

Mère Thècle n'existait plus, mère Thècle était à peine une ombre.

Et ce fut grand étonnement dans tuot le couvent lorsque huit jours plus tard maître Nicolas Lemblin, le premier des maîtres chirurgiens, qui n'était point un âne malgré son bonnet de docteur et son grade de médecin, proclama très haut que oncque n'avait vu onguent meilleur que celui de la bonne mère Thècle. Il le qualifia de matu-

ratif et de suppuratif, ce que personne ne comprit et il ajouta, ce que tout le monde comprit, qu'il était à nul autre pareil pour tirer à lui les humeurs mauvaises et que dorénavant il n'en emploierait plus d'autre.

...Et c'est depuis ce temps qu'apothicaires en France vendent, sous le nom d'onguent de la mère, de ses petits carrés d'emplâtre brûlé pour soulager le pauvre peuple.

Paul Travailé.



## SECCION CIENTIFICA

# Lecciones de Farmacia Química

Por el profesor Antonio Peluffo

( Continuación )

### ACCION TERAPEUTICA DEL SALVARSAN

Los primeros ensayos clínicos fueron realizados por Alt en el Asilo de Alienados de Uchtspringe quien en colaboración con Schreiber publicó los resultados obtenidos, corroborando en gran parte las previsiones de Ehrlich y haciendo notar especialmente el gran valor terapéutico del medicamento y su singular inocuidad.

El medicamento entró desde luego en la práctica corriente con Wechselmann, quien confirmó los datos publicados por Alt. Michaelis especialmente dió a conocer la técnica de las inyecciones. Salmón y Emery en Francia, Martindale en Inglaterra, se pronunciaron del mismo modo. Iversen en Petrograd lo ensayó en una epidemia de fiebre recurrente, calificando al salvarsan como un medicamento extraordinario.

A fines de 1910, la cantidad de trabajos publicados acerca del 606 era tan considerable que no hay memoria de una bibliografía semejante producida en cualquier otro medicamento en tan breve tiempo.

La circunstancia de que los resultados de los trabajos de Ehrlich se conociera en el extranjero por la prensa común antes que

por las publicaciones científicas, hizo que al principio se recibiera con reserva al 606.

No dejó de hacerse notar algunos accidentes atribuidos al salvarsan, especialmente algunos casos de amaurosis o de muerte sobrevinidas después de la inyección. En realidad, está admitido hoy día que los casos citados deben achacarse, no al salvarsan sino a defectos de técnica o a imprudencia por haberse empleado el medicamento en casos en que estaba formalmente contraindicado por el mismo Ehrlich. Además en la terapéutica humana no puede prescindirse del factor idiosincrasia que hace a veces peligroso el uso de medicamentos muy útiles, pero activos. La quinina, la digitalina, el salicilato de sodio, el mismo mercurio son medicamentos de reconocida utilidad, pero que en ciertos casos han dado lugar a accidentes sin que por eso nadie pretenda que deben ser desalojados de la terapéutica.

Las contraindicaciones formuladas por Ehrlich se refieren a los casos en que el enfermo esté atacado de lesiones del fondo del ojo; en las lesiones degenerativas extensas del sistema nervioso central y en general los ataques de lesiones viscerales graves, salvo que ellas sean de origen sifilítico.

En cuanto a precisar los resultados obtenidos en la sífilis, con el "606", podemos decir que hoy día se está de acuerdo en admitir la acción específica de este medicamento; que se ha observado la curación en el 90 % de los casos tratados; que su acción es más completa cuando se le aplica al principio de la infección y que ofrece ventajas incontestables sobre el mercurio, en los casos de sífilis ulcerosas graves o malignas y cuando hay recidivas frecuentes.

El verdadero triunfo del "606" está en el tratamiento de las manifestaciones secundarias de la sífilis.

Las placas mucosas son cicatrizadas en 24 a 36 horas; las lesiones ulceradas en algunos días más. Las placas difteroides de la boca y garganta, las sífilides vegetantes hipertróficas tan frecuentes en los órganos genitales y en sus adyacencias son curadas en un plazo no mayor de diez días. Si se piensa que estas manifestaciones específicas son precisamente las más contagiosas y que tardan o son rebeldes al mercurio, se comprenderá la importancia social de disponer de un medicamento tan activo. Aún cuando se admitiera que el salvarsan no cura la sífilis, habría que reconocer que se trata de un agente profiláctico de primer orden.

En las anemias derivadas del período secundario también se muestra activo el salvarsan, cosa perfectamente explicable si se recuerda que es un arsenical.

En cambio el salvarsan, como los demás agentes empleados, resulta impotente contra los accidentes parasifilíticos, especialmente las sífilis nerviosas. Estos accidentes tienen su origen en una infección específica, pero sus efectos se sienten sólo a distancia por una lesión grave de los tejidos más nobles. Su inacción se explica perfectamente si se tiene en cuenta que en estos accidentes no es precisamente la destrucción de los parásitos lo que se quiere conseguir. El tratamiento en estos casos, hasta resulta

peligroso, por lo que hay que tantear prudentemente las dosis.

### Dosis del "606" y del "914"

La dosis tóxica del salvarsan es de 0 gr. 10 por kilo. La dosis máxima es de 0 gr. 60 por inyección aunque oscila según la susceptibilidad del enfermo y la técnica que se quiera observar. En caso de contraindicación y en sífilis del último período, se empieza por dosis de 0 gr. 20, o gr. 30, subiendo gradualmente hasta alcanzar el máximo de tolerancia. Entre cada inyección se deja siempre un intervalo de cinco días.

Para el "914" o sea Neosalvarsan la dosis es igual o ligeramente superior.

Sicard ha propuesto para el Neo una técnica que consiste en dar inyecciones subcutáneas diarias de 0 gr. 15 de neo disuelto en 1 cc. de agua destilada o de suero glucosado al 47 0/00. Hacer una serie de 15 inyecciones diarias, seguidas de intervalo de reposo.

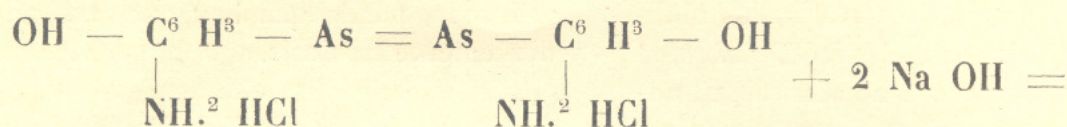
En realidad, la administración del 606 y 914, se hace de modos muy distintos según el criterio de cada tendencia médica y las dosis en consecuencia son variables para cada sistema.

## PREPARACION — PROPIEDADES CARACTERIZACION

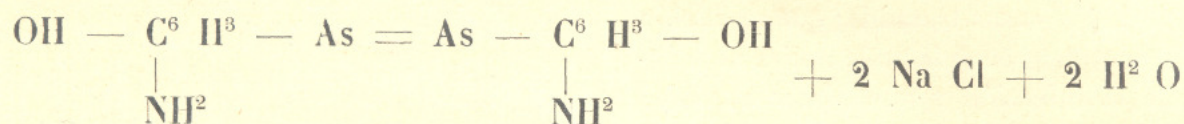
Entre las propiedades del salvarsan se distingue la acción que tienen los álcalis sobre él.

Los álcalis (sosa o potasa) precipitan la base 592 insoluble en el agua; un exceso de álcali la redisuelve debido a la formación de un fenato soluble. Estas reacciones son muy importantes porque forman parte de la técnica en las inyecciones del salvarsan.

Según sea la proporción de álcali empleado, las reacciones son distintas como puede verse a continuación:

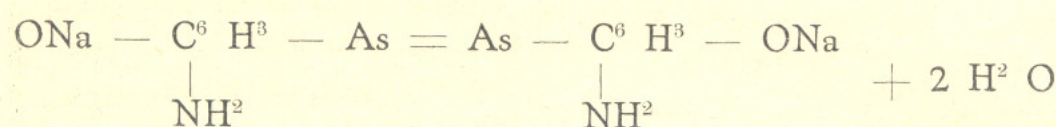
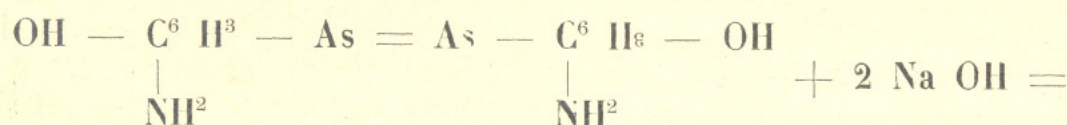


«606» SOLUBLE ÁCIDO



«592» INSOLUBLE NEUTRO

2.º Con otras 2 Na OH



COMBINACIÓN DISÓDICA SOLUBLE ALCALINA

La reacción primitivamente ácida, se vuelve neutra en el punto máximo de precipitación, después pasa a la alcalinidad al mismo tiempo que se opera la disolución del precipitado.

El neo salvarsan no da reacción con los álcalis.

### Farmacología del "606"

Siendo el agua el vehículo de preferencia en la preparación de las formas farmacéuticas del salvarsan conviene hacer notar la gran influencia que tiene la calidad de aquella.

Gallewsky y Wechselsmann fueron los primeros en hacer notar que cuando se preparaban inyecciones de salvarsan con agua destilada antigua se observaba en los enfermos fenómenos secundarios incómodos, como ser: cefalalgia, vómitos y diarreas profusas, desapareciendo los síntomas cuando se empleaba un agua nueva. Ehrlich explicó este fenómeno, basándose en la presencia de gran cantidad de bacterias en el agua antigua, las cuales exaltarían la avidez de las células del organismo por el compuesto arsenical descomponiéndolo o fijándolo con mayor intensidad. El efecto es el mismo

estén vivas o muertas las bacterias, lo que indica que los defectos del agua no se remedian con la esterilización. Esa exaltación del poder organotrópico, parece comprobarse por la circunstancia de que un organismo muy infectado reacciona con más energía al "606" que otro que lo esté muy poco.

El agua destilada antigua contiene gran cantidad de bacterias. Müller analizando el agua de 16 farmacias de Graz, encontró de 100.000 a 1.000.000 de bacterias por cc.

En la preparación de soluciones de salvarsan y neosalvarsan debe usarse agua bi-distilada, obtenida a partir del agua destilada común y vuelta a destilar en retorta de vidrio o matraz de vidrio con tubo desprendimiento y serpentín ajustados al esmeril. Conviene agregar un 2 por mil de permanganato de potasio y otro tanto de sosa o potasa cáustica, dejar de lado la primera porción destilada 1/20 y destilar lentamente. Los frascos o matraces para conservar el agua deben ser esmerilados y de preferencia de vidrio de Jena o vidrio (R).

La destilación en recipientes metálicos es mala porque pasan al destilado partículas de metal al estado coloidal que luego actúan sobre el salvarsan o neo oxidándolos

y dando lugar a cuerpos fuertemente organotrópicos.

### Formas farmacéuticas

Cuando se trata de neosalvarsan la técnica es sencilla, dado que se trata de un cuerpo que se disuelve bien en el agua.

Tratándose del salvarsan la técnica se complica según la forma de administración y la reacción del líquido, como puede verse por los siguientes ejemplos.

#### Inyecciones intravenosas

##### Solución ácida

Salvarsan .....	0 gr. 60
Glicerina .....	1 cc. 5
Suero fisiológico .....	250 cc.

Tritúrese el 606 con la glicerina y agréguese el suero fisiológico. Filtrese por papel bueno, previamente lavado, e inyéctese en seguida.

##### Suspensión acuosa neutra

Salvarsan .....	0 gr. 60
Sosa cástica .....	0 gr. 101
Suero fisiológico .....	220 cc.

Disuélvase el salvarsan en el suero, fíltrese rápidamente y agréguese la sosa que dará así una suspensión muy tenue, casi coloidal.

Según Fleig, esta preparación puede ser inyectada sin el menor inconveniente en la sangre, pues no altera los elementos de ésta y, en último lugar es una precipitación de la base que suministran las soluciones ácidas y alcalinas que introducidas en el torrente circulatorio, precipitan bajo la influencia de los bicarbonatos y bifosfatos.

Estas dos soluciones ácida y neutra no se emplean pero en cambio se usa mucho la siguiente:

##### Solución alcalina

Salvarsan .....	0 gr. 60
Sosa cástica .....	0 gr. 202
Suero fisiológico .....	250 cc.

La técnica es siempre la misma. Conviene sin embargo, tomar 20 a 30 cc. de suero, agregar el salvarsan en un mortero o mejor en una probeta o ampolla con bolitas y agi-

tar hasta solución completa. Se mide aparte en una bureta el volumen de la solución de sosa a emplear y se le va agregando de esta solución a la del salvarsan por pequeñas porciones. Cuando se ha agregado la mitad de la solución de sosa se nota un precipitado abundante. Cuando se ha agregado una cuarta parte más, el precipitado se redisuelve o queda apenas una débil opalescencia; el último cuarto de sosa da una solución límpida. Este modo de operar permite ir observando la marcha de la operación de tal manera que cualquier perturbación en los fenómenos llamará la atención del observador señalándole o una mala preparación "606" o una solución de sosa mal valorada. La solución se filtra por un buen papel y se encierra en ampolla.

La sosa que se ha de emplear en todas las preparaciones del "606" debe ser químicamente pura o por lo menos debe emplearse la sosa al alcohol. Como la pesada directa de esta sustancia es difícil y dará lugar a errores debe emplearse una solución que haya sido valorada con otra de ácido de valor conocido. La concentración puede ser diversa, pero no conviene que sea muy rica. Para las inyecciones intramusculares podrá usarse la solución **normal** de sosa; para las inyecciones intravenosas la solución N|5.

#### Conservación de las soluciones

Las soluciones de salvarsan se alteran bajo la influencia del oxígeno dando lugar a nuevos compuestos de acción organotrópica. La solución alcalina especialmente, se enturbia por la carbonatación de la sosa. Algunos aconsejan emplear un exceso mayor de sosa cuando se desee prolongar el tiempo de conservación; pero es preferible emplear ampollas en las que se haya hecho el vacío. La alteración se manifiesta por el cambio de coloración que de amarilla que era se vuelve verdosa y luego parda, lo que indica que esa preparación no puede ser usada.

Dada la gravedad de los accidentes a que dan lugar las soluciones alteradas del salvarsan y neo, es preferible no pasar de 4 a 5 horas entre el momento de la preparación y el de la inyección.

### Conservación del producto

El salvarsan y el neo-salvarsan se conservan en ampollas de vidrio incoloro selladas después de haber sido privadas de aire o llenas de gas inerte.

### Ensayo fisiológico

Un decreto del Gobierno de Francia de fecha 19 de Abril de 1928, incorpora al Codex el Salvarsan y Neo salvarsan.

Para los productos destinados a ser empleados en inyecciones, exige la comprobación fisiológica tal como se expone a continuación. El fabricante está obligado a inscribir en la etiqueta del producto un número de orden que corresponde al de los ensayos hechos sobre conejo o ratón. Estos ensayos y sus resultados deben estar consignados en un Registro en el Laboratorio donde se hagan los ensayos.

### Salvarsan

**Ensayo sobre conejos.** — Se emplea de preferencia conejo macho. Si hubiera que emplear hembras, eliminar las embarazadas. El animal debe estar exento de toda enfermedad incluso la sarna del conducto auditivo externo. Debe pesar de 1800 a 2000 gramos. Todo animal de peso inferior no puede ser utilizado. Los animales deben ser cuidadosamente vigilados y pesados todos los días hasta el séptimo día después de la inyección. Durante el período de observación el animal debe estar abundantemente provisto de alimentos. Estos alimentos consisten en granos de avena, afrecho, zanahorias o remolachas durante el invierno; en afrecho avena o alfalfa durante el verano. Un régimen abundante, temperatura regular y limpieza de la jaula son condiciones necesarias para evitar las epidemias tan frecuentes en el conejo. Debe desconfiarse particularmente de toda enfermedad de las narices y eliminar todo animal que presente una secreción sospechosa. La inyección del producto debe ser preparada asépticamente con un material esterilizado. Después de la inyección el conejo no debe estar inmovilizado por ningún aparato de fijación o de contención.

El agua destilada que se emplee para disolver el producto debe ser agua reciente-

mente destilada por segunda vez en un aparato de cuarzo o de vidrio neutro.

En 10 cc. de agua así redestilada, estéril, disuélvase 1 gramo de arsenobenzol. Agréguese entonces agua destilada en cantidad suficiente para obtener una solución de arsenobenzol al 2 %.

Inyéctese en la vena auricular, lentamente, en 3 a 5 minutos, a la temperatura de 15° a 20°, 6 cc. de esta solución, o sea 0 gr. 12 de arseno benzol por kilo de peso de conejo. Por peso de conejo, para un conejo que no esté en ayunas desde 24 horas, es necesario entender el peso bruto disminuído de 100 grs., que representa el alimento contenido en el estómago.

Para que un producto pueda ser puesto en venta, debe estar vivo el animal inyectado el séptimo día después de la inyección y no haber presentado en el momento de la inyección ninguno de los fenómenos siguientes:

Después de la inyección de toda muestra, se nota una polipnea más o menos acentuada, vasodilatación de las venas auriculares, una caída pasajera de temperatura, y una ligera pérdida de peso. Pero, si a estos fenómenos se agrega una emisión de flujo diarreico abundante, una media hora a una hora a lo sumo después de la inyección, el producto no puede ser puesto en venta.

Del mismo modo, si se produce una crisis tónico-clónica caracterizada por una caída brusca de costado acompañada de movimientos de natación de los miembros, y algunas veces de movimientos de rotación alrededor del gran eje o un movimiento de equitación.

Inyéctese simultáneamente cuatro animales a lo menos para el ensayo de un lote de productos de mil a mil quinientos gramos. Cuando sobre cuatro animales inyectados, uno solo presenta diarrea, el ensayo debe ser repetido.

Los lotes que produzcan enflaquecimiento rápido no deben ser puestos a la venta.

**Ensayo sobre ratones.** — Se emplean de preferencia ratones machos. Si hubiera necesidad de utilizar hembras, excluir las embarazadas.

De un modo general, debe emplearse en el ensayo, un lote de animales de la misma cría. Los animales deben ser ampliamente

alimentados durante los días que preceden la prueba. Esta alimentación consiste en granos de cáñamo, trigo, alforfón y pan molido con leche, así como zanahorias.

El ensayo se hace sobre doce ratones de un peso aproximado de 20 gramos. La solución de arsenobenzol, preparada asépticamente, se inyecta lentamente en la vena de la cola, por medio de una aguja apropiada montada sobre una jeringa y dividida en vigésimos de centímetro cúbico.

Tritúrense 0 gr. 20 de arsenobenzol con 0,2 cc. de alcohol a 95°; agréguese 4 cc. de soda N|5. Agítese con una varilla de vidrio para redissolver el precipitado que se formó. Déjese depositar las pocas partículas que pueden quedar en suspensión y decántese en una probeta graduada el líquido que sobrenada. Disuélvanse las partículas restantes con una o dos gotas de solución N|5 de soda y viértase la solución en la probeta. Lávese con agua destilada y complétese al volumen de 60 cc., a la temperatura de 30°.

Se obtendrá así una solución de 1 en 300. De esta solución, a 30°, inyéctese a cada ratón 1|20 de cc. por gramo de peso de animal. La duración de la inyección debe ser de medio minuto como mínimo.

Después de la inyección, consérvase tres días los ratones en observación en un cuarto a la temperatura de 19° a 20°, en bocal

guarnecidos de algodón y de granos alimenticios.

Si al cabo de tres días, ocho sobre doce ratones inyectados no están vivos el producto no puede ser puesto en venta.

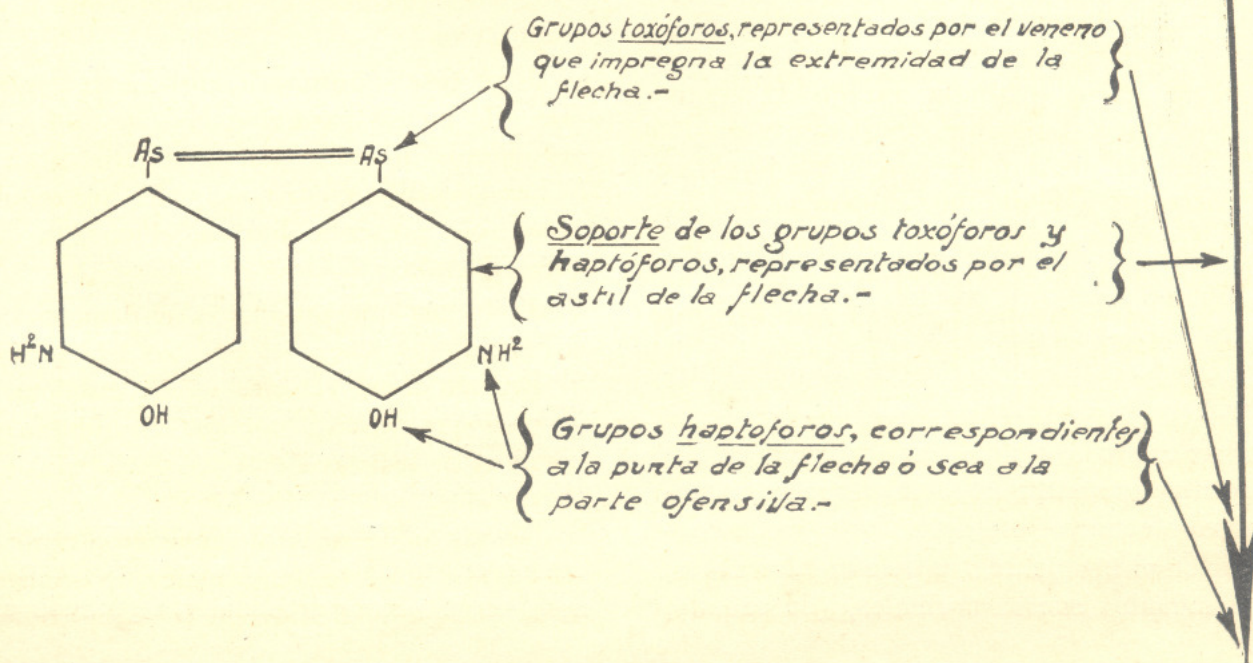
### Neo Salvarsan

**Ensayo sobre conejos.** — Disuélvase un gramo de neo salvarsan en 10 cc. de agua destilada recientemente en aparatos de cuarzo o de vidrio neutro. Inyéctese en la vena lateral auricular en tres minutos a una temperatura de 18° a 20°, o gr. 25 de producto por kilo de peso de conejo calculado como se indica en el artículo salvarsan. Para un lote de producto de 1000 a 1500 gramos inyéctese cuatro animales.

Si al séptimo día, tres sobre cuatro de los animales inyectados no están vivos, o bien si han presentado en el momento de la inyección y en las 24 horas siguientes los fenómenos descritos en el artículo arsenobenzol, el producto no debe ser puesto a la venta.

**Ensayo sobre ratones.** — Disuélvanse 0 gr. 75 de neo-salvarsan en 100 cc. de solución esterilizada de cloruro de sodio de 0,6 %. Inyéctese lentamente esta solución en una vena lateral de la cola, por medio de una aguja apropiada montada sobre una jeringa dividida en 1|20 de centímetro cúbico, a razón de 1|20 de cc. por gramo de

### GRUPOS FARMACODINAMICOS DEL "606"



peso de animal. Inyéctense 10 ratones de un peso aproximado de 20 gramos.

Opérese del mismo modo con otra solución de neo-salvarsan a 0 gr. 85 %.

Después de la inyección, consérvense cuatro días en observación los ratones en un cuarto a la temperatura de 19.° a 20.°, en bocales guarnecidos de algodón y granos alimenticios. Los animales inyectados pierden generalmente de peso durante 48 horas. Este peso se recupera al cuarto día por los animales sobrevivientes.

Si siete ratones del primer lote y seis ratones del segundo no sobreviven, el producto no debe ser puesto en venta.

Siempre que sea posible, un operador hace el ensayo sobre el ratón con la solución de 0 gr. 75 % y otro hace el mismo ensayo con la solución de 0 gr. 85 %.

A. Peluffo.

Mayo 4 de 1929.

---

## Lecciones de Física Farmacéutica

por el Prof. Agregado B. Renom Ylla.

### El Problema de las soluciones isotónicas con el suero sanguíneo

#### Rol de algunos factores físicos en la obtención racional de las mismas

Conviene indicar antes de entrar en materia, que ha quedado modificado, de un tiempo a esta parte, el concepto que se tenía en Farmacología, de la antigua clasificación de los sueros en Naturales y Artificiales.

Sabemos que el tejido sanguíneo de los animales está constituido por multitud de células, los glóbulos, flotando en una sustancia intercelular líquida espontáneamente coagulable: el plasma. Este es de reacción ligeramente alcalina que lleva en disolución gran número de sales y albuminoides, lo cual se explica por ser el vehículo de todos los elementos nutritivos y el colector de todos los productos desasimilados. La sangre fuera de los vasos forma una masa consistente que aprisiona a los glóbulos, dando el coágulo de color rojo, bañado por un líquido casi incoloro; el suero, cuya composición ofrece algunas diferencias con el primitivo plasma.

Este suero sanguíneo es utilizado en terapéutica, constituyendo la base de la medicamentación seroterápica, que puede consistir en el uso de sueros de animales sanos, denominados sueros normales, (de caballo,

de buey etc.) o bien en sueros extraídos de animales sanos a los que se les ha hecho sufrir experimentalmente algún proceso infeccioso, mediante la inyección de diversas sustancias denominadas en Bacteriología, antígenos, (microbios, fermentos solubles, humores, etc.) que provocan en el animal es decir "in vivo" la elaboración de elementos de naturaleza todavía desconocida, llamados anticuerpos y a los que debe el suero su poder inmunizante; ejemplo el suero antidiftérico, antitetánico, etc.

Tanto a los sueros normales como a los que contienen anticuerpos elaborados "in vivo" se les conoce con el nombre de Sueros Naturales.

En cambio se han considerado impropriamente como sueros artificiales, a distintas soluciones de sales minerales u orgánicas, obtenidas empleando el agua como disolvente a la que se agregan aquellas en proporciones convenientes, para dar una concentración que sea isotónica o muy próxima a la del suero sanguíneo humano, y que son utilizadas en múltiples circunstancias en substitución de las transfusiones de sangre. (en anemias consecutivas a grandes hemorragias, en caso de intoxicación para el lavado de la sangre, etc.).

Tales soluciones se encuentran consignadas en todas las obras clásicas, con el nombre de Sueros artificiales, figurando en-