

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL Y LEGISLACION

Prof. Dr. José M.^a Suñé

Nota a la Farmacopea Española, IX edición: Acetanilida

por

J. M.^a Suñé, M.^a C. Artero y J. A. Muelas

La primera monografía de la novena edición de la Farmacopea Española se dedica a *Acetanilida*. Figura asimismo en las farmacopeas argentina (F. A.), alemana (D. A. B.), brasileña (F. Bras.), francesa (Codex) y suiza (Ph. Helv.); no figura en la británica (Br. Ph.), norteamericana (U. S. P.) y rusa (U. S. S. R. Ph.) y sólo como reactivo en la internacional (Ph. Int.).

En el texto español se la denomina además por *Fenilacetamida*, *Antifebrina*, *Acetilfenilamina* y *Derivado monoacetilado de la anilina* (Monoacetilanilina en F. A. y F. Bras.). Fórmula y peso molecular los consideramos correctos.

La describe como «láminas romboidales, brillantes, incoloras». La mayor parte de farmacopeas la admiten también como *polvo blanco cristalino*, descripción que responde a una realidad, por lo que parece aconsejable incorporarla a la española.

Sigue F. E. «inodoras, de ligero sabor urente y amargo». La F. A. y la F. Bras. dicen sabor poco ácido al principio, luego amargo y picante, lo que tal vez es algo más exacto que lo que indica F. E., aunque en ambos casos queda bien definida la sensación característica

que produce la acetanilida al ponerse en contacto con las papilas gustativas.

El punto de fusión se encuentra entre 112 y 113° según F. E. entre 114 y 116° según F. A. y F. Bras., entre 113 y 114° en D. A. B. y Codex y entre 113 y 115° según Ph. Helv. Hemos comprobado que todas las farmacopeas mencionadas tienen razón ya que el punto de fusión que hemos hallado experimentalmente ha oscilado entre 112 y 116°, según la procedencia del producto ensayado. Opinamos, por tanto, que F. E. debería sustituir el límite superior para el punto de fusión de la acetanilida por 116°.

Sigue la farmacopea, «*hierve a 295° sin descomponerse*», en lo que coincide F. A., y nada dicen las demás farmacopeas consultadas. Opinamos que debe omitirse dicha característica por no ser dato analítico corriente ni fácil su determinación (*).

En el capítulo de solubilidades se lee en F. E. «*Poco soluble en el agua fría (1 p. en 210 p.) y más en la hirviente (1 p. en 19); fácilmente soluble en el alcohol y muy soluble en el éter y en el cloroformo*». La solubilidad en agua fría, 1 p. en 210 p., corresponde en efecto, a la denominación «poco soluble» del cuadro de la página 37 de la Farmacopea (número 36 de las Prescripciones generales), pero opinamos nosotros, y lo hemos hecho notar en otras ocasiones, que las denominaciones «difícilmente soluble» y «poco soluble» del mencionado cuadro se hallan intercambiadas en él (independientemente de que falta la de «muy difícilmente soluble» para las sustancias que necesitan entre 1.000 y 10.000 partes de disolvente por una parte de ellas) en cuyo caso lo que correspondería a la acetanilida sería «*Difícilmente soluble en el agua fría...*». Por lo que respecta a la expresión «*fría*», hemos de entender, si nos atenemos a la Prescripción general número 31 de la misma página 37 de F. E., la comprendida entre el 0 y 5°; estamos seguros de que no es la que pretendían dar a entender quienes redactaron el artículo monográfico a que nos referimos sino que más bien querrían indicar la temperatura ordinaria, 15 a 25° según F. E., o mejor todavía los 20° que es la temperatura a que se determina la solubilidad en el artículo a ello dedicado en la F. E. (página 79).

(*) Pensamos siempre en el farmacéutico de Oficina de Farmacia.

En el Cuadro siguiente se reúnen las solubilidades indicadas por las farmacopeas consultadas y los valores que hemos obtenido experimentalmente:

	F. E.	F. A.	D. A. B.	Codex	Ph. Helv.	Ph. Bras.	Exper.
Agua destilada	210	200	230	220	220	190	210
Agua hirviente	19	20	22	22	22	20	20
Alcohol de 95°	F. S.	—	—	—	3,5	3,5	3,6
idem. hirviente	—	—	—	—	—	0,6 cm ³	—
Alcohol de 90°	—	4	4	3,5	—	—	3,2
idem. hirviente	—	1	—	1	—	—	—
Eter etílico	M. S.	M. S.	50	12	15	17	26
Cloroformo	M. S.	M. S.	8	5	8	4	4,4
Acetona	—	M. S.	—	—	18	4	3
Benceno	—	M. S.	—	—	—	47	95
Glicerina	—	M. S.	—	—	7	5	6(*)
Eter petróleo	—	—	—	—	P. S.	—	—

Las cifras indican partes en que se disuelve una de acetanilida. F. S.—Fácilmente soluble; M. S.—Muy soluble; P. S.—Poco soluble. Todas las solubilidades están consideradas a 20° excepto en la F. Bras. en que se consideran a 25°.

De acuerdo con los datos experimentales, con los que figuran en el resto de farmacopeas y con las consideraciones anteriormente expuestas proponemos modificar el texto de la F. E. que quedaría redactado en los siguientes términos: «*Difícilmente soluble en el agua (1p. en 210p.), soluble en agua hirviente (1p. en 20p.) y éter (1p. en 26p.) y fácilmente soluble en el alcohol (1p. en 3,6p.), acetona (1p. en 3p.) y cloroformo (1p. en 4,4p.)*».

Empieza los ensayos la F. E. con el siguiente: «*Calentando la solución acuosa de acetanilida con hidróxido sódico, se produce acetato y anilina libre, de olor bien apreciable, y si el líquido frío se calienta de nuevo con 4-5 gotas de cloroformo, se percibe el olor desagradabilísimo de la fenilcarbilamina (diferencia entre la acetanilida, la metilacetanilida y la antipirina)*».

Para efectuar la primera parte del ensayo, calentamiento con álcali y reconocimiento organoléptico de la anilina formada por su olor carac-

(*) La solubilidad en glicerinas se ha determinado a 100°.

terístico, operan F. A. y F. Bras. con 0,1 gramos de la sustancia problema y 5 ml de hidróxido sódico SR (al 4% P/V y 45% P/V respectivamente), indicando la brasileña que el calentamiento es a ebullición, no señala cantidades la Ph. Helv. pero sí que se calienta la sustancia problema con lejía de sosa diluída (8,5% P/V); el Codex opera con 0,15 gramos de acetanilida y 2 ml de potasa alcohólica al 10% y D. A. B. con 0,1 gramos de problema y 5 ml de potasa cáustica (15%).

Hemos operado con 0,1 gramos de acetanilida y 5 mililitros de solución de hidróxido sódico R. (8%), apreciando ligero olor a anilina.

La segunda parte del ensayo la hace F. A. con diez gotas de cloroformo mientras D. A. B., Codex, Ph. Helv. y F. Bras. indican «algunas gotas», coincidiendo todas en el olor muy desagradable de la fenilcarbilamina que, señalan F. A. y F. Bras., es tóxica. El ensayo como lo describe la F. E., con IV-V gotas, es suficientemente indicativo ya que es muy patente el olor desagradabilísimo de la fenilcarbilamina. El ensayo diferencia claramente la acetanilida de la antipirina que da olor agradable, y de la metilacetanilida (exalgina) que no da olor.

Como consecuencia de lo expuesto consideramos oportuno mantener el ensayo en F. E. si bien lo modificaríamos dejándolo redactado en los términos siguientes: «*Calentando 0,1 gramos de acetanilida con 5 mililitros de solución de hidróxido sódico R se forma anilina de olor característico; si el líquido frío se calienta con IV-V gotas de cloroformo se percibe el olor desagradabilísimo de la fenilcarbilamina (diferencia con la metilacetanilida y antipirina)*».

A continuación indica F. E. IX el siguiente: «*La misma solución acuosa da con el agua de bromo un precipitado blanco-amarillento, cristalino, de parabromoacetanilida*» (*).

En parecidos términos la describen F. A. y Codex aunque en éste se dice dar un precipitado blanco cristalino; Ph. Helv. utiliza 6 ml de solución acuosa saturada de acetanilida y 1 ml de agua de bromo obteniendo precipitado blanco y F. Bras. parte de 10 ml de solución o unas gotas de agua de bromo para obtener también precipitado blanco

(*) Señalaremos de paso que la preparación del agua de bromo R que da la F. E. en la página 47 no nos parece correcta («Prepárese echando de un frasco lleno de agua destilada un poco de bromo R y agitando»); sería aconsejable reemplazarla por la simple indicación de «Solución acuosa saturada de bromo» o si se quiere precisar más, «prepárese adicionando con las debidas precauciones 2 ml de bromo en 100 ml de agua destilada y agitando».

crystalino. Ph. Helv. añade que con otros 2 ml de agua de bromo, o sea un exceso, la solución se colorea en amarillo.

Hemos procedido a preparar solución acuosa saturada de acetanilida y solución acuosa saturada de bromo (agua de bromo) y a ensayar la adición gota a gota de la segunda sobre diferentes volúmenes de la primera. En el cuadro siguiente se exponen los resultados obtenidos:

Ensayo número	Sol saturada acetanilina (ml)	Número gotas agua de bromo	
		Precipita	Termina precipitar
I	2	10	19
II	4	9	38
III	6	11	55
IV	8	9	73
V	10	12	94

20 gotas = 1 mililitro.

Entre las nueve y doce gotas de agua de bromo aparece precipitado blanco que sigue formándose hasta consumir unas 18,5 gotas, casi un mililitro, por cada 2 mililitros de solución acuosa saturada de acetanilida. A partir del momento en que termina la precipitación la solución se pone amarilla por el agua de bromo y el precipitado también parece tomar aquel color; sin embargo, recogido sobre papel de filtro el precipitado formado al adicionar un exceso de agua de bromo, y desecado, es totalmente blanco.

Consideramos, pues, que la Farmacopea debe modificar el ensayo dejándolo redactado como sigue: «*La solución acuosa saturada de acetanilida da con agua de bromo adicionada gota a gota (para dos mililitros diez gotas aproximadamente) un precipitado blanco cristalino de parabromoacetanilida*».

El ensayo que sigue en F. E. es: «*Por la acción del ácido sulfúrico o del clorhídrico sobre la acetanilida se forma sulfato o cloruro de anilina y ácido acético libre, de olor característico*». Como ensayo de identificación no nos parece demasiado demostrativo por basarse tan solo en la detección del olor a acético libre que, en efecto, es real; opinamos que podría muy bien omitirse del texto oficial que tiene otras pruebas mucho más claras (la de la fenilcarbilamina y la del precipitado de pa-

rabromoacetanilida vistas hasta ahora y la del fenol e hipoclorito que veremos) y que en caso de conservarse podría modificarse adoptando la técnica de F. A. que calienta con ácido sulfúrico y alcohol y el olor que se detecta es el del ester acético, más característico todavía.

Sin embargo también opinamos que deberían incluirse los ensayos con ácido sulfúrico y con ácido nítrico como ensayos de pureza. Lo hacen todas las farmacopeas consultadas siendo lo más común y lo que aconsejamos lo siguiente: «0,1 gramos de acetanilida deben disolverse completamente en 1 ml de ácido sulfúrico dando solución límpida e incolora (ausencia de materia orgánica libre)» y «en las mismas proporciones debe disolverse en ácido nítrico sin producirse coloración alguna (fenacetina y sustancias relacionadas)».

A continuación describe F. E. otro ensayo de identificación de acetanilida en los términos siguientes: «Hiriendo 0,10 g de acetanilida disueltos en ácido clorhídrico (2 centímetros cúbicos), y añadiendo sucesivamente 3 c. c. de solución acuosa de fenol (1 por 20) y 4-5 c. c. de otra saturada de hipoclorito cálcico, el líquido se colora de azul violáceo, que pasa a azul índigo por sobresaturación con amoníaco». La reacción coloreada es propia de la anilina formada en la hidrólisis clorhídrica por lo que algunas farmacopeas la mencionan sin la hidrólisis ni fenol, para detectar la presencia de sales de anilina (F. A. con hipoclorito sódico y Codex con hipoclorito cálcico). La técnica que hemos transcrito de F. E. no figura en ninguna farmacopea. La hemos reproducido experimentalmente variando la cantidad de solución saturada de hipoclorito cálcico (1, 3 y 5 ml) demostrándose en todos los casos la aparición de color rojo opaco que pasa a violeta claro (no a azul violáceo) y al sobresaturarlo con amoníaco aparece el azul índigo con una intensidad que aumenta con la cantidad de solución de hipocloritos utilizada. Toda la reacción debe hacerse en caliente pues de lo contrario se forma precipitado blanco al añadir el fenol y se vuelve a formar aunque ligeramente rosado al añadir el hipoclorito cálcico. La F. A. calienta unos miligramos de acetanilida con dos gotas de solución de sosa (4% P/V) y una gota de fenol y luego añade de 10 a 15 gotas de solución de hipoclorito sódico R. con lo que obtiene una coloración azul índigo muy difusible en el agua; en efecto, la reacción se desarrolla como indica la farmacopea argentina.

Podemos admitir el ensayo descrito en F. E. IX sin más que sustituir el «azul violáceo» por «rojo opaco».

Sigue la F. E.: «*La acetanilida disuelta en agua, no debe alterar el papel azul de tornasol (ácido libre) ni colorearse con el cloruro férrico: una coloración violeta denotaría presencia de compuestos fenólicos*».

La primera parte, independientemente de su situación en la monografía que no estimamos correcta ya que debería figurar antes de los ensayos químicos, se encuentra también en F. A., Codex, D. A. B. y F. Bras. que suelen resumirla en «la solución acuosa de acetanilida debe ser neutra al tornasol». La segunda parte, reacción del cloruro férrico, la incluyen todas las farmacopeas consultadas como ensayo diferencial de compuestos con grupo fenólico. F. A. es tan poco explícita como F. E. IX pues indica añadir a la solución saturada de acetanilida unas gotas de solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ (R) no debiendo producirse color que denotaría antipirina (*) o compuestos fenólicos.

El mismo ensayo menciona el Codex aunque aclarando que el color azul denotaría fenol y el rojo antipirina. F. Bras. opera con 5 mililitros de solución saturada de acetanilida y dos gotas de solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ indicando que no debe aparecer color rosa o bermellón. Ph. Helv. opera también con 5 mililitros del problema a los que adiciona 5 gotas de solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ señalando que el color que se obtenga no debe diferir del obtenido con 5 ml de agua adicionados de 5 gotas de solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$; lo contrario denotaría antipirina o su salicilato. Digamos que la solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ es al 9 % P/V en F. A., F. Bras. y Ph. Helv y al 26 % en el Codex. En F. E. la solución reactivo es la oficial que contiene proximamente el 30% en peso; existe, además una solución diluída, al 10% de la anterior, o sea aproximadamente al 3 % en peso.

Hemos comprobado que operando con 5 ml de la solución saturada de acetanilida, bastan unas gotas de solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ para identificar antipirina (color rojo) o compuestos fenólicos (color azul o violeta) y no se produce otro color que el de la misma solución reactivo con la acetanilida.

Opinamos puede mantenerse el ensayo si bien sería conveniente redactarlo de nuevo, por ejemplo en los términos siguientes: «*Adicionando a 5 ml de solución saturada de acetanilida unas gotas de solución de $\text{Cl}_3 \text{Fe}$ (R) no debe aparecer otro color que el amarillo del reactivo; una coloración azul o violeta denotaría compuestos fenólicos y una coloración roja, antipirina*».

El último ensayo de F. E. dice: «*Por incineración no debe dejar*

(*) F. A. dice «fenacetina» pero indudablemente quiere decir antipirina porque la fenacetina no da color con la solución de cloruro férrico.

residuo sensible». Coinciden todas las farmacopeas en lo mismo si bien algunas fijan un límite ponderal que es de 0,1% en el Codex y 0,05% en F. A. y F. Bras. Teniendo en cuenta que la prescripción general número 20 de F. E. (pág. 36) señala que debe entenderse inferior a la milésima parte de la cantidad de substancia empleada lo que equivale al 0,1%, observamos coincide con el Codex. Podría pensarse si sería mejor sustituir el término «sensible» por «apreciable» o «ponderable».

Y no da más ensayos la F. E. Basándonos en las demás farmacopeas que dedican monografía a la acetanilida cabría pensar en la conveniencia de incorporar alguna nueva característica o ensayo al texto de F. E. IX.

Así, F. A. y F. Bras. exigen una pérdida máxima de peso por desecación a 100° hasta peso constante del 0,5%, o lo que es lo mismo, que el peso de acetanilida no debe ser inferior al 99,5%. Podría incorporarse aunq. haciendo la desecación a 105°.

F. A. y F. Bras. indican una reacción de identificación a base de dicromato potásico que efectúan con 0,1 g de acetanilida y 5 ml de sol. al 0,2% P/V de dicromato potásico (F. Bras. utiliza 0,2 ml de sol. al 7,3% P/V de dicromato potásico y 5 ml de agua lo que equivale aproximadamente a un 40% más de sustancia reactivo) a lo que se añade 15 g de ácido sulfúrico (ml en F. Bras.) con lo que se produce una coloración rojo intenso que pasa rápidamente a azul, luego a azul verdoso para ir desapareciendo poco a poco.

Hemos repetido varias veces el ensayo y utilizado cantidades y concentraciones variables de dicromato potásico y cantidades diferentes de ácido sulfúrico. En ningún caso hemos conseguido los colores que figuran en las farmacopeas mencionadas. La adición cuidadosa de ácido sulfúrico da lugar a un oscurecimiento en la superficie del líquido seguido luego de un cambio del color propio de la solución de dicromato a pardo amarillo, luego pardo oscuro (caramelo) y finalmente pardo verdoso. No nos parece la reacción ni sencilla ni definitiva por lo que no aconsejamos incorporarla.

Acaba la F. E. con la conservación «en recipiente bien cerrado» y con las incompatibilidades que, como en notas anteriores, dejamos sin comentario por entender que deberían ponerse las que de verdad pueden darse en la práctica farmacéutica y aclarar el tipo de incompatibilidad o, de lo contrario, omitirse.

RESUMEN

Se estudia la monografía «Acetanilida» de la Farmacopea Española vigente, IX edición, comparativamente con la que incluyen las farmacopeas extranjeras y se proponen modificaciones a la misma, basadas en consideraciones teóricas y datos experimentales.

RESUMÉ

On étudie la monographie «Acetanilida» de la Pharmacopée Espagnole IX édition vis a vis a celles des pharmacopées étrangères et on propose des modifications a y introduire basées en des considerations théoriques et en des résultats expérimentaux.