

MINISTERIO DE EDUCACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

"OBTENCION Y CONTRALOR DEL GEL DE FOSFATO DE ALUMINIO PARA USO MEDICINE"

Tesis presentada para optar al grado de

DOCTOR EN BIOQUIMICA Y FARMACIA

por

RODOLFO JORGE MACIA



Trabajo realizado en la cátedra de Química Inorgánica de Farmacia y
rado en Bioquímica y Farmacia - Laboratorio Foussart.

A Ñ O 1 9 5 2

Padrino de Tesis

PROFESOR DR. CARLOS E. H. LOCKHART

A mis padres,

a cuyo esfuerzo y estímulo debo mi carrera.

A mi esposa y a Jorgito Daniel.

A mi hermano.

Señor Delegado Interventor.

Señores Profesores:

Presento a vuestra consideración este trabajo de Tesis titulado: "Obtención y contralor del gel de fosfato de aluminio para uso medicinal", para optar al título de Doctor en Bioquímica y Farmacia.

Aprovecho la oportunidad para agradecer al Dr. Carlos E. H. Lockhart el haber tenido la gentileza de dirigirme con todo empeño en el desarrollo del trabajo elegido.

Hago extensivo mi agradecimiento al Dr. Zenón M. Lugones por sus atinadas observaciones en el desarrollo del trabajo.

Al Dr. Alfredo Remezzano por haber puesto a mis disposición los recursos de la cátedra a su cargo.

Capítulo 1º

Introducción y antecedentes sobre el tema.

La circunstancia de que hasta la fecha no se haya podido obtener una sustancia que reúna las condiciones ideales de un antiácido de utilización terapéutica, nos indujo al estudio de uno de los que más recientemente han sido introducidos en el tratamiento de la hiperacidez y la úlcera péptica.

FUNCIÓN DE UN ANTIÁCIDO:

Según Johnson y Duncan (1) un antiácido puede ser definido como una sustancia alcalina suave, la cual es usada en el tratamiento de la hiperacidez y la úlcera péptica. Dichos investigadores hacen notar que excepto en presencia de pepsina, la ulceración del tracto gastrointestinal no es producida por concentración fisiológica de ácido. Por lo tanto su función primordial es producir una condición de pH en el estómago solamente suficiente para inhibir la actividad de la pepsina, la cual tiene su óptimo aproximadamente entre pH 1 a 2, que son las condiciones normalmente encontradas en el estómago.

Mutch (2) indica que la pepsina permanece activa a un pH por encima de 7,25. Posteriormente Hollander (3) establece que practicamente no hay actividad péptica a pH 3,5 y definitivamente ninguna a pH 5. Breuhaus y Eyerly (4) confirman la cifra de pH 3,5.

Schiffirin y Warren (5) demuestran, luego de un largo número de experiencias hechas en el gato, que la ulceración máxima ocurre a pH 1,1 a 1,5, mientras que a pH 2,24 no fué observada la ulceración.

Gill y Keele (6) resumiendo los conocimientos sobre la inactividad de la pepsina indican que ahora es generalmente aceptado que la terapéutica de la úlcera péptica requiere una neutralización a pH 3,5 a 4.

Según Kraemer Manfred (7) un antiácido ideal debe reunir las siguientes propiedades:

- a) Ausencia de sabor y gastringencia a la mucosa bucal.
- b) Pequeñas cantidades deben neutralizar grandes cantidades de ácido
- c) Adsorber la pepsina.
- d) No debe ser constipante ni laxante.
- e) Debe ser insoluble y abandonar el estómago rápidamente.
- f) Debe tener una acción prolongada y no estimular la acidez secundaria
- g) El catión no debe ser absorbido y no debe provocar alcalosis.
- h) No debe producir gases al ser atacado en el estómago.

Charles Fuchs (8) estudia las propiedades de un antiácido ideal y da las siguientes normas:

- a) No debe ser absorbible ("non-systemic").
- b) No debe tener efecto sobre el intestino.
- c) Debe tener alto poder de neutralización.
- d) Debe ser de acción prolongada, sin retorno de la acidez.
- e) No debe provocar eructos.

Goodman y Gilman (9) los clasifican según dos criterios que indican claramente las propiedades farmacológicas de estas sustancias

Una clasificación los divide en absorbibles y no absorbibles ("systemic and non-systemic antacids").

Un antiácido del primer grupo es soluble y fácilmente absorbible, capaz de alterar el pH de la sangre y producir síntomas de alcalosis. Tales sustancias, aún administradas en dosis que neutralicen sólo parcialmente el contenido gástrico, alteran el equilibrio ácido-base de los líquidos del organismo e imponen a los riñones la carga del reajuste.

Los antiácidos del segundo grupo, al cual pertenece el gel de fosfato de aluminio, forman compuestos que no son absorbidos y por esto son menos aptos para producir alcalosis.

La otra clasificación se base en la forma en que actúan los antiácidos para disminuir la acidez del contenido estomacal, que puede ser por reacción química o por adsorción.

Muchas sustancias son efectivos antiácidos porque fijan el ácido clorhídrico por adsorción, otros compuestos en cambio neutralizan el ácido por reacción química.

ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA:

El empleo del fosfato de aluminio en terapéutica es relativamente reciente, pero esta droga es conocida desde hace muchos años.

Así Rammelsberg (10) en el año 1845 trataba un alumbre con un exceso de fosfato ácido de sodio y obtenía un precipitado al que asignó la constitución siguiente " $4Al_2O_3, PO_5$ " y cierta cantidad de agua. El polvo bastante higroscópico era secado al aire hasta un contenido de 9 moléculas de agua y sobre ácido sulfúrico hasta 4 moléculas de agua. Este compuesto disuelto en ácido clorhídrico y sobresaturado con amoníaco se transformaba en un precipitado sumamente gelatinoso al que asignó la composición " $4 Al_2O_3, 3 PO_5 + 18 H_2O$ ".

Millot (11) (12) en 1874 y 1876 prepara también fosfato de aluminio.

Erlenmeyer (13)(14) en 1878 obtenía trifosfato de aluminio a partir de monofosfato de aluminio, hirviendo a reflujo durante 4 horas con 20 veces su peso de agua.

Hacía notar que por este método obtenía un polvo microcristalino, lo que según él era una ventaja sobre el precipitado gelatinoso investigado por Rammelsberg.

5

Caven y Hill (15) en 1897 estudian las propiedades de los fosfatos metálicos entre ellos el fosfato de aluminio.

W.J. Sell (16) en 1904 prepara fosfato de aluminio coloidal, tratando solución de cloruro de aluminio al 5 % con fosfato diamónico al 10 % y agregando amoníaco hasta que la solución tenga ligero olor amoniacal. Los cristaloides son eliminados por diálisis.

En estos últimos años se estudian sus propiedades antiácidas, astringentes y demulcentes para uso medicinal.

El fundamento de su utilización en terapéutica, está basado en el hecho de que siendo el hidróxido de aluminio uno de los mejores antiácidos, tiene el inconveniente de interferir en la absorción de los fosfatos.

G.L. Cox y colaboradores en 1931 (17), comprueban que si la dosis de aluminio es grande y el aporte de fosfatos es escaso, en los cobayos y conejos la fosfatemia puede reducirse al 15 % de lo normal y la excreción de fosfato urinario casi puede cesar; no obstante, agregan que este hecho tiene poca importancia práctica, a no ser que el aporte de fosfatos sea deficiente.

Smith Freeman y Freeman (18) en 1941 comprueban que interfiere en la absorción de fosfatos.

Fauley, Smith Freeman, Ivy, Atkinson y Wigodsky, en 1941 (19) demuestran mediante ensayos hechos en el hombre y en el perro, que el hidróxido de aluminio interfiere en la absorción de fosfatos y bajo ciertas condiciones puede causar un balance negativo de fósforo.

Según Dick y Eisele (20) la absorción de fósforo se dificulta y el metabolismo del calcio también se perturba.

En realidad, en la práctica, aún no está demostrado que el hecho que el hidróxido de aluminio interfiere en la absorción de fosfatos sea de mucha importancia, salvo en determinados casos que no son en realidad los más frecuentes, como ser, administración de hidróxido de aluminio en dosis relativamente altas y durante un tiempo prolongado con una dieta pobre en fósforo (la dieta ordinaria para ulcerosos contiene adecuada cantidad de fósforo). De cualquier manera, mientras se confirme o no la importancia de esta alteración en el metabolismo del fósforo, es lógico que se haya buscado sustituirlo, al menos en parte,

por otros compuestos, que reuniendo las condiciones ideales de los antiácidos, no dificulten la absorción de fosfatos.

Se insistió en estudios de compuestos de aluminio, por las ventajas que este metal ofrece. Surge así el estudio del gel de fosfato de aluminio, que teniendo propiedades antiácidas, astringentes y demulcentes análogas al hidróxido de aluminio, no interfiere en la absorción de fosfatos.

El aluminio ofrece la ventaja de resultar muy poco tóxico como lo hacen notar Goodman y Gilman (y Sollman (21)).

Así, en la primera de las obras citadas, manifiestan que no es posible establecer con certeza el grado en que se absorbe, pues los datos obtenidos por diversos investigadores no son concordantes.

Mackenzie (1931-32) no pudo comprobar absorción apreciable por el tubo gastrointestinal de la rata y el conejo. Por el contrario, Underhill y Peterman (1929) demostraron la absorción en el perro y Lewis (1931) la demostró en el hombre. Pero debe advertirse que la absorción es limitada.

Sollman dice que prácticamente el aluminio no se absorbe si sus compuestos se administran por vía oral, ya sea bajo la forma de sales solubles o insolubles (pues estas últimas se disuelven en gran parte por la acidez del estómago). Se elimina casi totalmente por las heces, muy poco por la orina.

En las materias fecales el aluminio está contenido en su mayor parte como fosfato insoluble (Schmidt y Hoagland, 1919). La formación de este compuesto evita la absorción de fosfatos.

Ambos tratados concuerdan (en base a los trabajos de diversos investigadores que en ellos se cita) en la inocuidad de los compuestos de aluminio administrados por vía oral.

Gel de fosfato de aluminio:

Fue preparado para uso medicinal por Alfredo Barol para la casa John Wyeth y Brother Inc. El resumen de la patente (22) dice que se ha preparado un compuesto de fosfato de aluminio para uso terapéutico que reduce la acidez gástrica, por lento agregado de una solución acuosa de fosfato disódico a una solución acuosa de cloruro de aluminio y luego, agregando solución acuosa diluida de amoníaco hasta dar un pH

de 6,8 a 7,4. Se separa el precipitado, se lava y se prepara una mezcla acuosa que contiene aproximadamente 4 % de fosfato de aluminio. Se agrega también otras sustancias como glicerina, azúcar, sacarina o esencia de menta.

Entre los trabajos más importantes, que justificaron el uso del gel de fosfato de aluminio en la terapéutica, está el de Fauley, Smith Freeman, Iny, Atkinson y Wigodsky en 1941 (19).

Estos investigadores dan normas análogas a las ya citadas anteriormente para la obtención del gel. Determinan que 100 cm³ del gel al 4 % de fosfato de aluminio llevan 100 cm³ de ácido clorhídrico 0,01N a 37° C a pH 4, usando indicador de Topfer como punto final de la titulación y también que 30 cm³ del gel con 150 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 N elevan el pH a 2,4.

Hacen un estudio comparativo de varios antiácidos, poniendo en contacto una cantidad fija de sustancia con 150 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 N, calientan a 37° C, con agitación permanente, y determinan el pH en distintos intervalos de tiempo.

Sacan en conclusión que el valor antiácido del gel de fosfato de aluminio al 4 % es ligeramente menor que la mitad del gel de hidróxido de aluminio al 4 % (4 % de óxido de aluminio).

El trabajo incluye datos que demuestran la interferencia del hidróxido de aluminio en la absorción de fosfatos, y presenta los resultados del uso del gel de fosfato de aluminio en el tratamiento de úlceras pépticas experimentales y clínicas, llevadas a cabo en el perro sometido a la operación de Mann-Williamson y en el hombre.

De sus experiencias resulta que, si bien en general el gel de fosfato de aluminio no es mejor que el gel de hidróxido de aluminio, es superior en los siguientes casos:

- 1) Pacientes con una deficiencia relativa o absoluta de jugo pancreático.
- 2) Pacientes alimentados con una dieta de bajo contenido en fósforo.
- 3) Pacientes que además de úlceras péptica, sufren también de diarrea.

Está particularmente indicado en pacientes con úlcera marginal yeyunal post-operatoria.

David Sheeh y S. J. Fogelson (23) estudian la capacidad para inhibir la actividad péptica de varios antiácidos, entre ellos el

fosfato de aluminio y sacan en conclusión que éste, al igual que la mucina, el trisilicato de magnesio y el hidróxido de aluminio, gozan de dicha propiedad por disminuir la acidez y que la inhibición está directamente relacionada al valor del pH.

Jacobo Lichstein, Samuel Simkins y Mitchel Bernstejn(24)- en 1945, consideran de acuerdo a su trabajo que el gel de fosfato de aluminio tiene definidas ventajas sobre el gel de hidróxido de aluminio, en el tratamiento de la úlcera péptica.

Collins (25) en 1945 estudia el hidróxido de aluminio y otros antiácidos no absorbibles, en el tratamiento de la úlcera péptica. Basándose en el trabajo de Fauley y colaboradores, utiliza el fosfato de aluminio particularmente para pacientes que han tenido úlcera gástrica post-operatoria. También para aquellos que además de la úlcera péptica, tienen diarrea, deficiencia pancreática, o que son alimentados con una dieta pobre en fósforo.

Probada ya su eficacia, el gel de fosfato de aluminio aparece inscripto a partir del año 1943 en el New and Nonofficial Remedies, página 367. Especifica el tipo de preparado, da sus acciones, usos y ensayos. En cuanto a la dosis, aconseja dar durante la etapa activa de la úlcera, 15 a 30 cm³ cada 2 horas solo o con agua o leche. Después la dosis puede reducirse a 45 cm³, cuatro veces al día; o a 30 cm³, seis veces al día.

Ese mismo año figura suscintamente en la 23^a ed. del Dispensatory, página 1253, parte II.

Aparece inscripto en la F.E.U. XIII, año 1947, página 28.

Define al gel de fosfato de aluminio como una suspensión acuosa, conteniendo no menos que 3,8 % ni más que 4,5 %.

Tolera el agregado de esencia de menta, glicerina, sacarosa o sacarina, para aromatizar y otros fines. Permite como conservador el agregado de benzoato de sodio o ácido benzoico, en cantidades que no excedan del 0,5 %.

Por último, aparece ampliamente tratado en la 24^a ed. del Dispensatory del año 1947, página 56, parte I. En el cual se describen, de acuerdo con la F.E.U. XIII, las normas a que debe ajustarse la preparación de este gel, sus características, ensayos, valoraciones,

usos y dosis.

Aparece tratado en los textos más modernos sobre la materia, como ser: Sollmann, "Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica y a la toxicología". Velázquez, "Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental". Cushny, "Farmacología y Terapéutica".

Resulta muy interesante para el estudio del gel de fosfato de aluminio el trabajo de Włodzimierz Hubicki y Jan Mazurek (26) que llega a nuestro poder mientras estamos estudiando dicho gel.

Estos autores estudian el mecanismo de precipitación del fosfato de aluminio por medio de medidas potenciométricas y conductimétricas cuando se agrega fosfato disódico a una solución de cloruro de aluminio o viceversa, y cuando se agrega fosfato trisódico a una solución de cloruro de aluminio, formándose siempre como producto final fosfato de aluminio. Confirmando en forma categórica las conclusiones a que habían arribado los autores que trabajaron anteriormente sobre el tema.

Capítulo 2º

Métodos para valorar los iones fosfato, aluminio y cloruro.

Como fosfomolibdato de amonio por volumetria.

Reactivos:

1) S. R. de molibdato de amonio: F.E.U. XIII; reemplazando el ácido molibdico por molibdato de amonio. Por ser indiferente el uso de uno u otro, así en el tratado de Treadwell y en el de Kolthoff y Sandell se utiliza molibdato de amonio, mientras que en la F.E.U. XIII, en Scotts y en Clowes y Coleman usan el ácido molibdico. Nosotros empleamos el molibdato por tener droga de buena calidad.

Se disuelven 6,7 g. de molibdato de amonio ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) bien pulverizado, en una mezcla de 15,4 cm^3 de agua destilada y 13,1 cm^3 de solución de amoníaco al 25 % p/p y estando bien fría la solución, se añade lentamente con agitación a una mezcla bien enfriada de 32 cm^3 de ácido nítrico y 40 cm^3 de agua destilada. Se deja en reposo durante 48 hs. y se filtra por placa filtrante. Esta solución se deteriora en reposo.

Si al añadir 2 cm^3 de solución de fosfato de sodio N, a 5 cm^3 de la solución, no se forma enseguida o al calentar ligeramente, un precipitado amarillo abundante no debe usarse la solución.

Consérvese en la obscuridad; si se forma precipitado úsese solamente la solución límpida decantada, o mejor filtrada nuevamente por placa filtrante.

- 2) Solución de nitrato de potasio al 1%.
- 3) " " hidróxido de sodio 0,5 N.
- 4) " " ácido sulfúrico 0,5 N.
- 5) " " fenolftaleína al 1 % en alcohol de 96 %.

Procedimiento:

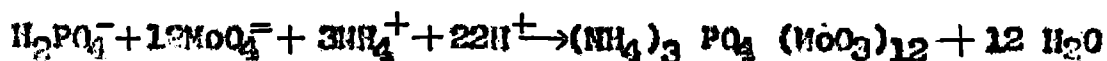
Se pesa exactamente la muestra, conteniendo no más 0,1 g. de anhídrido fosfórico (27)(28) (nosotros hemos trabajado con cantidades inferiores a 0,05 g. por 100 cm^3 .), se pasa a un vaso de precipitados de tamaño adecuado (alrededor de 400 cm^3 .), se acidifica con ácido nítrico (en el caso del gel debe disolverse totalmente) y se diluye con agua destilada hasta 50-100 cm^3 . (depende de la cantidad de la muestra). Se calienta a la temperatura aproximada de 45°C (29)(30), sin pasar de ella y se añade un exceso grande de S.R. de molibdato de amonio

para que la precipitación sea correcta (entre otros factores es importante que en el medio se alcance una concentración de nitrato de amonio del 5-15 % (30)).

Se deja la mezcla en reposo hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

En estas condiciones se obtiene un precipitado cuya composición se aproxima a la fórmula ideal: $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{HNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

La reacción es la siguiente:



Luego se debe lavar hasta eliminar el ácido nítrico, para lo cual se emplea papel de filtro de poro fino (Whatman nº 42, S. y S. nº 589 banda azul, o similar), decantando el líquido sobre el filtro y se lava seis veces con solución de nitrato de potasio al 1 % sin tratar de pasar el precipitado retenido en el vaso; aunque el vaso de precipitados debe lavarse con el líquido que haya de usarse para lavar el filtro. No es conveniente prolongar el lavado hasta la desaparición total de la acidez en las aguas empleadas en aquél (como el fosfomolibdato es algo soluble en el líquido de lavado frío se pierde algo de precipitado; pero por otra parte, siempre quedan algunas pequesísimas porciones de ácido, cometiéndose así errores opuestos que se compensan) (27).

Se transporta luego el precipitado con el papel de filtro al vaso de precipitados y se vierte hidróxido de sodio 0,5 N en exceso. Se agita hasta que el precipitado se disuelva en la solución alcalina y se rompe el filtro ayudándose con una varilla de vidrio, asegurándose que no quede precipitado sin disolver; se agregan una gotas de solución de fenolftaleína y se titula el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 0,5 N.



$$\text{g. de AlPO}_4 \text{ por } 100 \text{ g. de gel} = a. 0,002651 \cdot \frac{100}{P}$$

$$a = A.f - B.f$$

Siendo:

A.f : cm3 de hidróxido de sodio 0,5 N agregados para disolver el precipitado de fosfomolibdato de amonio.

B.f : cm3 de ácido sulfúrico 0,5 N gastados para titular el exceso de -

hidróxido de sodio 0,5 N.

0,002651 : equivalente en g. expresado en $AlPO_4$ de un cm^3 . de solución 0,5 N de hidróxido de sodio. (Si se desea expresar el resultado en PO_4^{3-} el equivalente es 0,002065).

p : peso expresado en g. del gel utilizado en el ensayo.

Controlor del método:

Con KH_2PO_4 (The Coleman y Bell Co., Norwood, Ohio, U.S.A.)

Garantía: reúne las especificaciones del comité sobre reactivos analíticos, de la Sociedad Química Americana.

Los datos obtenidos son dados en el cuadro nº 1.

Peso del KH_2PO_4 en mg utilizados en el ensayo.	cm ³ de NaOH 0.5N agregados para disolver el precipitado de fosfomolibdato de amonio. cm ³ x f.	cm ³ de H_2SO_4 0.5N gastados para titular el exceso de NaOH 0.5N. cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0.5N necesarios para reaccionar con el precipitado de fosfomolibdato de amonio.	Peso del KH_2PO_4 en mg hallados.	Título %	Título promedio	Desviación media individual
75.6	$30 \times 1,017 = 30,51$	$4,5 \times 1,06 = 4,77$	25,73	76,1	100,66	100,91	$\pm 0,89$
71,7	$30 \times 1,017 = 30,51$	$5,6 \times 1,06 = 5,94$	24,57	72,7	101,39		
47,4	$20 \times 1,1 = 22,00$	$5,4 \times 1,03 = 5,56$	16,44	48,6	102,53		
52,0	$20 \times 1,1 = 22,00$	$4 \times 1,03 = 4,12$	17,88	52,9	101,73		
49,5	$30 \times 1,1 = 33,00$	$15,7 \times 1,03 = 16,17$	16,83	49,8	100,61		
43,2	$25 \times 1,068 = 26,70$	$11,05 \times 1,063 = 11,75$	14,95	44,2	102,31		
42,6	$20 \times 1,052 = 21,04$	$6 \times 1,063 = 6,38$	14,66	43,3	101,64		
40,2	$20 \times 1,063 = 21,26$	$7,4 \times 1,063 = 7,87$	13,39	39,6	95,51		
48,2	$20 \times 1,033 = 20,66$	$4 \times 1,06 = 4,24$	16,42	48,6	100,83		
40,5	$20 \times 1,033 = 20,66$	$6,7 \times 1,06 = 7,10$	13,56	40,1	99,01		
30,4	$20 \times 1,033 = 20,66$	$8 \times 1,06 = 8,48$	12,18	36,0	101,69		
53,3	$20 \times 1,05 = 21,00$	$2,8 \times 1,03 = 2,88$	18,12	53,6	100,56		
51,2	$20 \times 1,09 = 21,80$	$4,3 \times 1,03 = 4,43$	17,37	51,4	100,39		

Valoración de aluminio:

Como oxinato de aluminio: $\text{Al} (\text{C}_9\text{H}_6\text{ON})_3$.

Reactivos:

- 1) S. R. de 8-oxiquinoleína al 5 % en $\text{CH}_3 - \text{COOH} 2\text{N}$.
- 2) Solución de $\text{CH}_3 - \text{COOH} 2\text{N}$.
- 3) " " NH_4OH 1:10
- 4) " " NH_4OH concentrado (25 % p/p.).
- 5) " " HCl "

Procedimiento:1) Solución libre de elementos interferentes: Método 1

Se sigue la técnica descrita por Kolthoff y Sandell -- (31).

A una solución calentada a la temperatura de 70-80°C, acidificada muy ligeramente con ácido clorhídrico o sulfúrico y conteniendo no más que una cantidad equivalente a 0,05 g. de aluminio por cada 100 cm³. (nosotros hemos trabajado con cantidades inferiores a 0,015 g. de aluminio por cada 100 cm³.) se agrega un ligero exceso de S.R. de 8-oxiquinoleína, calculando 1 cm³. por cada 5 mg. de aluminio presente. Se agrega lentamente solución de acetato de amonio 2 N hasta que se forma un precipitado (si ya no se había formado) y se añaden luego 25 cm³. más por cada 100 cm³. de solución para asegurar la precipitación completa. Si el líquido sobrenadante es amarillo, se ha añadido suficiente reactivo. Se deja el líquido en reposo una hora sin calentarlo más y se recoge el precipitado en un crisol filtrante tarado. Se lava con agua destilada. Se seca a temperatura comprendida entre 120°-140°C.; se enfría en desecador y se pesa.

El precipitado seco tiene la composición: $\text{Al} (\text{C}_9\text{H}_6\text{ON})_3$.

Cálculo: g. de AlPO_4 por 100 g. de gel : $a = 0,2654 \cdot \frac{100}{p}$

a : Peso expresado en g. del oxinato de aluminio determinado en el ensayo.

0,2654 : g. de fosfato de aluminio correspondientes a 1g. de oxinato de aluminio (si se desea expresar el resultado en aluminio el factor a usar en g. es 0,6587).

p : peso expresado en g. del gel utilizado en el ensayo.

Control del método:

Con alumbre de potasio Merk : $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$

Los datos obtenidos son dados en el cuadro nº 2.

CUADRO N° 2

Peso del $Al_2(SO_4)_3 \cdot 12 H_2O$ expresado en mg., utilizados en el ensayo.	Al en mg. utilizados en el ensayo.	mg. de oxinato de aluminio mg. usados.	mg. de Al hallados.	Título %	Título promedio	Desviación media individual.
95,3	5,42	92,6	5,44	100,37		
120,6	6,57	116,4	6,63	99,42	99,98	± 0,37
124,6	7,08	120,8	7,09	100,14		

2) En presencia de fosfato: Método 2

Se sigue la técnica descrita por J.E. Lundell y H. B. Knowles (32), para separar aluminio de fosfato; pero adaptándola para hacer directamente la valoración del aluminio.

A una solución ligeramente acidificada con ácido clorhídrico o sulfúrico y conteniendo no más de 0,1 g. de óxido de aluminio en 100 cm³. de solución (nosotros hemos trabajado con cantidades inferiores a los 0,015 g. de aluminio en 100 cm³. de solución), se le agrega un ligero exceso de S.R. de 8-oxiquinoleína, luego solución de amoníaco diluído hasta formación de precipitado y finalmente un exceso de 5-6 cm³. de solución de amoníaco concentrado por cada 100 cm³. de solución. Se calienta a 60°-70°C. y se digiere a esta temperatura hasta que el precipitado se vuelva denso y cristalino. Se enfría preferentemente en agua bien fría. Se filtra a través de un crisol filtrante tarado y se lava el precipitado con una solución diluída y fría de amoníaco 1:40, conteniendo 1 cm³. de S.R. de 8-oxiquinoleína por cada 100 cm³. Se seca a temperatura comprendida entre 120°-130°C., se enfría en desecador y se pesa.

Control del método:

Para ello se prepararon soluciones de cloruro de aluminio y se efectuaron diversas valoraciones empleando las mismas cantidades, procediendo en un caso en la forma indicada en el método 1 y en el otro agregando cantidades equimoleculares de fosfato y siguiendo el método 2.

Los datos obtenidos son dados en el cuadro nº 3.

CUADRO N.º 1

Muestra sin fosfato Método n.º 1		Muestra con fosfato (en cantidades equivalentes). Método n.º 2	
mg. de oxinato de aluminio balanzas.	mg. de aluminio balanzas.	mg. de oxinato de aluminio balanzas	mg. de aluminio balanzas.
Muestra n.º 1			
89,2	5,24	89,1	5,23
89,0	5,22	87,9	5,16
		87,9	5,16
		87,8	5,15
Muestra n.º 2			
170,0	10,45	175,0	20,27
		176,7	20,30
Muestra n.º 3			
167,0	9,80	166,5	9,77
169,0	9,92	164,5	9,66
		168,0	9,86
		164,0	9,63

Dado que los valores obtenidos son ligeramente bajos, - lo cual debe ser atribuido a la separación de algo de Al como $AlPO_4$. - Se procedió a ensayar las muestras anteriores, haciendo una doble precipitación: la primera siguiendo el método 2 y la segunda siguiendo el método 1. Los valores hallados que pueden apreciarse en el cuadro N^o 4 no justifican la reprecipitación por lo que hemos utilizado el método 2 de nuestras valoraciones, que a nuestro juicio es suficientemente exacto para el fin a que se destina.

CUADRO N° 4

Muestra sin fosfato		Muestra con fosfato (en cantidades equimoleculares).	
Precipitación doble			
Método n° 1		Método n° 2	
mg. de oxinato de aluminio hallados	mg. de aluminio hallados	mg. de oxinato de aluminio hallados	mg. de aluminio hallados
Muestra n° 1			
89,2	5,24	88,2	5,28
87,0	5,22	87,8	5,15
Muestra n° 2			
178,0	10,45	176,0	10,33
		176,4	10,35
Muestra n° 3			
167,0	9,80	167,4	9,83
165,0	9,92	164,5	9,66

Determinación de cloruros: (33)

Según el método de Volhard

Reactivos:

- 1) Solución de nitrato de plata 0,1 N.
- 2) Solución de sulfocianuro de potasio 0,1 N.
- 3) Solución de ácido nítrico 6 N.
- 4) Nitrobenceno puro.
- 5) Solución saturada de alumbre férrico.

Procedimiento:

Se pipetea una muestra de 25 a 50 cm³. de la solución de los cloruros en un matraz erlenmeyer de 250 cm³. y se agregan 5 cm³. de ácido nítrico 6 N. Se agrega solución valorada de nitrato de plata 0,1 N. desde una bureta hasta que esté presente un exceso de 2 a 5 cm³. -- Luego se agregan 3 cm³. de nitrobenceno puro y 1 cm³. del indicador alumbre férrico y se agita vigorosamente para coagular el precipitado. Se titula el exceso de plata con una solución valorada de tiocianato de potasio 0,1 N hasta que aparece un color marrón rojizo permanente que no se desvanece después de 5 minutos.

No se ha procedido al contralor de este método, por ser de reconocida exactitud y sólo necesario para controlar los procedimientos de lavado del gel.

Cálculo:

$$g. \text{ de NaCl por } 100 \text{ cm}^3. \text{ de solución: } a = \frac{100}{v} \cdot 0,005845.$$

$$a : A.f - B.f$$

Siendo:

A.f : cm³. de nitrato de plata 0,1 N agregados.

B.f.: cm³. de sulfocianuro de potasio 0,1 N utilizados para titular el exceso de nitrato de plata 0,1 N.

v : volumen de solución expresado en cm³ utilizado en el ensayo.

0,005845 : equivalente en g., expresado en cloruro de sodio, de 1 cm³. de solución 0,1 N de nitrato de plata.

Capítulo 3º

Obtención del gel de fosfato de aluminio:
inciso a) Estudio de los métodos de lavado.

Estudio de los métodos de lavado del gel.

En base a los trabajos citados en la bibliografía para el tema, nos adoptado la siguiente técnica de preparación, para estudiar los distintos métodos de lavado del gel.

A una solución de cloruro de aluminio se le agrega poco a poco y agitando continuamente, la cantidad correspondiente de una solución de fosfato disódico y luego solución de amoníaco (siempre agregando lentamente y agitando continuamente), hasta pH entre 6 y 7,2.

Las condiciones de concentración, temperatura y pH a que se trabajó están indicadas en el cuadro nº 5.

CUADRO Nº 5					
Muestra	Concentra- de la solu- ción de $\text{Na}_2 \text{HPO}_4$	Concentra- de la solu- ción de Al Cl_3	Concentra- de la solu- ción de $\text{H}_3 \text{N}$	Temperatura a que fué - precipitado el gel	pH a que fué pro- cipitado el gel
a	0,4 M	0,4 M	1 M	20°C	6,6
b	0,4 M	0,4 M	2 M	17°C	6,6
c	0,4 M	0,4 M	2 M	20°C	6,7

El fosfato disódico y el cloruro de aluminio se agregaron prácticamente en proporciones equimoleculares.

Las soluciones 0,4 M de fosfato disódico, cuando la temperatura es baja, cristalizan, pero basta un ligero calentamiento para que el precipitado se redisuelva.

En las muestras a y b, una vez obtenido el gel y antes de proceder a su lavado por los distintos métodos, hemos determinado como control su riqueza en aluminio, fosfato y cloruros.

Para hacer la determinación en la muestra a, se pesan exactamente dos porciones del gely en matraces aforados, se diluyen con agua destilada a un volumen determinado. En uno de ellos se determina el aluminio y cloruros y en la otra fosfato y cloruros.

Para la muestra b, se pesa exactamente una muestra del -

gel, se diluye con agua destilada en un matraz y se determina aluminio, fosfatos y cloruros. (Cuadro nº 7).

CUADRO Nº 6

Muestra a:

Valoración de aluminio y cloruro

Gel utilizado en el ensayo: 18,619 g. que se diluyen hasta 50 cm³. con agua destilada.

ALUMINIO:

cm ³ . de solución utilizada en el ensayo.	Peso del oxinato de aluminio en g. determinados en el ensayo.	g. de ALPO ₄ determinados en la cantidad de gel en ensayo.	g. de ALPO ₄ por 100 g. de gel.
5	0,1194		
5	0,1186	0,0316	1,697

CLORUROS

cm ³ . de solución utilizada en el ensayo.	cm ³ . de AgNO ₃ 0,1 N agregados. cm ³ . x f.	cm ³ . de KSCN 0,1 N utilizados para titular el exceso de AgNO ₃ 0,1 N. cm ³ . x f.	cm ³ . de AgNO ₃ 0,1 N ^g equivalentes a los cloruros con los tenidos en el volumen de líquido en ensayo.	g. de Cl expresados en NaCl con tenidos en el volumen de líquido en ensayo.	g. de Cl expresados en NaCl por 100 g. de gel.
5	20 x 0,997 = 19,94	12 x 1,2018 = 12,22			
5	20 x 0,997 = 19,94	13,1 x 1,2018 = 12,32	7,67	0,0448	2,407

Los cloruros considerados en relaciones equimoleculares corresponden a 1,674 g. de fosfato de aluminio.

Valoración de fosfato y cloruro:

Gel utilizado en el ensayo: 21,523 que se diluyen hasta 100 cm³. con agua destilada.

POSFATO

cm ³ de solución utilizados en el ensayo.	cm ³ de NaOH 0,5 N utilizados en el ensayo. cm ³ x f.	cm ³ de H ₂ SO ₄ 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5 N. cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0,5 N necesarios para reconvertir con el fosforolibrato de amonio precipitado en el ensayo.	% de Al ₂ O ₃ determinados en la cantidad del gel en ensayo	% de Al ₂ O ₃ por 100 g. de gel.
5	20 x 1,2 = 24	17 x 1,006 = 17,1	7	0,0086	1,720
5	20 x 1,2 = 24	16,8 x 1,006 = 16,9			

CLORURO

cm ³ de solución utilizada en el ensayo.	cm ³ de AgNO ₃ 0,1 N estandarizado. cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0,1 N utilizados para titular el exceso de AgNO ₃ 0,1 N. cm ³ x f.	cm ³ de AgNO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros esterilizados en el volumen de líquido en ensayo.	% de Cl ⁻ expresados en NaCl contenidos en el volumen de líquido en ensayo.	% de Cl ⁻ expresados en NaCl por 100 g. de gel.
5	20 x 0,986 = 19,72	14,8 x 1,037 = 15,35	4,47	0,0261	2,425
5	20 x 0,966 = 19,72	14,6 x 1,037 = 15,14			

Los cloruros considerados en relación a equivalentes corresponden a 1,607 g. de fosfato de aluminio.

CUADRO N.º I

VALORACION DE ALUMINIO, FOSFATO Y CLORURO

gel utilizado en el ensayo: 12,2424 g. que se diluyen hasta 50 cml. con agua destilada.

ALUMINIO

cm ³ de solución utilizados en el ensayo.	cm ³ de NaOH 0,5 N utilizados en el ensayo.	cm ³ de H ₂ SO ₄ 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5 N cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0,5 N necesarios para reaccionar con el fosforo liberado de anhídrido precipitado en el ensayo.	g. de AlF ₃ determinados en la cantidad de gel en ensayo.	g. de AlF ₃ por 100 g. de gel en ensayo.
10		0,1926		0,0309	2,078
10		0,1908			

FOSFATO

cm ³ de solución utilizados en el ensayo.	cm ³ de NaOH 0,5 N utilizados en el ensayo.	cm ³ de H ₂ SO ₄ 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5 N cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0,5 N necesarios para reaccionar con el fosforo liberado de anhídrido precipitado en el ensayo.	g. de AlF ₃ determinados en la cantidad de gel en ensayo.	g. de AlF ₃ por 100 g. de gel.
5	20 x 1,2 = 24	14,1 x 1,006 = 14,18	9,96	0,0259	2,115
5	20 x 1,2 = 24	14,2 x 1,006 = 14,29			

CLORURO

cm ³ de solución utilizados en el ensayo.	cm ³ de AgNO ₃ 0,1 N agregados.	cm ³ de NaOH 0,1 N utilizados para titular el exceso de AgNO ₃ 0,1 N cm ³ x f.	cm ³ de AgNO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en el volumen de líquido en ensayo.	g. de Cl ⁻ expresados en NaCl contenidos en el volumen de líquido en ensayo.	g. de Cl ⁻ expresados en NaCl por 100 g. de gel.
5	10 x 1,003 = 10,03		3,7 x 1,039 = 3,84	0,0362	2,956
5	10 x 1,003 = 10,03		3,7 x 1,039 = 3,84		

Los cloruros considerados en relaciones equivalentes corresponden a 2,056 g. de fosfato de aluminio.

Conocidas las concentraciones en fosfato, aluminio y calcio, se ha procedido a estudiar los siguientes métodos de lavado:

- 1) Decantación.
- 2) Filtración.
- 3) Centrifugación.

Lavado del gel de fosfato de aluminio por decantación.

Se estudia este proceso utilizando probetas de distintas capacidades y diámetros.

Se pesa el gel a ensayar, se trasvasa a la probeta a utilizar en la experiencia, se diluye 1:4 p/v. con agua destilada, se homogeneiza por agitación y se deja sedimentar el gel.

Se va tomando en distintos intervalos de tiempo el volumen y la altura del líquido límpido, hasta que prácticamente cese la sedimentación.

Se decanta el líquido límpido y se valora en él los cloruros.

Se reconstituye el líquido decantado con agua destilada, se homogeneiza por agitación y se vuelve a dejar sedimentar, haciendo lecturas durante el proceso y valorando cloruros al terminar, como en la 1ª decantación.

En el caso de la muestra a se procedió a hacer un tercer lavado.

Como el gel después de lavado por este método no alcanza la concentración exigida por la F.S.U. XIII, se lleva a este valor por tracción.

Una vez lavado el gel se valora el aluminio y el fosfato.

Los resultados obtenidos son transcritos en los cuadros nº 8, 9, 10 y 11.

Peso del gel en g utilizados en el ensayo (que se diluyen 1:4 con H₂O destilada).

125

Capacidad en cm³ de la probeta

500

Diámetro en cm de la probeta

6

Muestra	a 1º ensayo		a 2º ensayo		b 1º ensayo		a 3º ensayo			
	cm ³ de líquido limpiado	Altura en cm de la columna de líquido limpiado.	cm ³ de líquido limpiado.	Altura en cm de la columna de líquido limpiado.	cm ³ de líquido limpiado.	Altura en cm de la columna de líquido limpiado.	cm ³ de líquido limpiado.	Altura en cm de la columna de líquido limpiado.		
1ª Decantación	1	240	8,4	238	8,3	280	9,8	140	8,4	
	2	319	11,2	305	10,7	315	11	276	16,3	
	3			320	11,2	330	11,5			
	4			335	11,7	340	11,85			
	5			352	12,3	345	12			
	6			360	12,6					
	8			370	13					
	9			372	13,1					
	10			374						
	11			375						
	12	360	12,6	376				363		
	13			377	13,25					
	15,5	372	13,1					373	13,25	
	18	378	13,25					380	13,25	
	22,5	385	13,45					388	13,45	
	27,5			390	13,6					
	49					370	13			
	2ª Decantación	1	244	7,45	290	10,1			133	7,2
		2	300	10,5			315	11	200	10,5
3		330	11,5			330	11,5	305	11,5	
4		342	11,9			340	11,85	315	11,9	
5						349	12,2			
16		367	12,85			380	13,3	367	12,85	
20,5						382	13,4			
25				375	13,2					
3ª	40		385					390		
			385					388		

62,5

25

250

100

3,6

2,8

Alto en cm de la columna de liquido Limpido	c° ensayo		b° ensayo		a° ensayo		a° ensayo		b° ensayo	
	cm ³ de liquido Limpido	Altura en cm de la columna de liquido Limpido.	cm ³ de liquido Limpido	Altura en cm de la columna de liquido Limpido.	cm ³ de liquido Limpido.	Altura en cm de la columna de liquido Limpido.	cm ³ de liquido Limpido	Altura en cm de la columna de liquido Limpido.	cm ³ de liquido Limpido	Altura en cm de la columna de liquido Limpido.
8,8	90	8,6	114	10,9	50	7,9	47,5	7,45	53,8	8,5
14,4	144	13,8	150	14,4	58	9,2	57	9	61	9,65
	155	14,9	158	15,2			60,5	9,6	64	10,2
	162	15,6	164	15,7			64	10,2	66	10,5
	168	16,1	168	16,1			66	10,5	67	10,65
	171	16,4					67	10,65		
	176	16,9					68,5	10,9		
	178	17,1					69	11		
	179	17,2					69,5			
	180	17,3					69,8			
	180,5	17,35			70	11,1	70	11,1		
					71	11,3				
					71,3					
					72,3	11,5				
	183	17,5					72,5	11,5		
			184	17,7					71	11,3
	180	10,5			49,5	7,8	55	8,7		
	182		144	13,8	57,5	9,1			61	9,7
	184		154	14,8	61,5	9,8			64,7	10,3
	184		162	15,5	64	10,2			67	10,65
			168	16,1					68	10,80
			184	17,7	71	11,3			74	11,8
			185	17,8					74,6	11,9
	184						72	11,5		
	1810						720			

Valoración de cloruros en el líquido decantado.

Cuadro N° 9

31

Muestra:	Peso del gel enq. utilizados en el ensayo, que se diluyen 1:4 con H ₂ O destilada.	Tiempo de sedimentación en horas.	cm ³ de líquido decantado.	Decantación.	cm ³ de líquido decantado utilizados en el ensayo.	cm ³ de H ₂ NO ₃ 0,1N agregados.	cm ³ de KSCN 0,1 N utilizados para titular el exceso de H ₂ NO ₃ 0,1 N.	cm ³ de H ₂ NO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en el volumen de líquido decantado utilizados en el ensayo.	cm ³ de H ₂ NO ₃ 0,1N equivalentes a los cloruros contenidos en 100 cm ³ de líquido decantado.	g. de cloruros expresados en NaCl contenidos en 100 cm ³ de líquido decantado.	
						cm ³ x f.	cm ³ x f.				
a	125	22,5	385	1 ^a	2	10 x 0,986 = 9,86	7,5 x 1,037 = 7,78	2,08	104	0,608	
	125	27,5	390		5	10 x 1,003 = 10,03	4,4 x 1,039 = 4,57	5,46	109,2	0,638	
	125	22,5	388		2	10 x 0,986 = 9,86	7,5 x 1,037 = 7,78	2,08	104	0,608	
	125	27,5	370		5	10 x 1,003 = 10,03	4,5 x 1,039 = 4,68	5,35	107	0,624	
	62,5	22,5	185		2	10 x 0,986 = 9,86	7,6 x 1,031 = 7,87	1,98	99	0,579	
	62,5	27,5	185		5	10 x 1,003 = 10,03	4,5 x 1,039 = 4,68	5,35	107	0,625	
	25	22,5	72,5		2	10 x 0,986 = 9,86	7,5 x 1,037 = 7,78	2,08	104	0,608	
	25	27,5	72,5		5	10 x 1,003 = 10,03	4,4 x 1,039 = 4,57	5,46	109,2	0,638	
		16,25	367		2 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	7,2 x 1,037 = 7,47	2,39	23,9	0,140
		25	375			10	10 x 1,003 = 10,03	7,3 x 1,039 = 7,58	2,45	24,5	0,143
		16,25	367	10		10 x 0,986 = 9,86	7,2 x 1,037 = 7,47	2,39	23,9	0,140	
		25	368	10		10 x 1,003 = 10,03	7 x 1,039 = 7,27	2,76	27,6	0,160	
		16,25	185	10		10 x 0,986 = 9,86	6,8 x 1,037 = 7,05	2,81	28,1	0,164	
		25	184	10		10 x 1,003 = 10,03	6,9 x 1,039 = 7,17	2,86	28,6	0,167	
		16,25	71	10		10 x 0,986 = 9,86	6,9 x 1,037 = 7,16	2,70	27,0	0,158	
		25	72	10		10 x 1,003 = 10,03	7,1 x 1,039 = 7,38	2,65	26,5	0,155	
		47		3 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	8,9 x 1,037 = 9,23	0,42	4,2	0,024	
		40			10	10 x 1,003 = 10,03	9 x 1,039 = 9,35	0,68	6,8	0,041	
		47			10	10 x 0,986 = 9,86	8,9 x 1,037 = 9,23	0,63	6,3	0,036	
		40			10	10 x 1,003 = 10,03	9,1 x 1,039 = 9,45	0,58	5,8	0,034	
		47			10	10 x 0,986 = 9,86	9 x 1,037 = 9,33	0,53	5,3	0,031	
		40			10	10 x 1,003 = 10,03	9,1 x 1,039 = 9,45	0,58	5,8	0,034	
		47			10	10 x 0,986 = 9,86	8,9 x 1,037 = 9,23	0,63	6,3	0,036	
		40			10	10 x 1,003 = 10,03	9 x 1,039 = 9,35	0,68	6,8	0,041	
	b	125	49	370	1 ^a	2	10 x 1,003 = 10,03	7,3 x 1,039 = 7,58	2,45	122,5	0,716
		125	49	360		2	10 x 1,003 = 10,03	7,3 x 1,039 = 7,58	2,45	122,5	0,716
		62,5	49	184		2	10 x 1,003 = 10,03	7,3 x 1,039 = 7,58	2,45	122,5	0,716
		25	49	71		2	10 x 1,003 = 10,03	7,3 x 1,039 = 7,58	2,45	122,5	0,716
		20,5	382	2 ^a	10	10 x 1,003 = 10,03	6,6 x 1,039 = 6,86	3,17	31,7	0,185	
		20,5	366		10	10 x 1,003 = 10,03	6,4 x 1,039 = 6,65	3,38	33,8	0,198	
		20,5	185		10	10 x 1,003 = 10,03	6,5 x 1,039 = 6,76	3,28	32,8	0,191	
		20,5	74,6		10	10 x 1,003 = 10,03	6,4 x 1,039 = 6,65	3,38	33,8	0,198	

Cuadro N°10
Valoración de fosfato y aluminio en el gel lavado por decantación.

Muestra	Valoración de fosfato.					Valoración de aluminio				Relación por ciento de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio, también expresado como $AlPO_4$.	
	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	cm^3 de NaOH 0,5 N utilizados en el ensayo.	cm^3 de H_2SO_4 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5 N.	cm^3 de NaOH 0,5 N necesarios para reaccionar con el fosfomolibdato de aluminio precipitado en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ terminados en la cantidad de gel en ensayo.	g. de $AlPO_4$ terminados en la cantidad de gel en ensayo.	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	Peso del oxígeno en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ terminados en la cantidad de gel en ensayo.		g. de $AlPO_4$ por 100 g. de gel.
a	0,8092	$25 \times 1,05 = 26,25$	$11,6 \times 1,03 = 11,95$	14,30	0,0319	4,68	0,4780	0,0920	0,0244	5,10	91,09
	0,9300	$20 \times 1,05 = 21$	$5 \times 1,03 = 5,15$	15,85	0,0420	4,52	0,8810	0,1660	0,0441	5,00	
	⊙	$20 \times 1,05 = 21$	$13 \times 1,03 = 13,39$	8,61	0,0228			⊙	0,0960	0,0255	
b	0,8090	$20 \times 1,05 = 21$	$2,9 \times 1,03 = 2,99$	18,81	0,0499	6,17	1,6482	0,4000	0,1062	6,44	94,16
	0,8600	$20 \times 1,05 = 21$	$1,7 \times 1,03 = 1,75$	19,25	0,0510	5,93	0,4960	0,1200	0,0318	6,41	
	⊙	$20 \times 1,05 = 21$	$9,9 \times 1,03 = 10,20$	11,80	0,0313			⊙	0,1245	0,0330	

En estos ensayos se han diluido arbitrariamente las muestras con agua destilada y luego se ha valorado el aluminio y el fosfato, midiendo volúmenes iguales, ya que en realidad no interesa la concentración sino la relación de aluminio a fosfato.

CUADRO N° 11

A continuación se da un cuadro resumen de los anteriores para facilitar su interpretación.

MUESTRA	C. de cloruros expresados en NaCl contenidos en cada 100 cm ³ de líquido decantado.			Relación por ciento de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio, también expresado como $AlPO_4$.
	1a. Decantación	2a. Decantación	3a. Decantación	
a	0,616	0,153	0,035	90,25
b	0,716	0,195		94,51

La diferencia en el dato de cloruros, está justificada por tratarse de muestras de nitratos que difieren en su concentración (ver cuadros N°6 y 7).

Conclusiones del lavado por decantación

- 1) En las condiciones del ensayo el gel sedimenta bien.
- 2) A medida que aumenta el número de lavados, la sedimentación del gel se vuelve más lenta y ya en el 3er. lavado ésta es difícil, debiendo dejarse un tiempo suficientemente prolongado para que haya una separación de líquido sobrenadante suficientemente límpido (en general siempre es ligeramente opalescente). La causa, lógicamente es la eliminación de los electrolitos por efecto del lavado.
El hecho de que el 3er. lavado es más lento, carece de importancia por ser innecesario, como luego veremos.
- 3) Del cuadro nº 8 se deduce que inicialmente la cantidad de líquido sobrenadante es proporcional al diámetro del recipiente donde se hace la decantación, pues la velocidad de sedimentación de las partículas es prácticamente igual. En cambio, a medida que transcurre el tiempo, el volumen de líquido sobrenadante tiende prácticamente a igualarse. Entre 5 y 6 hs. ha alcanzado aproximadamente el 90 % del valor que se obtiene luego de una sedimentación suficientemente prolongada.
- 4) La eliminación de cloruros, no presenta ningún inconveniente. Calculando matemáticamente por medio de los datos de los cuadros nº 6 y 7 y de los aquí obtenidos, se observa que los cloruros se reparten homogéneamente en el gel sedimentado y en el líquido sobrenadante y además está corroborado por los datos de cloruros, que se obtienen en la 2a. y 3a. decantación.
Esto está de acuerdo con lo que posteriormente se comprobó en los ensayos respectivos (pág. 109), de que no hay adsorción de cloruro por el gel de fosfato de aluminio.
- 5) Se comprueba además que, con dos lavados realizados en las condiciones de nuestra experiencia, se está dentro de la tolerancia de cloruro según F.R.U. XIII. Debiendo tenerse

en cuenta que aún falta eliminar mucho líquido por filtración, para alcanzar la concentración de fosfato de aluminio exigida por dicha farmacopea.

- 6) De acuerdo a lo anterior se saca en conclusión, que, diluyéndolo suficientemente, se puede llevar el gel dentro de los límites de cloruros permitidos por la F.S.U. XIII, con un solo lavado por decantación.
- 7) Comparando los datos del cuadro nº 11, se observa que, a medida que aumenta el número de lavados (muestra g 3 lavados y muestra h 2 lavados), la relación fosfato a aluminio, se aleja más de las condiciones estequiométricas, por lo cual no se debe hacer más lavados que los necesarios.

Lavado del gel de fosfato de aluminio por filtración.

Se filtra por succión en un embudo Buchner, usando papel de filtro Whatman nº 42 de 9 cm. de diámetro.

Se carga el embudo Buchner con 200 g. de gel de fosfato de aluminio, haciéndose el vacío con una bomba neumática "Minymasprés".

Se va tomando en distintos intervalos de tiempo el volumen de líquido filtrado.

Una vez terminada la filtración se valora cloruros en el líquido filtrado.

El gel depositado sobre el filtro se toma con un volumen de agua destilada igual al volumen de líquido filtrado, se homogeniza y se deja en contacto durante 10 minutos.

Se vuelve a filtrar siguiendo la técnica descripta anteriormente.

En el filtrado se valora cloruros y con el gel depositado sobre el filtro se vuelve a hacer una tercera filtración, repitiendo la operación como en el caso anterior.

En los casos de las muestras b y g se procedió a hacer una cuarta filtración.

Una vez lavado el gel se valora el aluminio y el fosfato.

Los resultados obtenidos son transcriptos en los cuadros nº 12, 13, 14 y 15.

Filtración.	Tiempo en minutos.	Muestra a 1º ensayo cm ³ de filtrado	Muestra a 2º ensayo cm ³ de filtrado	Muestra a 3º ensayo cm ³ de filtrado	Muestra b 1º ensayo cm ³ de filtrado	Muestra b 2º ensayo cm ³ de filtrado	Muestra C cm ³ de filtrado
1ª	5	65	70	65	70	65	60
	10	90	90	85	90	85	90
	15	110	110	100	110	105	110
	20	130	130	120	130	120	120
	25	150	150	140	145	140	135
	30						150
	35						160
	40						165
2ª	5	60	60	60	60	65	45
	10	80	80	75	80		65
	15	95	100	90	95		85
	20	110	100	105	105		100
	25	125	140	120	120		120
	30	140	150	140	130	140	135
	35						150
	40						160
	45						165
3ª	5		45				25
	10		65				40
	15		75		80		55
	20		80		90		65
	25		85		100		75
	30				110		80
	35		110		120		90
	40				135	140	100
	45						115
	50	150	150	145			125
	55						130
	60						140
	65						145
70						150	
4ª	5				40	3	20
	10				50		30
	20						40
	30				80		50
	40						60
	50						70
	60						
	70				140	150	85
	80						
	90						
	100						100
	110						110
	120						
130						125	

Estando en régimen el vacuómetro marcaba 120-140 mm., descendiendo al finalizar el proceso.
 madamente 670 mm.

En estos casos se renovó el papel de filtro para efectuar la nueva filtración.

Nota: No conviene filtrar tanto líquido como en el caso de la muestra C, pues luego resulta muy difícil dispersar nuevamente en agua el gel depositado sobre el filtro, por volverse muy compacto.

Quadro N° 13
Valoración de cloruros en el líquido filtrado.

Muestra.	cm ³ de líquido filtrado (por 100 g. de gel).	Filtración.	cm ³ de líquido filtrado utilizados en el ensayo.	cm ³ de HgNO ₃ 0,1 N agregados	cm ³ de KSCN 0,1 N utilizados para titular el exceso de HgNO ₃ 0,1 N.	cm ³ de HgNO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en el volumen de líquido utilizado en el ensayo.	cm ³ de HgNO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en 100 cm ³ de líquido filtrado.	g. de cloruros expresados en NaCl contenidos en 100 cm ³ de líquido filtrado.
a	150	1 ^a	2	10 x 1,003 = 10,03	0,9 x 1,039 = 0,94	9,09	454,5	2,657
	150		2	10 x 1,003 = 10,03	1,1 x 1,039 = 1,14	8,89	444,5	2,598
	140		2	10 x 1,003 = 10,03	1,1 x 1,039 = 1,14	8,89	444,5	2,598
	140	2 ^a	5	10 x 1,003 = 10,03	5,3 x 1,039 = 5,51	4,52	90,4	0,528
	150		5	10 x 1,003 = 10,03	5,1 x 1,039 = 5,30	4,73	94,6	0,553
	140		5	10 x 1,003 = 10,03	5,1 x 1,039 = 5,30	4,73	94,6	0,553
	150	3 ^a	10	10 x 1,003 = 10,03	7,6 x 1,039 = 7,90	2,13	21,3	0,124
	150		10	10 x 1,003 = 10,03	7,5 x 1,039 = 7,79	2,24	22,4	0,131
	145		10	10 x 1,003 = 10,03	7,6 x 1,039 = 7,90	2,13	21,3	0,124
	b	145	1 ^a	2	20 x 1,003 = 20,06	9,6 x 1,01 = 9,70	10,36	518,0
140		2		20 x 1,003 = 20,06	9,55 x 1,01 = 9,65	10,41	520,5	3,042
130		2 ^a	5	10 x 1,003 = 10,03	3,15 x 1,01 = 3,18	6,85	137,0	0,801
140			5	10 x 1,003 = 10,03	3,4 x 1,01 = 3,42	7,60	152,0	0,888
135		3 ^a	10	10 x 1,003 = 10,03	5,85 x 1,01 = 5,91	4,12	41,2	0,241
140			10	10 x 1,003 = 10,03	4,9 x 1,01 = 4,95	5,08	50,8	0,297
140		4 ^a	10	10 x 1,003 = 10,03	9 x 1,01 = 9,09	0,94	9,4	0,055
150	10		10 x 0,997 = 9,97	8,6 x 1,018 = 8,75	1,32	12,2	0,071	
c	165	1 ^a	2	20 x 0,986 = 19,72	10 x 1,037 = 10,37	4,35	467,5	2,733
	165	2 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	2,2 x 1,037 = 2,27	7,59	75,9	0,444
	150	3 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	8,5 x 1,037 = 8,81	1,05	10,5	0,061
	125	4 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	9,4 x 1,037 = 9,75	0,11	1,1	0,006

Cuadro N° 14

Valoración de aluminio y fosfato en el gel lavado por filtración.

Muestra.	Valoración de fosfato						Valoración de aluminio				Relación por ciento de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio, también expresado como $AlPO_4$.
	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	cm ³ de NaOH 0,5 N utilizados en el ensayo.	cm ³ de H_2SO_4 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5 N. cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0,5 N necesarios para reaccionar con el fosfomolibdato de amonio precipitado en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ de terminados en la cantidad de gel en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ por 100g. de gel.	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	Peso del material de aluminio en g. determinados en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ de terminados en la cantidad de gel en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ por 100g. de gel.	
a	0,749	20 x 1,05 = 21	2,5 x 1,03 = 2,58	18,42	0,0488	6,52	0,4875	0,1210	0,0321	6,58	99,09
	⊗	20 x 1,1 = 22	10,5 x 1,03 = 10,81	11,19	0,0297		⊗	0,1140	0,0303		98,02
b	0,783	20 x 1,04 = 20,7	6,1 x 1,03 = 6,28	26,42	0,0300	8,94	0,4430	0,1600	0,0425	9,52	93,91
	⊗	20 x 1,1 = 22	5,8 x 1,03 = 5,97	16,03	0,0425		⊗	0,1716	0,0455		93,41

⊗ En estos ensayos se han diluido arbitrariamente. Las muestras con agua destilada y luego se ha valorado el fosfato y el aluminio, midiendo volúmenes iguales, ya que en realidad no interesa la concentración sino la relación de fosfato a aluminio.

CUADRO N° 12

A continuación se da un cuadro resumen de los anteriores para facilitar su interpretación.

MUESTRA	Ca de cloruros expresados en H ₂ O ₂ contenidos en cada 100 cm ³ de líquido filtrado				Relación por ciento de fosfato expresado en AlPO ₄ con respecto al aluminio, también expresado como AlPO ₄
	1a. Filtración	2da Filtración	3a. Filtración	4a. Filtración	
a	2,618	0,545	0,126		98,56
b	3,035	0,545	0,269	0,063	93,66
c	2,733	0,444	0,061	0,006	

La diferencia en el dato de cloruros está justificada por tratarlos de muestras de diferentes concentraciones (ver cuadros N° 6 y 7).

Conclusiones del lavado por filtración.

- 1) En las condiciones del ensayo el gel filtra bien.
- 2) A medida que aumenta el número de filtraciones éste se hace más lento.
- 3) En lo que respecta a la eliminación de cloruros, cabe repetir lo dicho en las conclusiones para el lavado por decantación.
- 4) Se comprueba matemáticamente en base a los datos de los cuadros n° 6 y 7 y de los aquí obtenidos que, con 3 filtraciones realizadas en las condiciones de nuestra experiencia, se está dentro de la tolerancia de cloruro según F.E.U. XIII.
- 5) A medida que aumenta el número de filtraciones (muestra a 3 veces y muestra b 4 veces), la relación fosfato a aluminio se aleja más de las condiciones estequiométricas, por lo cual no se debe hacer más lavados que los necesarios.

Lavado del gel de fosfato de aluminio por centrifugación

Se trabaja con una centrifuga Sanitas de cuatro velocidades, usando tubos de centrifuga con una capacidad de aproximadamente 40 cm³., practicando el ensayo con 30 g. de gel; se centrifuga a 2.800-2.900 revoluciones por minuto durante 10 minutos (a los 5 minutos ya está prácticamente sedimentado), se decanta el líquido claro a una probeta para medir su volumen (resulta alrededor de las 2/3 partes del volumen total) y en él se valoran los cloruros.

En el tubo de centrifuga conteniendo el gel centrifugado se repone con agua destilada el volumen de líquido decantado, se agita - hasta completa homogenización y se deja en contacto 10 minutos en reposo. Se centrifuga nuevamente a la misma velocidad del primer ensayo durante - 10 minutos y se prosigue igual que en el caso anterior.

Se procede a hacer una tercera centrifugación y en el caso de la muestra g, una cuarta. (Algunos de estos ensayos se hicieron centrifugando a 3.300-3.400 revoluciones por minuto).

Una vez lavado el gel se valora el aluminio y el fosfato.

Los resultados obtenidos son transcriptos en los cuadros n^o 16, 17 y 18.-

Valoración de cloruros en el líquido centrifugado. Cuadro N° 16

Muestra	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	cm ³ de líquido limpio decantado después de la centrifugación.	Centrifugación.	cm ³ de líquido utilizados en el ensayo.	cm ³ de H ₂ NO ₃ 0,1 N agregados.	cm ³ de KSCN 0,1 N utilizadas para titular el exceso de H ₂ NO ₃ 0,1 N.	cm ³ de H ₂ NO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en el volumen de líquido utilizado en el ensayo.	cm ³ de H ₂ NO ₃ 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en 100 cm ³ de líquido centrifugado.	g de cloruros contenidos en 100 cm ³ de líquido centrifugado.	
					cm ³ x f.	cm ³ x f.				
a	30	20	1 ^a	2	10 x 0,986 = 9,86	1,1 x 1,037 = 1,14	8,72	436,0	25,48	
		20		2	10 x 0,986 = 9,86	0,4 x 1,037 = 0,43	8,93	446,5	26,10	
		20		2	10 x 1,003 = 10,03	0,9 x 1,037 = 0,94	9,09	454,5	26,57	
		19		2	10 x 1,003 = 10,03	1,2 x 1,037 = 1,25	8,78	439,0	25,56	
	20	2 ^a	5	10 x 0,986 = 9,86	2,15 x 1,037 = 2,23	7,63	152,6	0,892		
			20	5	10 x 0,986 = 9,86	2,35 x 1,037 = 2,44	7,42	148,4	0,867	
			20	5	10 x 1,003 = 10,03	2,6 x 1,037 = 2,70	7,33	146,6	0,857	
			20	5	10 x 1,003 = 10,03	2,25 x 1,037 = 2,34	7,69	153,8	0,899	
	20	3 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	4,2 x 1,037 = 4,36	5,50	55,0	0,34		
			20	10	10 x 0,986 = 9,86	4,15 x 1,037 = 4,30	5,56	55,6	0,35	
			20	10	10 x 1,003 = 10,03	4,35 x 1,037 = 4,52	5,41	54,1	0,34	
			20	10	10 x 1,003 = 10,03	4,5 x 1,037 = 4,68	5,35	53,5	0,33	
	b	30	19	1 ^a	2	11 x 0,997 = 10,97	0,3 x 1,018 = 0,31	10,66	533,0	3,15
			19		2	12 x 0,997 = 11,96	1,2 x 1,018 = 1,22	10,74	537,0	3,19
			19		2	12 x 0,997 = 11,96	1,1 x 1,018 = 1,12	10,84	542,0	3,23
		19	2 ^a	5	10 x 0,997 = 9,97	0,5 x 1,018 = 0,51	9,46	189,2	1,10	
19				5	10 x 0,997 = 9,97	0,2 x 1,018 = 0,20	9,77	195,4	1,14	
19				5	11 x 0,997 = 10,97	1,2 x 1,018 = 1,22	9,75	195,0	1,13	
20		3 ^a	10	10 x 0,997 = 9,97	2,9 x 1,018 = 2,95	7,02	70,2	0,410		
			20	10	10 x 0,997 = 9,97	2,4 x 1,018 = 2,44	7,53	75,3	0,440	
			20	10	10 x 0,997 = 9,97	3 x 1,018 = 3,05	6,92	69,2	0,39	
c		30	20	1 ^a	2	20 x 0,986 = 19,72	9,3 x 1,037 = 9,64	10,08	504,0	2,98
	20		2		20 x 0,986 = 19,72	9,7 x 1,037 = 10,06	9,66	483,0	2,83	
	20	2 ^a	2	10 x 0,986 = 9,86	6,5 x 1,037 = 6,74	3,12	156,0	0,912		
			20	2	10 x 0,986 = 9,86	6,3 x 1,037 = 6,53	3,33	166,5	0,935	
	20	3 ^a	5	10 x 0,986 = 9,86	7,4 x 1,037 = 7,67	2,19	43,8	0,25		
			20	5	10 x 0,986 = 9,86	7,4 x 1,037 = 7,67	2,19	43,8	0,25	
	24	4 ^a	10	10 x 0,986 = 9,86	7 x 1,037 = 7,26	2,60	26,0	0,13		
			24	10	10 x 0,986 = 9,86	7,1 x 1,037 = 7,36	2,50	25,0	0,12	

Cuadro N° 17
Valoración de fosfato y aluminio en el gel lavado por centrifugación.

Muestra.	Valoración de fosfato.					Valoración de aluminio			Relación por ciento de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio, también expresado como $AlPO_4$.		
	Peso del gel en g. utilizado en el ensayo.	cm^3 de $NaOH$ 0,5 N utilizados en el ensayo.	cm^3 de H_2SO_4 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de $NaOH$ 0,5 N. cm^3 x f.	cm^3 de $NaOH$ 0,5 N necesarios para reaccionar con el fosfomolibdato de amonio precipitado en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ de terminados en la cantidad de gel en ensayo.	Peso del gel en g. utilizado en el ensayo.	Peso del oxígeno de aluminio en el ensayo.	g. de $AlPO_4$ de terminados en la cantidad de gel en ensayo.		g. de $AlPO_4$ por 100 g. de gel.	
a	0,3333	$20 \times 1,09 = 21,80$	$44 \times 1,03 = 5,05$	16,75	0,0444	6,10	0,5374	0,127	0,0337	6,27	46,60
b	0,3333	$20 \times 1,1 = 22$	$46 \times 1,03 = 5,05$	17,11	0,0521	6,10	0,5474	0,143	0,0380	6,36	45,25
c	0,412	$25 \times 1,01 = 25,25$	$3,1 \times 1,03 = 3,19$	24,06	0,0638	6,13	0,4885	0,114	0,0316	6,47	48,44
d	0,1770	$25 \times 1,05 = 26,25$	$7,7 \times 1,03 = 8,03$	18,32	0,0486	6,26	0,4730	0,104	0,0284	6,11	46,43
e	0,3333	$20 \times 1,1 = 22$	$45 \times 1,03 = 47,35$	17,22	0,0324	6,10	0,5265	0,1265	0,0336	6,43	46,43

En estos ensayos se han diluido arbitrariamente las muestras con agua destilada y luego se ha valorado el fosfato y el aluminio, expresando los resultados en términos de $AlPO_4$ con respecto al aluminio. La concentración de fosfato y aluminio en la muestra no tiene influencia en la relación de fosfato a aluminio.

CUADRO N.º 10

A continuación se da un cuadro resumen de los anteriores para facilitar su interpretación.

MUESTRA	C. de cloruros expresados en NaCl contenidos en cada 100 cm ³ de líquido centrifugado				Relación por ciento de confa- to expresado en $AlPO_4$ con res- pecto al aluminio, también ex- presado como $AlPO_4$.
	1a. Centrifugación	2a. Centrifugación	3a. Centrifugación	4a. Centrifugación	
a	2,595	0,879	0,319		95,93
b	3,141	1,129	0,410		97,46
c	2,805	0,943	0,256	0,149	

La diferencia en el dato de cloruros está justificada por tratarse de muestras que difieren en su concentración. (Ver cuadros N.ºs 6 y 7).

Conclusiones del lavado por centrifugación

- 1) En las condiciones del ensayo el gel centrifuga bien.
- 2) A medida que aumenta el número de centrifugaciones, ésta se hace más lenta, pudiendo llegar a ser muy difícil si se prolonga exageradamente el número de lavados por este método.
- 3) En lo que respecta a la eliminación de cloruros, cabe repetir lo dicho en las conclusiones para el lavado por decantación.
- 4) Se comprueba matemáticamente en base a los datos de los cuadros nº 6 y 7 y de los aquí obtenidos que, con tres centrifugaciones realizadas en las condiciones del ensayo de nuestra experiencia, prácticamente se está dentro de los límites exigidos por la F.E.U. XIII.

47

Conclusión final del estudio de los métodos de lavado.

Del estudio de los métodos de lavado surge que cualquiera de ellos puede ser utilizado. No obstante, por la sencillez de su ejecución y por emplear material de fácil adquisición, opinamos que el método de elección es la decantación.

En el capítulo 3º, inciso b), "Estudio de las condiciones de preparación del gel de fosfato de aluminio", todas las muestras se lavarán por decantación, diluyendo el gel 1:4 p/v, con agua destilada y haciendo 2 lavados.

Capítulo 3º

Obtención del gel de fosfato de aluminio.

inciso b) Estudio de las condiciones de preparación.

Estudio de las condiciones de obtención del gel de fosfato de aluminio.

Adoptada la decantación como método de lavado, hemos estudiado algunos de los factores que pueden influir en la obtención del gel de fosfato de aluminio.

Estos factores han sido estudiados en el orden que a continuación se da:

- 1) Influencia del pH.
- 2) " de un exceso de fosfato.
- 3) " de la concentración de las soluciones de fosfato disódico, cloruro de aluminio y amoníaco.
- 4) Influencia de la temperatura.

1) Influencia del pH.

Se ha trabajado en las condiciones descritas en la página 24, con la diferencia de que en las diversas muestras el agregado de solución 2M de amoníaco se ha hecho hasta distintos pH, abarcando una escala que va de 5 a 9.

Se lava luego por decantación, diluyendo 1:4 p/v. con agua destilada, haciendo 2 lavados y estudiando a que pH ésto se realiza mejor, controlando también la eliminación de cloruros (en la primera decantación se han valorado en 5 cm³. de líquido límpido decantado y en la segunda en 10 cm³.). Por último se valora el contenido de la muestra en aluminio y fosfato expresando ambos datos en fosfato de aluminio. Para facilitar la tarea y asegurar la exactitud de las determinaciones se han diluido arbitrariamente las muestras con agua destilada y luego se ha valorado el aluminio y el fosfato, midiendo volúmenes iguales, ya que en este caso no nos interesa la concentración sino la relación de aluminio a fosfato.

También se ha tomado el pH de muchas muestras antes y después del lavado para constatar si hay variación del mismo.

Los resultados obtenidos son transcritos en los cuadros nº 19, 20, 21, 22 y 23.



Cuadro N° 19

Estudio de la decantación y eliminación de cloruros a distintos pH.
100g. de gel se diluyen 1:4 $\frac{1}{V}$ en agua destilada.

pH	1ª Decantación				2ª Decantación			
	Tiempo de contacto en horas.	cm ³ de líquido limpido decantado.	cm ³ de HgNO_3 o Nesquir valentes a los cloruros contenidos en 100 cm ³ de líquido decantado.	g de cloruros expresados en NaCl cm ³ de líquido decantado.	Tiempo de contacto en horas.	Aspecto del líquido decantado.	cm ³ de HgNO_3 o Nesquir valentes a los cloruros contenidos en 100 cm ³ de líquido decantado.	g de cloruros expresados en NaCl cm ³ de líquido decantado.
5	39	307	1104	0,6453	125	Limpido	274	0,1602
5	39	297	1144	0,6687	125	Limpido	274	0,1602
6	39	303	1144	0,6687	125	Limpido	274	0,1602
6	39	310	1124	0,6570	30	Limpido	254	0,1485
7	39	313	1104	0,6453	30	Limpido	234	0,1368
8	39	313	1084	0,6336	30	Opalescente	234	0,1368
9	39	315 [⊙]	1062	0,6207	30	Turbio	234	0,1368

⊙ El líquido decantado es opalescente.

Cuadro N° 30

Valoración de aluminio y fosfato en muestras precipitadas a distintos pH.
 En la obtención del gel de aluminio y el fosfato entraron en condiciones equimoleculares.

pH	Valoración de aluminio		Valoración de fosfato				Relación por cuanto de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio, también expresado como $AlPO_4$.
	Peso de oxinato de aluminio, expresado en mg.	Peso del aluminio, expresado en mg. de $AlPO_4$.	cm ³ de NaOH 0,5 N agregados para disolver el precipitado de fosfo molibdato de amonio. cm ³ x f.	cm ³ de H ₂ SO ₄ 0,5 N gastados para titular el exceso de NaOH 0,5 N. cm ³ x f.	cm ³ de NaOH 0,5 N necesarios para reaccionar con el precipitado de fosfo molibdato de amonio.	Peso del fosfato expresado en mg. de $AlPO_4$.	
5	1 ^{er} ensayo: 142,9 2 ^o " : 138,9	37,39	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	1 ^{er} ensayo: 7 x 1,063 = 7,44 2 ^o " : 7,2 x 1,063 = 7,65	13,82 13,61	36,36	97,25
6,5	1 ^{er} ensayo: 78,8 2 ^o " : 78,5	20,87	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,04	1 ^{er} ensayo: 17,7 x 1,063 = 18,50 2 ^o " : 17,8 x 1,063 = 18,61	7,54 7,43	19,84	95,10
6,6	134,5	33,04	20 x 1,1 = 22	9,9 x 1,05 = 10,20	11,80	31,28	94,67
6,6	1 ^{er} ensayo: 99,4 2 ^o " : 100,0	26,46	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,04	1 ^{er} ensayo: 40,8 x 1,063 = 43,48 2 ^o " : 41 x 1,063 = 43,59	9,66 9,35	25,07	94,75
6,6	1 ^{er} ensayo: 131,2 2 ^o " : 134,8	35,30	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	1 ^{er} ensayo: 8,4 x 1,063 = 8,93 2 ^o " : 8,4 x 1,063 = 8,93	12,23 12,33	33,69	95,44
6,7	1 ^{er} ensayo: 127,7 2 ^o " : 124,2	32,76	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	1 ^{er} ensayo: 9 x 1,063 = 9,57 2 ^o " : 8,8 x 1,063 = 9,35	11,69 11,91	31,28	95,48
7	1 ^{er} ensayo: 164,0 2 ^o " : 165,9	43,78	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	1 ^{er} ensayo: 5,6 x 1,063 = 5,95 2 ^o " : 5,8 x 1,063 = 6,17	15,31 15,09	40,30	92,05
9	200,5	53,21	20 x 1,063 = 21,26	4,2 x 1,063 = 4,46	16,80	44,54	83,71
9	127,5	33,84	20 x 1,063 = 21,26	9,8 x 1,063 = 10,42	10,84	28,74	84,93
9	1 ^{er} ensayo: 95,9 2 ^o " : 99,9	25,05	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 20,44	1 ^{er} ensayo: 4,9 x 1,06 = 5,20 2 ^o " : 4,9 x 1,06 = 5,20	8,05 7,44	20,49	81,80

Valoración de aluminio y fosfato, trabajando con un 3 a 5% de exceso de fosfato, en muestras precipitadas a distintos pH.

PH	Valoración de aluminio		Valoración de fosfato				Relación por ciento de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio. También expresado como $AlPO_4$.
	Peso de oxinato de aluminio, expresado en mg. de $AlPO_4$.	Peso del aluminio	cm ³ de $NaOH$ 0,5N agregados para disolver el precipitado de fosfoamoniato de amonio. cm ³ s.f.	cm ³ de H_2SO_4 0,5N gastados para titular el exceso de $NaOH$ 0,5N. cm ³ s.f.	cm ³ de $NaOH$ 0,5N necesarios para reaccionar con el precipitado de fosfoamoniato de amonio.	Peso del fosfato expresado en mg. de $AlPO_4$.	
5	69,0	18,31	$20 \times 1,033 = 20,66$	$12,8 \times 1,06 = 13,57$	7,09	18,80	103,24
5	183,4	48,67	$20 \times 1,033 = 20,66$	$2 \times 1,06 = 2,12$	18,54	49,15	100,99
5	1 ^o ensayo: 188,0 2 ^o " : 187,0	49,76	1 ^o ensayo: $25 \times 1,033 = 25,83$ 2 ^o " : $25 \times 1,033 = 25,83$	$6,8 \times 1,06 = 7,21$ $6,9 \times 1,06 = 7,31$	18,62 18,52	49,23	98,93
6	132,0	35,03	$20 \times 1,033 = 20,66$	$7,3 \times 1,06 = 7,74$	12,92	34,25	97,77
6	1 ^o ensayo: 104,2 2 ^o " : 103,8	27,60	1 ^o ensayo: $20 \times 1,033 = 20,66$ 2 ^o " : $20 \times 1,033 = 20,66$	$9,7 \times 1,06 = 10,28$ $9,6 \times 1,06 = 10,18$	10,38 10,48	27,65	100,18
6	1 ^o ensayo: 122,0 2 ^o " : 123,2	32,54	1 ^o ensayo: $20 \times 1,063 = 21,26$ 2 ^o " : $20 \times 1,063 = 21,26$	$8,7 \times 1,063 = 9,25$ $8,9 \times 1,063 = 9,57$	12,01 11,69	31,41	96,53
6	1 ^o ensayo: 172,5 2 ^o " : 175,9	46,23	1 ^o ensayo: $20 \times 1,063 = 21,26$ 2 ^o " : $20 \times 1,063 = 21,26$	$4,1 \times 1,063 = 4,36$ $4, \times 1,063 = 4,25$	16,90 17,01	44,95	97,23
7	68,4	18,15	$20 \times 1,033 = 20,66$	$13,4 \times 1,06 = 14,2$	6,46	17,13	94,38
7	1 ^o ensayo: 101,8 2 ^o " : 100,2	26,80	1 ^o ensayo: $20 \times 1,033 = 20,66$ 2 ^o " : $20 \times 1,033 = 20,66$	$10,2 \times 1,06 = 10,81$ $10,3 \times 1,06 = 10,81$	7,85 7,85	25,11	93,69
8	173,6	46,07	$20 \times 1,033 = 20,66$	$4,2 \times 1,06 = 4,45$	16,31	42,97	93,27
8	153,5	40,74	$20 \times 1,033 = 20,66$	$6,6 \times 1,06 = 7,00$	13,66	36,21	88,88
8	137,5	36,49	$20 \times 1,066 = 21,32$	$7,7 \times 1,06 = 8,16$	13,16	34,89	95,62
9	82,0	21,76	$20 \times 1,033 = 20,66$	$13,1 \times 1,06 = 13,89$	6,77	17,95	82,49
9	119,0	31,58	$20 \times 1,066 = 21,32$	$11,3 \times 1,06 = 11,98$	9,34	24,76	78,40

CUADRO N° 22

Variación del pH en el gel por efecto del lavado.

pH antes de lavar el gel.	pH después de lavado el gel.
5	5,1
6,55	6,65
6,5	6,55
6,7	6,6
6,6	6,5
6,6	6,5
6,6	6,5
6,6	6,6
6,6	6,6
6,7	6,7
7,1	7,1
7	7,2
9	8,2
9	8,55

Habiendo observado que la decantación se realizaba mejor cuanto más bajo era el pH, hemos realizado su estudio en especial a los pH 5 y 6.

Cuadro nº 23

Estudio de la decantación entre dos muestras, una precipitada a pH 5 y otra a pH 6
 62,5 g. de gel de AlPO_4 se diluyen 1:4 P.V con agua destilada y se estudia la decantación en probetas de 250 cm^3 .

Tiempo de contacto en horas	1ª Decantación			
	muestra precipitada a pH 5		muestra precipitada a pH 6	
	cm^3 de líquido limpio	Altura en cm de la columna de líquido limpio.	cm^3 de líquido limpio	Altura en cm de la columna de líquido limpio
1,25	138	12,2	128	10,8
2	152	13,5	146	12,4
3	162	14,2	156	13,3
12	172	15,8	170	14,5

Tiempo de contacto en horas	2ª Decantación			
	muestra precipitada a pH 5		muestra precipitada a pH 6	
	cm^3 de líquido limpio	Altura en cm de la columna de líquido limpio.	cm^3 de líquido limpio	Altura en cm de la columna de líquido limpio
1	100	8,9	76	6,7
2,5	158	14,0	150	12,8
3	162	14,2	156	13,3
4,5	170	15,0	164	14,1
5	172	15,1	168	14,3
6	174	15,3	172	14,6
26	182	16,1	180	15,6

CONCLUSIONES

De los cuadros anteriores se deduce:

- 1) A medida que aumenta el pH, la sedimentación se realiza en peores condiciones, pero la influencia entre los valores de pH 5 y 7 es pequeña y carece de importancia práctica cuando se deja un tiempo adecuado (cuadros n° 19 y 23).
- 2) El pH no influye en la eliminación de cloruros (cuadro n° 19).
- 3) A medida que aumenta el pH, el gel obtenido después del 2° lavado se aleja de la relación estequiométrica entre aluminio y fosfato, siendo muy marcada la pérdida de fosfato por efecto del lavado cuando el gel ha sido precipitado a pH 9 (cuadros n° 20 y 21).
- 4) No hay prácticamente variación del pH del gel por efecto del lavado cuando éste no excede del valor 7. Cuando el gel es precipitado a pH 9 hay disminución por efecto del lavado (cuadro n° 22).
- 5) De lo anterior se deduce que no hay ventajas en modificar el valor de pH 6 a 7,2 dado por la F.E.U. XIII.

B) Influencia de un exceso de fosfato.

Se ha trabajado en las condiciones descritas en la página 24 ; en algunos ensayos se ha agregado un exceso del 5 y 10 % de fosfato disódico.. Precipitando a pH entre 6 y 7,2, siguiendo las indicaciones de la F.E.U. XIII, ya que en el estudio efectuado precedentemente no se han encontrado ventajas que justifiquen trabajar a otros pH.

Se observa que cuando se trabaja con exceso de fosfato disódico aparece una turbidez franca, aún antes del agregado de amoníaco.

Se lavan las muestras por decantación, haciendo 2 lavados

Por último se valora el contenido de las muestras en fosfato y aluminio. Para facilitar la tarea y asegurar la exactitud de las determinaciones, se han diluido arbitrariamente las muestras con agua destilada y luego se ha valorado el aluminio y el fosfato midiendo volúmenes iguales, ya que en este caso no nos interesa la concentración, sino la relación de aluminio a fosfato.

También se ha determinado en algunas muestras la cantidad de fosfato soluble.

Los resultados obtenidos son transcritos en los cuadros N° 24 y 25.

Cuadro N° 24

Muestras	pH	Valoración de aluminio		Valoración de fosfato				Relación por ciento de fosfato expresado en $AlPO_4$ con respecto al aluminio, también expresado como $AlPO_4$.
		Peso de oxinato de aluminio, expresado en mg.	Peso del aluminio, expresado en mg. de $AlPO_4$	cm ³ de $Nc.OH$ 0,5N agregados para disolver el precipitado de fosfomolibdato de amonio. cm ³ x f.	cm ³ de H_2SO_4 0,5N agregados para titular el exceso de $Nc.OH$ 0,5N cm ³ x f.	cm ³ de $Nc.OH$ 0,5N necesarios para reaccionar con el precipitado de fosfomolibdato de amonio.	Peso del fosfato, expresado en mg. de $AlPO_4$.	
Equimolecular.	6,5	1 ^{er} ensayo: 78,8 2 ^o " : 78,5	20,87	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,04 2 ^o " : 20 x 1,052 = 21,04	12,7 x 1,063 = 13,50 12,8 x 1,063 = 13,61	7,54 7,43	19,84	95,10
	6,6	1 ^{er} ensayo: 99,4 2 ^o " : 100,0	26,46	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,052 = 21,04 2 ^o " : 20 x 1,062 = 21,04	10,8 x 1,063 = 11,48 11 " x 1,063 = 11,69	9,56 9,35	25,07	94,75
	6,7	1 ^{er} ensayo: 123,7 2 ^o " : 124,2	32,76	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	9 x 1,063 = 9,57 8,8 x 1,063 = 9,35	11,69 11,91	31,28	95,48
	6,6	1 ^{er} ensayo: 131,2 2 ^o " : 134,8	35,30	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	8,4 x 1,063 = 8,93 8,4 x 1,063 = 8,93	12,33 12,33	33,69	95,44
	6,6	124,5	33,04	20 x 1,1 22,00	9,9 x 1,03 = 10,20	11,80	31,28	94,67
	6,6	1 ^{er} ensayo: 122,2 2 ^o " : 123,0	32,54	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	8,7 x 1,063 = 9,25 9 x 1,063 = 9,57	12,01 11,69	31,41	96,53
Con 5% de exceso de fosfato.	6,6	1 ^{er} ensayo: 172,5 2 ^o " : 175,9	46,23	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	4 x 1,063 = 4,25 4,1 x 1,063 = 4,36	17,01 16,90	44,95	97,23
	6,6	1 ^{er} ensayo: 117,6 2 ^o " : 119,2	31,42	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	8,9 x 1,063 = 9,46 9 x 1,063 = 9,57	11,80 11,69	31,14	99,11
	6,6	1 ^{er} ensayo: 148,2 2 ^o " : 147,0	39,17	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,063 = 21,26 2 ^o " : 20 x 1,063 = 21,26	6,4 x 1,063 = 6,80 6,4 x 1,063 = 6,80	14,44 14,46	38,33	97,86
	6,5	1 ^{er} ensayo: 78,7 2 ^o " : 79,5	20,99	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,052 = 21,04 2 ^o " : 20 x 1,052 = 21,04	12,8 x 1,063 = 13,61 12,8 x 1,063 = 13,61	7,43 7,43	19,70	93,85
	6,7	1 ^{er} ensayo: 81,4 2 ^o " : 80,4	21,47	1 ^{er} ensayo: 20 x 1,052 = 21,04 2 ^o " : 20 x 1,052 = 21,04	12,1 x 1,063 = 12,86 12,1 x 1,063 = 12,86	8,18 7,86	21,26	99,06
	6,6	100,2	26,59	20 x 1,066 = 21,32	10,8 x 1,063 = 11,48	9,84	26,09	98,08
Con 10% de exceso de fosfato.	6,7	92,6	24,51	20 x 1,066 = 21,32	11,6 x 1,063 = 12,33	8,99	23,83	96,97
	6,6	62,5	16,53	20 x 1,066 = 21,32	14,3 x 1,063 = 15,19	6,12	16,32	98,12

Cuadro N° 25

Muestra	pH	g de $AlPO_4$ por 100g de gel (tomados del valor de PO_4^{3-}).	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	cm^3 de NaOH 0,5N utilizados en el ensayo. $cm^3 \times f.$	cm^3 de H_2SO_4 0,5N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5N. $cm^3 \times f.$	cm^3 de NaOH 0,5N necesarios para reaccionar con el fosfo molibdato de amonio precipitado en el ensayo.	PO_4^{3-} soluble en g. determinados en la cantidad de gel en ensayo.	PO_4^{3-} soluble en g. por cien g. de gel.
Equimolecular	6,5	4,08	20	$20 \times 0,98 = 19,60$ $cm^3 \times f.$	$14 \times 1,063 = 14,88$	4,72	0,00975	0,0488
	6,7	3,95	20	$20 \times 1,066 = 21,32$	$15,1 \times 1,06 = 16,01$	5,31	0,01097	0,0549
	6,7	3,96	20	$20 \times 1,066 = 21,32$	$15 \times 1,06 = 15,90$	5,42	0,01119	0,0560
Con 10% de exceso de PO_4^{3-}	6,5	4,02	20	$20 \times 0,98 = 19,60$	$12,8 \times 1,063 = 13,61$	5,99	0,01237	0,0619
	6,6	4,10	20	$20 \times 1,066 = 21,32$	$14 \times 1,063 = 14,88$	6,44	0,01330	0,0665
	6,7	4,02	20	$20 \times 1,066 = 21,32$	$13,6 \times 1,063 = 14,46$	6,86	0,01417	0,0709
	6,6	4,30	20	$20 \times 1,066 = 21,32$	$13,7 \times 1,063 = 14,56$	6,76	0,01396	0,0698
	6,4	3,93	20	$20 \times 0,98 = 19,60$	$12,9 \times 1,063 = 13,71$	5,89	0,01216	0,0608

CONCLUSIONES

De los cuadros anteriores se deduce:

- 1) Para que los valores de aluminio y fosfato del gel, estén lo más próximo posible a la relación equimolecular, conviene agregar en la precipitación un exceso de fosfato que oscile entre el 5 y el 10 % (cuadro nº 24).
- 2) En estas condiciones aumenta el fosfato soluble, pero siempre se está dentro de los límites permitidos por la F.E.U. XIII. (cuadro nº 25).

3 y 4) Influencia de la concentración de las soluciones de fosfato disódico, cloruro de aluminio y amoníaco y de la temperatura.

Adoptando en base a uno de los ensayos precedentes el pH 6 a 7,2 para precipitación del gel de fosfato de aluminio, hemos estudiado simultáneamente los factores concentración y temperatura.

Se ha seguido también la técnica descrita en la página 24, con la diferencia que se ha trabajado con distintas concentraciones de las soluciones reactivos y a distintas temperaturas. Se observa que, trabajando con soluciones 0,4 M de cloruro de aluminio y fosfato disódico en frío y siguiendo la técnica descrita, al mezclar ambas, queda la solución prácticamente límpida, pero si se calienta se vuelve opalescente. Trabajando con soluciones 0,2 y 0,1 M se observa que aún trabajando en frío la solución presenta turbidez franca (mayor cuanto más diluida son las soluciones).

Hemos estudiado la influencia que ejercen estos factores al efectuar la decantación, valorando asimismo los cloruros en el líquido decantado.

Para llevar a cabo el lavado, en los casos que se ha trabajado con soluciones 0,4 M se ha diluido 1:4 p/v. con agua destilada; y en los demás se ha procedido a diluirlos convenientemente para llevarlos a una concentración análoga.

Los resultados obtenidos son transcritos en el cuadro nº 26.

CONCLUSIONES

1) A medida que disminuye la concentración de las soluciones empleadas, el gel que se obtiene es de aspecto más homogéneo, pero la decantación es mucho más lenta.

2) A medida que aumenta la temperatura a que se hizo la precipitación, las condiciones de sedimentación se hacen más análogas, mejorando notablemente en el caso de las soluciones más diluidas. En el caso de las soluciones concentradas no influye mayormente en la sedimentación.

No es conveniente trabajar con soluciones demasiado diluidas, ni tampoco operar a temperaturas más elevadas que la ambiente. Hemos obtenido los mejores resultados, con soluciones de fosfato disódico y cloruro de aluminio 0,4 M y solución de amoníaco 2 N, pasando luego el gel por un homogeneizador o un molino coloidal.

5) Homogeneización:

Estudiadas las condiciones de obtención del gel de fosfato de aluminio y los métodos de lavado, comprobamos que en las condiciones adoptadas para prepararlo, si bien se obtenía un producto que respondía a las exigencias de la F.E.U. XIII, éste presentaba un aspecto granuloso más visible aún cuando se dejaba deslizar en capas delgadas por las paredes del frasco. Buscando que el gel aparte de responder a la F.E.U. XIII presentara un aspecto homogéneo, ensayamos mejorarlo, pasándolo primero a través de un homogeneizador y luego por un molino coloidal.

Se utilizó un homogeneizador A.L.M. obturador D-260. - Haciendo recircular el gel aproximadamente 3 veces.

Una vez pasado el gel por el homogeneizador, se hizo lo mismo a través de un molino coloidal R. y J. Moritz de laboratorio, - trabajando a 7.300 revoluciones con 3/100 mm. de luz. Haciendo recircular aproximadamente 4 veces.

Se observa luego el aspecto de los gales macro y microscópicamente.

Se comprueba que la muestra pasada por el homogeneizador había mejorado mucho su aspecto con respecto a la muestra original y - que por último, como es lógico, la muestra pasada por el molino coloidal presentaba características aún mejores. Es decir, que en ambos casos (más en la muestra pasada por el molino coloidal) se obtenía un producto mejorado desde el punto de vista de su aspecto y homogeneidad.

Por otra parte ambas muestras fueron ensayadas comparativamente con la muestra original, estudiando su valor como antiséptico y su poder de fijación.

Método adoptado para preparar el gel de fosfato de aluminio.

En base a las conclusiones anteriores hemos adoptado la siguiente técnica para preparar el gel de fosfato de aluminio:

A una solución 0,4 M de cloruro de aluminio se le agrega poco a poco y agitando continuamente, solución 0,4 M de fosfato disódico hasta que haya un exceso del 5 al 10 % con respecto a la relación estequiométrica. Luego se agrega, también poco a poco y agitando, solución 2 M de amoníaco hasta alcanzar pH entre 6 y 7,2.

Se lava dos veces por decantación diluyendo el gel 1:4 p/v. con agua destilada.

El gel lavado se filtra para alcanzar la concentración en fosfato de aluminio, exigida por la F.E.U. XIII.

Se valora el fosfato y se diluye convenientemente. Antes de la dilución, se le agrega si se desea, algunas de las sustancias permitidas por la F.E.U. XIII.

Para homogeneizarlo se pasa luego a través de un homogeneizador o un molino coloidal.

Características del gel de fosfato de aluminio.

Así obtenido se presenta como una suspensión blanca. Jado en reposo puede separar una pequeña cantidad de agua. Observado capas delgadas, antes de ser pasado por el homogeneizador o el molino coloidal, presenta un aspecto granuloso, pero mejora extraordinariamente después de ser sometido a estos procesos.

Con una concentración del 4 % de fosfato de aluminio, sin haber sido sometido a ningún proceso ni agregados es poco vistoso. Puede presentar una mayor o menor viscosidad, dependiendo de la concentración, del agregado de las sustancias peraltidas por la F.B.U. XIII y del repetido pasaje a través de un homogeneizador o de un molino coloidal.

Capítulo 4º

Controlor del producto.

inciso a) Ensayos y valoración según F.E.U. XIII.

inciso b) Determinación de aluminio.

Ensayos F.E.U. XIII (traducida al español), página 314.-

Para estos ensayos se han preparado dos muestras:

- a) gel de AlPO_4 nº 1, en el cual el aluminio y el fosfato entraron en su preparación en relación estequiométrica (y a su vez esta muestra se ha dividido en dos, una sin glicerina y otra con 5 % de esta sustancia)
- b) Gel de AlPO_4 nº 2, cuya preparación se hizo con un 10 % de exceso de fosfato.

pH.

El pH del gel de fosfato de aluminio a 25°C. debe ser entre 6 y 7,2.

CUADRO N° 27

MUESTRA	pH
gel de $AlPO_4$ n° 1	6,7
" " " " n° 1 (con glicerina)	6,7
gel de $AlPO_4$ n° 2	6,4

Coefficiente de la reacción:

Añádense 30 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a 6 g. de gel de fosfato de aluminio y caliéntese a 37°C. por 15 minutos; el pH de la mezcla deberá quedar entre 2 y 2,6.

CUADRO N° 28

MUESTRA	pH
gel de $AlPO_4$ n° 1	2,4
" " " " n° 1 (con glicerina)	2,4
gel de $AlPO_4$ n° 2	2,4

Cloruros

No hemos seguido la técnica de la F.E.U. XIII, sino la descrita en la página 22, para valoración de cloruros.

Procedimiento:

Pésese exactamente 25 g. de gel de fosfato de aluminio, transválese por intermedio de unos 50 cm³. de agua destilada a un erlenmeyer, agréguese 5 cm³. de ácido nítrico y prosígase como se ha indicado en valoración de cloruros, página 22; a partir de donde dice, agrega solución valorada de nitrato de plata 0,1 N ...

Cada cm³. de nitrato de plata 0,1 N representa 3,546 mg. de Cl⁻. El contenido de cloruro (Cl⁻) no deberá exceder de 1,6 mg. por g. de gel de fosfato de aluminio.

CUADRO N.º 29

MUESTRA	Peso del Gel utili- zado en g.	ml. de AgNO_3 0,1 N dos. ml. x f.	ml. de KSCN 0,1% utilizados para titu- lar el exceso de AgNO_3 0,1 N. ml. x f.	ml. de AgNO_3 0,1 N equivalentes a los Cl con- tenidos en 25 g. de gel de AlPO_4	mg. de Cl ⁻ por 25 g. de gel de AlPO_4	mg. de Cl ⁻ por g. de gel de AlPO_4
Gel de AlPO_4 n.º 1	25	20 x 0,997 = 19,94	15,1 x 1,018 = 15,37	4,57	16,205	0,648
Gel de AlPO_4 n.º 1 con glicerina	25	20 x 0,997 = 19,94	15,1 x 1,018 = 15,37	4,57	16,205	0,648
Gel de AlPO_4 n.º 2	25	20 x 0,904 = 19,68	13 x 1,014 = 13,18	6,5	23,049	0,920

Fosfato soluble:

En la parte de valoración no hemos seguido la técnica de la F.B.C. XIII, sino la descrita en la página 11, para determinación de fosfatos.

Procedimiento:

Filtrense 20 g. de gel de fosfato de aluminio y lávese el residuo con 30 cm³. de agua destilada. Agréguese al filtrado 2 • cm³. de ácido nítrico y valórese el fosfato como se indica en la página 11 (Método para valoración de fosfatos).

Cada cm³. de hidróxido de sodio 0,5 N representa 2,065 mg. de PO_4^{3-} . El fosfato soluble calculado en términos de PO_4^{3-} , no deberá exceder de 0,07 por ciento.

CUADRO N° 30

MUESTRA	Peso de gel en G. utilizado en el ensayo.	Calc. de NaOH 0,5 N utilizado en el ensayo. cal. x f.	Calc. de H ₂ SO ₄ 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH 0,5 N. cal. x f.	Calc. de NaOH 0,5 N necesario para reaccionar con el fósforo molibdato de amonio precipitado en el ensayo.	PO ₄ ³⁻ soluble en mg. determinados en la cantidad de gel en ensayo.	PO ₄ ³⁻ soluble por ciento.
Gel de ALPO ₄ n° 1	20	20 x 1,066 = 21,32	15,1 x 1,06 = 16,01	5,31	10,97	0,0549
Gel de ALPO ₄ n° 1 con Glicerina	20	20 x 1,066 = 21,32	15 x 1,06 = 15,90	5,42	11,19	0,0560
Gel de ALPO ₄ n° 2	20	20 x 0,98 = 19,60	12,9 x 1,06 = 13,71	5,89	12,16	0,0508

Sulfato

A 10 g. de gel de fosfato de aluminio agréguese 5 cm³. de ácido clorhídrico diluido, y ebullición. Enfríese, diluyase a 250 cm³. y fíltrese si fuera menester. Una porción de 10 cm³. de la solución no deberá revelar más sulfato que el correspondiente a 0,2 cm³. de ácido sulfúrico quincuagesinormal.

A los 10 cm³. de la agrega 1 cm³. de ácido clorhídrico y 2 cm³. de S.R. de cloruro de bario, y luego suficiente agua destilada para formar 60 cm³. Después de mezclar bien se deja en reposo por 10 minutos y se compara la turbidez, si la hubiere, con la producida en un ensayo testigo hecho con 0,2 cm³. de ácido sulfúrico quincuagesinormal.

CUADRO Nº 31

MUESTRA	
gel de AlPO ₄ nº 1	no hay turbidez
" " " nº 1 (con glicerina)	" " "
gel de AlPO ₄ nº 2	" " "

Arsénico:

Disuélvase 2,5 g. de gel de fosfato de aluminio en 5 cm³. de ácido clorhídrico diluido. Omitiendo el tratamiento preliminar con los ácidos sulfúricos y sulfuroso, la solución deberá llenar los requisitos del ensayo para arsénico, página 654 (0,8 partes por millón).

En nuestro ensayo la única diferencia con respecto a la F.B.U. XIII es que en vez de usar tiras de papel reactivo de bromuro mercuríco hemos utilizado papel reactivo de cloruro mercuríco preparado según Farmacopea Nacional Argentina III ed., página 726.

CUADRO N° 32

MUESTRAS	Características de la mancha con respecto al preparado tiro.
gel de $AlPO_4$ n° 1	Es menor en longitud e intensidad de color
" " " n° 1 (con glicerina)	" " " " " " " "
gel de $AlPO_4$ n° 2	" " " " " " " "

Metales pesados:

Disuélvase 10 g. de gel de fosfato de aluminio en 2,5 cm³. de ácido clorhídrico diluido, calentando si fuera necesario, y dilúyase a 25 cm³. con agua destilada; el límite de metales pesados, página 657, para el gel de fosfato de aluminio es de 5 partes por millón.

En nuestro ensayo, en vez de hacerlo con una solución tipo con 5 partes por millón, hemos comparado con una escala de 1, 2, 3, 4 y 5 partes por millón.

CUADRO N° 33

MUESTRA	
gel de $AlPO_4$ n° 1	corresponde a 1 parte por millón
" " " n° 1 (con glicerina)	" " " " " "
gel de $AlPO_4$ n° 2	" " " " " "

Índice de neutralización:

En este ensayo hemos seguido en general la técnica indicada en la F.E.U. XIII con la diferencia de que el punto final de la reacción lo determinamos con un indicador de pH Leeds y Nortrup Modelo 7662 - AC serie n° 670.739; en lugar de hacerlo con azul de timol T&S. comparando la coloración con la que da dicho indicador con una solución buffer standard pH $2,5 \pm 0,1$.

Procedimiento:

A unos 250 mg. pesados exactamente del gel de fosfato de aluminio añádanse 30 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N, y digiérase a 37 C por 30 minutos. Valórese el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de $2,5 \pm 0,1$ determinando el punto final de la reacción con un aparato indicador de pH.

Cada g. del gel debe exigir no menos de 5 y no más de 9 - cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N para la neutralización.

CUADRO N° 34

MUESTRA	Peso del gel utilizado en el ensayo.	cm ³ . de NaOH 0,1 N necesarios para valorar el exceso de HCl 0,1 N.	cm ³ . de HCl 0,1 N necesarios para neutralizar el gel utilizado en el ensayo.	cm ³ . de HCl 0,1 N necesarios para neutralizar 1 g. de gel
Gel de $AlPO_4$ n°1	259,0 mg.	27,8 °	2,2	8,4
" " " con glicerina	247,5 "	27,8	2,2	8,8
Gel de $AlPO_4$ n°2	274,6 "	28,3	1,7	6,1
" " " "	233,7 "	20,5	1,5	6,4

77

A los fines de explicar el por qué la F.E.U. XIII trabaja en este ensayo con una concentración tan pequeña de gel y toma como punto final de la reacción el valor de pH $2,6 \pm 0,1$, hemos calculado teóricamente el ácido fosfórico liberado cuando reaccionan 250 mg. de gel de fosfato de aluminio al 4 % p/p. con 30 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N.

En esta reacción se liberan 0,00803 g. de ácido fosfórico.

Luego preparamos una solución de ácido fosfórico de concentración análoga a la del ensayo y le determinamos el pH cuyo valor resultó 2,5.

Esto justifica la forma de efectuar el ensayo por F.E.U. XIII, pues trabajando en dichas condiciones, se evita que el ácido fosfórico liberado reaccione con el hidróxido de sodio 0,1 N.

Por otra parte si se eleva el pH se alcanza un valor suficiente como para que vuelva a precipitar el fosfato de aluminio, lo que traería como consecuencia la liberación del ácido clorhídrico que está en forma de cloruro de aluminio y su posterior reacción con el hidróxido de sodio, lo que falsearía los datos de neutralización.

Valoración de fosfatos:

No hemos seguido la técnica de la F.E.U. XIII, sino la descrita en el página 11 para valoración de fosfatos.

Procedimiento:

Pésese exactamente alrededor de 1 g. de gel de fosfato de aluminio, transférase a un vaso de precipitados, agréguese ácido nítrico hasta completa disolución; dilúyase con agua destilada hasta más o menos 50 cm³. y prosígase como se ha indicado en valoración de fosfatos, página 11, a partir de donde dice: "Se calienta a la temperatura aproximada de 45°C...".

Cada cm³. de hidróxido de sodio 0,1 N represente 2,651 mg. de $AlPO_4$.

CUADRO N° 15

MUESTRA	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	ml. de NaOH 0,5 N utilizados en el ensayo. ml. x factor	ml. de H ₂ SO ₄ 0,5 N necesarios para neutralizar el exceso de NaOH = 0,5 N. ml. x factor.	ml. de NaOH 0,5 N necesarios para reaccionar con el fosfo molibdato de amonio precipitado en el ensayo	G. de ALPO ₄ determinados en la cantidad de gel en ensayo.	G. de ALPO ₄ por 100 G. de gel.
Gel de ALPO ₄ n° 1	0,8420	20 x 1,033 = 20,66	7,65 x 1,06 = 8,11	12,55	0,0333	3,95
" " " " con glicerina	0,9240	20 x 1,033 = 20,66	6,45 x 1,06 = 6,84	13,82	0,0366	3,96
Gel de ALPO ₄ n° 2	0,9478	20 x 0,980 = 19,60	5,2 x 1,063 = 5,42	14,18	0,0376	3,97
" " " "	1,0005	20 x 0,980 = 19,60	4,7 x 1,063 = 5,00	14,60	0,0387	3,87

Valoración de aluminio:

Este ensayo no figura en la F.E.U. XIII. Hemos seguido la técnica descrita en la página 18 (método 2º; Valoración de aluminio en presencia de fosfato).

CUADRO N° 36

MUESTRAS	Peso del gel en S. utilizados en el ensayo	Peso del oxinato de aluminio en S. determinados en el ensayo. ---.	S. de $AlPO_4$ determinados en la cantidad de gel en ensayo.	S. de $AlPO_4$ por 100 g. de gel. --
Gel de $AlPO_4$ n° 1	0,5596	0,0880	0,0234	4,18
" " " " 1 con glicerina	0,4794	0,0750	0,0199	4,15
Gel de $AlPO_4$ n° 2	0,4430	0,0647	0,0172	3,88
" " " " "	0,5305	0,0779	0,0207	3,90

Capítulo 4º

Controlador del producto.

Inciso e) Ensayos químicos para establecer su valor antiácido.

Cuadro N° 37

Muestras de gel de fosfato de aluminio utilizadas para estudiar su capacidad antiácida y los ensayos de fijación

Muestra	pH	Valoración de aluminio				Valoración de fosfato				g. de fosfato expresados en H_2PO_4 por 100g de gel.
		Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	Peso de aluminio en H_2PO_4 determinados en el ensayo.	g. de aluminio expresados en H_2PO_4 por 100g. gel.	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo.	cm ³ de NaOH 0,5N para disolver el precipitado de amonio.	cm ³ de H_2SO_4 0,5N gastados para titular el exceso de NaOH 0,5N.	cm ³ de NaOH 0,5N necesarios para reaccionar con el fosfomolidato de amonio precipitado en el ensayo.	g. de fosfato expresados en H_2PO_4 determinados en la cantidad de gel en ensayo.	
Gel de AlPO_4 n° 2	6,4	0,4430	0,0172	3,88	0,9478	$20 \times 0,98 = 19,60$	$5,1 \times 1,063 = 5,42$	14,18	0,0376	3,97
		0,5305	0,0779	3,90	4,0005	$20 \times 0,98 = 19,60$	$4,7 \times 1,063 = 5,00$	14,60	0,0387	3,87
Gel de AlPO_4 de pH 6,0	7	0,4746	0,0150	4,19	0,8270	$20 \times 1 = 20,00$	$7,3 \times 1,02 = 7,45$	12,55	0,0333	4,03
		0,4908	0,0783	4,24	0,8955	$20 \times 1 = 20,00$	$6,3 \times 1,02 = 6,43$	13,57	0,0360	4,02
Muestra comercial					0,7055	$20 \times 0,97 = 19,40$	$8,05 \times 1,02 = 8,21$	11,19	0,0297	4,21
					0,8481	$20 \times 0,97 = 19,40$	$6,2 \times 1,02 = 6,32$	13,08	0,0347	4,09

⊙ Es el gel usado en los ensayos F. E. U. XIII.

⊙⊙ En la preparación de este gel se usó un 10% de exceso de fosfato

Estudio de la capacidad antiácida del gel de fosfato de aluminio

El ensayo de la F.E.U. XIII para determinar la capacidad de neutralización de ácido, del gel de fosfato de aluminio*, es simplemente una medida del ácido clorhídrico 0,1 N neutralizado a 37°C en 30 minutos, pero no da una seguridad sobre su valor terapéutico, hecho este en el que concuerdan los investigadores que han trabajado recientemente sobre antiácidos como Holbert, Noble y Grote (34), (35), Johnson y Duncan (1) y Hammarlund y Rising (36).

Por otra parte, el hecho de que en la reacción del gel de fosfato de aluminio con el ácido clorhídrico 0,1 N se libere ácido fosfórico, el cual luego, al titular el exceso de ácido clorhídrico con hidróxido de sodio 0,1 N también reaccionaría con éste, hace que se trabaje en este ensayo de la F.E.U. XIII, en condiciones muy especiales para evitar tal eventualidad (página 75); lo que trae como consecuencia que el ensayo se haga con concentraciones de gel de fosfato de aluminio que están muy lejos de la realidad terapéutica.

Como bien hacen notar los investigadores antes citados, el alivio del dolor, debido al exceso de acidez gástrica, es probablemente una consecuencia del cambio de pH del contenido gástrico, por lo que el paciente está interesado sobre todo en la rapidez de neutralización, con la consecuente elevación de pH y que luego este efecto se mantenga por un tiempo adecuado. De donde se deduce también la importancia fundamental del factor tiempo.

En atención a esto y otras propiedades químicas deseables Johnson y Duncan consideran que un antiácido debe cumplir los siguientes "standards" químicos:

1) Poder de neutralización:

La sustancia debe ser capaz de neutralizar una adecuada cantidad de acidez clorhídrica gástrica durante el período normal de la digestión gástrica (2 a 4 horas), por la administración de una dosis razonable.

2) Valor (o velocidad) de neutralización:

El efecto inicial de neutralización debe ocurrir con suficiente rapidez, para asegurar que se obtiene alivio dentro de un corto tiempo, después de la administración de una dosis razonable. Para la fi-

* y de otros antiácidos.

Jasífa de esta propiedad se introduce el concepto de dosis equivalente que definen como: el peso de la sustancia en gramos que neutraliza 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a un pH 3,5 a 37°C en 15 minutos.

Efecto de un exceso de dosis.

En lo que respecta a la neutralización de la acidez gástrica libre, la única forma práctica de medicación posible es por la administración de un exceso de dosis; el antiácido debe ser más que suficiente para neutralizar el ácido actualmente presente en el estómago en el momento de la administración y mantener la elevación del pH.

De acuerdo a lo expuesto, Johnson y Duncan, consideran que se debe ensayar el antiácido con un exceso de dosis y hacen el ensayo agregando a 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C el doble de la dosis equivalente del antiácido en estudio (lo cual es en efecto un exceso de dosis).

Holbert, Noble y Grote trabajan con jugo gástrico artificial, utilizando en cada ensayo 100 cm³.; usando en su primer trabajo del antiácido ya que la mayor parte de las tabletas de antiácido pesan 1 g., para luego en el trabajo siguiente usar 2 g. obteniendo así una neutralización prolongada.

Llegan a la conclusión que debe trabajarse en condiciones que más aproximadamente reproduzcan las imperantes en el estómago humano. Lógicamente el ideal son los métodos in situ (37), (38), pero difícilmente realizables.

En nuestra opinión la forma de trabajar de Johnson y Duncan es muy correcta, por lo que hubiera sido nuestro deseo hacer los ensayos con la cantidad de antiácido que ellos definen como la dosis equivalente, pero tropezamos con el inconveniente de que el gel de fosfato de aluminio en dosis razonable es incapaz de elevar el pH de 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C a 3,5.

En cuanto a la técnica operatoria para determinar el valor terapéutico del gel de fosfato de aluminio, en base a su capacidad "Buffer" hemos seguido en general las normas dadas por Johnson y Duncan y Holbert, Noble y Grote, con algunas modificaciones y estamos de acuerdo con estos últimos investigadores en la necesidad de tener un jugo gástrico artificial "standard", para poder así tener resultados comparativos.

Procedimiento

a) Determinación del poder de neutralización.

Se agregan 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C a dosis variables del gel en ensayo contenidas en vasos de precipitados; la mezcla se mantiene a 37°C en un baño de temperatura constante (termóstato), agitando continuamente con un agitador eléctrico. La velocidad de agitación se regula de modo que el gel se mantenga en suspensión. En nuestros ensayos hemos trabajado con 20 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N y la cantidad correspondiente de gel de fosfato de aluminio para ese volumen de ácido.

Al final del tiempo establecido para cada ensayo (hemos realizado ensayos en 10, 30 y 60 minutos), se agrega hidróxido de sodio 0,1 N, hasta pH $3,5 \pm 0,1$ determinando el punto final con un aparato indicador de pH (hemos trabajado con un indicador de pH Leeds y Nortrup, Modelo 7662 - Al serie n° 670.739).

Los resultados obtenidos son dados en el cuadro n° 38.

Cuadro n° 38

En todos estos ensayos se trabajó con 20 cm³ de HCl 0,1N y la cantidad correspondiente de gel

Ensayo	Muestra	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo, que contienen la cantidad requerida de $FePO_4$ (tomado del valor de fósforo).	N° de cm ³ de NaOH 0,1N gastados en el ensayo.			N° de cm ³ de HCl 0,1N correspondientes a la dosis de gel en ensayo.			N° de cm ³ de HCl 0,1N correspondientes a 1g. de $FePO_4$.		
			10 minutos	30 minutos	60 minutos	10 minutos	30 minutos	60 minutos	10 minutos	30 minutos	60 minutos
0,25 g. de $FePO_4$ en 100 cm ³ de HCl 0,1N (0,05 g. de $FePO_4$ en 20 cm ³ de HCl 0,1N).	Gel de $FePO_4$ n°2	1,2755	17,9 17,9 18,55	18 18	17,9 17,9 18,1	2,1 2,1 1,65	2 2	2,1 2,1 1,9	42 42 33	40 40	42 42 38
	Gel de $FePO_4$ n°2 pasado por homogeneizador	1,2755	18	18		2	2		40	40	
	Muestra comercial	1,2048	17,6 17,65	17,6 17,55	17,55	2,4 2,35	2,4 2,45	2,45	48 47	48 49	49
0,5 g. de $FePO_4$ en 100 cm ³ de HCl 0,1N (0,1 g. de $FePO_4$ en 20 cm ³ de HCl 0,1N).	Gel de $FePO_4$ n°2	2,5510	15,95 15,85 15,7	15,8 15,85 15,9	15,6 15,9 15,85	4,05 4,15 4,3	4,2 4,15 4,1	4,4 4,1 4,15	40,5 41,5 43	42 41,5 41	44 41 41,5
	Gel de $FePO_4$ n°2 pasado por homogeneizador	2,5510	16			4			40		
	Muestra comercial	2,4096	15,25 15,14 15,15	15,3 15,6 15,5	15,6 15,5	4,75 4,4 4,5	4,7 4,4 4,5	4,4 4,5	47,5 44 45	47 44 45	44 45
1 g. de $FePO_4$ en 100 cm ³ de HCl 0,1N (0,2 g. de $FePO_4$ en 20 cm ³ de HCl 0,1N).	Gel de $FePO_4$ n°2	5,1020	13,5 13,5	13,45	13,45	6,5 6,5	6,55	6,55	32,5 32,5	32,5	32,75
	Gel de $FePO_4$ n°2 pasado por homogeneizador	5,1020	13,5 13,4	13,5 13,4		4,5 5,6	6,5 6,6		32,5 33	32,5	32,5
	Muestra comercial										

Conclusiones.

1) De acuerdo a los valores obtenidos, la cantidad de cm^3 . de ácido clorhídrico 0,1 N, capaz de ser neutralizado por 1 g. de fosfato de aluminio (considerado como droga seca), en las condiciones en que se efectuaron los ensayos, es pequeña comparado con otros antiácidos. Pero debe tenerse en cuenta lo antes dicho en ensayos F.B.U.XIII, índice de neutralización, página 77. Por lo que trabajando en estas condiciones, que son las normalmente usadas para determinar el poder de neutralización de un antiácido, el dato obtenido carece de valor. Por otra parte se puede observar que la cantidad de ácido clorhídrico 0,1 N, neutralizado por 1 g. de gel de fosfato de aluminio, varía según la concentración de éste en el ensayo.

2) A los 10 minutos prácticamente ya se ha alcanzado el equilibrio de la reacción.

b) Determinación de su capacidad "Buffer".

1er. ensayo: Se agregan 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C, a dosis variables del gel en ensayo contenidas en vasos de precipitados; la mezcla se mantiene a 37°C en un baño de temperatura constante (termóstato), agitando continuamente (con un agitador eléctrico). La velocidad de agitación se regula de modo que el gel se mantenga en suspensión.

El pH se toma al final de los 5-10-15 y 20 minutos (hemos trabajado con un indicador de pH Leeds y Nortrup. Modelo 7662.-Al serie n° 670.739).

Debemos hacer notar que nosotros no hemos trabajado con los electrodos sumergidos en el líquido.

Los resultados de este ensayo son dados en el cuadro n° 39.

Ensayo	Muestra	Peso del gel en gr. utilizados en el - ensayo que contiene la cantidad re- querida de $AlPO_4$ - (tomado del valor de fosfato).	pH			
			Tiempo en minutos			
			5	10	15	20
0,5 de $AlPO_4$ en 100 cml. de HCl 0,1 N	Gel de $AlPO_4$ n° 2	12,755	2	2	2	2
1 gr. de $AlPO_4$ en 100 cml. de HCl 0,1 N	Gel de $AlPO_4$ n° 2	25,510	2,5	2,5	2,5	2,5
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pasaj do por homogenizador	25,510	2,5	2,5	2,5	2,5
	Muestra comercial	24,096	2,5	2,5	2,5	2,7
2 gr. de $AlPO_4$ en 100 cml. de HCl 0,1 N	Gel de $AlPO_4$ n° 2	51,020	2,65	2,65	2,7	2,7
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pasaj do por homogenizador	51,020	2,7	2,7	2,75	2,75
4 gr. de $AlPO_4$ en 100 cml. de HCl 0,1 N	Gel de $AlPO_4$ n° 2	102,040	3	3,05	3,1	3,15
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pasaj do por homogenizador	102,040	3	3,1	3,2	
	Muestra comercial	96,384	3,7	3,8	3,85	3,85
6 gr. de $AlPO_4$ en 100 cml. de HCl 0,1 N	Gel de $AlPO_4$ n° 2	153,06	3,35	3,5	3,6	3,65

Conclusiones.

- 1) La dosis mínima a administrar al paciente de acuerdo a nuestros ensayos debe ser alrededor de 1 g. de fosfato de aluminio (aproximadamente 25 g. del gel).
- 2) El efecto inicial de neutralización, ocurre con suficiente rapidez. A los 5 minutos ya se alcanza el valor máximo de pH.
- 3) Para elevar el pH por encima del valor 2,8, se necesita aumentar mucho la dosis, llegándose a cantidades que exceden de lo razonable.
- 4) El grado de dispersión del gel prácticamente no tiene importancia.

Edo. ensayo:

Se agregan 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C, a dosis variables del gel en ensayo contenidas en vasos de precipitados; la mezcla se mantiene a 37°C en un baño de temperatura constante (termostato), agitando continuamente (con un agitador eléctrico). La velocidad de agitación se regula de modo que el gel se mantenga en suspensión.

Al final de los primeros 10 minutos, se separan 20 cm³. de la mezcla (como una representación de la pérdida fisiológica del tómag) y se agregan al sistema 20 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N (que representa la secreción adicional de jugo gástrico). A los 20 cm³. de mezcla separados se le determina el pH inmediatamente de retirados.

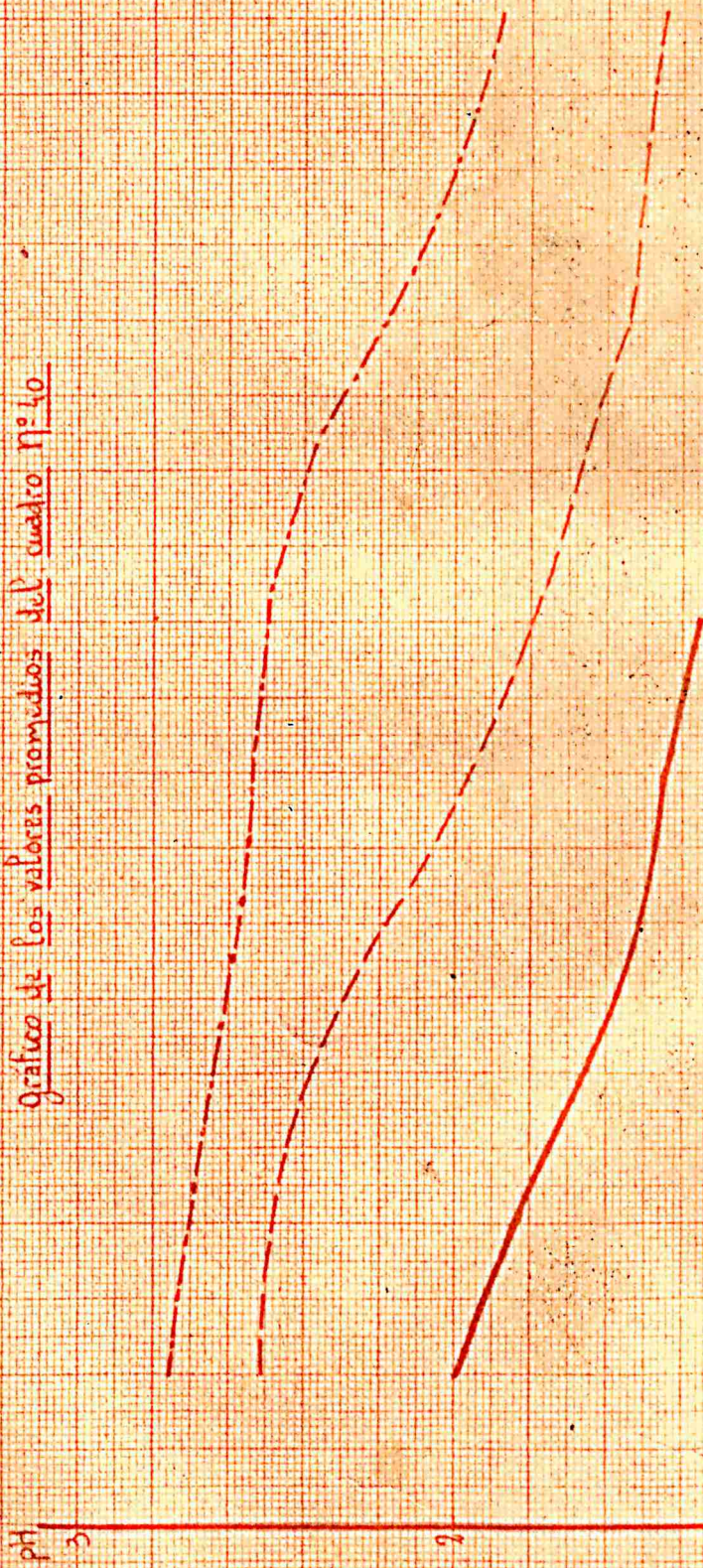
Esta serie de operaciones es repetida en el mismo orden a intervalos de 10 minutos, hasta que las lecturas de pH indican que el efecto "Buffer" ha cesado. (Hemos trabajado con un indicador de pH Leeds y Horstrup. Modelo 7662 - Al serie n° 670.739).

Los resultados obtenidos son dados en el cuadro n° 40.-

ENSAYO	MUESTRA	Peso del gel en g. utilizados en el ensayo que con- tienen la cantidad requerida de $AlPO_4$ (tomado del valor de fonfato), (x)	tiempo en minutos																	
			pH																	
			10	20	30	40	50	60	70	80	90	100								
0,5 g. de $AlPO_4$ en 100 cm ³ de HCl 0,1 N	Gel de $AlPO_4$ n° 2	12,755	1,85	1,65	1,5	1,45	1,35													
	Gel de $AlPO_4$ n° 2	25,510	2,5	2,35	2,1	1,9	1,8	1,7	1,55	1,5	1,45									
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pas- ado por molino coloidal con 0,5% de benzato de sodio y 5% de glicol rina.	25,510	2,5	2,45	2,45	2,25	2	1,8	1,7	1,55	1,5									
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pas- ado por homogeneizador.	25,510	2,5	2,45	2,35	2,1	1,9	1,7	1,6	1,55	1,5									
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pas- ado por molino coloidal	25,210	2,5	2,45	2,3	2,1	1,95	1,72	1,65	1,5										
	Muestra de $AlPO_4$ de pH 7	23,627	2,6	2,5	2,4	2,2	2	1,85												
	Muestra comercial	24,026	2,5	2,5	2,45	2,4	2,1	1,9	1,7	1,55	1,5									
	Gel de $AlPO_4$ n° 2.	21,020	2,7	2,65	2,6	2,55	2,55	2,45	2,35	2,1	1,9									
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pas- ado por molino coloidal	21,020	2,7	2,7	2,6	2,5	2,45	2,4	2,3	2,05	1,9									
	Gel de $AlPO_4$ n° 2 pas- ado por molino coloidal con 0,5% de benzato de sodio y 5% de glicerina	21,020	2,9	2,7	2,7	2,65	2,6	2,55	2,5	2,3	2,15									
Gel de $AlPO_4$ de pH 7	47,374	2,85	2,75	2,65	2,6	2,55	2,55	2,45	2,25	2,1										

(x) En el caso de la muestra de pH 7 se tomó del valor de Al. (x) En gel se disuelve totalmente en el HCl 0,1 N. La cantidad de 0,5 g. de $AlPO_4$ no es un exceso de sodio (se hizo este ensayo por ser responsable por el comportamiento a una velocidad de gel).

Gráfico de los valores promedios del cuadro N° 40



100

10

Conclusiones.

- 1) La dosis mínima para obtener un efecto "Buffer" frente a 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N, corresponde aproximadamente a 1 g. de fosfato de aluminio (25 g. de gel).
- 2) Trabajando en las condiciones del ensayo (que simulan las imperantes en el estómago), con esta dosis, se mantiene esta acción "Buffer" aproximadamente los 30 minutos.
- 3) Aumentando considerablemente la dosis, por ejemplo el doble (50 g. de gel), no se logra un gran aumento del pH, pero sí que la acción "Buffer" se prolongue hasta aproximadamente los 70 minutos.
- 4) Aumentando el pH del gel, siempre entre los límites 6 y 7,2, en nuestro caso trabajando con una muestra de pH 7, no se logran prácticamente ventajas.

3er. ensayo.

Se agregan 100 cm³. de jugo gástrico artificial a 37°C, a dosis variables del gel en ensayo contenidas en vasos de precipitados; la mezcla se mantiene a 37°C en un baño de temperatura constante (termóstato), agitando continuamente (con un agitador eléctrico). La velocidad de agitación se regula de modo que el gel se mantenga en suspensión.

Al final de los primeros 10 minutos, se separan 20 cm³. de la mezcla (como una representación de la pérdida fisiológica del estómago) y se agregan al sistema 20 cm³. de jugo gástrico artificial que represente la secreción adicional de jugo gástrico). A los 20 cm³. de mezcla separados se le determina el pH inmediatamente de retirados.

Esta serie de operaciones es repetida en el mismo orden a intervalos de 10 minutos, hasta que las lecturas de pH indican que el efecto "Buffer" ha cesado. (Hemos trabajado con un potenciómetro Electro-Glass. Modelo E-3. Serie 173).

Los resultados obtenidos son dados en el cuadro n° 41.-

Jugo gástrico artificial:

Hemos utilizado la fórmula propuesta por W.G. Topliss (39) y usada entre otros por Holbert J.M., Noble N. y Grote I.W. (34) y (35) Wruble M.S. (40); Worton A.G., Kempf G.F., Burren P.E. y Bibbins F.E. (41) y Manney P.V. y Kuever R.A. (42).

Cloruro de sodio	1,400 g.
Cloruro de potasio	0,500 g.
Cloruro de calcio	0,060 g.
Acido clorhídrico 36 % p/p.	6,944 g.
Pepsina F.E.U.	3,200 g.
Agua destilada c.s.p.	1.000 cm ³ .

ESTADO	MUESTRA	Peso del col en g. utilizada en el 02 de mayo que contiene la cantidad requerida de de ALPO ₄ (baseado del valor de resaca)	Tiempo en minutos																		
			20	30	40	50	60	70	80	90	100										
			12	20	30	40	50	60	70	80	90	100									
0,5 g. de ALPO ₄ en 100 ml. de jugo de naranja artificial.	Muestra Col de ALPO ₄ n° 2 por de por melillo coloidal	12,755	2,20	2,21	2,05	1,92	1,81														
	Muestra Col de ALPO ₄ n° 2 por de por melillo coloidal con 0,5 g de benzoato de sodio y 5 g de glic- erina.	12,755	2,10	2,11	2,11	1,96	1,81														
	Muestra comercial	12,018	2,43	2,36	2,27	2,00	1,82														
1 g. de ALPO ₄ en 100 ml. de jugo de naranja artificial.	Muestra Col de ALPO ₄ n° 2 por de por melillo coloidal	25,510	2,55	2,52	2,48	2,40	2,40	2,40	2,40	2,26	2,07	1,90	1,80								
	Muestra Col de ALPO ₄ n° 2 por de por melillo coloidal con 0,5 g de benzoato de sodio y 5 g de glic- erina.	25,510	2,50	2,54	2,53	2,44	2,39	2,31	2,21	2,11	2,00	1,90	1,90								
	Muestra comercial	24,096	2,62	2,55	2,52	2,49	2,47	2,42	2,22	2,22	2,05	1,90									
2 g. de ALPO ₄ en 100 ml. de jugo de naranja artificial.	Muestra Col de ALPO ₄ n° 2 por de por melillo coloidal	51,020	2,74	2,66	2,60	2,50	2,52	2,40	2,32	2,40	2,42	2,40	2,36	2,13							
	Muestra Col de ALPO ₄ n° 2 por de por melillo coloidal con 0,5 g de benzoato de sodio y 5 g de glic- erina.	51,020	2,86	2,76	2,66	2,61	2,53	2,53	2,45	2,42	2,42	2,42	2,39	2,30							
	Muestra comercial	48,192	2,97	2,88	2,78	2,64	2,52	2,50	2,45	2,45	2,41	2,41	2,36	2,30							

Gráfico de los valores promedios del cuadro N° 41



Conclusiones

- 1) La dosis mínima para obtener un efecto "Buffer", frente a 100 cm³. de jugo gástrico artificial (según fórmula de Toplis W.G.), está entre 0,5 y 1 g. de fosfato de aluminio (12,5 a 25 g. de gel).
- 2) Trabajando en las condiciones del ensayo (que simulan las imperantes en el estómago), con la dosis de 1 g. de fosfato de aluminio, se mantiene esta acción "Buffer" aproximadamente 50 minutos.
- 3) Aumentando considerablemente la dosis, por ejemplo el doble (50 g. de gel), no se logra un gran aumento de pH, pero sí que la acción "Buffer" se prolongue hasta aproximadamente los 90 minutos.

Capítulo 4º**CONTINUA DEL PRODUCTO.****Inciso d) Ensayos de fijación.**

Ensayos de fijación de azul de metileno por el gel de fosfato de aluminio.

Reactivos:

- 1) Solución de azul de metileno al 1% p/v.
- 2) Solución de acetato de sodio al 10 % p/v.
- 3) Solución de iodo 0.1 N.
- 4) Solución de tiosulfato de sodio 0.1 N.
- 5) Solución de almidón al 1 %.

Procedimiento:

Primera etapa: fijación del colorante.

En dos matraces aforados de 100 cm³. perfectamente secos se vierten 87,5 cm³. de solución de azul de metileno al 1 % p/v. Se pesa uno de ellos, se añade gel de fosfato de aluminio hasta el enrase y se vuelve a pesar (por diferencia entre ambas pesadas se tiene el peso del gel utilizado y en base a su riqueza se determina cuanto fosfato de aluminio, considerado como droga seca, entra en juego en el proceso). El otro matraz se completa hasta el enrase con agua destilada (ensayo en blanco).

Se agitan continua y vigorosamente durante 5 minutos, se dejan en reposo 5 minutos, se vuelven a agitar 1 minuto y se continúa así en forma intermitente cada 10 minutos hasta 1 hora.

Se filtran por papel de filtro plegado (whatman nº 42 o similar), desechando los primeros 30 cm³.; en el filtrado restante se valora el azul de metileno volumétrica y colorimétricamente.

Segunda etapa: Valoración

a) Valoración volumétrica: (43)

Se vierten en dos matraces aforados de 250 cm³. de capacidad; 25 cm³. de los filtrados, se añaden en cada matraz 50 cm³. de solución de acetato de sodio al 10 %, mezclando bien, y 35 cm³. de solución 0.1 N de iodo, agitando los líquidos; se tapan los matraces y se dejan en reposo durante 50 minutos, agitándolos fuertemente cada 10 minutos. Se completa el volumen de cada líquido hasta 250 cm³. con agua destilada; se mezclan bien; se dejan en reposo durante 10 minutos y se filtran a través de filtros secos, desechando los primeros 30 cm³. de cada filtración. Se valora el exceso de iodo sobre 100 cm³. de cada filtrado con solución 0.1 N de tiosulfato de sodio usando solución de almidón al 1 % como indicador

Cálculo

Miligramos de azul de metileno por gramo de $AlPO_4 = (A.f.) \cdot 10 \cdot \frac{p'}{p} \cdot 5,328$
Siendo:

- (A.f.): Número de cm³. de iodo 0.1 N equivalentes a la cantidad fijada.
(Siendo A la diferencia entre el número de cm³. de tiosulfato de sodio 0.1 N gastados para la valoración de la muestra y el ensayo en blanco y g. el factor de la solución de tiosulfato de sodio 0.1 N empleada)
- 10: debido a la dilución
- p: peso del gel expresado en gramos que corresponde a un gramo de fosfato de aluminio expresado como droga seca.
- p': peso expresado en gramos del gel utilizado en el ensayo.
- 5,328: equivalente en miligramos de azul de metileno de un cm³. de solución 0.1 N de iodo.

Los resultados obtenidos son transcriptos en el cuadro n° 42.

CUADRO N° 42

Muestra	Ensayo	n° de cm ³ . de iodo 0.1 N equivalentes a la cantidad fijada por lg. de $AlPO_4$	miligramos de azul de metileno fijado por lg. de $AlPO_4$
Muestra comercial	1º ensayo	14,20	76,1
	2º ensayo	14,35	76,5
Gel de $AlPO_4$ n° 2	1º ensayo	14,43	76,9
	2º ensayo	13,97	74,4
Gel de $AlPO_4$ n° 2 pasado por mg lino coloidal.	1º ensayo	14,23	75,8
	2º ensayo	12,89	68,7
Gel de $AlPO_4$ precipitado a pH 7	1º ensayo	14,88	79,3
	2º ensayo	14,65	77,6

Temperatura a que se efectuó el ensayo: 22°C aproximadamente.

b) Valoración colorimétrica:

Para efectuarla, como se trataba de soluciones muy concentradas, diluímos el filtrado en el primer ensayo 1:10 y en el segundo el

sayo 1:25; comparando luego en un colorímetro usado como testigos soluciones de azul de metileno que tengan concentración análoga, con una diferencia máxima del 25 %. Hemos utilizado para esta determinación un colorímetro tipo Duboscq-Hellige, modelo 250 U.S.A.

Para efectuar la determinación del ensayo en blanco se diluyó en el primer ensayo 1:20 y en el segundo ensayo 1:40.

Cálculo:

Aplicando la fórmula general de la colorimetría:

$$C_D = \frac{C_T \cdot A_T}{A_D} \cdot a$$

Siendo:

a: Este valor depende de la dilución en que se ha trabajado.

Y para calcular la cantidad en miligramos de azul de metileno fijada por 1 gramo de fosfato de aluminio (considerado como droga seca), aplicamos la fórmula siguiente.

Miligramos de azul de metileno fijados por gramo de $AlPO_4 : (A - C_D) \frac{p}{p'}$

Siendo:

A : Concentración de la solución de azul de metileno antes de la fijación haciendo la corrección correspondiente de acuerdo con el ensayo en blanco.

p : Peso del gel expresado en gramos que corresponde a un gramo de fosfato de aluminio expresado como droga seca.

p' : peso del gel expresado en gramos utilizados en el ensayo.

Los resultados obtenidos son transcritos en el cuadro nº 43.

CUADRO N° 43

MUESTRA	ENSAYO	Miligramos de azul de metileno fijados por 1 g. de $AlPO_4$.
Muestra comercial	1º ensayo	94,2
	2º ensayo	103,4
Gel de $AlPO_4$ n° 2	1º ensayo	84,2
	2º ensayo	77,9
Gel de $AlPO_4$ n° 2 pasado por molino coloidal	1º ensayo	82,6
	2º ensayo	76,3
Gel de $AlPO_4$ precipitado a pH 7	1º ensayo	91,9
	2º ensayo	91,6

Temperatura a que se efectuó el ensayo: 22°C aproximadamente.

Conclusiones de los cuadros N^o 42 y 43.

- 1) El gel de fosfato de aluminio es capaz de fijar el azul de metileno (aproximadamente fija en las condiciones de nuestro ensayo 80 mg. por g. de fosfato de aluminio, considerado como droga seca).
- 2) Por el método colorimétrico se obtuvieron resultados ligeramente más altos.
- 3) No se ha notado diferencia en la capacidad de fijación de la muestra, antes y después de pasarla por el molino coloidal; lo que hace pensar que no se trata de un fenómeno de adsorción.
- 4) Estos ensayos desde el punto de vista fisiológico, tienen un valor relativo, pues las condiciones en que se trabaja, distan mucho de ser las imperantes en el estómago.

Ensayos de fijación de sulfato de estriquina por el gel de fosfato de aluminio.

Reactivos:

- 1) Solución de sulfato de estriquina al 0,20 % p/v.
- 2) Acido clorhídrico p.c. : 1,18
- 3) Cinc amalgamado (según técnica de Georges Denigés)
- 4) Solución acuosa fresca de nitrito de sodio al 0,10 % p/v.

Procedimiento:

Primer etapa: fijación.

En dos matraces aforados de 100 cm³. perfectamente secos se vierten 8,75 cm³. de solución de sulfato de estriquina al 0,20 % p/v. Se pesa uno de ellos, se añade gel de fosfato de aluminio hasta el ensarse y se vuelve a pesar (por diferencia entre ambas pesadas se tiene el peso de gel utilizado y en base a su riqueza se determina cuanto fosfato de aluminio, considerado como droga seca, entre en juego en el proceso). El otro matraz se completa con agua destilada.

Se agitan continua y vigorosamente durante 5 minutos; dejen en reposo 5 minutos; se vuelven a agitar 1 minuto y se continúa así en forma intermitente cada 10 minutos hasta 1 hora.

Se filtran por papel de filtro plegado (Whatman n.º 42 o similar) desechando los primeros 30 cm³.; en el filtrado restante se valora el sulfato de estriquina.

Segunda etapa: Valoración.

Se utiliza con este fin la reacción señalada primeramente por Malaquín en 1910, luego estudiada más profundamente por Denigés (44) y adaptada por Lockhart (45) para este tipo de ensayo. Del trabajo de este último transcribimos el fundamento.

Malaquín había observado que una solución de estriquina puesta en contacto, en medio fuertemente clorhídrico, con cinc desoxidado con ácido nítrico y lavado, se coloreaba en rojo por el agregado de su volumen de ácido sulfúrico.

Denigés demostró que esa reacción no se producía si el lavado del cinc se había prolongado hasta eliminar totalmente los últimos vestigios de ácido nítrico, necesarios para la obtención de la coloración.

El citado autor dió el fundamento científico de la reacción, modificó la técnica de la misma y elaboró dos reacciones complementarias semejantes.

Para Denigés la hidrogenación transforma la estricnina en tetrahidroestricnina, la cual desarrolla con ciertos oxidantes: ácido nítrico en medio sulfúrico, ácido nitroso, bromo, etc. coloración que desaparecen por adición de suficiente cantidad de cloruros y reaparecen por ebullición en presencia de agua oxigenada. Agregaba además que, son suficientemente proporcionales a la cantidad de estricnina presente, como para poder efectuarse, utilizándolas con ayuda de testigos, determinaciones colorimétricas de este alcaloide (46).

Según Sanchez (47) "no sólo se forma tetrahidroestricnina, sino también y simultáneamente, estricnidina; la cual posee la propiedad de colorearse en rojo por la acción de los mismos reactivos".

Lockhart luego hace una reseña de las diversas técnicas utilizadas por los distintos autores, y elabora por último, en base a sus experiencias el método a seguir para este tipo de ensayo (valoración de soluciones de estricnina libre de otros alcaloides).

Método:

Se vierte en un tubo de ensayo 0,5 cm³. de filtrado (hemos utilizado el filtrado diluido 1:10) exactamente medidos, se agrega 4,5 cm³. de agua destilada, 5 cm³. de ácido clorhídrico p.e. 1N, aproximadamente 2 gramos de cinc amalgamado, (48) se lleva rápidamente a ebullición y se deja que la hidrogenación se produzca durante 10 minutos. Al cabo de ese tiempo se decanta el líquido en otro tubo de ensayo, se enfría bajo chorro de agua, se agrega 0,10 cm³. de solución acuosa fresca de nitrito de sodio aproximadamente al 0,10 por ciento, se agita y se efectúa la determinación colorimétrica; comparando con el ensayo en blanco. No fué necesario comparar con testigos, debido a los resultados obtenidos.

Para la lectura hemos utilizado un colorímetro tipo D bosq, Hellige, modelo 250, U.S.A.

Los resultados obtenidos son transcritos en el cuadro nº 44.

CUADRO N° 44

MUESTRA	ENSAYO	ALTURA MUESTRA	ALTURA ENSAYO EN BLANCO
Muestra comercial	1º	20	19,7
	2º	20	20
Gel de $AlPO_4$ n° 2	1º	20	20,3
	2º	20	20
Gel de $AlPO_4$ n° 2 pasado por molino coloidal	1º	20	19,6
	2º	20	20,4
Gel de $AlPO_4$ precipitado a pH 7	1º	20	18,6
	2º	20	19,8

Temperatura a que se efectuó el ensayo: 20°C aproximadamente.

CONCLUSIONES

- 1) De los resultados del cuadro nº 44, se deduce que no hay fijación de estricnina en las condiciones en que se ha hecho el ensayo.
- 2) Este comportamiento, refuerza la opinión anterior, vertida en el caso del ensayo con azul de metileno, de que no se trataría de un fenómeno de adsorción.

Repartición de cloruros en el líquido límpido y en el gel sedimentado.

Procedimiento.

Se lavan distintas muestras de gel de fosfato de aluminio por decantación como se indicó en el capítulo correspondiente (página 29). Al final del lavado se valoran cloruros en el líquido límpido y en el gel sedimentado.

En la primera decantación la valoración se ha efectuado sobre 5 cm³. y en la segunda sobre 10 cm³.

Los resultados obtenidos son transcritos en el cuadro nº 45.

SEADOL N.º 45

Ensayo	pH del gel	Decoración	Tiempo de contacto en horas.	ml. de nitrato de plata 0,1 N equivalentes a los cloruros contenidos en 100 cm ³ líquido límpido	gel	gramos de cloruros expresados en cloruro de sodio contenidos en 100 cm ³ - - - - -
1	6,6	1º	144	28,4	96,4	0,5615
2	6,6	1º	20	103,6	104,6	0,6114
		2º	48	33,5	33,5	0,1958
3	7,2	1º	20	110,6	107,6	0,6229
		2º	48	29,5	27,5	0,1602
4	6,4	1º	8	113,6	113,6	0,6640
		2º	20	32,5	31,0	0,1812
5	6,6	1º	8	113,6	113,6	0,6640
		2º	20	37,6	35,5	0,2075
6	6,8	1º	8	115,6	115,6	0,6757
		2º	20	35,5	34,5	0,2017

Conclusiones.

1) De los resultados del cuadro nº 45, se deduce que no hay fijación cloruros.

CONCLUSIONS GENERALES

CONCLUSIONES

- 1) El método de G. E. Lundell y H. B. Knowles, para separar aluminio de fosfato, aplicado para efectuar directamente la valoración del primero, resulta suficientemente exacto para el fin a que se destina.
- 2) Del estudio de los métodos de lavado surge que cualquiera de ellos puede ser utilizado. Esta operación no presenta inconvenientes, ya que el gel de fosfato de aluminio, tal como se obtiene, no adsorbe cloruros. No obstante, por la sencillez de su ejecución y por emplear material fácil adquisición, opinamos que el método de elección es la decantación.
- 3) No se ha encontrado ventajas en modificar el valor de pH 6, a 7,2, que fija la F.E.U. XIII.
- 4) En la obtención del gel de fosfato de aluminio, conviene trabajar con un ligero exceso de fosfato disódico (entre 5 y 10 %).
- 5) No es conveniente trabajar con soluciones demasiado diluidas en la obtención del gel, ni tampoco da ventajas operar a temperaturas más elevadas que la ambiente. Se han obtenido los mejores resultados, con soluciones de fosfato disódico y cloruro de aluminio 0,4 N y solución de ácido nítrico 2 N, pasando luego el gel por un homogeneizador o un molino coloidal.
- 6) El gel de fosfato de aluminio, obtenido según el método descrito, responde a las exigencias de la F.E.U. XIII.
- 7) La F.E.U. XIII, no exige la valoración de aluminio, lo que se considera necesario a los fines del control del producto; siendo la técnica descrita y utilizada suficientemente práctica y exacta.
- 8) El gel de fosfato de aluminio se comporta como un antiácido suave. Un gramo de fosfato de aluminio (aproximadamente 25 g. de gel) elevan el pH de 100 cm³. de ácido clorhídrico 0,1 N al valor 2,5 y el de 100 cm³. de jugo gástrico artificial (fórmula de Toplis) al valor 2,55 a 2,6.

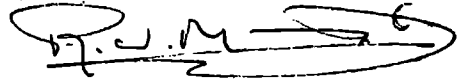
BIBLIOGRAPHIA

- 1) Johnson E.H. y Duncan J. - *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 12 (1945), 251.
- 2) Hutch H. - *Erit. Med. J. Volumen 2* (1937), 735.
- 3) Hollender F. - *Am. J. Digestive Diseases Nutrition.* 6 (1933-1939), 127.
- 4) Brenhaus H.C. y Eyerly J.B. - *Ann. Internal Med.* 14 (1941), 2285.
- 5) Schiffrin H.J. y Warren A.A. *Am. J. Digestive Diseases Nutrition*, 9 (1942), 205.
- 6) Norton Gill S. y Kaele C.A. - *Erit. Med. J. Volumen 2* (1943), 194.
- 7) Kraemer Manfred - *Am. J. Digestive Diseases Nutrition*, 8 (1941), 56.
- 8) Fuchs Ch.-*Drug.Cosmet.Ind.*-64 (1949),692,s/*Chem.Abst.*,43 (1949), 2386
- 9) Goodman y Gilman - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York (1941), pág. 778 y 759.
- 10) Rasmalsberg C.F. - *Liebigs Ann. Chem.* 56 (1845), 213.
- 11) Millot M.-*Bull. Soc. Chim. France*, 22 (1874), 244.
- 12) Millot M.-*Compt. Rend.* 82 (1876), 89.
- 13) Erlenmeyer E. - *Liebigs Ann. Chem.* 194 (1878), 195.
- 14) Erlenmeyer E. - *Ber.* 14 (1881), 1869.
- 15) Caven R. H. y Hill A. - *J. Soc. Chem. Ind.* 16 (1897), 29.
- 16) Sell W.J. - *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 12 (1904), 1904, s/ *Keller F.H. A Comprehensive Treatise On Inorganic and Theoretical Chemistry*, London (1924), volumen V, pág. 363.
- 17) Cox G.L., Dodd M.L., Wigman H.B. y Murphy F.J. - *J. Biol. Chem.* 82, (1931), 11.
- 18) Smith Freeman y Freeman W.H. - *Am. J. Physiol.* 133 (1941), 221.
- 19) Fauley G.B., Smith Freeman, Ivy A.C., Atkinson A.J., Wiggodsky H.S. *Arch. Internal. Med.* 67 (1941), 563.
- 20) Dick G.F. y Eisele C.W. - *J. Am. Med. Assoc.*, 113 (1942), 33.
- 21) Sollmannf. - *Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica y a la toxicología*. 1a. ed. española. Barcelona, (1940), pág. 1263. (Traducida de la 7a. ed. inglesa).
- 22) Barol A. - *U.S.* 2, 294, 889, sept. B, s/ *Chem. Abst.* 3 (1943), 1013.
- 23) Sheeh D. y Fogelson S.J. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 50 (1942), 304-f s/ *Chem. Abst.* 36 (1942), 5225.
- 24) Lichstein J., Simkins S. y Bernstein M. - *Am. J. Digestive Diseases Nutrition*, 12 (1945), 65.
- 25) Collins E.N. - *J. Am. Med. Assoc.* 127 (1945), 229.
- 26) Hubicki W. y Mazurek J. - *Ann. Univ. Mariae Curie-Sklodowska Lublin*.

- Polonia, Sect. I.A., 8 (1947) 69-80, s/ Chem. Abst. 43 (1948), 3305.
- 27) Clowes y Coleman - Análisis Químico Cuantitativo. 1a. ed. española, Barcelona (1936), pág. 92 y 135. (Traducida de la 15a. ed. inglesa).
- 28) Creadwell F.P. - Tratado de Química Analítica. Análisis Cuantitativo. 5a. ed. española, Barcelona, (1944), pág. 378.
- 29) Scotts W.W. - Standard Methods of Chemical Analysis. 15a. ed. New York (1944), Volumen 1, pág. 604.
- 30) Kolthoff I.M. y Sandell E.B. - Textbook of Quantitative Inorganic Analysis - Revised Edition, New York (1943), pág. 391.
- 31) Kolthoff I.M. y Sandell E.B. - Loc. cit. 30), pág. 327.
- 32) Lundell G.E. y Knowles H.B. - Bur. Standards J. Research, 3 (1929), 8
- 33) Kolthoff I.M. y Sandell E.B. - Loc. cit. 30), pág. 573.
- 34) Holbert J.M., Noble H. y Grote I.W. - J. Am. Pharm. Assoc., 37 (1947), 148.
- 35) Holbert J.M., Noble H. y Grote I.W. - J. Am. Pharm. Assoc. 37 (1948), 252.
- 36) Hammarlund E. B. y Rising L. W. - J. Am. Pharm. Assoc., 38 (1949), 596.
- 37) Rossett H.E. y Flexner J. - Ann. Internal Med. 18 (1943), 193.
- 38) Rossett H.E. y Flexner J. - Ann. Internal Med. 21 (1944), 119.
- 39) Toplis W.G. - Am. J. Pharm. 87 (1916), 518. s/ Maney Kuever, Loc. 42. y Worton, Kempf, Durrin y Bibbins, loc. 41).
- 40) Gruble M.S. - Am. J. Pharm. - 102 (1930), 318., s/ Maney y Kuever, loc. 42).
- 41) Worton A.G., Kempf G.F., Durrin F.L. y Bibbins F.E. - J. Am. Pharm. Assoc. 27 (1938), 21.
- 42) Maney F.V. y Kuever R.A. - J. Am. Pharm. Assoc. 30 (1941), 27
- 43) Farmacopea Nacional Argentina - 3a. ed. (1943), pág. 107 y 153.
- 44) Denigés G. - Bull. Soc. Chim. France. (1911), 537. s/Lockhart C., Loc. 45
- 45) Lockhart C.E.H. - Carbones activados. Segunda contribución al estudio de los métodos de determinación de su poder adsorbente. Adsorción con sulfato de estricnina. Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia Universidad Nacional de La Plata.
- 46) Denigés G. - Précis de Chimie Analytique. 5a. ed. (1929), 219, s/ Lockhart C.E.H., loc. cit. 45).
- 47) Sanchez J.A. - Investigaciones Analíticas de Química Funcional Orgánica

Buenos Aires (1938), volumen 3º, pág. 86.

48) Denigés G. - Loc. cit. 46), pág. 66.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "G. Denigés", enclosed within a hand-drawn oval border.