

La diferencia de lo gastado entre el segundo y el primer matraz, nos da la cantidad real de sosa que ha sido consumida por el  $\text{CO}^3 \text{H Na}$ . A su vez la alca-

linidad total anteriormente obtenida y esta nueva resta nos da la cantidad de  $\text{CO}^3$

Veamos el cuadro:

a	b	c
CO <sup>3</sup> H Na 10 c.c.	Na O H N/10 10 c.c.	CO <sup>3</sup> H Na 10 c.c.
—	—	Na O H N/10 10 c.c.
Heliantina	Cloruro de Ba al 5% 10 c.c. H <sup>2</sup> O destilada 50 c.c.	Cloruro de Ba al 5% 10 c.c. H <sup>2</sup> O destilada 50 c.c.
H Cl N/10	fenolftaleína H Cl N/10    9,8	fenolftaleína H Cl N/10    1,4
$(b - c) \times 0,0084 = \text{CO}^3 \text{H Na}$ $a - (b - c) \times 0,0052 = \text{CO}^3 \text{Na}^2$		$(9,8) - (1,4) = 8,4 \times 0,0084$ igual $\text{CO}^3 \text{H Na}$ $8,9 - 8,4 = 0,5 \times 0,0052$ igual $\text{CO}^3 \text{Na}$

**JUAN C. CHIARINO**

## APUNTES DE TOXICOLOGIA

# Los Barbitúricos

Por la Srta. Clelia Dotta Viglietti

Profesora Agregada de Toxicología

La investigación de los compuestos barbitúricos en tejidos, humores y líquidos del organismo, ha sido objeto de un gran número de trabajos, desde que se han hecho frecuentes, las intoxicaciones por estos compuestos.

Indicamos como comienzo al estudio de este nuevo problema de práctica toxicológica, en qué órganos, tejidos o humores deberá irse a buscar el barbitúrico ingerido, para indicar luego los procedimientos aplicables.

a) Sobre las células cerebrales, pues parecen fijarse en ellas, electivamente.

b) En el hígado, por su reconocida actividad antitóxica.

c) En la sangre, vehículo de las sustancias introducidas en el organismo. Debemos operar sobre sangre total, pues según Fabre y Fredet, los glóbulos fijan más barbitúricos que el plasma.

d) En la orina, ya que los barbitúricos se eliminan rápidamente por vía renal. Si hay retención (caso corriente en estas intoxicaciones) se aconseja un sondaje.

e) En el contenido del estómago, si la intoxicación es reciente.

### PRIMERA PARTE

#### EXTRACCION DE LAS VISCERAS

**Procedimiento Stass - Otto - Ogier - Kohn Abrest**

El residuo acuoso ácido obtenido después de concentrar y purificar el producto de maceración de

las vísceras por alcohol ácido (según Stass - Otto, para extracción de alcaloides), es purificado por el eter de petróleo y agotado por eter sulfúrico que extrae el barbitúrico.

Evaporado el eter, se obtiene el producto más o menos puro.

Cheramy y Lagarce en 1930, aconsejan la siguiente modificación: Agregan al extracto acuoso ácido, algunos centímetros cúbicos de cloruro de bario al 10 %. A fin de evitar un exceso de bario, agrega esta solución gota a gota, deteniéndose cuando un nuevo agregado no produce más precipitación.

Filtra o centrifuga, obteniendo así un líquido claro que somete a los disolventes habituales que actúan con mayor facilidad, ya que se han eliminado productos perturbadores, que provocan emulsiones (lípidos y sales biliares en particular).

Lagarce ha señalado que los lípidos del hígado retienen una cantidad importante de barbitúricos (27 por ciento en lo que respecta al dial).

Este procedimiento no aísla más que el 60 a 80 por ciento de barbitúrico existente.

**Procedimiento de Fabre** — Rendimiento para barbitúricos 90 por ciento.

Cortadas las vísceras y diluidas en 5 partes de agua destilada se llevan a ebullición algunos instantes. Esta ebullición es necesaria para las diferentes vísceras y para el suero sanguíneo en particular, para destruir la antitripsina que se opondría a la proteolisis.

Se deja enfriar hasta 50° - 55° y se agrega pancreatina en la proporción de un gramo para 50 gramos de pulpa. La proteolisis es prácticamente completa al cabo de 10 a 12 horas en la estufa a 50° - 55°.

Se lleva luego a ebullición y se filtra. Se acidifica ligeramente y se agota con un poco de cloroformo que destruye la emulsión en ese líquido que siempre es turbio.

Se centrifuga, se lava con agua y se obtiene un líquido que puede ser sometido, sin temor a las emulsiones, a la acción de los disolventes.

Fabre utiliza como tal, el eter, agitando por medio del aparato de agotamiento continuo de Favyolle y Lormand.

Koll en 1931 propone el empleo de la pepsina y tripsina enterokinasa llevando la mezcla a pH 2.27 a 100 gs. de órgano en 200 c.c. de solución de citrato de sodio se agrega 0 cc, 4 de pepsina muy activa, se le pone encima tolueno y se lleva a la estufa a 38° durante 2 días, al cabo de los cuales se agrega 200 c.c. de solución al 4 % de tripsina en

soda decinormal y 30 c.c. de extracto de mucosa intestinal de perro. Siempre recubierta de tolueno, la mezcla es colocada en la estufa a 38°, 2 días.

Neutraliza luego con ácido sulfúrico al 10 %, concentra hasta 150 c.c. más o menos. Filtra sobre algodón de vidrio y acidifica con 30 c.c. de ácido sulfúrico al 10 %.

El líquido es agotado por cloroformo que arrastra las impurezas lipídicas, durante 3 horas en aparato de extracción continua — y es sometido luego a la acción de los disolventes.

#### Método de Florence

A 300 gramos de vísceras divididas se agrega 200 gramos de ácido tricloroacético al 20 %. Se lleva a bañomaría; se filtra. El precipitado que queda sobre el filtro, se vuelve a tomar con 100 cc. de ácido tricloroacético al 5 %. Se filtra y se reúnen los filtrados. Esa solución ácida es agotada por eter de petróleo ligero, después por eter sulfúrico.

Florence asegura haber extraído con este procedimiento el 84 % del veronal que contenían las vísceras analizadas.

Schoofs aconseja no generalizar el método pues ha tenido pérdidas con algunos tóxicos.

Vitte lo ha utilizado con pequeñas modificaciones y con resultados satisfactorios para el veronal y el gardenal.

#### Procedimiento de Lobo

Tesis presentada en París, en Febrero de 1934.

Basándose en los trabajos de Piettre y Vila, Lobo utiliza la acetona para extraer los barbitúricos y algunos alcaloides (estricnina), en la cual los fosfátidos son totalmente insolubles.

La técnica es como sigue:

1.0 Una digestión de las vísceras con acetona en medio ácido.

2.0 Filtración y concentración de la solución acetónica por destilación en el vacío hasta consistencia de extracto blando.

3.0 Nuevo tratamiento por acetona anhidra.

4.0 Destilación de la acetona, a la presión ordinaria hasta consistencia siruposa.

5.0 Tratamiento del residuo con agua caliente en presencia del sulfato de amonio. Filtración después de enfriamiento.

6.0 Extracción por el eter (Eter ácido que extrae el barbitúrico)

La adición de sulfato de amonio seguida de un calentamiento de algunos minutos, facilita la floculación de las sustancias coloidales que perjudican las filtraciones; es una sal insoluble en la acetona, y se obtienen buenos resultados agregando directa-

mente los cristales. En cuanto a la filtración de la solución acuosa, Lobo, aun cuando tiene en cuenta la opinión de Kohn Abrest, sigue sin embargo a Autenrith, Sabalitschka, Dragendorf. Mameli, filtrando después de enfriamiento y sobre filtro mojado. Esto le permite evitar la extracción al éter de petróleo, que según el autor arrastra pequeña cantidad de barbitúricos, sobre todo en presencia de lípidos.

#### Procedimiento de Tabone

Tesis presentada en la F. de Farmacia de París - 1936

**Electrodialisis** -- Utiliza el aparato adoptado por Mlle. S. Bazille en su trabajo sobre toxicología del fluor. Consta de un cristizador y dos manchones cilíndricos en pirex, cilindros susceptibles de ser recubiertos por una membrana en su parte inferior. Delimitan así tres espacios concéntricos: el espacio medio recibe la sustancia a electrodiálisis, los compartimentos exteriores encierran los electrodos constituidos por láminas circulares de platino, y agua destilada.

Dos tubos cilíndricos de vidrio operan de refrigerantes. Tabone utiliza membranas de celofan y opera bajo voltaje de 40 - 120 voltios como intensidad máxima.

A 35 gs. de pulpa diluidas en 50 cm<sup>3</sup> de agua destilada, agrega 2 c.c. de dietilamina a 33 %, obteniendo una reacción francamente alcalina. La mezcla, homogeneizada al mortero se introduce en el compartimento catódico. El compartimento anódico encierra 100 c.c. de agua.

Después de 16 horas de electrodiálisis, decanta el contenido catódico en un nuevo compartimento idéntico al primero. Rocía con algunos centímetros cúbicos de agua destilada el depósito protídico de la membrana y esta solución se une al contenido catódico.

Se sigue la electrodiálisis 24 horas.

Las soluciones anódicas reunidas son agotadas por éter y la solución etérea es desecada con sulfato de sodio anhidro.

Se filtra el éter por algodón y se destila. El residuo es generalmente incoloro y cristalizado. Sublima, utilizando su técnica.

Según Tabone, en 40 horas ha obtenido 213 mg<sup>3</sup> de veronal para 100 gs. de pulpa, mientras con el método clásico obtuvo 68 mg. 8.

#### Extracción de los barbitúricos de la Orina.

Esta operación consta de:

- 1° Tratamiento de la orina
- 2° Extracción del barbitúrico y obtención del residuo con la ureída.
- 3° Purificación del residuo.

## 1° TRATAMIENTO

Los autores utilizan distintos procedimientos: mientras Fabre purifica la orina con el subacetato de plomo, eliminando su exceso con solución saturada de sulfato de soda, Fleury y Van Italie prefieren el acetato neutro y Desodt en su tesis presentada en 1932 aconseja utilizar el ferrocianuro doble de zinc y de potasio preparado según técnica de Tierry. Con el fin de evitar un exceso de zinc exige dos soluciones. Solución A: Ferrocianuro de potasio anhidro 150 grs. y agua destilada C.S. para 1.000 c.c.

Solución B: Acetato de zinc anhidro 112 gs. y agua destilada C.S. para 1.000 c.c.

Agrega a la orina 1/10 de su volumen de solución de ferrocianuro de potasio y agita.

Agrega la misma cantidad de solución de acetato de zinc.

La mezcla es agitada y filtrada.

Comprueba la acidez del filtrado y en su defecto agrega ácido acético.

El líquido está en condiciones de ser sometido a la acción de los disolventes orgánicos adecuados para la extracción del tóxico.

#### EXTRACCION DEL BARBITURICO

El líquido obtenido después de purificación se somete a la acción de los disolventes de los barbitúricos.

Fabre utiliza el éter sulfúrico, desecando la solución etérea con sulfato de sodio anhidro.

Van Italie y Steenhaller utilizan éter acético.

Desodt agita con éter sulfúrico y una vez separado este éter lo deseca.

Evaporado el disolvente cualquiera que sea, se obtiene un residuo generalmente impuro.

#### PURIFICACION DEL RESIDUO

El residuo impuro que contiene el barbitúrico es tratado de diversas maneras:

Fabre lo toma por agua y agrega negro animal, haciendo hervir 30 minutos y luego filtra.

Fleury precipita el barbitúrico por sulfato mercúrico, trata esta combinación por hidrógeno sulfurado o zinc en presencia de ácido clorhídrico; procediendo luego a una extracción de la solución acuosa por el éter - que luego evapora.

Desodt trata el residuo impuro por 10 ó 20 c.c. de alcohol hirviendo durante algunos minutos; luego filtra, evapora la solución al baño maría. En el residuo identifica el tóxico.

---

La 2.a parte comprenderá la identificación