

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL
Y LEGISLACION

Prof. Dr. José M.^a Suñé Arbussá

Ars. Pharm. III (núm 4 / 5), 1962

Nota a la Farmacopea Española IX edición: Antipirina

J. M.^a Suñé, C. Herráez y M. Herráez

La antipirina figura en F. E. IX con las sinónimias Fenazona, Analgesina, Anodina y Oxibimetilquinina. Es la fenildimetilpirazolona 1, 2, 3. Figura también en las farmacopeas argentina (F. A.), brasileña (F. Bras.), francesa (Codex) e internacional (Ph. Int.); no, en cambio, en la británica (Br. Ph.) ni en la norteamericana (U. S. P. XVI).

Dice F. E. que se presenta en «prismas laminares, rómbicos, incoloros o polvo cristalino, blanco; inodora y de sabor amargo débil».

El punto de fusión según F. E. IX es de 108 a 110°; el Codex señala 111 a 112° y F. A. y Ph. Int. indican 111 a 113°. Hemos efectuado numerosas determinaciones del punto de fusión con muestras de antipirina de distinta procedencia y en todos los casos hemos encontrado valores que oscilan menos de un grado alrededor de 112°. Por ello hemos de considerar excesivamente bajos los valores de F. E. IX y *proponer aumentarlos a 111 - 113°*.

La solubilidad, siguiendo el texto oficial, es de 1 parte en 1,2 de agua y en 1,5 de alcohol de 90°, valores aproximadamente iguales a los que figuran en las demás farmacopeas y que hemos comprobado experi-

mentalmente. En cloroformo, continúa F. E., es soluble en 1,5 partes, valor que coincide con los indicados por F. A. y Codex; F. Bras. y Ph. Int. indican que en el cloroformo la antipirina es «fácilmente soluble», expresión que equivale en dichas farmacopeas a disolverse una parte de sustancia en una a diez partes de disolvente, límites que abarcan lo establecido por las farmacopeas mencionadas antes. Hemos comprobado la rectitud de la indicación de la Farmacopea Española.

En éter, señala F. E. IX, que es soluble 1 parte en 75 y exactamente lo mismo indica el Codex; F. A. señala 50 partes que considera en volumen por lo que equivalen a 35 en peso, valor claramente inferior al primero. La F. Bras. indica que es *levemente* soluble en éter y Ph. Int. *ligeramente* soluble, expresiones ambas equivalentes a disolverse 1 parte de la sustancia en cuestión en un volumen comprendido entre las 100 y 1.000 partes. El Index Merck señala 43 ml. Como se deduce de la anterior exposición no existe unanimidad de criterio si bien considerando que F. E. y Codex expresan las partes en peso y que los 75 gramos equivalen aproximadamente a 110 mililitros de éter, llegamos a la conclusión de que los resultados más dispares son los de F. A. e Index Merck. Experimentalmente hemos encontrado para las muestras de antipirina ensayadas una solubilidad de 1 parte en unas 120 partes de éter en peso, equivalentes aproximadamente a 170 en volumen, solubilidad que aconsejaríamos incluir en F. E.

Aproximadamente a mitad de la monografía dedicada a la antipirina en F. E. IX se incluye el siguiente párrafo: «La antipirina debe ser totalmente soluble en su peso de agua, aproximadamente, dando solución incolora y neutra». Lo mismo señalan F. A., F. Bras. y Ph. Int., aunque aclarando que debe ser neutra al tornasol. Aconsejaríamos sustituir el párrafo de F. E. por el siguiente: «*La antipirina disuelta en aproximadamente su peso de agua, debe dar disolución incolora, límpida, neutra al tornasol.*».

El primer ensayo de identificación que describe F. E. IX es con el ácido tánico en los términos siguientes: «La solución acuosa de antipirina (1 por 100) da precipitado blanco con el ácido tánico»; es de suponer que la solución de ácido tánico se refiere a la reactivo (solución acuosa al 1 por 100) pero *convendría indicarlo con la R correspondiente*. La reacción la incluyen también F. A., F. Bras. y Codex, utilizando las dos primeras disolución de ácido tánico al 10 por 100 y la última al 2 por 100; de la disolución de antipirina que ensaya la F. A. no se in-

dica concentración, al 1 por 100 utiliza F. Bras. y al 5 por 100 el Codex. Unicamente la F. Bras. aclara cantidades, indicando que 10 mililitros de la solución problema precipitan con unas gotas de la solución reactivo.

Hemos intentado fijar las mejores condiciones de la reacción ensayando disoluciones al 1 y al 5 por ciento de antipirina, en volúmenes crecientes de 1, 3, 5 y 10 mililitros a los que hemos adicionado gota a gota disoluciones de ácido tánico preparadas al 1, 2 y 10 por ciento, con objeto de abarcar todas las proporciones consignadas en las farmacopeas consultadas. En todos los casos la reacción de precipitación es aparente al adicionar la primera gota de reactivo, tanto más cuanto mayores son las concentraciones de las disoluciones problema y reactivo. Con soluciones diluídas, la primera gota de reactivo da lugar a un precipitado blanco; al aumentarse el número de gotas, y asimismo al aumentarse las concentraciones de problema y reactivo o de ambos a la vez, el precipitado se hace cuajoso y mucho más aparente. Ante los resultados obtenidos creemos que la F. E. debería redactar la reacción en los términos siguientes: *«Adicionando a 2 ml de solución acuosa de antipirina (1 por 100) una gota de ácido tánico R se forma precipitado blanco que con tres o cuatro gotas toma aspecto cuajoso»*.

Sigue la F. E. en el mismo párrafo indicando que «la solución acuosa de antipirina (1 por 100) da precipitado rojo, cristalino, con la tintura de yodo y con el reactivo de Dragendorff».

La reacción con la tintura de yodo no la incluye ninguna otra farmacopea de las consultadas. Por «tintura de yodo» entiende F. E. la solución alcohólica concentrada de yodo que prepara al 6,5 por 100 de yodo elemento. La hemos ensayado tomando 2, 4, 6 y 10 mililitros de solución de antipirina al 1 por 100 en todos los casos, y obteniéndose al adicionar la primera gota de reactivo, precipitado rojo ladrillo, en ningún caso rojo, muy aparente, que desaparece al agitar. Aumentando el número de gotas a tres, seis, ocho y trece respectivamente, de acuerdo con el volumen de solución problema tomado, el color persistente después de agitar aun cuando en todos los casos, con el tiempo, palidece en intensidad y llega a desaparecer. Opinamos que de mantenerse la reacción en la Farmacopea Española debe redactarse de manera parecida a la siguiente: *«Dos mililitros de la solución acuosa de antipirina (1 por 100) dan precipitado rojo ladrillo al adicionar una gota de tintura de yodo»*.

La reacción con el reactivo Dragendorff (*) adicionado gota a gota a la solución de antipirina al 1 por 100 da precipitado rojo cristalino. Esta reacción sólo la incluye el Codex que indica que la solución de antipirina al 5 por 100 adicionada de yodobismutito potásico da precipitado anaranjado cristalino. Es mucho menos aparente que la descrita en la Farmacopea Española que ya da la reacción al adicionar la primera gota.

A renglón seguido de la reacción con el Dragendorff indica F. E. IX que la solución acuosa de antipirina al 1 por 100, diluída con 9 partes de agua «adquiere coloración roja intensa con 1 gota de cloruro férrico». Como no indica tratarse de la solución de cloruro férrico R (al 10 por 100) hemos de entender que se refiere a la solución oficial (al 49,6 por 100). El color que se obtiene con esta solución es amarillo-anaranjado pero en modo alguno rojo.

La reacción figura también en el artículo monográfico dedicado a la antipirina en las F. Bras., Ph. Int. y Codex. En las tres utiliza solución al 1 por 100, 2 mililitros las dos primeras y 10 la tercera. La internacional añade una gota de cloruro férrico SR (4,5 por 100) e indica aparición de color rojo sangre; en efecto, así ocurre. La brasileña añade también cloruro férrico SR que es, en esta farmacopea, al 9 por 100, y la coloración que exige es la rojo oscura; también es reflejo de lo que ocurre en la realidad. Por fin el Codex adiciona a los 10 mililitros de solución de antipirina al 1 por 100 unas gotas (no especifica cuántas) de solución de cloruro férrico R; en el capítulo que dedica a las soluciones reactivo incluye cuatro de cloruro férrico (26, 2,6, 5,2, 15 y 4,5 por 100), de las que es lógico pensar deba utilizarse la primera de no indicarse otra cosa.

Haciéndolo así se consigue también el color rojo sangre característico con una gota de solución al 26 por 100; la intensidad del color aumenta, como era de preveer, al aumentar el número de gotas de la solución de cloruro férrico.

Hemos ensayado la reacción, siempre con 2 mililitros, de soluciones de antipirina de concentraciones comprendidas entre 1 por 100 y 1 por

(*) En la descripción del reactivo Dragendorff (pág. 64 de la F. E. IX) se dice que «cada centímetro cúbico contiene 0,54-0,75 g de bismuto». Creemos que debe decir «0,54-0,57 g», o sea, que ha habido una errata o baile de cifras. Lo fundamentamos en que haciendo los cálculos a base del subnitrito de bismuto R, que es el oficial, con un 7,86 a 79 por 100 de Bi_2O_3 (Peso molecular 466) se obtiene en el reactivo un contenido de bismuto comprendido entre 0,564 y 0,567 gramos por mililitro; puede admitirse un límite inferior menor (0,54 indica la Farmacopea) aceptando pérdidas, pero de ningún modo un límite mayor que, en este caso, es tan erróneo, que exigiría para alcanzarlo que se diese el contrasentido de existir 8,36 gramos de Bi_2O_3 en 8 gramos de subnitrito.

1.000 adicionando siempre una sola gota de cloruro férrico, efectuando los ensayos con las tres soluciones de F. E. IX. Se obtienen los resultados siguientes:

2 ml de sol. de antipirina al	1 gota de sol Cl ₂ Fe al	Color
1 por 100	4,9 por 100 10 por 100 49 por 100	Rojo sangre Rojo oscuro Rojo muy oscuro
1 por 200	4,9 por 100 10 por 100 49 por 100	Rojo sangre Rojo oscuro Rojo muy oscuro
1 por 400	4,9 por 100 10 por 100 49 por 100	Rojo sangre Rojo oscuro Rojo muy oscuro
1 por 600	4,9 por 100 10 por 100 49 por 100	Amarillo anaranjad. Anaranjado Rojo oscuro
1 por 1.000	4,9 por 100 10 por 100 49 por 100	Amarillo Amarillo-anaranjad. Rojo sangre

La F. E. IX añade todavía «agregando unas gotas de ácido sulfúrico o diluyendo el líquido, el color se torna amarillo pálido».

Al no especificar de qué ácido sulfúrico se trata debe entenderse el concentrado.

La Brasileña indica que la coloración rojo oscuro que se obtiene, pasa a amarillo pálido por adición de ácido sulfúrico al 10 por 100. El Codex consigue igual resultado con ácido sulfúrico concentrado y por dilución con gran cantidad de agua pero en este último caso, aclara, reaparece el color por nueva adición de solución de cloruro férrico. La

Farmacopea Internacional transforma el color rojo sangre en amarillo por adición de ácido sulfúrico al 10 por 100 P/V.

Todos los textos mencionados se muestran imprecisos por lo que respecta a la cantidad de ácido o agua que se adiciona por lo que hemos estudiado las variaciones de color con ácido sulfúrico concentrado, ácido sulfúrico al 10 por 100 y agua, tomando como base las reacciones de F. E. IX y de Ph. Int.:

I.—F. E. IX: 2 ml sol. antipirina al 1 por 1.000 más 1 gota sol. Cl_3Fe al 49,5 %, color rojo:

- a) I gota SO_4H_2 concentrado, rosa
 III " " " , incoloro
 0,5 ml " " , amarillo
- b) X gotas SO_4H_2 al 10 %, rosa
 5 ml " " , incoloro
- c) 10 ml agua destilada, rosa
 50 ml " " , incoloro

II.—Ph.Int.: 2 ml sol. antipirina al 1 por 100 más una gota sol. Cl_3Fe al 4,5 %, color rojo.

- a) III gotas SO_4H_2 concentrado, rosa
 1 ml " " , incoloro
 2 ml " " , amarillo
- b) 1 ml SO_4H_2 al 10 %, rosa
 7 ml " " , incoloro
- c) 10 ml agua destilada, rosa

Se observa que la cantidad de ácido o agua que debe adicionarse para conseguir el cambio de color a rosa y finalmente la total desaparición del color es mayor al aumentar la cantidad de antipirina. Si se mantiene constante la cantidad de antipirina y se varía la de cloruro férrico modificando la concentración de la gota de solución que se añade, se observa que también se necesita mayor cantidad de ácido para que desaparezca el color a medida que aumenta la cantidad de cloruro férrico.

En los casos en que se provoca la desaparición del color con agua, simple dilución por tanto, reaparece adicionando cantidad suficiente de solución de cloruro férrico.

Teniendo en cuenta lo expuesto redactaríamos el párrafo a que nos referimos, de la siguiente manera: «*Dos mililitros de la disolución de antipirina (1 por 100) adquieren coloración rojo intensa con una gota de solución de cloruro férrico; agregando unas gotas de ácido sulfúrico la coloración pasa primero a rosa, luego a incoloro y, finalmente, a amarillo y diluyéndolo con agua destilada pasa sucesivamente a rosa (con 10 ml) e incoloro (con 50 ml)*».

A continuación se incluye la reacción con nitrito sódico descrita en los términos siguientes: «La antipirina, disuelta en agua (0.20 g en 10 c. c.), adquiere color azul verdoso al adicionarle un granito de nitrito sódico (R) y 4 gotas de ácido sulfúrico diluido. Calentando el líquido hasta la ebullición, y añadiendo ácido nítrico, el color pasa a rojo sanguíneo.

La primera parte se encuentra en todas las farmacopeas que incluyen la antipirina, pero en ninguna el cambio de color con ácido nítrico. La F. A. utiliza 12 ml de disolución al 1 por 100 de antipirina a los que adiciona 0,1 g de nitrito sódico y 1 ml de ácido sulfúrico diluido, debiendo adquirir coloración verde intensa como ocurre en la realidad; no indica la F. A. que a los pocos minutos se enturbia la disolución por floculación. La F. Bras. emplea 2 ml de la disolución de antipirina al 1 por 100 a los que adiciona también 0,1 g de nitrito sódico y unas gotas de ácido clorhídrico diluido (al 10 %) indicando la aparición de color verde, en realidad azul verdoso, que pasa a blanquecino, y por reposo indica la aparición de precipitado que no hemos logrado comprobar. El Codex francés usa 10 ml de la disolución al 5 % a los que añade unas gotas de ácido clorhídrico oficial (disolución normal) y gotas de disolución de nitrito sódico al 10 % debiendo dar coloración verde y así es. La Ph. Int. hace el ensayo exactamente como la F. Bras. pero utiliza solución de antipirina al 10 %; se desarrolla exactamente como indicábamos allí o sea que no parece influir la concentración de la disolución de antipirina entre los límites utilizados en la coloración pero sí en la formación de precipitado que en este caso es real y aparente.

La reacción puede aceptarse como viene descrita en F. E. IX si bien sería aconsejable indicar el *volumen de solución problema* con que se opera, que podría ser el de *dos mililitros*, y la *cantidad de ácido nítrico* que hay que añadir para que el color pase a rojo sangre que es de *medio a un mililitros*.

Opinamos que inmediatamente después de los ensayos de reconocimiento debería colocar la Farmacopea Española los de determinación de

impurezas por lo que los consideramos ahora. Incluye tres: un reconocimiento de ausencia de «sacarosa y otras impurezas carbonizables», uno de metales pesados y por fin el ensayo de incineración. Nada tenemos que objetarles aun cuando el primero es la única farmacopea consultada que lo incluye y el de incineración lo expresan todas en tanto por ciento, exigiendo que no supere el 0,1 por 100, expresión tal vez más adecuada. *Consideraríamos acertada la inclusión de un ensayo de cloruros*, norma que siguen F. A., F. Bras. y Ph. Int.

Después de los ensayos de identificación y reconocimiento de impurezas deberían situarse, de seguirse manteniendo en el texto oficial, el párrafo que hace referencia a la propiedad de la antipirina de favorecer la solubilidad de determinadas sustancias, el que indica la formación de mezclas delicuescentes con otras varias y el de incompatibilidades. En una nota anterior señalamos nuestra posición respecto a las incompatibilidades en el sentido de que debería aclararse más; creemos que la referencia a la propiedad de aumentar la solubilidad debe presumirse y que la alusión a mezclas delicuescentes debe incluirse en el apartado de incompatibilidades si se sigue el criterio de mantenerlo en la Farmacopea.

R E S U M E N

Se estudia la monografía «Antipirina» de la F. E. IX comparativamente con el existente en las demás farmacopeas y se proponen diversas modificaciones a la misma basadas en datos experimentales.

R E S U M E

On étudie la monographie «Antipyrina» de la Pharmacopée espagnole IX édition vis a vis a celle des pharmacopées étrangères et on propose certaines modifications a y introduire basées en des résultats expérimentels.