



VIRGINIA ANGELES ARRIETA.

**“Dosisificación
Bromométrica
de Adrenalina”**

MEXICO, D. F.

— 1956 —



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

619.4(04)

UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**“Dosificación Bromométrica
de Adrenalina”**

T E S I S

Que para su Examen
Profesional de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta

VIRGINIA ANGELES ARRIETA.

MEXICO, D. F.

— 1956 —

A mis Padres:

*Mis seres más queridos con inmenso cariño y
eterna gratitud.*

A mis hermanos:

Con cariño.

A mis tías y primas.

*A todas las personas con las que me unen
lazos de afecto y amistad.*

*Con mi agradecimiento a la Srita.
Ma. del Consuelo Hidalgo, quien con sus
consejos y valiosa ayuda me hizo
lograr la realización de
este trabajo.*

A la Universidad Motolinia.

A mis compañeras y amigas.

Al H. H. Jurado.

A mis Maestros.

RESUMEN

- I.—GENERALIDADES DE ADRENALINA.
- II.—BASE DEL METODO.
- III.—TECNICAS SEGUIDAS.
- IV.—RESULTADOS OBTENIDOS.
- V.—CONCLUSIONES.
- VI.—BIBLIOGRAFIA.

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA ADRENALINA

ORIGEN.—

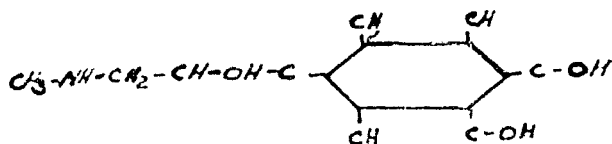
En 1897 el Dr. John Abel separó de la cápsula suprarrenal el cloruro de benzoilo, de una base, que dió el nombre de epinefrina. La base pura fué aislada en 1901 casi simultáneamente por Von Fürth quien la nombró suprarrenina y Takamine quien la nombró Adrenalina. Este último investigador patentó el nombre y producto.

La determinación de su estructura química por Aldrich, Jowett y otros despertó gran interés en 1906. Finalmente Stolz sintetizó la droga, primero formando la cetona (adrenalona) que fué reducida posteriormente dando Adrenalina alcohólica. Después por cristalización diferencial fué posible separar el producto racémico sintético de manera que la síntesis fué aprovechable comercialmente.

En general la mezcla racémica sintética de Adrenalina solo posee aproximadamente 50% de la activi-

dad de la forma natural que es levógira. Cushny demostró que el isómero levógiro es aproximadamente 15 veces más activo que el dextrógiro, lo que explicó la pérdida de actividad de la mezcla racémica de los dos isómeros, (la L Adrenalina ahora hecha por síntesis es idéntica que la base natural.

CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES.



Se presenta como polvo cristalino blanco, inodoro, apenas amargo, casi insoluble en agua y alcohol, soluble en ácidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. También insoluble en éter y en cloroforno. Se extrae de la porción medular de la cápsula suprarrenal. Por su constitución química es un alcohol aminado derivado del pirocatecol, es el: metil amino dioxi fenil etanol, se le llama también, apinefrina, paranefrina, suprarrenina, epirrenán. Es poco estable descomponiéndose en el medio orgánico y líquidos nutricios. Las cápsulas suprarrenales frescas contienen de .10 a .17% de Adrenalina.

Unos le atribuyen un papel hormonal en el organismo, otros consideran que la cantidad que se encuentra en la sangre no es suficiente para mantener el tono de los vasomotores y que no actúa como una

hormona. Solo se usa el clorhidrato de adrenalina levógiro que es de quince a veinte veces más activo sobre la presión arterial que el dextrógiro y dos veces más que el racémico.

La Adrenalina dá reacciones de color características gracias al núcleo catecol, entre ellas se incluye la prueba de Vulpian con cloruro férrico que produce color verde y diversos tonos rosados con oxidantes (Yodo) y con álcali en presencia de aire.

La Adrenalina como alcaloide es poco soluble en solución amoniacal pero forma sales ácidas (clorhidratos) fácilmente solubles en agua.

Dá reacciones características de alcohol secundario.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

La solución de Adrenalina aplicada sobre las mucosas hace que éstas palidezcan rápidamente, su aplicación en pequeñas heridas detiene la pérdida de sangre, la absorción de la Adrenalina es muy retardada sobre las mucosas, la absorción por la mucosa bucal y el estómago es posible, pero los efectos farmacológicos de la Adrenalina ingerida, se manifiestan por una hiperglucemia, que se obtiene por ingestión de dos a cinco miligramos, pero es mejor la absorción por la mucosa rectal. La vía que permite observar mejor los efectos de la Adrenalina es la vía endovenosa, que en la práctica se usa como vía de excepción.

La acción farmacológica de la Adrenalina sobre el aparato circulatorio aumenta la excitabilidad car-

díaca y predispone a la fibrilación y hasta es posible provocarla si se inyecta por vía intracardiaca.

El efecto de la Adrenalina sobre el corazón se presenta invertido después del empleo de la nicotina. Sobre la presión arterial la Adrenalina determina modificaciones muy importantes que se observan preferente y únicamente cuando se introduce la sustancia por vía endovenosa.

Su acción sobre el aparato respiratorio.—Con dosis muy débiles de Adrenalina la amplitud de los movimientos respiratorios aumenta sin que se modifique su ritmo. Las fuertes dosis originan un ritmo irregular parecido al de Cheyne-Stokes. Por inyección de Adrenalina se obtiene dilatación de los bronquios.

Sobre el aparato digestivo la Adrenalina por inyección produce disminución de los movimientos del estómago y del intestino así como del tono.

Acción sobre los órganos con musculatura lisa.—Vejiga. El efecto varía según los animales de experiencia pero en general inhibe el movimiento y relaja el tono. Sobre los erectores del pelo las influencias se caracterizan por contracción de éstos, seguida de erizamiento del cabello.

Sobre el ojo en el hombre la Adrenalina produce dilatación pupilar, propulsión hacia adelante del globo ocular y aumento de la abertura parpebral. Este efecto persiste después de la extirpación de la porción cervical y degeneración de sus fibras, esto permite su-

poner que el efecto de la Adrenalina se produce periféricamente. En el metabolismo del hombre la Adrenalina aumenta los cambios respiratorios y la producción calórica tisular.

INTOXICACION.

La inyección de dosis altas de Adrenalina por vía subcutánea y aún en dosis terapéuticas en sujetos sensibles da lugar a la aparición de manifestaciones caracterizadas por sensación de angustia, opresión torácica, inquietud, temblor generalizado, palidez, etc.

Las dosis muy elevadas suelen producir postración, depresión del sistema nervioso central, a veces edema de pulmón y fibrilación ventricular. A causa de la gran elevación de la presión arterial pueden aparecer hemorragias cerebrales.

Las dosis repetidas en el conejo provocan degeneración ateromatosa de la aorta.

II

BASE DEL METODO.

El bromo se fija sobre el núcleo aromático substituyendo hidrógeno que se elimina como ácido bromídrico, esta substitución es facilitada por la presencia de un oxidrilo fenólico, en el compuesto aromático. En este caso la reacción con el bromo es cuantitativa y se efectúa a la temperatura ordinaria, sea que el compuesto se ponga en contacto de una solución de bromo o de bromo liberado por un agente oxidante al reaccionar sobre un bromuro inorgánico. Sirviendo esta reacción para dosificar diversos fenoles.

Por ejemplo: fenol, ácido salicílico, vainillina, e.c.

La Adrenalina tiene en su molécula un núcleo aromático y un oxidrilo fenólico por lo cual puede ser dosificada por este método que se ha esbozado.

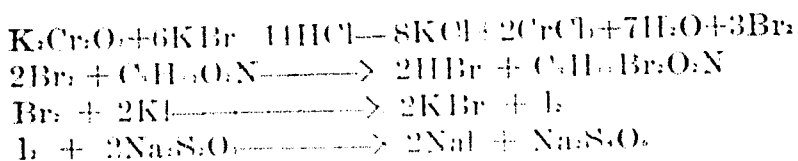
Este trabajo tuvo por objeto comprobar tal aseveración, para ello siguiendo la técnica que en el capítulo siguiente se explica.

Se puso en contacto una cantidad conocida de Adrenalina con un agente oxidante en presencia de bromuro de potasio y de un ácido que puede ser clorhídrico, después de algún tiempo suficiente para que se verifique la reacción, se agrega yoduro de potasio que al reaccionar con el exceso de bromo liberado por el oxidante, deja en libertad yodo que se titula con tiosulfato de sodio.

Como agentes oxidantes se usaron:

Solución de Cloracena, bromato de potasio y bicromato de potasio.

Las reacciones efectuadas se pueden sumerizar:



Como se ve, la Adrenalina consume al reaccionar cuatro átomos de bromo, por lo que su equivalente es

$$\frac{167.2}{4} = \text{a } 41.8$$

Cuando el agente oxidante es la Cloracena, la Adrenalina no fija dos átomos de bromo sino tres, es decir, que consume seis átomos de bromo, su equivalente será

$$\frac{\text{p.m.}}{6} = \text{a } 27.8$$

III

TECNICAS SEGUIDAS

Usando como oxidante bromato de potasio.

El contenido de una ampolleta de Adrenalina (1 g.), se disuelve en agua destilada acidulada con ácido clorhídrico aforando a 100 cm³.

Se toma un volumen (1 cm³) de la solución de Adrenalina que se encuentra al 1%, se agregan 10 cm³ de solución 1 N de bromato de potasio más de 5 cm³ de bromuro de potasio al 10% y 5 cm³ de ácido clorhídrico al 10%. Se deja en reposo por 5 minutos, se agregan 5 cm³ de yoduro de potasio al 10%, se deja otra vez en reposo por 5 minutos, y finalmente se titula con solución 1 N de tiosulfato de sodio en presencia de un indicador en este caso almidón.

IV

RESULTADOS OBTENIDOS.

Adrenalina KBrO ₃ Na ₂ S ₂ O ₈ 1cc=.01009	D. N.	V. N.	VS-V'N' C (NV)-(N'V)M ₀	Fórmula	Error
1cc=.01g	0.973	.7249	.2481	.01034	+ .0003
1cc=.01g	0.973	.7160	.2570	.01071	+ .0007
1cc=.01g	0.973	.7294	.2436	.01015	+ .0001
1cc=.01g	0.973	.7160	.2570	.01071	+ .0007
1cc=.01g	0.973	.7160	.2570	.01071	+ .0007
1cc=.01g	0.973	.7249	.2481	.01034	+ .0003
1cc=.01g	0.973	.7339	.2391	.00997	- .00003
1cc=.01g	0.973	.7249	.2481	.01034	+ .0003
1cc=.01g	0.973	.7249	.2481	.01034	+ .0003
1cc=.01g	0.973	.7249	.2481	.01034	+ .0003
1cc=.01g	0.973	.7294	.2436	.01015	+ .0001
1cc=.01g	0.973	.7160	.2570	.01071	+ .0007
1cc=.01g	0.973	.7160	.2570	.01071	+ .0007
1cc=.01g	0.973	.7339	.2391	.00997	- .00003
1cc=.01g	0.973	.7160	.2570	.01071	+ .0007

Usando como oxidante BICROMATO DE POTASIO.

Se toma un volumen (1 cm³) de la solución de Adrenalina que se encuentra al 1%, se agregan 10 cm³ de solución .1N de bicromato de potasio, 5 cm³ de bromuro de potasio al 10% y 5 cm³ de ácido clorhídrico al 10%. Se deja en reposo por 5 minutos, se agregan 5 cm³ de yoduro de potasio al 10%, otra vez en reposo 5 minutos y finalmente se titula con solución .1N de tiosulfato de sodio en presencia de un indicador, (almidón).

RESULTADOS OBTENIDOS.

Adrenalina $K_2Cr_2O_7 \cdot Na_2S_2O_8$ lee=.01009				Fórmula	Error
14	10 N	V N	VN-VN' C=(NV)-(NV)Me		
lee=.01g	0.905	.6578	.2472	.01030	+.0003
lee=.01g	0.905	.6533	.2517	.01049	+.0004
lee=.01g	0.905	.6444	.2606	.01086	+.0008
lee=.01g	0.905	.6488	.2562	.01068	+.0006
lee=.01g	0.905	.6488	.2562	.01068	+.0006
lee=.01g	0.905	.6444	.2606	.01086	+.0008
lee=.01g	0.905	.6533	.2517	.01049	+.0004
lee=.01g	0.905	.6444	.2606	.01086	+.0008
lee=.01g	0.905	.6533	.2517	.01049	+.0004
lee=.01g	0.905	.6488	.2562	.01068	+.0006
lee=.01g	0.905	.6444	.2606	.01086	+.0008
lee=.01g	0.905	.6444	.2606	.01086	+.0008
lee=.01g	0.905	.6533	.2517	.01049	+.0004
lee=.01g	0.905	.6533	.2517	.01049	+.0004
lee=.01g	0.905	.6444	.2606	.01086	+.0008

Usando como oxidante CLORACENA.

Se toma un volumen (1 cm³) de la solución de Adrenalina que se encuentra al 1%, se agregan 10 cm³ de solución .1N de cloracena más 5 cm³ de bromuro de potasio al 10% y 5 cm³ de ácido clorhídrico al 10%. Se deja en reposo por 5 minutos, se agregan 5 cm³ de yoduro de potasio al 10%, otra vez en reposo 5 minutos y finalmente se titula con solución .1N de tiosulfato de sodio en presencia de un indicador (almidón).

RESULTADOS OBTENIDOS.

Adrenalina	Cloracena	Na ₂ S ₂ O ₅	Fórmula		Error
1cc=.01009					
1g	10 N	V N	VN-V'N'	C-(NV)-(N'V')Me	
1cc=.01g	0.765	.3732	.3918	.0108	+.0008
1cc=.01g	0.765	.3732	.3918	.0108	+.0008
1cc=.01g	0.765	.3685	.3965	.0110	+.001
1cc=.01g	0.764	.3498	.4152	.0115	+.001
1cc=.01g	0.765	.3685	.3965	.0110	+.001
1cc=.01g	0.765	.3825	.3825	.0106	+.0006
1cc=.01g	0.765	.3732	.3918	.0108	+.0008
1cc=.01g	0.765	.3732	.3918	.0108	+.0008
1cc=.01g	0.765	.3638	.4012	.0111	+.001
1cc=.01g	0.765	.3638	.3965	.0110	+.001
1cc=.01g	0.765	.3732	.3918	.0108	+.0008
1cc=.01g	0.765	.3918	.3732	.0103	+.0003
1cc=.01g	0.765	.3918	.3732	.0103	+.0003
1cc=.01g	0.765	.4011	.3639	.0101	+.0001
1cc=.01g	0.765	.3918	.3732	.0103	+.0003
1cc=.01g	0.765	.3918	.3732	.0103	+.0003
1cc=.01g	0.765	.3732	.3918	.0108	+.0008
1cc=.01g	0.765	.4011	.3639	.0101	+.0001
1cc=.01g	0.765	.3918	.3732	.0103	+.0003
1cc=.01g	0.765	.3871	.3779	.0105	+.0005

V

CONCLUSIONES.

Observando las tablas 1, 2, 3, se ve por los resultados obtenidos que el método descrito es aplicable a la determinación volumétrica de Adrenalina en productos medicinales. Como está basado en una propiedad química común a las diversas formas de Adrenalina no se pueden diferenciar éstas por esta técnica, pero tal diferenciación es sencilla mediante la rotación específica que indicará con precisión si se trata de L Adrenalina, D Adrenalina o de LD Adrenalina.

La técnica descrita como se ve es sencilla y puede emplearse en el análisis rutinario de soluciones de Adrenalina.

VI

BIBLIOGRAFIA

- Salter William T.** Tratado de Farmacología Aplicada, Tomo II. Edition 1953.
- Osol, Farrar** United States of American Dispensatory 24 th Edition. 411:414. 1950.
- Soto Mario Dr.** Farmacología Aplicada a la Terapéutica. Tomo I. 5a. Edición. 249:260. 1952.
- Thienes** Fundamentals of Pharmacology. 124-134. 1945.
- Goodman and Gilman.** The Pharmacology Cal. Basis of Therapeutics. New York. 6:396. 1941.
- Cannon, W. B. and Rosenblueth, A.** The Autonomic Neuro-Effector Systems. New York. The MacMillan Company 1937.
- Sollmann, T.** The Pharmacology of The Autonomic System. Physiol. Rev. 2:479. 1922.
- Eccles, I. C.** Synaptic and neuromuscular transmission. Physiol. Rev. 17:538. 1937.
- Grollman, A.** The Adrenals. Baltimore. The Williams and Wilkins Company 1936
- Hartung, W. H.** Epinephrine and related compounds: influence of structure on physiological activity. Chemical Reviews. 9:389. 1931.