

40
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

ELIZABETH MARTINEZ HERNANDEZ

**VALORACION DE PIRIBENZAMINA
CON SULFOCIANURO DE CINC.
(APLICACION DEL METODO DE ORLOVA
Y PORTNOV).**

TESIS PROFESIONAL

México, D. F.

1960



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.

Escuela Nacional de Ciencias Químicas

U. N. A. M.

**VALORACION DE PIRIBENZAMINA
CON SULFOCIANURO DE CINC.**

**(APLICACION DEL METODO DE ORLOVA
Y PORTNOV).**

TESIS

**QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:**

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

ELIZABETH MARTINEZ HERNANDEZ



MEXICO, D. F.

1960

A mis Padres:
Dr. César Martínez Rojas
y
Margarita H. de Martínez
con mi eterno agradecimiento y cariño.

Carñosamente a mis Hermanos y Cuñados.

A mi Maestro:

Q. F. B. Tia del Consuelo Hidalgo Tl.
con admiración cariño y agradecimiento.

A mis Maestros.

Con agradecimiento y cariño a mi Maestro
R. P. Dr. D. David Mayagoitia, S. J.
y
Compañeros

CAPITULOS

- I .- GENERALIDADES.
- II .- BASE DEL METODO ESTUDIADO.
- III .- TECNICA SEGUIDA.
- IV .- CONCLUSIONES.
- V .- BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO I.

GENERALIDADES.

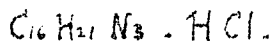
SINONIMOS.

PIRIBENZAMINA.

CLORURO DE TRIPIRIBENZAMINA.

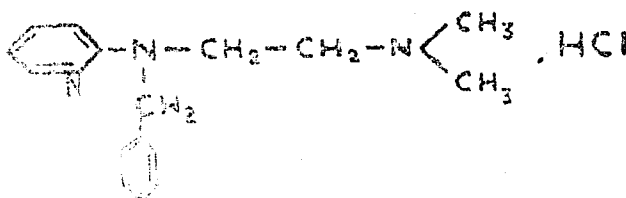
CLORHIDRATO DE TRIPIRIBENZAMINA.

FORMULA CONDENSADA.



Clorhidrato de N-bencil-N¹-N¹-dimetil-N-2-
piridilecetilendiamina.

FORMULA ESTRUCTURAL.



FORMULA EXPANSA.

LA FORMULA DE LA PIRIBENZAMINA ES DE:

CH₃

CONSTANTES FISICAS Y QUIMICAS DE LA - PIRIBENZAMINA.

Aspecto.-

La Piribenzamina es un polvo blanco cristalino que se oscurece lentamente por exposición a la luz, inodoro, de sabor amargo. Sus soluciones son prácticamente neutras al tornasol.

Solubilidad.-

Un gramo de Piribenzamina se disuelve en un ml. de agua, en seis ml. de alcohol, en seis ml. de cloroformo y en trescientos cincuenta de acetona.

La Piribenzamina desecada debe fundir entre 189°C. 192°C.

Reacciones de identificación.-

Se han estudiado diversos métodos para la identificación de Piribenzamina:

1.- Con solución de ácido tánico al 10%, dá un precipitado amarillo soluble parcialmente al ser calentado.

2.- Con ácido fosfomolibdico dá un precipitado amarillo soluble por calentamiento.

3.- Con solución de yodo al 5% al ser calentado dá un precipitado café.

4.- Con el reactivo de Nessler dá un precipitado blanco.

5.- Con solución de cloruro férrico al 4%, se obscura por calentamiento.

6.- Con ácido sulfúrico concentrado, lentamente se torna café.

7.- Con ácido sulfúrico el producto en polvo dá un color amarillo naranja.

8.- Con ácido nítrico diluido vira lentamente al -- rojo.

9.- Con ácido nítrico fumante, dá color rojo ladrillo.

10.- Con ácido nítrico sulfúrico dilución (1:1), dá color rojo intenso.

11.- Con el reactivo de Mendelin - solución de ácido sulfovanádico-vira lentamente a café rojizo y después al violeta.

12.- Con el reactivo de Froehde-solución de ácido -- fosfomolibdico- vira lentamente a verde.

13.- Con el reactivo de Marme - solución de yoduro - de mercurio y potasio - vira lentamente a amarillo (1).

14.- Con solución de nitrito de sodio y ácido sulfúrico diluido dá coloración amarillo rojiza, la cual vira casi inmediatamente del amarillo al verde.

15.- Con solución de p-dimetil aminobenzaldehído al 2% en ácido clorhídrico al 20% por ebullición, dá color azul violeta. Estas dos últimas reacciones son específicas (1).

MÉTODOS DE VALORACION

Determinación gravimétrica con ácido pícrico.

A 100 mg. de Piribenzamina secada a 105°C , se agregaron 50 ml. de agua ligeramente acidulada con ácido sulfúrico concentrado. Esta solución se precipita con 25 ml. de ácido pícrico, se deja reposar durante 2 horas, se filtra, se lava con agua y luego con porciones pequeñas de éter absoluto; se seca el precipitado de dipicrato de piribenzamina en la estufa a 105°C , durante 2 horas, se deja enfriar y se pesa. El peso del precipitado multiplicado por 0.4090 da el peso de Piribenzamina que hay en la muestra.

Determinación volumétrica con Nitrato de plata.

Una solución que contenga 100 mg. de Piribenzamina en 50 ml. de agua, se acidula con 70 ml. de ácido nítrico, al 10 % adicionándole 50 ml. de nitrato de plata 0.1 N., usando como indicador 1 ml. de solución al 10% de sulfato férrico amónico. Se titula el exceso de nitrato de plata con solución 0.1 N., de sulfocianuro de potasio. 1 ml. de la solución de nitrato de plata corresponde a 0.02916 g.

de Piribenzamina (13).

Método Colorimétrico.

Primero se determina una curva tipo usando el reineka to (tetratodiaminocromo de amonio) disuelto en acetona. Se usa filtro 525 del fotocolorímetro para las lecturas de las diferentes diluciones; la Piribenzamina se trata y se lee en la misma forma que el tipo, comparando la lectura con la curva tipo (13).

Determinación de Piribenzamina en tabletas.

Se reducen a polvo fino 20 tabletas de Piribenzamina y se pesa exactamente una cantidad equivalente a 100 mg. se disuelve en alcohol y se lleva a un volúmen de 100 ml. De esta solución se toman 10 ml. y se aforan a un volúmen de 100 ml. ; se centrifuga la mezcla y en el líquido transparente se determina la absorbancia a $242 m\mu$, usando alcohol como blanco en espectofotómetro.

Se calcula la cantidad en miligramos de Piribenzamina en la porción tomada de las tabletas por la fórmula:
 $A \times 10 \times 1000 / 597$ en la que A es la absorbancia de la solución tipo, 597 es la absorbancia de la Piribenzamina.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La Piribenzamina se caracteriza por su poderosa acción antihistamínica enérgica y constante. Está comprobado que si se añade al aire mínimas cantidades de Histamina y éste aire es inhalado por los cobayos se les provoca un espasmo bronquial.

Los animales mueren en dos minutos y medio aproximadamente con una concentración de histamina de diez unidades gama, por litro de aire respirado; pero ellos sobreviven si se les dá Piribenzamina una media hora antes de -- hacerles inhalar ésta cantidad de histamina, que ordinariamente es mortal.

En la experiencia "in vitro" de Schultz-Dale, de -- perfundir el útero en solución de histamina, se observa -- la contracción causada por la histamina, al añadir Piribenzamina antes del experimento se suprime completamente la contracción. (2).

En el cobayo sensibilizado se puede evitar el shock anafiláctico, si una media hora antes de reinyectar el --

antígeno se administra la Piribenzamina (3).

Considerando el papel importante que tiene la histamina y las sustancias histamínicas en la etiología de los diferentes síntomas del proceso alérgico, ha surgido el - descubrimiento de antagonistas eficaces de la histamina. Estos antagonistas son sustancias derivadas de la bencilamina que se denominan Antihistamínicos. Entre ellos encontramos a la Piribenzamina, cuyo papel antihistamínico - se debe a que ésta se fija a la célula de un modo análogo al de la histamina, impidiendo la acción de ésta última.

La Piribenzamina interviene directamente en el proceso alérgico patológico. En general su administración - permite hacer desaparecer instantáneamente los síntomas alérgicos agudos y liberar al enfermo de los efectos producidos por la histamina (4).

Se han usado con éxito la Piribenzamina en las cefáleas histamínicas, en las picaduras por insectos y en algunas formas de prurito.

La acción anestésica causada por la Piribenzamina, - se basa en su rápida acción excitante que tiene sobre los centros nerviosos superiores, seguido de una reacción deprimora, que se exterioriza al desaparecer casi de inmediato el prurito y un poco más tarde el edema local y el eritema. Por lo general, la mejoría es total (7).

La urticaria aguda, debida a veces a una alergia de origen alimenticio, es atenuada en quince minutos después de haberse tratado al enfermo con Piribenzamina por vía -

oral (5).

En la urticaria producida por los agentes físicos - como son el frío, el calor y la luz, la Piribenzamina no suprime las causas primarias de la urticaria, sino que -- disminuye la excitabilidad nerviosa, obteniendo de este modo la supresión de la manifestación alérgica. (12).

La Piribenzamina tiene valor en el tratamiento sintomático de ciertas enfermedades alérgicas como dermatosis alérgicas, edema angioneurótico, en enfermedad de Ménière y en algunos casos temporales o definitivos de Rinitis alérgica (8).

ACCIONES SECUNDARIAS.

Los efectos secundarios que se pueden presentar después de la administración de Piribenzamina y cuya intensidad depende en su mayor o menor grado, de la sensibilidad de cada enfermo, son las siguientes:

Nerviosismo, vértigo, fatiga, somnolencia, abatimiento, náuseas, perturbaciones gastrointestinales, sequedad de la boca (10). Estos fenómenos no constituyen peligro alguno y desaparecen rápidamente.

Se ha comprobado que la Piribenzamina inhibe el sistema histamínico de la piel humana (6).

Siguiendo al mecanismo de acción de la Piribenzamina, debido a la semejanza que existe entre éste compuesto

con la histamina, es posible la sustitución de Piribenzamina por ser aceptada fácilmente por los receptores celulares y así inhibir los efectos de la histamina (7).

La Piribenzamina se absorbe rápidamente por el tracto gastro intestinal y se difunde de inmediato por todo el organismo, pasando a la sangre, tejidos y especialmente a los pulmones. Su acción antagónica con respecto a la histamina no va a impedir la producción de ésta; sino que solo va a sustituir su acción y la de las sustancias análogas, liberadas en el curso de la reacción alérgica.

La Piribenzamina no interviene en la formación de anticuerpos ni en el desarrollo de la reacción-antígeno-anticuerpo; sino que solo suprime los efectos secundarios de esta reacción.

La acción vasoconstrictora de la piribenzamina sobre la permeabilidad capilar es de gran importancia porque contrarresta la dilatación capilar, haciendo desaparecer tanto el edema como la hemoconcentración observados en el shock.

El efecto antialérgico de los antihistamínicos es de naturaleza compleja, porque está formada por varias acciones combinadas: La acción inhibitoria hacia la histamina y "sustancias H", hacia la acetil colina y la hialuronidasa y finalmente una disminución de la permeabilidad de los capilares y un efecto anestésico.

Por lo general no se logra un almacenamiento prolongado de Piribenzamina, porque es metabolizada completamente en el hígado y únicamente pequeñas cantidades son excretadas en la orina y heces.

C A P I T U L O I I

BASE DEL METODO ESTUDIADO.

Como la Piribenzamina es un compuesto sintético - pero de estructura semejante a la de alcaloides, se pensó en la posible aplicación de los métodos de valoración de alcaloides para su determinación cuantitativa, ya que se ha encontrado que algunos métodos han dado resultados aceptables cuando se han aplicado a ese fin.

Se ha hecho un estudio de la aplicación del método de ORLOVA Y PORTNOV para la valoración de alcaloides, mediante el uso del Sulfocianuro de Cinc a la determinación cuantitativa de Piribenzamina.

CAPITULO III

TECNICA.

DETERMINACION DE PIRIBENZAMINA.

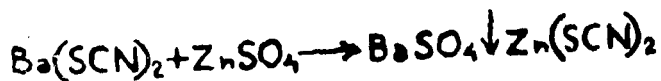
En vista de no haberse encontrado en el mercado -- los reactivos utilizados para la determinación de Piri-- benzamina, fué preciso prepararlos, para lo cual, se si-- guen los métodos que a continuación se describen.

Se preparó el sulfocianuro de bario, a partir de -- sulfocianuro de amonio con hidróxido de bario:



De acuerdo con las cantidades estequiométricas, se pesaron 40 g. de sulfocianuro de amonio para hacerlos -- reaccionar con 45 g. de hidróxido de bario, calentando -- hasta que la reacción fuera completa, pero sin llegar a -- la ebullición, evitando de esta manera la posible descom -- posición del sulfocianuro de bario formado.

El sulfocianuro de cinc, se preparó a partir del -- sulfocianuro de bario.



De acuerdo con las cantidades estequiométricas, se -- pesaron 14 g. de sulfocianuro de bario que se disolvieron -- en 50 ml. de agua. Se agregaron 8.9 g. de sulfato de cinc

y se filtró. La solución concentrándose por evaporación-
hasta cristalización. El residuo se secó y se pesó.

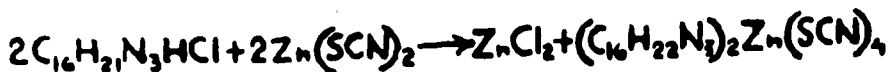
Se obtuvieron 16 g. de sulfocianuro de cinc.

Determinación gravimétrica de Piribenzamina.

1.- Se preparó una solución de Piribenzamina. Se pe
só a 250 mg. de Piribenzamina, que se disolvió en agua --
caliente y se llevó a un volúmen de 100 ml.

2.- La precipitación se hizo tomando partes alícuo-
tas de la solución de Piribenzamina, el precipitado se --
secó a 110°C. durante una hora.

3.- Reacciones efectuadas.



4.- Cálculo del factor.

$$F = \frac{2 \times C_{16}H_{21}N_3HCl}{(C_{16}H_{22}N_3)_2Zn(SCN)_4} = 0.7306$$

5.- Después de efectuar una serie considerable de -
determinaciones se tomaron algunos de los resultados obten
nidos que se reportan en la tabla adjunta.

TABLA DE RESULTADOS OBTENIDOS.

PIRIBENZAMINA TEORICA		P. ENCONTRADA.	DIFERENCIA.
1	0.025 g.	0.02486 g.	0.00014 g.
2	0.025	0.02462	0.00038
3	0.025	0.02488	0.00012
4	0.025	0.02483	0.00017
5	0.025	0.02480	0.00020
6	0.025	0.02482	0.00018
7	0.025	0.02478	0.00022
8	0.025	0.02486	0.00014
9	0.025	0.02484	0.00016
10	0.025	0.02475	0.00025
11	0.025	0.02498	0.00002
12	0.025	0.02458	0.00042
13	0.025	0.02467	0.00033
14	0.025	0.02488	0.00012
15	0.025	0.02470	0.00030
16	0.025	0.02478	0.00022
17	0.025	0.02489	0.00011
18	0.025	0.02477	0.00023
19	0.025	0.02482	0.00018
20	0.025	0.02479	0.00021

El promedio de Piribenzamina encontrada es 0.02478 g.

El promedio de diferencia es - 0.00022 g.

C A P I T U L O I V

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

Después de haberse efectuado un número considerable de determinaciones, se llegó a las siguientes conclusiones:

1.- La Piribenzamina fué precipitada con Sulfocianuro de Cinc de manera semejante a los alcaloides.

2.- La Piribenzamina puede cuantificarse gravimétricamente mediante el Sulfocianuro de Cinc.

3.- El método es muy exacto.

CAPITULO V.

BIBLIOGRAFIA.

1. Auterhoff, H.- 1950.- Identification of some synthetic antihistamines. Arch. Pharm. 283: 244-248
2. Bozzo, A. y Carcassi U.-1948.- Antibacterial activity of some synthetic antihistamines - in vitro. Sec. Ital. Biol. 24: 639-641.
3. Sarre, H.- 1948.- Progress in the chemotherapy of -- allergic illnesses. Dent.Med.Wochschr. 73:50-54
4. Deutsch, E. Thaler, H.- 1956.- Formation of gastric -- ulcer in rats, treated with histamine- and antistine with contribution to -- the vascular theory of ulcer genesis.- Arch. Path. Anat. Physiol.320:1-36.
5. Ambrus, J.L., Packman.- 1952.- Antagonism and synergism of histamine and antihistamine in mice. J. Pharm. and Pharmacol. 4: 466-470.
6. Acevedo, E.D. González, O. y Saffián J.- 1950.- Antihistamines and experimental glomerulonephritis. Semana médica (Buenos Aires) 1:633-638
- 7.- Stau, H.- 1946.- Adrenaline, Histamine regulation, -- and the action of antistine. Helv. Phys. Pharmacol, acta. 24c: 54-55.

8. Kallos, P.- 1947- The value of histamine antagonistas-
in the treatment of allergic diseases
Nord, Med. 34: 1051-1052.
9. Herbert, H. Zebrowska.- 1952 - The influence of anti-
tine on skin test for allergy and --
immunity, Med. Doswiadezalna. Micro-
bial. 4: 1-12.
10. Feinberg, S. Bernatein, T.B.- 1948 - Histamine Antago-
nists X,A, New. Antihistaminic drug.
Experimental and clinical results.J.
Lab. Clin.Med. 33: 319-324.
11. Martín, E.N; Cook. E.F.- 1956 - Farmacia práctica de-
Remington. Undécima Edición. The --
mack Publishing Co. Easton Penn.
12. Rosiles. R.M.- 1957.- Diferentes métodos para cuanti-
ficar el Clorhidrato de Fenilbencila
minametildazolina. Tesis profesional
U.N.A. de M.
13. Osol, A. y Farrar G.-1955-The Dispensatory of the Uni-
ted States of América. Vigésima quin-
ta Edición. J.B. Lippincett. Co. Fi-
ladelfia Montra.