

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

POLAROGRAFIA OSCILOPOLAROGRAFICA  
DE 1,3-DIHIIDRO-7-NITRO-5-FENIL-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONA

Crovetto G., Mateos R., Gómez M.I. y Thomas J.

RESUMEN

Se ha estudiado la reducción oscilopolarográfica en cátodo de gota de mercurio de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Asimismo se analiza la información procedente del registro de las curvas intensidad-tiempo y electrocapilares.

SUMMARY

The oscillopolarographic reduction of 1,3-dihidro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona by the dropping Hg electrode is studied. In addition, the electrocapillary and intensity-time curves were investigated.

INTRODUCCION

El estudio polarográfico de benzodiazepinas ha sido objeto de numerosas investigaciones. Destacan los trabajos de Senkowski (1), Oelschlaeger (2) (3), Fazzari (4), Clifford (5) y Brooks (6). En el presente trabajo se hace un estudio oscilopolarográfico del nitrazepan. Las gráficas de calibrado permiten la determinación cuantitativa en formas farmacéuticas.

PARTE EXPERIMENTAL

*Reactivos.*- 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (nitrazepan); fosfato monosódico; fosfato disódico e hidróxido sódico.

**Material.**- Polarógrafo PO4 Radiometer; polarógrafo oscilográfico Chemtrix SSP-3 provisto de oscilógrafo Tektronix; potenciómetro pHM64 Radiometer. El capilar utilizado en oscilografía, sumergido en agua y con el circuito abierto, presenta las siguientes características:  $m=0,720$  mg/s,  $t=9,8$  s,  $h = 52$  cm.

**Metodología.**- El nitrazepan presenta dos ondas de reducción bien definidas. Su máxima estabilidad es a pH 7 por lo que se ha estudiado en tampón fosfato.

Se han registrado los polarogramas de una disolución de nitrazepan de concentración  $0,6 \cdot 10^{-4}$  a distintas alturas del depósito de mercurio. En la fig. 1 se representan las curvas electrocapilares correspondientes a una disolución de nitrazepan  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M y al electrolito soporte.

Se han registrado los oscilopolarogramas de una disolución de nitrazepan  $10^{-4}$  M imponiendo diferentes tiempos de retraso. Uno de los oscilogramas se muestra en la fig. 2. Asimismo se ha realizado la oscilopolarografía de disoluciones de benzodiazepina de diferente concentración a diversas velocidades de barrido.

Las intensidades de pico obtenidas a partir de los oscilogramas de disoluciones de diferente concentración están representados en la fig. 3. Las condiciones experimentales fueron: origen,  $-0,3$  V; rango de barrido, 1 V; tiempo de retraso, 2,80 s; velocidad de barrido 0,1 s/div.;  $h=52$  cm;  $T=20^{\circ}\text{C}$ . Para la determinación de sustancia activa en muestras comerciales se ha disuelto cada comprimido en 100 ml de disolución de NaOH 0,5 M, filtrando la parte no solubilizada que corresponde al excipiente. Se ha tomado 1,5 ml y completando hasta 25 ml con disolución de fosfato, consiguiendo un valor de pH 7,0 y registrando finalmente el oscilopolarograma.

Se han obtenido las curvas intensidad-tiempo a diferentes voltajes; desde  $-0,3$  V a  $-1,25$  V, rango en donde están comprendidas las dos ondas de reducción del nitrazepan. En todos los casos se ha utilizado un capilar en posición horizontal. Las representaciones logarítmicas correspondientes a los voltajes de  $-0,30$  V y  $-0,56$  V se han resumido en la fig. 4.

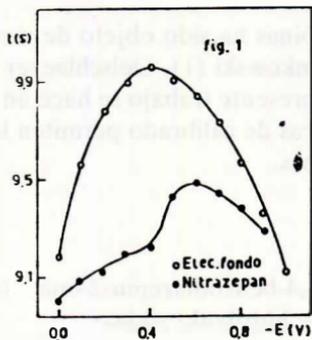


Fig.2.- Oscilopolarograma de una disolución de nitrazepan  $10^{-4}$  M en amortiguador de fosfato pH 7,0.

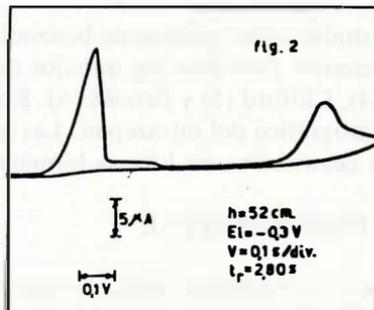


Fig.1.- Curvas electrocapilares. Nitrazepan,  $c = 0,25 \cdot 10^{-3}$  M.

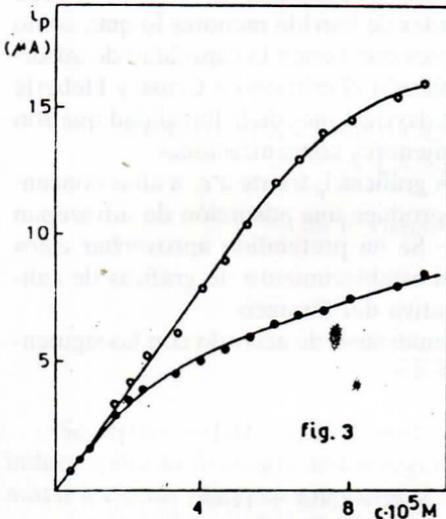


Fig. 3.- Valores de  $i_p$  de disoluciones de nitrazepan de diferentes concentraciones. Primera onda (○); segunda onda (●).

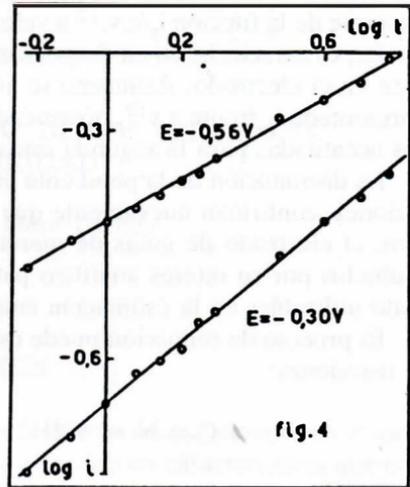


Fig. 4.- Valores de  $\log i$  frente a  $\log t$ . Disolución de nitrazepan  $10^{-5}M$ . Potenciales aplicados:  $-0,56V$  y  $-0,30V$ .

## RESULTADOS Y DISCUSION.

Los valores de las constantes de difusión correspondientes a las dos ondas de reducción han sido 4,32 y 3,90 para la primera y segunda onda respectivamente. La similitud de estos valores es la que cabría esperar dadas las intensidades de difusión equiparables en ambas ondas. Los potenciales de semionda determinados fueron  $-0,39$  y  $-1,03V$ , frente E.C.S.

De la linealidad existente entre la intensidad y la raíz cuadrada de la altura eficaz se puede deducir que los procesos están regidos fundamentalmente por la difusión de la sustancia hacia el electrodo indicador.

El valor de  $n\alpha$  obtenido a partir de la representación de Tomes ha sido 1,4 para las dos ondas, valor que resulta coincidente con los observados para compuestos benzodiazepínicos análogos (1).

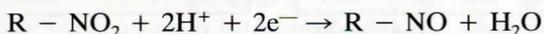
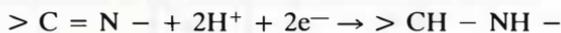
La disminución apreciable del tiempo de goteo cuando está presente la benzodiazepina indica que esta sustancia se adsorbe en el electrodo de gotas de mercurio, modificando su tensión superficial.

Las representaciones  $\log i_p - \log t_p$  resultan líneas rectas de pendiente 0,69, lo que indica que los resultados experimentales obtenidos se ajustan bien a la ecuación de Randles, en donde el exponente que afecta al tiempo es  $2/3$ .

En el estudio realizado en función de la velocidad de barrido, se observa que cuando se incrementa la concentración de la sustancia, se alcanza un valor constante de la función  $i_p/c.v.^{1/2}$  a velocidades de barrido menores lo que, como se sabe, es característico en despolarizadores que tienen la capacidad de adsorberse en el electrodo. Asimismo se ha aplicado el criterio de Cruse y Heberle representado  $i_p$  frente a  $v^{1/2}$ , obteniéndose desviaciones de la linealidad que son más acentuadas para la segunda onda y menores concentraciones.

La disminución de la pendiente en las gráficas  $i_p$  frente a  $c$ , a altas concentraciones, confirman nuevamente que se produce una adsorción de nitrazepan sobre el electrodo de gotas de mercurio. Se ha pretendido aprovechar estos resultados por su interés analítico para el establecimiento de gráficas de calibrado utilizables en la estimación cuantitativa del fármaco.

El proceso de reducción puede esquematizarse de acuerdo con las siguientes reacciones:



En las curvas  $i-t$  se observa una gran variación del exponente  $\beta$  que afecta al tiempo en la ecuación  $i = k.t^\beta$ . El valor que se obtiene cuando el potencial aplicado corresponde al pie de la onda, es mayor que cuando se aplica a la zona ascendente de la misma, tal como es propio en procesos irreversibles.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Senkowski, B.Z., Levin, M.S., Urbigkij, J.R., Wollish, E.G., *Anal. Chem.*, 36, 1991 (1964).
- (2) Oelshlaeger, H., Volke, J., Hoffmann, H., Kurek, E., *Pharm.*, 300, 250 (1967).
- (3) Oelshlaeger, H., Volke, J., Hoffmann, H., Kurek, E., *Archiv. der Pharmazie*, 431 (1964).
- (4) Fazzari, F.R., Riggelman, O.H., *J. Pharm. Sci.*, 58, 1530 (1969).
- (5) Clifford, J.M., Smith, V.F., *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 264, (2), 149 (1973). *C.A.* 23615 z, 79 (1973).
- (6) Brooks, M.A., Bruno, J.J., de Silva, J.A.F., Hackman, M. R., *Anal. Chem. Acta*, 74 (2), 367 (1975).