

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XXVIII

—

Núm. 4

—

1987

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.^a M.^a Teresa Correa Sánchez

D.^a M.^a José Faus Dader

D. Jesús González López

D.^a M.^a 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 de Cartuja
Universidad de Granada
Granada 1987

Sumario

PAG.

- Memoria del Curso Académico 1985-86 429
- TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD
- Hidrólisis del ácido salicilalcohólico en medio fuertemente básico, por J.C. Orte, F. Martínez y J. Thomas 435
- Interrelaciones socio profesionales entre médicos y boticarios. Palermo, S. XVI, por J. Alarcón y J.L. Valverde 441
- Ácidos resinosos de la madera de *Juniperus sabinina* L. y *Juniperus oxycedrus* L., por A.F. Barrero, J.F. Sánchez y J. Altarejos 449
- Los trabajos de publicación de la *flora peruviانا et chilensis* a través de las cartas de C. Gómez Ortega, por J. Alarcón y J.L. Valverde 459
- Aportación al estudio del control de calidad de ampollas para usos farmacéuticos, por M.^a A. Castillo, A. Cerezo y M.^a T. Correa 469
- Síntesis y caracterización de complejos sólidos del ácido nitrilotripropiónico (NTP) con cationes divalentes de transición, por M.T. Fernández Martínez, F.J. Sánchez Santos, S. González García y J. Niclós Gutiérrez 481
- Informaciones sobre drogas americanas en textos de autores dominicos del siglo XVI. Drogas de origen vegetal (Continuación), por G. Poveda Albaladejo, J.A. Pérez Romero y J.L. Valverde 491
- Estudio coprológico de infecciones intestinales en los estudiantes marroquíes de la Universidad de Granada, por M.J. Valderrama Bonnet, M. Jiménez Albarrán y R. Odda 503
- Influencia del carbón activo en la biodisponibilidad de fármacos. I, por M.^a T. Correa, F. Ruiz, D. Reinoso y A. Navarrete 509
- Influencia del carbón activo en la biodisponibilidad II, por M.^a T. Correa, F. Ruiz, D. Reinoso y A. Navarrete 519

TRABAJOS DE REVISION

- Retinoides I: Relación estructura-actividad, por J. Fernández Sánchez y J.E. Oltra 533
- Retinoides II: Métodos y estrategias de síntesis, por J. Fernández Sánchez y J.E. Oltra 541

TRABAJOS DE COLABORACION

- Distribución de los suelos del sector noroccidental de Sierra Nevada. Granada, por M. Sánchez Marañón, G. Delgado Calvo-Flores y R. Delgado Calvo-Flores 549

BIBLIOGRAFIA

- Crítica de libros 563

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA.
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

HIDROLISIS DEL ACIDO SALICILSALICILICO EN MEDIO FUERTEMENTE BASICO

J. C. Orte, F. Martínez y J. Thomas.

RESUMEN

Se ha estudiado la hidrólisis del ácido salicilsalicílico en medio acuoso fuertemente básico ($\text{pH} = 11,6$), a las temperaturas de 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50°C . La citada reacción ha sido seguida por espectrofotometría. Se han calculado los valores de la constante de velocidad así como los parámetros termodinámicos correspondientes al proceso global.

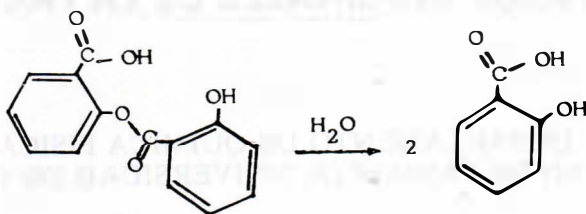
SUMMARY

Kinetics of alkaline hydrolysis of salicylsalicylic acid in aqueous medium ($\text{pH} = 11,6$) by spectrophotometric technique, have been made. First order of reaction has been found and the rate constants has been calculated at 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45 and 50°C . Activation energy factor, ΔH^* and ΔS^* relative to the process have been also estimated.

Keyphrase: alkaline hydrolysis salicylsalicylic acid.

INTRODUCCION

La molécula de ácido salicilsalicílico se hidroliza completamente en dos moléculas de ácido salicílico, lo que permite que con dosis más bajas se alcancen niveles terapéuticos eficaces de principio activo.



Es sabido que el ácido salicilsalicílico es más resistente a la hidrólisis que el ácido acetilsalicílico a pH fisiológico. Las fuerzas de los ácidos salicílico, acetilsalicílico y salicilsalicílico son muy similares; sin embargo sus solubilidades a pH neutro y ácido son muy diferentes (1). Por otra parte, el ácido salicilsalicílico ha sido detectado como impureza en las formas farmacéuticas que contienen ácido acetilsalicílico (2).

En la presente comunicación se aborda el estudio de la cinética de hidrólisis del ácido salicilsalicílico en medio acuoso fuertemente básico (tampón de fosfatos a pH = 11,6) para posteriormente realizar el estudio en otros medios de diferente composición. La reacción se ha seguido por espectrofotometría, determinándose los valores de la constante de velocidad a las temperaturas de 10, 20, 30, 35, 40, 45 y 50°C. Al disponer de valores de la constante de velocidad a diferentes temperaturas se han evaluado las constantes termodinámicas de activación para el proceso global.

MATERIAL Y METODOS

Las medidas de absorbancia se han realizado con un espectrofotómetro UV-V Perkin-Elmer "Lambda 5 computer". Las temperaturas se controlaron con un termostato Selecta y un criostato "Braun" Frigomix 1495 con una precisión de $\pm 0,01^\circ\text{C}$.

Los ácidos salicílico y salicilsalicílico fueron de alto grado de pureza. (*). El pH se mantuvo constante mediante la utilización de una solución reguladora formada por fosfato bisódico y sosa, preparada según describe la bibliografía (3).

Las medidas de absorbancia se han realizado a 338 nm para la valoración del ácido salicilsalicílico y a 296,4 nm para el ácido salicílico, que corresponden a las longitudes de onda de máxima absorbancia de ambos ácidos respectivamente.

La concentración de ácido salicílico liberado ha sido determinada mediante curvas de calibrado construidas a partir de disoluciones patrón de di-

(*) Las sustancias han sido suministradas por Laboratorios S.A.L.V.A.T. y Probus.

cho ácido en el mismo medio y a las mismas condiciones. La concentración inicial de ácido salicilsalicílico ha sido el orden de 10^{-4} M y el pH se ajustó mediante una solución reguladora formada por $\text{PO}_4\text{HNa}_2(0,1\text{M})$ y $\text{NaOH}(0,03\text{M})$, a $\text{pH}=11,6$.

Las temperaturas de trabajo han sido 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50°C .

RESULTADOS Y DISCUSION

Midiendo los valores de absorbancia a distintos intervalos de tiempo, se observa una disminución de la absorbancia correspondiente al máximo del ácido salicilsalicílico y un aumento de de la correspondiente al máximo del

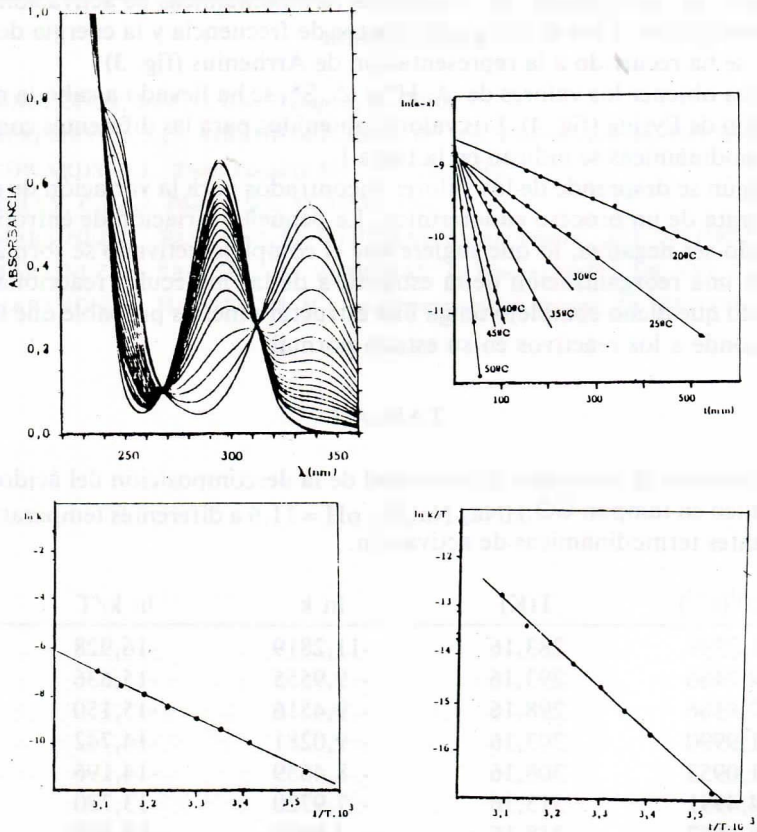


Fig. 1.- Espectros UV de la descomposición del ácido salicílico con el tiempo en tampón $\text{CO}_3\text{HNa}_2\text{-NaOH}$, a 40°C . $\text{pH}=11,6$. Fig. 2.- Variación del $\ln(a-x)$ con el tiempo para la descomposición del ácido salicilsalicílico en tampón $\text{CO}_3\text{HNa}_2\text{-NaOH}$, $\text{pH}=11,6$, a diferentes temperaturas. Fig. 3.- Representación de Arrhenius para la descomposición de ácido salicilsalicílico en tampón $\text{CO}_3\text{HNa}_2\text{-NaOH}$. $\text{pH}=11,6$. Fig. 4.- Representación de Eyring para la descomposición de ácido salicilsalicílico en tampón $\text{CO}_3\text{HNa}_2\text{-NaOH}$. $\text{pH}=11,6$.

ácido acetilsalicílico, lo que demuestra la transformación del ácido salicilsalicílico en ácido salicílico a medida que transcurre el tiempo (fig. 1).

Según se ha podido comprobar se trata de una reacción de primer orden. Por tanto representando $\ln(a-x)$ frente al tiempo, siendo a la concentración inicial de ácido salicilsalicílico y x la concentración de ácido salicílico liberado al cabo del tiempo, se obtiene una línea recta tal como se indica en la fig. 2. Los coeficientes de correlación han sido del orden de 0,99. A partir de la pendiente de dicha recta se obtiene el valor de la constante de velocidad. Los valores de esta constante a las temperaturas de 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50°C se indican en la tabla I. Dichos valores son inferiores a los obtenidos para el ácido acetilsalicílico al mismo pH (4) (5) (6) (7).

Como se dispone de valores de constantes de velocidad a diferentes temperaturas, se han evaluado las constantes termodinámicas de activación para el proceso global. Para el cálculo del factor de frecuencia y la energía de activación se ha recurrido a la representación de Arrhenius (fig. 3)

Para obtener los valores de ΔH^* e ΔS^* , se ha llevado a cabo la representación de Eyring (fig. 4). Los valores obtenidos para las diferentes constantes termodinámicas se indican en la tabla I.

Según se desprende de los valores encontrados para la variación de entalpía se trata de un proceso endotérmico. La pequeña variación de entropía ha resultado ser negativa, lo que sugiere que el complejo activado se forma después de una reorganización de la estructura de las moléculas reaccionantes, haciendo que dicho complejo tenga una estructura menos probable que la que corresponde a los reactivos en su estado normal.

TABLA I

Valores de la constante de velocidad de la descomposición del ácido salicilsalicílico en tampón $\text{CO}_3\text{HNa}_2\text{-NaOH}$. pH = 11,6 a diferentes temperaturas. Constantes termodinámicas de activación.

$k \cdot 10^5 (\text{s}^{-1})$	T(K)	$\ln k$	$\ln k/T$	$1/T \cdot 10^3$
1,2599	283,16	-11,2819	-16,928	3,530
4,7466	293,16	- 9,9555	-15,636	3,411
7,8566	298,16	- 9,4516	-15,150	3,350
11,9990	303,16	- 9,0281	-14,742	3,330
21,0953	308,16	- 8,4639	-14,196	3,240
34,4991	313,16	- 7,9720	-13,720	3,190
46,6667	318,16	- 7,6699	-13,433	3,140
96,1310	323,16	- 6,9472	-12,727	3,090

$$E_a = 78,51 \text{ KJ/mol}$$

$$\Delta H^* = 76,05 \text{ KJ/mol}$$

$$A = 4,12 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$$

$$\Delta S^* = 6,9 \cdot 10^{-3} \text{ KJ/mol}$$

CONCLUSIONES

En el estudio de la cinética de hidrólisis del ácido salicilsalicílico en medio acuoso fuertemente básico se ha podido comprobar que se trata de una reacción de primer orden. Se observa un aumento significativo de la constante de velocidad media que aumenta la temperatura. Los valores obtenidos son inferiores que los correspondientes a la descomposición del ácido acetil salicílico al mismo pH. A partir de los valores de las constantes termodinámicas de activación se deduce que se trata de un proceso endotérmico en donde el complejo activado presenta una estructura menos probable que la que corresponde a los reactivos en su estado normal.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SINGLETON, Jr. P.J., *Clin. Therap.* 3, 80 (1980).
- (2) REEPMAYER, J.C., KIRCHHOEFLER, R.D., *Am. Pharm. Ass.*, 68, 1167 (1979).
- (3) EDWARDS, L.J., *Trans Faraday Soc.*, 49, 723 (1950).
- (4) KELLY, C.A., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1053 (1970).
- (5) MARTINEZ, F., SANCHEZ, M. y THOMAS, J., *Ars Pharm.*, XIX, 245 (1978).
- (6) MARTINEZ, F., SANCHEZ, M. y THOMAS, J., *Pharm. Medit.*, 249, XVI, 2 (1978).
- (7) HARTHON, L., HADSTROM, H., *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 29, 153 (1970).