

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TOMO III Núm. 2

Marzo-Abril, 1962

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES
Redacción y Administración: FACULTAD DE
FARMACIA - GRANADA (ESPAÑA)

UNIVERSIDAD DE GRANADA

RECTOR DE LA UNIVERSIDAD

PROF. DR. EMILIO MUÑOZ FERNANDEZ

VÍCE - RECTOR

PROF. DR. J. M.^a CLAVERA ARMENTEROS

FACULTAD DE FARMACIA

TITULARES

Prof. Dr. J. Dorronsoro Vellilla. Decano, Química inorgánica, analítica y aplicada

- » » *J. Cabo Torres.* Farmacognosia I y II.
- » » *V. Callao Fabregat.* Microbiología I y II.
- » » *J. M.^a Clavera Armenteros,* Técnica Física y Fisicoquímica.
(Encargado de Bromatología e Historia)
- » » *D. Guevara Pozo.* Parasitología.
- » » *J. M.^a Muñoz Medina,* Botánica I y II.
- » » *L. Recalde Martínez.* Fisiología Vegetal.
- » » *J. Saenz de Buruaga y Sánchez.* Química Orgánica I y II.
- » » *J. M.^a Suñé Artussá.* Farmacia Galénica y Técnica Profesional y Legislación.
- » » *G. Varela Mosquera.* Fisiología Animal.

ENCARGADOS

Dr. M. Monteoliva Hernández. Bioquímica I y II.

Dr. R. García Villanova, Análisis Químico.

Dr. J. L. Alías Pérez. Mineralogía y Geología.

PROFESORES ADJUNTOS

Dr. M. Abumada, Dr. L. J. Alías, Dr. E. Esteban, Dr. R. García Villanova.

Dr. J. L. Guardiola, Dr. F. Mascaró, Dr. M. Monteoliva, Dr. A. Serrano,

Dr. J. Thomas, Dr. J. Vigaray.

*La responsabilidad de los conceptos
expuestos en los trabajos no incumbe a
la Redacción de la Revista sino a sus
respectivos Autores.*

Trabajos originales de la Facultad

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL
Y LEGISLACION

Prof. Dr. José M.^a Suñé Arbussá

Nota a la Farmacopea Española IX edición:

Acetilfenetidina

J. M.^a Suñé y R. García Villanova*

Con ocasión de encontrarnos en un pedido de hidroquinona con uno de los envases en que se nos sirvió, externamente idéntico, una etiqueta de fenacetina, encargamos a uno de nuestros alumnos, la identificación del producto siguiendo los ensayos de la vigente Farmacopea. Tanto los caracteres organolépticos como los físicos coincidían, inclusive el punto de fusión, pero no así el único ensayo químico de identificación. Su somera consideración fue bastante para demostrarnos que había sido mal redactado o transcrito** razón por la que nos decidimos a comprobar la monografía entera.

La «Acetylphenetidina» se conoce en F. E. IX también por p-acetofenetidina, p-acetilfenetidina, p-oxietil-acetanilida, ester etílico del acetyl para-aminofenol, fenacetina, fenetidina y fenina.

Figura en todas las Farmacopeas consultadas.

Se presenta, siempre según F. E. IX, en escamas cristalinas, incoloras, brillantes, inodoras e insípidas. Aconsejaríamos la sustitución del último de los caracteres por *débilmente amarga* como señalan Br. Ph., F. Bras., Ph. Int. y U. S. P. XVI entre otras, muy acertadamente.

(*) Han colaborado en las experiencias las alumnas Concepción y Marina Herráez.

(**) VILLANUA y CARBALLIDO lo han señalado en una publicación reciente que comentamos más adelante (Anal. R. Acad. Farm. XXVII, 181 (1961)).

«Es soluble en 1400 partes de agua fría, en 70 a ebullición, en 16 de alcohol frío, en 2 de alcohol hirviente y en 20 partes de éter».

Hemos comprobado la validez de los datos anteriores excepto por lo que hace referencia al éter en el que no es soluble en la proporción de 1 parte en 20 partes, que deben entenderse siempre en peso en el texto oficial. Una sola farmacopea de las consultadas indica la solubilidad en éter, la U. S. P., en proporción de 1 g de fenacetina en 130 mililitros del disolvente (La Ph. Int. define la solubilidad en éter con el término «ligeramente soluble» que indica que lo es en un peso 100 a 1000 veces mayor, muy poco explícito por lo tanto) y el Index Merck en 90 ml. Hemos determinado la solubilidad experimentalmente precisando unos 200 ml de éter para disolver 1 gramo de fenacetina, lo que equivale a 140 partes en peso.

Continúa la Farmacopea indicando que «se disuelve también en la glicerina y en el ácido acético»; como no indica en qué proporciones nada puede objetarse. Y acaba señalando que «funde entre 133 y 135°» y que «es sublimable». Puede aceptarse el intervalo de punto de fusión o incluso ampliar el límite máximo a 136° puesto que no existe unanimidad absoluta en los distintos textos; F. A., F. Bras., Br. Ph., Ph. Int. y U. S. P., por ejemplo, señalan 134 a 136°, 133 a 135° la Ph. Helv., 135° el Codex y la Farmacopea Danesa 133 a 137.

El primer ensayo químico que incluye la Farmacopea y único de identificación para la acetofenetidina es, en realidad, ensayo de la Fenetidina y viene descrito en los términos siguientes: «Hervido el producto con ácido clorhídrico diluído, se produce un líquido que, después de frío, adquiere color violeta, que pasa al rojo al agregar unas gotas de bicromato potásico al 3 por 100». La ebullición con ácido clorhídrico tiene como finalidad la hidrólisis de la acetilfenetidina pero no da ni puede dar color ni en caliente ni después de enfriar; el color aparece al añadir las gotas de dicromato. Es reacción que indican todas las farmacopeas aunque con pequeñas diferencias de técnica que influyen de manera decisiva en la tonalidad del color desde el violeta al rojo. Coinciden todas en precisar la cantidad de producto que debe utilizarse en 0,1 gramos (100 mg U. S. P. XVI, estableciendo la precisión al miligramo) y la mayor parte en hervir con 1 ml de ácido clorhídrico concentrado, durante un minuto (Ph. Helv. y U. S. P), de 1 a 2 minutos (F. A.) o 3 minutos (F. Bras., Br. Ph., Codex y Ph. Int.), diluyendo con 10 ml de agua. Se deja enfriar y después de filtrar (operación que omite Ph. Helv. y que tiene como única finalidad separar

la acetilfenetidina no hidrolizada ni solubilizada), se añaden gotas de solución de dicromato potásico (una gota de solución al 7,5^o/₁₀ P/V según U. S. P., dos de solución aproximadamente N o sea al 4,9^o/₁₀ P/V según Ph. Helv., una de solución 0,1 N o sea al 0,49^o/₁₀ P/V según F. A., F. Bras., Br. Ph. y Ph. Int. y un número no determinado de solución al 2^o/₁₀ según el Codex). Inmediatamente aparece color violeta (Ph. Helv. dice rojo cereza) que pasa rápidamente a rojo rubí según todas las farmacopeas excepto la suiza que dice poco a poco.

Recientemente VILLANUA Y CARBALLIDO (loc. cit.) proponen la sustitución del ensayo de la Farmacopea Española por el siguiente: «Se hierven en un tubo de ensayo durante tres minutos 0,1 gr. del producto con 2 c. c. de ácido clorhídrico concentrado. Después se diluye con 10 c. c. de agua y se filtra. El líquido filtrado tratado con unas gotas de solución de dicromato potásico da un color rojo que pasa a violeta en poco tiempo».

Estamos de acuerdo con la modificación que fija las cantidades a utilizar y que sustituye el ácido diluido por el concentrado porque según los mencionados autores es más segura la investigación; con ello se asegura, añadimos nosotros, la hidrólisis del producto. Sin embargo no podemos aceptarla totalmente.

Hemos estudiado experimentalmente la influencia del tiempo de ebullición, cantidad de ácido, número de gotas de reactivo y concentración del mismo, llegando a la conclusión de que la técnica más aceptable sería la siguiente:

«Se hierven en un tubo de ensayo durante dos minutos 0,100 gramos del producto con dos millilitros de ácido clorhídrico concentrado; se diluye luego con 10 mililitros de agua y se filtra. El líquido filtrado adicionado de una gota de solución de dicromato potásico 0,1 N toma rápidamente color violeta intenso que poco a poco pasa a rojo».

Si se hierve más de dos minutos el color que toma al adicionar el dicromato es el amarillo del reactivo que lentamente pasa a violeta-pardo.

Es aconsejable usar 2 mililitros de ácido en vez de uno como señalan algunas farmacopeas, porque se facilita la operación, ya que con un mililitro es fácil, al hervir, ocasionar la pirogenación de la sustancia problema.

Una sola gota de la solución decinormal de dicromato (aproximadamente al 4,9 por ciento) es suficiente para dar reacción claramente per-

ceptible y además con el color violeta intenso más definido y característico. Con mayor cantidad de gotas o mayor concentración de dicromato, no sólo no se mejora la reacción sino que incluso resulta contraproducente.

Los ensayos que siguen en la Farmacopea son de identificación de posibles impurezas (antipirina, acetanilida, p-fenetidina y materias orgánicas extrañas fácilmente carbonizables).

En el primero señala que «la solución acuosa saturada de acetilfenetidina no debe colorearse con cloruro férrico (antipirina)». El término «colorearse» es impreciso ya que textualmente significa tomar color pero no sobreentiende qué color.

Hemos de suponer que la farmacopea española incluye esta determinación para detectar una posible adulteración (mezcla) más que para una eventual sustitución; de todas maneras y con el fin de alcanzar ambos extremos proponemos el empleo de la solución más concentrada de cloruro férrico y la técnica siguiente:

*«Dos mililitros de la solución acuosa saturada de la sustancia problema no deben tomar color rojo al añadir una gota de solución de cloruro férrico (antipirina)».**

Sigue el texto oficial, «ni enturbiarse con el agua de bromo, añadida hasta color amarillo (acetanilida)»; se refiere a la solución acuosa saturada. En el artículo que dedica a la Acetanilida dice que la solución acuosa de acetanilida da con el agua de bromo un precipitado blanco-amarillento, cristalino, de p-bromo-acetanilida, blanco cristalino según Codex y Ph. Helv., si bien esta última añade que la solución se colorea de amarillo al añadir más agua de bromo. En efecto, operando con 6 mililitros de solución saturada de acetanilida (aproximadamente al 0,5 por ciento) aparece precipitado blanco a medida que se añaden gotas de agua de bromo, apareciendo el líquido coloreado de amarillo al añadir aproximadamente un mililitro. Si la solución no es saturada no aparece el precipitado y sí el color amarillo del agua de bromo.

La reacción es poco aparente cuando no está a saturación y a pesar de que la incluyen varias farmacopeas no la incluiríamos para determinar una posible adulteración por acetanilida, teniendo en cuenta que en la farmacopea existe otra mucho más demostrativa que es la siguiente:

(*) Un estudio de esta reacción lo expondremos en una nota sobre ANTIPIRINA, que está en preparación.

«Hirviendo 0,1 g del producto con 2 ml de lejía de sosa no debe percibirse el olor nauseabundo del isonitrilo después de añadir 2-3 gotas de cloroformo y calentar de nuevo (acetanilida)».*

La reacción es muy sensible permitiendo apreciar la presencia de acetanilida en la acetilfenetidina en proporción inferior al 2 por ciento lo que, teniendo en cuenta que se ensayan 0,100 gramos de problema, permite apreciar una cantidad inferior a 0,2 mg de acetanilida.

Parece, por tanto, aconsejable mantener este ensayo si bien redactándolo de manera parecida a la siguiente:

«Si se hierven 0,1 g del producto con 2 ml de lejía de sosa (R), se enfría, se añaden 2-3 gotas de cloroformo y se calienta de nuevo, no se debe percibir el olor desagradable de la fenilcarbilamina (acetanilida)».

A continuación incluye la Farmacopea dos ensayos para determinar la posible hidrólisis de la acetilfenetidina y consiguiente presencia de p-fenetidina, ambos muy sensibles y correctamente expuestos por lo que consideramos bien su inclusión, y otro para demostrar la ausencia de materia orgánica extraña, fácilmente carbonizable que redactaríamos de la manera siguiente:

«Cien miligramos de acetilfenetidina deben disolverse en un mililitro de ácido sulfúrico sin que aumente el color del ácido».

Consideramos aceptable el ensayo de incineración y los apartados dedicados a «Conservación» y «Dosis máxima». En cambio opinamos que el dedicado a «Incompatibilidades» debe aclararse diciendo qué tipo de incompatibilidad se presenta con cada una de las sustancias que se mencionen o suprimirse.

(*) La lejía de sosa oficial contiene el 30 por ciento de hidróxido sódico.

R E S U M E N

Se ha estudiado la monografía de la «Acetylphenetidina» de la F. E. IX y se proponen varias modificaciones a la misma.

R E S U M É

On a étudié la monographie «Acetylphenetidina» de la Pharmacopée espagnole IX édition et on propose quelques modifications á y introduire.

S U M M A R Y

A monographic study of the Acetylphenetidine which is contained in Spanish Pharmacopeia (F. E. IX) has been done. We suggest same changes to it.