

# ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XXI - Núm. 4

1980

## Director:

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

## Director Ejecutivo:

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

## Secretarios de Redacción:

Prof. Dr. D. José Jiménez  
Martín

Prof. Dr. D. Luis Bravo Díaz

## Redacción y Administración:

Facultad de Farmacia.  
Granada - España.

Dep. Legal, GR: núm. 17-1960

ISSN 0004 - 2927

## Imprime:

Gráficas del Sur, S. A.  
Boquerón, 6  
Granada 1981.

## Sumario

PAG.

### TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Cinética de la descomposición del ácido acetilsalicílico en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico, por F. Martínez, M. T. Pagés, M. Sánchez y J. Thomas ... .. 369
- La contaminación microbiana de colirios en condiciones semejantes a las de su empleo, por M. I. Martínez Puentedura, M. Monteoliva-Sánchez, C. Nieto Sánchez, E. Martín Rodríguez, A. Ramos-Cormenzana... .. 381
- *Brüelia* obligata Eichler, 1954 (Mallophaga), parásito de *Passer domesticus* L., por Guevara Benítez, D. C. y Soler Cruz, M. D. ... 387
- Estudio de los porcentajes de parasitación por malófagos de las aves de la provincia de Granada, por D. C. Guevara Benítez y M. Soler Cruz... .. 395
- Estudio analítico del contenido en estaño de algunos coñacs españoles, por M.<sup>a</sup> P. Tapia Ruiz, C. Gallego Moreno y R. García-Villanova... .. 405
- Dispositivo para la determinación del volumen aparente, por A. Cerezo Galán e I. C. Rodríguez Galán ... .. 411
- Inhibición de la formación de ácidos grasos volátiles durante la fermentación ruminal «in vitro» por colistina, kanamicina y penicilina, por J. Silva, J. Llopis y S. Zamora. 429
- Determinación de pesticidas cloradas en aguas, por Miguel Monteoliva... .. 437
- Movimiento e intercambio de cloruro y bicarbonato en ileon y yeyuno de conejo, por Campos, M. S., Gómez, R., García, J. A. y Murillo, A. ... .. 449
- Aportaciones al estudio de la flora de Granada. Nota I, por José M.<sup>a</sup> Martínez Parras; Joaquín Molero Mesa... .. 457
- La evolución de las formas farmacéuticas a través de textos españoles.—II. Ungüentos, por J. L. Valverde, Teresa Bautista Méndez 469
- Balance de nitrógeno y digestibilidad de la grasa en la intoxicación hepática experimental por tetracloruro de carbono, por A. Sanz, M. Martínez de Victoria, S. Zamora y M. A. López ... .. 477
- Estudio comparativo de fármacos antidiabéticos orales.—III. Actividad antihiper glucemiante frente a la sobrecarga endovenosa de glucosa, por Cabo, J.; Bravo, L.; Marhuenda, E. y Risco, S. ... .. 487
- *IBN AL-HAŠŠĀ*: GLOSARIO SOBRE EL *MANSŪRĪ DE RĀZĪ* (\*)  
por J. L. Valverde y Carmen Peña Muñoz. 495
- Crítica de Libros ... .. 507

# TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA FARMACEUTICA  
Prof. Dr. J. THOMAS

## CINETICA DE LA DESCOMPOSICION DEL ACIDO ACETILSALICILICO EN DISOLUCIONES DE ETANOL-ACIDO SULFURICO

F. MARTINEZ, M. T. PAGES, M. SANCHEZ y J. THOMAS

### RESUMEN

Se ha determinado la constante de velocidad de la descomposición de ácido acetil salicílico en mezclas de etanol absoluto-ácido sulfúrico, mediante la evaluación espectrofluorimétrica del ácido salicílico liberado. Las medidas se han efectuado a las temperaturas de 20°, 25°, 30°, 35° y 40°C en disolución de etanol-ácido sulfúrico al 4% en ácido sulfúrico y a 25°C para disoluciones al 1%, 2%, 4%, 8% y 12% de ácido sulfúrico.

Se describe la fluorescencia del ácido salicílico y acetil salicílico en etanol y en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico.

### SUMMARY

The rate of the decomposition of the acetylsalicylic acid in ethanol-sulfuric acid mixtures has been measured by determining the liberated salicylic acid spectrophotofluorimetrically. The measures has been carried out at the temperatures of 20°, 25°, 30°, 35° and 40°C in 4% sulfuric acid-ethanol solution, and at 25°C in sulfuric acid-ethanol solution 1%, 2%, 4%, 8% and 12%.

The fluorescence of salicylic acid and acetylsalicylic acid in ethanol and in ethanol-sulfuric acid solutions are described.

### RESUME

On a déterminé la constante de vitesse de la décomposition de l'acide acetylsalicylique en mélange d'éthanol absolu-acide sulfurique, moyennant l'évaluation spectrofluorométrique de l'acide salicyllique libéré. Les mesures se sont effectués a diferantes températures; 20°, 25°, 30°, 35° et 40°C en dissolution d'éthanol-acide sulfurique à 4% en acide sulfurique, et a 25°C pour les disolutions a 1%, 2%, 4%, 8% et 12% d'acide sulfurique. On decrive la fluorescence de l'acide salicyllique et acetylsalicyllique dans l'éthanol et en disolutions d'éthanol acide sulfurique.

Desde hace algún tiempo nos ocupamos del estudio de la cinética de la hidrólisis del ácido acetil salicílico, seguida mediante la determinación espectrofluorimétrica del ácido salicílico liberado (1). Asimismo, se ha iniciado un estudio de la influencia de la composición del medio en la descomposición del ácido acetil salicílico (2) (3).

En este trabajo se efectúa un estudio de la descomposición del ácido acetil salicílico en disoluciones de etanol absoluto-ácido sulfúrico. En primer lugar se determina la constante de velocidad de la descomposición del ácido acetil salicílico en la disolución citada al 4% en volumen de ácido sulfúrico, a las temperaturas de 20°, 25°, 30°, 35° y 40°C y se evalúa la energía de activación del proceso. Se estudia, asimismo, la influencia de la concentración del ácido sulfúrico, determinándose la constante de velocidad a 25°C, para el 1, 2, 4, 8 y 12% en volumen de ácido sulfúrico.

La cinética se ha seguido por fluorimetría, por lo que se ha hecho un estudio previo de las propiedades espectrofluorimétricas de los ácidos salicílico y acetil salicílico en etanol y en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico.

#### PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

Las medidas de fluorescencia se han realizado en un espectrofluorímetro Perkin-Elmer MPF-3L. La temperatura se controló en un termostato con una precisión de  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ .

Los ácidos salicílico y acetil salicílico fueron de alto grado de pureza; el etanol y el ácido sulfúrico fueron de grado reactivo de pureza, el primero absoluto y el segundo de 60° Bé, densidad 1,84.

#### *Estudio espectrofluorimétrico de los ácidos salicílico y acetil salicílico en etanol absoluto y en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico*

Se han registrado los espectros no corregidos de excitación y de emisión de los ácidos salicílico y acetil salicílico en etanol. La concentración en ambos casos fue  $5.10^{-4}\text{M}$ . La figura 1 indica los espectros respectivos.

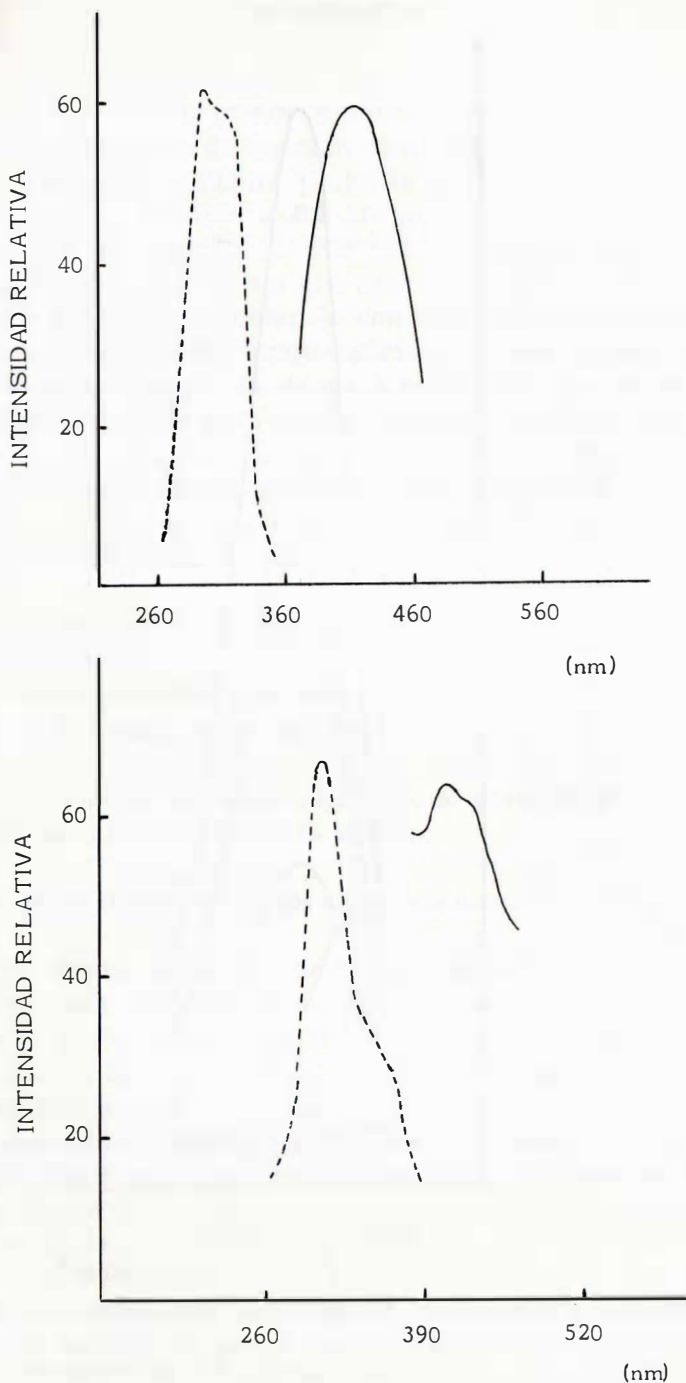


Fig. 1.—Espectros no corregidos de excitación (---) y de emisión (—) del ácido salicílico (AS) y acetilsalicílico (ASA) en etanol.

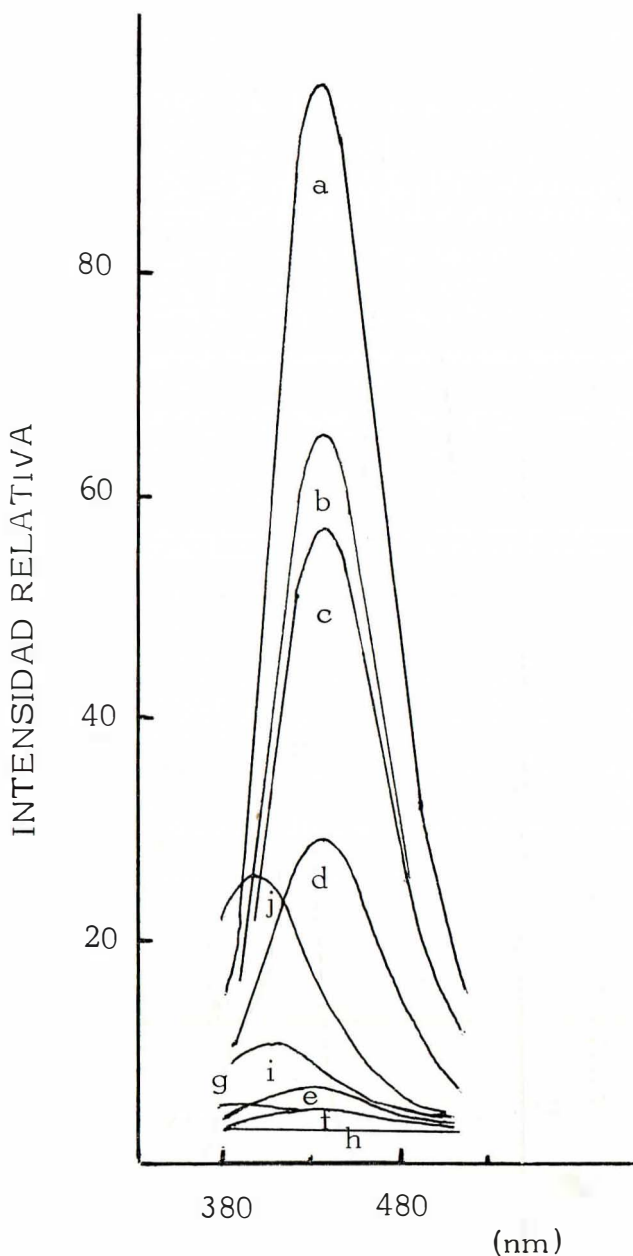


Fig. 2.—Espectros no corregidos de emisión del ácido salicílico en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico. *a*: etanol; *b, c, d, e, f, g, h, i*: 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% vol. ácido sulfúrico respectivamente.

El espectro de excitación del ácido salicílico presenta un pico a 302 nm y otro menos pronunciado a 315 nm aproximadamente. El máximo de emisión tiene lugar a 440 nm.

El ácido acetil salicílico presenta un espectro de excitación con un máximo definido a 308-10 nm, y otro menos intenso y solapado por el anterior a 360 nm aproximadamente. El de emisión, tiene un máximo a 410 nm.

Se ha estudiado también la conducta espectrofluorimétrica de los ácidos salicílico y acetil-salicílico en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico. En la figura 2 se indican los espectros no corregidos de emisión para el ácido salicílico  $5.10^{-4}M$ , correspondientes a una longitud de onda de excitación de 292 nm. La curva *a*, es para etanol absoluto como disolvente. Las curvas *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h*, *i* y *j* corresponden, respectivamente, a disoluciones de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 90% en volumen de ácido sulfúrico.

En el estudio de la fluorescencia del ácido acetil salicílico en disoluciones de etanol-ácido sulfúrico, se observó que los máximos y las intensidades variaban con el tiempo. El máximo de emisión se desplaza hasta alcanzar el valor de 440 nm que corresponde al máximo de emisión del ácido salicílico. Para concentraciones bajas de ácido sulfúrico, se observa un mayor aumento de la intensidad con el tiempo.

#### *Cinética de la descomposición del ácido acetil-salicílico*

En el estudio espectrofluorimétrico del ácido acetil salicílico en disoluciones etanol-ácido sulfúrico, expuesto anteriormente, se ha visto que el acetil-salicílico se descompone a ácido salicílico. Por ello se ha observado el estudio de la cinética formal de esta transformación.

En primer lugar se ha operado con una concentración inicial de ácido acetil salicílico de  $1,5.10^{-4}M$  en mezclas de etanol-ácido sulfúrico al 4% en volumen de ácido sulfúrico, a las temperaturas de 20,0°, 25,0°, 30,0°, 35,0° y 40,0°C. Las medidas de fluorescencia se efectuaron a una longitud de onda de 440 nm que corresponde al máximo del ácido salicílico para una longitud de onda de excitación de 310 nm. Se han preparado disoluciones de ácido salicílico en el mismo medio a las concentraciones de  $0.1.10^{-4}M$ ,  $0,2.10^{-4}M$ ,  $0,5.10^{-4}M$ ,  $1,0.10^{-4}M$  y  $1,5.10^{-4}M$  y se re-

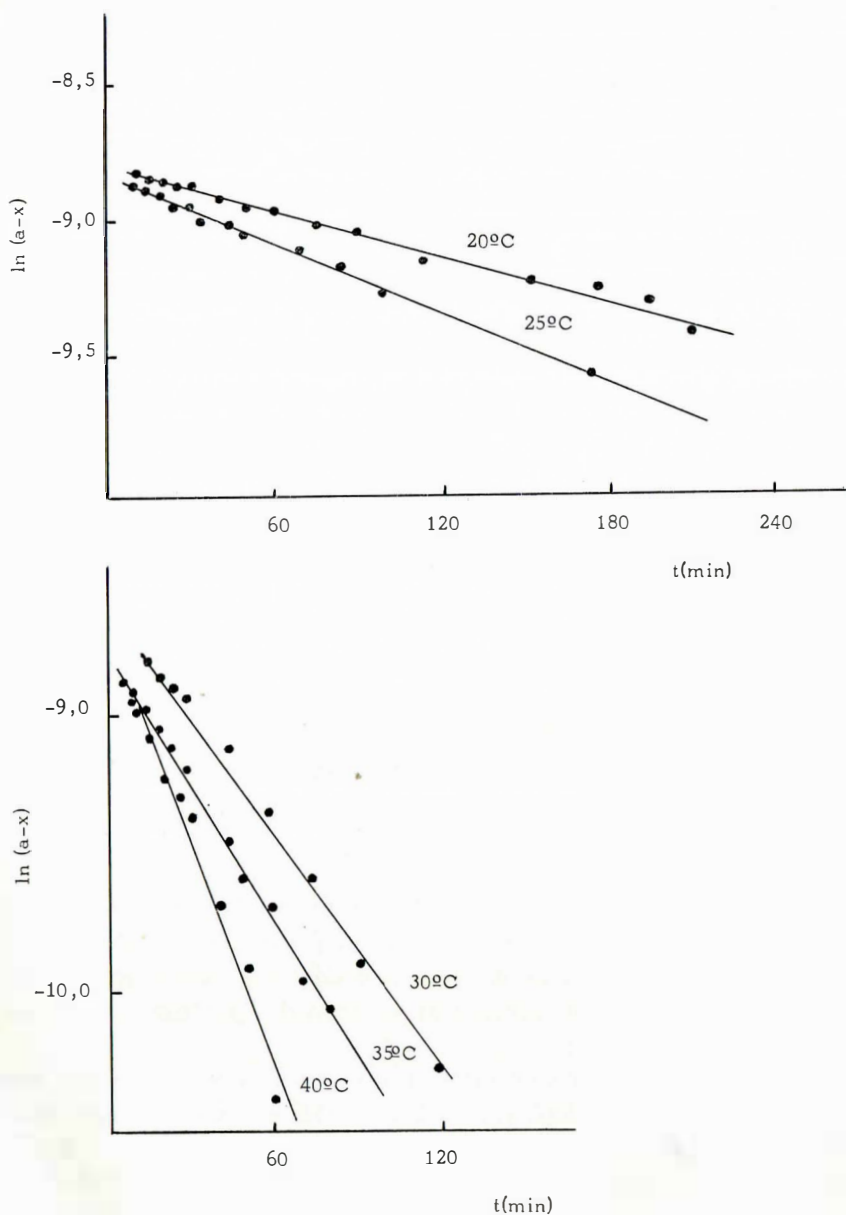


Fig. 3.—Variación de  $\ln(a-x)$  con el tiempo a las temperaturas de 20°, 25°, 30°, 35° y 40°C, para la descomposición del ácido acetil salicílico en disolución de etanol-ácido sulfúrico al 4% en ácido sulfúrico.

gistran las intensidades de fluorescencia en las mismas condiciones citadas anteriormente para construir las correspondientes curvas de calibrado a partir de las cuales se determina el ácido salicílico liberado en la reacción. En la figura 3 se representa la variación de  $\ln(a-x)$  frente al tiempo para las distintas temperaturas, siendo  $a$  la concentración inicial de ácido acetil salicílico y  $a-x$  la concentración remanente en el tiempo considerado. Los coeficientes de determinación de las rectas ajustadas son, respectivamente, 0,988; 0,993; 0,986; 0,992 y 0,974.

En la tabla I se recogen las constantes de velocidad calculadas de las pendientes de las rectas anteriores.

TABLA I

Constantes de velocidad para la descomposición del ácido acetil salicílico, en disoluciones de ácido sulfúrico concentrado-etanol absoluto al 4% de ácido sulfúrico, para las temperaturas de 20,0°; 25,0°; 30,0°; 35,0° y 40,0°C

Temperatura (°C $\pm$ 0,1)	$k_{obs.}$ (min. <sup>-1</sup> )
20	2,78.10 <sup>-3</sup>
25	4,19.10 <sup>-3</sup>
30	1,35.10 <sup>-2</sup>
35	1,64.10 <sup>-2</sup>
40	2,59.10 <sup>-2</sup>

Como se dispone de valores de la constante de velocidad a varias temperaturas se ha evaluado la energía de activación para la reacción global. El valor encontrado es de 87,7 kJ/mol.

Se ha estudiado, asimismo, la influencia de la concentración del ácido sulfúrico en esta reacción. Se trabajó siempre a la temperatura de 25,0°C, para concentraciones de ácido sulfúrico de 1%, 2%, 8% y 12% en volumen, además de la del 4% considerada anteriormente. En la figura 4 se presenta la variación de  $\ln(a-x)$  frente al tiempo para las diferentes concentraciones de ácido sulfúrico. Para el 4% de ácido sulfúrico esta variación se indicó ya en la figura 3.

Se observa de nuevo una variación lineal. Procediendo como anteriormente, se han evaluado las constantes de velocidad para cada concentración de ácido sulfúrico, que se indican en la tabla II. Los coeficientes de determinación de las rectas ajustadas



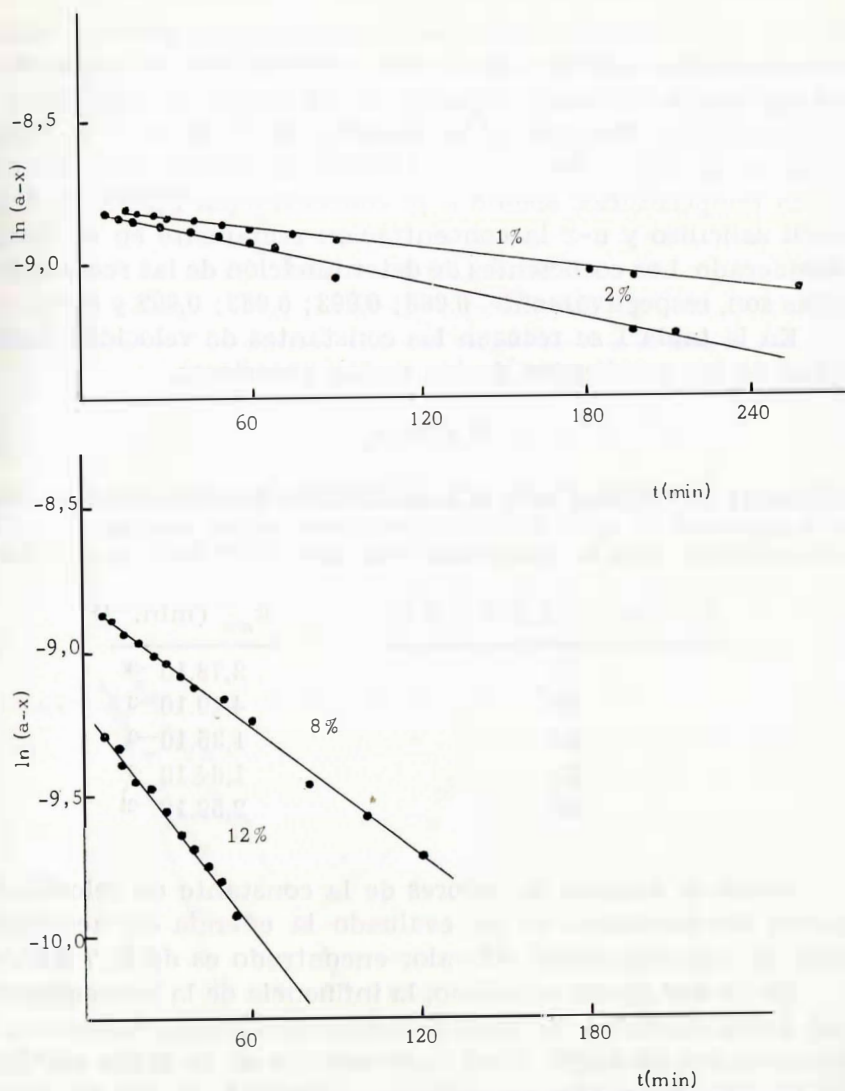


Fig. 4.—Variación de  $\ln(a-x)$  con el tiempo para la descomposición del ácido acetil salicílico en disolución etanol-ácido sulfúrico, para concentraciones del 1%, 2%, 8% y 12% en ácido sulfúrico, a la temperatura de 25°C.

tadas son, respectivamente, 0,976; 0,979; 0,992 y 0,956. Para la concentración del 4% el valor es el indicado anteriormente de 0,993.

TABLA II

Constantes de velocidad para la descomposición del ácido acetil salicílico en las disoluciones de ácido sulfúrico-etanol absoluto, a  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$

% volumen de ácido sulfúrico	$k_{\text{obs.}} \text{ (min.}^{-1}\text{)}$
1	$1,31 \cdot 10^{-3}$
2	$2,38 \cdot 10^{-3}$
4	$4,19 \cdot 10^{-3}$
8	$7,45 \cdot 10^{-3}$
12	$9,58 \cdot 10^{-3}$

Finalmente, se observa que la constante de velocidad varia linealmente con la concentración de ácido sulfúrico.

#### DISCUSION

Según se ha indicado en la parte experimental (Fig. 1), el máximo de emisión del ácido acetil salicílico en etanol ocurre a 410 nm, mientras que el del ácido salicílico tiene lugar a 440 nm. Este desplazamiento batocrómico se debe a que el ácido salicílico tiene libre el grupo OH y la presencia de sustituyentes de este tipo ocasiona desplazamientos a longitudes de onda mayores.

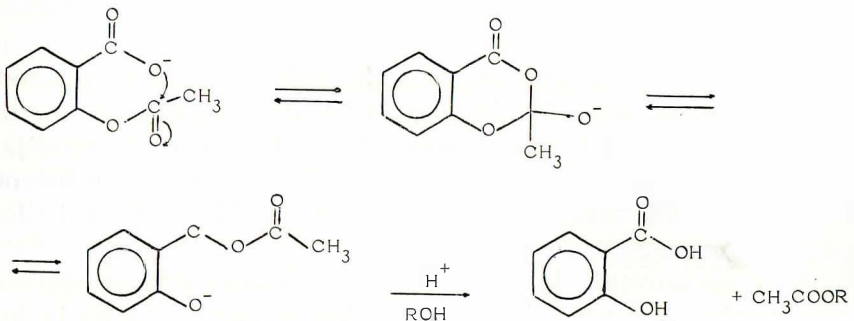
La intensidad de fluorescencia del ácido salicílico en etanol es muy superior a la del ácido acetil salicílico; el espectro de la figura 1 está registrado en condiciones diferentes de rendijas y sensibilidad. En el caso del ácido salicílico las rendijas fueron de 9 nm y la sensibilidad 1, mientras que el ácido acetil salicílico se operó con rendija de 14 nm y con una sensibilidad de 3. Esta conducta es normal; la presencia del grupo OH libre confiere un aumento del coeficiente de extinción, y por tanto, de la intensidad de fluorescencia.

El ácido salicílico en disoluciones acuosas presenta un máximo de fluorescencia a 404 nm (1) (4), mientras que en etanol lo presenta a 440 nm, según se ha indicado. Este notable des-

plazamiento batocrómico puede ser atribuido, a que en medio acuoso la fluorescencia se debe a las formas iónicas del ácido salicílico (4), mientras que en etanol, al no existir disociación, se debe a la forma molecular. De hecho, en un trabajo anterior (2) hemos observado que para pH inferiores a 1,5 tiene lugar una emisión de poca intensidad a 440 nm, y en estas condiciones no existe prácticamente ionización.

La intensidad de fluorescencia del ácido salicílico en disoluciones etanol-ácido sulfúrico (fig. 2) disminuye al aumentar la concentración de ácido sulfúrico, debido probablemente al amortiguamiento provocado por el ácido sulfúrico. Por otra parte, es probable que la presencia del ácido sulfúrico produzca una disminución de la interacción soluto disolvente, que ocasiona que para concentraciones altas de ácido sulfúrico el máximo de emisión se desplaza a longitudes de onda menores (fig. 2). Este efecto no se acusa prácticamente para concentraciones de ácido sulfúrico inferiores al 40% y es muy fuerte para concentraciones del 80 al 90%.

El ácido acetil salicílico se descompone en este medio produciendo ácido salicílico. Esta reacción se podrá explicar admitiendo el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular producido por el ión carboxilato, originándose el anhídrido mixto acético-salicílico como producto intermedio, que posteriormente sufriría una catálisis ácida (5) (6), de acuerdo con el siguiente esquema.



En el estudio cinético efectuado, se ha comprobado que la cinética global es de primer orden. En efecto, si es  $a$  la concentración inicial de ácido acetil salicílico y  $x$  la concentración de

ácido salicílico liberada en el tiempo  $t$ , para una cinética de primer orden se cumplirá:  $\ln a - x/a = -kt$ , con lo que la representación gráfica de  $\ln (a - x)$  frente a  $t$  será una línea recta, como se observa en las figuras 3 y 4.

Las constantes de velocidad encontradas (Tabla I) son notablemente superiores a las correspondientes a la hidrólisis en medio acuoso fuertemente ácido (1) (2).

Finalmente, la constante de velocidad aumenta linealmente con la concentración de ácido sulfúrico debido al efecto catalítico de este ácido.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) MARTINEZ, F., SANCHEZ, M. y THOMAS, J.: *Ars Pharm.*, XIX 245 (1978).
- (2) MARTINEZ, F., SANCHEZ, M. y THOMAS, J.: XIII Congreso de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino. Toulouse, Mayo 1978.
- (3) MARTINEZ, F., SANCHEZ, M. y THOMAS, J.: XIV Congreso de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino. Valencia, Mayo 1980.
- (4) THOMMES, G. A. y LEININGER, E.: *Anal. Chem.*, 30, 1361 (1958).
- (5) FERSHT, A. R. y KIRBY, A. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4853, 4857 (1967); *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5818, 5826, 5833 (1968).
- (6) BUNDGAARD, H. y LARSEN, C.: *J. Pharm. Sci.*, 65, 776 (1976).