

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Química y Farmacia

Propiedades físicas, químicas y farmacológicas
de algunos cloroauratos orgánicos

Tesis presentada para optar al grado
de doctor en Bioquímica y Farmacia

por

ROGER RABASSA BALLARÓ

-1947-

Trabajo realizado en el labora-
torio de la Cátedra d QUÍMICA
ORGANICA DE FARMACIA

PADRINO DE TESIS

Profesor Dr. Armando Novelli

A la memoria del Dr. Eduardo F. Brau

A los míos

Señores Profesores:

En cumplimiento de las disposiciones reglamentarias, presento a vuestra consideración el presente trabajo titulado " Propiedades físicas, químicas y farmacológicas de algunos cloroauratos orgánicos" para optar al grado de doctor en Bioquímica y Farmacia.

Quiero dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesores y demás personal docente de esta Facultad por las múltiples enseñanzas recibidas y en especial al Profesor Dr. Armando Novelli quien me ha honrado dirigiendo este trabajo.

Nuestro propósito

El creciente interés que está adquiriendo la crisoterapia en la actualidad no sólo en el campo de sus aplicaciones sino también en el mejor conocimiento de las propiedades, toxicidad, modo de acción, etc. de los derivados áuricos, nos ha inducido al estudio de los métodos de síntesis, propiedades y toxicidad de los cloroauratos de colina y procaína que, conocidos como especie química, no han sido estudiados en una forma sistemática. También hemos llevado a cabo la síntesis de clorhidrato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano y su cloroaurato.

En el estudio de estos cloroauratos hemos dedicado especial atención a los métodos de síntesis con el fin de lograr buenos rendimientos de manera que el costo del medicamento no llegue a ser un obstáculo en su utilización terapéutica.

Nuestro trabajo ha sido dividido en tres partes.

En la primera hemos consultado una amplia bibliografía no sólo de trabajos pertinentes a la síntesis y propiedades de derivados de oro en general, sino también a comunicaciones científicas y textos especializados en su aplicación.

Ello nos ha dedidido a presentar al principio, un resumen de los principales aspectos teóricos de la auroterapia no persiguiendo otro fin que el de proporcionar, a posibles interesados, una visión completa de este capítulo de la Terapéutica que no es fácil hallar en un solo trabajo científico o tratado que por lo general enfocan únicamente un tópico.

La segunda parte ha sido dedicada a la parte experimental, determinando las diferentes propiedades de los cloroauratos previamente sintetizados. De ellas hemos elegido aquellas que están íntimamente relacionadas a la aplicación terapéutica de una sustancia, dedicando especial cuidado a la toxicidad, eliminación urinaria y también la eosinofilia que pudieran provocar estos derivados.

Finalmente en la tercera parte hemos tratado de exponer con la

mayor claridad posible los resultados y conclusiones a que hemos llegado.

Que nuestro modesto trabajo pueda llegar a ser de alguna utilidad a la crisoterapia es nuestro deseo y que aquélla, a pesar de las dificultades halladas, siga con paso firme hacia la materialización de su principal propósito: la obtención de un compuesto químico que poseyendo marcado efecto terapéutico esté desprovisto de toxicidad.

• • • • •

SUMARIO

A. Parte general

1. Reseña histórica de la auroterapia
2. Dinamia de las sales de oro
 - a) absorción
 - b) eliminación
 - c) fijación
 - d) mecanismo de acción
3. Toxicidad y accidentes con el empleo del oro
 - a) toxicidad
 - b) accidentes
 - c) manifestaciones tóxicas
 - d) tratamiento de los accidentes
4. Indicaciones y dosificación del oro
5. Bibliografía

B. Parte experimental

1. Elección de los cloroauratos
2. Síntesis
 - a) cloroaurato de colina
 - b) cloroaurato de procaína
 - c) p. hidroxidifenilmetano
 - d) clorhidrato de beta cloro dietilaminoetanol
 - e) clorhidrato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano
 - f) cloroaurato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano
3. Contenido en oro y cloro
4. Solubilidad
5. Estabilidad
6. pH de las soluciones
7. Grado de disociación

8. Dosis tóxica
9. Eosinofilia
10. Eliminación urinaria
11. Bibliografía
12. Conclusiones

• • • • •

RESEÑA HISTORICA DE LA AUROTHERAPIA

Desde tiempos remotos el oro ha sido utilizado en distintas enfermedades con fines curativos. En un principio, se empleó en forma empírica.

A mediados del siglo XVIII, era muy conocida la cura de Gibres y Shurley, que consistía en administrar a los tuberculosos alternativamente un preparado de yodo y otro de cloruro áurico-sódico.

Los primeros trabajos científicos que existen se deben a Chretien (1) de Montpellier, quien empleando el cloroaurato de sodio, trató en forma sistemática varias enfermedades crónicas de las articulaciones, la tuberculosis y la sífilis.

Posteriormente se inicia una serie de estudios, derivados de la observación de Koch quien experimentando el poder bactericida sobre el bacilo tuberculoso de numerosos compuestos: aceites etéreos, fucsina, violeta de genciana, vapores de mercurio, sales de plata, comprobó que " la mezcla de cianuro y oro es, de todas las sustancias, la que ejerce una acción inhibidora más intensa, impidiendo el desarrollo del bacilo a la dilución de media a una millonésima. Ninguna de estas sustancias, ejerce acción curativa cuando se inyecta a animales tuberculosos".

La gran toxicidad de las sales minerales de oro como así también los principios enunciados por Ehrlich sobre Quimioterapia orientaron a los investigadores hacia el campo de los derivados orgánicos tratando de hallar un compuesto dotado de la mayor acción parasitotropa con el menor efecto organotropo.

Aparece así en 1914 el aurokantan de Spiess, asociación química del oro, cantaridina y etilendiamina, con el que se pensaba lograr, a favor de la exudación de plasma que a nivel de los capilares produce la cantaridina, un óptimo transporte del oro.

Los resultados fueron dudosos y lo mismo sucedió con dos nuevos compuestos: krisolgan y triphal.

A pesar de que la mayoría de los investigadores estaban dedicados a la obtención de derivados orgánicos de oro, fué un com-

puesto mineral el que abrió definitivamente un brillante porvenir a la auroterapia.

Este compuesto es el aurotiosulfato de sodio y su precursor H. Möllgaard (2)(3) veterinario de Copenhague, quien presentó sus trabajos en el año 1924.

Si bien la síntesis del aurotiosulfato de sodio ya había sido efectuada 80 años antes por dos franceses, Fordos y Gelis(4) sólo había sido utilizado en fotografía. Möllgaard obtuvo dicho compuesto con grado extremo de pureza por cristalizaciones sucesivas. La experimentación terapéutica se realizó sobre tuberculosis bovina.

Otro danés, Secher (5), pocos días después de la aparición del trabajo de Möllgaard publicó su trabajo con los resultados de la experimentación del aurotiosulfato de sodio en tuberculosis humana. Posteriormente este autor, 1933, dedicó su experimentación al oro en reumatismo (6).

Si bien los investigadores que revisaron los trabajos de Möllgaard y Secher llegaron a resultados contradictorios obtuvieron excelentes resultados curativos en algunos casos alentando así a un gran número de aquéllos, con el resultado de que fué corregida la forma de administración como así también que un buen número de derivados áuricos fuera incorporado al arsenal terapéutico.

En 1926, Feldt (7) publicó un artículo en el que se refería a los excelentes resultados obtenidos experimentalmente tratando la sífilis escrotal del conejo y ulteriormente otro, dando cuenta de la curación de la fiebre recurrente del ratón y de algunos procesos debidos al estreptococo hemolítico con un nuevo preparado áurico llamado Solganal y que posteriormente perfeccionó elaborando el Solganal 6 que pudo utilizarse por vía intramuscular.

Según Feldt, la finalidad de la quimioterapia áurica ha de ser la de representar un elemento catalizador que favorezca la producción de fenómenos curativos.

De esta concepción han derivado nuevos preparados como así tam-

bién una técnica original de dosificación.

Hemos dejado deliberadamente de mencionar la experimentación relativa al uso del oro en reumatismo, pues presenta una modalidad completamente desvinculada de la crisoterapia aplicada a la tuberculosis, asma y sífilis, no sólo por su dosificación sino también por no observarse preferencia hacia una composición química determinada.

El empleo del oro en reumatismo, se debe a Forestier (8) quien fué el primero que dedicó con exclusividad sus trabajos a esa enfermedad pues anteriormente ya había sido tratado el reumatismo por el oro pero formando parte de un lote de enfermedades.

Partiendo de los estudios de Möllgaard y Secher, comparó el cuadro clínico de la tuberculosis con el del reumatismo crónico hallando gran número de puntos de contacto naciendo entonces el intento de aplicar el oro al reumatismo.

Si bien en un principio administró el oro en las altas dosis utilizadas por Möllgaard y Secher con accidentes de magnitud, corrigió luego las dosis obteniendo a la par que buenos resultados conclusiones muy alentadoras.

Desde Francia, el estudio del oro en esta especialidad se extendió a Inglaterra y Alemania llegando también a los Estados Unidos de Norte América donde halló gran resistencia, posiblemente por emplearse en dosis y afecciones no oportunas (9) como así también tardíamente(10)(11)(12).

En nuestro país se está usando con gran intensidad(13)(14)(15)(16)(17).

Terminaremos esta breve reseña histórica con una lista de los compuestos de oro que se han utilizado o se utilizan en terapéutica y que nos permite observar la importancia que ha adquirido la búsqueda sistemática de derivados áuricos.

Los compuestos subrayados son los que se usan más en la actualidad.

Alocrisina: Tiopropanolsulfonato doble de oro y sodio.

Auroaliltiourebenzoato de sodio.

Aurocisteina cálcica.

Aurodenil: Complejo oroadenosínfosfórico

Aurofos: Sal de oro y sodio de la combinación entre el ácido amino alil fosfinoso e hiposulfuroso.

Aurotioglicolato de calcio.

Aurokantan: Combinación de cianuro de oro a la cantaridina y etilendiamina

Auroqueratinato de calcio.

Aurosulfito de sodio.

Aurotiomalato de sodio.

Aurotiosulfato de sodio.

Aurotiosulfito de sodio.

Cianuro de oro y sodio.

Cloroaurato de sodio.

Cloruro de oro.

Gaduate de oro.

Krisolgan: 4 amino,2 aurotiofenolcarbonato de sodio.

Neocrisol: Derivado de oro del neo-salvarsan.

Solganal : 4 amino metilensulfonato de sodio,2 aurotiofenol.sulfonato de sodio

Solganal B: aurotioglucosa.

Succinimidoaurato sódico.

Sulfuro de oro coloidal.

Triphal: Aurotiobenzimidazol carboxilato sódico.

.

DINAMIA DE LAS SALES DE ORO

Absorción: La absorción de las sales de oro varía de acuerdo a la vía de introducción y al vehículo con que son inyectadas.

La inyección endovenosa provoca la asimilación, mediante los leucocitos por fagocitosis, de la totalidad de una dosis mediana en el término de 5 - 6 horas, mientras que la intramuscular es un poco más lenta pues es necesario que bajo la acción inflamatoria de la inyección afluyan los leucocitos.

La administración mediante un vehículo acuoso es más ventajosa. Los preparados hidrosolubles tienen mayor rapidez de absorción y eliminación produciendo así una acción terapéutica más rápida al mismo tiempo que aleja los peligros de la acumulación.

Si bien la absorción masiva podría producir un ataque a los epitelios pues toda la dosis administrada actúa simultáneamente, con la práctica actual de las dosis pequeñas o medianas esta consideración no tiene importancia práctica.

Los preparados liposolubles se absorben más lentamente y su acción terapéutica y tóxica queda de hecho amortiguada pues al eliminarse lentamente no sobrecarga los emunctorios. Sin embargo esta misma tardanza aumenta considerablemente el peligro de la acumulación. De ahí que no pueden controlarse rigurosamente. También puede darse el caso, que sucesivas administraciones se acumulen y en un momento dado se produzca su asimilación conjunta.

Otro inconveniente propio de las inyecciones oleosas es que favorece la formación de abscesos.

En lo que respecta a las suspensiones oleosas de sales hidrosolubles, Forestier relata experiencias de diálisis de las mismas observando que la suspensión no modifica el paso de las partículas sólidas a través de las membranas semipermeables. Siguiendo la marcha de la absorción mediante el estudio radiológico de la inyección puede observarse que a las 24 horas no existe residuo metálico alguno.

También Mollard (18)(19)(20) ha estudiado perfectamente este aspecto. Sigue la asimilación mediante radiografías que le han per-

mitido llegar a la conclusión de que las sales hidrosolubles se asimilan rápidamente mientras que las liposolubles necesitan entre 1 y 3 días para que la imagen radiológica del lugar de la inyección desaparezca completamente.

Eliminación: La eliminación de las sales de oro se efectúa preferentemente por la orina en un 75-80%, efectuándose el resto casi exclusivamente por las heces.

La eliminación es muy intensa en los tres primeros días. Durante los diez siguientes llega a casi el 60-70%, según el estado del enfermo, para luego decrecer si bien se mantiene por un periodo muy prolongado.

Es así que una enferma que recibió 12,35 gr. de aurotiosulfato de sodio en 26 inyecciones (equivalente 4,62 gr. oro) a los dos años la orina contenía aún 0,51 mg. de oro y las heces 0,10mg.

Los síntomas reaccionales que se manifiestan aún largo tiempo después de terminada la cura son una confirmación clínica de lo expuesto anteriormente.

Fijación: Una vez asimilada una determinada cantidad de derivado áurico, una parte es eliminada y otra retenida por el organismo, por lo menos durante largo tiempo.

El estado del individuo tiene importancia pues los sanos fijan solamente un 35 % del oro asimilado mientras que los enfermos, de acuerdo a la evolución de la enfermedad, pueden llegar a retener hasta el 75%.

La composición química del compuesto tiene una marcada influencia, siendo los aurotiosulfatos los fijados en mayor cantidad.

El vehículo, al repercutir sobre la eliminación, condiciona también la fijación.

Los preparados hidrosolubles por poseer una eliminación alta, impregnan en forma reducida al organismo, mientras que en los oleosolubles la fijación es lenta y continuada, constituyendo lo que Levaditi denominó " autotratamiento de acción persistente.

La fijación, que se efectúa en todos los órganos, alcanza su más alto valor en el hígado, pulmones, riñones, y bazo.

Histológicamente el oro se fija en el mesenquima. Se encuentra también en el estroma conjuntivo de los órganos parenquimatosos: hígado, bazo, riñón, pulmón, ganglios linfáticos, etc..

También tiene el oro gran afinidad por el tejido canceroso.

Existe igualmente una cronología en la fijación, lo que puede observarse practicando autopsias seriadas: las efectuadas poco tiempo después de la inyección demuestran gran fijación en los riñones. Las más tardías asignan un maximum al hígado y bazo..

Mecanismo de acción: No ha sido aún bien aclarado el mecanismo de acción de los compuestos áuricos existiendo al respecto numerosas teorías.

En primer lugar tenemos la que asigna un poder bactericida al oro. Así lo creía en un principio Möllgaard y ciertas experiencias como las de Courmont, Gardère y Pichat (21) que demuestran el poder bactericida del suero y la orina después de una inyección de oro. Sin embargo esta teoría debió desecharse pues no explicaría la acción del oro sobre los bacilos que estando congregados en el tubérculo se hallan protegidos por una envoltura lipídica.

En oposición a la teoría de la acción directa se halla la de Feldt (7) o de la acción catalítica. Demuestra esta teoría que el oro posee también una acción indirecta de exaltación de las defensas naturales del organismo con el siguiente experimento: si se inyecta conjuntamente a una suspensión de gérmenes productores de la fiebre recurrente la infección se produce no así cuando el oro es administrado un tiempo después. Variando el lapso entre la infección y la administración del oro, se observa actividad proporcional. Se llega a la conclusión, entonces, que el oro posee un determinado poder catalítico en el sentido de aumentar las defensas naturales y las adquiridas por la infección.

Según Capuani (22)(23)(24), el oro actúa sobre el sistema retículo endotelial del enfermo no así del sano. Estudió numerosos casos observando una correlación entre la dosis y el estado del enfermo con la excitación. Para dosis iguales observó una proporcionalidad inversa entre el estado del enfermo y la excitación, es decir que el enfermo benigno necesita de dosis mayores.

Para otros autores Douthwaite, Sneider y Fehlow (25) la acción

del oro podría explicarse por un "shock" apoyándose en el hecho que las manifestaciones de acción del oro se le asemejan. Sin embargo existen numerosos casos de enfermos que han sido curados con dosis muy pequeñas que no producen "shock" mientras que en otros casos(reumatismo por ejemplo) enfermos que no reaccionan al "shock" lo hacen muy bien con la crisoterapia.

También se ha discutido si el azufre unido al oro posee una acción fundamental. Al respecto se han enunciado teorías tan extremas como la de "Crisoterapia sin oro" (26).

La pequeña cantidad de azufre presente en la mayoría de los derivados de oro activos, como así también compuestos áuricos activos, sin azufre, hacen pensar que el papel del azufre unido al oro, tiene solamente un fin químico y de vehiculización.

.. . . .

TOXICIDAD Y ACCIDENTES CON EL EMPLEO DEL ORO

Toxicidad: Si bien se conocen las dosis mortales del oro y de sus diversos compuestos para distintos animales, no ha sido fijado, en la actualidad, un verdadero índice tóxico para el hombre.

Existe una marcada diferencia, entre su acción en el hombre y los animales. A ello se debe la gran cantidad de accidentes graves que se produjeron al tratar de administrar al hombre las altas dosis toleradas por los grandes animales de experimentación.

Por otra parte el índice tóxico para el hombre variaría enormemente del sano al enfermo y aún dentro de la enfermedad en sus distintos grados.

Conspira principalmente en la obtención de un producto de seguridad manifiesta, la falta de ensayos biológicos standardizados para el contralor del producto químico una vez elaborado. Ello es de gran importancia pues numerosos compuestos áuricos no tienen una composición química bien definida, variando la proporción de oro con el método de obtención.

En este sentido es notoria la falta de trabajos científicos, pues los que hasta el momento han aparecido son escasos y no abarcan la totalidad del tema con la excepción de los trabajos de Block y col.(20)(21)(22) (Parte experimental).

Accidentes El número de accidentes que provoca el uso del oro, se ha reducido con el adelanto efectuado en su dosificación.

Las dosis altas y poco espaciadas usadas en un principio conspiraron contra la auroterapia y enfriaron los primeros entusiasmos. Hoy día los casos mortales y aún los muy graves han desaparecido prácticamente pues el conocimiento de los signos precoces de intoxicación permite suspender el tratamiento a tiempo.

En lo que se refiere a la patogenia de los accidentes podemos considerar los factores intrínsecos y extrínsecos.

Entre los primeros tenemos: intolerancia, biotropismo, hipersensibilidad, liberación de toxinas por lisis de elementos patológicos, saturación, etc..

Los tres primeros están relacionados al estado alérgico del in-

dividuo y se producen independientemente de las dosis utilizadas.

La liberación de las toxinas ha sido estudiada por Secher, observando que se produce en las tuberculosis cerradas y no en las abiertas pues la expectoración sirve de vía de eliminación de las toxinas.

Entre los factores extrínsecos, debe considerarse el compuesto químico, que además de las reacciones generales del oro, tiende a producirlas en un tipo determinado. También influyen las dosis.

Las dosis altas producen los fenómenos de saturación; las pequeñas al repercutir sobre el estado alérgico del individuo, exaltan el biotropismo y la intolerancia.

Para Feldt, que interpreta en forma semejante a Secher este aspecto de la crisoterapia, las dosis tendrían una acción fundamental sobre la liberación de las toxinas, produciendo las pequeñas la lisis incompleta de los focos patógenos intoxicando las toxinas liberadas al organismo. Las dosis altas o más altas que las que han producido la intoxicación destruirían totalmente los elementos nocivos.

Manifestaciones tóxicas Los accidentes o complicaciones son a veces de carácter general y se denominan entonces reaccionales. También pueden manifestarse en un determinado órgano o aparato.

El fenómeno reaccional más común son las fiebres que han sido estudiadas por Secher que las agrupa en cuatro tipos que permiten orientar el tratamiento y que no están desposeídas de un cierto valor pronóstico.

Las manifestaciones tóxicas cutáneas están representadas por edemas y pigmentaciones. Llegan a un grado de mayor gravedad con la eritrodermia que puede ser mortal si se persiste en el tratamiento o bien cuando se han empleado soluciones oleosas del compuesto áurico.

En otros casos la eritrodermia puede ser pasajera y para algunos autores ello sería un buen signo.

Las complicaciones en las mucosas son también frecuentes. La más común es la estomatitis con su aviso precoz: el sabor metálico.

Los trastornos dispépsicos alcanzan su mayor intensidad en el

final de una serie pero cesan al interrumpir la administración del oro.

Sobre el hígado el oro puede actuar en forma tóxica produciendo ictericias pasajeras. Estas pueden tomar un cariz grave de tratarse de un insuficiente.

En interrogatorio y el examen clínico a que se somete al enfermo previamente a la iniciación de una serie hace que la posibilidad de accidentes sea muy remota.

La auroterapia puede atacar el terreno intestinal produciendo diarreas las que son siempre de tipo suave.

Entre las complicaciones renales sobresale en importancia la albuminuria.

Se manifiesta preferentemente al comienzo del tratamiento. De no estar acompañada de signos de demolición renal o no llegar a un valor muy elevado no contraindican el tratamiento desapareciendo por lo común desde la cuarta o quinta inyección.

Podemos repetir aquí lo dicho con respecto a las insuficiencias.

Las complicaciones pulmonares son manifestación de un biotropismo. Es muy común que con el empleo de las soluciones oleosas aparezcan las llamadas gripes áuricas. Son producidas por el pneumococo que exalta su virulencia por la inyección de oro.

En artritis reumatoideas los fenómenos pulmonares aparecen al cesar el dolor articular. Constituye el "balance artro-respiratorio".

En otros casos puede observarse un aumento de la expectoración que puede llegar a la hemóptisis por activación de focos latentes.

Los fenómenos sanguíneos se manifiestan en menor grado en el oro que en los arsenobenzoles. Es común observar eosinofilias sobre cuyo pronóstico (27)(18) no se han puesto de acuerdo los investigadores.

También es común observar basofilias.

Por último como formas graves se producen agranulocitosis y púrpura hemorrágica.

Todas las complicaciones sanguíneas se presentan en forma insidiosa, pero con los debidos contralores de laboratorio es posible

evitarlos.

Tratamiento de los accidentes.

El tratamiento de los accidentes se efectúa en forma sintomática.

En lo que se refiere a la asociación de medicamentos con miras a evitar en lo posible la aparición de accidentes podemos citar: la glucosa administrada diariamente por vía bucal, calcio, irradiaciones ultravioletas, extracto total de hígado, extracto esplénico, azufre (tiosulfato de sodio) y las vitaminas en especial la vitamina C.

En nuestro país el Dr. R. Carratalá (28)(29)(30)(31) (32) ha estudiado en forma completa la toxicidad de los compuestos de oro como así también el valor real de las sustancias a emplear para prevenir los fenómenos tóxicos y reaccionales. Ha llegado a la conclusión de que el metanalsulfoxilato de sodio, el calcio y la vitamina C son los únicos a emplear en el tratamiento de fondo mientras que los restantes son coadyuvantes.

Con respecto a la vitamina C observa una disminución del contenido de la misma en los sujetos en que la aplicación percutánea del oro, produce signos de sensibilidad al mismo, signos que desaparecen al administrar vitamina C.

Por último diremos que últimamente un grupo de investigadores ingleses han estado empleando con fines experimentales el llamado B.A.L. (British anti lewisite) antídoto de ciertos gases de guerra con fines a prevenir la intoxicación de medicamentos a ión metálico(arsénico, mercurio, oro).

De acuerdo a las últimas informaciones la aplicación de dicha sustancia en la piel o bien su administración oral o hipodérmica previene la intoxicación aún frente a dosis masivas de aquellos agentes terapéuticos.

.. . . .

INDICACIONES Y DOSIFICACION DEL ORO

Con el conocimiento completo a que se ha llegado últimamente con el manejo del oro el campo de aplicación se ha ampliado.

En general el oro actúa sobre las formas crónicas inflamatorias: tuberculosis, lepra, sífilis(33), reumatismo articular y artritis infecciosa de agente etiológico desconocido.

También se emplea el oro en enfermedades de tipo alérgico: asma bronquial.

Dosificación del oro:

1) Tuberculosis:

La dosificación del oro en tuberculosis ha provocado la formación de dos escuelas de acuerdo a la cantidad del oro inyectado.

La más generalizada es la que trata de llegar mediante series de contenido creciente a la mayor dosis tolerada(hasta 0,50g. de oro metálico).

A título de ejemplo damos a continuación una escala media de dosificación que responde a esta modalidad haciendo la aclaración previa que las cantidades están referidas a oro metálico:

a) Determinación de la sensibilidad del individuo con una dosis de exploración de 0,005 a 0,01 g.

b) Administración de 3 a 5 dosis de 0,05 a 0,10 g. espaciadas entre si 3 a 5 días.

c) Si no se observan signos reaccionales tratan de llegar a la dosis máxima administrando cada 5 a 8 días las siguientes cantidades:

0,15-0,15-0,25-0,25-0,50

Cuando el estado del enfermo no lo permita o bien se observen algunos fenómenos reaccionales se repite dos o tres veces cada dosis antes de aumentar.

Cuando la dosis es superior a 0,15 g. deben extremarse las precauciones para evitar la toxicidad por saturación.

En oposición a la escala de dosificación anterior ciertos autores prefieren la administración del oro en dosis moderadas y diarias con lo que al mismo tiempo que evitan la intoxicación por sa-

turación mantienen al organismo bajo una cantidad sensiblemente constante de medicamento.

En Italia quien empleó en mayor escala este tipo de dosificación fué Capuani (23) y en nuestro país Raimondi y Albertal (34). Administran dosis diarias de 0,015 g. para las primeras inyecciones para duplicar la cantidad si fuese necesario.

2) Sifilis:

Las dosis necesarias para obtener buenos resultados son siempre altas. Por lo general debe llegarse siempre a una dosis de 0,35 gr. en forma rápida.

3) Reumatismo:

Usado el oro en un principio en dosis altas y poco espaciadas provocó gran resistencia entre los especialistas; al rectificar la dosificación la crisoterapia ha ganado muchos adeptos en este campo.

La dosificación para reumatismo puede decirse que es uniforme no habiendo grandes diferencias en las cantidades utilizadas por distintos investigadores.

Dos inyecciones semanales de 20 mg. hasta completar 400 mg. parece ser la dosis más aceptada. Entre cada serie se descansa 1 mes cuando la sal empleada es hidrosoluble y 2 meses si se trata de una liposoluble.

Las dosis no se aumentan aún cuando no se observen fenómenos tóxicos pues está bien demostrado que las dosis grandes no apresuran la curación pero si aumentan las probabilidades de una intoxicación.

.. . . .

BIBLIOGRAFIA (Parte general)

A. Trabajos extranjeros

1. Chrestien J.A. : Citado por Sayé. Crisoterapia de la tuberculosis . Barcelona 1933 pag.1
2. Möllgaard H. : Acta tuberculosa scandinav.volIII, fasc.3 pag. 4 (1928)
3. Möllgaard H. : Proceedings of the Royal Society of Medicine. vol XX (1927)
4. Fordos y Gelis : An.Ch.Phys. T.13.pag.394 (1845) Citado por Lebeau y Courtois: Pharmacie galenique 2ª Ed. Paris T.I pag.484
5. Secher K. : Tratamiento de la tuberculosis por la sanocrisina. Paris 1932
6. Secher K. : Tratamiento sanocrisínico de las afecciones reumáticas. Paris 1933
7. Feldt A. : Klin. W.3-81 (1938). Citado por R.Morreno Tarnopolsky: Tratamiento del reumatismo por sales de oro. Buenos Aires 1940.
8. Forestier J. : The Lancet 646(1934)
9. Comroe B. : L.A.M.A. 128-848(1945)
10. Hench P. : Seletem nº 2 pag. 97
11. Gorrel R. : Clinical medicine 11-354(1945) Seletem nº3 pag. 182
12. GrahamW.FletcherA: Can.Med.Ass. Jour. 49-483 (1943)
18. Mollard H. : Presse Médicale 2-81 (1931)
19. Mollard H.DumarestH. : C.r.S.Biol. 107-794(1931)
20. Mollard H. Lebeuf J. Dumarest H. : La Frésse Médicale 62-3 (1932)
21. Courmont. Gardere. Pichat : Bull. Acad. Méd. 11 oct.1932 pag. 1114.

- 22. Capuani G. : Presse Médicale 1-3 (1935)
- 23. Capuani G. : Rev. Ital. Ter. 1932
- 24. Capuani G. : Am. Rw.of Tub. nº3 1930
- 25. Doutwhaite, Snyder, Fehlow: Citados por R. Moreno, S. Tarnopolsky (17).
- 26. Kalabarder C. Alegret E: La sanocrisis sin oro. Barcelona 1929.
- 27. Hulst D. : Acta Reumática Amsterdam 9-4 (1937)
citado por G. Discombe .R.As.M.Arg.
30 noviembre 1946 pag. 999
- 33. Levaditi C. Nicolau S: Chim. Industrie 15-942(1942)

B. Trabajos nacionales.

- 13. Ruiz Moreno A. : El Dia Médico 28-640 (1940)
- 14. Ruiz Moreno A. : El Dia Médico 123-123(1945)
- 15. Ruiz Moreno A. : Reumatismo. Buenos Aires 1943
- 16. Ruiz Moreno A. Tarnopolsky S.: Bol. Centro anti reumático
123 (1938)
- 17. Ruiz Moreno A. Tarnopolsky S: Tratamiento del reumatismo
por sales de oro. Buenos Aires 1940
- 28. Carratalá R. : Prensa Médica 48-2353 (1945)
- 29. Carratalá R. : Archivos médico legales 124 (1941)
- 30. Carratalá R. : Prensa Médica 28-1123 (1942)
- 31. Carratalá R. : Anales Facultad Medicina La Plata
51(1940)
- 32. Carratalá R. : Rev. Arg. Norte Americana de Ciencias
Médicas 4-480 (1943)
- 34. Albertal M. Raimondi A: Archivos Fisiología XII- 1

Obras consultadas:

- Lebeau y Courtois : Traité de Pharmacie Chimique Paris 1938
- Cazzani U : Ipodermoterapia Milán 1939
- Roselló H.J. : Terapéutica y farmacodinamia. Montevideo
1942

Sayé L. : Crisoterapia de la tuberculosis Barcelo-
na 1933.

Goodman- Gilman : Bases farmacológicas de la terapéutica.
Traducción Giral Pereira. México 1945

.. . . .

PARTE EXPERIMENTAL

Elección de los cloroauratos:

La elección de los cloroauratos destinados a ser estudiados se efectuó en forma sucesiva a partir del cloroaurato de colina, tratando en cada uno de ellos mejorar las propiedades del anterior.

Al elegir el cloroaurato de colina tuvimos en cuenta especialmente los inconvenientes de los derivados utilizados, manifestados especialmente por la dificultad de su síntesis y la toxicidad de los mismos. Pensamos que sería de síntesis sencilla y de altos rendimientos y que desde un punto de vista exclusivamente teórico, aceptando su disociación en el organismo, suministraríamos conjuntamente al oro (1)(2) una sustancia orgánica, la colina, utilizada como agente terapéutico en el tratamiento de la tuberculosis, no por tener una acción específica sobre la enfermedad pero sí por provocar un enriquecimiento biológico del medio orgánico (3)(4) movilizándolo al colesterol y sus ésteres (5).

La síntesis del cloroaurato de procaína se llevó a cabo con el propósito de que pudiera ser utilizada en la artritis reumática donde a la acción manifiesta del oro uniríamos la de la procaína utilizada actualmente como agente analgésico en las algias de las artritis.(6).

Por último diremos que al sintetizar el clorhidrato del dietilamino etano oxi p. difenilmetano y su cloroaurato nos ha guiado el interés de aumentar en este compuesto la estabilidad del cloroaurato de procaína y obtener un compuesto de mayor solubilidad ya sea en agua o en grasas.

Información bibliográfica:

La consulta sistemática de métodos de síntesis y propiedades de los cloroauratos de colina y procaína sólo nos permitió hallar los puntos de fusión de los mismos (7).

En lo que se refiere al clorhidrato de dietilamino etano oxi p. difenilmetano no hemos hallado referencia científica alguna por lo que creemos ser los primeros en efectuar su síntesis.

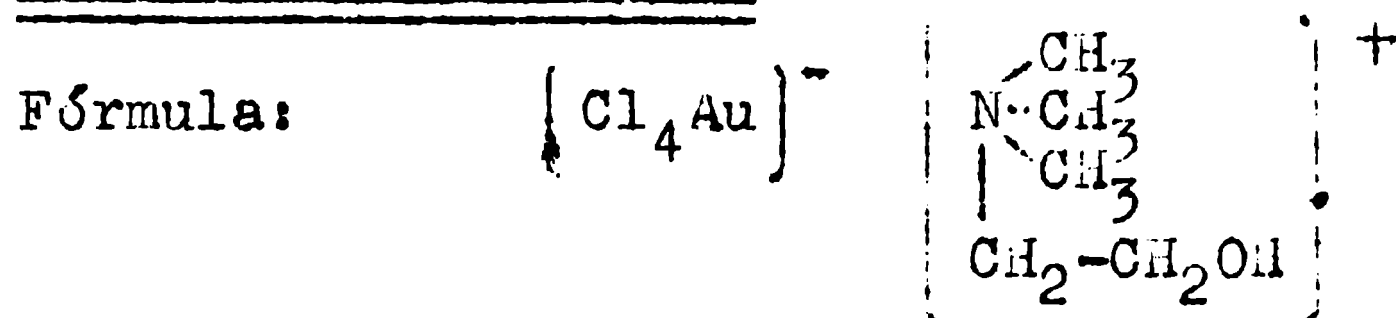
La obtención de los cloroauratos de colina y procaina se efectuó siguiendo los métodos generales.

El clorhidrato de dietilaminoetano oxi p.difenilmetano ha sido obtenido de acuerdo al método utilizado por Burger y colaboradores (8) para toda una serie de éteres. Su cloroaurato se sintetizó en medio etéreo-alcohólico al solo efecto de lograr una cristalización perfecta lo que no sucedió al hacerlo en medio acuoso.

.. . . .

SINTESIS

Cloroaurato de colina:



Fórmula centesimal : C_{13,60} H_{3,17} O_{3,62} N_{3,17} Cl_{31,74} Au_{44,67}

Peso molecular: 441,2

Método de síntesis:

4 g. de oro puro se disuelven en una mezcla de 13 cm³. de HCl y 5 cm³. de HNO₃. Se diluye y luego concentra hasta líquido siruposo.

Se diluye nuevamente y se agregan 1,2 g. de ClNa. Se concentra, se diluye, y puesta en evidencia la ausencia de HNO₃ en el líquido anterior, se deja caer a 60°C despacio y con agitación una solución aproximadamente al 10 % de clorhidrato de colina. Se enfría en la heladera, se filtra a través de embudo de placa de vidrio o bien se centrifuga.

En el caso de utilizar la filtración se mantiene la aspiración por media hora por lo menos. Se obtiene así cristales de cloroaurato de colina casi secos que se suspenden en agua helada y se filtran nuevamente.

Se lava el precipitado con agua helada por pequeñas porciones, hasta reacción debilmente ácida.

Luego se recristaliza en agua.

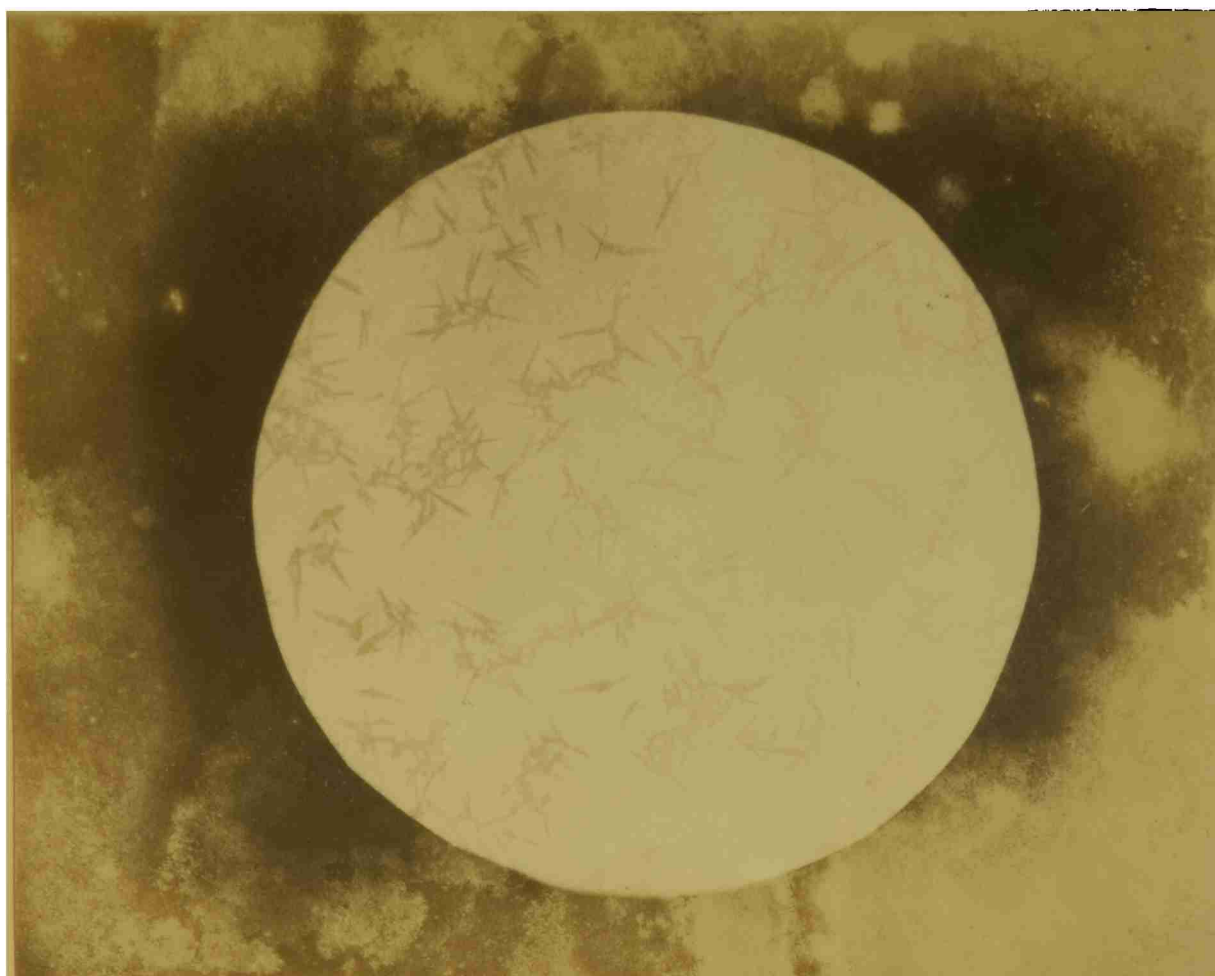
Todas las aguas de lavado se concentran por ebullición recuperándose así la mayoría del cloroaurato disuelto. Como no hay peligro alguno de reducción puede concentrarse prácticamente hasta sequedad efectuando la última parte a presión reducida o bien a baño maría a 60°. Se obtienen los siguientes rendimientos:

De cristalización 95 %

De aguas madres 4 %

El cloroaurato de colina se presenta bajo la forma de cristales

amarillos en forma de agujas.



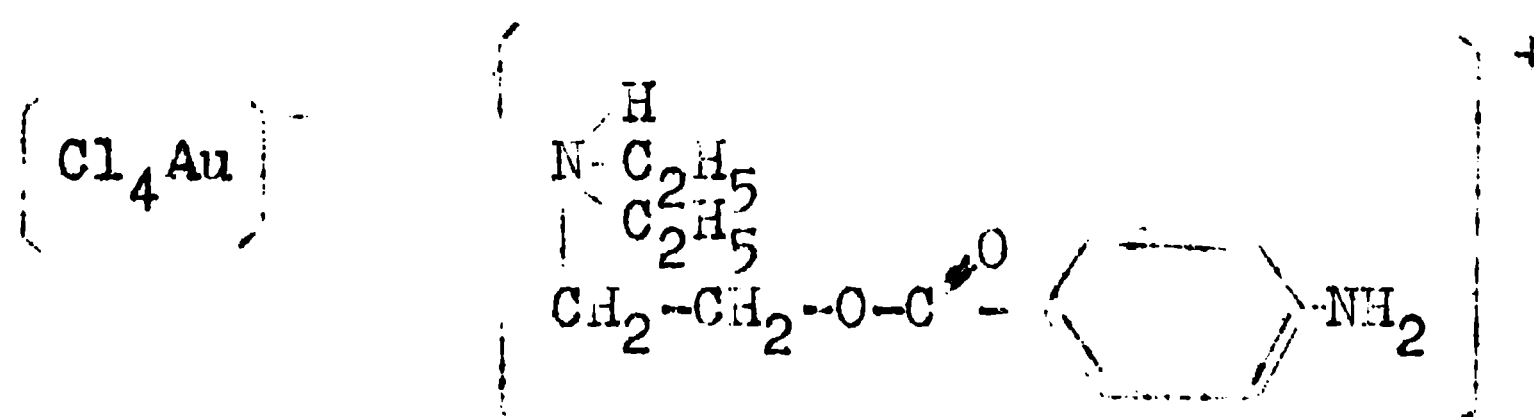
Cloroaurato de colina (50 aumentos)

No es higroscópico.

P.F. 237 °C.

Cloroaurato de procaína

Fórmula:



Fórmula centesimal: C_{27,17} H_{3,69} O_{5,57} N_{4,86} Cl_{24,39} Au_{34,32}

Peso molecular: 574,3

Método de síntesis:

1,84 g. de oro puro se disuelven en la misma forma que para el cloroaurato de colina y luego se agregan despacio y con agitación a una solución ácida de 2,54 g. de clorhidrato

de procaína,

Se enfría; se filtra por filtro de placa de vidrio y se lava con agua helada, suspendiendo cada vez en el mismo filtro hasta reacción neutra.

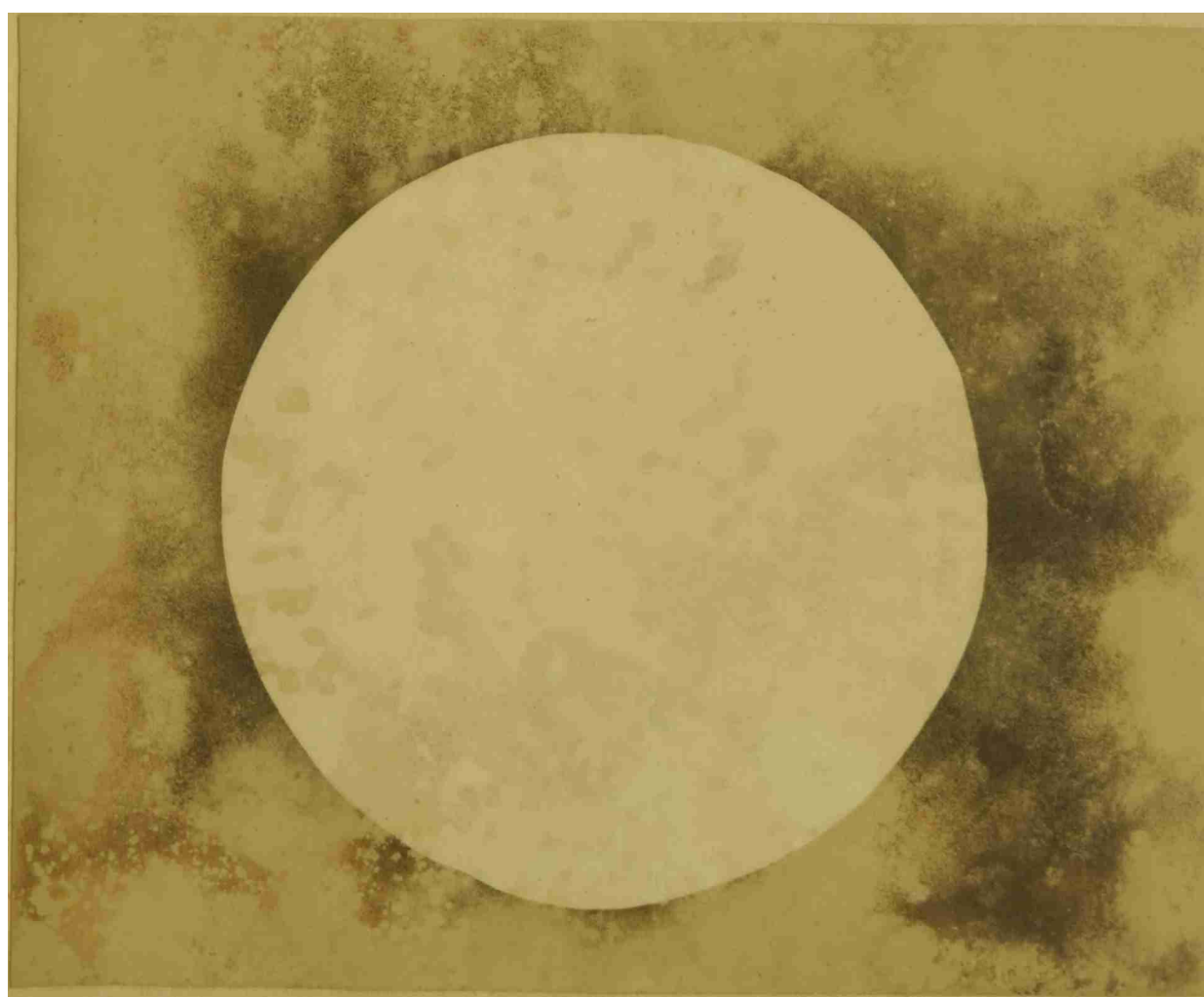
Se recristaliza en una mezcla de 5 partes de agua y 3 de glicerol o bien directamente en alcohol.-

No es recomendable tratar de recuperar cloroaurato de las aguas de lavado por el peligro de reducción. Por otra parte la solubilidad del cloroaurato de procaína es tan reducida que la pérdida de oro es muy pequeña.

Se obtiene el siguiente rendimiento:

90 % (recristalizado)

El cloroaurato de procaína se presenta bajo la forma de pequeños cristales exagonales amarillos



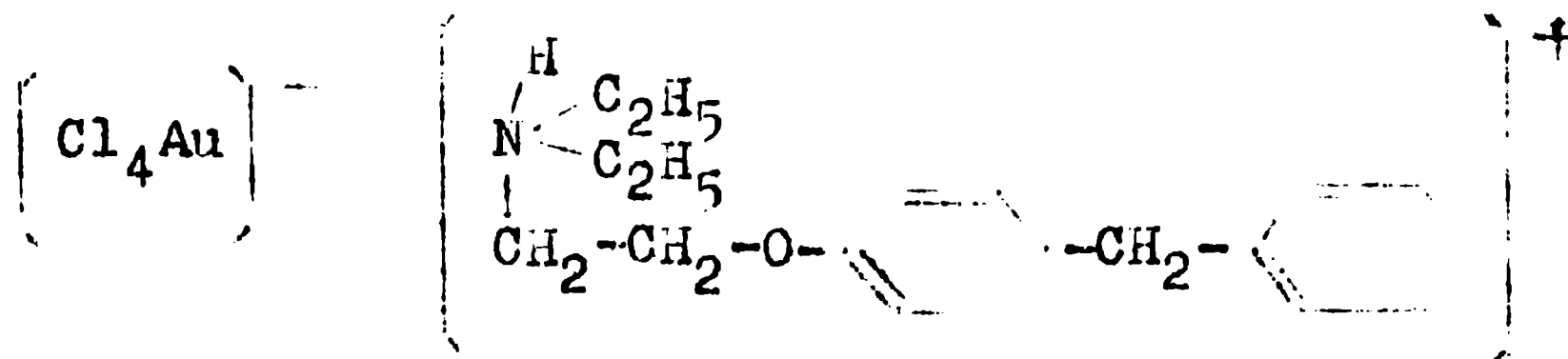
Cloroaurato de procaína (50 aumentos)

No es higroscópico.

P.F. 144-144½ °C con descomposición.

Cloroaurato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano:

Fórmula:



Fórmula centesimal: C_{36,71} H_{4,18} O_{2,57} N_{2,25} Cl_{22,70} Au_{31,72}

Peso molecular: 621

Método de síntesis:

Primeramente fué necesario preparar los siguientes compuestos:

p Hidroxi difenilmetano:

La síntesis del p hidroxi difenilmetano se logra por la acción del alcohol bencílico y el fenol en presencia de Cl₃Al (9)(10), del alcohol bencílico y el fenol y Cl₂Zn (11) como así también entre el cloruro de bencilo y el fenol, ya sea en presencia Cl₂Zn (12)(13), de Zn(14) o Cl₃Al (15).

Hemos elejido la reacción del alcohol bencílico y el fenol con Cl₃Al por tener a nuestro alcance todos los reactivos necesarios como así también por ser de los métodos consultados, el mejor desarrollado (10).

De aquí la técnica:

En un balón de 3 bocas de 1 lt. de capacidad se colocan las siguientes sustancias:

180 g . alcohol bencílico
150 g. fenol
300 cm³. de éter de petróleo

en la boca central del balón se adapta un agitador mecánico con cierre de mercurio. En una de las bocas laterales se coloca un refrigerante obturado con una campanita con Cl₂Ca y la boca restante que se tapa mediante un tapón de corcho sirve para agregar la siguiente cantidad de Cl₃Al:

90 g. Cl₃Al anhidro y pulverizado previamente en mortero calentado.

La adición se efectúa en el término de 1 hora cuidando que la

temperatura no sea superior a 30° . Luego se mantiene la agitación 30 minutos más.

Se deja en reposo una noche y luego se descompone el complejo con hielo agregado de HCl para disolver las sales básicas del aluminio.

Se agrega éter etílico y se separa la capa etérea de la acuosa.

Se seca la capa etérea con CO_3K_2 seco, se elimina el éter y se destila en la siguiente forma:

Se separa la primera porción que destila hasta 220° a la presión atmosférica. El residuo se destila a vacío (4 mm/Hg) y se separa la parte comprendida entre 120° y 220° .

El aceite destilado cristaliza al enfriar. Para separar las impurezas tuvimos que recurrir a un lavado con éter de petróleo adicionado de 10% de benceno con lo que los cristales obtenidos pudieron ser filtrados y lavados.

Puede recrystalizarse en éter de petróleo y benceno y también en alcohol pero la pureza de la droga obtenida por simple cristalización es suficiente para la operación de síntesis posterior.

La sustancia recrystalizada en éter de petróleo-benceno, se presenta como agujas incoloras o blanquecinas de aspecto sedoso y cuyo punto de fusión resultó:

P.F. $83-83\frac{1}{2}^{\circ}\text{C}$ (Teórico 84°C)

Clorhidrato de betacloro dietilaminoetanol:

Ha sido sintetizado por la acción del cloruro de tionilo sobre el dietilaminoetanol (8)(16).

La técnica es la siguiente:

1 mol de cloruro de tionilo disuelto en 12 veces su volumen de benceno seco.

Gota a gota se agrega, agitando, una solución de 1 mol de dietilaminoetanol recientemente destilado, en 12 veces su volumen de benceno seco.

Durante la agitación la temperatura debe mantenerse a -5° con una mezcla de sal y hielo. La adición debe efectuarse en un período de 2 horas.

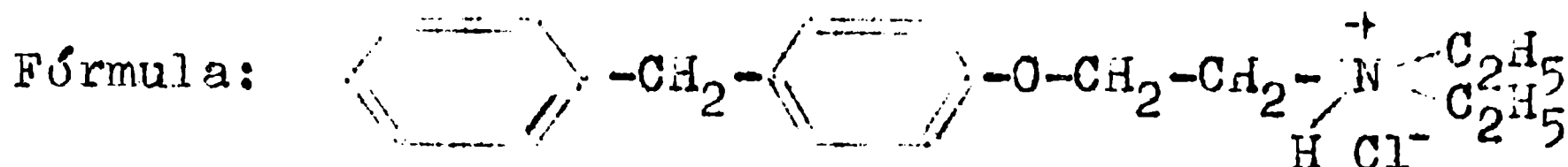
Luego se calienta a reflujo 5 horas, enfriando después.

El precipitado obtenido se filtra y lava con acetona.

Se recrystaliza en alcohol-éter.

Rendimiento: 80%

Clorhidrato del dietilaminoetano oxi p. difenilmetano:



Peso molecular: 319

Contenido teórico en N y Cl : N= 4,38 % Cl= 11,12%

Método de síntesis:

- 0,1 mol de p.hidroxi difenilmetano
- 0,2 mol de sodio metálico disueltos en metanol(10 g. de metanol por cada gramo del fenol)
- 0,1 mol de INa para evitar la polimerización
- y, 0,12 mol de clorhidrato de beta clorodietilaminoetanol.

Se calienta a reflujo durante 12 horas. Precipita ClNa. Luego se filtra y evapora la solución a presión reducida. La goma semi-sólida se extrae con éter y agua.

El éter se lava con NaOH al 25 % y luego con agua. Se deseca con SO_4Na_2 seco y se elimina el éter.

La base oleosa se disuelve en éter acetona y se hace pasar una corriente de HCl gaseoso, seco. El precipitado se filtra y lava con éter helado.

Cristaliza en prismas incoloros.

Rendimiento: 82 %.

P.F. 136 °C



Clorhidrato del dietilaminoetano oxi p.difenilmetano
(50 aumentos)

Cloroaurato del dietilaminoetano oxi p. difenilmetano:

La síntesis de este cloroaurato presentó serias dificultades al tratar de efectuarla en medio acuoso. Siempre llegamos a un aceite que no podíamos cristalizar.

Por ello nos decidimos a efectuar la síntesis a partir del ácido cloroáurico y luego unirlo a la base dietilaminoetano oxi p. difenilmetano.

a) Acido cloroáurico: 10 p. de oro puro (17) se disuelven en un matraz y a calor moderado en 45 p. de agua regia y la solución filtrada se concentra en baño maría agitando hasta consistencia de jarabe. El residuo se disuelve en 3 o 4 veces su volumen de agua y después de añadir algunas gotas de HCl se evapora nuevamente. Esta operación se repite tantas veces como sea necesario para que desaparezca el olor de HNO_3 o cloro.

Se diluye entonces por última vez y se concentra hasta que al

enfriar una porción de la misma cristalice.

Se deja enfriar entonces la solución en desecador de cal, se desmenuza la masa cristalina y se deseca hasta que resulten fragmentos secos de color amarillo rojizo.

b) Solución éterea de la base dietilaminoetano oxi p. difenilmetano.

Se agrega un ligero exceso de amoníaco a una solución acuosa del clorhidrato del dietilaminoetanooxi p. difenilmetano. Se agita con éter en 2 o 3 porciones. Se lava el éter con agua.

Si se deja decantar el agua durante media hora no es necesario secar la solución etérea pues pequeñas cantidades de agua no influyen en la síntesis posterior.

Cloroaurato del dietilaminoetano oxi p. difenilmetano:

0,1 mol de la base del dietilaminoetano oxi p. difenilmetano disuelta en 50 cm³. de éter y 0,1 mol de ácido cloroáurico disueltos en 50 cm³. de una mezcla de partes iguales de éter y alcohol adicionado de unas gotas de HCl conc.

Se calienta a reflujo 20 minutos.

Se elimina el solvente al vacío hasta que empiece a cristalizar o bien a separarse un aceite pesado amarillo rojizo.

Entonces se añade alcohol hasta disolución y en caliente se agrega agua clorhídrica hasta aparición de turbidez.

Se calienta nuevamente hasta obtener un líquido límpido y se enfría en la heladera. Se separan cristales amarillo rojizos. Se filtra o centrifuga y se lava con agua abundantemente hasta reacción neutra.

Puede recrystalizarse en acetona.

El líquido alcohólico de la primera filtración suministra más cristales por evaporación del alcohol a presión reducida.

Rendimiento: 90 %

El cloroaurato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano se presenta bajo la forma de laminillas amarillas cuando es cristalizado de alcohol-agua. Agujas finas amarillo rojizas cristalizado en acetona.-No es higroscópico.-

P.F. 174 °C .



Cloroaurato del dietilaminoetano oxi p.difenilmetano
(50 aumentos)

• • • • •

CONTENIDO EN ORO DE LOS CLOROAUROS

La actividad terapéutica de los derivados de oro está proporcionada a la cantidad de oro de los mismos, pero la determinación del mismo no sólo la hemos hecho con dicho fin sino especialmente como dato de pureza de los compuestos obtenidos.

La valoración se llevó a cabo por reducción del oro a estado metálico en medio alcalino por la acción del formaldehído (18) en la siguiente forma:

0,25 g. del compuesto se disuelven en agua caliente o alcohol. Se agrega 1 gramo de NaOH y 20 cm³. de solución de formaldehído.

Como parte del líquido será utilizada posteriormente para la determinación de cloruros es necesario trabajar con drogas que estén exentas de los mismos o conocer su contenido.

Se calienta a reflujo durante media hora. Se filtra y lava el precipitado con agua destilada hasta reacción neutra. El precipitado junto con el filtro se secan y se incineran en crisol. Luego se calcina, se enfría en desecador y pesa.

Siempre hemos obtenido precipitados gruesos de fácil filtración.

Contenido:	Teórico	Hallado
Cloroaurato de colina	44,67%	44,45%
Cloroaurato de procaína	34,32%	34,20%
Cloroaurato de dietilamino etano		
oxi p.difenilmetano	31,72%	31,68%

CONTENIDO EN CLORO DE LOS CLOROAUROS

El filtrado de la reducción de los cloroauratos se hierve hasta desaparición de olor a formaldehído.

Se agregan luego (19) 10 cm³. de HNO₃ conc. y 10 cm³. de una solución titulada de NO₃Ag. El precipitado se deja decantar y se titula el exceso de NO₃Ag con SCNK en presencia de alumbre de hierro.

El valor de CLNa obtenido se multiplica por 0,6034 para obtener

el del cloro.

Para el clorhidrato de dietilaminoetano oxi p.difenilmetano se procedió en la siguiente forma:

En tubo de centrífuga 0,1 g. del clorhidrato fueron disueltos en 4 cm³. de HNO₃ conc. se agregaron 10 cm³. de una solución titulada de NO₃Ag (1 cm³= 0,005 g. de ClNa)y agua hasta completar 15 cm³. Se centrifuga para separar el precipitado y el exceso de NO₃Ag se titula sobre 10 cm³. del líquido sobrenadante.

Se refiere la cantidad de ClNa a los 15 cm³. originales y la cantidad de ClNa hallada se multiplica por 0,6034 para obtener la cantidad de cloro.

Contenido:

Teórico Hallado

Cloroaurato de colina	31,74%	31,60%
Cloroaurato de procaína	24,39%	24,25%
Cloroaurato de dietilaminoetano		
oxi p. difenilmetano	22,70%	21,45%
Clorhidrato de dietilaminoetano		
oxi p. difenilmetano	11,12%	11,02%

.. . . .

SOLUBILIDAD

La solubilidad de los tres cloroauratos ha sido efectuada en varios solventes con la siguiente denominación:

Poco soluble: soluble hasta 1 %

Regular " : hasta 5%

Soluble : hasta 10%

Muy soluble : más de 10%

Se determinó por evaporación de la solución saturada(previa agitación de 5 minutos) a la temperatura ambiente.

En el cloroaurato de colina, único derivado suficientemente soluble en agua como para pensar en su utilización terapéutica con dicho solvente, la solubilidad se ha obtenido a distintas temperaturas de acuerdo a la siguiente técnica:

En un vaso de 500 cm³. se coloca agua y se lo provee de un agitador a mano. En un Erlenmeyer de 100 cm³. se preparan 75 cm³. de una solución saturada a una temperatura cercana a la ebullición. También se le adapta un agitador.

Calentado el baño exterior a temperatura cercana a la ebullición se introduce el Erlenmeyer y se deja enfriar el baño exterior agitando ambos líquidos y controlando la temperatura de los mismos que no debe diferenciarse en más de 2 grados.

A las temperaturas deseadas se extraen 10 cm³. de la solución con una pipeta calentada a la llama obturada con una gasa para evitar la entrada de cristales provenientes de la solución saturada.

Se elimina la gasa y se colocan los 10 cm³. en un crisol o cápsula de porcelana tarada y se lava la pipeta con 2 o 3 cm³. de agua caliente.

Se evapora la solución primero sobre tela metálica y al final a B.M. Cuando el residuo está casi seco se agrega alcohol y se evapora a baño maría. Finalmente se deseca en estufa a 105 ° hasta pesada constante.

El residuo se pesa.

Tabla de solubilidades

Solvente	cloroaurato de colina	de procaína	dietilami- noetano o. p.d.metano
Agua fría	P	I	I
Agua a 80°	R	P	P
Aceite vegetal	P	R	S
Acetona	S	S	MS
Alcohol etílico	R	MS	S
Alcohol bencílico	MS	MS	S
Agua-glicerina	S	S	R
Alcohol bencílico-propilen- glicol	S	S	S
Alcohol bencílico-propil- lenglicol-agua	S	S	S
Benceno	I	I	S
Eter etílico	I	P	S
Glicerol	S	S	S
Propilen glicol	MS	MS	S

Solubilidad del cloroaurato de colina en agua a diferentes tem-
peraturas.

Temperatura	Solubilidad %
5	0,5
20	1,
30	2,1
50	10,4
85	52,8

• • • • •

ESTABILIDAD DE LOS CLOROAUROS

La estabilidad de las sustancias químicas que deben emplearse en terapéutica bajo forma inyectable debe ser tal que resista a los principales agentes que conspiran contra la conservación de la solución de las mismas.

La estabilidad tiene mayor valor en los derivados de oro que, por lo general no se conservan bien en solución acuosa. De ahí que hayamos creído oportuno someter los tres cloroauratos a la acción de los agentes más comunes que condicionan la conservación de los derivados de oro.

Son ellos: la solución, la luz, el aire y los reductores.

Hemos efectuado las siguientes determinaciones:

a) Frente a la acción reductora 1% de SO_4Fe : 5 cm^3 . de una solución medianamente concentrada del cloroaurato en agua, 1 cm^3 . de la solución de SO_4Fe .

El cloroaurato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano fué disuelto en alcohol de 50°.

b) Frente a la solución n de ácido oxálico: 5 cm^3 . de una solución medianamente concentrada del cloroaurato y 1 cm^3 . de la solución de ácido oxálico.

El cloroaurato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano fué disuelto en alcohol de 50°.

c) Luz solar: 10 cm^3 . de una solución en agua o alcohol 50° de los cloroauratos se somete a la luz solar directa o a la luz ultravioleta en un cristalizador de 10 cm. de diámetro.

d) Solución de los cloroauratos en agua y en contacto con el aire.

e) Solución en agua caliente en medio ácido, neutro y alcalino: La solución medianamente concentrada del cloroaurato en agua (la del dietilaminoetanooxi p. difenilmetano en alcohol 50°) fué calentado a 85° a B.M. por espacio de 30 minutos.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Agente	Cloroauratos		
	colina	procaína	diethylaminoetano o. difenilmetano.
Sulfato ferroso	No reducción en $\frac{1}{2}$ hora	Reducción 5 min.	No reducción en $\frac{1}{2}$ hora
Acido oxálico	No reducción en 1 hora	Reducción 20 min.	No reducción en 2 horas
Luz solar 36 horas	No reducción	No reducción	No reducción
Solución acuosa	No reducción	No reducción	No reducción
Sol. acuosa 85°	ácida	No reducción	No reducción
	neutra	No reducción	No reducción
	alcalina	Reducción	Reducción

• • • • •

pH DE LAS SOLUCIONES DE LOS CLOROAUROS

Fue determinado por potenciometria. Se efectuó en solución reciente del cloroaurato en agua en una concentración cercana a la saturación para el cloroaurato de colina y de procaína. Para el cloroaurato de dietilaminoetano oxi p.difenilmetano y también para el de procaína se disolvió poco antes de la determinación 0,05 g. de los mismos en 5 cm³. del siguiente solvente: (x)

Alcohol bencílico	0,5 g.
Propilenglicol	2 g.
Agua	8 g.

(Esterilizado a vapor fluente 30 minutos) (")

La solución del cloroaurato de colina, una parte se esterilizó a vapor fluente 30 minutos y otra se tındalizó a 75° tres veces 1 hora. Los resultados obtenidos son los siguientes:

Cloroaurato	Sol. reciente	V.Fl.	En vehíc. (x)	Tındal.
Colina (Sol. 1%)	6,8	6,7	-	6,6
Procaína (Sol. 1%)	7,3	-	6,9	-
Dietilaminoetano oxi p.difenilmetano	-	-	6,8	-

(") El pH del vehículo (x) resultó 6,8 .

.

GRADO DE DISOCIACION DE LOS CLOROAUROS

Esta determinación no es usual en los derivados de oro pero hemos creído oportuno llevarla a término después de leer los trabajos de Block y col. (20)(21)(22) que demuestran la existencia de una relación entre la disociación y la toxicidad.

El grado de disociación de los cloroauratos fué calculado en base a los valores obtenidos en la determinación de la conductividad molecular de la solución muy diluida y otra medianamente concentrada.

Para el cloroaurato de colina se efectuó una crioscopia previa para orientación, permitiendo adelantar que el cloroaurato no estaba disociado pues el dato obtenido fué concordante con el teóricamente calculado.

La técnica utilizada para la determinación de la conductividad molecular (23) fué la que se usa generalmente: la solución se efectuó con agua privada de CO_2 por burbujeo de aire despojado de CO_2 , determinación de la constante de la célula electrolítica con una solución de ClK purificado especialmente y cuidando que las drogas no tuvieran ni vestigios de HCl libre que podría falsear los resultados.

Se determinó la resistencia de la solución por el método de Kohlrausch, es decir intercalando la célula electrolítica en una de las ramas de un puente de Wheatstone, usando corriente alterna y determinando la igualdad de las resistencias con un auricular de teléfono.

Los valores observados ponen en evidencia una mayor disociación para el cloroaurato de procaína lo que está de acuerdo con la existencia de un grupo amino libre.

Los valores obtenidos con el cloroaurato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano no se transcriben pues por su escasa solubilidad en agua, tanto la solución concentrada como la diluída oponen la misma resistencia al paso de la electricidad.

Como ello no está de acuerdo con la estabilidad observada, como así también la ausencia de iones metálicos libres (prueba con el SO_4Fe y el ácido oxálico) ni tampoco iones cloruro (reacción negativa con NO_3Ag) pensamos que la escasa solubilidad en agua sea la única responsable de este valor anormal.

Resultados obtenidos:

Cloroaurato de colina:

a) Crioscopia : Descenso observado : $0,04_2^{\circ}\text{C}$
para 0,20 gr de sustancia y 20 cm^3 . de solvente.

Descenso calculado : $0,04_4^{\circ}\text{C}$

b) Conductividad molecular:

Sol. 0,025 n : 0,0462 (media de dos determinaciones)

Sol. 0,0002 n : 0,9243 (media de dos determinaciones)

$$\text{Coeficiente de disociación} = \frac{0,0462}{0,9243} = 0,05$$

Cloroaurato de procaína:

Conductividad molecular

Sol. 0,009 n : 0,0677 (media de dos determinaciones)

Sol. 0,0001n : 0,7232 (media de dos determinaciones)

Coeficiente de disociación = 0,09

• • • • •

DOSIS TOXICA DE LOS CLOROAUROS

Los compuestos áuricos poseen generalmente una toxicidad bastante elevada. La dosis mortal de los principales derivados utilizados varían alrededor de 0,10 g./Kg. de peso.

Esta determinación se efectúa generalmente en conejos o cobayos por inyección subcutánea en la región abdominal.

Los síntomas de intoxicación son, cronológicamente, los siguientes:

Inquietud

Disnea

Oliguria

Anuria

Hipotermia

Pérdida de peso hasta llegar a la muerte que tiene lugar entre las 30-60 horas.

Al repetir esta técnica con los cloroauratos de colina, procaína y dietilaminoetano oxi p. difenilmetano, observamos que la dosis que creíamos sería mortal no produjo ningún síntoma de intoxicación, albuminuria, disnea, etc..

Se efectuó la inyección por vía endovenosa no observándose tampoco toxicidad.

No pudiendo aumentar las dosis por carecer de la cantidad necesaria de los cloroauratos, decidimos inyectar una dosis 10 veces superior a la mayor dosis utilizada en terapéutica con los derivados actualmente en uso y observar si provocaba reacciones tóxicas. Estas dosis se administraron por inyección endovenosa, intramuscular y subcutánea.

Durante los tres días siguientes se determinó albúmina en orina.

Afortunadamente hemos tenido ocasión de emplear también el cloroaurato de colina sintetizado por nosotros en tres enfermos, (uno vírgen de tratamiento áurico) dos reumáticos y uno afectado de lupus eritematoso. Los tres tratados no presentaron ningún síntoma de intoxicación frente a una dosis de 0,10 g. de cloroaurato de colina.

Resultados.

1. Toxicidad en animales

Los tres cloroauratos se administraron en la dosis de 0,20 gr./Kg. de peso, en conejos y por vía subcutánea, intramuscular y endovenosa separadamente.- El vehículo estaba constituido por:

Propilenglicol 2 g.
 Agua 1 g.
 Alcohol bencílico 0,5 g.

Cloroaurato	Vía	Peso	Dosis	Albúmina en orina		
				24h.	48h.	72 h.
Colina	Subc.	1300	0,26	no	no	no
	End.	1600	0,32	no	no	no
	Int.	1100	0,22	no	no	no
Procaína	End.	1200	0,24	no	no	no
	Sub.	1300	0,26	no	no	no
	Int.	1450	0,29	no	no	no
Diethylamino etano o.p.d. fenilmetano	Subc.	1200	0,24	no	no	no
	End.	1200	0,24	no	no	no
	Int.	1300	0,26	no	no	no

2. Toxicidad en el hombre

Paciente A.P. Reumatismo articular crónico: No ha sido tratado anteriormente. Inyección intramuscular de 0,10 g. de cloroaurato de colina en 3 cm³. de agua destilada.- No se observó albuminuria ni eosinofilia(Ver capítulo especial).

Paciente J.C. Reumatismo articular crónico: En tratamiento áurico. Inyección intramuscular de 0,10 g. de cloroaurato de colina en 3 cm³. de agua.- No se observa albuminuria ni eosinofilia.Previo a la inyección tampoco.

Paciente A.M. Lupus eritematoso. Largo tratamiento con clo-

roaurato de colina (6 meses) con 2 inyecciones semanales de 0,08 gr. de cloroaurato de colina intramuscular. No se observa albuminuria ni eosinofilia previamente ni después de una inyección de 0,10 g. de cloroaurato de colina intramuscular.

Nota: Los tres pacientes observaron una dieta hipotóxica rica en glucidos y vitamina C.

.. . . .

EOSINOFILIA

La eosinofilia que provoca la inyección de un compuesto de oro ha sido considerada como un signo precoz de intoxicación. De ahí la importancia que reviste su determinación (24) .

La determinación de la eosinofilia en animales, como pensamos en un principio, no tiene mayor valor pues la mayoría de los animales de laboratorio tienen una fórmula hemática variable en intervalos aún muy reducidos (25).

Por eso ha sido necesario reducir esta determinación exclusivamente a los tres pacientes en los que se efectuó la investigación de toxicidad del cloroaurato de colina.

La técnica empleada es la siguiente (26): se toma sangre de la yema del dedo como para un recuento de glóbulos blancos. El líquido de dilución está constituido por :

Solución de eosina Y al 1%	5 ml.
Acetona	5 ml.
Agua destilada c.s.p.	100 ml.

Esta solución se conserva varias semanas.

Una vez hecha la dilución se deja en reposo 5 minutos y luego se agita durante 2 o 3 minutos. Se carga la cámara de recuento y se observa al microscopio con gran iluminación y aumento mediano.

Los eosinofilos se destacan perfectamente pero en caso de duda puede observarse con gran aumento los leucocitos sospechosos.

Debemos aclarar que este método es sencillo y mucho más rápido que el del recuento absoluto de eosinófilos (que también practicamos) y que tiene la ventaja que ha sido estudiado desde el punto de vista de la probabilidad matemática.

Los investigadores que han trabajado al respecto llegan a la conclusión que de acuerdo a este método el valor normal de eosinófilos en sangre es de 0 a 240 por mm^3 . Solamente el 1% de las personas normales presentan un dato superior a 240. Por otra parte puede afirmarse la existencia de eosinofilia por encima de

300 eosinófilos por mm³.

Resultados obtenidos:

La determinación de eosinófilos se practicó en los mismos pacientes en los que determinamos la toxicidad del cloroaurato de colina.-

He aquí los valores observados:

Paciente	Eosinófilos por mm ³ .	
	Previo	Después inyección 0,10 g.
A.P.	195	205
J.C.	220	210
A.M.	105	165

.

ELIMINACION URINARIA

Ha sido determinada en animales y también en los tres pacientes que recibieron 0,10 g. de cloroaurato de colina.

Los animales empleados fueron conejos y se les inyectaron intramuscularmente durante 3 días 0,10 g./Kg. de peso de cloroaurato de colina por vez.

Se recolectó la orina y se determinó el contenido en oro cada día durante la primera semana mientras que en la segunda y tercera la valoración se efectuó con el total de una semana.

El oro eliminado en los tres primeros días se determinó por gravimetría, mientras que las restantes valoraciones se efectuaron por el micrométodo de Döryng (27).-

Para la determinación gravimétrica procedimos en la siguiente forma:

Se concentra la orina a sequedad. El residuo se disuelve en agua regia; Luego se evapora hasta pequeño volumen, se diluye con agua y se reduce con formol en medio alcalino. El precipitado se filtra y calcina.

Puede purificarse, en caso de sospecha por nuevo tratamiento con agua regia del calcinado y posterior reducción.

El método de Döryng consiste en disolver el oro contenido en el residuo de evaporación de la orina bajo la forma de ácido bromáurico por la acción del bromo disuelto en éter. La solución etérea se toma con agua. La solución acuosa es tratada con solución de cloruro estannoso. La intensidad, el color y el intervalo de aparición del mismo se observa en tubo de pequeño diámetro y en el sentido de la profundidad.

La siguiente escala permite obtener la cantidad de oro en función del color:

0,1% de oro en el residuo: Color violeta intenso inmediato, opaco, aún en delgadas capas.

0,01 % de oro en el residuo: Color violeta intenso inmediato opaco solamente por encima de 14 cm. de profundidad.

0,001 % de oro en el residuo: Color violeta pálido inmediato que aumenta en pocos minutos y es transparente aún en 14 cm.

0,0005% de oro en el residuo: Color rojo violáceo muy pálido que aparece entre los diez y quince minutos, perceptible sólo sobre 14 cm.

Resultados obtenidos:

1. En el hombre. Efectuado en los mismos pacientes en los que se determinó, toxicidad y eosinofilia.

Paciente	Eliminación en g. de cloroaurato de colina		
	1er.día	2º día	8º día
A.P.	0,02	0,015	-
J.C.	0,025	-	0,002
A.M.	0,021	0,012	0,003

2. En animales. Conejos que recibieron por vía intramuscular 0,10 g./Kg. de peso, de cloroaurato.

Los valores observados se consignan en la siguiente planilla:

dosis 0,12 gr: eliminado 0,207?—

dosis 0,13 gr: eliminado 0,221?

dosis 0,130 eliminó 0,167?

dia?

-46-

gramos de cloroaurato eliminados

Cloroaurato	Dosis	5h	1º /	2º	3º	4º	5º	6º	2ºs	3
-------------	-------	----	------	----	----	----	----	----	-----	---

Colina

Conejo blanco, 1200 g.	0,12	v	0,021	0,028	0,030	0,03	0,016	0,012	0,07	0,0
Con. blan. lomo cortado 1300 g.	0,13	n	0,020	0,031	0,035	0,03	0,020	0,017	0,07	0,0

Procaína

Conejo marrón 1400g.	0,14	v	0,015	0,017	0,016	0,018	0,012	0,013	0,053	0,0
Conejo marrón marcado 1300 g.	0,13	v	0,014	0,019	0,018	0,01	0,014	0,012	0,062	0,03

D

Conejo gris 1300 g.	0,13	v	0,012	0,014	0,014	0,016	0,01	0,011	0,06	0,03
Conejo negro 1600g	0,16	v	0,013	0,016	0,015	0,01	0,018	0,014	0,06	0,04

Notación:

v= vestigios

n= no

D= dietilaminoetano oxi p. difenilmetano

2ºs= 2ª semana

3ºs= 3ª semana

.. . . .

Efectuadas ya la síntesis y las determinaciones oportunas de los tres cloroauratos y practicando un análisis de los resultados obtenidos, expresaremos nuestras conclusiones:

Para mayor claridad las haremos capítulo por capítulo.

Síntesis:

La síntesis de los tres cloroauratos y del clorhidrato de dietilaminoetano oxi p. difenilmetano son simples, de altos rendimientos. Los productos obtenidos pueden caracterizarse fácilmente por sus constantes. Son de buena conservación.

Contenido en oro:

Los tres cloroauratos tienen un contenido en oro que bajo un aspecto terapéutico puede considerarse como muy oportuno para su aplicación.

Solubilidad:

De los tres cloroauratos, solamente el de colina posee una solubilidad suficiente para su empleo como solución acuosa. Los otros dos sólo son suficientemente solubles en la mezcla de agua-alcoholbencílico y propilenglicol, mezcla frecuentemente utilizada en terapéutica para la aplicación intramuscular.

Estabilidad:

Los cloroauratos de colina y dietilaminoetano oxi p. difenilmetano son perfectamente estables a los principales factores que se oponen a la perfecta conservación de las sustancias medicamentosas. Solamente el cloroaurato de procaína manifiesta marcada inestabilidad frente a los reductores.

pH de las soluciones:

El pH de las soluciones, tanto acuosa como en la mezcla anteriormente detallada, es perfectamente compatible con su empleo bajo la forma de inyección intramuscular o endovenosa.

Grado de disociación:

El valor de la disociación de los cloroauratos de colina y procaína (únicos determinados) es desparejo. El cloroaurato de colina, puede aceptarse como sustancia no disocia-

da, mientras que el de procaína presenta una leve disociación explicable no sólo por el grupo amino libre sino también por la presencia de una valencia del nitrógeno pentavalente no saturada por radicales carbonados.

Toxicidad:

Los tres cloroauratos demuestran ser perfectamente hipotóxicos con respecto a la mayoría de los derivados áuricos conocidos.

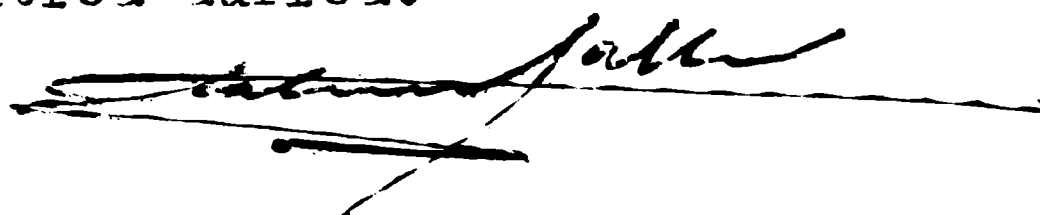
Eosinofilia:

El cloroaurato de colina(único determinado) no provoca eosinofilia en el hombre en dosis terapéuticas.

Eliminación urinaria:

La eliminación urinaria de los tres cloroauratos determinada en conejos y la del cloroaurato de colina también en el hombre está perfectamente homologada a los otros compuestos áuricos.

Las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de los compuestos estudiados permiten abrigar esperanzas con respecto a su posible utilización en terapéutica áurica.



.. . . .

BIBLIOGRAFIA (Parte experimental)

1. Sayé L. : Crisoterapia de la tuberculosis. Barcelona 1933.
2. Dal Lago R. : El Dia Médico 2-77 (1945)
3. Leuret F. Percy G. : Jour.Méd. Bordeaux 1930 nº 7
4. Carles J. Leuret F.: Frésse Médicale 1930 pag. 271
5. Harreman G. Rockwell M y P. Galveston M.D.: Digest of treatment mayo 1940.
6. Gonzalez Bosch R. De Maio R.: El Día Médico 18-799 (1946)
7. Grignard V : Traité de Chimie Organique TXII pag.462
8. Burger A. Wilson E. Brindley C. Bernheim F.:J.Am.Chem.Soc. 65-1416 (1945)
9. Thomas C.A. : Anhydrous Aluminium Chloride in Organic Synthesis pag. 629
10. Huston R.C. : J.Am.Chem. Soc 46-2775 (1924).
11. Liebmman A. : Ber.14-1844
12. Liebmman A. : Ber. 15-152
13. Klarman E. Gates L. Shternov V. : J. Am. Chem. Soc, 54-3315 (1932)
14. Zincke W. : An. 334-373
15. Paternò J. : Ber. 16-2719
16. Giral P. Cascajares M.L. : Ciencia 1944-45 pag. 105
17. Schmidt L. : Tratado de química farmacéutica T1 pag.1008
18. Treadwell E.P. : Tratado de Química analítica cuant. pag 220
19. Treadwell E.P. : Tratado de Química analítica cuant. pag.633
20. Block W. Knapp E; J. Ph.and Exp. Ther. 20-275
21. Block W. Buchanan O. Freyberg R.: J.Ph.and. Exp Ther.73-200
22. Block W. Buchanan O. Freyberg R.: J.Ph.and. Exp Ther.76-355
23. Jasper J : Laboratory Methods of Physical Chemistry.Cambridge 1938 pag. 226
24. Hulst D. : Citado en la parte general (27).
25. Kolmer J. Boerner K.: Aproved Laboratory Technic. 3ª Ed. New Kork 1941 pag 62.

26. Discombe G. : Revista asociación médica argentina, 30
noviembre 1946 pag. 999
27. Döryng T. : Berg. Hütten Zeit. 1900-59-49. Citado en
Technical Methods of Chemical Analysis TII
pag. 137.

• • • • •

que significa $\Delta = 0.042^{\circ}\text{C.}$? pg. 36