

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL
Y LEGISLACION

Prof. Dr. José M.^a Suñé Arbussá

Ars. Pharm. IV, (n.º 1), 1963

Nota a la Farmacopea Española IX edición:

Acido acetilsalicílico

J. M.^a Suñé (*)

El ácido acetilsalicílico, más conocido por la denominación registrada de «Aspirina», posee monografía en todas las farmacopeas consultadas (F. E. IX; F. A.; F. Bras.; Br. Ph.; Ph. Helv.; Ph. Int.; U. S. P. XVI). Se le denomina también ácido ortoacetoxibenzoico, ácido 2 acetoxibenzoico y éter acético del ácido salicílico. Su peso molecular es 180,154.

La monografía de la Farmacopea Española, que se encuentra desplazada de lugar si se atiende a una ordenación alfabética rigurosa, empieza con el «Examen» y dice que está formado por «agujas pequeñas, blancas, inodoras o con débil olor acético, de sabor acidulo». En efecto, en el mercado suele encontrarse el ácido acetilsalicílico cristalizado en forma de agujas blancas pero no es raro en forma de polvo blanco cristalino por lo que lo añadiríamos en la monografía de F. E. como lo hacen casi

(*) Han colaborado en las experiencias los alumnos A. Betegón, F. Bigorra, C. Herráez y M. Herráez.

todas las farmacopeas (F. Bras.; Br. Ph.; Ph. Int.; U. S. P. XVI). Solo permiten oler la U. S. P. XVI sin especificar a qué y la Ph. Helv. que especifica ligero olor a ácido acético; hemos de convenir en que la del mercado español suele oler ligeramente por lo que no parece conveniente eliminar tal característica de F. E. pero sí aclararla en el sentido de anteponer «a ácido» al «acético».

Todas las farmacopeas consultadas menos el Codex indican la hidrólisis en presencia de humedad en ácido acético y ácido salicílico, indicación que convendría incluir en F. E.

Resumiendo lo anteriormente expuesto podría redactarse aquella primera frase de la farmacopea española, dedicada a la descripción del producto, de la siguiente manera:

«Agujas pequeñas blancas o polvo blanco cristalino, inodoros o con débil olor a ácido acético y sabor acidulo».

Sigue la Farmacopea: «Poco solubles en agua (1 por 300 p.), lo son mucho en alcohol (1 por 5), en éter y en cloroformo, y soluble, con descomposición, en los hidróxidos y carbonatos alcalinos».

A primera vista se observa una falta de concordancia en la construcción gramatical ya que refiere la solubilidad en un caso a las agujas y lo pone en plural y otras veces a la sustancia poniéndolo en singular; se observa, asimismo, que los términos que usa para indicar la solubilidad del ácido acetilsalicílico no siempre corresponden con los establecidos en el apartado 36 de las prescripciones generales de la misma Farmacopea.

Todas las farmacopeas consultadas coinciden en la indicación de la hidrosolubilidad, no así en la solubilidad en alcohol que unas farmacopeas refieren al de 90° y otras al de 95° variando la cantidad exigida para 1 gramo de ácido acetilsalicílico entre 5 ml (U. S. P. XVI y F. A.) y 7 ml (Br. Ph.); F. E. IX exige 5 gramos de alcohol de 95° equivalentes a 6,1 ml valor que consideramos aceptable. La solubilidad en éter y cloroformo debería indicarse ponderalmente pudiendo aceptarse los valores de 20 p. en volumen para el éter y 17 para el cloroformo que transformadas en peso equivalen a 15 y 25 respectivamente. Aconsejaríamos redactar el párrafo de referencia de manera similar a la siguiente:

«Poco soluble en agua (1 p. en 300 p.), fácilmente soluble en alcohol (1 p. en 5 p.), éter (1 p. en 15 p.) y cloroformo (1 p. en 25 p.) y soluble, con descomposición en los hidróxidos y carbonatos alcalinos».

A continuación indica, «sus soluciones son ácidas». Todas las farmacopeas incluyen la expresión pero señalando frente a qué indicador se manifiesta la acidez, la británica al rojo de metilo y las demás al tornasol; consideramos aconsejable indicarlo también en la Farmacopea Española y nos inclinamos por el tornasol.

Termina el primer párrafo, «punto de fusión instantánea $+135^{\circ}$ ». Tan solo otra farmacopea, la británica, señala como punto de fusión una sola temperatura, 136° ; todas las demás permiten una dispersión: $132-135^{\circ}$ el Co. lex francés, $134-136$ la Ph. Helv., $135-137^{\circ}$ la F. A. y $136-138^{\circ}$ la Ph. Int. y la U. S. P.

Hemos ensayado varias muestras de ácido acetilsalicílico de diversas procedencias hallando valores mínimos de 132° y máximos de 136° por lo que creemos conveniente sustituir el 135° de nuestra farmacopea por $132-136^{\circ}$.

Como primer ensayo de identificación da la F. E. IX la hidrólisis alcalina del ácido acetilsalicílico y reconocimiento del ácido acético por el olor grato del éster acético al calentar a ebullición con alcohol y ácido sulfúrico y del ácido salicílico por la sensible reacción del cloruro férrico. La técnica que incluye es la siguiente:

«Hervido el ácido acetilsalicílico con hidróxido sódico (solución al 10%) durante algunos minutos, se obtiene, después de frío y al acidular con sulfúrico diluido, un precipitado de ácido salicílico. Sepárese éste por filtración y el líquido filtrado, que tiene olor acético, calentado a ebullición, con ácido sulfúrico y alcohol, desprende olor grato debido al éster acético que se forma. Disuelto el salicílico separado, con éter sulfúrico, desecada la solución con sulfato sódico anhidro, filtrada y añadida de un poco de alcohol y de agua, da, con la adición de unas gotas de cloruro férrico (R), color violáceo».

La redacción de la técnica que antecede no está demasiado clara y la misma técnica es algo dificultosa de llevar a la práctica. Por otra parte, el «hidróxido sódico (solución al 10%)», creemos podría sustituirse por «solución de hidróxido sódico (R)» que es al 8%, aproximadamente 2N, con lo que se evita la preparación de una disolución nueva sin necesidad. Además, opinamos que donde dice «sulfúrico» debe decir «ácido sulfúrico» y, asimismo, donde se lee «salicílico» sería conveniente poner «ácido salicílico».

La primera parte del ensayo, hidrólisis alcalina del ácido acetilsalicílico y separación del ácido salicílico después de precipitarlo por acidulación sulfúrica del medio, se encuentra en todas las farmacopeas consul-

tadas; una sola, la suiza, no indica proporción de los ingredientes, la Ph. Int. utiliza 0,2 gramos de ácido acetilsalicílico y 2 mililitros de solución de hidróxido sódico (R) (al 8%) mientras que F. A., Br. Ph., F. Bras. y U. S. P. aconsejan 0,5 gramos de la sustancia problema y 10 mililitros de la solución alcalina que es al 4% aproximado en F. A. y U. S. P. XVI, lo que equivale a igual proporción entre ácido acetilsalicílico e hidróxido sódico que en la internacional; las soluciones reactivo del álcali en Br. Ph. y F. Bras. son del 20% y 45% respectivamente por lo que los 10 ml resultan una cantidad muy exagerada.

El Codex parte de un gramo de ácido acetilsalicílico y utiliza hidróxido cálcico para la hidrólisis, procedimiento menos cómodo todavía en el que no insistimos.

La hidrólisis con hidróxido sódico debe efectuarse hirviendo durante unos minutos, bastando los tres que señalan Ph. Helv. y F. Bras. Después de enfriar, se acidula con ácido sulfúrico diluido (al 10%), sin que se indique cantidad en la F. E. y Ph. Helv., 2 ml en Ph. Int., un exceso según la Br. Ph. y 10 ml según F. A. y U. S. P. Opinamos que esta primera parte del ensayo debería redactarse en la F. E. en términos parecidos a los siguientes: «*Se hierven durante tres minutos 0,5 gramos de ácido acetilsalicílico con 10 ml de solución de hidróxido sódico (R), se enfría y se acidula con 10 ml de ácido sulfúrico diluido; se obtiene un precipitado blanco de ácido salicílico*».

A continuación indica la Farmacopea separar el precipitado por filtración y seguir con el líquido filtrado de olor «acético» que se calienta a ebullición con ácido sulfúrico y alcohol para formar el éster acético (acetato de etilo) de olor grato. Coinciden todas las farmacopeas consultadas en señalar el olor a ácido acético del líquido filtrado, que, según hemos comprobado, es menos intenso que el del líquido antes de filtrar, excepto la Ph. Int. que indica un previo calentamiento totalmente innecesario.

Las farmacopeas argentina y norteamericana describen también la formación del éster acético con etanol en medio sulfúrico que r.o hemos conseguido reproducir con demasiada claridad y que sólo nos confirma la presencia del ácido sobradamente demostrada por su propio olor; opinamos que podría eliminarse el reconocimiento en cuestión en la próxima farmacopea.

Finalmente, acaba F. E. IX con la caracterización del ácido salicílico por la conocida reacción del cloruro férrico. La reacción es suficientemente sensible para que permita omitir los detalles de extracción y pu-

rificación del texto oficial. Basta con indicar que «*la solución acuosa del precipitado adquiere color violeta con una gota de cloruro férrico (R)*».

La Farmacopea Española exige ausencia de cloruros y sulfatos que demuestra de la manera siguiente: «Agítese 1 g de producto con 20 c. c. de agua destilada y 10 c. c. de ácido nítrico y fíltrese al cabo de un minuto: el líquido no debe acusar la presencia de cloruros ni sulfatos». De manera parecida se expresan F. A. y Ph. Helv. (ésta omite el ácido nítrico); F. Bras., Ph. Int. y U. S. P. hierven durante cinco minutos sin acidular el medio. Opinamos que la F. E. puede mantener el párrafo sin mas que modificar los símbolos métricos (ml en vez de c. c.).

El párrafo que sigue en F. E. IX debe subdividirse. La primera parte es, concretamente, un ensayo de metales pesados para el que propone la técnica siguiente: «Calentando por espacio de dos minutos 1 g de ácido acetilsalicílico con 10 c. c. de agua destilada y un c. c. de ácido clorhídrico y diluyendo la mezcla en 40 c. c. de agua fría, el líquido filtrado no ha de acusar la presencia de metales pesados». Nada debemos objetarle, sí añadir que la mayor parte de farmacopeas fijan un límite de metales pesados que es de diez partes por millón.

En el mismo párrafo incluye otros dos ensayos, uno de *materias resinosas y colorantes*. («Déjese evaporar espontáneamente la solución de 1 g de ácido acetilsalicílico en 5 c. c. de alcohol; el residuo será cristalino y de color blanco») que no figura en ninguna otra farmacopea consultada y que consideramos podría omitirse por no ser corriente en la actualidad la presencia de tales sustancias en el ácido acetilsalicílico, y otro de *impurezas fácilmente carbonizables* («0,5 g de ácido acetilsalicílico deben disolverse en 10 c. c. de ácido sulfúrico sin producir más que débil coloración amarilla») redactado de manera parecida en F. A., Ph., Helv., Ph. Int. y U. S. P., si bien esta última señala no tener más color que un patrón determinado.

Para investigar el *ácido salicílico libre* propone F. E. IX un ensayo de orientación y otro más preciso según el texto que sigue: «La solución alcohólica de ácido acetilsalicílico (0,1 g en 5 c. c.) no debe desprender olor acético al diluirla con 20 c. c. de agua, ni adquirir inmediatamente coloración violácea y solo muy débil con una gota de cloruro férrico. Esta reacción es preferible practicarla del siguiente modo: Trátense 2 g de ácido acetilsalicílico por 5 c. c. de una mezcla a partes iguales de éter y éter de petróleo; fíltrese y déjese evaporar el líquido. Trátense el residuo con 5 c. c. de agua y añádase una gota de cloruro

férrico. No debe dar color violáceo». Opinamos que una farmacopea debe ser concisa y proponer un solo ensayo fácil y suficientemente preciso, como lo hacen F. Bras y Ph. Int. que indican disolver 0,05 g del ácido acetilsalicílico problema en la mezcla de 5 ml de etanol de 95 % y 20 de agua y añadir a la disolución reciente una gota de cloruro férrico; no debe aparecer inmediatamente coloración violeta. Las farmacopeas argentina, británica y norteamericana utilizan como reactivo el sulfato férrico-amónico. Hemos reproducido el ensayo siguiendo las técnicas propuestas por las diferentes farmacopeas con resultados satisfactorios por lo que respecta a la F. E. IX, Ph. Int., F. A., Br. Ph. y U. S. P., no apreciando ninguna ventaja en la utilización del sulfato férrico-amónico por lo que no vemos inconveniente en que siga la Farmacopea Española con el cloruro férrico; las técnicas descritas en Codex y Ph. Helv. son menos claras en sus resultados. La de F. E. IX permite apreciar cantidades de ácido salicílico inferiores al 1 por 1.000 de la aspirina ensayada.

Como último ensayo se indica el de incineración en los siguientes términos: «Por incineración de 1 g. del producto no debe quedar residuo sensible (materias fijas)». El Codex no señala cantidad a ensayar y la Ph. Helv. emplea 0,5 g. que por incineración no deben dejar residuo ponderable. Las demás farmacopeas consultadas fijan un límite ponderal que es del 0,05% en F. A., F. Bras y U. S. P. y del 0,1% en Br. Ph. y Ph. Int. Aconsejaríamos esta última modalidad para nuestra farmacopea.

Las farmacopeas británica e internacional incluyen un ensayo de arsénico que no deberá existir en cantidad superior a 2 partes por millón. Podría incluirse en la Farmacopea Española.

F. A. y F. Bras. proponen un ensayo de desecación mediante sulfúrico y U. S. P. mediante silicogel, exigiendo las tres que no supere el 0,5%. Este ensayo no parece imprescindible ni tan solo conveniente en la Farmacopea Española.

La valoración que propone la F. E. IX es exactamente la de la suiza y muy parecida a la del Codex: determinación directa de la acidez con solución de sosa 0,1 N en presencia de fenoltaleína previa disolución del problema en alcohol. Naturalmente el equivalente es el peso molecular por valorarse solo el grupo carboxílico. Todas las demás farmacopeas consultadas provocan la hidrólisis del ácido acetilsalicílico por ebullición alcalina determinando el álcali consumido por diferencia con ácido sulfúrico y fenoltaleína o ácido clorhídrico y rojo fenol (sólo la Br. Ph.); el equivalente es la mitad del peso molecular. Opinamos salir-

se de los límites que nos hemos impuesto en esta comunicación el considerar cual de los dos procedimientos es más exacto o rápido y en consecuencia aconsejarlo para la F. E.

Nada tenemos que objetar a la conservación «en frascos bien cerrados» y por lo que respecta a incompatibilidades seguimos opinando como lo hemos indicado en notas anteriores que de seguir manteniéndolas en el texto oficial debería especificarse algo respecto a su causa.

R E S U M E N

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

R E S U M É

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