

615(04)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

**TESIS PROFESIONAL**



QUIMICA

YOLANDA CASTRO SALGADO

MEXICO, D. F.

1951



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 NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

---

**TITULACION DE LA  
UROTOPINA  
POR ALCALIMETRIA**

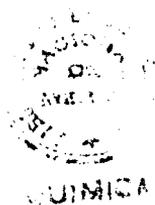
**T E S I S**

*que para obtener el titulo de*

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

*presenta*

**YOLANDA CASTRO SALGADO**



MEXICO

1951

*Con profundo cariño y agradecimiento a mis padres,  
Sr. Don Fidel I. Castro y Sra. Doña Trinidad Salgado de Castro*

Con admiración y respeto a la Srita.  
Q. F. B. María del Consuelo Hidalgo Mondragón  
por sus finezas y acertados consejos en  
la dirección de este trabajo.

**Con respeto y cariño al**  
**Sr. Ing. Manuel López Portillo y**  
**Sra. Emma Charpenel de López Portillo**

**Con cariño a mi madrina  
Srta. Aurora Salgado S.**

**Con todo cariño a mis  
maestros y compañeras.**

## **INTRODUCCION**

## UROTROPINA.

Peso molecular: 140.13

Fórmula:  $C_6 H_{12} N_4$

Sinónimos: Hetenamina, Formina, Cistógeno, Hexametenotetramina, Hexamina, Aminoformo, Urometina, Cistamina, Uritone, Vesolvina.

La Urotropina, fué descubierta en 1860 por Bouthrow. Fué introducida a la terapéutica a principios de este siglo con el nombre alemán de "UROTROPINA" respaldada por la firma Schering, tuvo gran éxito y se convirtió en un medicamento de los más empleados.

En 1894, la Urotropina fué propuesta como un medicamento nuevo a la Sociedad de Terapéutica, con el nombre de "FORMINA" por el Dr. Bordel; 10 años después, fué introducida al dominio comercial, se le descubrieron propiedades notables y llamó poderosamente la atención de químicos y terapéutas.

**PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS:**—La Urotropina se presenta como cristales incoloros o blancos, pudiendo presentarse también como gránulos o polvo; es inodora, sublima más o menos a 263° sin fundirse y con parcial descomposición, es primero de sabor quemante y dulce, después amargo, a baja temperatura es poco volátil, en contacto con una flama arde rápidamente sin producir humo. Cuando es secada por 4 hs. sobre ácido sulfúrico, debe contener no menos del 99% de Urotropina. La Urotropina es muy soluble en agua. El cuadro siguiente comprende las determinaciones hechas por Utz en 1920.

100 partes de agua disuelven .....	167 partes de Urotropina
100 .. .. Eter disuelven .....	0.06 " " "
100 .. .. Tricloro etileno .....	0.11 " " "
100 .. .. Xyleno .....	0.14 " " "
100 .. .. Sulfuro de Carbono ..	0.17 " " "
100 .. .. Tetracloroetano .....	0.50 " " "
100 .. .. Acatona .....	0.65 " " "
100 .. .. Tetracloruro de carbo- no .. .. .	0.85 " " "
100 .. .. Alcohol Amílico .. .	1.84 " " "
100 .. .. absoluto .....	2.89 " " "
100 .. .. de 96" .....	5.58 " " "
100 .. .. metílico .....	7.25 " " "
100 .. .. Cloroformo .....	12.40 " " "

La Formina, es una base monovalente indiferente al papel tornasol, es descompuesta por el ácido sulfúrico diluido, en caliente libera vapores de formol y el amoníaco es retenido en forma de sulfato de amonio en solución.

La Urotropina de la reacción de Jorssen: Cuando se calienta suavemente 10 c.c. de solución de Urotropina, 10 c.c. de ácido salicílico y 5 c.c. de ácido sulfúrico se obtiene una coloración rojo carmín que es debida a la presencia de formol en la molécula. La adición de bromo en exceso a la solución 1:20 produce un precipitado café.

La Urotropina tiene reacciones parecidas a las de los alcaloides; es así, que su solución al 1:20 precipita en blanco con el tanino; en amarillo con el ácido pícrico; en café con el reactivo yodurado.

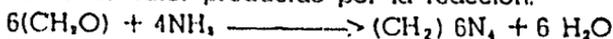
La reacción dada por Carless, consiste en la acción de una solución de hipobromito de sodio seguido por la adición de un exceso de ácido clorhídrico tiene gran analogía con la anterior.

El nitrato de plata da un precipitado blanco, soluble en un exceso de solución de Urotropina.

**PREPARACION:**—La Farmacopea Británica aconseja su preparación, por acción del amoníaco y solución de formaldehido, resultando no menos del 99% de Urotropina.

La reacción es como sigue:

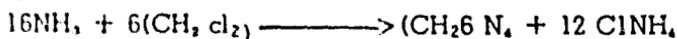
Se trata el formaldehído comercial con amoníaco teniendo cuidado de agitar y agregar el formol poco a poco debido al gran desprendimiento de calor producido por la reacción.



Se puede utilizar también en vez de amoníaco una solución de carbonato de amonio.

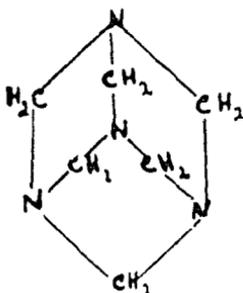
La solución de Urotropina obtenida, puede purificarse por filtración con carbón animal y recristalización.

Se ha propuesto, un nuevo método de preparación basado en la acción del amoníaco líquido o concentrado, sobre el cloruro de metileno.



El cloruro de metileno, es uno de los productos de cloración del gas de petróleo natural; éste, reacciona con el exceso de amoníaco y da lugar a la producción de la Urotropina y el cloruro de amonio. La Urotropina, poco soluble en soluciones concentradas amoniacales precipita, mientras el cloruro de amonio, queda en solución; se separa la Urotropina que se precipita, se destila el amoníaco en exceso y de la solución restante, se deja cristalizar el cloruro de amonio por enfriamiento.

**CONSTITUCION.**—La constitución de la Urotropina, fué establecida después de las investigaciones de Roscoé, Schorlemmer, Delepine, Duder y Scharff. La fórmula de constitución, generalmente admitida, es la propuesta por Duder y Scharff (1898) y confirmada por Dukinson.



Ella permite explicar, la formación de trimetilamina por hidrogenación de la formina y también, la sucesiva aparición de los productos intermedios como la pentametilentetramina y la trime-

filentriamína, resultando con eliminación de agua, de la acción de 4 moléculas de amoníaco sobre 5 moléculas de formal en el primer caso; y de 3 moléculas de amoníaco sobre 3 moléculas de formol en el segundo caso.

**IDENTIFICACION.**—El formaldehído, se identifica por medio de un papel húmedecido con nitrato de plata y amonio y por su olor que se desarrolla, cuando se calienta en proporción de 1:10 partes de Urotropina con ácido sulfúrico diluído; añadiendo a la solución resultante, un exceso de sosa, se desarrolla olor a amoníaco.

La Urotropina debe disolverse sin coloración en el ácido sulfúrico, debe ser volátil sin dejar residuo fijo apreciable no más de 0.05%. Su solución acuosa al 1:20 acidulaca con ácido nítrico, debe quedar limpia después de la adición de nitrato de bario (Sulfatos).

**Metales pesados:**—El límite es 10 partes por millón; los límites para plomo y arsénico es 2 partes por millón.

**Sales amoniacales:**—La solución de Urotropina no debe dar coloración al agregar una solución de ácido sulfhídrico.

**Cloruros:**—Un gramo contiene no más cantidad de cloro, que su equivalente a 0.02 c.c. de una solución 0.02 N de cloro. La búsqueda de cloruros debe hacerse en medio muy ácido, para evitar la precipitación de una combinación de Urotropina y nitrato de plata, se puede hacer como sigue: La solución de 1 gr. de Urotropina en 100 c.c. de agua, adicionada de 5 c.c. de ácido nítrico, debe presentar cuando mucho débil enturbiamiento al adicionar nitrato de plata.

**INCOMPATIBILIDADES.**—La Urotropina, forma una mezcla semisólida o casi líquida cuando se encuentra mezclada con aspirina, Benzoato de Litio, Benzoato de sodio, Salicilato de sodio, Salicilato de fenilo, Antipirina, Acetato de potasio, Mentol y Fenol.

La Urotropina, puede ser hidrolizada en solución acuosa por los ácidos o sales ácidas, produciendo formaldehído y una sal de amonio.

**USOS:** Localmente la Urotropina es muy irritante, débilmente antiséptica. Es rápidamente absorbida por el trato alimenticio, circula en la sangre sin eliminarse; sin embargo, gran parte es eliminada por el riñón y prácticamente puede ser encontrada en todas las secreciones del cuerpo.

Después que ha pasado por el riñón, si la orina tiene reacción ácida, la Urotropina es lentamente destruída, con liberación de formaldehído. La rapidez de esta descomposición, puede ser, en proporción directa al grado de acidez y hay una mayor evidencia que cuando la orina es alcalina. En este caso, la substancia permanece sin cambiar en la vejiga.

La Urotropina, fué introducida a la medicina, como un solvente para el ácido úrico; pero Haskins ha demostrado que es ineficiente.

Actualmente, es muy usada como antiséptico urinario, en cistitis y pielitis. Su acción antiséptica, se debe a la liberación del formaldehído en presencia de ácidos. Si la orina puede mantenerse a un pH. de 5 es un eficiente antiséptico.

Como todos los fluidos del cuerpo, excepto los del riñón y la secreción digestiva son usualmente de reacción alcalina, sería improbable que la Urotropina tuviera una acción sistemática antiséptica.

Se ha usado para infecciones de la bilis y los canales biliares, al principio de ataques de cólica y bronquitis agudas; en el Tétanos por el hecho que facilita el paso de la antitoxina del torrente circulatorio al fluido espinal.

A menos que se usen tabletas con cubierta entérica, 10 a 30% de la dosis administrada, se pierde debido a la descomposición por el ácido gástrico.

Para mantener una orina ácida, debe ser administrada junto con la Urotropina algún ácido o sal ácida, por ejemplo: Fosfato ácido de sodio, cloruro de amonio, Nitrato de amonio, que pueden ser dados en dosis de 5-8 gr. diariamente.

Cuando la Urotropina, se da en dosis divididas, de manera que juntas sumen en total de 4-5 gr. (aproximadamente 60-75 gránulos) diariamente y el volumen de la orina, es mantenido a 1200 c.c. por día la concentración del formaldehído en la orina es de 1:5000.

Cuando se da Urotropina en grandes dosis, produce violenta inflamación del tracto urinario, notorio por la albuminuria, hematuria y tenesmo. Generalmente la condición inflamatoria en el riñón, es determinada por una nefritis fatal del riñón. Como éstas irritaciones son debido al formaldehído, el tratamiento consiste, en administrar suficientes dosis de bicarbonato, citrato de sodio para ha-

cer permanecer la orina alcalina y de grandes cantidades de agua para diluirla.

La Urotropina, ha sido administrada intravenosamente en algunos padecimientos pero no se ha encontrado un uso muy amplio. Bailey dió 5 c.c. de una solución al 40% de Urotropina en pielitis de 1-2 veces diarias. De 2-6 c.c. de una solución al 5% fué usada intravenosamente 3 veces a la semana en el mal de San Vito.

Bouwer y Vener introdujeron 1 gr. en caso de tétanos. Vaughan mencionó el uso de 5 c.c. de una solución al 40% administrada intravenosamente en casos de urticaria o edema angioneurótico.

Un interesante y nuevo uso de la Urotropina, es debido a su rápida inflamabilidad, por el hecho que arde sin producir humo. En ausencia de un mechero Bunsen o lámpara de alcohol, .3 gr. de una tableta de Urotropina puestos sobre un metal o sobre una superficie no inflamable, se quema con desarrollo de calor suficiente para hervir un tubo de ensaye lleno de agua, para esterilizar una aguja hipodérmica, o para hacer una prueba para albuminuria en orina.

La urotropina, fué también preconizada contra la gripa, contra la retención de la orina post-operatoria bajo la forma de inyecciones intravenosas. Se utiliza también la Urotropina en litiasis biliar. Internamente en: prostatitis, encefalitis letárgica, gonorrea, meningitis, pielitis y poliomielititis. In vitro en solución al 2:1000 está dotada de propiedades antisépticas, sobretodo con el bacilo tífico. Generalmente, la prescriben a la dosis de 1-3 gr. diarios en comprimidos u obleas.

#### PREPARACIONES OFICIALES:

Tabletas de Urotropina ..... U.S.P.

Tabletas de Urotropina ..... Br.

Tabletas de Bisofato  
de sodio y Urotropina ..... N.F.

**USOS INDUSTRIALES:**— Como acelerador en la vulcanización del caucho; con fenato de sodio y sosa, absorbe los gases venenosos; para la manufactura artificial de resinas; como reactivo para antimonio, bismuto, oro, mercurio y plata.

**SUBSTANCIAS EN LAS QUE ENTRA COMO CONTITUYENTE LA UROTROPINA.**—Anhidrometilenocitrato de metenamina o Helmitol.—Sin. Canforato de metenamina; Canforato de hexametilenamina; Anfotropin:

Fórmula:  $C_7H_{14} (COOH)_2 [(CH_2)_6 N_4]_2$       Peso molecular: 480.38  
 Metenamina ..... 58.34 %  
 Acido canforico ..... 41.66 %

Polvo blanco, cristalino, soluble en 10 partes de agua, de reacción ácida.

Mandelato de metenamina.

Sin. Mandelato de hexametilenamina.

Fórmula:  $C_6H_5 \cdot CHOH (CH_2)_6 N_4$       Peso molecular: 292.19  
 Metenamina ..... 47.96 %  
 Acido mandelico ..... 52.04 %

Cristales incoloros o blancos, inodoros pero por largo reposo puede desarrollarse ligero olor, funde a 128-130°; muy soluble en agua y alcohol.

Salicilato de metenamina.

Sin: Saliformina; Salicilato de hexametilenamina; Formin salicilato.

Fórmula:  $(CH_2)_6 N_4 (OH) \cdot COOH$       Peso molecular: 298.17  
 Metenamina ..... 50.37 %  
 Acido salicilico ..... 49.63 %

Se presenta en polvo o cristales blancos, sabor ácido, rápidamente soluble en agua y alcohol.

Usos.—Como antiséptico urinario, en estados graves de cistitis y otras enfermedades bacterianas del tracto urinario y de la vejiga.

Dosis:—0.3—0.75 (5—12 gránulos aproximadamente).

Otros medicamentos son: Metenamina Iodoformo también llamado Iodolormin; Sulfoclato de metenamina también llamado Siomine; Metiodal también llamado Iodometano sulfonato de sodio; Metoxy acetofenidin también llamado Kryofine.

**DERIVADOS DE UROTROPINA:**—La Urotropina, es una base débil que forma fácilmente con el Bromo, Yodo, Acidos, Sales y Yoduros alcohólicos, una multitud de combinaciones bien cristalizadas de las cuales unas, han sido preconizadas en terapéutica. Estos derivados son generalmente muy solubles en agua fría pero

insolubles en caliente. Bajo la influencia de ácidos y de álcalis la Urotropina se descompone con liberación de ácidos fórmico.

**A).—COMBINACION CON LOS ACIDOS.**

Triborato de metenamina

Fórmula:— $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 3 \text{BO}_2 \cdot \text{H}$

Sin: Borovertina.

Se presenta en forma de polvo blanco, cristalino, sabor amargo y salado, soluble en agua y alcohol.

Usos:—Se utiliza como antiséptico urinario a la dosis de 1-2 gr. diarios en obleas.

Fosfato de hexametilnamina.

Fórmula:  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot \text{PO}_4\text{H}_2$

Sin: Alotropin

Se presenta en forma de polvo blanco, de ligero olor a formol y de reacción ácida muy soluble en agua, poco soluble en alcohol.

Usos como antiséptico urinario sucedáneo de la formina.

Bicromato de hexametilnamina.

Fórmula:  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 2 \text{Cr}_2 \text{O}_7$

Sin: Cromoformo.

Polvo cristalino rojo naranja, soluble en agua en 3:100 fría, poco soluble en alcohol.

Usos:—Praconizada bajo la forma de polvos compuestos para combatir el sudor exagerado.

Nucleato de hexametilnamina.

Sin: Núcleo hexil.

Combinación neutra de formina y ácido nucleico que usada en inyección intravenosa a la dosis de 10 c.c. de una solución estéril de 1:100; es específica de la fiebre puerperal.

**B).—COMBINACION CON SALES.**

Citrato doble de Litio y Formina.

Sin. Uresina.

Cristales blancos, solubles en agua, Preconizado como disolvente del ácido úrico.

Acetato doble de Sodio y Formina

Sin. Cistopurina.

Fórmula:  $(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na})_2 (\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot (\text{OH})_6$

Substancia cristalina, blanca, obtenida por concentración en el vacío a 45° de la mezcla de solución acuosa de acetato de sodio (2 moléculas) y de formina (1 molécula).

Esta sal, se disuelve en 0.9 partes de agua, soluble en alco-

hol punto de fusión cerca de 115° con descomposición parcial.

Tratado con cloroformo o bencina, hay disociación de la molécula y disolución de la formina en estos dos líquidos.

### ENSAYOS.—(1)

Una porción de 1 gr. de Urotropina secado durante 4 horas sobre ácido sulfúrico, se calienta con un exceso de solución de ácido sulfúrico 1N que lo convierte en una mezcla, de 4 moléculas de amoníaco y 6 moléculas de formaldehído.

El exceso de ácido sulfúrico, es titulado con una solución 1N de sosa usando Rojo de metilo como indicador. Cada c.c. de ácido sulfúrico normal, representa 0.03505 gr. de Urotropina.

(2).—Otro método oficial para la titulación de la Urotropina es el que sigue:

Se utiliza una modificación de reactivo de Nessler.

Solución A.

Disolver 10 gr. de  $HgCl_2$ ; 30 gr. de  $KI$ ; 5 gr. de acacia en 100 c.c. de agua y se filtran a través de algodón.

Solución B.

Disolver 15 gr. de sosa en 100 c.c. de agua.

Solución C.

Mezclar 20 c.c. de la primera solución con 10 de la segunda. Técnica.—Pesar 0.5 gr. de polvo de Urotropina en un metraz de fondo redondo agregar 100 c.c. de agua, 25 c.c. de ácido clorhídrico, conectar a un condensador de reflujo y calentar durante 15 min., lavar el condensador con una poca de agua y pasar a un matraz alorado de 250 c.c., finalmente diluir hasta la marca. Poner 30 c.c. del reactivo de Nessler en un matraz, agregar 10 c.c. de la solución hidrolizada, lavar el cuello del matraz con agua, dejar reposar cuando menos un minuto, añadir 10 c.c. de ácido acético de tal manera que las paredes del cuello queden lavadas por el reactivo mezclar rápidamente y añadir con bureta 20 c.c. de una solución 0.1N de  $I_2$ . Titular el exceso de  $I_2$  con una solución 0.1N de tiosulfato de sodio agregando 5-10 gotas del indicador. Hacia el final de la operación se nota la desaparición del color azul. El color final de la operación es verde pálido. El punto final puede ser determinado por reaparición del color azul al añadir una gota de la solución de  $I_2$ .

1 c.c. de la solución 0.1N de  $I_2$  corresponde a 0.00117 de Urotropina.

### **EXPLICACION DEL METODO.**

Por todo lo que anteriormente hemos visto, sobre propiedades de la Urotropina; ésta, cuando es puesta en contacto con un medio ácido o alcalino, se hidroliza descomponiéndose en formol y amoníaco.

El objeto de este trabajo es comprobar si la Urotropina puede ser dosificada valorando el ácido fórmico obtenido por hidrolisis de el aldehído fórmico.

Este aldehído fórmico, se oxida con una solución concentrada de peróxido de hidrógeno formándose así ácido fórmico.

Una vez obtenido el ácido fórmico, se cuantea con una solución valorada alcalina.

En este caso se emplea una solución .1090 normal de sosa.

## TECNICA.

Se pesan muestras de Urotropina de 1 gr. se llevan a 100 c.c. con agua destilada en matraz aforado. De esta solución de Urotropina se toman partes alícuotas de 10 c.c. se agregan 10 c.c. de una solución concentrada de peróxido de hidrogeno, se agregan 300 c.c. de agua destilada; se llevan después a ebullición durante hora y media (Este tiempo es necesario para que se desprenda totalmente el amoníaco formado.).

Pasado este tiempo se deja enfriar y se titula el ácido formico obtenido con una solución de normalidad conocida (En este caso la normalidad fué de .1090) aproximadamente décimo normal o décimo normal exacta, usando fenoltaleina como indicador.

Debe tenerse en cuenta para los resultados, el determinar antes la acidez del peróxido de hidrógeno utilizado.

Este método fué aplicado tanto a la Urotropina en polvo químicamente pura como a diferentes productos medicinales que se encuentra actualmente en el comercio, tipo tabletas y ampollitas de Urotropina.

Los resultados obtenidos se expresan en la tabla siguiente:

## TABLA DE RESULTADOS OBTENIDOS.

Muestra de Urotropina pesada.	Cantidad de c.c. gastados de sosa 1090 N°	Resultados obtenidos.
1 gr.	42	.1050
1 gr.	42	.1050
1 gr.	42.2	.1055
1 gr.	42.5	.1079
1 gr.	42	.1050
1 gr.	42	.1050
1 gr.	42.4	.1060
1 gr.	42.3	.1057
1 gr.	42.2	.1055
1 gr.	42	.1050
1 gr.	42.2	.1055
1 gr.	42.5	.1079
1 gr.	42.5	.1079
1 gr.	42	.1050

NOTA.—Esta tabla se hizo con las primeras 20 determinaciones; se hicieron 50 más y se obtuvieron resultados semejantes.

### DESARROLLO DE CALCULOS.

$$\text{Equivalente de la Urotropina} = \frac{\text{p. m.}}{6} = \frac{140.13}{6} = 23.35$$

$$C = V. N. \frac{\text{Eq.}}{1000}$$

$$C = (V - X) N. \frac{\text{Eq}}{1000}$$

$X =$  Volumen de sosa gastados en la prueba para titular la acidez del perhidrol.

Tenemos por ejemplo:

Para una muestra de 0.1 g. (10 c.c. de solución al 1%) se gastaron 44.6 c.c. de solución .1090 N de sosa; para titular la acidez del perhidrol se gastaron 2.1 c.c.

$$C = (44.6 - 2.1) \cdot 1090 \cdot (.0233) = .1079.$$

## **CONCLUSIONES.**

Según los resultados anteriormente expresados, este método es tan exacto como cualquiera de los métodos oficiales antes descritos y por lo tanto digno de tomarse en cuenta.

Yolanda Castro Salgado.

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1). —TRAITE DE PHARMACIE CHIMIQUE.—Por **T. Lebeau et Courtois.**
- 2). —THE DISPENSATORY OF THE UNITED STATES OF AMERICA
- 4). —THE MERCK INDEX.
- 4). —ANALISIS QUIMICO CUANTITATIVO.—Por el **Dr. Fernando Orozco D.**