

IRMA ANGELES GOROSTIETA

**Dosificación del Acido Para Amino  
Salicílico y Para Amino  
Salicilato de Sodio**

México, D. F.  
1955



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.

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

---

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Dosificación del Acido Para Amino  
Salicílico y Para Amino  
Salicilato de Sodio**

TESIS

QUE PARA SU EXAMEN

PROFESIONAL DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

IRMA ANGELES GOROSTIETA

México, D. F.  
1955

*A LA MEMORIA*

*DE MI MADRE*

*CON GRATITUD*

*A MI PADRE*

*CON MI AGRADECIMIENTO*

*POR SU ACERTADA DIRECCION*

*A LA SRITA: MA. DEL CONSUELO HIDALGO.*

*A MIS MAESTROS*

AL H. JURADO

A LA UNIVERSIDAD MOTOLINIA

## RESUMEN

### I.—Introducción:

*Consideraciones generales del ácido para amino salicílico.*

### II.—Propiedades farmacológicas y observaciones clínicas.

### III.—Bases de los métodos empleados y soluciones utilizadas.

### IV.—Parte experimental.

*Reacciones que se llevan a cabo.*

*Resultados obtenidos.*

### V.—Conclusiones.

### VI.—Bibliografía.

## INTRODUCCION

*En vista de la importancia que está adquiriendo el ácido para amino salicílico en el tratamiento de la tuberculosis, se llevó a cabo este trabajo en el cual se ensayaron dos métodos para cuantearlo.*

*A continuación se hace un breve resumen de los estudios que se han hecho y que demuestran la efectividad quimioterápica y farmacológica de este ácido en la tuberculosis humana.*

## CONSIDERACIONES GENERALES DEL ACIDO PARA AMINO SALICILICO

La tuberculosis es una de las enfermedades más extendidas actualmente en el mundo y muchos son los estudios que se han llevado a cabo con el fin de librar a la humanidad de esta enfermedad. Ya que ésta no respeta órgano o tejido alguno, pues ataca las vías respiratorias, lo mismo que el aparato urinario, el tubo digestivo o la piel, aún cuando la más frecuente es la tuberculosis pulmonar.

El bacilo causante de esta enfermedad fué descubierto por Roberto Koch en el año de 1882. Este bacilo presenta una envoltura resistente de naturaleza cerosa que lo protege relativamente contra los agentes exteriores.

La tuberculosis ha sido combatida mediante antibióticos, "sulfas" y muchas otras drogas sin resultados completamente satisfactorios.

Un pequeño grupo de investigadores apartándose algo del turbulento campo de los antibióticos y sulfamidas sin perder contacto directo, estudió el metabolismo gaseoso del bacilo de la tuberculosis y en el curso de sus experimentaciones descubrieron el ácido para amino salicílico.

Ensayos clínicos alentadores con este mismo agente quimioterápico justifican un estudio retrospectivo de su evolución teórica y experimental.

Durante mucho tiempo los conceptos morfológicos domina-

## CONSIDERACIONES GENERALES DEL ACIDO PARA AMINO SALICILICO

La tuberculosis es una de las enfermedades más extendidas actualmente en el mundo y muchos son los estudios que se han llevado a cabo con el fin de librar a la humanidad de esta enfermedad. Ya que ésta no respeta órgano o tejido alguno, pues ataca las vías respiratorias, lo mismo que el aparato urinario, el tubo digestivo o la piel, aún cuando la más frecuente es la tuberculosis pulmonar.

El bacilo causante de esta enfermedad fué descubierto por Roberto Koch en el año de 1882. Este bacilo presenta una envoltura resistente de naturaleza cerosa que lo protege relativamente contra los agentes exteriores.

La tuberculosis ha sido combatida mediante antibióticos, "sulfas" y muchas otras drogas sin resultados completamente satisfactorios.

Un pequeño grupo de investigadores apartándose algo del turbulento campo de los antibióticos y sulfamidas sin perder contacto directo, estudió el metabolismo gaseoso del bacilo de la tuberculosis y en el curso de sus experimentaciones descubrieron el ácido para amino salicílico.

Ensayos clínicos alentadores con este mismo agente quimioterápico justifican un estudio retrospectivo de su evolución teórica y experimental.

Durante mucho tiempo los conceptos morfológicos combina-

ron en las investigaciones analíticas y metabólicas del bacilo de la tuberculosis.

La gran dificultad de modificar el curso de la tuberculosis experimental y clínica se atribuía el alto contenido en ceras y lípidos del bacilo.

Por esta razón las sustancias lipófilas especialmente los ácidos grasos superiores cíclicos con cadenas laterales, entre los que se encuentra el ácido de chalmogra fueron sometidos a estudios muy intensos. El fracaso completo de dichas sustancias, tanto en los animales como en el hombre no clausura todavía este capítulo importante en la quimioterapia de la tuberculosis, pues nuevos ácidos grasos específicos para el bacilo de la tuberculosis, tales como el ácido fitónico, abren horizontes imprevistos en este campo.

Los estudios llevados a cabo por Bernheim sobre el poder oxidativo del bacilo de la tuberculosis (1940-42). En los cuales este autor se ocupó particularmente de la respiración en reposo de las especies patógenas y saprofíticas de microbacterias y el efecto producido por compuestos de carbono químicamente definidos.

Estudió los ácidos grasos, alcoholes, aldehídos aromáticos y alifáticos y en las especies patógenas también el ácido salicílico y vio que aumentaban el consumo de oxígeno y la producción de ácido carbónico.

De los estudios que hizo concluyó que el ácido benzoico y salicílico estimulan los procesos oxidativos de los bacilos patógenos de la tuberculosis sin sufrir degradación alguna.

Lehmann continuando los estudios, confirmó lo dicho por Bernheim e hizo estudios en derivados de ácido salicílico, encontrando que el ácido para amino salicílico era el más efectivo, esto fue demostrado por Youmans y Lehmann quienes observaron sus propiedades farmacológicas y quimioterápicas.

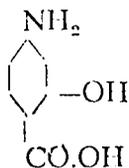
## ACIDO PARA AMINO SALICILICO. (PAS).

Se presenta en forma de un ácido cristalino blanco o blanco amarillento con un punto de fusión alrededor de 150°C, con descomposición que depende de la velocidad de calentamiento.

El ácido libre es bastante soluble en agua dando una solución de pH 3.5-4.5.

Es fácilmente soluble en soluciones de bicarbonato de sodio a pH 7-8. Es inestable al calentamiento especialmente cuando se encuentra en forma de soluciones. La temperatura de esterilización de la droga sola o en soluciones debe ser controlada cuidadosamente, el material debe estar seco y el ácido debe ser protegido de la luz solar.

El ácido para amino salicílico tiene por fórmula estructural la siguiente:



La cual por contener el grupo amino tiene la propiedad de fijar bromo.

## I I

### PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Lehmann hizo observaciones concernientes al antagonismo del ácido para amínico salicílico in vitro contra el bacilo tuberculoso que fueron confirmadas por Sievels y Youmans.

Un reporte que presenta interés particular para el bacilo tuberculoso es la prueba de los organismos de Youmans y la cual consiste en tratar doce cepas de bacilo tuberculoso virulento separadas de productos patológicos humanos, los cuales eran resistentes in vitro a la estreptomicina pero vulnerable al ácido para amino salicílico. Encontrándose antagonismo de éste para el bacilo tuberculoso in vitro.

Youmans ha dado los primeros reportes del uso del ácido para amino salicílico en la tuberculosis experimental. Dando PAS oralmente a ratones inoculados intravenosamente con bacilo tuberculoso y concluyó que la droga es moderadamente efectiva en la supresión de la infección.

Así como se ha usado en el tratamiento de la tuberculosis experimental, Lehmann, Vallentini, Alily Diefs y Ardey han descrito observaciones preliminares sobre el uso de esta droga en tuberculosis humana.

Se ha visto que en el hombre y en los animales la droga es rápidamente absorbida por la vía oral y rápidamente excretada.

Causando irritación gástrica en altas dosis, estos inconvenientes se evitan empleando la droga con una cubierta entérica del tipo del ácido esteárico.

La droga parece ser excretada por vía renal. En algunos casos en los que se han dado 14 g. en el día, alrededor del 35% de la dosis diaria ha sido excretada, apareciendo en la orina, de la cual una tercera parte aparece en forma conjugada.

Las manifestaciones tóxicas fueron raras en un total al rededor de 100 pacientes y no se observaron efectos adversos en la médula ósea. En algunos casos se presentaron ciertos malestares gástricos, intestinales y diarreas, pero no fue necesario descontinuar la terapia.

Hubo nefritis ligera en algunos casos, así como hematuria y cilindros urinarios aislados, desapareciendo al descontinuar el tratamiento pero nunca fueron tan severos que obligaron a descontinuar la terapia.

## OBSERVACIONES CLINICAS

En caso de tuberculosis pulmonar demostraron un rápido mejoramiento entre el 60 a 70% de los pacientes.

Se les trató con altas dosis de PAS, generalmente 10 a 15 g. distribuidos en el día y durante una semana, alternando con una semana sin tratamiento por varios meses. Se manifestó una mejoría general, aumentó de peso, disminución en la temperatura y reducción del bacilo tuberculoso en el esputo.

Vallentini hizo las observaciones siguientes:

Disminución de la temperatura en forma de curva estática con tendencia a la caída general franca, siendo normal la temperatura en pocas semanas o meses, la velocidad de sedimentación fué normal, los bacilos tuberculosos desaparecieron, así como los cambios

de los tejidos. Pero si se detenía la administración de PAS volvían a aparecer los síntomas antes mencionados.

Erthey y Shell hicieron las observaciones siguientes:

Dieron PAS por vía oral a 5 pacientes por 60 días y en un paciente por 4 semanas, les fué suministrado en forma de su sal sódica en solución con un pH de 7 y en presencia de agentes edulcorantes, dándoles 12 g. de PAS divididos en dosis cada tres horas.

Los efectos fueron de una rápida mejoría general en los pacientes y fué más notable en los anoréxicos y apatéticos, siendo observada una disminución en la temperatura, del sudor; no se observaron acciones tóxicas aun cuando la dosis usada fué baja, ya que pueden darse dosis de 20 g. diarias, siendo conveniente proporcionar al mismo tiempo complejo vitamínico B, en vista de la conexión tan cerrada que existe entre el PAS y las vitaminas solubles en agua, ya que en dosificación alta se notan síntomas de deficiencia del complejo vitamínico B.

En tuberculosis renal se notó un caso el cual fué completamente libre de bacilos tuberculosos después de dos semanas y de los síntomas después de 11.

En tuberculosis intestinal se han hecho las experiencias siguientes:

En los pacientes sometidos a este tratamiento que fueron 21 y en los cuales había una tuberculosis indiscutible.

Siendo observada de 2 a 12 meses teniendo una mejoría general y notable. Al cabo de 2 o 4 semanas de tratamiento, habían desaparecido los dolores abdominales que antes únicamente habían podido mitigarse con grandes dosis de narcóticos, las diarreas cedieron.

En dos casos de fistula tuberculosa (anal y en cicatriz después de la operación de la apéndice), desaparecieron rápidamente.

De los 21 casos 2 empeoraron y 1 murió ya que la tuberculosis

era sumamente avanzada y estaba fuera de toda posibilidad terapéutica. Sin embargo los dolores disminuyeron y la excreción diaria era normal.

De las investigaciones se puede concluir que el PAS es activo en las formas tóxicas y exudativas de la tuberculosis pulmonar y puede ser aplicado en el tratamiento de la tuberculosis renal e intestinal.

En la actualidad el PAS se administra en forma de su sal sódica en grageas cubiertas con una capa entérica, tabletas, cápsulas, granulados o en solución y para el tratamiento local se aplican ampollitas.

### III

#### BASES DE LOS METODOS EMPLEADOS

El objeto de este trabajo fué investigar si se puede cuantear el ácido para amino salicílico determinando la cantidad de bromo que fija.

Para ello se hizo uso de una solución oxidante que pusiera en libertad bromo del bromuro de potasio. El exceso de bromo liberado pero que no se combinó con el ácido para amino salicílico, se determinó titulando el yodo que pondría en libertad con tiosulfato de sodio.

El método se basó en la propiedad que tiene el grupo amino de favorecer la reacción con bromo en el núcleo aromático, según se observa en el capítulo IV.

#### SOLUCIONES UTILIZADAS

Las determinaciones se hicieron en una solución al 1% de para amino salicilato de sodio, por ser fácilmente soluble en agua.

La determinación cuantitativa se hizo por volumetría; utilizando soluciones valoradas de las siguientes substancias:

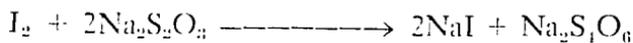
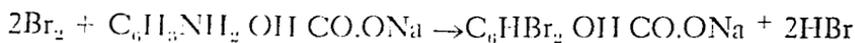
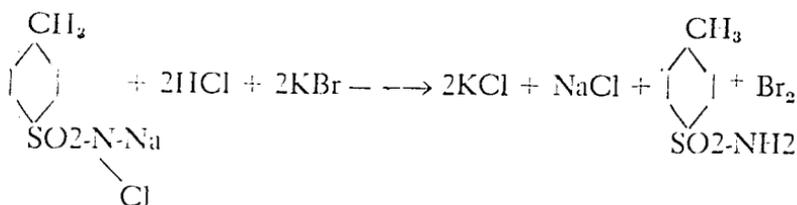
SOLUCION VALORADA DE BROMURO BROMATO.  
SOLUCION VALORADA DE CLORACENA.

SOLUCION VALORADA DE TIOSULFATO DE SODIO.

SOLUCIONES AL 10% DE YODURO DE POTASIO, ACIDO CLORHIDRICO Y BROMURO DE POTASIO.

Se utilizó como indicador solución de almidón el cual sirve para indicar el final de la reacción, ya que en presencia de yodo aparece una coloración azul.

REACCIONES LLEVADAS A CABO CUANDO SE UTILIZO SOLUCION VALORADA DE CLORACENA.

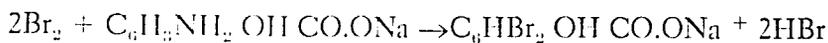
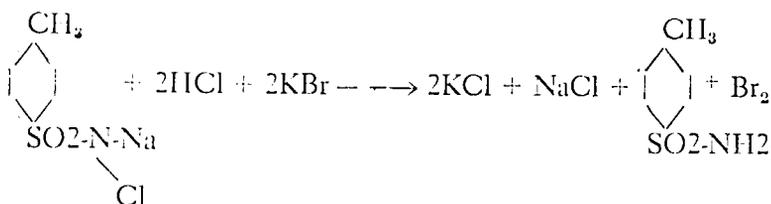


### PARTE EXPERIMENTAL

Se toma un volumen (1 cm<sup>3</sup>) de para amino salicilato de sodio que se encuentra al 1%, se le agregan 5 cm<sup>3</sup>. de solución, .1 N de cloracena más 5 cm<sup>3</sup>. de bromuro de potasio al 10% y 1 cm<sup>3</sup>. de ácido clorhídrico al 10%, dejar reposar por 10' agregar 5 cm<sup>3</sup>. de yoduro de potasio al 10% dejar en reposo 10' y finalmente titular con solución .1 N de tiosulfato de sodio en presencia de almidón.

En la tabla que a continuación está, se indica los centímetros cúbicos gastados de las diferentes soluciones, la fórmula empleada, el resultado obtenido y el porciento de error.

REACCIONES LLEVADAS A CABO CUANDO SE UTILIZO SOLUCION VALORADA DE CLORACENA.



### PARTE EXPERIMENTAL

Se toma un volumen (1 cm<sup>3</sup>) de para amino salicilato de sodio que se encuentra al 1%, se le agregan 5 cm<sup>3</sup>. de solución, .1 N de cloracena más 5 cm<sup>3</sup>. de bromuro de potasio al 10% y 1 cm<sup>3</sup>. de ácido clorhídrico al 10%, dejar reposar por 10' agregar 5 cm<sup>3</sup>. de yoduro de potasio al 10% dejar en reposo 10' y finalmente titular con solución .1 N de tiosulfato de sodio en presencia de almidón.

En la tabla que a continuación está, se indica los centímetros cúbicos gastados de las diferentes soluciones, la fórmula empleada, el resultado obtenido y el porciento de error.

## RESULTADOS OBTENIDOS

PAS Na	KBr	Cloracena	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Fórmula empleada	Error
1%	10%	H. l.	H. l.	$C = \frac{(N'V) - (N V)}{Me}$	
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0117	+ .0017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0117	+ .0017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.6 c.c.	c = .0104	+ .0004
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0117	+ .0017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.75 c.c.	c = .00985	+ .00017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.4 c.c.	c = .0113	+ .0013
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.4 c.c.	c = .0113	+ .0013
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.2 c.c.	c = .0122	+ .0022
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0017	+ .0017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.6 c.c.	c = .0104	+ .0004
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.7 c.c.	c = .00995	+ .00005
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.5 c.c.	c = .0109	+ .0009
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.4 c.c.	c = .0113	+ .0013
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0117	+ .0017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0117	+ .0017
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.6 c.c.	c = .0104	+ .0004
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.5 c.c.	c = .0109	+ .0009
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.25 c.c.	c = .0108	+ .0008
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.25 c.c.	c = .0108	+ .0008
1 c.c.	5 c.c.	5 c.c.	2.3 c.c.	c = .0117	+ .0017

C = Concentración

N = Normalidad de la cloracena.

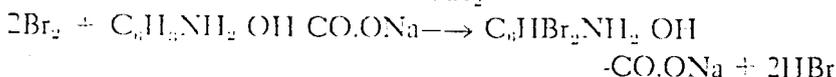
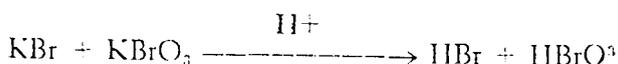
V = Volumen gastado de cloracena.

N' = Normalidad del tiosulfato.

V' = Volumen gastado de tiosulfato.

Me = Miliequivalente del para amino salicilato de sodio.

REACCIONES LLEVADAS A CABO CUANDO SE UTILIZO  
SOLUCION VALORADA DE BROMURO BROMATO



PARTE EXPERIMENTAL

Se toma un volumen (1 cm.<sup>3</sup>) de para amino salicilato de sodio que se encuentra al 1%, se le agregan 5 cm.<sup>3</sup> de solución .1 N de bromuro bromato y 1 cm.<sup>3</sup> de ácido clorhídrico al 10% dejando reposar 10'. Después agregar 5 cm.<sup>3</sup> de yoduro de potasio al 10% y finalmente titular con solución .1 N de tiosulfato de sodio en presencia de almidón.

En la tabla que a continuación está se indica los centímetros cúbicos gastados de las diferentes soluciones, el resultado obtenido, la fórmula empleada y el porciento de error.

## RESULTADOS OBTENIDOS

PASNa	KBr-KBrO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Fórmula empleada	Error
1 <sup>o</sup> .	N = .143	N' = .130	$C = \frac{(NV) - (N'V')}{V}$ Me	
1 c.c.	5 c.c.	3.6 c.c.	c = .0107	+ .0007
1 c.c.	5 c.c.	3.4 c.c.	c = .0103	+ .0023
1 c.c.	5 c.c.	3.4 c.c.	c = .0103	+ .0023
1 c.c.	5 c.c.	3.6 c.c.	c = .0107	+ .0007
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.8 c.c.	c = .0105	+ .0035
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002
1 c.c.	5 c.c.	3.7 c.c.	c = .0102	+ .0002

C = Concentración.

N = Normalidad de la solución de bromuro bromato.

V = Volumen de bromuro bromato gastado.

N' = Normalidad del tiosulfato.

V' = Volumen de tiosulfato gastado.

Me = Miliequivalente del para amino salicilato de sodio.

## V

### CONCLUSIONES

Como el ácido para amino salicílico fija bromo se puede determinar el bromo restante en la forma siguiente:

1o.—Utilizando una solución de cloracena para desalojar el bromo y titulando con tiosulfato el bromo desalojado por el yoduro de potasio, se determina la cantidad de ácido para amino salicílico.

2o.—Utilizando una solución de bromuro bromato que se hace reaccionar frente al ácido para amino salicílico en medio ácido y retitulando el yodo desalojado por el bromo con tiosulfato después de agregar yoduro de potasio.

Uno y otro método son lo suficientemente exactos para poder ser utilizados en la determinación cuantitativa del ácido para amino salicílico y para amino salicilato de sodio.

## V

### CONCLUSIONES

Como el ácido para amino salicílico fija bromo se puede determinar el bromo restante en la forma siguiente:

1o.—Utilizando una solución de cloracena para desalojar el bromo y titulando con tiosulfato el bromo desalojado por el yoduro de potasio, se determina la cantidad de ácido para amino salicílico.

2o.—Utilizando una solución de bromuro bromato que se hace reaccionar frente al ácido para amino salicílico en medio ácido y retitulando el yodo desalojado por el bromo con tiosulfato después de agregar yoduro de potasio.

Uno y otro método son lo suficientemente exactos para poder ser utilizados en la determinación cuantitativa del ácido para amino salicílico y para amino salicilato de sodio.

## BIBLIOGRAFIA

- F. BERNHEINN.—*Science*, 92:204 (aug. 30) 1940.
- J. LEHMANN.—*Lancet*, 95-16 (jan. 5) 1946.
- J. LEHMANN.—*Lancet*, 15-16 (jan. 5) 1946.
- O. SIEVERS, SVNSKA LAK.—*Tidnig* 43: 2041-2047 (aug. 16) 1946.
- G. P. YOUIMANS, NOSTHWESTERN UNIV.—*Bull. M. School*, 20:420-1946.
- G. VALLENTINI.—SVENSKA LAK *Tidnig*, 41:2047-2047 (aug. 16) 1946.
- K. ALINAD H. DIF.—*Nordisk Medicin*, 33:151-157. 1946.
- A. ERDEI AND W. E. SNELL.—*Lancet*, 253: 871-1948.
- L. RAGAZ.—*Schweis. ned Wehschr.*