

2. Bibliografía 615.4(04)

UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DOSIFICACION DE ANTABUSE
(DISULFURO DE TETRAETILTIOURAM)

T E S I S

Que para su Examen
Profesional de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta

HILDA RIVERA ASCANIO

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.

*Con todo cariño y gratitud
a la memoria de mi Padre*

*Con gratitud a mi
querida Madre.*

*Cariñosamente a mis
Abuelitas y Hermanos.*

A mis Tíos y Primos.

*Con mi agradecimiento
a la Srita. Ma. del Consuelo Hidalgo
quien dirigió el presente trabajo.*

Al Honorable Jurado.

A mis Maestros.

A la Universidad Motolinia.

A mis Amigas y Compañeras.

*A mis Amistades y a todas aquellas personas
que directa o indirectamente contribuyeron a la
realización de mi carrera.*

RESUMEN

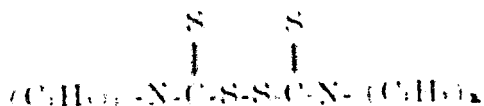
- I.—Generalidades de Autabuse.
- II.—Base del Método.
- III.—Técnicas seguidas.
- IV.—Resultados obtenidos.
- V.—Conclusiones.
- VI.—Bibliografía.

I

GENERALIDADES DE ANTABUSE

Esta sustancia es un polvo blanco ligeramente amarillo, practicamente insoluble en agua, poco soluble en éter y alcohol, sin olor e insípido.

El Antabuse tiene por fórmula estructural la siguiente:



Jacobsen y Martensen-Larsen han descrito recientemente el intento de tratar el alcoholismo crónico por medio del disulfuro de tetraetiltiouram (Antabuse), pues se ha observado que personas trabajando con esta sustancia han desarrollado intolerancia al alcohol; la acción de dicho agente consiste en incrementar la oxidación de alcohol a acetaldehído, la alta concentración es probablemente responsable de los síntomas observados; el olor característico del aldehído es rápidamente notado en el aire expirado por

los pacientes. El Antabuse es útil para producir una sensibilidad a bebidas alcohólicas, así como una ayuda en el tratamiento del alcoholismo.

De acuerdo con Jacobsen y Martensen-Larsen, cuando una persona ingiere 1 g. de Antabuse 12 horas antes de tomar una bebida alcohólica, la ingestión de alcohol produce intenso malestar que comienza en plazo de unos 10 minutos. Los efectos desagradables incluyen: enrojecimiento y calor en la cara, brazos y dorso; aumento de frecuencia del pulso y respiración, vértigos y náuseas que se presentan después de 30 minutos y que suelen ir seguidos de vómito, cefalalgia pulsátil, palpitaciones, disnea y sensación de constricción en el cuello. El contenido sanguíneo de acetaldehído después de ingerir alcohol puede ser 10 veces mayor que en un individuo que no haya tomado Antabuse. Se observa que las personas sometidas a tratamiento por este producto de manera general rehusan el alcohol. Por desgracia, algunos individuos han presentado síntomas psicopáticos, perturbaciones cardiovasculares con colapso y alguna vez han fallecido.

Jacobsen y Martensen-Larsen, reportaron en el tratamiento de 99 pacientes alcohólicos en un sanatorio, que habían tenido observaciones por 6 meses o más con el resultado de que: 52 pudieron ser estimados como sociablemente restablecidos y 19 como mucho mejor.

El tratamiento consistió en administración de 12 g. de Antabuse el primer día, luego 0.75 a 1 g. en

cada uno de los siguientes días, luego 0.06 a 0.75 g. diariamente. Ahí después fué permitido al paciente a consumir alcohol en el tercer día como "bebida de prueba". Un paciente a quien fué dado Antabuse en la mitad de un período duro de intoxicación alcohólica murió y Jacobsen y Martensen-Larsen recalcaron que el medicamento no debería ser dado mientras todo alcohol no haya desaparecido de el cuerpo.

Yellman y Epstein aconsejara un período mínimo de 48 horas de sobriedad antes de iniciarse en eucración con Antabuse y también que el primer ensayo con alcohol, tomando después la droga, deberá ser en cualquier consultorio de doctor o en un hospital con oxígeno, que se empleará inmediatamente en caso de una emergencia.

La administración del Antabuse requiere el consentimiento y perfecto conocimiento del paciente y la aplicación de medidas psicoterapéuticas designadas a restablecer al paciente. Los pacientes serían avisados de los síntomas esperados si la bebida es reanudada y es pertinente instruirlos acerca del peligro que causa la administración secreta del medicamento, así como los cambios manifestados como una consecuencia del repentino retiro del alcohol, particularmente cuando el Antabuse fué administrado contra el deseo del paciente.

El Antabuse a la dosis actualmente aconsejada es absorbido lentamente por el tracto intestinal, teniendo un efecto prolongado variando la severidad de la reacción con cada persona y con las cantidades

de Antabuse y alcohol tomado, siendo después excretado lentamente por el tracto intestinal.

El Antabuse es de pequeña toxicidad cuando es usado en la dosis aconsejada, extrema precaución es necesaria durante su uso porque fuertes y alarmantes reacciones al alcohol han sido manifestadas en pacientes con Antabuse. Estas incluyen complicaciones cardiovasculares envolviendo insólito descenso en la presión sanguínea, arritmia cardíaca, la electrocardiografía muestra isquemia del miocardio e infartación constante del miocardio. Tales reacciones han resultado frecuentemente de excesiva dosis de prueba de alcohol o fraudulentas bebidas durante las jornadas iniciales del tratamiento; por lo tanto, es imprescindible una cuidadosa y continua vigilancia médica.

La prueba de alcohol frecuentemente es omitida cuando el Antabuse es dado a pacientes de más de 50 años de edad o cuando es usado en la presencia de diabetes melitus, gota, epilepsia, psicosis, cirrosis de el hígado sea crónica o aguda y nefritis. La prueba de alcohol no debe ser dada a pacientes con defecto del miocardio, preñez o enfermedad coronaria.

La dosis inicial de Antabuse debe ser limitada a un máximo de 0.5 g. diariamente para las primeras 2 ó 3 semanas, y subsecuente mantenimiento de la dosis no excediendo esa cantidad.

El usual mantenimiento de la dosis es alrededor de 0.25 g. distribuyendo desde 0.125 a 0.5 g. diariamente. La dosis debe ser suficiente para que el paciente experimente enrojecimiento de la cara después

de tomar 15 cm³ de 100 a prueba de whisky o los equivalentes (aproximadamente 7.5 g. de 95% de alcohol). La administración del medicamento no debe interrumpirse hasta que sea restablecido socialmente con una base para que tenga control permanente de sí mismo.

II

BASE DEL METODO

Los métodos seguidos para dosificar el Antabuse se basaron en la oxidación de este compuesto con agentes enérgicos: ácido nítrico, bicromato de potasio, permanganato de potasio; el ácido nítrico a ebullición es capaz de oxidar todo el azufre del compuesto a ácido sulfúrico que se puede cuantear como sulfato de bario; el método consistió pues como se describe en el capítulo siguiente, en destruir la materia orgánica tratando el compuesto con ácido nítrico concentrado a ebullición y dosificación posterior del ácido sulfúrico formado.

El bicromato de potasio y el permanganato de potasio se usaron como oxidantes en medio sulfúrico y no se cuantó el producto de oxidación formado sino que se determinó la cantidad de reactivo oxidante consumido. Una vez efectuada la oxidación se cuantó el bicromato de potasio en exceso por la cantidad de yodo capaz de liberar y en el caso del per-

manganato de potasio se dosifica este por la cantidad de ácido oxálico que es capaz de oxidar.

Se determinó experimentalmente la cantidad de Antabuse oxidada por 1 cm³ de solución normal de permanganato de potasio o de bicromato de potasio. No se determinó el equivalente químico de Antabuse por la cantidad de reactivo oxidante consumido ya que la reacción es compleja y muy diferentes los productos de oxidación que pueden obtenerse ya que no solo es el azufre el oxidado si no el carbono y el nitrógeno. Se encontró que 1 cm³ de solución normal de permanganato de potasio oxida 0.005088 g. de Antabuse y 1 cm³ de bicromato de potasio es capaz de oxidar a 0.009359 g. de Antabuse en las condiciones descritas en las técnicas.

III

TECNICAS SEGUIDAS

I.—Se pesó una muestra de Antabuse que se puso en un vaso de precipitados con 10 cm³ de ácido nítrico concentrado y se llevó a ebullición calentando hasta evaporación casi a sequedad; el producto se diluye con agua destilada, se filtra y se agrega cloruro de bario en cantidad suficiente para precipitar el ácido sulfúrico formado, el sulfato de bario así obtenido se separa por filtración, se lavó, se secó y se pesó.

Dado que el Antabuse contiene en su molécula 4 átomos de azufre, el factor gravimétrico empleado al hacer los cálculos será peso molecular de Antabuse dividido entre 4 veces el peso molecular del sulfato de bario.

II.—Se pesó una muestra de (0.05 g.) de Antabuse, se le agrega 20 cm³ de solución .25 N. de bicromato de potasio, 15 cm³ de ácido sulfúrico concen-

trado, se diluye con agua destilada, se hierve 10 minutos, se agrega 0.5 g. de yoduro de potasio, se deja reposar 10 minutos, se diluye y finalmente se titula con solución .2 N. de tiosulfato de sodio en presencia de almidón.

Al hacer los cálculos se multiplica el volumen de solución de bicromato de potasio por su normalidad y se le resta el producto de la solución gastada de tiosulfato de sodio multiplicada por su normalidad y la diferencia se multiplica por el factor que mencionamos antes ya que el 1 cm³ de solución normal de bicromato de potasio es capaz de oxidar a 0.009359 g. de Antabuse.

III.—Se pesó una muestra de (0.05 g.) de Antabuse, se le agrega 20 cm³ de solución .5 N. de permanganato de potasio, 15 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, se hierve 10 minutos, se agrega 20 cm³ de solución .5 N. de ácido oxálico, se calienta a 80° C. y finalmente se titula con solución .5 N de permanganato de potasio.

Al hacer los cálculos se multiplica el volumen gastado de solución de permanganato de potasio por su normalidad y el producto se multiplica por el factor correspondiente mencionado antes; 1 cm³ de solución normal de permanganato de potasio oxida 0.005088 g. de Antabuse.

IV

RESULTADOS OBTENIDOS

Se expresan en las tablas siguientes:

TABLA No. 1.—

Antabuse determinado por destrucción de materia orgánica con ácido nítrico y oxidación del azufre a ácido sulfúrico que se determinó como sulfato de bario.

Muestra Pesada.	BaSO ₄ . Pesado	Antabuse Determinado	Diferencia
g.	g.	g.	g.
0.165100	0.521	0.165157	+0.000057
0.165100	0.529	0.167693	+0.002593
0.165100	0.516	0.163572	—0.001528

TABLA No. II.

Antabuse determinado por oxidación con un exceso de bicromato de potasio y determinación del exceso de éste por el yodo liberado titulado con tiosulfato de sodio.

Muestra de Antabuse	K ₂ Cr ₂ O ₇ N Consumido	Antabuse Encontrado	Diferencia
g.	cm ³	g.	g.
0.039380	4.2077	0.039441	+ 0.000061
0.039380	4.2077	0.039441	+ 0.000061
0.039380	4.2157	0.039416	+ 0.000036
0.039380	4.2157	0.039416	+ 0.000036
0.039380	4.2529	0.039764	+ 0.000384
0.039380	4.2529	0.039764	+ 0.000384
0.039380	4.1470	0.038774	—0.000534
0.039380	4.1470	0.038774	—0.000534
0.039380	4.1470	0.038774	—0.000534
0.039380	4.1814	0.039098	—0.000210
0.039380	4.1814	0.039098	—0.000210
0.039380	4.1585	0.038881	—0.000427
0.039380	4.2271	0.039523	+ 0.000143
0.039380	4.2614	0.039844	+ 0.000464
0.039380	4.2614	0.039844	+ 0.000464
0.039380	4.2614	0.039844	+ 0.000464
0.039380	4.2557	0.039790	+ 0.000410
0.039380	4.2557	0.039790	+ 0.000410

TABLA No. III.

Antabuse determinado por oxidación con permanganato de potasio.

Muestra Tomada	KMnO ₄ N Consumido	Antabuse Determinado	Diferencia
g.	cm ³	g.	g.
0.039380	7.4140	0.03770	—0.00168
0.039380	7.5536	0.03840	—0.00098
0.039380	7.6000	0.03860	—0.00078
0.039380	7.8780	0.04000	+0.00062
0.039380	7.8780	0.04000	+0.00062
0.039380	7.7850	0.03960	+0.00022
0.039380	7.8780	0.04000	+0.00062
0.039380	7.8780	0.04000	+0.00062
0.039380	7.8310	0.03980	+0.00042
0.039380	7.9710	0.04050	+0.00112
0.039380	7.9710	0.04050	+0.00112
0.039380	7.9240	0.04030	+0.00092
0.039380	7.7390	0.03930	—0.00008
0.039380	7.7390	0.03930	—0.00008
0.039380	7.7390	0.03930	—0.00008
0.039380	7.8510	0.03980	+0.00042
0.039380	7.8310	0.03980	+0.00042
0.039380	7.9240	0.04030	+0.00092

V

CONCLUSIONES.

Por los resultados expresados en las tablas anteriores, se ve que cualquiera de las técnicas estudiadas **puede** emplearse para la determinación del Antabuse en los diferentes productos comerciales; que el **error** obtenido está dentro de los límites entre los que puede aceptarse un método como conveniente.

VI

BIBLIOGRAFIA.

- Salter William T.—Tratado de Farmacología aplicada. 151 (1953).
- New and Nonofficial Remedies.— Accepted by the Council on Pharmacy and Chemistry. 526-528. (1954).
- Osol Farrar.—United States of America Dispensatory, 24th Edition. 2050 (1950).
- I. M. Kolthoff, E. B. Sandell.—Textbook of Quantitative Inorganic Analysis, 3rd. Edition. 322-335. (1952).
- F. Orozco D.—Análisis Químico Cuantitativo. 2a. Edición. 132, 141 (1949).
- Curtman Louis Jacob.—Qualitative Chemical Analysis. 320, 428 (1938).
- Treadwell, Frederick Pearson.—Química Analítica.— Traducción de la 9a. Edición. 309.

Chemical Abstracts.—American Chemical Society. 212
g, 11553 a (1953).

James A. Wallace (Wallace Sanitarium, Memphis,
Tenn.). Quart. J. Studies Alc. 13, 397-400 (1952).

Frederick Lemere (Univ. of Washington, Seattle).
Quart. J. Studies Alc. 14, 197-9 (1953).