

Contribución al Contralor Químico Analítico de las Vitaminas Hidrosolubles (B₁ y C) en las Especialidades Farmacéuticas

MARIA ESTER CATALDI, PALMIRA ETULAIN MARTINEZ, Químico - Farmacéuticas
Laboratorio Central de Química del Ministerio de Salud Pública

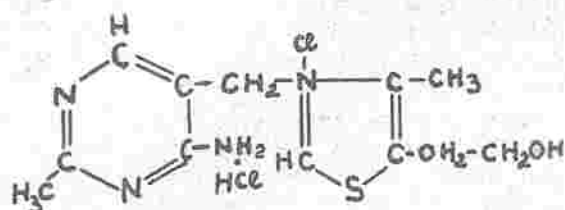
En el presente trabajo nos proponemos realizar una recopilación de las reacciones y métodos de análisis que hemos seguido para la caracterización y dosificación de las vitaminas B₁ y C, que constituyen la base de algunas especialidades farmacéuticas por procedimientos químicos de rápida y exacta ejecución, fundamentados en reacciones ya conocidas y encaradas desde un punto de vista funcional, detallando la técnica exacta de las operaciones realizadas y adjuntando además los resultados cuantitativos obtenidos.

No lleva otra aspiración pues este trabajo, que una documentación fiel de los análisis de las especialidades farmacéuticas, realizados por nosotras en el Laboratorio Central de Química del Ministerio de Salud Pública, y donde puede constatarse la sencillez que se ha alcanzado hoy en el análisis de este género de productos, desde que se ha llegado a la obtención de ellos como especies químicas puras, aspiración de los investigadores, alcanzada después de grandes esfuerzos científicos y que ha sido coronada con los beneficios aportados hoy a la terapéutica moderna.

Las especialidades farmacéuticas que contienen las vitaminas B₁ y C, pueden presentarse ya sea en forma

de comprimidos, grageas, cápsulas gelatinosas, mezcladas con algunos excipientes, solas, asociadas o acompañadas con otras sustancias medicamentosas; en forma de soluciones inyectables, pociones, jarabes, etc. Creemos inútil destacar que existen ciertas asociaciones que sólo permiten efectuar alguna reacción de caracterización, debiendo recurrirse a veces a separaciones apropiadas y cuya larga enumeración nos apartaría de la orientación de este trabajo.

VITAMINA B₁



CARACTERIZACIÓN DE LA VITAMINA "B₁"

a) Investigación de cloro. A una solución de vitamina B₁ agréguese una gota de ácido nítrico y diez gotas de nitrato de plata (R), aparecerá un precipi-

tado blanco de cloruro de plata.

b) **Investigación de azufre sulfúrico.** A una solución de vitamina B₁ agréguese unas gotas de lejía de soda y un cristal de acetato de plomo; caliéntese, aparecerá un tinte parduzco que indicará la formación de sulfuro de plomo negro.

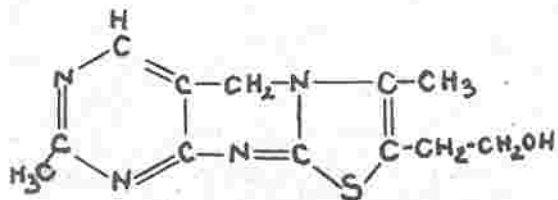
c) **Investigación de la función amina-terciaria.** A una solución de vitamina B₁ repartida en varios tubos de ensayo o vidrios de reloj, agréguese a cada uno de ellos reactivos de Bouchardat, Dragendorff, Mayer Jonescu, Marmé y se observará la formación de precipitados marrón oscuro, marrón rojizo y blanco amarillento respectivamente.

d) **Investigación del núcleo hexagonal pirimidínico.** Agréguese a la solución de vitamina B₁ unas gotas de agua de bromo, aparecerá un precipitado amarillento, debido al derivado bromado correspondiente.

e) **Reacción de reducción.** Hagase una solución de percloruro de hierro y ferricianuro de potasio, dilúyase con agua destilada hasta obtener un tinte color vino blanco; agréguese unas gotas de solución de vitamina B₁, aparecerá una coloración azul debido al ferrocianuro férrico formado.

f) **Reacción de diazotación.** Se prepara una solución con 0,20 grm. de ácido sulfanílico, 10 gotas de ácido clorhídrico al tercio, 10 gotas de nitrito de sodio al 5% y se completa con agua destilada a un volumen de 10 c.c. Por otra parte tómese 1 c.c. de solución de vitamina B₁, agréguese 0,5 c.c. de soda normal y 1 c.c. de la solución sulfanílica, aparecerá una coloración rojo-anaranjada cuya intensidad es proporcional a la concentración en vitamina B₁.

g) **Reacción del tiocromo.** A la solución de vitamina B₁ se le agrega alcohol isobutilico, 4 gotas de lejía de soda y 1 gota de ferricianuro de potasio, se agita y se observa una fluorescencia violácea debida a la formación de una sustancia denominada TIO-CROMO, producto de una oxidación a expensas del ferricianuro de potasio, y que comprueba el poder reductor de la vitamina B₁ citado en (e). Pudimos constatar que la reacción se produce igual sustituyendo el alcohol isobutilico por el isoamilico. La fórmula correspondiente al tiocromo es la siguiente:



h) Tratando la solución de Vitamina B₁ por los alcalis toma un color amarillo.

Las investigaciones se hicieron en la solución acuosa de la vitamina.

DOSIFICACION DE LA VITAMINA B₁

Esta dosificación está basada en la reacción de diazotación. Después de hacer una solución tipo de vitamina B₁ se lleva la vitamina a dosificar a la misma concentración y se hace la reacción en ambas soluciones comparándose los tintes.

Soluciones a emplear:

Solución tipo. Conviene operar con una solución de vitamina que tenga una concentración de 0,025 gr. en 100 c.c.

Solución a ensayar. Se lleva a una concentración igual o semejante a la solución tipo.

Reactivos:

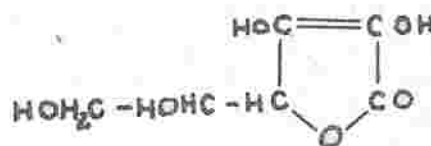
- 1) Se prepara como se indicó en (f).
- 2) Solución normal de soda.

Técnica de la operación. En cinco tubos numerados se pone respectivamente: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 c.c. de la solución tipo, se agrega 0,5 c.c. de soda normal a cada uno, se completa con agua destilada a 1 c.c. y se agrega a cada tubo 1 c.c. del reactivo (1).

Se procede en la misma forma con la solución a analizar.

Después de cinco minutos se comparan los tintes.

VITAMINA C (ACIDO ASCORBICO)



CARACTERIZACION DE LA VITAMINA C

Se hacen las siguientes reacciones con la solución acuosa de la vitamina:

- a) Reduce la solución de Fehling.
- b) Reduce el nitrato de plata a espejo de plata. (Se emplea el nitrato de plata sódico amoniacal).
- c) Reduce el bicloruro de mercurio. Se agrega una gota de solución de bicloruro de mercurio al 5%, aparece un abundante precipitado blanco de cloruro mercurioso.
- d) Decolora las soluciones de yodo y el agua de bromo.
- e) Con la lejía de soda toma color amarillo.
- f) Con solución diluida de sulfato ferroso recientemente preparada aparece una coloración violeta permanente, en medio ligeramente alcalino.
- g) Con el percloruro de hierro diluido 2,6 % se observa una coloración violeta fugaz en medio ligeramente alcalino.
- h) Agregando a la solución de vitamina C al 1 % dos gotas de solución reciente de nitroprusiato de potasio o sodio al 5 % y dos gotas de soda normal, aparece una coloración amarillenta. Por adición de ácido acético pasa al azul intenso.

Reacción debida probablemente al grupo carbonílico.

- i) Decoloración del colorante 2-6 diclorofenol-indofenol. Agregando unas gotas de la solución del colorante se observa después de agitar, que el color azul desaparece.

DOSIFICACION DE LA VITAMINA C

METODO ACIDIMETRICO:

Puede efectuarse en las especialidades farmacéuticas que contengan la vitamina sola o mezclada a otras sustancias que no reaccionen con la soda. Se opera como se hace corrientemente para el método acidimétrico, empleando soda normal décima y como indicador la fenolftaleína.

El ácido ascórbico reacciona como monoácido; por lo tanto su peso normal es igual al molecular.

METODO YODOMETRICO:

Está basado en la acción reductora del ácido ascórbico, que en presencia del yodo, se transforma en ácido oxiascórbito quedando ácido yodhídrico libre.

Es un método muy práctico, de fácil aplicación y que dió resultado en la casi totalidad de las especialidades analizadas. (Siempre que no existan otras sustancias que reaccionen con el yodo).

Es aplicable también cuando se encuentra al estado de sal.

Se sigue la técnica del método yodométrico que se hace corrientemente usando como indicador el endrudo de almidón.

En este caso el peso normal del ácido ascórbico es igual a la mitad del peso molecular.

METODO DEL 2-6 DICLOROFENOL-INDOFENOL (Procedimiento Tillmans):

Se basa en la acción decolorante del ácido ascórbico sobre esta sustancia que se transforma en leucobase (en medio ácido).

Se puede utilizar el colorante puro o los comprimidos que se encuentran en el comercio con un valor conocido en ácido ascórbico.

(Casa Merck: un comprimido equivale a 0.001 gm. de ácido ascórbico)

(Casa F. Hoffmann-Laroche: un comprimido equivale a 0.001 gm. de ácido ascórbico).

Operando con los comprimidos la técnica se simplifica.

Comprimidos. Se disuelve un comprimido en un vaso de Bohemia al bañomaria, se deja enfriar y se agrega la solución de ácido ascórbico que tenga aproximadamente el 3 % en ácido tricloroacético hasta decoloración. De acuerdo al valor que tiene el comprimido se hacen los cálculos.

Colorante puro. En este caso es necesario valorar el colorante con una solución de ácido ascórbico de concentración conocida.

TECNICA DE LA OPERACION:

Solución del colorante: Se pesa 0.10 gm. de diclorofenol-indofenol, se pasan a una cápsula y se va disolviendo con pequeñas porciones de agua hirviendo las que se recogen en un matraz de 50 c.c. previa filtración. Se lleva con las aguas de lavado a 50 c.c.

Solución tipo de vitamina C: Se hace una toma de ensayo de 0.025 gr. de ácido ascórbico (pesada exacta) y se lleva en matraz aforado de 100 c.c. Antes de enrasar se agregan 6 c.c. de una solución de ácido tricloroacético al 50 %.

Valoración del colorante: Después de diluir al décimo la solución del colorante (0.10 en 50 c.c.) hacemos varias tomas de ensayo de 0.5 c.c. cada una y le agregamos con una micro-bureta la solución tipo de ácido ascórbico hasta decoloración.

El valor del colorante se determina hallando la media de los datos obtenidos.

Dosificación de la vitamina C en una especialidad: De acuerdo a la cantidad en ácido ascórbico que tenga el producto a dosificar se hace la dilución. Conviene llevar a una concentración aproximada de 0.025 gr. por ciento.

Antes de enrasar se agrega una cantidad de ácido tricloroacético o de su solución al 50 % como para que tenga aproximadamente el 3 % en dicho ácido.

Se dosifica la vitamina operando como para la valoración del colorante, es decir, se hacen varias tomas de 0.5 del colorante. Se agrega la solución a analizar hasta decoloración. El promedio de los datos obtenidos en cada caso nos permite determinar la cantidad de vitamina que tiene la especialidad analizada.

CUADRO DE ESPECIALIDADES ANALIZADAS CON VITAMINA B₁

(Se obtuvieron resultados que están de acuerdo con lo declarado)

Especialidad	Laboratorio	Forma Farmacéutica	Declarado	
			Gramos	Unidades Internacionales
B. F.	R.	Inyect.	0.010 por c.c.	5000 por c.c.
B.	R.	"	0.002 " "	1000 " "
B.F.	M.	"	0.010 " "	
B.	M.	"	0.002 " "	
B.M.	M.	"	0.005 " "	
B.F.	M.	"	0.025 " "	
B.L.	L.	"	0.010 " "	3333 " "
V.	R.H.	"	0.0033 " "	1000 " "
B.	M.	Comprim.	0.001 " comp.	
F.	A.	"	0.0005 " "	
B.M.	M.	"	0.003 " "	
T.C.T.	M.	"	0.00075 " "	250 p.comp.

Las Unidades Internacionales que no aparecen en este cuadro se debe a que no fueron declaradas por los interesados, pues actualmente existe la tendencia de expresarla en unidades ponderales.

VITAMINA C

Especialidad	Laboratorio	Forma Farmacéutica	Gramos	Declarado	Hallado	Método de dosificación
			Unids. Intern.	Unids. Intern.	Unids. Intern.	
R. F.	R.	Inyectable	0.100 por c.c.	—	—	Yodométrico
R.	R.	"	0.050 "	—	—	
A.	I. T. P.	"	0.050 para 2 c.c.	—	—	
C. F.	M.	"	0.500 " 5 c.c.	10.000 para 5 c.c.	10.690 p. 5 c.c.	
A. S.	S.	"	0.100 por c.c.	—	1.936 p. c.c.	
A.	G.	"	—	1.000 por c.c.	1.038 "	
C.	M.	"	0.050 por c.c.	1.000 "	1.032 "	
V.	R. H.	"	0.025 "	—	—	
C. V. A. F.	W.	"	0.500 para 5 c.c.	—	9.700 por 5 c.c.	
V.	S. P. D. E.	"	5 gr. en 100	—	—	
A.	G.	"	—	1.000 por c.c.	1.080 p. c.c.	Diclorofenolindofenol
R.	R.	Comprimidos	0.050 por comp.	—	—	Yodométrico
D.	A.	"	0.025 "	500 por comp.	492,8 p. comp.	
A. A. S.	S.	"	0.050 "	—	1.002 "	
A. A.	S.	"	0.025 "	—	—	
A.	G.	"	0.050 "	—	968 p. comp.	
C.	M.	"	0.050 "	—	994 "	
C.	R.	"	0.025 "	500 por comp.	509,2 "	
C. V.	W.	"	0.050 "	1.000 "	968 "	
V.	S. P. D. E.	"	0.050 "	—	—	
T. A. A.	M.	"	0.025 "	500 por comp.	508 p. comp.	Acidimétrico
A. A. S.	S.	"	0.050 "	1.000 "	1.002	Diclorofenolindofenol
V.	S	Cápsulas	—	500 " cápsula	640 p. caps.	Yodométrico
M.	L.	Perlas	0.050 por perla	1.000 " perla	985,6 p. perla	