERAL.

Cuando sea necesario se podrá utilizar la administración intramuscular o endovenosa. La dosis por vía intramuscular normalmente es de 300 mg que se podrán repetir con intervalos de cuatro a seis horas. La dosis máxima será de 2.4 g al día. Se ha informado de dolor pasajero en el sitio de la inyección.

La administración endovenosa puede ser por infusión intermitente a dosis de 100 mg/hora (no exceder 150 mg/hr o 2 mg/Kg de peso corporal por ho-

ra) por dos horas repitiéndose a intervalos de 4 a 6 horas, o por infusión continua (venoclisis) sin exceder de 75 mg/hr durante 24 horas.

En caso de necesitarse la inyección intravenosa, deberán diluirse 300 mg de cimetidina inyectable en una solución de cloruro de sodio al 0.9% (u otra solución compatible) hasta un volumen de 20 ml y administrarse lentamente durante un período de no menos de 2 minutos. Esta dosis puede repetirse a intervalos de 4 a 6 horas. Este medio de administración debe evitarse en pacientes con enfermedad cardiovascular.

La dosis total diaria usando cualquier presentación o vía de administración, no debe normalmente exceder de 2.4 g. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo a la depuración de creatinina. Se sugieren las siguientes dosis: Depuración de creatinina de 0 a 15 ml - por minuto, 200 mg dos veces al día; 15 a 30 ml por minuto, 200 mg tres veces al día; 30 a 50 ml por minuto, 200 mg cuatro veces al día; por encima de 50 ml por minuto, dosis normal. (18)

#### V. 4. T O X I C O L O G I A

Toxicidad aguda: Se estudió la toxicidad de la cimetidina en ratas y ratones, administrándola a grupos de diez animales de cada sexo, por vía oral, intraperitoneal e intravenosa.

Todas las muertes se produjeron 24 horas después de la administración del fármaco pero generalmente dentro de las 2 primeras horas; no hubo dife-

rencia de sexo en cuanto a la toxicidad.

T A B L A

Especies	V í a	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Ratón	i.v.	150
Ratón	i.p.	470
Ratón	oral	2,600
Rata	i. v.	106
Rata	i.p.	650
Rata	oral	5,500

A grupos de diez animales de cada sexo, se les dieron dosis de cimetidina en solución. Los valores de la DL<sub>50</sub> fueron calculados por cada grupo por sexo por el método de Litehfield & Wilcoxon 1949. Los resultados anotados son promedio de esos valores.

En perros, la DL<sub>50</sub> de cimetidina, luego de ser administrada en solución oral, fué de 2.6 g/kg.

Las muertes tuvieron lugar dentro de las 4 horas de la ingestión, siendo precedidas por convulsiones crónicas, indicativas de cierta penetración en el SNC con las altas dosis indicadas. Los animales que murieron alcanzaron un nivel máximo en sangre de 770  $\mu$ m.

Toxicidad crónica: Se llevó a cabo en ratas y, perros. Las ratas reci

bieron durante 90 días, dosis orales diarias de hasta 950 mg/kg; esta dosis resultó 190 veces aproximadamente, la DI (dosis de inhibición gástrica) estimada para la inhibición de la secreción basal en la rata, o 680 veces la  $DI_{50}$  intraduodenal estimada para la inhibición de la secreción máxima estimulada.

La concentración máxima de la cimetidina en plasma fué de 150 a 300 veces la concentración requerida para dar una inhibición del 50% de la secreción basal en la fístula gástrica de la rata.

Hubo un aumento del número de células circulantes y deformaciones de las mismas en orina, pero no se registraron cambios histopatológicos o bioquímicos en el riñón u otros tejidos atribuibles al tratamiento con el fármaco.

El peso del hígado aumentó en algunos animales; pero esto no se observó en animales a los que se les permitió un período de recuperación de dos meses y fué, probablemente a consecuencia del aumento de la carga metabólica.

En todos los machos el peso de los testículos fué ligeramente más bajo que en los animales de control, pero no tuvo importancia estadística y no se observó en animales recuperados.

Los perros recibieron dosis diarias de cimetidina hasta de 1008 mg/kg, en solución, durante 111 días y 378/kg, en cápsulas, durante 90 días.

En el estudio de 90 días, la dosis correspondió a 135 veces la  $DI_{50}$ , necesaria para la inhibición de la secreción ácida estimulada por la histamina en el estómago del perro.

En el estudio más corto, murieron 2-4 perros en los grupos que recibieron 1008 mg/Kg y 672 mg/Kg. La muerte fue precedida de convulsiones, que indicaron la penetración del fármaco en el SNC y los perros muertos tuvieron niveles plasmáticos de  $1000 \mu M$  o más altos; estos resultados fueron similares a los hallados en el estudio agudo.

En las experiencias de 90 días no hubo cambios relacionados con el fármaco en los valores hematológicos o en orina. El examen post mortem mostró como única comprobación importante, una disminución en el tamaño de la próstata; no se registraron anomalías histológicas en ningún otro tejido.

(3)

#### V. 5. REACCIONES ADVERSAS

a) La cimetidina debe ser usada con precaución en pacientes a los que se les esté administrando anticoagulantes, por ejemplo anticoagulantes del tipo de la warfarina ya que se ha observado un aumento del tiempo de protombina al administrarse al mismo tiempo con cimetidina. (14, 15).

b) Diarrea severa producida por una pequeña colonización intestinal durante el tratamiento con cimetidina.

La diarrea se presenta ocasionalmente durante el tratamiento con cimetidina.

dina, pero no se ha propuesto ningún mecanismo fisiopatológico satisfactorio. El caso descrito sugiere que la diarrea severa y la mala absorción - puede deberse a una colonización bacteriana reversible del intestino delgado.

Un tratamiento a largo plazo con agentes antisecretorios gástricos potentes pueden tener consecuencias nutricionales desfavorables, particularmente en los pacientes mayores con hipoclorhidria, que ya han tenido una - tendencia al crecimiento bacteriano en el intestino delgado. (16)

c) Se considera que las reacciones adversas producidas por la administración de cimetidina son benignas y transitorias, como diarrea (16), dolor muscular, mareos y erupción cutánea. (3)

d) Ginecomastia moderada. Se han reportado algunos casos de ginecomastia benigna, la frecuencia ha sido variable, es decir osciló entre 0.3% en poblaciones generales con enfermedades ulcerosas y 4% en forma global, en personas con trastornos hipersecretorios.

En un estudio de ginecomastia en 306 varones normales de 17 a 58 años de edad. Nuttal, observó que en 36% de los sujetos había tejido mamario palpable. Concluyó en base a sus hallazgos "que al atribuir la ginecomastia a un fármaco o enfermedad, debe tenerse mucho cuidado de demostrar que el agrandamiento mamario en este grupo es más común que en otro grupo similar en edad y normal, o bien es de comienzo reciente y guarda relación con el inicio de la enfermedad o consumo del fármaco, en una relación cronológica

ca". (17, 18)

e) Estados de confusión reversibles. Se han observado pocos casos de estados de confusión reversibles en ancianos o pacientes severamente enfermos. Este fenómeno es raro (1.1 por 100,000 pacientes) y por lo regular se ha observado en ancianos con complicaciones como trastornos renales o hepáticos, enfermedades críticas o procesos cerebrales orgánicos. Las crisis de confusión mental desaparecieron al término de 48 horas después de haber interrumpido el fármaco. (18)

f) Niveles de creatinina plasmática. Se han observado aumentos en la creatinina plasmática, (3), transaminasa sérica y nefritis intersticial (3), todos estos efectos desaparecen cuando el tratamiento se suspende.

g) Embarazo y lactancia. La seguridad del uso de cimetidina en mujeres encintas o madres lactando no ha sido establecido. (14)

La cimetidina se secreta en la leche humana, y por regla general, si la mujer lo ingiere, no debe amamantar a su pequeño, no ha habido experiencias hasta la fecha con el empleo de cimetidina en mujeres embarazadas. (18)

h) Cáncer gástrico. Existen reportes de cáncer gástrico en pacientes que han tenido una terapia con cimetidina:

1) Tres pacientes con síntomas dispépticos quienes fueron tratados con cimetidina, se les detectó posteriormente carcinoma gástrico. No fué posi-

ble determinar si la asociación fué casual o si el fármaco enmascaró los cambios neoplásicos o bien si se había involucrado de alguna otra forma. La evaluación clínica y endoscópica es esencial en pacientes bajo este tratamiento sobre todo en tratamientos largos.

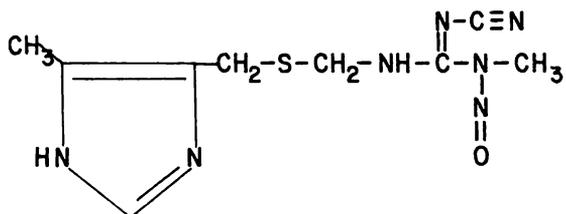
La etiología del cáncer del estómago puede ser multifactorial y se le ha atribuido en parte a la influencia del medio ambiente, así como a los diferentes tipos de dietas de las diferentes partes del mundo. Se reportan 3 casos de carcinoma del estómago en pacientes que han recibido cimetidina. Se describen cada uno de los casos.

La cimetidina puede aparentar carcinoma gástrico y un linfoma gástrico ulcerante. Ya que los síntomas del cáncer gástrico pueden parecerse a los de la úlcera péptica, no es sorprendente ver los casos que al dar un tratamiento con cimetidina se le asocie con dicha enfermedad.

También se considera que la cimetidina es un derivado de la guanidina y se cree que en un pH ácido en presencia de nitritos, rápidamente se produzca la nitrosación y se forme la mononitrosocimetina. Una estructura posible (Fig. a) de este compuesto, es un análogo de la N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) (Fig. b), un carcinógeno gástrico experimental. (En ratas, el carcinoma gástrico puede ser inducido por una dosis simple de MNNG).

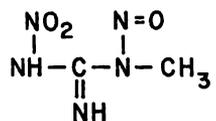
Algunos de estos agentes que son capaces de producir la nitrosación in vitro son nitritos, tiocianatos, y microorganismos, que están presentes frecuentemente en el jugo gástrico humano. Los nitritos y nitratos se forman

## POSIBLES ESTRUCTURAS



Una posible estructura de la Nitrosocimetidina

Figura a



N-Metil-N'-nitrosoguanidina

Figura b

por la síntesis endógena en el intestino delgado. También pueden ser ingeridos en algunas carnes. El reciclamiento de los nitratos ocurre por medio de las glándulas salivales y gástricas.

Por lo tanto, cantidades pequeñas de nitritos y nitratos están presentes comunmente en el jugo gástrico dentro del lumen del estómago. Más aún en el jugo gástrico de los pacientes con metaplasia intestinal y gastritis atrófica, se conoce esta condición como premaligna si tiene una concentración mucho mayor de nitritos que en sujetos normales.

El jugo gástrico humano contiene tiocianatos en una concentración de 0.9 mM y este compuesto ha demostrado que cataliza la nitrosación in vitro. Los microorganismos presentes en el jugo gástrico también han demostrado que aceleran la nitrosación in vitro. En la práctica clínica, donde se han administrado cantidades relativamente grandes de cimetidina (1 a 1.6 g al día), es posible que en algunos pacientes con concentraciones elevadas de nitritos, tiocianatos, microorganismos, o una combinación de los tres, la nitrosocimetidina se forme en el jugo gástrico.

Esta posibilidad no se ha examinado en otros pacientes, ni tampoco se ha discutido en ningún reporte conocido.

Desde que se conoce que las amidas, aminos nitrosadas, y nitritos están presentes en la dieta común, se ha reconocido desde hace tiempo que existe un potencial para la formación in vivo de nitrosaminas carcinogénicas sin tener en cuenta otros agentes del medio ambiente, tales como otros medicamen



tos. Estas condiciones se han establecido recientemente por la W. H. O. en la nitrosación de compuestos usados en medicina, y estas recomendaciones se aplicarán a la amplia variedad de nuevos fármacos que se introducirán en el futuro.

Se necesitan urgentemente estudios profundos sobre los niveles de nitritos y nitrosaminas en el jugo gástrico de pacientes con úlcera, antes, durante y después de una terapia con cimetidina, en conjunto con estudios clínicos detallados endoscópicos e histológicos. Se debe pensar al prescribir la cimetidina en la dispepsia, con una investigación gastroenterológica detallada. (19)

2) Dos nuevos reportes sobre el Tagamet de SKF. El Dr. T. V. Taylor y sus colegas en tres hospitales de Inglaterra, han reportado recientemente cinco casos de cáncer gástrico en pacientes que han recibido tratamiento con el Tagamet de SKF, uno de los cuales creen que origina dudas sobre la seguridad de la cimetidina (20); en este caso 1, un hipersecretor tanto con úlcera gástrica y duodenal inicialmente benignas, junto con dos pacientes (caso 4 y 5) en los que el cáncer gástrico se desarrolló en la presencia de una ulceración crónica duodenal y eso levantó la sospecha de que la cimetidina puede haber sido el instrumento en producir el cambio maligno. Se mencionan los detalles de cada uno de los casos.

Al hacer comentarios posteriores de estos casos, los autores señalan que la cimetidina se ha conocido desde hace algún tiempo para enmascarar los síntomas del carcinoma gástrico, sin embargo, sugieren que ya sea por redu-

cir la actividad ácida o desdoblamiento hacia compuestos nitrosos se pueden originar cambios malignos, el tratamiento con cimetidina durante períodos - prolongados se puede ver con sospechas y se debe evaluar este factor completamente, sin embargo, se menciona que no hay una evidencia firme para decir que la cimetidina origina cáncer gástrico. (21)

### 3) Metilatos de nitrosocimetidina en DNA in vitro

El Profesor Peter Magee y el Dr. David Jensen de la escuela de medicina de la Universidad de Temple en Filadelfia U.S.A. han reportado recientemente sus estudios comparando las características de la modificación in vitro de DNA por la nitrosocimetidina (que actúa como potente carcinógeno en animales de laboratorio) y el agente metilante del DNA, N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG) (19). La hipótesis a seguir sobre el estudio de la carcinogénesis química señala que la modificación del DNA es esencial al proceso. Ellos encontraron que la nitrosocimetidina y la MNNG produjeron esencialmente cantidades idénticas de residuos purínicos del DNA metilado, como en el caso de MNNG, la nitrosocimetidina requería activación química para - poder liberar las especies metilantes proximales, además el encontró que la cimetidina es un compuesto mucho más estable que la MNNG, por ejemplo en un buffer de fosfatos de pH 7.4, la nitrosocimetidina tiene una vida media estimada de 135 horas comparada con 5.6 horas de la MNNG; una característica que puede influenciar su actividad biológica. Una vida media larga in vivo puede permitir que el compuesto se acumule en ciertos tipos de tejidos del animal intacto y demostrar así un grado de organotropismo en el daño de DNA.

Los autores comentan que la nitrosocimetidina es por lo tanto capaz de

modificar los mismos sitios del DNA, en las mismas proporciones como se observó in vitro usando MNNG, MNV ó dimetilnitrosamina, compuestos que son efectivos para inducir tumores en animales de laboratorio. Los resultados sugieren, que si la nitrosocimetidina alkila el DNA celular, la distribución en los daños del DNA celular, será la misma que la observada en los tres carcinógenos y se puede esperar una aproximación primaria en una respuesta celular-dosis dependiente a este daño. Estudios preliminares (sin publicar del laboratorio del profesor Magee) indican que la nitrosocimetidina administrada oralmente a las ratas provoca una alquilación en el DNA de los tejidos. Aún más en una investigación en que se usó un cultivo de células linfoides humanas como un sistema modelo, se ha encontrado que el tratamiento con nitrosocimetidina y MNNG generan idénticos daños en el DNA intracelular.

Ellos enfatizan, sin embargo, que en los límites de sensibilidad de su técnica analítica, no han encontrado alguna indicación de que la cimetidina es un agente alquilante del DNA in vitro y en el sistema modelo del cultivo de células linfoides humanas, sobre los límites de dosis en que la nitrosocimetidina y la MNNG son tóxicas a las células linfoides, la cimetidina por sí misma es no tóxica. También señalan que mientras la nitrosocimetidina es un mutágeno que actúa directamente en la prueba Ames, la cimetidina es inactiva en esta prueba. Los científicos de la Universidad de Temple dicen además que no hay ningún reporte en la literatura que indique que la cimetidina es nitrosada in vivo para generar la nitrosocimetidina, aunque una investigación reciente considera que la química de la nitrosación indica que tal conversión en el estómago de un mamífero es probable. (21)

## V. 6. OTRAS REACCIONES ADVERSAS NO REPORTADAS AMPLIAMENTE

1.- Disfunción sexual en hombres durante el tratamiento con cimetidina. El tratamiento continuo con cimetidina se piensa que es seguro, ya que existe información acerca de su baja toxicidad. Sin embargo, se describen tres casos que desarrollaron disfunción sexual mientras fueron tratados con cimetidina. No se ha encontrado la conexión causal entre la cimetidina y la disfunción sexual así como hormonal en los pacientes. (22)

2.- Espermatogénesis y Fecundidad. Van Thiel y col. (23) señalaron disminución en el número de espermatozoides en siete varones supuestamente fecundos tratados con 1.2 g de cimetidina al día, durante nueve semanas. La concentración promedio de espermatozoides disminuyó de 134 millones por centímetro cúbico antes del tratamiento a 94 millones por centímetro cúbico, ésta es una disminución de 29.9%. La importancia clínica de esta disminución es debatible (18) porque la concentración de 94 millones de espermatozoides por centímetro cúbico está todavía dentro de los límites normales (50 a 100 millones por centímetro cúbico).

Un estudio prospectivo hecho en Dublin (24) de los efectos de la cimetidina en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en siete varones tratados con 1 g del fármaco al día durante seis semanas, no mostró caso alguno de impotencia. No hubo cambios en relación con los niveles previos al tratamiento en cuanto a las cifras de testosterona, estradiol, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y prolactina. La respuesta de la hormona del crecimiento a la administración de L-dopa fué menor después del tratamienu

to con cimetidina en seis de los siete pacientes estudiados (18).

En estudios extensos hechos en animales (18) no se ha demostrado efecto adverso alguno con cimetidina en la reproducción. Los animales que recibieron 20 veces la dosis del humano se aparearon y reprodujeron con la misma frecuencia y grado de fecundidad de los animales testigo, sin deficiencias en el número de hijos, ni en la presencia de anomalías entre ellos.

### 3.- La cimetidina induce toxicidad cerebral en niños.

a) Poco se ha reportado acerca de la toxicidad o eficacia de la administración de cimetidina en niños, entre estos reportes se menciona la experiencia en un niño de 2 años internado en un hospital para tratarlo de obstrucción intestinal, se operó y tuvo que mantenerse con alimentación parenteral. Durante un período de 7 días antes del tratamiento con cimetidina la producción gástrica promedio era de 30.8 ml/h, el promedio de la secreción de ácido clorhídrico era de 1.54 mmol/h. La cimetidina empezó a administrarse en una dosis de 20 mg/kg/día. Después de un período de 10 días la producción gástrica disminuyó a 20.1 ml y la secreción ácida tuvo un valor de 1.8 mmol/h. La dosis de cimetidina aumentó a 40 mg/kg/día y se obtuvo más tarde una disminución en el volumen gástrico a 13.7 ml/h, la secreción ácida a 0.46 mmol/h sobreviniendo 48 horas después una reacción severa, ya que el paciente no tenía respuesta visual ni auditiva al estímulo verbal, sus reflejos eran rápidos y simétricos, y la respuesta de sus extremidades era casi nula.

El tratamiento con cimetidina se suspendió y se dió una terapia medicamentosa después de la cual el paciente retornó a su estado activo normal. Posteriormente se administró nuevamente la cimetidina a una dosis de 25 mg/kg/día. No hubo trastornos cerebrales en los dos meses siguientes, y después de este período el tratamiento fué suspendido.

La experiencia sugiere que el tratamiento con cimetidina en niños en una dosis de 40 mg/kg/día es demasiada. (25)

b) Otro reporte se refiere a una niña de 4 años que estaba tomando una dosis adecuada de cimetidina, desarrolló una disfunción transitoria del Sistema Nervioso Central, se presentó al Centro Médico de la Universidad de -- Utah con una alteración de la conciencia. Cuatro semanas antes se le había evaluado en este hospital de una severa anemia con deficiencia de hierro y endoscópicamente se detectó una duodenitis con sangrado continuo.

Se le prescribió el uso de antiácidos, pero dos semanas después la niña presentó sangrado nuevamente y una anemia más severa. Se le administró cimetidina en una dosis de 15 mg/kg/día conjuntamente con el régimen antiácido. Diez días después la niña se desmayó al estar jugando y fué admitida en el hospital local, La terapia con cimetidina se siguió con la dosis inicial, también se incluyeron clorhidrato de hidroxizina y meperidina en una dosis pediátrica adecuada.

Durante dos días en el hospital local la niña tuvo disartría y alucinaciones, incluso no reconocía a sus padres y episodios de conciencia alteraciones.

dos. Se le hicieron estudios generales así como exámenes neurológicos. To dos los medicamentos se descontinuaron. Después de 24 horas la niña volvió a su estado normal.

Es imposible probar que la cimetidina causó esta Encefalopatía Transitoria. El hecho de que se le hayan administrado fármacos con toxicidad potencial sobre sistema nervioso central hace la relación menos clara. (26)

c) La experiencia con cimetidina en niños es limitada, y no se ha evaluado en estudios clínicos. Sin embargo, en casos en que se consideró esen cial inhibir la secreción gástrica, se administraron 20 a 40 mg de cimetidi na por kg de peso corporal al día, en dosis fraccionadas por vía intravenosa u oral. Se planean estudios retrospectivos y prospectivos para obtener más datos en niños. (18)

## V I. F A R M A C O C I N E T I C A

	Pág.
V I. 1. CINETICA DE LA CIMETIDINA EN EL HOMBRE Y ANIMALES EXPERIMENTALES	88
V I. 1. 1. Metabolismo de la cimetidina	93
V I. 1. 2. Distribución y eliminación de la cimetidina	95
 V I. 2. FARMACOCINETICA	
V I. 2. 1. La cimetidina, un estudio clínico y farmacocinético	97
V I. 2. 2. Niveles sanguíneos de la cimetidina en relación con la edad	98
V I. 2. 3. Farmacocinética y biodisponibilidad de cimetidina en pacientes con úlcera duodenal	98
V I. 2. 4. Farmacocinética y biodisponibilidad de la cimetidina en humanos	99
 V I. 3. ESTABILIDAD DE LA CIMETIDINA	110
V I. 3. 1. Efecto de la cimetidina sobre la absorción de tetraciclina administrada oralmente	110
V I. 3. 2. Efecto de la cimetidina y antiácidos en la absorción gas-	

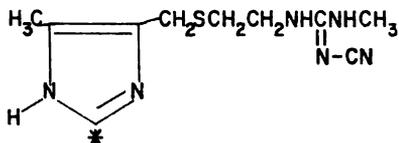
trointestinal de tetraciclina	111
V I. 3. 3. Influencia de la cimetidina en la farmacocinética del propanolol	111
V I. 4. ESTABILIDAD DEL CLORHIDRATO DE CIMETIDINA	112
V I. 4. 1. Compatibilidad del clorhidrato de cimetidina. Aspectos químicos y estabilidad a temperatura ambiente en líquidos de infusión intravenosa	112
V I. 4. 2. Compatibilidad del clorhidrato de cimetidina. La estabilidad a temperatura ambiente en líquidos de infusión intravenosa	113
V I. 4. 3. Estabilidad y esterilidad de cimetidina mezclada en minibolsas congeladas	113

## V I. 1. CINÉTICA DE LA CIMETIDINA EN EL HOMBRE Y ANIMALES EXPERIMENTALES.

Se ha notado que la cimetidina es bien absorbida por ratas y perros - después de dosis orales y el metabolismo es cuantitativamente el mismo en ambas especies. Solo un metabolito mayor se encontró en la orina que es - el sulfóxido (Fig. 5 estructura 2) y dos metabolitos menores (Fig. 5, estructuras 3 y 4), el grado del metabolismo del sulfóxido fué similar en perrros y ratas hembras, pero las ratas machos excretaron mayor cantidad del sulfóxido en la orina, entre 0 y 24 horas.

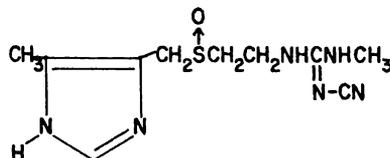
La eliminación de la cimetidina y de los metabolitos de la rata y del perro fueron principalmente por excreción urinaria, particularmente en el perro, ya que el 98% del  $C^{14}$  marcado fué encontrado en la orina después de administración intravenosa. Mucha de la radioactividad excretada, se asoció con la cimetidina inalterada en ambas especies y la fracción inalterada mostró ser cuantitativamente independiente de la vía de administración en el perro. Una pequeña cantidad de radioactividad se detectó en las heces de ambas especies después de una administración intravenosa de  $2-^{14}C$ -cimetidina y la excreción biliar de cimetidina se ha demostrado en las ratas.

Estudios preliminares de la cimetidina en el hombre han indicado una - buena absorción, una vida media de dos horas y una excreción urinaria rápida del fármaco y sus metabolitos, la comparación de las dosis orales e intravenosas en un sujeto llevada a cabo por Taylor y Cresswell, 1975, proponen - que un pequeño efecto de primer paso puede ocurrir después de una administración oral de la cimetidina, en esta comunicación la cinética de la cimetidi-



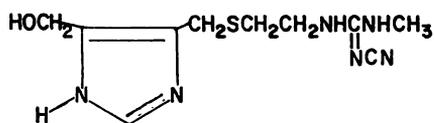
ESTRUCTURA 1

Cimetidina, mostrando la posición del  $^{14}\text{C}$  marcado\*



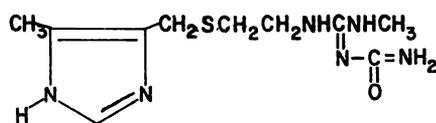
ESTRUCTURA 2

Sulfóxido de cimetidina



ESTRUCTURA 3

5- Hidroximetil, análogo de la cimetidina



ESTRUCTURA 4

Guanilurea (carboxamida) derivado de la cimetidina formado sin enzimas.

Fig. 5. CIMETIDINA Y SUS METABOLITOS POSIBLES.

na en la rata y el perro se han comparado con la cinética en el hombre. Absorción después de la dosis oral:

Burland et. al. en 1975 han mostrado que el promedio del 70% de la radioactividad se recobraba en la orina de sujetos sanos de 3 a 7 semanas después de una dosis de 250 mg de 2-<sup>14</sup>C-cimetidina. La recuperación de la radioactividad asociada a dosis más altas se ha estudiado, y los resultados se muestran en la Tabla 5.

En este estudio dosis de 400 y 800 mg de 2-<sup>14</sup>C-cimetidina fueron administrados en solución a dos sujetos y el promedio de la recuperación de la radioactividad durante las seis primeras horas, fué de 70% en ambas dosis y hasta las 24 horas se obtuvo una excreción total promedio de 88 y 86% respectivamente. En el mismo estudio la radioactividad fecal fué medida y se encontró un promedio del 10% de la dosis oral administrada independientemente de la dosis, (Tabla 6). Los datos de concentración sanguínea de dosis orales de 400 y 800 mg se obtuvieron en 6 y 4 sujetos respectivamente, en este estudio la cimetidina fué dada en tabletas de 200 mg, el pico promedio de la concentración sanguínea después de la dosis de 400 mg fue de 9.2  $\mu$ M (rango 6-11.6) y ocurría a los 20 minutos después de la dosis (rango 75-120 min). Después de las dosis de 800 mg la concentración media del pico sanguíneo fué de 28.8  $\mu$ M que fué alcanzada por los cuatro sujetos (rango 23.8-34) a los 60 minutos, esos números comparados con el promedio de 2.8  $\mu$ M dados por Burland et, al. 1975, para el pico de concentración sanguínea de 45 a 75 minutos después de la dosis oral de 200 mg. Gene et. al. 1975, estudiaron 7 pacientes con úlcera duodenal y reportaron valores para la con-

T A B L A 5

Radioactividad encontrada en muestras de orina de sujetos sanos que recibieron dosis de 400 y 800 mg de 2-<sup>14</sup>C-cimetidina oralmente.

Dosis (mg)	Tiempo después de la dosis (h)	Sujeto A (% de dosis en orina)	Sujeto B
400	0 6	65	76
	6 - 12	13	16
	12 - 24	4	3
	T O T A L	82	95
800	0 6	75	65
	6 12	9	18
	12 24	3	2
	T O T A L	87	85

T A B L A 6

Radioactividad en las heces de sujetos después de una administración oral e intravenosa de 2-<sup>14</sup>C-cimetidina.

Dosis (mg)	Vía de Administración	Tiempo después de la dosis	Sujeto A Radioactividad fecal como % de la dosis	Sujeto B Radioactividad fecal como % de la dosis
60	i. v.	24	2.9	0.8
		48	0	0.8
		72	0	0
		T O T A L	2.9	1.6
400	Oral	24	0.3	6.7
		48	5.5	5.4
		72	1.3	0.7
		T O T A L	7.1	12.8
800	Oral	24	7.9	0.4
		48	0.5	7.0
		72	0	3.9
		T O T A L	8.4	11.3

centración de cimetidina en sangre a diferentes tiempos, hasta tres horas después de dosis orales de 100, 200 y 300 mg. Los cálculos de las áreas - bajo las curvas para estas concentraciones indican que había una correlación excelente entre las dosis y el área en este estudio. Por lo tanto los datos más recientes de la absorción de la cimetidina confirman que es bien absorbida en el hombre, así como en el perro y la rata e indican una relación proporcional entre la dosis oral y los parámetros de concentración sanguínea.

Las propiedades fisicoquímicas de la cimetidina, combinadas con experiencias pasadas en la absorción en animales experimentales hacen probable que los siguientes resultados sean aplicados al igual en el hombre y en la rata:

- a) No se observan diferencias de sexo.
- b) La absorción más rápida al principio es en el ileón, aunque también se observó una absorción rápida en el duodeno.
- c) La absorción del yeyuno fué menos rápida y potencialmente menos completa que en las otras porciones del intestino delgado.
- d) La absorción del intestino grueso fué relativamente lenta.

#### V I. 1. 1. METABOLISMO DE LA CIMETIDINA.

Los estudios en sujetos humanos sanos, han indicado que una gran proporción de la radioactividad presente en la orina después de la administración de 2-<sup>14</sup>C-cimetidina se asocia con la cimetidina inalterada, presentán-

dose tanto en las dosis orales como intravenosas, pero en dosis relativamente grandes de 400 a 800 mg, la proporción atribuible a la cimetidina inalterada disminuyó en un sujeto con respecto a lo encontrado después de una infusión intravenosa de 60 mg. Al mismo tiempo con la disminución de la cimetidina había un aumento en el material polar no identificado que permanece al principio de los cromatogramas de capa fina desarrollados con la orina de sujetos que estaban tomando dosis orales.

En un estudio anterior Burland, et. al. 1975, reportaron que del 7 al 17% de la radioactividad urinaria permanecía sin identificarse después de una dosis de 200 mg, esto concordaba con el 17% encontrado después de la infusión de 60 mg, pero fué menor que la cantidad de material polar que se encontró después de la dosis de 400 mg a 800 mg, por lo tanto es posible que dosis más altas de cimetidina pueden divergir en pasos metabólicos que en ser excretados sin cambiar la naturaleza del material polar que no ha sido movilizado por cromatografía en capa fina. La baja recuperación de cimetidina inalterada en la orina después de grandes dosis, puede deberse a la conjugación antes de la excreción.

En contraste la producción de sulfóxido (Fig. 5 - estructura 2) fué independiente de la dosis o vía de administración y respondía al 10% de la radioactividad eliminada en la orina. Similarmente el derivado hidroximetilo (Fig. 5, estructura 3) estaba presente en una pequeña proporción relativamente constante en todas las muestras de orina.

Los mismos metabolitos han sido encontrados en la orina de perros y ra

tas en proporciones ligeramente diferentes (Taylor y Cresswell, 1975). El metabolito de guanil urea mencionado por estos autores no ha sido detectado en la orina humana y probablemente no es un metabolito real ya que puede ser formado sin enzimas en condiciones ácidas.

Los estudios de biotransformación en el hombre han vinculado la elección de la rata y el perro para modelos experimentales, ya que las tres especies producen los mismos metabolitos y los eliminan principalmente por excreción urinaria.

#### V I. 1. 2. DISTRIBUCION Y ELIMINACION DE LA CIMETIDINA

La distribución de la cimetidina en el hombre después de una inyección intravenosa y después de una administración oral en solución, puede deducirse de los datos de concentración en sangre.

Después de una dosis intravenosa de 100 mg la concentración de la cimetidina en sangre disminuyó rápidamente al principio y después a una velocidad comparada con la observada de 3 a 6 horas después de la dosis oral. Esto demuestra que el modelo cinético de dos compartimentos se acopla a los datos de concentración sanguínea después de la dosis intravenosa.

El gran volumen de distribución sugiere que la cimetidina alcanza casi todo el cuerpo, con la excepción importante del sistema nervioso central, - esta amplia distribución fué encontrada por radiografía de todo el cuerpo en las ratas.

La velocidad de equilibrio entre el primero y segundo compartimento fué rápida, con un tiempo de vida media de 7 minutos.

El primer compartimento se considera que abarca la sangre y los órganos bien perfundidos tales como el hígado y el riñón, mientras que el segundo compartimento está representado por tejidos no definidos que se equilibran menos rápidamente con la sangre. El curso de tiempo de la farmacología de la cimetidina podría sugerir que la mucosa gástrica cae dentro del segundo compartimento para modelos cinéticos.

También la cinética de dos compartimentos puede ser usada para describir la disposición de la cimetidina administrada intravenosamente en ratas y perros, la fase de disposición lenta en ratas tiene una constante velocidad más alta que en el perro, consecuentemente el tiempo de vida media de eliminación es solamente de 53 minutos en la rata comparada con los 103 minutos en el perro. A este respecto el perro es un buen modelo farmacocinético para el hombre.

El promedio de biodisponibilidad para la cimetidina inalterada es de 100% en la dosis oral, comparada con el 100% definido de la inyección intravenosa, esto sugiere que el pequeño primer paso es operativo en el hombre. La eliminación de la cimetidina de la sangre, fué la función principal de los riñones en el hombre, perro y rata. En el perro este fué un proceso activo, la velocidad de eliminación para la cimetidina fué de  $143 \pm 13 \text{ ml min}^{-1}$  en cuatro animales. Los valores promedios para la velocidad de filtración glomerular y flujos en el plasma renal fueron de  $72 \text{ ml min}^{-1}$  respectivamen

te en perros. Sin embargo, la aparición de la radioactividad en las heces de sujetos humanos después de la infusión intravenosa de 2-<sup>14</sup>C-cimetidina indican que otras vías de excreción también son posibles y pueden ser importantes en los casos de enfermedad renal.

En resumen el grado de absorción y la producción cuali y cuantitativa de metabolitos y la velocidad de eliminación han sido examinados en el hombre y se ha observado que son procesos similares a los ya observados en las ratas y en los perros, por lo que el uso de estas dos especies de laboratorio como modelos animales para el hombre en pruebas de toxicidad está plenamente justificado en bases cinéticas y metabólicas. (3)

## V I. 2. FARMACOCINETICA

### V I. 2. 1. LA CIMETIDINA, UN ESTUDIO CLINICO Y FARMACOCINETICO

El efecto de una terapia de 6 meses con cimetidina (800 mg ó 1600 mg al día) y la eliminación posterior fué estudiada en 19 pacientes con ulcera ción duodenal. La proporción de curación fué del 63% y 79% de los pacientes después de 3 y 6 meses de tratamiento respectivamente. En el tratamien to más largo (6 meses) en la dosis más alta (1600 mg) no se observó un aumento significativo en la duración de la úlcera. Al retirar la cimetidina bruscamente se observó una recurrencia de los síntomas severos en 15 pacien tes (79%). Los estudios farmacocinéticos mostraron en la eliminación una vida media de la cimetidina de  $100 \pm 25$ -min, la eliminación total de la cimetidina  $652 \pm 223$  ml/min. el volumen medio de la distribución continua  $65 \pm 18$

y la biodisponibilidad 78%. Un tratamiento a largo plazo con cimetidina no produce una acumulación del fármaco o cambios en su perfil farmacocinético. (28)

#### V I. 2. 2. NIVELES SANGUINEOS DE LA CIMETIDINA EN RELACION CON LA EDAD

La gráfica del nivel sanguíneo contra el tiempo para la cimetidina inalterada o sea sin metabolizar después de una dosis oral de 200 mg, ha sido determinada en 20 sujetos aparentemente sanos que iban desde los 22 hasta los 84 años. Se encontró una relación significativa entre el área bajo la curva, AUC, y la edad. El aumento de la biodisponibilidad de la cimetidina oral relacionada con la edad, se midió por el AUC y se debió probablemente a una disminución en la secreción total del fármaco y resultó de los cambios en la distribución del volumen con una disminución de la vida media y con un aumento con respecto a la edad. La reducción de la dosis oral estandar de cimetidina de un tercio a la mitad debe ser razonable en las personas mayores sin la pérdida de su eficacia, pero también se puede recomendar para evitar respuestas individuales extremas que pueden ocurrir en esta población. (29)

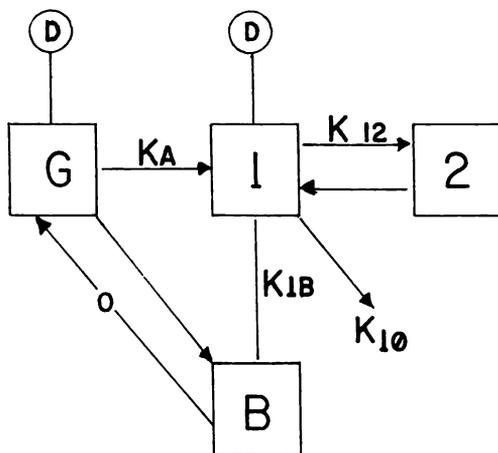
#### V I. 2. 3. FARMACOCINETICA Y BIODISPONIBILIDAD DE CIMETIDINA EN PACIENTES CON ULCERA DUODENAL.

La farmacocinética y biodisponibilidad de la cimetidina después de 200 mg administrada intravenosa y oralmente fué estudiada en 6 pacientes con úlcera gástrica y 6 con úlcera duodenal con edades entre 28 y 64 años. No hu-

bo diferencias en ninguno de los parámetros farmacocinéticos entre los 2 - grupos, pero había una considerable variación que se relacionaba principalmente con la edad. La biodisponibilidad no era completa pero se basaba aproximadamente en el 60% de los datos de la concentración en plasma, el volumen de distribución a un ritmo fijo era aproximadamente el 80% del peso corporal y los valores de la eliminación plasmática de 495 ml/min se debían principalmente a la eliminación renal (293 ml/min). La vida media de eliminación fué aproximadamente de 2 horas. Estos parámetros farmacéuticos - junto con el porcentaje de la dosis excretada sin metabolizar en la orina, seguidos por la administración intravenosa fueron relacionados con la edad. Todos iban en disminución con la edad excepto la vida media de eliminación que aumentaba con la edad. Es de importancia clínica el hallazgo del tiempo durante el cual la concentración en plasma excedía al 0.5  $\mu$ g/ml seguido de la administración oral que también era altamente dependiente de la edad y que aumentaba más de 2 veces en los mayores (de 53 a 64 años) comparados con los más jóvenes (28 a 45 años). (30)

#### V I. 2. 4. FARMACOCINETICA Y BIODISPONIBILIDAD DE CIMETIDINA EN HUMANOS

La cimetidina administrada oralmente sin comida durante una noche de ayuno produce una curva de concentración de sangre con un segundo pico que no aparece después de una administración parenteral o cuando el medicamento es tomado con alimentos. Se propone el siguiente modelo cinético para explicar este fenómeno:



El modelo farmacocinético propuesto fué desarrollado considerando el comportamiento reportado de cimetidina y engloba la cinética después de una administración oral, intravenosa e intramuscular.

Administración Oral.- El fármaco se presenta en el compartimento de absorción G (que es el intestino), donde la fracción  $F_{G1}$ , de esta dosis, D, es absorbido por un proceso de primer orden al compartimento central donde se puede tomar la muestra 1. La fracción remanente,  $1-F_{G1}$ , se va al compartimento B, en el proceso de transferencia de primer orden. Ninguna referencia se hace sobre el tipo del proceso de transferencia de G a B porque el comportamiento cinético del sistema no depende de la velocidad de entrada a B sino solamente de la cantidad de fármaco en B en un tiempo particular  $T_B$ . En este momento, una fracción  $F_B$ , del fármaco acumulada en B sale momentáneamente al compartimento de absorción.

La eliminación del primer paso reportada se incorpora a  $1-F_{GI}$  por simplificación. El fármaco es eliminado del compartimento central y transferido a un compartimento B y a un compartimento periférico, 2, por un proceso de primer orden.

#### A d m i n i s t r a c i ó n

Administración intravenosa e intramuscular.- Se ha demostrado que no hay diferencia significativa en los perfiles de niveles sanguíneos entre la administración intravenosa e intramuscular. La absorción después de una inyección intramuscular aparece tan rápidamente que cinéticamente puede considerarse como una administración intravenosa. Por lo tanto el mismo modelo fué aplicado para las dos administraciones. Es el mismo modelo excepto que la entrada es al compartimento central.

Las diferencias en los perfiles de respuesta con respecto a la presencia o ausencia del pico secundario de una administración oral o parenteral se toma en cuenta por la magnitud relativa de la velocidad de transferencia del fármaco de G a B y de 1 a B. Una transferencia significativa de G a B nos provoca el alza de un pico pronunciado. No obstante una transferencia lenta de 1 a B, compitiendo con la eliminación y distribución resulta en - que solo una acumulación pequeña de fármaco en B y en un pico secundario insignificante, que puede ser difícil de detectar en los datos de niveles sanguíneos.

Escoger un proceso de transferencia cíclico discontinuo en el modelo, está justificado a partir de consideraciones fisiológicas. Teóricamente así como los estudios de simulación también indican que el pico secundario no

puede ser obtenido de un sistema compartamental lineal con un proceso de transferencia cíclica continúa.

### R e s u l t a d o s :

Para tratar de explicar el comportamiento cinético no usual de la cimetidina, es apropiado resumir algunos de los datos más pertinentes encontrados en la literatura:

F1 La cimetidina tomada oralmente sin comida después de un ayuno de toda la noche produce un pico secundario en la mayoría de los pacientes.

F2 El pico secundario, no parece estar presente cuando el fármaco se administra oralmente con alimentos.

F3 Administraciones intravenosas e intramusculares de cimetidina no dan como resultado un pico secundario como ocurre en la administración oral.

F4 Con alimentos el alza inicial de cimetidina en plasma aparece mucho más despacio, que si el medicamento es tomado sin alimentos con el estómago en ayunas.

F5 Los niveles medios en sangre después de dosis iguales de cimetidina dadas oralmente o parenteralmente no difieren significativamente después de 4 horas.

F6 El fármaco parece ser completa y rápidamente absorbido en el rango de dosis terapéutica después de administración oral.

F7 El grado de absorción aparentemente no difiere cuando el fármaco es administrado en un estómago en ayunas o sin alimento.

F8 La biodisponibilidad del fármaco después de una administración oral es aproximadamente 70% de la biodisponibilidad intravenosa. La reducción parece deberse a un efecto en el primer paso más que a una velocidad de eliminación limitada.

F9 El AUC (área bajo la curva) parece ser proporcional a la dosis oral en el rango de dosis terapéutica.

F10 La cimetidina es eliminada principalmente por los riñones y un promedio de 0.75 del fármaco se recupera sin cambiar en la orina después de una administración parenteral, mientras que solo un 0.5 es recuperado después de una administración oral.

F11 Una pequeña cantidad de material derivado de cimetidina es excretado en las heces después de una administración intravenosa con un fármaco radioactivo.

F12 La radioactividad fecal nos produce un promedio del 10% de la administración oral de cimetidina marcada, independientemente de las dosis (400 a 800 mg).

F13 Un promedio del 70% de la radioactividad administrada es recuperada en la orina de sujetos humanos sanos después de una dosis oral de 200 mg de cimetidina marcada.

F14 La concentración de cimetidina es aproximadamente 5 veces más alta en la bilis que en la sangre de los pacientes después de una cirugía exploratoria en el ducto biliar común.

F15 Las reacciones de conjugación son de considerable insignificancia para la excreción biliar del fármaco, ya que este produce un sustrato con propiedades particularmente buenas para el sistema hepático.

F17 Sustancias mostrando una concentración proporcional en sangre y bilis, sustancialmente mayor que una que aparece transferida en la bilis a través de la pared de las células parenquimales es a través de un proceso de transporte activo.

F18 Las sustancias transferidas activamente por las células del hígado compiten por el transporte a través de la membrana hepática hacia la bilis.

F19 Muchos compuestos secretados en la bilis tienen una marcada afinidad para localizarse en el tejido parenquimal hepático.

F20 La vejiga libera mucho del contenido de la bilis al duodeno poco después del consumo de comida, particularmente cuando la comida se toma en un estómago en ayunas.

F21 La salida de la bilis al duodeno estimula la salida del jugo pancreático.

F22 Concentraciones espontáneas de la vejiga ocurren en el estado de ayunas.

F23 La diferencia del volumen en una vejiga llena y una vacía es aproximadamente  $30-50 \text{ cm}^3$ .

F24 Le toma a la vejiga de 1.5 a 2 horas para llenar después de una - contracción total.

F25 La cimetidina dá como resultado una marcada inhibición tanto del - jugo gástrico como de la secreción de la pepsina.

#### Interpretación cinética.

Estudiando los datos de la cimetidina tanto en la administración oral como intravenosa e intramuscular, en conjunto con los resultados ya descritos nos permiten la siguiente interpretación sobre el comportamiento no -- usual de la cimetidina desde un punto de vista cinético:

a) El pico secundario parece deberse a una salida rápida del almacén - del fármaco. Este almacén parece localizado en un tejido u órgano que está perfundido por el fármaco en una transferencia de primer orden. La bilis y los tejidos del parénquima hepático son las primeras áreas posibles de acumu

lación.

b) El tiempo para la salida parece coincidir con la toma de comida en muchos casos. El intervalo de 2 horas entre la toma oral del fármaco y el desayuno concuerda con el inicio del pico secundario. La media de valores de  $T_B$  es de 2.1 horas.

c) La transferencia del fármaco al almacén ocurre principalmente por un proceso de primer orden.

d) Esta transferencia inhibida posiblemente ocurre mediante un transporte activo membranal competitivo, cuando el fármaco es tomado con alimentos. La excreción de la bilis en respuesta a la comida también puede jugar un papel si una pequeña cantidad de bilis en el sistema hepático reduce la velocidad de retoma o capacidad del sistema.

e) La velocidad de transferencia del fármaco al almacén de la acumulación sistémica es lenta comparada con la transferencia de primer orden.

f) La cimetidina posiblemente es almacenada en el almacén tanto en la forma original como en forma de conjugados o complejos. La mayor capacidad del sistema hepático para almacenar y la excreción biliar de los conjugados puede explicar la magnitud del pico secundario.

Modelo Farmacocinético.

El modelo farmacocinético propuesto es un modelo funcional altamente -

simplificado construído de acuerdo a la interpretación dada. El compartimento B representa el almacén del fármaco, del cual es parcialmente eliminado  $F_B$ , a algún tiempo,  $T_B$ , poco después, durante la comida o durante la comida o espontáneamente antes de la comida. El modelo parece concordar bien con los datos y demuestra que la transferencia del fármaco al compartimento B en el primer paso (G a B) es principalmente el responsable para la acululación del fármaco en B mientras que la transferencia sistémica (1 a B) solamente juega un papel menor.

Por mínimos cuadrados se estima que  $T_B$  después de la administración oral es de 2.1 horas, que no es significativamente diferente del tiempo (2 horas), para la toma de comida después de la administración oral del fármaco. Aunque es difícil detectar un pico secundario en los datos de la administración parenteral, un análisis de regresión no-lineal indica un pequeño grado de recirculamiento en algunos casos. No obstante debido a escasez y limitada exactitud en los datos es difícil determinar  $T_B$  y la magnitud del efecto de recirculación después de una administración parenteral. Esta situación se refleja en las variaciones de los coeficientes de los valores  $T_B$ ; que son aproximadamente los mismos para la administración intravenosa e intramuscular, pero significativamente mayores para aquellos de administración oral.

### Biodisponibilidad

Un aspecto importante del fenómeno de recirculación es la influencia de los valores del área bajo la curva (AUC) y la interpretación de los cál-

culos de biodisponibilidad basados en la comparación de tales valores. La proporción de los datos entre AUC en tales casos no puede ser usada como una medida relativa del grado de absorción del fármaco ya que AUC es dependiente del grado de recirculación. Por lo tanto, AUC no refleja propiamente el grado de absorción primario. Así, la evaluación de bioequivalencia del sistema de entrega del fármaco oralmente se complica usando un modelo independiente con una aproximación de AUC, de tal modo que otras técnicas deben ser valoradas para ser consideradas. No obstante, el AUC es un parámetro útil ya que fisiológica y farmacológicamente es un parámetro mucho más significativo que un parámetro que mide la extensión de la absorción primaria.

Usando una administración intravenosa e intramuscular como formas de dosis de referencia y la forma integrada de regresión de las ecuaciones para calcular los valores de AUC, la biodisponibilidad de la dosis oral fue 0.61 en ambos casos. Este valor corresponde a los valores reportados de 0.62 y 0.59 obtenidos por la integración del trapecoide logaritmo lineal.

Es evidente que en presencia de la recirculación no es posible calcular F (fracción aparente de la dosis absorbida). Con el presente modelo, F puede ser calculado.

El valor promedio obtenido de esta manera, concuerda con las cantidades de fármaco y metabolitos encontrados en orina y en las heces.

Los datos orales mostrando el pico secundario pronunciado fueron tomados después de una administración oral, tomando la muestra en un estómago

en ayunas, sin comida. Se permitió que pasaran 2 horas antes del consumo - de comida.

Otras investigaciones indican que el pico no estará presente cuando la cimetidina es tomada oralmente y con comida. Se ha recomendado que la cimetidina sea tomada con comida para obtener los mejores efectos terapéuticos. Por lo tanto el segundo pico parece ser un artefacto del diseño experimental y no puede tener mucho significado en la práctica terapéutica. Este resultado inicia la pregunta de que tan apropiado es el hacer ayunar a un sujeto antes y durante el estudio farmacocinético. Puede no ser apropiado si el objetivo es estimar el comportamiento farmacocinético normal de una población o para proveer de líneas guías prácticas los regímenes de dosificación.

No obstante el diseño experimental designado revela un interesante fenómeno farmacocinético que puede ser significativo en órganos y tejidos. (31)

#### V I. 2. 5. ELIMINACION DE CIMETIDINA Y BIODISPONIBILIDAD EN CIRROSIS HEPATICA.

Se estudiaron 9 pacientes con cirrosis alcohólica compensada y no alcohólica del hígado y 11 pacientes con úlcera péptica, se les administraron 200 mg de cimetidina oralmente e intravenosamente. No se observaron diferencias en la eliminación de cimetidina entre los grupos con úlcera péptica ( $556 \pm 44$  ml/min) y el grupo con cirrosis ( $606 \pm 64$  ml/min). La biodisponibilidad de la cimetidina no cambió ( $84 \pm 4\%$  y  $97 \pm 7\%$ ). En los pacientes con

cirrosis la eliminación de cimetidina no correlacionaba con la capacidad de eliminación de galactosa o la eliminación de antipirina. La eliminación de cimetidina se relacionó a la eliminación de creatinina, únicamente cuando se consideraban ambos grupos. Una reducción de la dosis de cimetidina en pacientes con cirrosis compensada no tiene bases suficientes. (32)

### V I. 3. ESTABILIDAD DE LA CIMETIDINA

#### V I. 3. 1. EFECTO DE LA CIMETIDINA SOBRE LA ABSORCIÓN DE TETRACICLINA ADMINISTRADA ORALMENTE.

Se estudiaron 6 sujetos femeninos sanos que recibieron oralmente tabletas de tetraciclina de 250 mg ya fuera con 400 mg de cimetidina o con un placebo. En un experimento separado seis sujetos femeninos voluntarias sanas recibían 500 mg de tetraciclina y con una suspensión en el 5o. día de un régimen de seis días de 400 mg de cimetidina o placebo, cada ocho horas y a la hora de acostarse, también se administraron tabletas de 500 mg de tetraciclina con cimetidina.

Se concluyó que bajo circunstancias clínicas no es muy probable que la cimetidina produzca una alteración clínicamente significativa en la absorción de la tetraciclina o en su disposición. La biodisponibilidad de las tabletas de tetraciclina y suspensión se encontró que es muy semejante. La eliminación media renal de tetraciclina fué de 83.8 ml/min y no era alterada por el tratamiento con cimetidina. (33)

### V I. 3. 2. EFECTO DE LA CIMETIDINA Y ANTIACIDOS EN LA ABSORCION GASTROINTESTINAL DE TETRACICLINA.

En un estudio cruzado al azar a 5 sujetos normales se les administraron cápsulas de tetraciclina de 250 mg con intervalos semanales de cimetidina (300 mg), 2 gramos de bicarbonato de sodio en agua, 30 ml de gel de hidróxido de aluminio-magnesio o únicamente agua. Se muestreó el pH gástrico por radiotelemedición. No se efectuó la biodisponibilidad del antibiótico, según se midió como el área bajo la curva de nivel en suero-tiempo, por el tipo de nivel en suero y la eliminación urinaria no fué afectada por la cimetidina o por el bicarbonato de sodio. El gel de hidróxido de aluminio-magnesio redujo la biodisponibilidad en un 90%. Los resultados muestran que el pH gástrico no afecta la absorción de la tetraciclina oral y que la cimetidina puede ser usada en lugar de los antiácidos para controlar el ácido gástrico en pacientes que están tomando tetraciclina. (34)

### V I. 3. 3. INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA EN LA FARMACOCINETICA DEL PROPRANOLOL.

Se calcularon las concentraciones del propranolol en sangre después de una dosis oral única de 80 mg en seis pacientes que estaban tomando cimetidina y dos semanas después que dejaron de tomar el medicamento. Las concentraciones medias de propranolol en sangre eran más altas a través de todo el período de muestreo cuando los pacientes estaban tomando cimetidina, que cuando no lo estaban y la diferencia era estadísticamente significativa de una a cuatro horas. La biodisponibilidad media relativa del propranolol medida por el área bajo la curva de concentración-tiempo, fueron significativamente más

altas que cuando los pacientes estaban tomando cimetidina. El aumento promedio en la biodisponibilidad fué de  $136.5 \pm 57.6\%$  y los resultados eran -- consistentes en cada sujeto. Se concluyó de estos resultados que la cimetidina reduce la extracción hepática del primer paso del propranolol. (35)

#### V I. 4. ESTABILIDAD DEL CLORHIDRATO DE CIMETIDINA.

##### V I. 4. 1. COMPATIBILIDAD DEL CLORHIDRATO DE CIMETIDINA. ASPECTOS QUIMICOS Y ESTABILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE EN LIQUIDOS DE INFUSION INTRAVENOSA.

La estabilidad física y química del clorhidrato de cimetidina en solución con líquidos parenterales de grandes volúmenes, frecuentemente prescritos, fueron estudiados. El clorhidrato de cimetidina fué adicionado asepticamente a cada uno de los 22 envases de vidrio o recipientes de cloruro de polivinilo en concentraciones de 120 y 500 mg/100 ml. Las soluciones fueron almacenadas a una temperatura aproximada de 25°C, en períodos de 0,24, 48, 72 y 168 horas, después de haber hecho la mezcla se observaron para ver el color, olor y claridad. También se medían los valores de pH y se determinó el contenido de cimetidina por CLAP. Las soluciones no mostraron cambios en el color, olor o claridad, los valores de pH permanecieron relativamente sin variación.

El contenido de cimetidina permanecía estable en soluciones oleosas. El clorhidrato de cimetidina es química y físicamente estable durante una semana por lo menos a temperatura ambiente cuando se combina con los líquidos intravenosos más comunmente usados, en concentraciones de 120 y 500 mg/100 ml de solución. (36)

#### V I. 4. 2. COMPATIBILIDAD DEL CLORHIDRATO DE CIMETIDINA. LA ESTABILIDAD A TEMPERATURA AMBIENTE EN LIQUIDOS DE INFUSION INTRAVENOSA.

La compatibilidad física y la estabilidad química del clorhidrato de cimetidina diluido, en 19 líquidos de infusión intravenosa fueron investigados. Una inyección del clorhidrato de cimetidina se adiciona asepticamente a soluciones parenterales de gran volumen en concentraciones de 120 y 500 mg/100 ml. La concentración de cimetidina fue analizada por CLAP inicialmente y después de períodos de almacenamiento de 24, 48, 72 y 168 horas a temperatura ambiente. El clorhidrato de cimetidina en cada una de las diluciones permanecía compatible visualmente durante una semana, exhibiendo ningún cambio en el color, claridad u olor; los valores de pH permanecieron constantes. La cimetidina permanecía químicamente estable en cada uno de los líquidos intravenosos estudiados. El clorhidrato de cimetidina es química y físicamente estable cuando menos por una semana al ser adicionado a los líquidos intravenosos estudiados en las concentraciones de 120 y 500 mg/ml y almacenados a temperatura ambiente. (37)

#### V I. 4. 3. ESTABILIDAD Y ESTERILIDAD DE CIMETIDINA MEZCLADA EN MINIBOLSAS CONGELADAS.

La estabilidad y esterilidad de las mezclas de cimetidina después del congelamiento durante períodos largos fue investigado. Se adicionaron 300 mg de clorhidrato de cimetidina a cada una de 6 minibolsas de 50 ml que tenían una inyección de dextrosa al 5%. Se determinó la concentración de cimetidina y las bolsas fueron congeladas. Se determinaron las concentraciones

nes de cimetidina por cromatografía líquida a alta presión inmediatamente y después diariamente durante 8 días mientras las muestras eran refrigeradas. Se llevaron a cabo pruebas de esterilidad durante todo el estudio. Las mezclas de clorhidrato de cimetidina fueron estables mientras estuvieron congeladas hasta 30 días y por lo menos durante 8 días después que se descongelaron y se mantuvieron bajo refrigeración. La esterilidad de la mezcla se mantuvo durante todo el estudio. (38)

V I I.- DETERMINACIONES ANALITICAS	Pág.
V I I. 1. SINONIMOS	116
V I I. 2. PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS, ESPECIFICACIONES	117
V I I. 3. IDENTIFICACION	119
V I I. 4. DETERMINACION CUALITATIVA DE IMPUREZAS POR TLC	123
V I I. 5. DETERMINACION CUANTITATIVA DE IMPUREZAS	128
V I I. 6. METODOS DE VALORACION	130

## V I I. 1. NOMBRE QUIMICO Y SINONIMOS

- a) Nombre químico: N=Ciano-N'-metil-N''-(2-(((5-metil-1-H-imidazol-4-il)metil)tio) etil) guanidina.
- b) Sinónimos: Tagamet; Cianometil, metil imidazol metil, tioetil guanidina. 1-metil-3-(2(5-metil imidazolil-4-metil-tio)etil)-guanidina-2-carbonitrilo.
- (39)

## V I I. 2 PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS, ESPECIFICACIONES.

DESCRIPCION: Polvo fino blanco o blanco amarillento, de sabor amargo e inodoro.

PESO MOLECULAR: 252.34

PUNTO DE FUSION: 141 - 143°C

SOLUBILIDAD: Poco soluble en agua (1.14% a 37°C) y en soluciones alcalinas. Soluble en soluciones de ácido clorhídrico, metanol y etanol. Prácticamente insoluble en benceno, cloroformo, éter de petróleo, metil-etil-cetona, -ciclohexano, tolueno, acetato de etilo, éter.

pH: Debe ser entre 8.5 y 9.5, determinado en el filtrado de una suspensión acuosa al 5% del producto.

PERDIDA AL SECADO: Secar a 105°C a peso constante. Pierde no más del 1.5% de su peso.

HUMEDAD: Máximo 0.5% Karl Fisher.

RESIDUO DE IGNICION: Máximo 0.01%.

CLORUROS: No superior a 500  $\mu\text{g}$ .

FIERRO: No superior a  $\mu\text{g}$ .

SULFATOS: No superior a  $80\mu\text{g}$ .

ARSENICO: No superior a  $2\mu\text{g}$

METALES PESADOS: No superior a  $10\mu\text{g}$ .

SOLVENTE RESIDUAL: No superior al 1% determinado por cromatografía de gases.

El solvente puede ser etanol o isopropanol. (4, 5, 6)

## V I I . 3 . I D E N T I F I C A C I O N

a) El espectro de infrarrojo obtenido al 1% en pastilla de KBr exhibe una absorción máxima a las mismas longitudes de onda que una sustancia patrón de referencia. Ver I.R.

Dos modificaciones polimórficas son conocidas y el espectro de IR revela la presencia del polimorfo B, que debe estar presente solamente en porciones limitadas 1.5%.

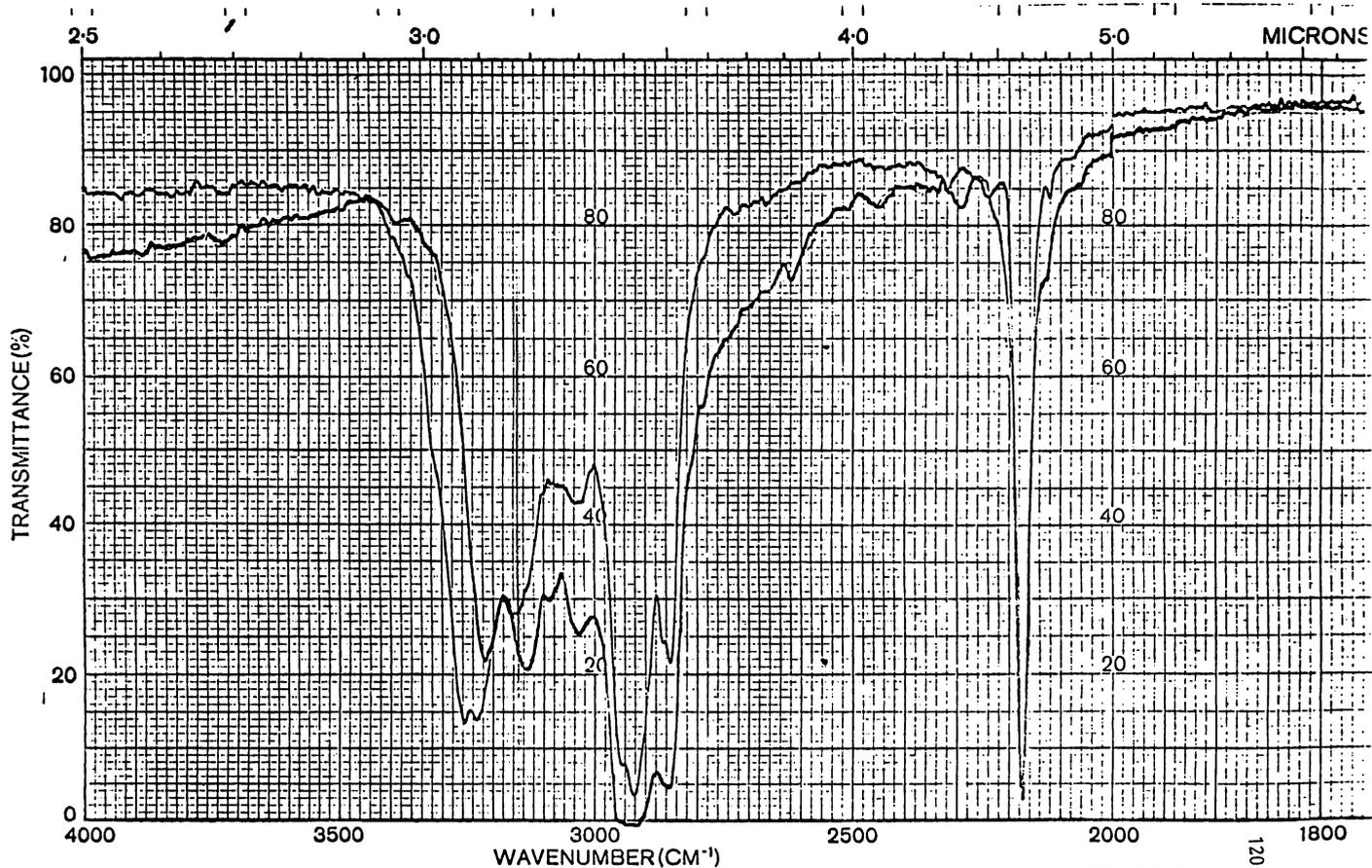
Método de ensayo para determinar la presencia del polimorfo B en la forma activa A.

El análisis cuantitativo se determina por espectrofotometría en IR de acuerdo al procedimiento descrito:

Primero se corre un espectro de IR en Nujol de la muestra junto a una sustancia patrón de referencia libre del polimorfo B.

Si la muestra revela un pico en el rango de  $1200\text{ cm}^{-1}$  a  $1150\text{ cm}^{-1}$  la presencia del polimorfo B es acertada. Para la determinación de porcentajes del polimorfo B es necesario preparar varias muestras cuidadosamente pesadas conteniendo diferentes porcentajes del polimorfo B (se debe tener cuidado de emplear celdas de NaCl de espesor constante).

Entonces correr el espectro en Nujol por sobreimpresión.



SAMPLE

CIMETIDINA  
 A: FORMA ACTIVA  
 B: POLIMORFO

ORIGIN

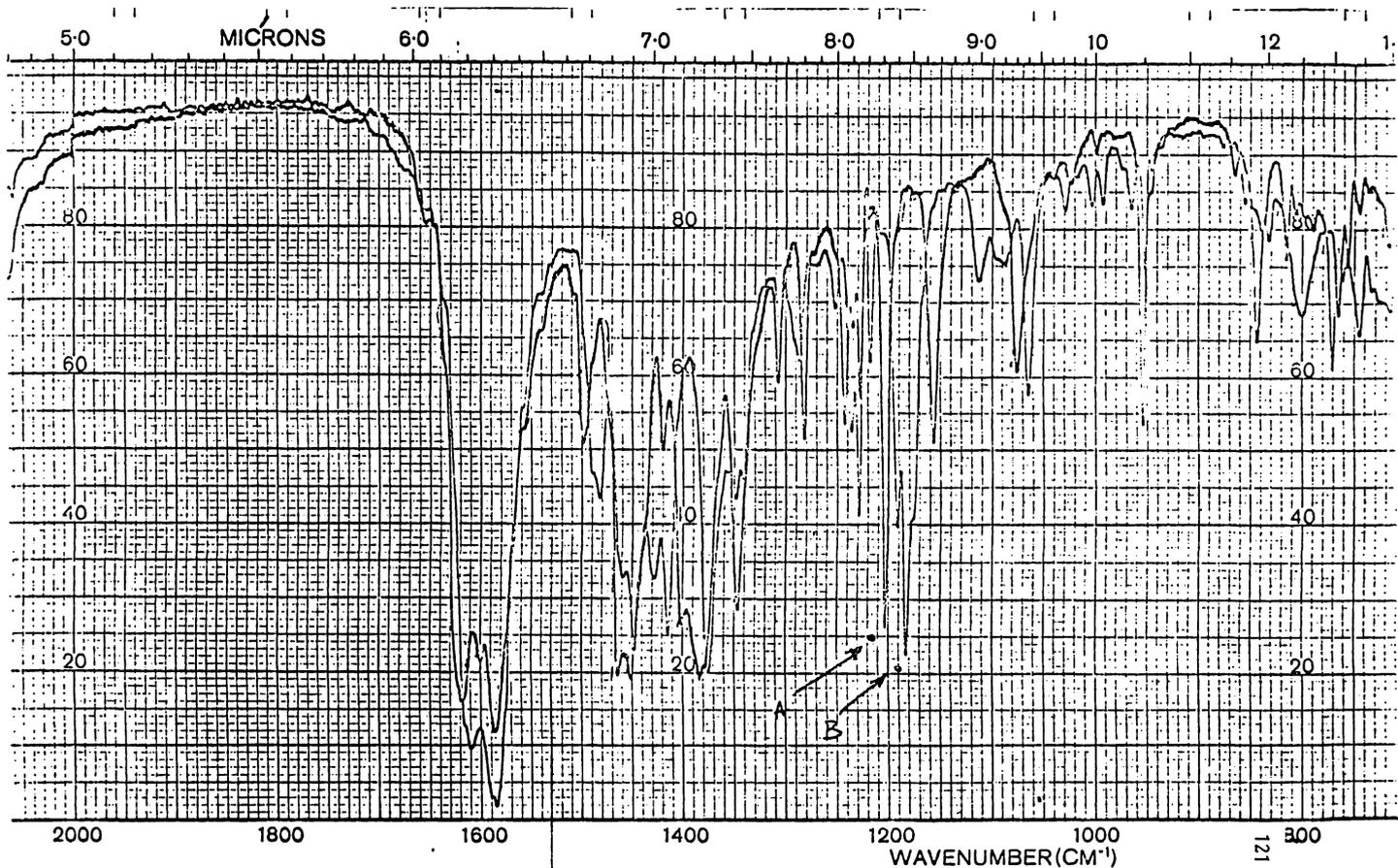
SOLVENT

*Nujol*

CONCENTRATION

CELL PATH

REFERENCE



\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

REMARKS

SCAN TIME \_\_\_\_\_  
 SLIT \_\_\_\_\_

Los picos son directamente proporcionales al porcentaje del polimorfo B.

La determinación de la cantidad del polimorfo B es obtenida por medición de la longitud del pico en nm. y es calculado el valor relativo.

Con un buen espectrofotómetro es posible observar porcentajes más bajos del 1.5%, el que es considerado su límite.

b) Una solución al 0.001% p/v de cimetidina en una solución 0.5 N de KOH en alcohol metílico exhibe una absorción máxima de  $227^{\pm 1}$  nm.

c) Una solución de cimetidina en metanol al 0.001% tiene un máximo a 224 nm.

d) 25 mg de cimetidina se disuelven dentro de un tubo de ensayo en 0.5 ml de alcohol metílico, a esta solución se añaden 15 ml de una solución al 20% p/v de NaOH acuoso y 1 ml de una solución de beta naftol (la solución de beta naftol fue preparada disolviendo 1g de beta naftol, 6 g de NaOH y 16 g de carbonato de sodio anhidro en 100 ml de agua). Después agitar esta solución durante 20 segundos, y dejar resbalar cuidadosamente por las paredes del tubo 0.5 ml de una solución acuosa de hipoclorito de sodio (conteniendo 4% de cloro activo): la capa superior debe presentar un color rojo violeta.

e) 50 mg son mezclados con 0.5 g de carbonato de sodio anhidro fundidos en un crisol de platino: después de enfriar, la masa fundida es removida con

5 ml de agua caliente y agitando hasta que se disuelve completamente. La solución es acidificada cuidadosamente con HCl diluido; por adición de 1 ml de una solución acuosa al 6.1% p/v de cloruro de bario, se precipita un sólido blanco cristalino.

f) Identificación por cromatografía. ( 5, 6, 7, 8)

#### V I I. 4. DETERMINACION CUALITATIVA DE IMPUREZAS POR TLC

Las impurezas eventuales en cimetidina son probablemente todos derivados imidazólicos, muy similares en estructura a la cimetidina pero diferentes en la cadena lateral. Ellos son:

Derivados guanil

Derivados sulfoxil

Isómero Imidazolil

Derivado di-imidazolil

La amida correspondiente

El ciano derivado

Como todos estos derivados tienen el núcleo cromóforo imidazólico, el yodo es el mejor detector. El límite de detección es  $0.1 \mu\text{g}$ .

Condiciones de trabajo para TLC

PLACA: Sílica gel Merck 60F 254 (espesor 0.25).

ELUENTE: Acetato de etilo-alcohol metílico-amoniaco (10:1:1).

DETECCION: Vapores de iodo en una cámara saturada.

SOLUCION DE LA MUESTRA: Solución al 2% en alcohol metílico.

### Procedimiento

En una placa de 20 x 20, se colocan las cantidades de la solución muestra correspondiente a: 50, 100, 200, 300, 400, 500, y 600  $\mu\text{g}$  de cimetidina, son aplicados en 7 posiciones diferentes. Después de dejar correr el solvente 15 cm, la placa se seca en aire caliente. La placa se coloca en una cámara cromatográfica saturada con vapores de iodo. Las manchas son reveladas completamente después de 30-60 minutos.

Las manchas son reconocidas bajo luz ultravioleta a 254 nm: La cimetidina tiene un Rf de 0.2. Las posibles impurezas tienen los siguientes Rf:

Derivado guanido	Rf	0.00
Derivado sulfóxido		0.12
Isómero imidazolil		0.16
Derivado di-imidazolil		0.18
La amida correspondiente		0.23
El derivado ciano		0.38
Otras impurezas desconocidas		0.50

El límite de detección es de  $0.1 \mu\text{g}$ , las posibles impurezas detectables para la mancha de  $50 \mu\text{g}$  son de 0.2%, estas evidencias de las manchas de  $100 \mu\text{g}$  (pero ninguna evidencia de la mancha de  $50 \mu\text{g}$ ) son menores de 0.2% y mayor o igual de 0.1% estas evidencias de la mancha de  $200 \mu\text{g}$  (pero ninguna evidencia de la mancha de  $100 \mu\text{g}$ ) son menores de 0.1% y mayor o igual de 0.05% y así sucesivamente.

Las impurezas con Rf 0.23, 0.38 y 0.5 no deben ser encontradas en muestras aceptadas de cimetidina.

Totalmente, las otras impurezas en la muestra de cimetidina, no deben exceder de 0.5% y cada impureza no debe exceder de 0.2%.

Prácticamente, una sustancia patrón de referencia conteniendo todas las impurezas aceptadas mencionadas anteriormente, en una cantidad global no mayor al 0.5% en el rango indicado posteriormente, ha sido preparado:

Rf 0.0	Rf 0.2	Rf 0.16	Rf 0.18
0.1%	0.1%	0.05%	0.05%

#### Condiciones de Trabajo:

PLACAS: Sílica gel Merck 60F 254 (espesor 0.25)

ELUENTE: Acetato de etilo - alcohol metílico - amoníaco (10:1:1)

DETECCION: Vapores de yodo

SOLUCION DE LA SUSTANCIA PATRON DE REFERENCIA: 2% en metanol

SOLUCION DE LA MUESTRA EXAMINADA: 2% en metanol

### P r o c e d i m i e n t o

En una placa de 20 x 20, aplicar respectivamente, en 4 posiciones diferentes: 5  $\mu$ l (100  $\mu$ g) de la muestra, 300  $\mu$ g y 600  $\mu$ g de la sustancia patrón de referencia y 15  $\mu$ l (300  $\mu$ g) de la muestra examinada.

Después de dejar correr el solvente 15 cm, la placa se seca en aire caliente.

La placa es colocada en una cámara cromatográfica saturada con vapores de yodo y después de una exposición de 30 a 60 minutos, las manchas son reconocidas bajo una lámpara de luz U.V. a 254 nm.

En la posición de la muestra de 100  $\mu$ g, ninguna impureza que no sea detectable en la posición de la sustancia patrón de referencia de 300  $\mu$ g debe ser detectada.

En la posición de la muestra de 300  $\mu$ g, no más de dos manchas deben ser detectadas, con una intensidad y dimensiones, que no deben ser superiores a las correspondientes en la posición de 600  $\mu$ g de standar de trabajo.

DETERMINACION CUANTITATIVA DE LA CANTIDAD DE IMPUREZAS POR TLC.

M é t o d o :

Realizar una cromatografía como se indica anteriormente, aplicando - cantidades de la muestra de cimetidina examinada de 50, 100, 200, 300, 400, 500 y 600  $\mu\text{g}$ .

Si una impureza es detectable en la posición de:

50 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.2 %
100 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.1 %
200 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.05%
300 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.033%
400 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.025%
500 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.020%
600 $\mu\text{g}$	corresponde a	0.016%

Este método de determinación ha sido confirmado por HPLC.

a) Equipo analítico:

Modelo Perkin Elmer 601, cromatógrafo de líquidos con dos bombas trabajando a una presión de 6,000 psi y un detector con longitudes de onda seleccionadas.

Registrar para integrar los cálculos de las áreas.

b) Condiciones de Trabajo

COLUMNA: Partosil 10 ( 25 X 4.6 X 1/4")

ELUENTE: Solución buffer de borato 0.1 M, pH=8.5

LONGITUD DE ONDA: 220 nm

VELOCIDAD DE LA CARTA: 30 in: h

FLUJO: 1.5 ml/min

CANTIDAD INYECTADA: 20  $\mu$ g en 1  $\mu$ l de alcohol metílico

TEMPERATURA: 16°(5, 6, 7, 8)

#### V I I. 5. DETERMINACION CUANTITATIVA DE IMPUREZAS

Las impurezas posibles en la cimetidina son las siguientes:

a) Alcohol etílico o alcohol isopropílico (solvente de la cristalización): detectables por cromatografía de gases.

b) Derivados imidazólicos (como productos de la síntesis) detectables - por TLC y por HPLC.

c) Detección de isopropanol por cromatografía de gases (la detección de alcohol etílico se efectúa similarmente). El alcohol isopropílico en las - muestras de cimetidina no debe exceder del 1%.

Condiciones de Trabajo:

CROMATOGRAFO DE GASES CON DETECTOR DE IONIZACION DE FLAMA.

COLUMNA: Carbowax 400

TEMPERATURA DE LA COLUMNA: 50°C

TEMPERATURA DEL INYECTOR: 130°C

TEMPERATURA DEL DETECTOR: 130°C

TRANSPORTADOR DE GAS: Nitrógeno a una presión de 0.7 Kg/cm<sup>2</sup>

SENSIBILIDAD: 8 x 10

INYECCION: 1  $\mu$ l

La identificación del pico del isopropanol ha sido realizada por confrontamiento del tiempo de retención de la muestra pura de isopropanol con el pico detectado en la muestra de cimetidina o por inyección de la muestra de cimetidina con la adición de isopropanol.

La determinación cuantitativa de isopropanol en las muestras de cimetidina es realizada por cromatografía de gases, usando n-butanol como standar interno. Al determinar el contenido de isopropanol, debe ser corrida una gráfica, en donde el radio entre las áreas de los picos, de n-butanol e isopropanol son graficadas contra el radio entre el peso correspondiente de n-butanol e isopropanol.

Cantidades de isopropanol en las muestras de cimetidina:

Preparar las siguientes soluciones:

Solución de referencia de n-butanol: 1 g de n-butanol es aforada a 100 ml con agua. Concentración: 10 mg/ml.

Solución muestra: 2 g de cimetidina son disueltos en 4.5 ml de HCl 2N y 2 ml del standar interno son añadidos, aforar a 10 ml con agua.

#### Procedimiento

En las condiciones de trabajo mencionadas, inyectar en el cromatógrafo, 1 ml de la solución muestra. Calcular en el cromatograma obtenido, las áreas de n-butanol e isopropanol y en base al radio obtenido, observar en la curva el radio correspondiente a los pesos.

Ya que la cantidad de n-butanol es conocida (20 mg), es posible deducir inmediatamente la cantidad de isopropanol. Las áreas de los picos han sido determinadas por medición del ancho del pico a la mitad de la altura y multiplicando por la altura del pico. (5, 6, 7, 8)

#### V I I. 6. METODOS DE VALORACION

Límites: 98 - 101%

a) Determinación potenciométrica en solución no acuosa: Cerca de 400 mg del producto exactamente pesados son colocados en un matraz de 200 ml, con 80 ml de ácido acético glacial y agitar electromagnéticamente hasta total disolución. En la solución se coloca un electrodo combinado (vidrio-calomel), agitando electromagnéticamente se añaden con cuidado porciones de 1 ml de  $\text{HClO}_4$  0.1N hasta que se han añadido 14 ml (agitando durante 10 segundos después de cada adición y leyendo los milivoltios inmediatamente antes de la si

guiente adición). De los 14 ml a los 17 ml, cada porción de ácido perclórico 0.1N debe ser de 0.2 ml y después de los 17 ml las porciones son de 1 ml exactamente. Los potenciales en milivoltios son graficados contra los mililitros de la solución de ácido perclórico 0.1N y se obtiene una curva simétrica y se traza la tangente. El incremento del potencial es suficiente para determinar exactamente el punto final.

1 ml de ácido perclórico 0.1N equivale a 0.025233 g de cimetidina.

C á l c u l o s :

$$\% \text{ de } C_{10}H_{16}N_2S = \frac{V \times N \times \text{mEq.} \times 100}{p}$$

D o n d e :

V = Volumen del ácido perclórico consumido

N = Normalidad del ácido perclórico

$$\text{mEq.} = \frac{\text{P.M.}}{1000} = 0.25233$$

p = Peso de la muestra en g

(5, 6, 7, 8)

VIII. BIBLIOGRAFIA

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

## 1) Farmacología Médica

Víctor A. Drill

Ed. La Prensa Médica Mexicana

Primera edición en español 1974

## 2) Bases Farmacológicas de la Terapéutica

Louis S. Goodman y Alfred Gilman

Ed. Interamericana

Quinta edición

## 3) Cimetidina

Proceedings of The Second International Symposium on Histamine H<sub>2</sub>- Receptor Antagonists

Royal College of Physicians, London, October 26 and 27, 1976 Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977

## 4) The Merck Index

Ninth Edition, 1976

Merck and C. O. INC.

Appendix A3

## 5) Boletín de Análisis de Larchemic S. A.

## 6) Boletín Analítico de Pharmatex de México, S. A.

- 7) Boletín Analítico de Microsules A R G
- 8) Boletín Analítico de Chemi Societa per azioni
- 9) Drugs of The Future  
1976, Vol. I No. 1; 13-15
- 10) G. J. Durant et al (SKF Laboratories)  
Ger Offen 2, 344, 779; Fr 2, 199, 467; Neth Appl 7, 312, 198; US 3, 876,  
647
- 11) Pharmaceutical Evaluation of Cimetidine, a new Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Anta  
gonist in Healthy Man  
Burland, W. L. et al.  
British J. Clin. Pharmacol., 1975; 2: 481-486
- 12) Inhibition of Nocturnal Acid Secretion in Duodenal Ulcer Patients by an  
H<sub>2</sub>-Histamine Antagonist - Cimetidine  
Hollander, Daniel et al.  
The American J. Dig. Dis., 1976, 21 (5), 361-365
- 13) Cimetidine Inhibits Caffeine - Stimulated Gastric Acid Secretion in Man  
Cano, Robert et. al.  
Gastroenterology. 1976, Vol. 70 (6), 1055-1057
- 14) Remington's Pharmaceutical Scienses

Arthur Osol Editor and Chairmen of The Editorial Board

16th. Edition

- 15) United States Pharmacopeia Dispensing Information. 1980
  
- 16) Severe Diarrhoea due to Small Intestinal Colonisation During Cimetidine Treatment  
W. S. J. Rudell M. S. Losowsky  
British Medical Journal. 1980, Vol. 281, 272
  
- 17) Ginecomastia as a Physical Finding in Normal Men.  
Nuttal, F. Q.  
J. Clin. Endocrinol. 1979, 48, 338
  
- 18) Información del Instituto de los Laboratorios Smith Kline and French  
1981
  
- 19) Cimetidine and Gastric Cancer  
J. B. Elder, P. C. Ganguli, I-E. Gillespie  
The Lancet. 1979, Vol. 3, 1005-1006
  
- 20) Casts Further Doubt on the Safety of Cimetidine  
Journal of The Royal College of Surgeons of Edinburgh  
1981, 26 (1), 34
  
- 21) Two New Reports on SKF's Tagamet

Script World Pharmaceutical News. 1981, Vol. 570, 14-15

22) Male Sexual Dysfunction During Treatment with Cimetidine

N. R. Peden et. al.

British Medical Journal. 1979, 1, 659

23) Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Dysfunction in Men Using Cimetidine

Van Thiel D. H., Galaver J. S., Smith W. L. Jr. et. al.

Eng. Med. 1979, 300: 1082

24) Normal Gonadal Function in Men Treated with Cimetidine

Long J. P., O'Donoghue D. P., Fitz Gerald O., et. al.

J. Med. Sci. 1980, 149: 36

25) Cimetidine-Induced Cerebral Toxicity in Children

John Thompson and John Lilly

The Lancet. 1979, Vol. 1: 725

26) Cimetidine Induced Cerebral Toxicity in Children

Roberth A. Campbell. Department of Pediatrics Health

Sciences Center, University of Oregon

The Lancet. 1979, Vol. 1: 726

27) The Pharmaceutical Market Mexico

Published by I. M. S., A. G.

Zug, Switzerland. I. M. S. 1977, 1978, 1979, 1980, 1981

- 28) Cimetidine Clinical and Pharmacokinetic Study  
Webster J., et. al.  
Br. J. Clin. Pharmacol. 1981, Apr.; 11 (4): 333-8
- 29) Blood Level of Cimetidine in Relation to Age  
Redolfi A., Borgogelli E., Lodola E.  
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979, May 21; 15 (4): 257-61
- 30) Pharmacokinetics and Bioavailability of Cimetidine in Gastric and Duodenal Ulcer Patients  
Somogyi A., Rohner H. G., Gugler R.  
Clin. Pharmacokinet. 1980, Jan-Feb; 5 (1): 84-94
- 31) Pharmacokinetics and Bioavailability of Cimetidine in Humans  
Pedersen P. V., Miller R.  
J. Pharm Sci. 1980, April; 69 (4): 394-7
- 32) Cimetidine Clearance and Bioavailability in Hepatic Cirrhosis  
Sonne J., Roulsten H. E., et. al.  
Clin. Pharmacol. Ther. 1981 Feb; 29 (2): 191-7
- 33) Effect Of Cimetidine on The Absorption of Orally Administered Tetracycline  
Fisher P., House F., et. al.  
Br. J. Clin. Pharmacol. 1980, Feb; 9 (2): 153-8
- 34) Effect of Cimetidine and Antiacids on Gastrointestinal Absorption of Te-

tricycline

Garty M., Hurwitz A.

Clin. Pharmacol. Ther. 1980, Aug; 28 (2): 203-7

35) Influence of Cimetidine on Pharmacokinetics of Propranolol

Hedgery A. M., et. al.

Br. Med. J. Clin. Res 1981 Jun 13; 282 (6280): 1917-9

36) Cimetidine Hydrochloride Compatibility; Chemicals Aspects and Room Temperature Stability in Intravenous Infusion Fluids

Rosenberg H. A., et. al.

Am. J. Hosp. Pharm. 1980 Mar; 37 (3): 390-2

37) Cimetidine Hydrochloride Compatibility. II: Room Temperature Stability in Intravenous Infusion Fluids

Yuhás E. M., et. al.

Am. J. Hosp. Pharm. 1981 Jun; 38 (6): 879-81

38) Stability and Sterility of Cimetidine Admixtures Frozen in Minibags

Walker S. E., et. al.

Am. J. Hosp. Pharm. 1981 Jun; 38 (6): 881-3

39) American Drug Index

1980

40) Indice Nacional de Terapéutica y Enfermedades

México

Año de 1981

I. M. S.

41) The Pharmacological Basis of Therapeutics

Alfred Goodman Gilman

Louis S. Goodman

Alfred Gilman

Sixth Edition

Ed. Mac Millan