

CATEDRA DE ANALISIS QUIMICO

Prof. Encargado Dr. R. García Villanova

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL Y LEGISLACION

Prof. Dr. J. M.^a Suñé

Ars Pharm. IV (n.º 2) 1963

Contribución al estudio de F. E. IX: Valoración del gluconato cálcico

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

La F. E. IX valora el gluconato cálcico por precipitación mediante oxalato amónico, disolución del precipitado lavado en ácido sulfúrico diluido y determinación permanganimétrica del oxalato. La misma técnica figura en las farmacopeas argentina, brasileña, británica, francesa, internacional, rusa y suiza. La expresión del resultado se hace en gluconato cálcico monohidratado en F.E.IX, F. Bras., Br. Ph., Ph. Int. y Ph. Helv., siendo el equivalente: $1 \text{ ml MnO}_4\text{K } 0,1 \text{ N} \longrightarrow 0,02242 \text{ g de C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}\text{Ca. H}_2\text{O}$. El Codex francés lo expresa en calcio ($1 \text{ ml MnO}_4\text{K} \longrightarrow 0,002 \text{ g Ca}$) y las farmacopeas argentina y rusa en óxido cálcico ($1 \text{ ml MnO}_4\text{K} \longrightarrow 0,002804 \text{ g OCa}$.)

La Farmacopea Británica en su edición de 1958 mantiene la valoración con permanganato para el gluconato cálcico sustancia, pero introduce, por vez primera en un código medicamentoso oficial, la técnica complexométrica para valorar los inyectables de gluconato cálcico; la técnica que prescribe es la siguiente:

"Dilúyase un volumen cuidadosamente medido de la solución inyectable, equivalente a unos 0,5 gramos de gluconato, con 50 mililitros de agua, añádanse 5 mililitros de la solución reguladora que se describe más abajo y valórese con edetato sódico M/20 (*) usando como indicador 0,1 g. de mezcla monocromática negra. Cada mililitro de edetato sódico M/20 equivale a 0,002004 gramos de Ca".

En la última revisión de la U. S. P. (1960) se incorpora la técnica complexométrica en la valoración del gluconato cálcico, descrita en los términos siguientes :

"Pésense cuidadosamente unos 800 miligramos de gluconato cálcico, previa desecación a 105° durante 16 horas y disuélvase en 150 mililitros de agua que contenga 2 mililitros (**) de ácido clorhídrico diluído (10%). Añádanse 15 mililitros de solución de hidróxido sódico R (4,3%), 40 miligramos de solución de murexida y 3 mililitros de solución de verde naftol y valórese con etilendiaminotetraacetato disódico 0,05 M hasta que la solución se colorea de azul intenso. Cada mililitro de EDTA sódico 0,05M equivale a 21,52 miligramos de $C_{12}H_{22}CaO_{14}$ ".

La sencillez, rapidez y precisión de las técnicas complexométricas para la determinación de calcio y el hecho de su incorporación por las farmacopeas británica y norteamericana para el gluconato cálcico, nos indujeron a efectuar unos ensayos comparativos de los métodos clásicos (gravimétrico y permanganimétrico) con el moderno complexométrico, con vistas a la posible modificación del artículo monográfico correspondiente de nuestra farmacopea.

Parte experimental

Como fase previa se contrastaron con un carbonato cálcico R. A. "Riedel", desecado a 105°, la técnica gravimétrica basada en la precipitación del calcio como oxalato seguida de calcinación y pesada como carbonato cálcico, la permanganimétrica y la complexométrica.

Para el método gravimétrico se eligió la técnica descrita en Kolthoff

(*) Es lo que señala el Addendum 1960, corrigiendo el N/10 de la edición de 1958.

(**) U. S. P. XVI indicaba 5 mililitros pero el primer suplemento a dicha farmacopea lo reduce a 2 mililitros.

(*) aplicada a muestras que contenían $0,1 + 0,0002$ g. de calcio, practicando una serie de 10 determinaciones. La calcinación se efectuó en horno eléctrico con control de temperatura y la filtración mediante crisoles de porcelana de fondo poroso.

El método permanganométrico se realizó de acuerdo con lo prescrito por la Farmacopea Española para el gluconato cálcico. Como existen técnicas en que se aconseja recoger el precipitado de oxalato cálcico sobre un embudo o crisol de placa para, allí mismo, ser tratado por el ácido sulfúrico a fin de liberar ácido oxálico que ha de valorarse con el permanganato potásico, se hicieron sendas determinaciones del calcio filtrando por placas G-4 y por papel como se recomienda en el texto oficial.

Por último, la complexometría se realizó sobre la muestra disuelta en la cantidad necesaria de ácido clorhídrico, 100 ml de agua, 20 ml de disolución de hidróxido sódico N y como indicador 0,2-0,3 g de una mezcla de murexida con cloruro sódico al 1%.

Se valoró con disolución 0,0473 M de sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético hasta viraje a violeta.

En el cuadro I se reúnen los resultados obtenidos partiendo de una disolución de carbonato cálcico 0,05 M en ácido clorhídrico (conteniendo 0,1 g de calcio en 50 ml y 0,05 g en 25 ml). Las determinaciones gravimétricas y volumétricas se efectuaron en muestras de 50 y 25 ml respectivamente.

(*) I. M. KOLTHOFF y E. B. SANDÉLL, «Química analítica Cuantitativa» Edit. Nigar, Buenos Aires, 1952.

Cuadro 1

| | Govimetrrio | Permanganimetría | | | | Complexometría | |
|-----------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | Ca (g) | Filtración por crisol G-4 | | Filtración por papel | | Complexona III 0,0473 M (ml) | Ca (g) |
| | | MnO ₄ K 0,1N (ml) | Ca (g) | MnO ₄ K 0,1N (ml) | Ca (g) | | |
| | 0.1000 | 25.1 | 0.0503 | 25.0 | 0.0501 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.1004 | 24.8 | 0.0496 | 25.2 | 0.0505 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.1002 | 25.0 | 0.0501 | 24.8 | 0.0496 | 26.5 | 0.0502 |
| | 0.1004 | 25.2 | 0.0505 | 25.1 | 0.0503 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.0998 | 25.2 | 0.0505 | 25.0 | 0.0501 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.1004 | 24.8 | 0.0496 | 24.9 | 0.0498 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.1004 | 24.2 | 0.0484 | 24.8 | 0.0496 | 26.5 | 0.0502 |
| | 0.1002 | 24.5 | 0.0490 | 25.2 | 0.0505 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.1002 | 24.7 | 0.0494 | 25.1 | 0.0503 | 26.4 | 0.0500 |
| | 0.1002 | 25.1 | 0.0503 | 24.9 | 0.0498 | 26.4 | 0.0500 |
| M: | 0.10022 | | 0.04977 | | 0.05006 | | 0.05004 |
| d: | 0.000144 | | 0.00047 | | 0.000308 | | 0.000064 |
| d/M x 100 | 1.43 ‰ | | 9.4 ‰ | | 6.1 ‰ | | 1.27 ‰ |
| σ | 1.97 x 10 ⁻⁴ | | 5.4 x 10 ⁻⁴ | | 3.7 x 10 ⁻⁴ | | 0.83 x 10 ⁻⁴ |

M = Medio; d = Desviación medio; d/M x 100 = Desviación medio en función de lo media aritmética;
 σ = Desviación típica (Error cuadrático medio).

R. GARCÍA VILLANOVA Y J. M. SUNE

El error de la media respecto al valor real ha sido respectivamente de 0,22 ‰, 0,46 ‰, 0,12 ‰ y 0,08 ‰ valores todos muy aceptables, inferiores al 0,5 ‰ y en tres casos, despreciables incluso frente al error de pesada, destacando el correspondiente a la técnica complexométrica, inferior al 0,1 ‰.

La desviación típica o error cuadrático medio toma valores asimismo muy aceptables, destacando de nuevo el correspondiente a la técnica complexométrica, al que sigue la gravimétrica.

Llegamos, pues, a la conclusión de que las cuatro técnicas ensayadas conducen a resultados suficientemente satisfactorios por lo que se refiere al error y si atendemos a la dispersión hay que considerar técnica de elección la complexométrica, que supera incluso a la gravimétrica.

Una vez contrastadas las técnicas frente al patrón de carbonato cálcico se efectuaron una serie de ensayos con muestras de gluconato cálcico de cinco procedencias diferentes siguiendo el mismo criterio.

Para el método gravimétrico se tomaron muestras de $1 \pm 0,0002$ g de gluconato cálcico determinando el calcio precipitado con oxalato y pesado como carbonato, siguiendo el método citado en Kolthoff.

En las determinaciones permanganométricas se emplearon muestras de $0,5 \pm 0,0002$ g de gluconato cálcico valorado según la Farmacopea Española y según la misma técnica con la sola modificación de que el filtrado se realizó por la placa G-4.

En la complexometría se emplearon muestras de igual peso que en la permanganometría disolviéndolas en 100 ml de agua destilada, 2 ml de ácido clorhídrico diluido, 20 ml de solución de hidróxido sódico y agregando como indicador 0,2-0,3 g de murexida mezclada con cloruro sódico y valorando finalmente con la disolución de complexona III hasta viraje al violeta.

A continuación se dan los resultados encontrados en las cinco muestras analizadas, reuniéndose en cada columna los valores siguientes:

I.—Gramos de gluconato cálcico determinados gravimétricamente en 1 gramo de muestra.

II.—Mililitros de disolución de permanganato potásico 0,100 N consumidos (filtración por crisol de placa G-4).

II a.—Gramos de gluconato cálcico calculados a partir de los valores de II.

III.—Mililitros de disolución de permanganato potásico 0,100 N consumidos (filtración por papel).

III a.—Gramos de gluconato cálcico calculados a partir de los valores de III.

IV.—Mililitros de disolución de complexona III 0,0473 M consumidos.

IV a.—Gramos de gluconato cálcico calculados a partir de los valores de IV.

Muestra núm. 1

| | I | II | II° | III | III° | IV | IV° |
|----------|-----------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|------|-----------------------|
| | 0,9674 | 19,7 | 0,4416 | 22,2 | 0,4977 | 22,7 | 0,4814 |
| | 0,9650 | 18,8 | 0,4214 | 22,3 | 0,4999 | 22,7 | 0,4814 |
| | 0,9659 | 22,2 | 0,4977 | 22,3 | 0,4999 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9661 | 21,3 | 0,4775 | 22,0 | 0,4932 | 22,7 | 0,4814 |
| | 0,9656 | 20,4 | 0,4573 | 21,9 | 0,4909 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9665 | 21,0 | 0,4708 | 22,0 | 0,4932 | 22,7 | 0,4814 |
| | 0,9668 | 21,3 | 0,4775 | 21,9 | 0,4909 | 22,7 | 0,4814 |
| | 0,9654 | 21,5 | 0,4820 | 22,0 | 0,4932 | 22,7 | 0,4814 |
| | 0,9656 | 19,9 | 0,4461 | 22,1 | 0,4954 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9670 | 20,1 | 0,4506 | 22,0 | 0,4932 | 22,7 | 0,4814 |
| M: | 0,96613 | | 0,46225 | | 0,49475 | | 0,48077 |
| (%) | 96,6% | | 92,45% | | 98,95% | | 96,15% |
| σ | $0,77 \times 10^{-3}$ | | $22,8 \times 10^{-3}$ | | $3,36 \times 10^{-3}$ | | $1,01 \times 10^{-3}$ |

(*) Riqueza teórica del producto valorado considerando aceptable el valor obtenido para la media.

Muestra núm. 2

| | I | II | I. ^o | III | III. ^o | IV | IV. ^o |
|------------------|------------------------|------|------------------------------------|------|------------------------------------|------|------------------------------------|
| | 1,0067 | 22,2 | 0,4977 | 21,9 | 0,4509 | 23,6 | 0,5005 |
| | 1,0021 | 21,8 | 0,4887 | 22,3 | 0,4999 | 23,5 | 0,4984 |
| | 0,9998 | 21,2 | 0,4753 | 22,2 | 0,4977 | 23,6 | 0,5005 |
| | 0,9996 | 21,9 | 0,4909 | 22,0 | 0,4932 | 23,5 | 0,4984 |
| | 0,9999 | 21,9 | 0,4909 | 22,1 | 0,4944 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,0002 | 21,6 | 0,4842 | 22,3 | 0,4999 | 23,6 | 0,5005 |
| | 1,0001 | 22,1 | 0,4954 | 22,0 | 0,4932 | 23,6 | 0,5005 |
| | 1,0052 | 21,8 | 0,4887 | 21,9 | 0,4909 | 23,6 | 0,5005 |
| | 1,0031 | 22,0 | 0,4932 | 22,3 | 0,4999 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,0020 | 22,1 | 0,4954 | 22,1 | 0,4954 | 23,6 | 0,5005 |
| M: | 1,00187 | | 0,49004 | | 0,49554 | | 0,49966 |
| (^o) | 100,19% | | 98,008 ^o / _o | | 99,108 ^o / _o | | 99,932 ^o / _o |
| σ | 2,477x10 ⁻³ | | 6,52x10 ⁻³ | | 3,60x10 ⁻³ | | 1,08x10 ⁻³ |

(*) Riqueza teórica del producto valorado considerando aceptable el valor obtenido para la media.

Muestra núm 3

| | I | II | II. ^o | III | III. ^o | IV | IV. ^o |
|------------------|------------------------------------|------|------------------------|------|------------------------------------|------|------------------------|
| | 1,0058 | 21,6 | 0,4842 | 21,9 | 0,4909 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,004 | 20,3 | 0,4551 | 21,9 | 0,4909 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,0028 | 22,4 | 0,5022 | 22,2 | 0,4977 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,0004 | 20,6 | 0,4618 | 21,7 | 0,4865 | 23,5 | 0,4984 |
| | 0,9996 | 19,8 | 0,4439 | 21,9 | 0,4909 | 23,5 | 0,4984 |
| | 0,9998 | 21,7 | 0,4865 | 21,4 | 0,4797 | 23,6 | 0,5005 |
| | 0,9989 | 21,9 | 0,4909 | 21,5 | 0,4820 | 23,6 | 0,5005 |
| | 1,0000 | 21,0 | 0,4708 | 22,1 | 0,4954 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,0050 | 21,8 | 0,4887 | 22,0 | 0,4932 | 23,5 | 0,4984 |
| | 1,0042 | 21,6 | 0,4842 | 21,8 | 0,4887 | 23,5 | 0,4984 |
| M: | 1,00001 | | 0,47683 | | 0,48959 | | 0,49882 |
| (^o) | 100,00 ^o / _o | | 95,366% | | 97,918 ^o / _o | | 99,764% |
| σ: | 2,54x10 ⁻³ | | 14,92x10 ⁻³ | | 5,61x10 ⁻³ | | 0,885x10 ⁻³ |

(*) Riqueza teórica del producto valorado considerando aceptable el valor obtenido para la media

Muestra núm. 4

| | I | II | IIº | III | IIIº | IV | IVº |
|-----|-----------------------|------|------------------------------------|------|------------------------------------|------|------------------------------------|
| | 0,9586 | 21,7 | 0,4865 | 22,1 | 0,4954 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9589 | 21,7 | 0,4865 | 22,0 | 0,4932 | 22,5 | 0,4771 |
| | 0,9591 | 21,8 | 0,4887 | 21,9 | 0,4909 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9590 | 21,0 | 0,4708 | 21,8 | 0,4887 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9599 | 22,0 | 0,4932 | 21,5 | 0,4820 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9582 | 21,8 | 0,4887 | 22,2 | 0,4977 | 22,5 | 0,4793 |
| | 0,9591 | 20,0 | 0,4484 | 22,1 | 0,4954 | 22,6 | 0,4771 |
| | 0,9570 | 19,9 | 0,4461 | 21,9 | 0,4909 | 22,6 | 0,4793 |
| | 0,9580 | 22,1 | 0,4954 | 22,3 | 0,4999 | 22,5 | 0,4771 |
| | 0,9582 | 22,1 | 0,4954 | 22,0 | 0,4932 | 22,6 | 0,4793 |
| M: | 0,9586 | | 0,47997 | | 0,49273 | | 0,47864 |
| (*) | 95,86% | | 95,994 ⁰ / ₀ | | 98,543 ⁰ / ₀ | | 95,728 ⁰ / ₀ |
| σ | 0,79x10 ⁻³ | | 18,61x10 ⁻³ | | 5,04x10 ⁻³ | | 1,06x10 ⁻³ |

(*) Riqueza teórica del producto valorada considerando aceptable el valor obtenida para la media

Muestra núm. 5

| | I | II | IIº | III | IIIº | IV | IVº |
|-----|------------------------------------|------|-----------------------|------|------------------------------------|------|------------------------|
| | 0,9910 | 20,6 | 0,4618 | 21,9 | 0,4909 | 23,4 | 0,4962 |
| | 0,9900 | 21,0 | 0,4708 | 21,8 | 0,4887 | 23,4 | 0,4962 |
| | 0,9922 | 21,5 | 0,4820 | 21,9 | 0,4909 | 23,3 | 0,4951 |
| | 0,9912 | 20,6 | 0,4618 | 22,0 | 0,4932 | 23,3 | 0,4951 |
| | 0,9899 | 20,9 | 0,4685 | 21,3 | 0,4775 | 23,4 | 0,4962 |
| | 0,9902 | 21,2 | 0,4753 | 21,5 | 0,4820 | 23,4 | 0,4962 |
| | 0,9911 | 21,4 | 0,4797 | 21,7 | 0,4865 | 23,3 | 0,4951 |
| | 0,9903 | 21,1 | 0,4730 | 21,2 | 0,4753 | 23,4 | 0,4962 |
| | 0,9915 | 20,9 | 0,4685 | 21,6 | 0,4842 | 23,4 | 0,4962 |
| | 0,9908 | 21,7 | 0,4865 | 21,8 | 0,4887 | 23,3 | 0,4951 |
| M: | 0,99082 | | 0,47279 | | 0,48579 | | 0,49576 |
| (*) | 99,082 ⁰ / ₀ | | 94,558% | | 97,158 ⁰ / ₀ | | 99,152% |
| σ: | 0,73x10 ⁻³ | | 8,23x10 ⁻³ | | 5,96x10 ⁻³ | | 0,567x10 ⁻³ |

(*) Riqueza teórica del producto valorado considerando aceptable el valor obtenide para la media

Los valores porcentuales de riqueza de las cinco muestras de gluconato cálcico ensayadas, señalan una práctica coincidencia cuando se obtuvieron por el método gravimétrico clásico y cuando lo fueron por el complexométrico, mientras que los valores obtenidos por el procedimiento permanganométrico se desviaron bastante, de manera especial cuando la filtración se efectuó por placa filtrante.

Consecuencia de lo anteriormente expuesto y considerada la sencillez del método complexométrico, creemos encontrarnos en disposición de recomendar la adopción por parte de la Farmacopea Española de la técnica complexométrica para la valoración del gluconato cálcico utilizando solución de complexona III y como indicador murexida

R E S U M E N

Se revisan las técnicas gravimétrica, permanganométrica (filtrando por papel y por placa porosa) y complexométrica de valoración de gluconato cálcico y se aconseja una técnica complexométrica con complexona III y murexida de indicador, para la nueva Farmacopea Española.

R E S U M É

On a révisé les techniques gravimétrique, permanganométriques (en filtrant par papier et par la plaque poreuse) et complexométrique de dosification du gluconat de calcium et on conseille une technique complexométrique avec de la Complexone III et de la murexide comme indicateur, par la nouvelle édition de la Pharmacopée Espagnole.

S U M M A R Y

A gravimetric, permanganometric (filtered through filter paper and porous plaque) and complexometric technics of evaluation of calcic gluconate has been revised. We recommended a complexometric technic, using Complexone III and murexide as indicator, in order to include it in the new Spanish Pharmacopoeia edition.