

# ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XXVII - Núm. 3

1986

*Director:*

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

*Director Ejecutivo:*

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

*Secretario General:*

Prof. Dr. D. José Jiménez Martín

*Consejo de Redacción:*

D. Manuel Casares Porcel

D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Teresa Correa Sánchez

D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> José Faus Dader

D. Jesús González López

D.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> del Mar Herrador del Pino

D. Eduardo Ortega Bernaldo de Quirós

*Secretario de Redacción:*

D. Antonio Pérez Collado

*Redacción y Administración:*

Facultad de Farmacia  
Granada - España

Dep. Legal: GR. núm. 17-1960

ISSN 0004-2927

*Imprime:*

Servicio de Publicaciones  
Colegio Máximo  
Universidad de Granada  
Granada 1986

## Sumario

PAG.

### TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Polarografía convencional de la sal sódica del 1,2-bencisotiazol-3-(2H)-Ona 1,1 Dioxido, por R.M. González, P. Mallol, L. Crovetto y J. Thomas ..... 217
- Protección de ácido ascórbico por antioxidantes sulfurados, por M.<sup>a</sup> A. Ruiz, A. Parera e I. Alférez ..... 227
- Relación Proteína/Energía en las dietas para truchas. II.- Efecto sobre la composición de distintas fracciones corporales, por G. Cardeñete, M. García y S. Zamora ..... 237
- Estimación óptima de señales en presencia de ruido, por M.J. Valderrama Bonnet, F. Vallejo Pérez de la Blanca y J.M. Alvarez Pez ..... 247
- Estudio oscilopolarográfico de dos derivados 5, 4d Pirimidínicos, por R.M. González Campos, G. Crovetto Montoya, L. Crovetto Montoya y J. Thomas Gómez ..... 266
- El manuscrito de la "Historia Natural" del Dr. Francisco Fernández Navarrete (S. XVIII), por G. López Andújar y J.L. Valverde ..... 263
- Aproximación al cálculo de las constantes de disociación de ácidos aminotricarboxílicos: Determinación de los valores de pK<sub>a</sub> del ácido nitrilotripropiónico, por M.T. Fernández Martínez, S. González García, J. Niclós Gutiérrez y J.M.<sup>a</sup> González Pérez ..... 271
- Los cultivos de la cuenca alta del río Genil: Relaciones con la bioclimatología y la vegetación potencial, por F. Pérez Raya, M. Casares Porcel, J. Molero Mesa y J.M. Losa Quintana ... 283
- Influencia del tiempo de almacenamiento y de la congelación/descongelación sobre la composición en ácidos grasos de fosfolípidos de membranas de eritrocito y microsomas hepáticos de rata, por J.L. Periago, S. Molina, C. De-Lucchi y M.D. Suárez ..... 289

- Importancia de la alimentación controlada a la par (Pair Fed) en algunos parámetros del metabolismo proteico y niveles séricos de triglicéridos y colesterol, por A. Reche, M. <sup>a</sup> M. Barriónuevo, M.S. Campos, F. Lisbona y F.J. Mataix ..... 297
- Análisis de la actividad AcChE del ganado porcino y vecuno de la provincia de Granada, por L. Thomas, R. Hermoso, P. León, M. Monteolive y M.C. <sup>a</sup> López ..... 303
- Consideraciones acerca del comportamiento geoquímico de los nitritos en aguas superficiales y subterráneas, por A. Castillo Martín .... 309
- Los factores formadores de los suelos de la Sierra de Gádor (Almería), por C. Oyonarte Gutiérrez y G. Delgado Calvo-Flores ..... 317
- Análisis rápido de alcaloides relacionados con el ácido trópico por cromatografía gas-líquido, por M. Fernández Alonso y F. Pachuca Cerdá ..... 325
- Contenido regional en fluoruros de las aguas de abastecimiento de los municipios del cinturón urbano de Granada capital. Significación geoquímica, por A. Castillo e I. Gracia ..... 335
- Crítica de libros ..... 343

# TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

## DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA FARMACEUTICA

### POLAROGRAFIA CONVENCIONAL DE LA SAL SODICA DEL 1,2-BENCISOTIAZOL-3-(2H)-ONA 1,1 DIOXIDO

R.M. González; P. Mallol; L. Crovetto y J. Thomas

#### RESUMEN

Se ha estudiado la reducción electroquímica del 1,2-Bencisotiazol-3-(2H)-ona 1,1 dióxido en medio acuoso sobre el electrodo de gota de mercurio. Los datos polarográficos ponen de manifiesto un paso de reducción bien definido.

#### SUMMARY

It has been studied electrochemical reduction of 1,2-Benzisothiazol-3-(2H)one 1,1 dioxide in aqueous medium on the dropping mercury electrode. Polarographic data show one well defined reduction step.

#### INTRODUCCION

Es sabido la gran importancia que en el mercado farmacéutico posee el consumo de sacarina, ya sea como edulcorante por sí misma (1) o por formar parte de innumerables preparados farmacéuticos.

Por ello, y dado que dicha sustancia es activa en cátodo de gota de mercurio, hemos abordado su estudio por la técnica de la polarografía convencional, completando algunos aspectos no descritos en la bibliografía y al mismo tiempo, como continuación de una de las líneas de investigación del Departamento de Físicoquímica Farmacéutica, en el sentido de la descripción de los procesos redox de sustancias de aplicación farmacológica (2) (3) (4) (5) (6).

#### PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos: Como reactivos se ha utilizado sacarina sódica  $C_7H_4NNaO_3 \cdot 2H_2O$ , que es el dihidrato del derivado sódico de la sacarina: 1,2-bencisotiazol-3-(2H)-ona 1,1 dióxido; ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, hidróxido sódico y glicina. Todos de calidad analítica.

Para desoxigenar la muestra se ha utilizado Nitrógeno C-48, con un contenido inferior a 2 p.p.m. de  $O_2$ .

### Instrumental

Polarógrafo PO<sub>4</sub> Radiometer para la polarografía de precisión por corriente continua. Termostato Selecta ( $\pm 0,05^{\circ}\text{C}$ ). Calculadora HP-55. Ordenador Toshiba, MSX. Potenciómetro Radiometer PHM-64.

### RESULTADOS

Se registraron los polarogramas de una disolución de sacarina sódica  $6,8 \cdot 10^{-4}$  en los medios B-R y glicina en cloruro sódico-hidróxido sódico, abarcando así un margen de pH de 1,85 a 11,85. En la Fig. 1 se incluye como ejemplo los polarogramas realizados en amortiguador B-R para el margen de pH 1,85-2,80. Las dependencias  $i_d$ -pH y  $E_{1/2}$ -pH se muestran en las Fig. 2 y 3.

Se realizaron los polarogramas correspondientes a disolución de sacarina sódica de concentraciones comprendidas entre los valores  $3,4 \cdot 10^{-4}$  y  $17 \cdot 10^{-4}\text{M}$  en amortiguador B-R de pH = 1,55.

La dependencia de las intensidades de corriente con la concentración se recoge en la Fig. 4. La ecuación de la recta obtenida fue:

$$i_d = -0,05 + 1,72 \cdot c \quad (r^2 = 0,999)$$

Se realizó asimismo el estudio de la variación de los logaritmos de las intensidades de corriente de una disolución  $6,8 \cdot 10^{-4}\text{M}$  de sustancia activa en B-R de pH = 1,55 con el inverso de la temperatura, Fig. 5, así como el estudio para esta disolución de la influencia de la presión de mercurio sobre la onda polarográfica, Fig. 6. Las ecuaciones de las rectas obtenidas fueron respectivamente:

$$-\log i = 2,64 - 0,496 \cdot 1/T \cdot 10^3 \quad (r^2 = 0,997)$$

$$i_d = -0,325 + 0,974 \cdot h^{1/2} \quad (r^2 = 0,998)$$

Las características del capilar fueron  $m = 2,315 \text{ mg/s}$  y  $t = 3,77 \text{ s}$ , calculándose así para la altura de retroceso un valor de 1,5056 cm.

En la Fig. 7 se muestran las dependencias correspondientes a la línea de Tomes para un valor de pH de 2,17.

En la Tabla I se recogen las ecuaciones de las rectas obtenidas en este análisis logarítmico de la onda de reducción de disoluciones de sacarina sódica  $6,8 \cdot 10^{-4}\text{M}$  en los medios B-R y glicina-cloruro sódico a los valores de pH que se indican. Los coeficientes de determinación son muy próximos a la unidad lo que determina una buena linealidad en todos los casos.

### DISCUSION

Según se puede apreciar de los polarogramas obtenidos con disoluciones de sacarina sódica  $6,8 \cdot 10^{-4}\text{M}$  (Fig. 1) es un paso de reducción bien definido el que se presenta en el margen de concentración protónica estudiado siendo la intensidad de la onda de reducción fuertemente dependiente del pH del medio, hecho que está en buen acuerdo con lo expresado por M.B. Neiman (7).

De los valores expresados en la Tabla I se ha obtenido que el valor medio de  $n\alpha$  calculado para el paso de reducción es de 1,38. Como es sabido las representaciones de Tomes sólo son indicativos del valor de  $n\alpha$  y como se puede observar el producto de  $n\alpha$  en función del pH del medio, correspondiéndose los valores mayores de  $n\alpha$  con las concentraciones protónicas extremas 1,85 y 11,85 mientras que a pH próximos a la neutralidad los valores de  $n\alpha$  son próximos a la unidad.

De otra parte al ser los valores obtenidos para  $n\alpha$  fraccionarios se debe indicar en primera instancia la irreversibilidad del proceso electroquímico.

La variación de los potenciales de semionda con el pH muestra que un aumento de pH supone un incremento en sentido creciente negativo de los  $E_{1/2}$ . La dependencia entre estos parámetros se ha supuesto en función de dos tramos lineales con un punto de intersección que da en el eje de pH un valor de pK polarográfico de 6,40. Hecho que está en buen acuerdo con I. Tachi y T. Tsukamoto (8) y con las dependencias  $i_d$ -pH de la Fig. 2.

El coeficiente de determinación próximo a la unidad de dependencia intensidad de corriente-concentración indica una buena linealidad lo que supone que el proceso electroquímico es preferentemente difusivo y justifica la utilización de la técnica polarográfica en la determinación cuantitativa de esta sustancia. Asimismo el hecho de que los  $E_{1/2}$  varíen en sentido creciente negativo al aumentar la concentración de sustancia, es indicativo de la irreversibilidad del proceso electroquímico (9).

La dependencia lineal entre las alturas de onda y las raíces cuadradas de las alturas eficaces del depósito de mercurio ratifica que el carácter de la onda de reducción de la sacarina sódica es fundamentalmente difusivo.

A partir de los valores de intensidad polarográfica correspondientes a dichas temperaturas (Tabla II) se ha calculado el valor del coeficiente  $\beta$ , aplicando la expresión:  $\beta = (i_2 - i_1 / \theta_2 - \theta_1) 1/i_1$  (10).

El valor medio de  $\beta$  fue 1,56 % por grado. En el mismo sentido, se ha aplicado la expresión  $i = K \cdot \exp^{-Q/RT}$ , donde Q es la energía de activación, a la dependencia lineal entre los logaritmos de las alturas de onda correspondientes a los valores recíprocos de las temperaturas absolutas. Del valor pendiente de la recta obtenida se ha calculado para Q un valor de 1,8 kJ/mol = 0,43 Kcal/mol. De los resultados obtenidos para la energía de activación Q y del valor medio del coeficiente de temperatura,  $\beta$ , se ratifica como difusiva la corriente correspondiente al proceso de reducción. Así Mairanovski (11) indica como corrientes de este tipo aquéllas en las que la energía de activación no superan a 5 kcal/mol y el valor de  $\beta$  esté comprendido entre 1,5 y 2,0 % por grado de temperatura.

TABLA I

Ecuaciones de las rectas correspondientes a las representaciones de Tomes, valores de  $n\alpha$  y coeficiente de determinación de disoluciones  $6,8 \cdot 10^{-4}M$  en amortiguador Britton-Robinson y Glicina-cloruro sódico a diferentes valores de pH.

$$\log \frac{i}{i_d - i} = E_0 - \frac{n\alpha}{0,0596} E$$

pH	Ecuación de la recta	$n\alpha$	$r^2$
1,85	-29,4 + 25 (-E)	1,49	0,993
2,17	-28,1 + 23,4 (-E)	1,39	0,996
2,27	-28,7 + 23,4 (-E)	1,39	0,998
3,03	-30,2 + 24 (-E)	1,43	0,993
3,06	-27,7 + 21,6 (-E)	1,29	0,987
5,10	-37,1 + 21,1 (-E)	1,26	0,995
6,67	-30,3 + 17,1 (-E)	1,02	0,991
7,47	-35,1 + 19,7 (-E)	1,17	0,998
7,72	-35,7 + 20,1 (-E)	1,20	0,997
7,94	-36,1 + 20,1 (-E)	1,20	0,998
8,04	-37,6 + 21 (-E)	1,25	0,998
8,37	-41,0 + 22,9 (-E)	1,36	0,995
8,62	-41,3 + 23,1 (-E)	1,38	0,999
9,12	-42,3 + 23,4 (-E)	1,39	0,995
9,51	-42,6 + 23,9 (-E)	1,42	0,999
9,70	-41,9 + 22,8 (-E)	1,36	0,999
10,13	-46,1 + 24,9 (-E)	1,48	0,996
10,51	-48,5 + 26,1 (-E)	1,55	0,997
10,92	-51,6 + 27,6 (-E)	1,64	0,998
11,26	-46,1 + 24,7 (-E)	1,47	0,996
11,68	-50,6 + 27,1 (-E)	1,61	0,995
11,85	-52,9 + 28,3 (-E)	1,69	0,994

TABLA II

T (°K)	$i_d$ ( $\mu A$ )	$\beta$
278	7,08	0,0270
288	9,00	0,0085
298	9,77	0,0148
308	11,22	0,0122
318	12,59	---

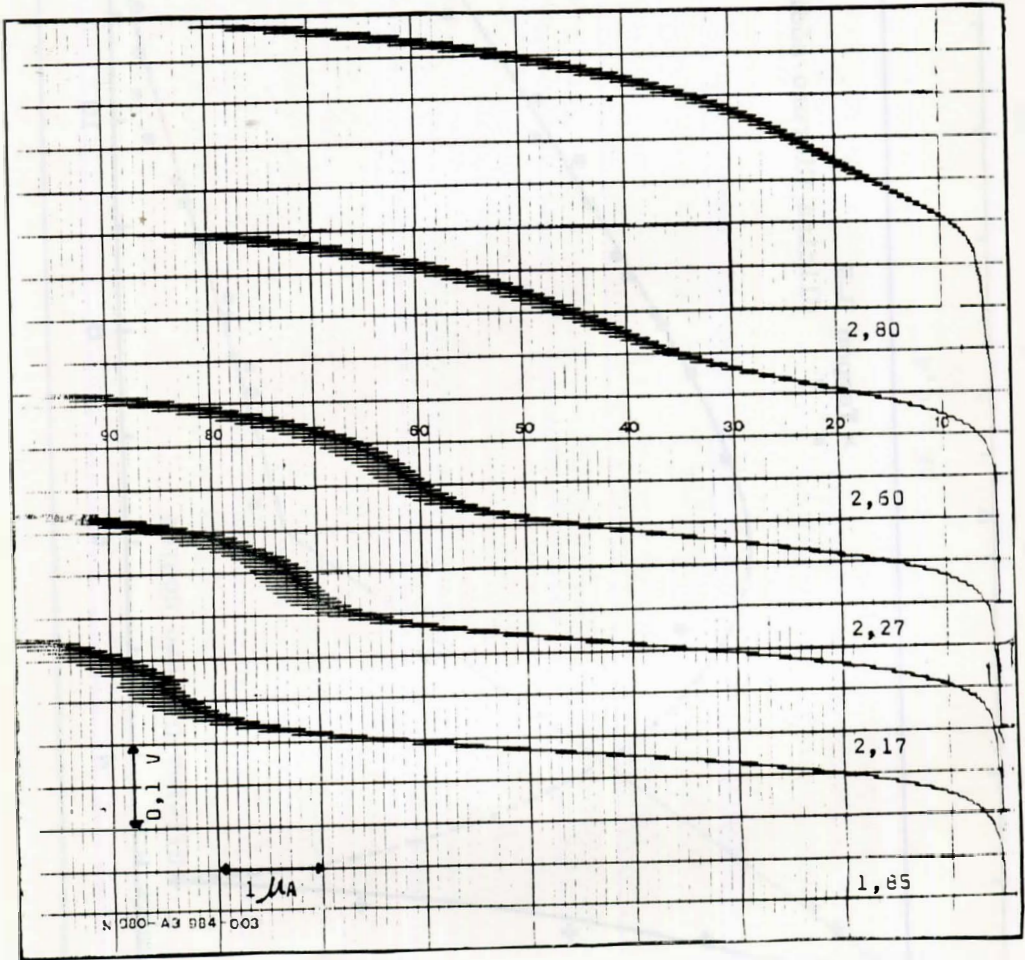


Fig. 1.- Polarogramas de disoluciones  $6,8 \cdot 10^{-4} M$  de sacarina sódica en amortiguador Britton-Robinson a diferentes valores de ph. Origen =  $-1V$ .  $h = 63$  cm.  $T = 25^{\circ}C$ .

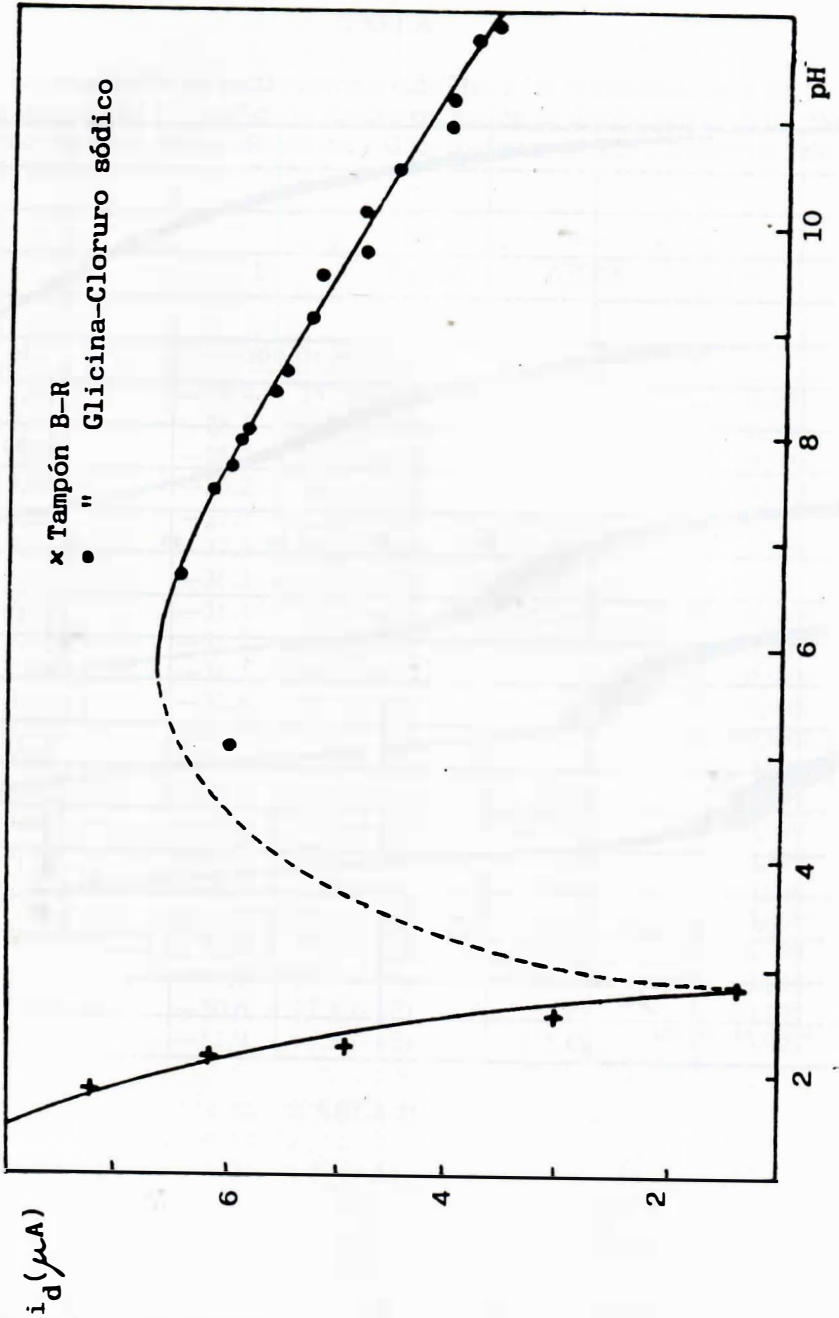


Fig. 2.- Representación de la dependencia de las alturas de onda con el pH de disoluciones de sacarina sódica  $6,8 \cdot 10^{-4} M$ .



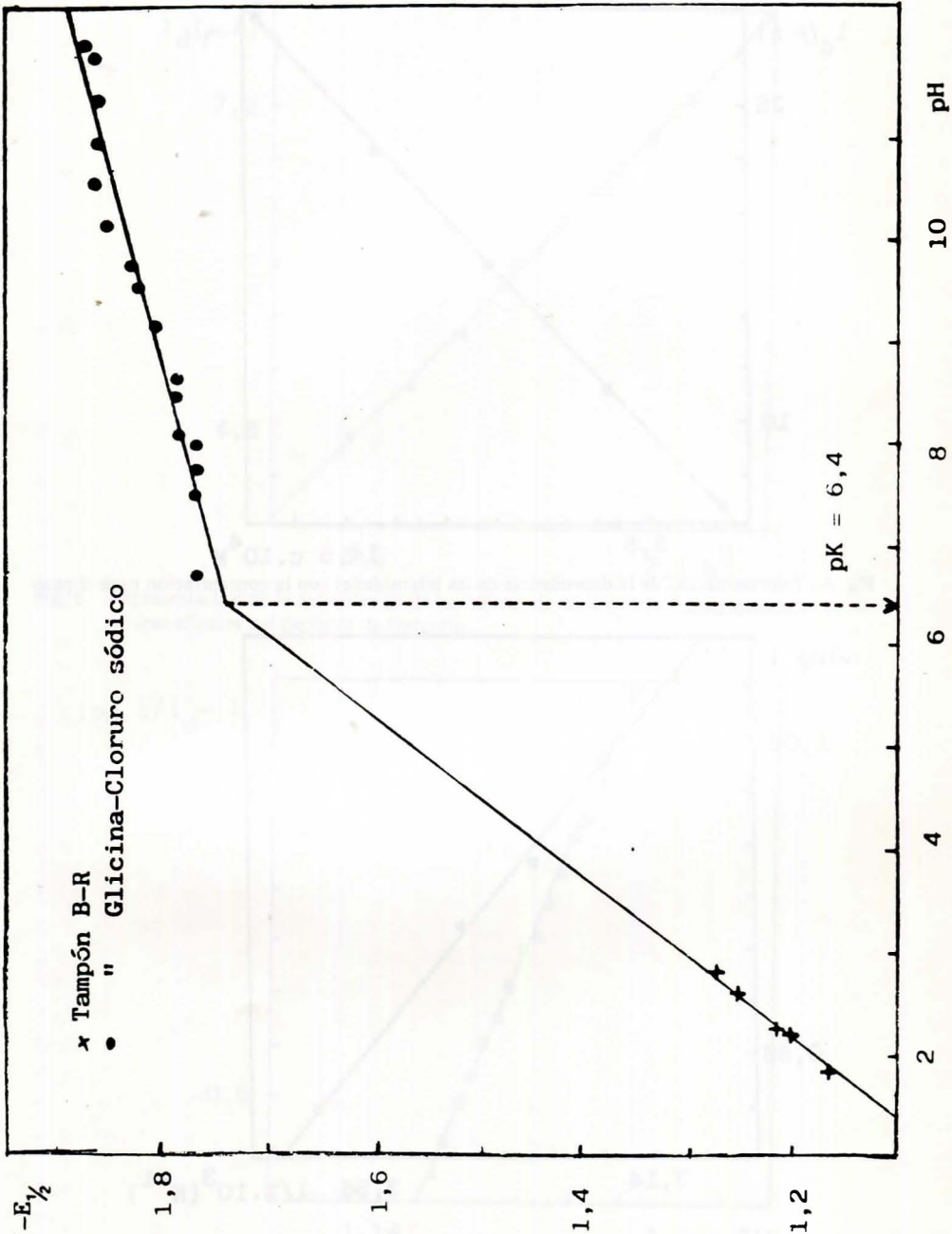


Fig. 3.- Variación del potencial de semionda con el pH, para una disolución de sacarina sódica  $6,8 \cdot 10^{-4} M$ .

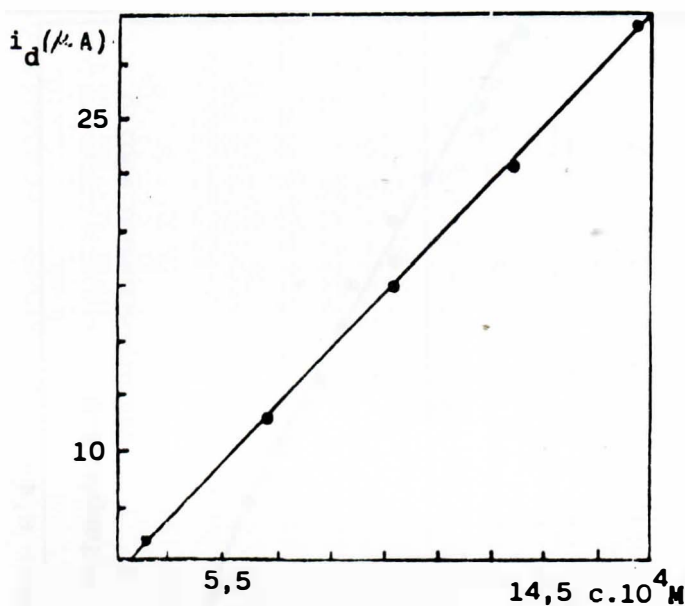


Fig. 4.- Representación de la dependencia de las intensidades con la concentración para el paso de reducción.

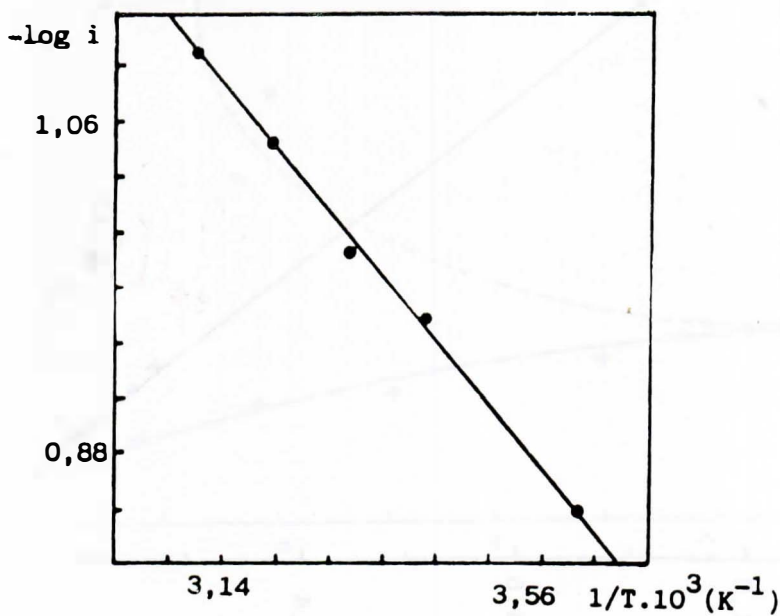


Fig. 5.-  $-\log i$  frente al inverso de las temperaturas absolutas en una disolución de sacarina sódica  $6,8 \cdot 10^{-4} M$  en Britton-Robinson,  $pH = 1,55$ .

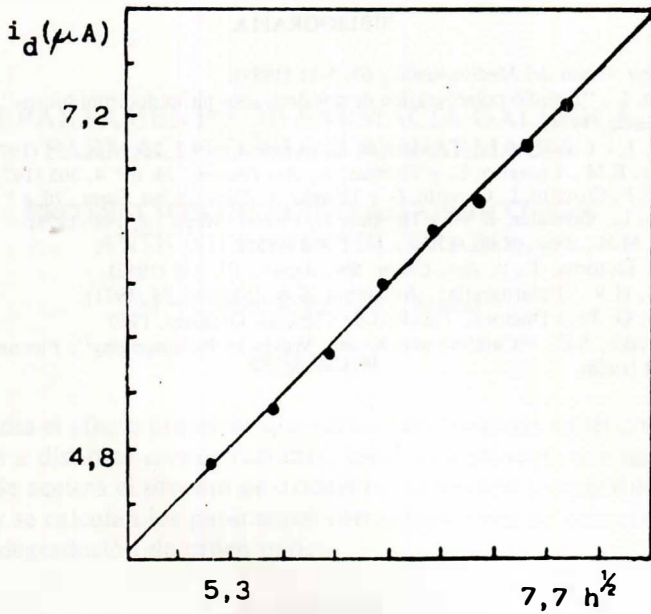


Fig. 6.- Representación de la dependencia de las alturas de onda con las raíces cuadradas de las alturas eficaces del depósito de mercurio.

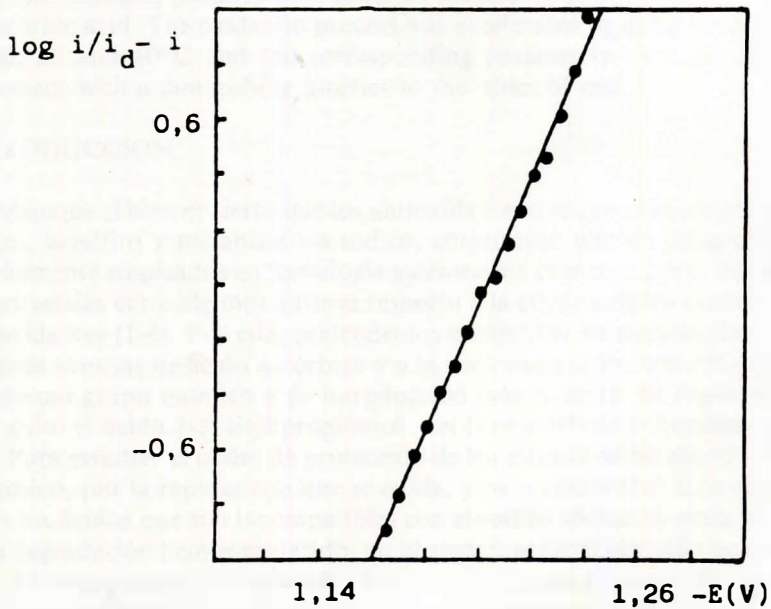


Fig. 7.- Representación de Tomes para un valor de pH de 2,17.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Panorama Actual del Medicamento.*, 67, 5-11 (1983).
2. Crovetto, L., "Estudio polarográfico de dos derivados pirimidopirimidínicos". Tesis Doctoral. Granada, 1974.
3. Thomas, J. y Crovetto, L., *Técnicas de Laboratorio*, n.º 2, 2.º trim., 55 (1973).
4. González, R.M., Crovetto, L. y Thomas, J., *Ars Pharm.*, 16, n.º 4, 505 (1975).
5. Martín, F.J., Crovetto, L. Crovetto, G. y Thomas, J., *Cienc. & Ind. Farm.*, 10, n.º 12, 354 (1978).
6. Crovetto, L., González, R.M. y Thomas, J., *Pharm. Medit.*, 2, 195-(1978).
7. Neiman, M.B., *Zhur. Anal. Khim.*, 10, 175-9 (1955).
8. Tachi, I; Tsutomu, T., *J. Agr. Chem. Soc. Japan.*, 25, 335 (1952).
9. Almagro, H.V. "Polarografía", Alhambra, S.A., Madrid, 58 (1971).
10. Crovetto, G. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias. Granada, 1980.
11. Mairanovskii, S.G., "Catalytic and Kinetic Waves in Polarography", Plenum Press, New York, 12 (1968).