

La Crónica Médica

APARTADO 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
GUILLERMO KUON CABELLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO

Año 69.—Núm. 1066

Abril 1952

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

Valoración fotocolorimétrica de glucósidos digitálicos
por la Q. F. Srta. Julia Luna Seminario.

Métodos para determinar glucósidos digitálicos, pág.	62
Método de valoración fotocolorimétricas, pág.	64
Experimentos realizados, pág.	69
Conclusiones, pág.	72

Prensa médica.— Uso oral de acetato de cortisona, por
F. W. Boland y N. E. Headley, pág. 74

*Para alivio de la depresión
e inercia mental...*

ARTANE*

TRIHEXIFENIDIL

Lederle



Probado amplia y satisfactoriamente en la práctica clínica, el *Artane* trihexifenidil *Lederle* es la droga de elección para el tratamiento del síndrome de Parkinson, tanto de origen arteriosclerótico como postencefalítico. Su acción antiespasmódica se debe al efecto inhibitorio que ejerce sobre el sistema nervioso parasimpático; sirve de relajante de la musculatura lisa, y se indica muy especialmente para alivio de la depresión e inercia mental.

El *Artane* trihexifenidil *Lederle* ofrece las siguientes ventajas:

- 1 Alivio inmediato de la espasticidad y el temblor
- 2 Disminución de la sialorrea
- 3 Alivio de la depresión mental
- 4 Carencia de reacciones secundarias
- 5 Sirve de coadyuvante para la fisioterapia



ENVASES:

Tabletas: frascos de 100 y 1.000, de 2mg c/u
frascos de 100 y 1.000, de 5mg c/u
Elixir: frascos de 474cm³

Se invita a los miembros de las profesiones médica y farmacéutica a que nos escriban en procura de folletos documentados sobre el *Artane* trihexifenidil *Lederle*.

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

Cyanamid INTER-AMERICAN Corporation

40 West 49th Street, New York 20, N. Y.



... un timbre de honor

*M.R. Ofic. Pat. EE. UU.

Distribuidores

La Química Suiza S. A., Lima - Perú
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén

Valoración tofocolorimétrica de glucósidos digitálicos

Por la Q. F. Srta. JULIA LUNA SEMINARIO

La rapidez y exactitud que se logra con la valoración tofocolorimétrica de los glucósidos digitálicos, evita el moroso procedimiento biológico, explicando la cálida acogida que le han dispensado los farmacólogos contemporáneos, pues, mediante el empleo de esta técnica se ha demostrado que las valoraciones fisiológicas son susceptibles de errores, en razón de la cantidad de animales que se necesitan en los experimentos y de otras circunstancias que influyen en los resultados. Ensayando las mismas sustancias farmacológicas en diferentes lotes de animales, éstos no presentan las mismas condiciones de peso, edad, raza, etc., indispensables para la uniformidad en todos los ensayos. Como es insuficiente una sola prueba, en la mayoría de los casos, los trabajos se repiten varias veces con nuevos lotes de animales, y debiendo realizarse las técnicas siempre en forma idéntica, es difícil conseguirlo, porque las condiciones no resultan iguales por más cuidado y esmero que se tenga al seleccionar a los animales.

Podría enumerarse una serie de factores de los que dependen los resultados y que los hacen variar, obteniéndose cifras muy diferentes, pero limitándome a unas cuantas, indicaré que se requiere la pericia de laboratoristas y expertos, lo que no sucede con el método propuesto, que es de gran sencillez y simplicidad manifiesta.

Al comparar las diversas técnicas empleadas, para titular el poder farmacológico de los glucósidos digitálicos se ha llegado a la conclusión que la fotometría ofrece probabilidades de seguridad y garantía, tanto en la precisión, como en la facilidad con que se maneja el fotómetro, habiéndolo adoptado como método la Décima Tercera Edición de la Farmacopea de los E. E. U. U. de Norte América, en lo que se refiere a la Digitoxina, siendo varios los trabajos publicados al respecto, en los países anglo-sajones y España.

El presente trabajo, consta de las siguientes partes: En la primera refiero en forma sintética, los principales métodos de

determinación particularmente los llamados biológicos; en la segunda describo la técnica de Knudson y Desbrach para determinar glucósidos digitálicos; luego relato en la tercera parte los experimentos llevados a cabo para valorar los glucósidos tonicardiacos, que se expenden en el mercado de drogas de Lima, siguiendo el Método Fotocolorimétrico; en la última a manera de resumen, formulo las conclusiones. La Bibliografía consultada vá al final.

Dejo constancia que el tema fué sugerido por el Catedrático de Farmacología y Posología Dr. Carlos A. Bambarén, quien conociendo las cuestiones farmacológicas modernas, cuyo estudio se debate, procura que se analicen en el Perú, para incrementar el nivel científico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de Lima.

METODOS PARA DETERMINAR GLUCOSIDOS DIGITALICOS

Desde muy antiguo se han venido empleando los métodos fisiológicos basados en la acción que producen en el corazón del animal de laboratorio, escogido especialmente para el caso; en otros términos, el ensayo consiste en determinar la dosis mínima letal cardíaca, susceptible de provocar en un tiempo dado la detención del corazón en sístole; de modo que no se determina precisamente la actividad farmacológica de la droga sino su toxicidad.

En el caso de los glucósidos digitálicos, el ensayo se hace comparando con un polvo de digital standard internacional adoptado por la Sección de Salud Mundial de las Naciones Unidas. Este polvo no debe tener más del 3% de humedad y se expende en ampollas de vidrio oscuro por el "Internacional Institut for Medical Research" de Londres.

La unidad tóxica internacional está representada por la actividad de 0.10 gramos de polvo que provoca la muerte de un kilo de animal en 30 minutos.

Estos métodos biológicos se han realizado en diferentes clases de animales: gatos, ranas, cobayos, palomas, etc.; y actualmente se han hecho experiencias en el hombre.

Los adelantos de la ciencia permiten en la actualidad disponer del Fotocolorímetro, instrumento mediante el cual se puede valorar en el menor tiempo posible cualquier muestra o preparado de digital.

Entre los métodos fisiológicos se cuentan el de Hatcher y Magnus (1908) estudiado también por Brody en 1910, llamado método de perfusión lenta, y se lleva a cabo en gatos o perros. En el Perú lo estudió Pablo Suarez Galdos (28) en 1946.

Durante las pruebas, el grado de anestesia constante en los animales, requiere mucha atención, siendo un factor que suele causar notables diferencias en los ensayos. La velocidad de inyección modifica también la dosis mortal, habiendo necesidad de hacer un cálculo conveniente. Debe elegirse para cada ensa-

yo un lote de seis animales para el patrón y otros seis para el problema, éstos serán sanos, del mismo peso, no pudiendo utilizarse animales que al examinarlos resultasen, obesos, extenuados, lactantes o preñados.

Todas estas condiciones y requisitos necesarios, dan una idea evidente de las dificultades que acompañan al método; pueden gran número de detalles como el anestésico, límites de peso para los animales, temperatura ambiente, la concentración de la preparación, observación del punto final y muerte del animal y registros simultáneos de la presión arterial, han sido estudiados como factores que modifican los resultados (15).

El método de valoración de los preparados digitálicos en la rana, fué preconizada por Focke y Joanin en 1913. Este método en animales de sangre fría ha sido prácticamente abandonado, no por su incapacidad para obtener resultados concordantes o como datos de comparación, sino porque su variabilidad es aún mayor que en el gato.

Otros métodos para la valoración de preparaciones de digital, se basan en el vómito que produce a los cinco o diez minutos de la administración endovenosa en la paloma (Hanzlik 1929). En la dosis mortal en el ratón (Hale) 1908. En la dosis tóxica sobre el cobayo (Lenz) 1926. En el conejo (Dubois) 1930. En el perro (Tiffenau) 1922. Y en el hombre (Gold y Catteli) 1942. Esta última es una valoración electrocardiográfica en la que se determinan los efectos de diferentes dosis sobre el segmento RST del electrocardiograma; método que fué descrito en vista de que el basado en los cambios de la onda T tiene grandes fuentes de error.

Coloriméricamente se han intentado determinaciones cuali y cuantitativas de los glucósidos digitálicos. Las interesantes observaciones que se alcanzan a partir de la ley de Beer permiten, como es sabido, realizar determinaciones basándose en la comparación óptica de dos soluciones coloreadas de una misma sustancia colorante. Esta determinación cuantitativa adolece de un grave inconveniente, al considerar el factor personal de apreciación. (7). En cambio, la determinación fotométrica suprime esta dificultad, pues el fundamento en que descansa el funcionamiento del aparato, es la utilización de células fotoeléctricas, en la medición de los tonos de color. Se cumple la ley de Lambert-Beer, pero se aleja un factor de error, cual es, la apreciación personal; de modo que se pueden medir intensidades mínimas de color que no son apreciables a la simple vista, y que por medio de cálculos matemáticos el aparato dá directamente el valor de la concentración, alcanzando cifras que no dan los colorímetros corrientes.

Toda vez que es posible determinar la concentración de una solución desconocida, por referencia a una solución standard, similarmente preparada, el fotocolorímetro puede usarse para cualquier procedimiento que haya sido inventado para el colorímetro visual, y en general sin ninguna modificación, cual-

quiera que sea. El único punto al cual la atención debe concentrarse, es el uso del filtro apropiado de luz.

El mismo problema de proporcionalidad verdadera entre las lecturas y la concentración (derivado de la ley de Beer) que surge en el colorímetro visual, es por supuesto de importancia, en la colorimetría fotoeléctrica, ya que los cálculos se hacen en el supuesto de proporcionalidad verdadera.

Muchos de los procedimientos colorimétricos que han sido desarrollados por el colorímetro visual, producen tonos, los cuales son aparentemente demasiado oscuros para una exacta lectura en el fotocolorímetro; pero con el uso del filtro apropiado es posible hacer legibles tales colores, sin necesidad de modificaciones destinadas a degradar la profundidad del color que dá la muestra.

El propio filtro para un procedimiento particular en el fotómetro es generalmente especificado en las direcciones de la técnica. Para un procedimiento no conocido, la selección del filtro apropiado, puede estar basada en el color de la solución, para lo que se dan cuadros indicadoras. (29).

En el método que nos ocupa está indicado usar un filtro verde No. 52 que corresponde a 525 milimicrones, después de haberse realizado múltiples experimentos con diferentes filtros.

En cuanto a los métodos gravimétricos para titular los tóxicos son de dudosos resultados por lo que no se recomiendan.

METODO DE VALORACION FOTOCOLORIMETRICA

Reviviendo los antiguos intentos de Homolle y otros investigadores, Bell y Krantz, (4) basándose en que la actividad de los glucósidos digitálicos es inherente a la existencia de grupos lactónicos en su molécula, han descrito una reacción del color rojo anaranjado, que se desarrolla en presencia de una solución de Picrato sódico, y es de gran precisión cuando se le aprecia en el electrofotómetro, con un filtro verde No. 525. El aparato, mide la intensidad de luz absorbida por la sustancia coloreada, que es proporcional a su concentración (22).

La técnica propuesta por Knudson y Desbrach (6 y 13) en 1945 es la que he adoptado para determinar la Digitalina de preparaciones farmacéuticas.

La determinación se basa en la reacción de Baljet, cuando se mezclan soluciones de glucósidos digitálicos con igual cantidad de Picrato sódico, recientemente preparado. Este color se compara fotométricamente, con una solución tipo; para lo cual se han obtenido curvas patrón, mediante soluciones de Digitoxina pura, o de su equivalente con polvos standard de Digital. También se han hecho ensayos con extracto fluido titulado de Digital que representa la planta fresca en toda su potencia, esto

es. la acción conjunta de la totalidad de los principios activos de la droga.

Preparación del reactivo.— Se hace de la siguiente manera: Se disuelve 1 gr. de Acido pícrico en 50 cc. de Alcohol metílico absoluto. Luego se agrega 5 cc. de solución de NaOH al 10%, completándose hasta 100 cc. con agua destilada. El reactivo, al estar listo para usarse, tiene color amarillo, al cual se superpone el anaranjado de la reacción. Debe usarse el recientemente preparado (3).

El blanco se prepara, tomando 2.5 cc. de líquido diluyente (Alcohol metílico absoluto) y 2.5 cc. de Picrato alcalino en medio alcohólico, sin la sustancia que desea determinarse.

Procedimiento para obtener la curva patrón.— Se realiza, preparando varias soluciones diferentes en concentración y de una misma sustancia tipo.

He empleado Digitoxina cristalizada pura Merk (Nativelle), proporcionada por el "Instituto Sanitas, Sociedad Peruana".

Tomé una cantidad equivalente de Digitoxina, con la U.I. patrón; aunque se puede tomar cualquier cantidad, con tal de obtener una solución de concentración conocida.

El promedio de los valores dados por Alday, Rothlin, Fromherz-Weisch y Ruiz y Gijón es de 0.0005 gramos de Digitoxina por cada 0.1 gramo de polvo de hojas de digital titulado (23).

Se pesó exactamente 0.010 grs. de Digitoxina y se disolvió en 20 cc. de Alcohol metílico absoluto q.p. Luego en 1 cc. de esta solución hay una U.I. o sea 0.0005 grs. de Digitoxina pura.

En tubos de Klett, perfectamente limpios, se fué colocando, sucesivamente, — 0.9 — 0.8 — 0.7 — 0.6 — 0.5 — 0.4 — 0.3 — 0.2 y 0.1 de cc.. Se completó el volumen en todos los tubos hasta 2.5 de reactivo, y esperando 20 minutos, tiempo q' se calcula para que la reacción alcance su máximo; se hicieron las lecturas respectivas, habiéndose regulado primeramente el fotocolorímetro a cero, con agua destilada.

Pudo obtenerse así, después de repetir varias veces la misma operación, hasta conseguir subsanar los errores, una curva patrón, que sirve para comparar, cualquier muestra de Digital, cuya concentración se desee conocer.

Los tubos de Klett, son cubetas especiales que trae el fotocolorímetro y que son de un mismo espesor, factor que influye en la exactitud de los resultados (29).

Los valores de la escala representan la concentración de la sustancia, que es directamente proporcional a la intensidad de la coloración producida, según la leyde Lambert-Beer. Estas cifras, restadas del blanco, se llevan a un eje de coordenadas. En las abscisas se inscriben las concentraciones y en las ordenadas las lecturas respectivas. Uniendo los puntos que resultan, por medio de una línea, ésta debe ser recta o ligeramente curva.

Las lecturas fueron:

272		256
250		234
226		210
211		195
181	menos el blanco	165
156		140
128	16	112
106		90
86		70
61		45

También se puede emplear Digitalina alemana tomando el equivalente. 0.1 gramos de polvos corresponden a 0.003987 gr. que es la dosis máxima. Como esta digitalina es insoluble en agua, se le mezcla con 6 partes de alcohol de 90°, 3 partes de glicerina y una parte de agua, y luego se diluye con suero fisiológico.

De la misma manera se procede con polvos, en los que hay necesidad primero de hacer una extracción (8).

Se usó la técnica siguiente: Un gramo de polvos de hojas de digital, se extrae en un soxhlet con alcohol absoluto, agotando al B.M. hirviendo, el tiempo necesario para que refluya completamente incoloro (unas 8 horas), de modo que se realice la extracción completa de los principios activos. Después de enfriar, se introduce por dos veces en el cartucho del soxhlet, algunos cc. de alcohol para desplazar el líquido que se fija al polvo. Se concentra enseguida por destilación al vacío, el exceso de alcohol hasta un volumen de 10 cc. Si la destilación es más baja, se completa con agua.

Estos 10 cc. de extracto corresponden a un gramo de la planta. En 1 cc. habrá 0.1 de polvos = U. I. = 0.0005 gr. de digitoxina.

Para hacer la curva, se sigue el procedimiento ya indicado.

En lugar de las curvas, se puede obtener un factor de comparación. En realidad las curvas de calibración se usan, cuando se trata de instrumentos con escalas lineales, y entonces es necesario dibujar la lectura del standard en papel semilogarítmico, sobre la concentración; pero si el fotómetro lleva escala logarítmica, basta con el factor, que entonces simplifica el trabajo, pues se reduce a operaciones sencillas de dividir un valor por otro.

El factor. — Se obtiene de la lectura de la escala, para una solución de concentración conocida. Esta operación es análoga a la preparación de las curvas.

Queda entendido, que bajo las condiciones especificadas para los procedimientos comunes colorimétricos, la lectura de la escala del desconocido (corregida por un blanco) es directamente proporcional a la concentración. Por lo tanto, basta mul-

tiplicar la lectura de la escala, por el propio factor, para obtener directamente la concentración.

Se tiene entonces:

Lectura del desconocido x factor = concentración del desconocido.

Usando esta ecuación, el factor estará dado por:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración del standard}}{\text{Lectura del standard}}$$

Así, si la lectura fué 256 para una concentración de 0.1 grs. de polvos, se divide: $0.1 : 256 = 0.00040$. Este será el factor, expresado en polvos.

Ahora, para aplicarlo, basta con multiplicar, la lectura que dá la solución que se investiga por este factor y se tiene directamente la concentración.

De la misma manera se puede obtener el factor para Digi-texina, dividiendo $0.0005 : 256 = 0.0020$

En muchos casos la solución standard usada para determinar el factor de calibración, puede ser el standard ordinario, de los procedimientos empleados en colorímetro visual.

Se aconseja efectuar la calibración, en duplicado y triplicado, y tomar el promedio del valor para el factor.

Para obtener mayor precisión es mejor determinar el factor por dos o más concentraciones del standard, y el promedio del valor, usado en el cálculo de las concentraciones desconocidas.

Hay que reconocer, que la cantidad de color dado por una cierta concentración conocida de sustancia, está influenciada por factores diferentes y variables, que si bien deben tenerse en cuenta, en cambio, pueden ser suprimidos, si se toman las debidas precauciones. Tales factores son, la naturaleza de las sustancias químicas usadas en la preparación de los reactivos, el tiempo de los mismos, el grado de calor o enfriamiento de las reacciones, el momento de adición de los reactivos, el tiempo de permanencia antes de la lectura del colorímetro, etc. Además, ligeras variaciones en idénticos filtros de luz o diferencias entre las células fotoeléctricas, pueden hacer cambiar el valor del factor para un procedimiento dado. En el caso de la valoración del glucósido digitálico, no interviene temperatura especial alguna.

Por las razones ya dichas, al efectuar la determinación del factor de calibración debe recordarse, que éste se toma como válido, solamente en condiciones particulares de calibración, y estas condiciones deben mantenerse constantes, tanto como sean posibles, realizándose las lecturas con sumo cuidado y esmerada atención, a fin de usar tal factor en el futuro.

Es esencial, que la lectura de las soluciones desconocidas

se efectúen exactamente, del mismo modo que las soluciones standard, cuando se determinó el factor de calibración.

Aplicación de la técnica.— Las muestras o preparados que van a examinarse, se diluyen convenientemente, si se trata de sustancias líquidas y se disuelven si son sólidas.

En el caso de pastillas o comprimidos, hay necesidad de hacer, una previa eliminación del excipiente.

En un mortero se pulverizan los comprimidos. El polvo se coloca en tubo de centrífuga y se agrega alcohol metílico absoluto. Se ha elegido este alcohol porque es el que disuelve mejor los principios activos de la digital.

Se lleva a la centrífuga, por unos cinco a diez minutos y con el líquido que se separa se procede a su titulación, mezclando con partes iguales de reactivo; se deja reposar 20 minutos y se hacen las lecturas. Luego se procede a los cálculos, comparando con la curva patrón, o bien aplicando el factor.

Cabe destacar, que al tratar mediante subacetato de plomo y fosfato disódico a los glucósidos, se logró una total decoloración, pero en cambio, la cantidad de principios activos disminuyó notablemente, perdiéndose probablemente, en los precipitados y filtrados.

Con el fin de eliminar colores extraños y aumentar la sensibilidad de la medida, se hace uso de adecuados filtros selectivos de luz, que lleva el instrumento y que se interponen entre la fuente de luz y la sustancia, y que tienen por objeto aislar una determinada zona de longitud de onda, o bien estos filtros ópticos absorben todas las radiaciones del espectro, menos aquella que se intenta aislar, obteniéndose una luz monocromática.

Así mismo, el blanco sirve para controlar la influencia de factores que puedan ser causa de error.

Los trabajos se han efectuado con el Fotocolorímetro de Klett-Summerson, del Laboratorio del Hospital Obrero. Viene dotado de filtros variados y especiales para cada caso, y está provisto de todos los dispositivos necesarios para su mejor funcionamiento.

La escala es la parte más importante.

Se ha establecido que para la mayoría de los procedimientos comunes colorimétricos, la lectura de escala sea directamente proporcional a la concentración de la sustancia por determinar. La escala es una medida, y es proporcional a la densidad óptica de la solución coloreada, así determinada por la célula fotoeléctrica y desde que la densidad óptica, es teóricamente proporcional a la concentración de la sustancia coloreada (Ley de Beer), la lectura de la escala, es igualmente proporcional a la concentración, bajo las mismas condiciones. Con este tipo de escala, el uso del fotocolorímetro es tan simple, como el uso del colorímetro visual. Casi no hay necesidad de curvas de calibración, papel milimetrado, etc. Los resultados se obtienen por simple cálculo de la lectura de la escala.



Teoría de la reacción.— Baljet sugirió que ésta depende del grupo lactónico del aglucón de la molécula de glucósido. Trabajos posteriores, principalmente de Jacobs y colaboradores han demostrado que la presencia de este grupo es esencial para la actividad cardiotónica.

Según estudios recientes de Giral (11) y Fieser (10) es posible que se forme un complejo. Se ha demostrado que durante la reacción se producen isogeninas, es decir, isómeros de los glucósidos, mediante el hidrógeno del oxidrilo lactónico, y la reducción simultánea del ácido pícrico o picramico o picramato de sodio, debido a la acción reductora del glucósido, que se desdobra por hidrólisis.

Hasta ahora este punto, no está totalmente dilucidado.

EXPERIMENTOS REALIZADOS

Además de la curva para digitoxina, se hicieron otras con polvos standardizados; y a partir de Tintura y Extracto fluido normalizado y con Digitalina. También se determinó el factor de calibración.

Una vez obtenidas las curvas y el factor se procedió a ensayar diferentes muestras de preparados galénicos y comerciales.

Muestra N° 1.— Solución de Digitalina al milésimo, Laboratorios "A. B. F.". Es una solución gliceroalcohólica del glucósido principal y más activo de la Digitalis Purpúrea. La digitalina cristalizada oficial del Códex Francés, responde a la misma constitución molecular que la digitoxina de los alemanes, rigurosamente titulada, a razón de un gramo por mil. Un cc. (50 gotas) medidas en gotero normal, contienen 0.001 (un miligramo) de digitalina cristalizada pura. El procedimiento que empleamos en la dosificación del producto, garantiza su máxima acción farmacoterápica.

Presentación.— Frasco gotero de 10 cc. de la solución al milésimo.

Se tomó 1½ cc. que debe corresponder según indica la etiqueta del producto a 0.1 gramo de polvos; y el fotocolorímetro dió 212, que restado del blanco 16 dá 196. Comparando en la curva vemos, que casi corresponde con ella al valor indicado.

Aplicando el factor:

$196 \times 0.00040 = 0.078$, lo que indica que tiene una concentración algo inferior a la que debe tener, si bien esta diferencia es muy pequeña.

El valor dado está expresado en polvos standard (0.08 de U.I.). Si se desea expresar este mismo valor en digitoxina, basta aplicar una regla de tres.

Así, si 0.1 de polvos equivale a 0.0005 grs. de digitoxina 0.078 equivaldrá a x

$x = 0.00039$ grs. de digitoxina, contenido en $1\frac{1}{2}$ cc. de solución problema.

También se puede multiplicar la lectura, por el respectivo factor en digitoxina: $196 \times 0.0020 = 0.039$.

Muestra N° 2.— Solución de Digitalina. Laboratorios "Maldonado" S. A. Gotas.

La investigación fotocolorimétrica dió la lectura 210.

$210 \times 0.00040 = 0.084$ grs. expresado en polvos, que es igual a 0.0004 grs. de digitoxina.

Muestra N° 3.— Solución glicero-alcohólica acuosa de digitalina. "Wander".

Lectura: 254.

$254 \times 0.00040 = 0.1$ expresado en polvos = 0.0005 grs. de digitoxina.

Muestra N° 4.— Complejo glucosídico cardioactivo natural, cristalizado isomorfo; representa el "totum" digitálico de la Digitalis Lanata. Digilanid "Sandoz".

Posee toda la energía farmacológica de la planta fresca; podría compararse la con una infusión de Digital en condiciones ideales de dosificación, de pureza, de estabilidad y constancia de composición.

Presentación.— Tubos de 20 grageas dosificadas a 0.00025 gramos.

Solución: frascos de 10 cc. = XL gotas = 0.0005 grs. ($1\frac{1}{2}$ U. I.).

Ampollas: Cajas de 6 ampollas de:

4 cc. = 0.0008 gr.

2 cc. = 0.0004 gr.

1 cc. = 0.0002 gr.

1 mgi. = 400 unidades rana = 3 unidades gato.

Se ensayó la solución y el inyectable de este preparado.

Se tomó 0.7 cc. de la solución gotas correspondiente a 0.0005 grs. de Digitoxina (1 U.I.).

Lectura 256.

$256 \times 0.00040 = 0.1$ gr. expresado en polvos y 0.5 mg. exp. en Digitoxina.

Se tomó 1 cc. de la solución inyectable = 0.06 gr. de polvos = 0.00030 grs. de digitoxina.

Lectura: 150.

$150 \times 0.00040 = 0.06$ gr. exp. en polvos = 0.30 mg. exp. en digitoxina.

Muestra N° 5.— Totalidad de los glucósidos de la hoja, tal como se encuentran en la droga en su estado fresco. Exactamente dosificable. Digitalina "Ciba".

Presentación.— Gotas: 1 cc. = 28 gotas, que corresponden como valor biológico a 0.1 grs. de hojas de digital tituladas. Se tomó para la prueba 1 cc.

Lectura: 249, multiplicado por el factor de polvos dá: 0.09 grs. y por el factor de digitoxina dá: 0.5 mg.

Muestra N° 6.— Contiene los glucósidos totales de la hoja de digitalis purpúrea. Digalene "Roche".

Se distingue de la droga y de las preparaciones galénicas (infusiones, tinturas, extractos) por su forma estable, su composición constante y ser también inyectable.

Presentación.— Frascos de 15 cc.

1 cc. de la solución en frasco = 40 gotas corresponde a 1.25 U.I. o a 0.1 gr. de hojas de digital tituladas (Standard de la Sociedad de las Naciones).

Comprimidos: tubos de 25 tabletas.

1 comprimido = 0.625 U.I. o 0.05 gr. de hojas de digital tituladas.

Ampollas: cajas de 6.

1 cc. de la solución inyectable corresponde a 0.625 U. I. o a 0.05 gr. de hojas de digital.

Se hicieron ensayos de la solución y de las ampollas.

Se tomó 0.08 cc. de la solución = 1 U. I.

Lectura: 252.

252 x factor de polvos = 0.1 gr. = 0.5 mlg. de Digitoxina.

Se tomó 1.6 cc. de la solución inyectable = 1 U.I.

Lectura: 235.

235 x factor de polvos = 0.09 gr. = 0.5 mlg. de Digitoxina.

Muestra N° 7.— Tabletetas. Digifortis "Parke Davis".

Cada tableta contiene 0.5 gm. de hojas de digital, especialmente seleccionadas, libres de grasa y con el grado de actividad que señala el Patrón Internacional.

Se tomaron dos tabletetas y siguiendo la técnica prescrita anteriormente para comprimidos, dió al ser observada al fotocolorímetro, la siguiente lectura: 216.

216 x factor de polvos = 0.086 gm. exp. en polvos.

Resultado.— Las tabletetas dan una riqueza de 0.09 de U.I. que expresado en digitoxina equivale a 0.45 mlg.

Muestra N° 8.— Extracto decolorado.

Se decoloró 1 cc. de extracto fluido = 10 U.I., y se diluyó a 20 cc., de los que se tomaron 2 cc.

Lectura: 150, que indica el bajo grado de potencia obtenido al tratar de decolorar la sustancia.

150 x factor de polvos = 0.06 gramos.

Muestra N° 9.— Tintura decolorada. 1 cc. = 0.1 gr. de polvos de hojas de digital.

Para decolorar la tintura, se toman 5 cc. en un frasco de 25 cc. y se agrega 15 cc. de agua; luego 2 cc. de solución recientemente preparada, de acetato de plomo al 10%; se mezcla el contenido del frasco y se completa a 25 cc. con agua. Mezclar y filtrar enseguida. 12.5 cc. del filtrado se transfieren a un frasco de 25 cc.; se agrega 2 cc. de solución de fosfato disódico al 5%. Esta mezcla se diluye con agua hasta la marca y se filtra.

1 cc. de este filtrado, se coloca en el tubo de absorción se completa a 2.5 cc. con alcohol metílico absoluto; luego se trata con igual cantidad de reactivo, se espera 25 minutos y se lee.

Lectura: 138. Lo que indica que también aquí, se ha perdido gran cantidad de principios activos, como se puede apreciar por el resultado obtenido.

138 x factor de polvos = 0.055.

CONCLUSIONES

1º.— Se ha estudiado la valoración de glucósidos digitálicos, siguiendo la técnica fotocolorimétrica de Knudson y Dresbrach.

2º.— Se estableció una curva patrón con Digitoxina, empleando con tal fin, el fotocolorímetro de Klett-Summerson, con filtro verde Nº 525. Dicha curva responde a las exigencias de la Ley de Beer y Lambert.

3º.— Además de la curva obtenida a partir de Digitoxina, se hicieron otras, con polvos standarizados y con extracto fluido normalizado, habiéndose efectuado también, determinaciones de Digital, por equivalencia con relación a la Digitalina.

4º.— Durante el estudio fotocolorimétrico, se llegó a establecer también, un factor de calibración, para simplificar el trabajo, con buenos resultados.

5º.— Se han determinado varias muestras galénicas y comerciales, de preparados digitálicos, siendo los resultados obtenidos algo inferiores a los que indican los fabricantes. Disminuye la cantidad de glucósidos de los preparados galénicos, posiblemente, por el tiempo transcurrido desde que se les elaboró y deficiente estabilización.

6º.— La técnica de Knudson y Dresbrach, incorporada a la Farmacopea Oficial de los Estados Unidos (Edición XIII) podría aplicarse como técnica oficial, en los laboratorios de análisis del Perú.

BIBLIOGRAFIA

1.— Alvarez José de J.— Contribución al estudio de la "Digitalis Purpurea de Bogotá".— Tesis presentada para obtener el título de Farmacéutico.— Bogotá 1933.

2.— Bell, F. K. and Krantz, J. C. Jr.— A chemical evaluation of Digitalis.— "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 83.— Pág. 213.— Philadelphia 1945.

3.— Bell, F. K. and Krantz, J. C. Jr.— A chemical evaluation of Tablets of Digitoxin.— "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic".— Vol. 87.— Pág. 198.— Philadelphia 1946.

4.— Bell, F. K. and Krantz, J. C. Jr.— The relationship between the potency and Baljet.— "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic".— Vol. 88.— Pág. 14.— Philadelphia 1946.

- 5.— Bell Carr and Krantz J. C.— Digitalis.— La reacción de Baljet y Farmacodinamia de la Digitoxina.— “The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic”.— Vol. 39.— Pág. 143.— Philadelphia 1947.
- 6.— Bell K. Frederick and Krantz. J. C.— Digitalis.— The Baljet reaction Digitoxin and Digitoxigenina.— “Journal of the American Pharmaceutical Association”.— Vol. 38.— Pág. 107.— Washington D. C. 1949.
- 7.— Carranza Fortunato.— Análisis químicos colorimétricos por medio de la célula fotoeléctrica.— Lima 1935.
- 8.— Costa Novella Enrique y Eduardo Primo Yúfera.— Valoración fotométrica de glucósidos cardiotónicos.— “Anales de Farmacognosia”.— Vol. 7.— No. 12.— Madrid 1948.
- 9.— Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América.— Décima Tercera Revisión.— Comprobaciones colorimétricas de la Digitoxina.— Pág. 643.— 1949.
- 10.— Fieser Louis.— Química Orgánica.— Pág. 961.— Méjico 1948.
- 11.— Giral Francisco.— Glucósidos cardíacos.— “Productos Químicos Farmacéuticos”.— Vol. 3o.— Pág. 2018.— México 1946.
- 12.— Gold H., Mc K. Cateñ H. L. Otto N. T. Kwitt M. L. Kramer.— A method for the bioassay of digitalis in humans.— “The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic”.— Vol. 75.— Pág. 196.— Philadelphia 1942.
- 13.— Goldstein W. Samuel.— A study of the modified Knudson, Dresbach colorimetric evaluation of digitalis.— Extracción studies on digitalis.— “Journal of American Pharmaceutical Association”.— Vol. 38.— Pág. 296.— Washington, D. C. 1947.
- 14.— Guerra Francisco.— Farmacología Experimental.— Pág. 283.— México 1946.
- 15.— Gutierrez C. Noriega.— Farmacología.— Pág. 207.— Lima 1946.
- 16.— Hanzlik P. J. Standarization of digitalis.— “Journal of the American Medical Association”.— Vol. 102.— Pág. 2218.— Chicago 1934.
- 17.— Harrow Benjamín.— Tratado y Prácticas de Bioquímica.— Pág. 545.— México 1946.
- 18.— Kennedy E. E.— A study of the modified Bell and Krantz method as applied to the assay of the three U. S. P. Digitalis Glicosides.— “Journal of the American Pharmaceutical Association”.— Vol. XXXIX. Pág. 25.— Washington D. C. 1950.
- 19.— King Robert E. and Ole Gisvold.— Some extraccion studies on digitalis.— “Journal of the Pharmaceutical Association”.— Vol XXXIX.— Pág. 109.— Washington D. C. 1950.
- 20.— Knudson A. and Dresbach M. J.— “Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics”.— Vol. 20.— Pág. 205.— Philadelphia 1923.
- 21.— Larralde J.— Sobre la determinación colorimétrica de la digitoxina.— “Revista Española de Fisiología”.— Tomo III.— No. 3.— Barcelona 1947.
- 22.— Marenzi A. y Deleufeu B.— Química Analítica Cuantitativa.— Pág. 41.— Buenos Aires 1948.
- 23.— Montesinos Fernando A.— Valoración Biológica de Medicamentos. Copias.— Lima 1949.
- 24.— Neuwald Fritz.— The Photometric assay of digitoxin by the

Baljet reaction.— "Journal of the American Pharmaceutical Association.— Vol XXXIX.— Pág. 172.— Wasmington D. C. 1950.

25.— Sánchez Juan A.— Mis investigaciones acerca de los glucósidos cardiotónicos.— "Revista de la Asociación Bioquímica Argentina".— Vol. V.— Pág. 6.— Buenos Aires 1940 .

26.— Snell, F. D. and Snell C. T.— Colorimetric Method of Analisis.— Vol. II.— Pág. 551.— New York 1936,1945.

27.— Stoll Athur.— The genuine cardiac glucosides.— "The Journal of the American Pharmaceutical Association".— Vol. 27.— Pág. 761.— Washington D. C. 1938.

28.— Suarez Galdos Pablo.— Valoración de preparados galénicos de Digital.— "La Crónica Médica".— Vol 63.— Pág. 87.— Lima 1946.

29.— Summerson H. William.— Fotocolorimetry.— "Journal of Biological Chemistry".— Vol. 130.— Pág. 149.— Baltimore 1939.

30.— Swoop Orlo F.— The colorimetric estimation of digitalis.— "Journal of the American Pharmaceutical Association".— Vol. XXXVII.— Pág. 268.— Washington D. C. 1948.

31.— Velasco Pieschacon Fernando.— Contribución al estudio de los glucósidos de la digital bogotana.— Tesis.— Bogotá 1944.

32.— Zappi E. V.— Química Orgánica.— Tomo II.— Pág. 1631.— Buenos Aires.

Prensa médica

Uso oral del acetato de cortisona, por E. W. Boland y N. E. Headley.— "J.A.M.A.".— Vol. 145, pág. 8.— Chicago 1951.

Trabajos experimentales indican que la cortisona es fisiológicamente activa cuando se la suministraba por vía oral, cuando se administra a pequeños animales de laboratorio. Esto sugiere que el acetato de cortisona puede ser efectivo cuando se da por boca al hombre. Se pensó que para obtener resultados comparables, las dosis debían ser superiores a aquéllas suministradas por inyecciones intramusculares. La cortisona administrada por boca produce efecto antirreumático en pacientes con artritis reumatoide y las cantidades necesarias son muy parecidas a las dosis intramusculares.

Los autores dieron acetato de cortisona a 23 pacientes, en administración oral, tratando de determinar su efectividad en comparación con la administración intramuscular.

Los pacientes fueron estudiados en dos grupos: el grupo I que consistía en 14 enfermos que habían recibido acetato de cortisona por largos períodos, en inyecciones intramusculares.

Las manifestaciones reumáticas habían sido controladas satisfactoriamente por períodos de 135 a 202 días, y la dosis de mantenimiento había sido conocida. Sin interrupción del tratamiento, los pacientes de este grupo fueron transferidos al tratamiento por vía oral, en forma de tabletas, pudiéndose hacer así una directa comparación en las dosis requeridas. Trece de los 14 pacientes recibieron cortisona oralmente por períodos de tres meses o más; el grupo II estaba compuesto de 9 personas que no habían recibido cortisona. A 4 se les dió en forma de tabletas y a 5 en forma de suspensión. El esquema de dosificación fué: a) Un período de dosis iniciales grandes (300 o 200 mg. el primer día y 100 mg. diariamente hasta que las manifestaciones clínicas fueron adecuadamente controladas; b) Un período de reducción gradual de las dosis, y c) Un período de administración de dosis pequeñas de mantenimiento. La respuesta terapéutica fué comparada con la de otros pacientes con artritis reumatoide de igual gravedad, a quienes se les había dado cortisona por vía intramuscular. La administración oral fué continuada por más de tres meses en 4 de los 9 pacientes y por más de dos meses en 5.

Los resultados obtenidos muestran que fué muy efectivo para suprimir la actividad de la artritis reumatoide y mantener controlada la sintomatología en 22 de los 23 pacientes estudiados.

Cuando se administran grandes dosis de acetato de cortisona por vía intramuscular a pacientes con artritis reumatoidea, la mejoría subjetiva, con reducción de la rigidez articular, aumento de la función, sensación de bienestar, se nota generalmente dentro de los primeros cuatro días.

En los nueve pacientes que no habían sido anteriormente tratados con cortisona y que recibieron inicialmente grandes dosis de la hormona, por vía bucal (grupo II) el efecto fué muy similar a aquéllos que se obtenían con la administración intramuscular, con el hecho notable que la mejoría aparecía más rápidamente en los enfermos que recibieron la droga oralmente. A siete pacientes se les dió 200 mg. el primer día, en dosis divididas de 50 mg. y la mejoría empezó a las 6, 7, 10, 12, 24 y 48 horas, respectivamente. Dos pacientes recibieron 200 mg. en una dosis simple el primer día y una mejoría subjetiva notaron a las 5 y 8 horas. La cortisona se absorbe muy rápidamente por vía oral. Se obtuvo iguales resultados en la administración en tabletas que en líquido.

En los nueve pacientes que recibieron cortisona oralmente desde el principio (grupo II) la dosis diaria de mantenimiento, fué mayor que en el caso de los pacientes que recibieron la hormona por vía intramuscular.

Una comparación más directa fué posible en aquellos pacientes del grupo I que estaban recibiendo cortisona por inyecciones y a los cuales se les siguió dando cortisona por vía oral sin interrupción, en los cuales se había establecido la dosis de

mantenimiento. De los 14 pacientes de este grupo, uno no mostró ningún efecto terapéutico a la administración oral de la cortisona. En los 13 pacientes restantes la dosis de mantenimiento fué la siguiente: en dos igual a la de aplicación intramuscular; en tres, un quinto mayor, en cinco, un cuarto mayor y en tres, un tercio mayor. Se considera que la dosis por vía oral debe ser mayor, a la intramuscular, en la proporción de un quinto a un tercio.

No se observaron síntomas gastrointestinales o reacciones anormales cuando se administró la droga por vía bucal.

Aunque 18 de los 23 pacientes estuvieron tomando cortisona por vía oral, por tres meses más o menos, el período de observación no ha sido lo suficientemente largo, para sacar conclusiones sobre efectos desagradables. Signos de hipercorticalismo apareció solamente en una enferma en la que se observó hipertricosis facial. No se observaron signos de retención hídrica, nerviosidad, insomnio, acné, etc.

Es mejor dar cortisona en dosis fraccionada, con espacios de tiempos iguales. Cuando la dosis se da en una sola vez, todas las mañanas, el espacio de tiempo que existe entre ellas es demasiado largo para la próxima mañana, comienzan a aparecer ligeras molestias articulares, cosa que se impide con el uso de la droga en dosis fraccionada.

Hexasalyl

USO ENDOVENOSO

CADA AMPOLLA CONTIENE:

Hexametilentetramina	2.00 gr.
Silicilato de Sodio	0.80 "
Salicilato Sódico de Cafeína	0.20 "
Agua destilada para	5 c.c.

INDICACIONES.

Infecciones de las vías biliares: angiocolitis, Colecistitis, litiasis biliar. Infecciones de las vías urinarias; pielitis, citiitis, cálculos renales. Infecciones colibacilares, tíficas y paratíficas.

LABORATORIOS
TONEX

REY BASADRE 385.
MAGDALENA DEL MAR.
LIMA - PERU