

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TOMO IV - Núm. 3

Mayo - Junio, 1963

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES
Subdirector: PROF. DR. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSA
Redacción y Administración: FACULTAD DE
FARMACIA - GRANADA (ESPAÑA)

SUMARIO

	PAG.
TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD	
Determinación permanganimétrica de amidopirina con indicadores de óxido-reducción, por <i>R. García Villanova, J. M.^a Suñé y J. Thomas</i>	211
Influencia de la fritura sobre el valor biológico de una proteína de pescado, por <i>J. A. Luque, Olga Moreiras-Varela y G. Varela</i>	221
Micrométodo fotocolorimétrico de determinación de urea, por <i>R. García Villanova y J. Thomas Gómez</i>	229
Estudio comparativo de los valores de digestibilidad y rendimiento energético de una ración en cerdos por las técnicas calorimétrica y de los coeficientes de digestibilidad, por <i>J. Fonollá, M. Truyols (1), J. Thomas y G. Varela</i>	239
TRABAJOS DE COLABORACION	
Estequiometría del complejo Carmin-Boro, por <i>F. Capitán García y M. Lachica Garrido</i>	255

CATEDRA DE ANALISIS QUIMICO

Prof. Dr. Rafael García Villanova

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. José M.^a Suñé Arbussá

Determinación permanganimétrica de amidopirina con indicadores de oxido-reducción

por

R. García Villanova, J. M.^a Suñé y J. Thomas

La mayor parte de las Farmacopeas vigentes dedican una monografía a la dimetilamino antipirina (se exceptúa la británica y norteamericana), con ensayos de identificación y pureza, pero tan sólo el Codex francés (1) incluye una valoración acidimétrica que se reproduce en el «Formulario Español de Farmacia Militar» (2) y en «Medicamenta» (3).

La valoración acidimétrica es, pues, la única aceptada en textos oficiales por su técnica sencilla y relativamente aproximada; en ella, la amidopirina se comporta como base débil y como indicador suele utilizarse el anaranjado de metilo que presenta una zona de viraje muy amplia y resta sensibilidad al método.

Recientemente, COLLADO Y HUERTA (4) hicieron una revisión de las técnicas acidimétricas ensayando la propuesta por KREUTZKAMP y colaboradores (5) que utilizan ácido sulfúrico 0,5 normal y cuatro técnicas en medio anhidro que emplean ácido perclórico 0,1 normal: la de LANG y colaboradores (6), disuelve amidopirina en benceno-ácido acético gla-

cial 3:1 y utiliza indicador verde malaquita-cristal violeta 3:1; la de RINK y colaboradores (7) disuelve en benzol y añade azul graso B como indicador que proporciona un viraje menos claro que el cristal violeta en solución acética al 0,5% (8) y ambos menos claros, según COLLADO Y HUERTA que el verde malaquita-cristal violeta; finalmente la de HADICKE y colaboradores (9) disuelve en disolución al 3% de acetato de mercurio en ácido acético anhidro y emplea como indicador cristal violeta al 0,1% en ácido acético; el mismo indicador emplean, con buenos resultados, GALLO Y MECARELLI (10) y SELLÉS Y SELLÉS FLORES (11) con buenos resultados. Los mejores se obtuvieron con la valoración en medio anhidro empleando mezcla de verde malaquita y cristal violeta como indicador debido a la claridad del viraje.

ANASTASI y colaboradores (12) valoran amidopirina en mezcla con barbitúricos sin necesidad de separación previa, por un método conductimétrico empleando ácido clorhídrico 0,5 normal e hidróxido sódico 0,1 normal y por una técnica potenciométrica en medio anhidro con ácido acético glacial como disolvente, disolución acética de ácido perclórico como valorante y ácido pícrico como indicador.

Un procedimiento indirecto de valoración basado en precipitar la amidopirina con un exceso conocido de una sal de metal pesado y determinación del exceso, ha sido utilizado por varios autores. Así, la precipitación con cloruro mercuríco o yoduro de cadmio y determinación del exceso (13). Las técnicas complexométricas han encontrado asimismo aplicación a la valoración de la amidopirina por este método indirecto; las aplican BUDESINSKY (14) y GROEBEL Y SCHNEIDER (15) precipitando con una sal cádmica, disolviendo el precipitado en amoniaco concentrado y valorando con disolución 0,05 M de complexona III y negro de eriocromo T como indicador, y DOMANGE (16).

Menciona LEBEAU en su «*Traité de Pharmacie Chimique*» un procedimiento basado en la oxidación de la amidopirina con permanganato potásico en medio alcalino (transformación en derivado nitrosado), adición de yoduro potásico y valoración en medio ácido del yodo liberado con tiosulfato sódico (17).

PAL RIZZA (18) aplica una técnica cerimétrica a la valoración de la amidopirina en preparados farmacéuticos en los que se encuentra en mezcla con una o más sustancias medicamentosas.

Las técnicas colorimétricas se han aplicado también a la valoración de la amidopirina. En LEBEAU (19) se menciona un procedimiento que utiliza el reactivo de Folin-Denis. BRUNO (20) aplica la absorción a 270

milimicras para determinar amidopirina en presencia de quinina y HABERLIS y BEGIN (21) para hacerlo en presencia de antipirina y varios alcaloides (quinina, yohimbina, codeína). Técnica espectrofotométrica similar aplican NAUGUMI OI y colaboradores (22) para valorarla en presencia de pancreatina y cafeína.

BONTEMPS y TEIRLINC (23) han propuesto recientemente una técnica espectrofotométrica algo distinta por basarse en una previa oxidación de la amidopirina con agua de bromo y eliminación del exceso de oxidante con ácido dialilbarbitúrico.

Mencionemos finalmente el interesante trabajo de MARJANOVIC y BLAGOJEVIC (24) que revisan las técnicas complexométricas, acidimétricas en medio acuoso y anhidro, yodométrica según SCHULEK y gravimétrica de Grecu Handelsmann y de Stainier (con ácido pícrico) obteniendo los mejores resultados con el método potenciométrico en medio anhidro y para cantidades miligramáticas con el complexométrico.

Parte experimental

En los ensayos preliminares se observa que la reacción del permanganato potásico con la amidopirina en medio ácido es rápida, decolorándose el permanganato, dando más tarde la amidopirina una serie de derivados de color azul que seguidamente desaparecen haciéndose lenta la reacción del oxidante sin que permita apreciar un punto final neto.

Con el fin de establecer la existencia de un punto de inflexión en la valoración potenciométrica que fuese coincidente con el intervalo de virajes de un indicador redox se practicaron determinaciones con un potenciómetro Beckman empleando electrodo indicador de platino y el de referencia de calomelanos saturado.

Los resultados encontrados se exponen en la tabla al margen empleando 100 ml de disolución de amidopirina 2×10^{-3} M a pH-1 con ácido sulfúrico y disolución de permanganato potásico 0,1 n.

Se aprecia un salto del potencial entre los 9 y 11 ml que ya habíamos apreciado por aproximación en los ensayos preliminares.

MI. de MnO ₄ K 0,1 N	Potencial medida (mv)
0	440
1	505
2	515
3	520
4	525
5	525
6	520
7	510
8	490
9	510
10	550
11	640
12	685
13	710

Siendo la influencia del pH fundamental en las valoraciones permanganométricas se estudia su influjo a continuación.

pH 0.—A ésta concentración protónica no se aprecian virajes netos con el complejo ortofenantrolina ferroso y erioglaucina A que son los indicadores cuyos intervalos de viraje se aproximan más al salto de potencial observado. Cuando parece alcanzarse el punto final, retorna el color de la forma reducida del indicador casi instantáneamente.

pH 1.—En la tabla Ia se dan los resultados obtenidos a esa concentración de hidrogeniones y la influencia que tiene la concentración de amidopirina empleando 11 gotas de *indicador complejo fenantrolina-ferroso 0,025 M* preparado según Kolthoff (Tratado de Química Analítica Cuantitativa, pág. 591). El volúmen de disolución de amidopirina es 100 ml en todos los casos y la disolución de permanganato potásico, 0,1 N.

Tabla Ia

Mililitros de MnO_4^- 0,1N utilizados para disolución de amidopirina de concentración:

Experiencia	$10^{-3}M$	$2 \times 10^{-3}M$	$3 \times 10^{-3}M$	$4 \times 10^{-3}M$	$5 \times 10^{-3}M$	$6 \times 10^{-3}M$ (1)	$7 \times 10^{-3}M$ (2)	$8 \times 10^{-3}M$ (3)
1	4,6	9,2	13,8	18,4	23,5	28,2	32,9	—
2	4,6	9,1	13,9	18,6	23,2	27,8	32,8	—
3	4,6	9,2	13,8	18,5	23,1	28,1	32,5	—
4	4,7	9,1	13,8	18,6	23,6	28,0	32,8	—
5	4,6	9,1	13,8	18,5	23,1	27,7	32,9	—
6	4,5	9,2	13,9	18,3	23,0	27,8	32,6	—
7	4,7	9,2	13,9	18,4	23,0	28,2	32,7	—
8	4,6	9,1	13,8	18,5	23,4	28,3	32,6	—
9	4,6	9,1	13,8	18,4	23,1	28,0	32,9	—
10	4,6	9,1	13,9	18,6	23,2	28,1	33,0	—

(1).—En el punto final retorna pronto el color rojo de la forma reducida del indicador.

(2).—Los defectos encontrados en (1) se acentúan a esta concentración.

(3) y siguientes.—Se aprecia muy mal el viraje y cuando parece alcanzarse el punto final no se encuentra por el retorno casi instantáneo del indicador a su forma reducida.

En la tabla Ib se dan los resultados encontrados usando 1 ml. de disolución de *eriolglaucina A* al 0,1% como indicador para 100 ml. de disolución de amidopirina de la concentración indicada y permanganato potásico 0,1 N.

Tabla Ib

Mililitros de MnO₄K 0,1N utilizados para disolución de amidopirina de concentración:

Expe- riencia	10 ⁻² M	2x10 ⁻² M	3x10 ⁻² M (1)	4x10 ⁻² M (2)	5x10 ⁻² M (3)	6x10 ⁻² M (4)	7x10 ⁻² M (5)	8x10 ⁻² M (6)	9x10 ⁻² M (7)
1	4,6	9,1	13,6	18,0	22,8	27,5	32,5	37,1	42,7
2	4,6	9,0	13,7	18,1	22,9	27,9	32,4	37,6	42,9
3	4,6	9,1	13,6	18,1	23,0	28,0	32,2	38,0	41,0
4	4,7	9,1	13,6	18,2	22,9	28,1	32,5	38,1	42,5
5	4,6	9,1	13,6	18,1	22,9	27,6	32,7	38,0	42,7
6	4,6	9,0	13,7	18,1	22,8	27,7	33,0	37,5	43,2
7	4,6	9,1	13,7	18,2	22,5	27,9	33,1	37,3	42,7
8	4,6	9,1	13,7	18,1	22,6	27,6	33,2	37,9	42,9
9	4,6	9,1	13,6	18,1	22,9	27,5	33,0	37,8	43,0
10	4,6	9,1	13,7	18,1	22,8	27,6	32,1	37,9	43,0

El viraje se alcanza cuando desaparece el color verde y se obtiene un tono pardo y acaramelado.

(1), (2) y (3).—El viraje se aprecia peor que usando ortofenantrolina.

(5), (6) y (7).—Se observa algo mejor el viraje poniendo 2 ml de disolución de *eriolglaucina A* de la concentración citada. A esas concentraciones se logra ver mejor el viraje.

pH 2.—A este valor de *pH* no se observa viraje empleando ortofenantrolina como indicador.

En la Tabla II se exponen los resultados obtenidos en la valoración de 100 ml de disolución de amidopirina de la concentración indicada usando 0,5 ml de disolución de *eriolglaucina A* al 0,1% con permanganato 0,1 N.

Tabla II

Mililitros de MnO_4K 0,1N utilizados para disolución de amidopirina de concentración:

Expe-riencia	$10^{-3}M$	$2 \times 10^{-3}M$	$3 \times 10^{-3}M$	$4 \times 10^{-3}M$	$5 \times 10^{-3}M$	$6 \times 10^{-3}M$	$7 \times 10^{-3}M$	$8 \times 10^{-3}M$	$9 \times 10^{-3}M$
1	5,0	10,1	15,1	19,9	25,1	30,2	35,4	40,8	45,0
2	5,1	10,2	15,0	20,0	25,0	30,4	35,3	39,9	45,2
3	5,3	10,0	14,9	20,1	25,2	30,3	35,0	40,2	45,1
4	5,2	10,1	15,1	20,2	25,1	30,2	35,3	40,1	45,0
5	5,1	10,0	15,2	20,1	25,2	30,1	35,2	40,0	45,3
6	5,0	10,2	15,1	20,2	25,1	30,2	35,4	40,3	45,5
7	5,1	10,3	15,1	20,3	25,2	30,1	35,3	40,2	45,2
8	5,1	10,1	15,3	20,1	25,3	30,3	35,2	40,1	45,5
9	5,0	10,0	15,2	20,2	25,1	30,1	35,1	40,2	45,4
10	5,1	9,9	15,3	20,3	25,2	30,2	35,2	40,3	45,0

A partir de la concentración $5 \times 10^{-3} M$ de amidopirina los virajes se observan con alguna dificultad desapareciendo con un exceso de disolución de permanganato.

pH 3.—En la tabla III se reproducen los resultados obtenidos a esta concentración protónica.

Tabla III

Mililitros de MnO_4K 0,1N utilizados para disolución de amidopirina de concentración:

Expe-riencia	$10^{-3}M$	$2 \times 10^{-3}M$	$3 \times 10^{-3}M$	$4 \times 10^{-3}M$	$5 \times 10^{-3}M$	$6 \times 10^{-3}M$	$7 \times 10^{-3}M$	$8 \times 10^{-3}M$	$9 \times 10^{-3}M$
1	5,1	10,2	15,2	20,3	24,8	30,0	33,1	35,7	40,3
2	5,2	10,3	15,4	20,0	25,4	30,2	33,6	36,1	40,2
3	5,3	10,1	15,1	19,9	24,9	29,9	33,4	35,9	40,1
4	5,2	10,2	15,3	19,8	25,0	30,1	33,2	36,0	40,4
5	5,1	10,0	14,9	20,2	25,1	30,4	33,7	35,8	41,3
6	5,2	10,1	15,2	20,1	25,2	30,3	33,1	35,9	40,9
7	5,1	10,3	15,3	20,2	25,1	30,1	33,0	35,8	40,7
8	5,2	10,1	15,2	20,0	25,0	30,2	33,2	36,0	40,8
9	5,0	10,2	15,1	20,1	24,9	30,3	33,5	35,7	40,6
10	5,2	10,1	15,2	19,9	25,2	30,1	33,4	35,5	41,1

Los resultados expuestos en la tabla precedente se lograron empleando 2 ml de disolución de erioglaucina A de la concentración indicada anteriormente. Con ortofenantrolina como indicador no se encuentra viraje perceptible.

pH 4.—No se pueden hacer determinaciones debido a la precipitación del bióxido de manganeso.

Error del indicador.—En la tabla IVa se dan los valores encontrados para la erioglaucina A, a $\text{pH}=1$.

Tabla IVa

Disol. acuosa erioglaucina 0,1% (ml)	SO_4H_2 0,1 N (ml)	pH	MnO_4K 0,1N (ml)	Viraje
0,5	100	1	0,05 - 0,1	Verde a rojo
1,0	100	1	0,1	» »
1,5	100	1	0,1	» »
2,0	100	1	0,1—0,15	» »

El error de indicador a $\text{pH } 2$ se da en la tabla IVb.

Tabla IVb

Disol. acuosa erioglaucina 0,1% (ml)	SO_4H_2 0,01 N (ml)	pH	MnO_4K 0,01N (ml)	Viraje
0,5	100	2	0,1	Azul a violáceo
1	100	2	0,15—0,2	» »
1,5	100	2	0,2	» »
2	100	2	0,2	» »

El error de indicador empleando ortofenantrolina a $\text{pH } 1$ y para I - II gotas de la disolución 0,025 molar y 100 ml. de ácido sulfúrico 0,1 N es de 0,05 ml de permanganato potásico 0,1 N.

Siendo posible la valoración permanganimétrica de la dimetilamino antipirina a determinadas concentraciones y valores de pH , a continuación se estudia la posibilidad de una microdeterminación permanganimétrica empleando disolución de Permanganato potásico 0,01 N de igual manera a como se ha operado con la disolución 0,1 N, viendo la influencia del pH y la concentración de amidopirina.

En la tabla Va figuran los resultados encontrados operando a $\text{pH } 1$ con un volumen de 100 ml de disolución de amidopirina de la concentración indicada y con II gotas de *indicador ortofenantrolina*.

Tabla Va

Mililitros de MnO_4K 0,1N utilizados para disolución de amidopirina de concentración:

Experiencia	$10^{-4}M$	$2 \times 10^{-4}M$	$3 \times 10^{-4}M$	$4 \times 10^{-4}M$	$5 \times 10^{-4}M$	$6 \times 10^{-4}M$	$7 \times 10^{-4}M$
1	5,1	9,6	13,5	17,7	22,0	26,9	—
2	5,2	9,3	13,5	17,8	22,3	26,8	—
3	5,1	9,5	13,5	17,8	22,1	26,2	—
4	5,1	9,5	13,4	17,8	22,4	26,3	—
5	5,1	9,5	13,6	17,9	22,5	26,1	—
6	5,1	9,5	13,5	17,8	22,8	26,5	—
7	5,2	9,4	13,5	17,7	22,6	26,8	—
8	5,1	9,5	13,4	17,9	22,4	26,9	—
9	5,0	9,4	13,6	17,8	22,2	26,4	—
10	5,0	9,5	13,5	17,8	22,1	26,7	—

A partir de la concentración $5 \times 10^{-4} M$ los resultados difieren como puede observarse acentuándose en la concentración $7 \times 10^{-4} M$ en la que la reacción de permanganato con amidopirina se hace bastante lenta.

En la tabla Vb se encuentran los resultados usando 0,5 ml de disolución de *eriglaucina A* al 0,1% en 100 ml de disolución de amidopirina de la concentración indicada, al mismo valor del pH.

Tabla Vb

Mililitros de MnO_4K 0,1N utilizados para disolución de amidopirina de concentración:

Experiencia	$10^{-4}M$	$2 \times 10^{-4}M$	$3 \times 10^{-4}M$	$4 \times 10^{-4}M$	$5 \times 10^{-4}M$
1	4,9	9,4	13,5	17,7	—
2	5,2	9,4	13,1	17,6	—
3	5,1	9,4	13,2	17,4	—
4	5,0	9,5	13,5	17,5	—
5	5,1	9,4	13,0	17,1	—
6	5,0	9,3	13,3	17,2	—
7	5,0	9,5	13,4	17,4	—
8	5,1	9,4	13,1	17,6	—
9	5,0	9,4	13,3	17,0	—
10	5,1	9,5	13,2	17,2	—

A partir de la disolución 4×10^{-4} M difieren cada vez más los resultados encontrados y la reacción a partir de esa concentración se hace demasiado lenta.

A pH 0 ocurre aquí lo mismo que se indicó en la valoración con permanganato potásico 0,1 N. En el punto final retorna el color de la forma reducida del indicador casi inmediatamente. De igual manera, a pH 2 se hace aún más lenta la reacción apareciendo los virajes con excesiva lentitud, dando lugar con ello a errores por exceso si se opera con demasiada rapidez.

Las experiencias se han realizado con amidopirina Riser (P. F. 108°) y material volumétrico con contraste Afora.

Conclusiones

La valoración permanganimétrica de la amidopirina con disolución de MnO_4K 0,1 N empleando indicadores de óxido-reducción se hace posible a determinados valores de pH y concentración de dimetilaminoan-tipirina.

A pH 1 es posible la valoración tanto con ortofenantrolina como con erioglaucina A si se valoran en un volúmen de 100 ml a una concentración que oscila entre 10^{-3} y 4×10^{-3} M hallando un factor empírico.

A pH 2 se hace posible la dosificación con menor error, siendo el equivalente de la amidopirina 1/5 del peso molecular, operando con un volúmen de 100 ml de disolución de concentración 10^{-3} - 10^{-2} M si se emplea la disolución de permanganato potásico 0,1 N.

Los resultados de la valoración a pH 3 demuestran que para concentraciones que oscilen entre 10^{-3} y 5×10^{-3} M se hace igualmente posible con erioglaucina A como indicador.

Con disolución de permanganato potásico 0,01 N y a pH 1 podría igualmente determinarse la amidopirina fijando bien las condiciones experimentales.

RESUMEN

Se propone un método permanganimétrico de valoración de amidopirina usando ortofenantrolina y erioiglaucina A como indicadores. A determinados valores del pH y concentraciones puede utilizarse con éxito uno u otro indicador empleando disolución de permanganato potásico 0,1 N. Con disolución de permanganato potásico 0,01 N puede también valorarse la amidopirina fijando previamente las condiciones experimentales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—«Codex Medicamentarius Gallicus» VII ed., París 1949, pág. 40.
- 2.—«Formulario Español de Farmacia Militar» VII edic.—Madrid, 1948.—T. II página 1.119.
- 3.—«Medicamenta», 6.^a edic.—Barcelona, 1962 T. 3, pág. 1.075.
- 4.—M. C. Collado y J. A. Huerta: Monitor LXVIII, 21 (1962).
- 5.—N. Kreutzkamp y col.: Dtsch. Apotheker Ztg. 99, 433 (1959).
- 6.—B. Lang. y L. Tavassy: Z. An. Chem. 158, 339 (1957).
- 7.—M. Rink y col.: Pharm. Ztg.—104, 1.380 (1959).
- 8.—Bull. Chem. Pharm., 461 (1957), cit. por Collado y Huerta (vid. 4).
- 9.—M. Hadicke y col.: Ph. Zhalle 3, (1960).
- 10.—U. Gallo y E. Mecarelli: Il Farmaco, Ed. prat., 10, 609 (1955).
- 11.—E. Sellés y E. Sellés Flores: Galénica Acta, 8, 291 (1955).
- 12.—R. Matchou: Thèse Doct. Pharm., Alger 1931 y J. P. C. 13, 329 (1931), citados por P. Lebeau: «Traité de Pharmacie Chimique», 4.^a ed., París 1956, T. IV pag. 2.416.
- 13.—P. L. Fusaroli: Chem. Ind., 20 329 (1938) y B. S. C. (Doc.) 590 (1939), citados por L. Lebeau (loc. cit. 12).
- 14.—B. Budesinsky: Ceskoslov. Pharmacie 4, 71 (1955), de Galénica Acta VIII, 244 (1955).
- 15.—W. Graebel y E. Schneider: Z. Anal. Chem. 146, 191 (1955), de Galénica Acta IX, 331 (1956).
- 16.—L. Domange: Amn. fals. et fraudes, 5, 269 (1957), de Ch. A. 4109 b (1958).
- 17.—E. Schuler y P. Menyarth: Z. anal. Ch. 89, 426 (1932), citado por P. Lebeau (loc. cit. 12)
- 18.—Pál Rizza: Acta Pharm. Hurg., 25, 21 (1955), de Ch. A. 8.467 e (1958).
- 19.—T. E. Gouliaeva: J. analis. Khim. 5, 163 (1950) y Prod. Pharm., 5, 527 (1950) citados por P. Lebeau (loc. cit. 12).
- 20.—S. Bruno: Il Farmaco, ed. scient., 10, 922 (1955).
- 21.—E. Haberli y E. Beguin: Pharm. Ztg. 1274 (1960), de France Pharm, 14, 34 (1961).
- 22.—Naugumi Oi, Kasuko Kageyama y Keichiro Miyazaki: Yokugaku Zashi 77, 439 (1957), de Ch. A. 10841 (1957).
- 23.—R. Bontemps y P. Teirlinck: J. Pharm. Belg., 16, 146, (1961).
- 24.—M. Marjanovic y Z. Blagojevic: Arch. Pharm. (Belgrado) 12, 330 (1962).