

85
29.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**PROPUESTA PARA VALORAR ACIDO NALIDI-
XICO POR POLAROGRAFIA CLASICA EN UNA
FORMA FARMACEUTICA COMPLETA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO
B I O L O G O**

P R E S E N T A :

FRANCISCO VILLASEÑOR ROSAS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

AGRADECIMIENTOS

INTRODUCCION

CAPITULO 1.- GENERALIDADES.

CAPITULO 2.- METODOS COMUNES DE ANALISIS
EMPLEADOS EN LA CUANTIFICACION
DEL ACIDO NALIDIXICO.

CAPITULO 3.- POLAROGRAFIA CLASICA.

CAPITULO 4.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.

CAPITULO 5.- CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA

	Pag.
AGRADECIMIENTOS.	I
INTRODUCCION.	1
CAPITULO 1.- GENERALIDADES.	4
CAPITULO 2.- METODOS COMUNES DE ANALISIS EN LA CUANTIFICACION DEL ACIDO NALIDI XICO.	10
CAPITULO 3.- POLAROGRAFIA CLASICA.	14
3.1 Reaccion electroquímica.	18
3.2 Electrodo goteante de mercurio.	21
3.3. Ventajas y limitaciones del electrodo goteante de mercurio.	22
3.4. Electrodo auxiliar.	24
3.5 Electrodo de referencia.	25
3.6 Circuito de electrólisis.	26
3.7 Electrolitos soporte más comunmente usados en polarograffa clásica en medio acuoso y no acuoso.	29
3.8 Curvas intensidad-potencial.	32
3.9 Aplicaciones de la polarograffa clásica.	34
3.10 Propiedades electroactivas del ácido nalidfxico en otros sistemas.	40

	Pag.
CAPITULO 4.- DESARROLLO EXPERIMENTAL	42
4.1 Reactivos.	43
4.2 Disoluciones.	44
4.3 Montaje experimental.	45
4.4 Procedimiento experimental.	47
4.5 Obtención de resultados experimentales.	65
4.6 Discusión de resultados.	88
CAPITULO 5.- CONCLUSIONES.	90
BIBLIOGRAFIA.	92
ANEXO	96

"INTRODUCCION"

La industria farmacéutica nacional, como muchas otras ramas productivas del país, se ha visto supeditada a la importación de materias primas, maquinaria e información para su operación cotidiana. Desde este punto de vista, la investigación tendiente a desarrollar tecnología e información útil que procure su independencia del exterior, se hace prioritaria.

Uno de los aspectos primordiales, dentro de las buenas prácticas de manufactura de la industria farmacéutica, es el control de calidad, dentro del cual, se encuentra el control químico y el control microbiológico.

De ambos, el control químico, generalmente requiere de aparatos complicados y costosos, que en una buena cantidad de los casos, representa una limitante para la empresa, de ahí la necesidad de desarrollar técnicas analíticas sencillas y eficientes, que a bajo costo y con materiales comunes de laboratorio permitan la adecuada cuantificación de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica final.

Ante esta problemática llaman poderosamente la atención los métodos polarográficos de análisis, los cuales con una cantidad mínima de muestra y disolvente, permiten tener una lectura confiable de la cantidad en que se encuentra una determinada sustancia dentro de una formulación.

Por otra parte una revisión bibliográfica sobre los métodos analíticos que se emplean en fármacos, revela la alta deficiencia que se tiene de esta información, sobre polarografía clásica con excepción de principios activos tales como el metronidazol,⁽¹⁸⁾ ácido nicotínico,⁽¹⁹⁾ y de antibióticos tales como; actinomicina C₁, D, K, Cloramitina, Griseofulvina, Estreptomina, Novobiocina, Polimixina B, Fungicidina, Paramomicina⁽²⁰⁾ etc. La inmensa mayoría de los fármacos incluidos en el cuadro básico de medicamentos del sector salud,

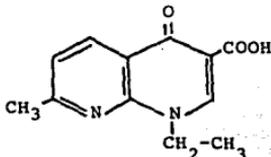
no han sido estudiados a la luz de la técnica polarográfica clásica.

Dada la gran incidencia de enfermedades tractourinarias en nuestro país, principalmente de origen bacteriano, se explica el alto consumo que se tiene de bactericidas específicos y de amplio espectro. Uno de los principales fármacos que cuentan con estas características es el ácido nalidíxico, de ahí que sea éste el que se ha tomado como base para la realización del presente trabajo, cuya finalidad primordial es proponer el método polarográfico como una alternativa de método oficial, con fines de ser aplicado en análisis cuantitativo rutinario en cualquier laboratorio de control de calidad de las empresas farmacéuticas nacionales.

C A P I T U L O I
" G E N E R A L I D A D E S "

El ácido nalidíxico, es un fármaco considerado dentro del cuadro básico de medicamentos y una de las sustancias más utilizadas, para infecciones del tracto urinario.

Su fórmula es:



Acido nalidíxico:

1-etil-1, 4-dihidro-7-metil-4-oxo-1, 8-Naftiridina-3-ácido-carboxílico; 3-carboxi-1-etil-7-metil-1, 8-Naftiridina-4-ona-3-ácido carboxílico. (1)

Nombres comerciales:

Acinal; Acinal compuesto; Azo-Wintomilon; Bonalidix; Dixik; Nalidac; Nalidac "S"; Nalidin; Nalidin infantil; Nalidíxico "Briter"; Nalix; Neo-Uridíxico; Novaldrin; Patixico; Pirifur; Quimix; Setomylon; Uromidol; Wintomylon. (2)

Propiedades Físicas. (4)

- Peso molecular 232.23 u.m.a.
- Contiene no menos del 98.0% y no más del 102.0% de $C_{12}H_{12}N_2O_3$ Calculado en base seca.
- Polvo cristalino, amarillo pálido o blanco.
- Inodoro
- Estable al aire
- La pérdida del secado a 105° C por 2 horas es: no más de 0.5% de su peso.

- Residuo de ignición; no más del 0.2%
- Metales pesados; no más del 0.002%
- Punto de fusión: 225-231° C
- En el espectro de absorción en el ultravioleta, el ácido nalidixico, en solución de hidróxido de sodio 0.1 N presenta un máximo de absorción de 259 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 1070) y a 338 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 450), estimación cuantitativa. (5)

Proporción de solubilidad. (3)

<u>Disolvente</u>	<u>Solubilidad en</u> <u>mg/ml.</u>
Eter etílico	0.1
Agua destilada	0.1
Isopropanol	0.4
Acetato de etilo	0.8
Etanol	0.9
Metanol	1.3
Tolueno	1.6
Cloroformo	35.0

PROPIEDADES QUIMICAS.

- Composición peso fórmula; $C_{12}H_{12}N_2O_3$
C: 62.06%; H: 5.21%; N: 12.06%; O: 20.67%
- pka: de la protonación del nitrógeno en la posición 8 ha sido reportada como 6.02 y el pka para el anión carboxilato en la fórmula ha sido reportada como -0.94 (3)

INDICACIONES.

El ácido nalidixico es un bactericida de amplio espectro, es bacteriostático o bactericida (según la dosis empleada), es efectivo contra la mayoría de las bacterias gram negativas, a excepción de Pseudomona, que infectan el aparato genitourinario.

rio, aliviando las molestias de las siguientes infecciones: cistitis, pielonefritis, prostatitis, pielitis, postpartum, uretriginitis, uretritis, infecciones ocasionadas por cateterismo, como son: Uretratrigenitis, cirugía urológica. (2)

MECANISMO DE ACCION.

El ácido nalidixico actúa inhibiendo selectivamente la biosíntesis de DNA bacteriano.

Los inhibidores de la biosíntesis de los ácidos nucleicos pueden dividirse en dos grupos:

- 1.- Los que interfieren en la biosíntesis de nucleótidos precursores.
- 2.- Los que interfieren en la polimerización de los nucleótidos a ácidos nucleicos.

Al primer grupo pertenecen ciertos análogos de los aminoácidos, como son: ácido fólico, purinas, pirimidinas, y sus respectivos nucleósidos.

Al segundo grupo, pueden incluirse varios antibióticos y otros agentes quimioterapéuticos, tales como ciertos anti-neoplásicos, antibacterianos, antimaláricos, tripanocidas y esquistosomicidas, que actúan:

- a).- Por intercalado o aposición de los ácidos nucleicos.
- b).- Por inhibición de los enzimas que intervienen en la síntesis de los mismos.

El ácido nalidixico corresponde al grupo b. (7,8,9)

ACCION FARMACOCINETICA.

Absorción:

Por vía oral el ácido nalidíxico, es bien absorbido por el intestino y se une en gran parte a las proteínas plasmáticas, la concentración que se alcanza en sangre es baja y por eso es poco efectivo en las infecciones parenquimatosas del riñón. (8)

DESTINO Y EXCRECION.

El ácido nalidíxico, después de la administración oral, se absorbe rápidamente por el intestino, pasa a los túbulos renales y luego al riñón, en el cual es eliminado rápidamente con la orina; el 80% aproximadamente, es eliminado en el plazo de 8.0 horas, parte sin cambio estructural y parte como metabolitos, algunos de los cuales conservan actividad antimicrobiana. (8)

TOXICIDAD.

El ácido nalidíxico, solo es tóxico a dosis altas y en tratamientos prolongados. De las reacciones adversas más comunes que se observan son: náuseas, vómitos, irritación y en algunos se presenta; diarrea, hemorragia gastrointestinal, mialgia, reacciones alérgicas, debilidad muscular, algunos aumentos reversibles de la presión, alteración de la percepción visual, fotosensibilidad cutánea, siendo reversibles todos los síntomas con la interrupción del tratamiento. (8)

CONTRAINDICACIONES.

No se debe de indicar el ácido nalidíxico a niños menores de un mes, en prematuros, ni durante el primer trimestre del embarazo.

La droga debe de administrarse con precaución a pacientes que tengan trastornos de funciones renales, hepáticas o respiratorias. (8)

C A P I T U L O I I

"METODOS COMUNES DE ANALISIS, EMPLEADOS EN
LA CUANTIFICACION DEL ACIDO NALIDIXICO"

TITULACION ACIDO BASE EN MEDIO NO ACUOSO

ENSAYO PARA MATERIA PRIMA.

Pesar aproximadamente 250 mg de ácido nalidíxico, exactamente pesados, disolverlos en 30 ml de dimetilformamida, previamente neutralizada, agregar timolftaleína, y titular con solución de metóxido de litio 0.1 N. usando un agitador magnético, teniendo precaución de no absorber CO₂ atmosférico, durante la titulación. Cada ml de la solución de metóxido de litio 0.1 N es equivalente a 23.223 mg de ácido nalidíxico. (4)

CUANTIFICACION ESPECTROFOTOMETRICA

ENSAYO EN TABLETAS.

Como estándar de referencia se usa el ácido nalidíxico, USP, secado a 105° C por dos horas antes de su uso.

Preparación de la solución del patrón de referencia.

Pesar aproximadamente 7.5 mg del patrón de referencia del ácido nalidíxico, colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml, disolverlos y aforar con solución de hidróxido de sodio 1 N, tomar una alícuota de 10 ml, de la solución anterior, diluirla a 100 ml con agua, esta solución contiene, 7.5 µg/ml, de ácido nalidíxico, aproximadamente. (10)

Preparación de la solución muestra.

Pesar 20 tabletas calcular su peso promedio, y molerlas a polvo fino. Transferir una porción de polvo exactamente pesado, equivalente a 150 mg. de ácido nalidíxico, a un embudo de separación, agregar 100 ml de cloroformo y agitar duran

te 5 minutos. Extraer 5 veces con porciones de 20 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N, reunir los extractos en un matraz volumétrico de 200 ml, aforar con solución de hidróxido de sodio 1 N y mezclar, filtrar desechando los 20 ml iniciales del filtrado. Tomar una alícuota de 10 ml, llevar a 100 ml con agua y mezclar. Finalmente transferir 10 ml de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 ml, y llevarla a volumen con agua y mezclar.

Procedimientos.

Determinar las absorbancias de las soluciones del patrón de referencia y de la muestra problema en el espectrofotómetro a una longitud de onda cerca de 258 nm, buscando el máximo de absorción. En celdas de 1 cm y usando agua como blanco.

Calcular los mg de ácido nalidíxico en la muestra tomada de tabletas, por medio de la siguiente fórmula:

$$20 C(Au/As) = \text{mg ácido nalidíxico en la muestra}$$

En donde:

- C: es la concentración en $\mu\text{g/ml}$ de la solución patrón de referencia, (7.5 $\mu\text{g/ml}$) aproximadamente.
- Au: es la absorbancia de la muestra problema.
- As: es la absorbancia del patrón de referencia.
- 20: es el factor de dilución.

Relacionar el resultado obtenido, con el peso promedio por tableta. Cada tableta de ácido nalidíxico contiene la cantidad especificada en el marbete. (10)

CUANTIFICACION ESPECTROFOTOMETRICA

ENSAYO EN SUSPENSION.

Transferir exactamente un volumen medido de la suspensión oral de muestra problema, que equivale a 100 mg de ácido nalidíxico a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 1 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N, y mezclar hasta disolver el ácido nalidíxico, adicionar agua hasta el volumen y mezclar, filtrar si es necesario. Transferir una alícuota de 2 ml de la solución anterior y colocarla en un matraz volumétrico de 250 ml, diluir con solución de hidróxido de sodio 0.01 N, y mezclar. Al mismo tiempo leer el máximo de absorbancias, de la solución problema y de la solución estándar de ácido nalidíxico USP de concentración cercana a 8 µg/ml, en solución de hidróxido de sodio 0.01 N, en una celda de 1 cm, a una longitud de onda aproximada de 258 m, en un espectrofotómetro, usando la solución de hidróxido de sodio 0.01 N, como blanco. Calcular la cantidad en mg de ácido nalidíxico en cada ml de la suspensión oral por medio de la siguiente fórmula:

$$12.5 (C/V) (A_u/A_s) = \text{mg ácido nalidíxico en la muestra}$$

En donde:

C: es la concentración en µg/ml del ácido nalidíxico USP

A_s: es la absorbancia de la solución estándar.

A_u: es la absorbancia de la suspensión oral.

V: es el volumen en ml, de la suspensión oral medida. (4)

C A P I T U L O I I I
"P O L A R O G R A F I A C L A S I C A"

3. POLAROGRAFIA CLASICA.

Desde hace poco más de 50 años, se ha llevado a la práctica en la investigación química el método denominado polarográfico, éste forma parte de los métodos de análisis electrométricos, como la conductimetría, la coulombimetría, la potenciometría, etc.

El método polarográfico fue desarrollado íntegramente por el profesor Jaroslav Heyrovsky en 1920-1930, no solo como recurso analítico, sino también como auxiliar en el esclarecimiento de problemas de estructura y constituciones moleculares.

A pesar de la relativa novedad de este procedimiento, ha llegado a constituirse en uno de los métodos instrumentales electroanalíticos de mayor trascendencia, mostrando tan extensas posibilidades de aplicación, que es difícil hacer una breve referencia de los fenómenos científicos en los que tiene participación, lo mismo se han hecho investigaciones sobre equilibrio químico o sobre cinética de reacciones, que en el terreno analítico de las aleaciones y minerales; de la misma manera que se ha especulado en la ciencia de los coloides y en la electroquímica de los compuestos orgánicos, difundándose así profusamente en el campo de los problemas biológicos, médicos y clínicos. (14,16)

El origen del proceso polarográfico, como método, se funda en el uso del electrodo goteante de mercurio, introducido en 1903 por B. Kucera. El electrodo que a su vez constituye una modificación del electrómetro capilar de Lippmann dado a conocer en el año de 1873 para la medida de la capilaridad del mercurio polarizado. (16)

Este método se basa en los fenómenos de oxidación-reducción, de una sustancia electroactiva en solución, que se producen en la vecindad del electrodo.

La polarografía además, esta basada en la medida y en la interpretación de las curvas intensidad-potencial ($I = f(E)$), obtenidas cuando se realiza una microelectrólisis (reducción u oxidación) sobre un microelectrodo de mercurio (12).

Ahora bien, si en una disolución existen diferentes iones con un potencial de reducción característico, al efectuarse la electrólisis; es decir, al introducir un electrodo cuyo potencial con respecto al de la disolución va aumentando paulatinamente, se observará que aquellos cationes más fáciles de reducirse serán los primeros en depositarse en tanto ya los demás lo irán haciendo, a medida que se va incrementando el potencial al electrodo.

Por otra parte, en virtud del consumo de electrones en el cátodo, durante la reducción, éstos fluyen con mayor rapidez hacia él por el circuito, incrementándose la intensidad de corriente, aumento que se manifestará siempre que se alcance el potencial catódico correspondiente a la reducción de un catión. Una vez que se rebasa este potencial y mientras no se alcance el correspondiente a otro catión, la intensidad no sufrirá aumento alguno, o si acaso muy ligero, aun cuando la tensión siga incrementándose, de aquí que la curva "polarográfica" de un electrolito con varios cationes susceptibles de reducción presente un trazado escaleriforme. (13)

Por lo anterior se puede identificar un elemento, dado el voltaje de reducción que arroje la onda polarográfica, en el aspecto cualitativo; a este potencial, en este método se le llama potencial de media onda de la sustancia y es característico en ese sistema. (13)

Por otra parte, en virtud de que la intensidad de corriente en la reducción, depende del número de electrones en flujo, y esto a su vez es función de la cantidad de iones reducidos (Ley de FARADAY), entonces la altura de la onda polarográfica

ca, o sea "la corriente de difusión" es proporcional a la concentración, lo que permite preparar curvas de calibración y con ello realizar análisis cuantitativos con enorme rapidez. (16)

En el capítulo siguiente se describirá con mayor detalle los fenómenos que ocurren en una determinación polarográfica.

3.1. REACCION ELECTROQUIMICA

Una reacción electroquímica es el proceso por el cual, al igual que en una reacción redox, se realiza un intercambio de electrones. En este caso, el intercambio se efectúa entre una interfase constituida generalmente por un electrodo y una disolución que contiene especies en solución y que pueden ser iones o sustancias en forma molecular.

A las especies que son capaces de oxidarse o reducirse en la superficie del electrodo, es decir, que participan en una reacción electroquímica se les denomina especies electroactivas.

El proceso de electrólisis consiste en el paso de una corriente eléctrica a través de una disolución en la cual están sumergidos dos o tres electrodos, para realizar el intercambio electrónico en dos de ellos y se lleve a cabo dicho proceso. Para que haya paso de corriente es necesario establecer una diferencia de potencial adecuada entre los dos electrodos y esto se logra por medio de un generador eléctrico o fuente de potencial eléctrico. (12)

Para poder estudiar los fenómenos de electrólisis se requiere de un montaje que consiste en los siguientes elementos:

- a).- Celda de electrólisis que contiene a la disolución que se electrolizará
- b).- Un potencióstato que constituye la fuente de potencial.
- c).- Aparatos de medición como milivoltímetros y amperímetros, conductores y conexiones eléctricas necesarias.
- d).- Electrodos.

Los electrodos pueden ser de tres tipos distintos.

En primer lugar están los electrodos de trabajo, los cuales se les llama atacables cuando participan directamente en una reacción electroquímica e inatacables cuando solo intercambian electrones con la disolución.

En segundo lugar se encuentran los electrodos de referencia que tienen un potencial constante en una disolución y en todo el proceso de electrólisis, aun cuando pase corriente eléctrica a través de ellos. Finalmente están los electrodos auxiliares, que son complementarios al electrodo de trabajo y en general son inatacables. (12,15)

En la práctica no es posible hacer una electrólisis utilizando una sola interfase electrodo-disolución, por lo que es necesario emplear al menos dos interfaces.

Una de las interfaces lleva el nombre de cátodo, y es donde se realiza la reducción; la otra interfase se le llama ánodo, en donde se efectúa la oxidación. (12)

La corriente eléctrica en el circuito constituido por el generador, los conductores y electrodos, se debe al paso de los electrones, mientras que en la disolución, el paso de la corriente eléctrica se debe al movimiento de las especies iónicas, las cuales pueden migrar en presencia del campo eléctrico establecido entre los electrodos. (11,12)

Como la corriente eléctrica, que circula en el circuito, tiene el mismo valor en cualquier parte del mismo, se infiere que cuando se lleva a cabo una reacción de oxidación, se realiza simultáneamente otra de reducción; las corrientes globales deben ser iguales en cada caso. Es posible separar el comportamiento anódico del catódico por medio de una pared

porosa o puente salino, con ésto se evita que las sustancias que se transforman en uno de los electrodos reaccionan químicamente con las que se encuentran en el seno de la disolución o con el otro electrodo y produzcan interferencias indeseables. (12,13)

Por lo que se acaba de describir anteriormente, el transporte de las sustancias electroactivas del seno de la disolución hacia la superficie del electrodo juega un papel muy importante en el estudio de las reacciones electroquímicas:

Hay tres formas básicas de transporte y son:

- a).- Transporte por migración iónica.- Las especies iónicas situadas en un campo eléctrico se mueven en la dirección del mismo cuando son positivas y en sentido inverso cuando son negativa. Dicho campo eléctrico es el gradiente de potencial eléctrico entre los electrodos. Número de transporte: es la fracción del total de la corriente eléctrica transportada por un ion.
- b).- Transporte por difusión.- La especies en solución, pueden difundir de las zonas de mayor concentración a las zonas de menor concentración, hasta que el potencial químico tenga el mismo valor en cualquier punto de la disolución.
- c).- Transporte por convección.- Las sustancias en disolución pueden ser transportadas por agitación, diferencia de temperatura o por cualquier otro fenómeno distinto al de migración y difusión. (12,13,14)

3.2. ELECTRODO GOTEANTE DE MERCURIO. EGM.

Fabricación de un microelectrodo goteante de mercurio.

Se utiliza un tubo capilar, generalmente de vidrio de diámetro exterior de 3 a 5 mm, de diámetro interno de 0.05 a 0.7 mm, de longitud variable. Uno de los extremos del capilar está unido a un tubo de plástico flexible que llega a un depósito de mercurio.

Podemos variar la duración de formación de la gota variando la altura h de la columna de mercurio, igualmente para una misma altura, se puede hacer variar el tiempo de formación de la gota, utilizando capilares de diferente longitud.

Se puede hacer caer la gota a diferentes tiempos, determinados por un martillo que golpea el capilar.

La gota de mercurio, sumergida en una disolución se desprenderá del tubo capilar cuando su peso sea superior a la fuerza F , ejercida por la tensión interfacial, que se establece en la superficie de contacto mercurio-disolución. (12,15)

3.3. VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL EGM.

- Basadas en las propiedades químicas del mercurio.
- Permanece inalterable en los medios ácidos y alcalinos.
- De todos los metales nobles, es el que tiene la sobre-tensión más alta. (la reducción del hidrógeno $H^+ + e^- \longrightarrow \frac{1}{2} H_2$, tiene lugar a un potencial mucho más negativo que $\frac{1}{2}$ sobre el electrodo de platino).
- Es un metal noble fácilmente purificable.
- Ventajas en el dominio de exploración del potencial.
- El dominio de utilización del potencial va de 0.2 V aproximadamente, comparado con un electrodo de calomel saturado (E.C.S.), y hasta potenciales negativos, donde la mayor parte de cationes inorgánicos (metálicos) se reducen.
- Los dominios más favorables se obtienen en medio neutro o alcalino, utilizando ya sea sales de cationes de amonio cuaternarias que permiten alcanzar aproximadamente -2.6 V/ECS o cationes alcalinos que se reducen entre -1.8 a -2.0 V/ECS.
- Ventajas basadas en la renovación constante de superficie.
- La renovación constante de superficie permite obtener curvas reproducibles al eliminar totalmente los productos de la reacción y regresar continuamente al estado inicial.
- Por su superficie perfectamente pulida que favorece el establecimiento rápido de un sistema óxido-reductor en la disolución.
- Por la posibilidad de obtener un electrodo polarizable de superficie muy pequeña con corrientes muy débiles, se consumen cantidades de materia muy pequeñas por lo

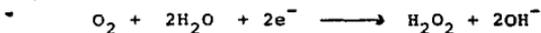
que se pueden hacer un gran número de medidas con una misma disolución.

- Siendo que el oxígeno es soluble en la mayor parte de los medios de trabajo, se observan dos ondas de reducción en medio acuoso.
- La primera debido a la reducción de O_2 en H_2O_2 a un $E_{1/2} = -0.05$ V/ECS.

a).- En medio ácido.

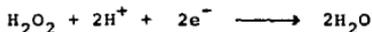


b).- En medio neutro o alcalino.



- La segunda corresponde a la reducción de H_2O_2 a un $E_{1/2}$ = entre -0.9 a -1.2 V/ECS.

a).- En medio ácido.



b).- En medio neutro o alcalino.



Por ésta razón es absolutamente necesario eliminar el O_2 , por burbujeo con un gas inerte y debe utilizarse celdas de burbujeo dentro de la disolución y durante las medidas polarográficas con ese mismo gas.

ELECTRODO AUXILIAR.

3.4 Un electrodo inatacable o auxiliar, es quel, que no participa en ninguna reacción química o electroquímica en las condiciones de medida. Su misión es únicamente ceder o aceptar electrones, teniendo en cuenta que son buenos conductores de la corriente eléctrica. (12)

Por lo anterior, la electrólisis se lleva a cabo entre el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar, y la corriente que circula entre ambos constituye la corriente de electrólisis. (13)

Para efectuar una electrólisis anulando el término de caída óhmica, se han diseñado aparatos especiales llamados comúnmente potencióstatos (fig. No. 1 circuito de electrólisis), éstos permiten mantener automáticamente constante una diferencia de potencial entre dos electrodos y relaciona automáticamente la fuente de corriente eléctrica, de modo que esta diferencia de potencial se mantiene constante a un valor aplicado. (12)

Es decir, para que se lleve al cabo una electrólisis se impone una diferencia de potencial, entre el electrodo de trabajo y el de referencia; en el electrodo auxiliar únicamente circula la corriente eléctrica que suministra la fuente del potencióstato y el término R_i , para el circuito constituido entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia, es despreciable; por tanto, podemos decir que la tensión aplicada entre ellos es igual a su diferencia de potencial, razón por la cual es posible conocer el potencial del electrodo de trabajo en forma independiente del valor de la corriente de electrólisis. (12,13)

3.5. ELECTRODOS DE REFERENCIA.

Son los electrodos que mantienen un potencial rigurosamente constante durante el transcurso de todo tipo de valoraciones en las que intervienen, independientemente de la disolución en estudio.

En electroquímica es necesario tener electrodos que no varíen sus potenciales en un intervalo de 5 a 10 mV, durante todo el tiempo de las medidas y que puedan pasar a través de ellos una densidad de corriente apreciable. ⁽¹²⁾

Es muy importante que la superficie de éste sea grande, en comparación con la del electrodo indicador, para que la corriente electrolítica que pasa por el circuito de electrólisis no afecte su potencial constante.

El electrodo de referencia más utilizado en la práctica es el de calomel saturado (E.C.S.), formado por mercurio, cloruro mercurioso y una disolución saturada de cloruro de potasio, que se une al sistema a estudiar por una membrana de vidrio porosa.

El potencial normal del electrodo de calomel saturado respecto al electrodo normal de hidrógeno es de +0.24 V.

El electrodo de plata Ag/AgCl se utiliza también con cierta frecuencia y en ocasiones sólo se utiliza un alambre de platino. Otros electrodos metálicos, como los de vanadio y volframio, se han utilizado como electrodos de referencia. ^(12,13)

3.6. CIRCUITO DE ELECTROLISIS.

El montaje para realizar una electrólisis consta de por lo menos dos electrodos, entre los cuales se impone una diferencia de potencial.

Si hay paso de corriente, la diferencia de potencial aplicada a los electrodos es distinta a la tensión de electrólisis. Debemos de tomar en cuenta la caída óhmica de la celda comprendida entre los electrodos, la cual es el resultado del producto de la resistencia eléctrica de la disolución (R) por la intensidad de corriente (i); por lo tanto, la diferencia de potencial aplicada está dada por la siguiente ecuación:

$$V = E + E_i$$

en donde V, representa dicha diferencia de potencial; E, la tensión de electrólisis. R_i, el término correspondiente a la caída óhmica. (12)

El montaje constituido por dos electrodos es útil cuando la caída óhmica es despreciable, porque, en caso contrario, es necesario conocer el valor del producto R_i para cada valor de diferencia de potencial aplicado y ésto representa un trabajo laborioso y lento.

Para evitar este inconveniente se han diseñado dispositivos electrónicos llamados potenciostatos que permiten trabajar con un montaje constituido por tres electrodos.

- a).- Electrodo indicador o de trabajo.
- b).- Electrodo de referencia.
- c).- Electrodo auxiliar.

La electrólisis se lleva a cabo entre el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar (cualquier tipo de electrodo, de preferencia inatacable: un alambre de platino, por ejemplo) y la corriente que circula entre ambos constituye la corriente del electrólisis. (14)

CIRCUITO DE ELECTROLISIS

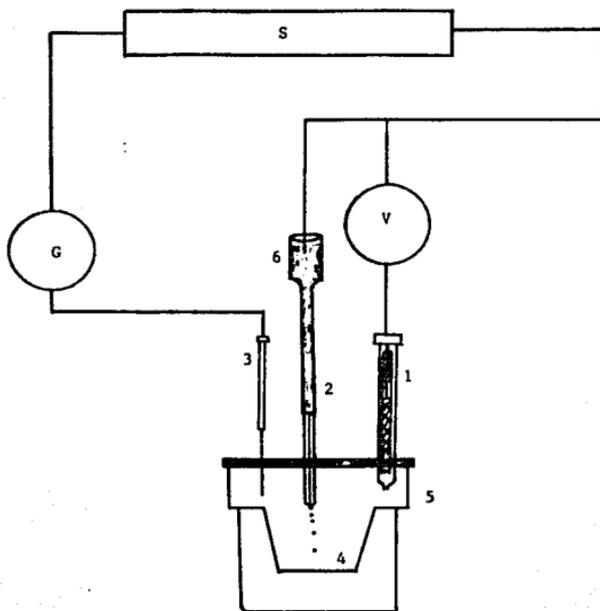


Fig. 1

S = Fuente de corriente.

G = Microamperímetro.

V = Milivoltímetro.

1 = Electrodo de referencia (E.C.S.)

2 = Electrodo Goteante de mercurio
"Electrodo de trabajo"

3 = Electrodo Auxiliar.

4 = Solución a electrolizar.

5 = Celda de electrólisis.

6 = Depósito de mercurio

3.7. ELECTROLITOS SOPORTE MAS COMUNMENTE USADOS EN POLAROGRAFIA CLASICA EN MEDIO ACUOSO Y NO ACUOSO.

Para que se lleve al cabo una electrólisis, una de las cosas que se deben de tomar muy en cuenta, es la conductividad de disolución en la celda electrolítica y además la caída óhmica de la misma, que debemos de hacerla lo más pequeña posible, de lo contrario al no haber conductividad de la disolución, la mayor parte de la tensión aplicada entre los dos electrodos pasará a constituir la caída óhmica (R_i) de la celda, si la tensión no es suficientemente grande la corriente i , quedaría reducida a un valor muy pequeño.

La finalidad primordial del electrolito soporte consiste en el soporte de la corriente de migración iónica por el efecto del campo eléctrico entre los electrodos, dejando así, que los iones en estudio difundan del seno de la disolución al electrodo, movidos únicamente por la difusión sin intervención de la migración eléctrica, la concentración de este electrolito debe estar presente por lo menos 50 veces mayor que la de los iones o sustancias a electrolizar.

La conductividad de la disolución está ligada al poder ionizante del disolvente, es decir, a su constante dieléctrica y a su polaridad. ⁽¹²⁾

Los percloratos, nitratos y cloruros alcalinos son poco más solubles en mezclas de agua-disolvente orgánico, gracias a la presencia del componente agua en la mezcla. Entre los disolventes orgánicos, las sales de litio (cloruro y especialmente el perclorato) y sales de tetraalquilamonio están entre las sales más solubles y más ionizadas. ⁽¹²⁾

EJEMPLOS DE ELECTROLITOS SOPORTE EN MEDIO ACUOSO.

- Cloruro de litio 0.1 F.
- Cloruro de potasio 1.0 F.

- Acido clorhídrico 1.0 F.
- Hidróxido de sodio 1.0 F.
- Nitrato de potasio 0.1 F.
- Perclorato de sodio saturado.

EJEMPLOS DE ELECTROLITOS SOPORTE EN MEDIO NO ACUOSO.

- Cloruro de amonio saturado en metanol.
- Cloruro de amonio saturado en etanol.
- Cloruro de litio saturado en ácido acético.
- Cloruro de litio saturado en acetona.
- Cloruro de litio saturado en etanol.
- Cloruro de litio saturado en metanol.
- Nitrato de sodio 0.1 M en etilendiamina.
- Cloruro de trimetiletilamonio saturado (0.118) en acetónitrilo.
- Cloruro de magnesio 2.0 F en glicerol.

Los hidruros, borhidruros y compuestos organometálicos de aluminio, circonio y titanio utilizados para hacer conductoras las disoluciones de los éteres.

Por otra parte, algunas de las sales fundidas (cloruros, nitratos alcalinos etc.) tienen la característica de conservar en el estado líquido una disociación iónica propia muy notable, de modo que dicho medio es ya conductor y no hay necesidad de introducir un electrolito soporte o indiferente. ⁽¹²⁾

Propiedades del electrolito soporte.

- a).- Estos electrolitos soporte deben ser elegidos de tal manera que no produzcan una onda polarográfica debido a la oxidación o reducción de sus propios iones del intervalo de potenciales cuyo estudio, interesa o bien en todo el dominio de electroactividad (+ 0.2 a -2.0 V).

- b).- Deben permitir la existencia en disolución de la sustancia a estudiar, bien, en forma solvantada o en forma de iones complejos, pero nunca en forma coloidal.
- c).- Su naturaleza pueden ser, ácidas, básicas, neutras o formadoras de complejos y generalmente se trata de disoluciones de cloruros, sulfatos, cianuros, citratos, hidróxidos, etc. de elementos alcalinos o alcalinoterreos en concentraciones de 0.1, 0.5, 1.0 y 2.0 M. No se recomienda tan frecuente los alcalinoterreos, ya que en presencia de iones trivalentes producen una onda a -0.6 V. ^(11,13)

Es indispensable utilizar estas disoluciones de electrolito soporte, procurando la mejor aparición del polarograma de la sustancia que nos interesa. Promoviendo el desplazamiento de las posibles interferencias, bien, por medio de la precipitación, variando el potencial de media onda, o bien por la formación de un complejo que no sea polarográficamente activo.

El fundamento de la técnica polarográfica con fines de análisis cualitativo es el hecho de que cada ion u cada sustancia, con propiedades oxido-reducción tiene un potencial característico en cada disolución de electrolito soporte.

Las disoluciones de electrolito soporte, que tienen un potencial de salida más elevado y por lo tanto permiten un intervalo de potenciales para los estudios polarográficos más amplios, son las sales de hidróxidos de amonio cuaternarios $N(CH_3)^+$ o $N(C_2H_5)_4^+$ cuyo potencial de reducción es de -2.6 V aproximadamente.

3.8. CURVAS INTENSIDAD POTENCIAL.

Son las curvas obtenidas, cuando se realiza una microelectrólisis (reducción u oxidación) sobre un microelectrodo goteante de mercurio, llamados comunmente polarogramas.

La ecuación cinética de un proceso al electrodo establece una relación entre la corriente eléctrica y el potencial del electrodo medido con respecto a un electrodo de referencia. Dicha ecuación que esta así dada en función de dos magnitudes medibles, se puede representar gráficamente tomando la densidad de corriente en función del potencial del electrodo o del sobrepotencial. Se obtendrá así una curva de polarización que se refiere a la densidad de la corriente total.

Determinación experimental de una curva de polarización estacionaria.

Mediante el circuito de electrólisis, se aplica una diferencia de potencial entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia (contraelectrodo), que produce el paso de una corriente (i), por la celda. El potencial del electrodo de trabajo se mide respecto al de referencia, y se obtiene un punto en la gráfica corriente potencial. Modificando el potencial en un sentido y otro se obtiene la curva de polarización completa.

En polarografía es frecuente emplear una celda electrolytica con solo dos electrodos. El electrodo de trabajo, que es el electrodo goteante de mercurio y el contraelectrodo no necesariamente del mismo metal, siendo el área del segundo mucho mayor que la del primero. De esta manera la corriente (i), es mucho menor en el contraelectrodo que la del electrodo de trabajo. En consecuencia el potencial del primero diferirá poco del potencial de equilibrio y puede tomarse

se directamente como potencial de referencia. (14)

Hay una gran cantidad de variables que afectan las reacciones electroquímicas y podemos clasificarlas en cinco puntos principales: (12,13)

- a).- Variables del electrodo: Material, superficie, geometría, condiciones de superficie.
- b).- Variables externas: Temperatura, presión, tiempo.
- c).- Variables de solución: Concentración de oxidante y de reductor en el seno de la disolución, concentración de otras especies, pH, disolvente.
- d).- Variables eléctricas: Potencial, corriente, cantidad de corriente.
- e).- Variables de transferencia de masa: Modo de transporte, concentración en la superficie del electrodo.

3.9. APLICACIONES DE LA POLAROGRAFIA CLASICA.

La polarografía representa un método instrumental de análisis de amplias posibilidades, que con sus características propias y en casos particulares, la hacen superior a los restantes métodos instrumentales con los que se puede entrar en competencia.

El método polarográfico se distingue especialmente por su rapidez, sensibilidad y precisión. Lo que hace un poco lento el proceso de la determinación es la preparación de la muestra, como ocurre generalmente en cualquier otro método de análisis instrumental.

La exactitud es de $\pm 1\%$ en la escala de concentraciones entre 10^{-2} - 10^{-4} M, del orden de $\pm 5\%$ entre 10^{-4} a 10^{-5} M. (14)

APLICACIONES EN MEDICINA Y FARMACIA. (13,14)

ANALISIS EN SANGRE.

- Determinación de acetoina ($\text{CH}_3\text{-COCHOH-CH}_3$).
- " " iones cloruro.
- " " cobre.
- " " plomo.
- " " oxígeno.

ANALISIS DE ORINA.

- Determinación de acetona.
- " " quinina.
- " " plomo.
- " " andrógenos.
- " " estrona.

MATERIALES BIOLÓGICOS

- Determinación de arsénico.
- " " hierro.
- " " cobre.
- " " manganeso.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. (13,14)

- Determinación de formaldehído.
- " " morfina.
- " " quinina.
- " " vitamina B₁, tiamina.
- " " vitamina B₂, lactoflavina o riboflavina.
- " " vitamina B₁₂.
- " " vitamina C, o ácido ascórbico.
- " " ácido barbitúrico.

APLICACIONES EN INDUSTRIAS AGRÍCOLAS Y EN EDAFOLOGÍA. (13)

ANÁLISIS DE ALIMENTOS

- Determinación de estaño en alimentos envasados.
- " " plomo en alimentos envasados.
- " " cinc en alimentos envasados.
- " " sulfito presente den muchos alimentos.
- " " fosfatos.
- " " oxígeno en zumos de frutas, en la leche y en otros productos alimenticios.
- " " fructosa en frutas y en otros alimentos.
- " " cobre y níquel en grasas.
- " " peróxido en grasas.
- " " estaño en cerveza.
- " " plomo en bebidas carbónicas.

ANALISIS DE PLANTAS. (13)

- Determinación de potasio en soluciones acuosas de sabia.
- " " calcio.
- " " magnesio.
- " " cinc y manganeso.
- " " plomo.
- " " carotenos.

APLICACIONES EN LA INDUSTRIA QUIMICA. (13,14)

- Determinación de tetraetilo de plomo en gasolinas.
- " " azufre libre en petróleos.
- " " azufre libre en caucho vulcanizado.

ANALISIS DE AGUAS.

- Determinación de oxígeno.
- " " benceno.
- " " sulfuro de carbono.
- " " bióxido de azufre.
- " " plomo-tetraetilo.
- " " óxido nítrico.

ANALISIS DE SUELOS. (13)

- Determinación de elementos alcalinos.
- " " hierro.
- " " cobre y cinc.
- " " manganeso.
- " " oxígeno.
- " " cadmio.

APLICACIONES EN METALURGIA. (13)

En este campo con frecuencia se presenta el problema de

la determinación de elementos en muy baja proporción, frente a otros que están en gran cantidad especialmente en el caso de las aleaciones. La polarografía puede aplicarse en metalurgia desde el control de materias primas, (minerales), hasta la especificación en el producto final.

MATERIALES FERROSOS.

- Determinación de cobre y plomo en aceros.
- " " " " cobre en piritas.
- " " " " cobre, níquel y cobalto en aceros.
- " " " " cromo en aceros.
- " " " " vanadio en aceros.
- " " " " molibdeno en aceros.
- " " " " cadmio en aceros.
- " " " " arsénico en aceros.
- " " " " hierro, níquel, manganeso, cinc, cobre y cobalto en materiales magnéticos.

ALEACIONES A BASE DE PLOMO Y ESTAÑO.

- Determinación de plomo y estaño en aleaciones de ambos.
- " " " " hierro, cobre y bismuto en aleaciones para soldar.
- " " " " cadmio, níquel y cinc en aleaciones para soldar.
- " " " " bismuto y cobre en plomo refinado.
- " " " " arsénico en plomo.
- " " " " indio en plomo.

ALEACIONES A BASE DE COBRE.

- Determinación de plomo, estaño, níquel y cinc en aleaciones de cobre.

- Determinación de hierro en aleaciones de cobre.
- " " bismuto y plomo en aleaciones de cobre.
- " " níquel y cinc en aleaciones de cobre.
- " " Bi, Fe, Pd, Sb, Co y Mn en cobre.
- " " cadmio en cobre.
- " " amperometría de oro y plata en cobre.
- " " polarografía de Cu, Zn, Pb, Sn en cobre.

ALEACIONES DE CINCO.

- Determinación de cobre, plomo y cadmio en cinc.
- " " cadmio y cinc en una aleación de ambos.
- " " níquel en electrolitos de cinc.
- " " manganeso en electrolitos de cinc.

ALUMINIO Y SUS ALEACIONES.

- Determinación de plomo en aleaciones de aluminio.
- " " cinc en aleaciones de aluminio.
- " " cadmio en aleaciones de aluminio.
- " " cobre, plomo, hierro y cinc en aleaciones de aluminio.
- " " plomo, hierro, cadmio en aluminio.
- " " cobre, cadmio, plomo y cinc en SAP.

APLICACIONES EN QUIMICA NUCLEAR.

La mayor aplicación en esta rama reside en el análisis de impurezas en los materiales de construcción de reactores y en el análisis de algunos componentes en los procesos químicos de flujo continuo en el tratamiento de combustibles irradiados. El análisis de muestras radioactivas puede hacerse por medio de una celda que se encuentra en un recinto ce-

rrado, mientras que el operador y el instrumento pueden encontrarse en una zona libre de contaminación. También ha adquirido gran importancia en el análisis de algunos microconstituyentes de los flujos de refrigeración o circuitos de intercambio de calor de los reactores con el fin de controlar la corrosión de ciertos materiales. (13,14)

POSIBILIDADES DE EMPLEO.

La polarografía se puede emplear como método electroquímico en fisicoquímica, en análisis químico cualitativo y cuantitativo, en química orgánica, etc.

3.10. PROPIEDADES ELECTROACTIVAS DEL ACIDO NALIDIXICO EN OTROS SISTEMAS.

Para confirmar que el ácido nalidíxico presenta propiedades electroactivas, W.J Van Oort, R.H.A. Sorel, efectuaron una reducción a un potencial controlado de electrólisis, en una disolución a pH = 1.0 de ácido sulfúrico agregando dimetilformamida al 1.0 %, obteniéndose un dihidroderivado (fig. No. 2). Esta reducción fue justificada mediante un espectro al ultravioleta antes de llevar al cabo la electrólisis, el ácido nalidíxico presenta una banda de absorción correspondiente a un grupo carbonilo conjugado con un sistema aromático. Después de la electrólisis, por espectros en infrarrojo, se observan retenciones de dos bandas carbonílicas a 1710 y 1615 cm^{-1} , ambas con la desaparición de las bandas etilénicas (del sistema aromático) a 970 y 700 cm^{-1} . (17)

REACCION DE REDUCCION.

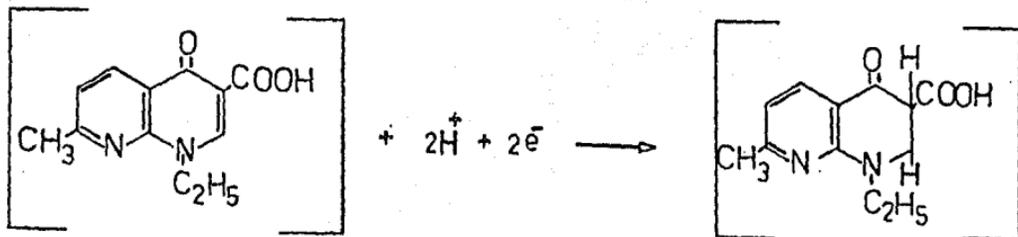


fig. No. 2

C A P I T U L O I V
" D E S A R R O L L O E X P E R I M E N T A L "

4.1. REACTIVOS.

- 1.- Acido Bórico. Grado Reactivo
- 2.- Acido clorhídrico. Químicamente puro.
- 3.- Hidróxido de sodio. Químicamente puro.
- 4.- Acido Nalidíxico. Materia prima
- 5.- Agua Desionizada.

4.2.

DISOLUCIONES.

Concentración de las disoluciones amortiguadoras del pH.

<u>pH</u>	<u>Co</u>
8.0	0.1 M (boratos).
9.6	0.2 M (boratos).
10.4	0.2 M (boratos).
11.4	0.1 M (boratos).
12.0	0.1 M (solución de NaOH).*

Tabla No. 1

* Disolución pseudoamortiguador, ajustada a pH= 12.00 con una solución de HCl. Capacidad amortiguadora B = 0.023 M/pH

4.3. MONTAJE EXPERIMENTAL.

El montaje experimental consistió en:

- Electrodo auxiliar de platino.
- Electrodo goteante de mercurio. (de trabajo)
- Electrodo de referencia de calomel saturado.
- Celda de vidrio de 10 ml de capacidad.
- Porta-celdas de acrílico.
- Burbujeo de nitrógeno húmedo.
- Polarógrafo: Beckman Modelo Electroscán. TM 30.
- Potenciómetro integrado.
- Graficador integrado.

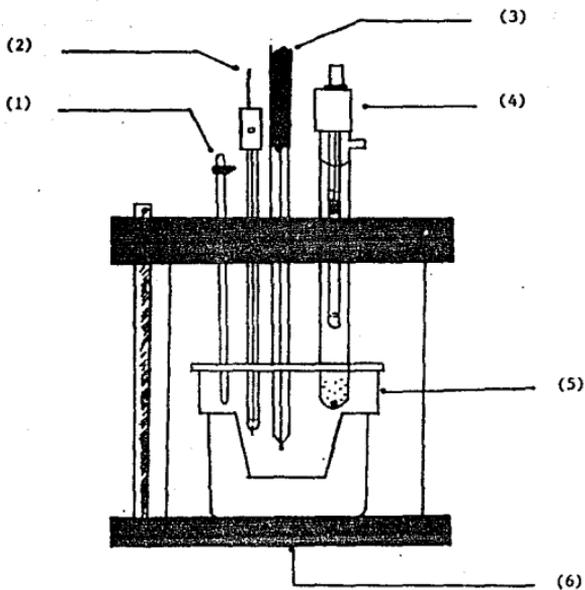


Fig. 3 MONTAJE EXPERIMENTAL: Consiste en los siguientes elementos.

- (1) Burbujeo de N_2 húmedo
- (2) Electrodo auxiliar de Pt.
- (3) Electrodo goteante de Mercurio
- (4) Electrodo de referencia de calomel saturado.
- (5) Celda de vidrio de 10ml
- (6) Portaceldas de acrílico.

4.4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

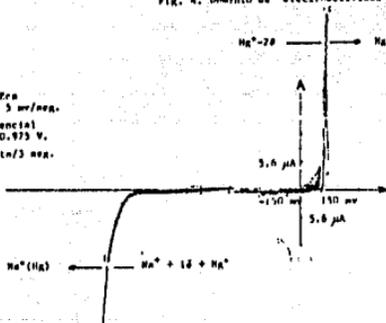
Para efectuar la cuantificación del ácido nalidíxico por el método propuesto, se inició con la búsqueda del dominio de electroactividad (fig. No. 4) y (tablas No. 2,3), de las disoluciones amortiguadoras que se usaron para este objetivo. Estas disoluciones son a la vez los electrolitos soporte para llevar al cabo la electrólisis de nuestra sustancia problema (tabla No. 1) (pag. 44).

Para la obtención del dominio de electroactividad se tomaron 10 ml de cada disolución y se burbujearon nitrógeno, humedecido previamente en una trampa de agua. El tiempo de burbujeo fué de 10 minutos, se introdujeron los electrodos de acuerdo con el montaje antes descrito (fig. No. 3). El estudio se realizó en atmósfera de nitrógeno, se procedió entonces al trazado de dominio de electroactividad para cada una de las disoluciones, obteniéndose los resultados que se muestran en la (tabla No. 2).

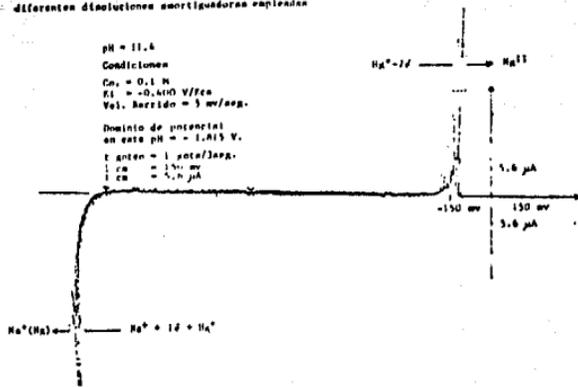
De los resultados obtenidos en la tabla No. 3 pág. 49, se propusieron 3 curvas estándar pH = 9.6, 10.4 y 12.0. Observándose la mayor solubilidad del ácido nalidíxico a pH 12.0.

Fig. 4. Dominio de electreactividad de las diferentes disoluciones amortiguadoras empleadas

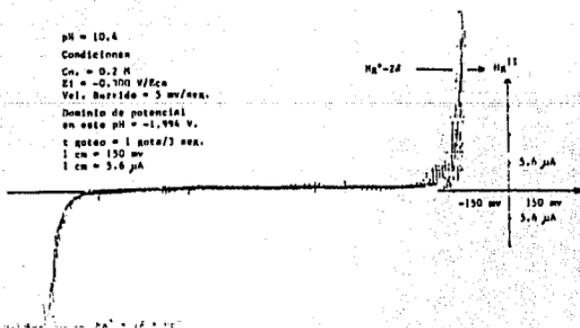
pH = 9.85
 Condiciones
 $C_n = 0.2 \text{ M}$
 $K_1 = -0.15 \text{ V/seg}$
 Vel. Barrido = 5 mV/seg.
 Dominio de potencial
 en este pH = -0.975 V.
 $t_{\text{goteo}} = 1 \text{ gota/3 seg.}$
 $l \text{ cm} = 75 \text{ } \mu\text{m}$
 $l \text{ cm} = 5.6 \text{ } \mu\text{A}$



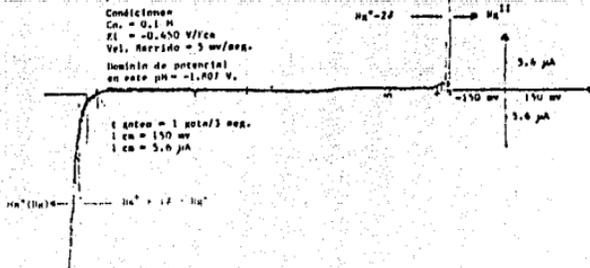
pH = 11.4
 Condiciones
 $C_n = 0.1 \text{ M}$
 $K_1 = -0.610 \text{ V/seg}$
 Vel. Barrido = 5 mV/seg.
 Dominio de potencial
 en este pH = -1.215 V.
 $t_{\text{goteo}} = 1 \text{ gota/3seg.}$
 $l \text{ cm} = 150 \text{ } \mu\text{m}$
 $l \text{ cm} = 5.6 \text{ } \mu\text{A}$



pH = 10.4
 Condiciones
 $C_n = 0.2 \text{ M}$
 $K_1 = -0.300 \text{ V/seg}$
 Vel. Barrido = 5 mV/seg.
 Dominio de potencial
 en este pH = -1.496 V.
 $t_{\text{goteo}} = 1 \text{ gota/3 seg.}$
 $l \text{ cm} = 150 \text{ } \mu\text{m}$
 $l \text{ cm} = 5.6 \text{ } \mu\text{A}$



pH = 12.0
 Condiciones
 $C_n = 0.1 \text{ M}$
 $K_1 = -0.650 \text{ V/seg}$
 Vel. Barrido = 5 mV/seg.
 Dominio de potencial
 en este pH = -1.407 V.



pH	CONCENTRACION DE LA DISOLUCION AMORTIGUADORA (CONC. MOL/L)	E (ánodo)	E (cátodo)	AE*
		(V/ECS)	(V/ECS)	Voltios
8.0	0.1	0.10	-1.85	-1.74
9.6	0.2	0.11	-1.64	-1.53
		0.04	-2.55	-2.59
10.4	0.2	-0.06	-1.81	-1.87
		-0.04	-1.94	-1.99
11.04	0.1	-0.27	-1.55	-1.83
		-0.04	-1.77	-1.81
12.0	0.1	-0.04	-1.78	-1.83
		-0.04	-1.74	-1.80

Tabla No. 2: Resultados de dominio de electroactividad de las disoluciones amortiguadoras a los diferentes pH.

AE* = Diferencia de potencial entre el ánodo y el cátodo: para el comienzo de una i (intensidad de corriente) mayor a una i (intensidad de corriente) mayor a una i (int. de corriente) residual.

pH	Concentración de Acido Nalidixico	I E_1 (V/ECS)	I i_{lim} (μA)	II E_1 (V/ECS)	II i_{lim} (μA)
8.0	4.52 mF	-1.48	7.73	-1.76	5.26
		-1.46	7.17	-1.75	3.80
		-1.46	8.23	-1.74	4.70
		-1.45	8.73	-1.72	5.37
		-1.46	8.96	-1.74	9.59
		-1.42	7.95	-1.83	5.82
		-1.46	8.22	-1.81	6.49
9.6	4.5 mF	-1.58	15.45	-1.90	2.24
		-1.48	13.44	-1.74	1.34
		-1.49	13.33	-1.75	2.24
10.4	4.09 mF	-1.99	15.79		
		-1.95	15.45		
		-1.86	15.12		
11.4	4.30 mF	-2.00	14.56		
		-1.99	14.34		
		-1.97	15.23		
12.0	4.52 mF	-2.05	22.28		
		-2.00	19.82		
		-2.06	20.04		
		-2.05	19.48		

Tabla No. 3 : Comportamiento del ácido nalidixico en las diferentes disoluciones amortiguadoras. (E_1 (V/ECS) potencial de media onda (i_{lim} (μA) corriente limite de difusión en microAmperios.

Una vez trazado el dominio de electroactividad con las di disoluciones reguladoras, se toman 10 ml de cada una de ellas y se disuelve en cada una, el ácido nalidíxico, materia prima y se efectúa la electrólisis. Antes de la electrólisis a estas disoluciones se les burbujea nitrógeno, humedecido en una trampa de agua, el tiempo de burbujeo es de 10 minutos para cada disolución, durante la electrólisis se mantiene la atmósfera de nitrógeno, se introducen los electrodos con el montaje antes descrito (fig. 3), y se procede con el estudio, obteniéndose la fig. No. 5.

Se toman 5 alícuotas de 10 ml de la disolución de pH = 12.0 y a cada una se le agrega cantidades crecientes proporcionales de ácido nalidíxico, materia prima, al efectuarse la electrólisis, se obtiene polarogramas en los cuales se observan cantidades crecientes de corriente límite de difusión que son proporcionales a la concentración del ácido nalidíxico en la disolución, como se observa en la figura No. 6

Teniendo en cuenta este dato de corriente límite de difusión se procede entonces al trazado de las curvas de calibración a los diferentes pH (tablas No. 4, 5, 6, 7, 8) y adiciones estándar.

En la disolución de pH = 8.0 , la solubilidad del ácido nalidíxico no es completa por lo que ésta disolución se descartó (tabla No. 3 pág. 50).

Para la disolución de pH = 9.6 , al efectuar la electrólisis aparecieron dos ondas de reducción (fig. 7, 8,) , por lo tanto, en la curva de calibración no se sabía que recta tomar para obtener la cuantificación de la sustancia problema, por esta razón también se descartó.

En la disolución reguladora pH = 10.4, solamente aparece

una onda de reducción (fig. No. 9, 10), se hizo la curva de calibración encontrándose muy alta la dispersión de los datos, por lo que se descartó.

En la disolución de hidróxido de sodio a $\text{pH} = 12.0$ aparece también una sola onda de reducción (fig. No. 11, 12), siendo el coeficiente de correlación muy aceptable; por esta razón se utilizaron los métodos de curvas de calibración y adiciones estándar en esta última disolución para la cuantificación del ácido nalidíxico, sin la necesidad de separaciones previas a los excipientes en tres diferentes marcas comerciales de tabletas en las cuales ésta sustancia actúa como principio activo.

Dominio de Electroactividad

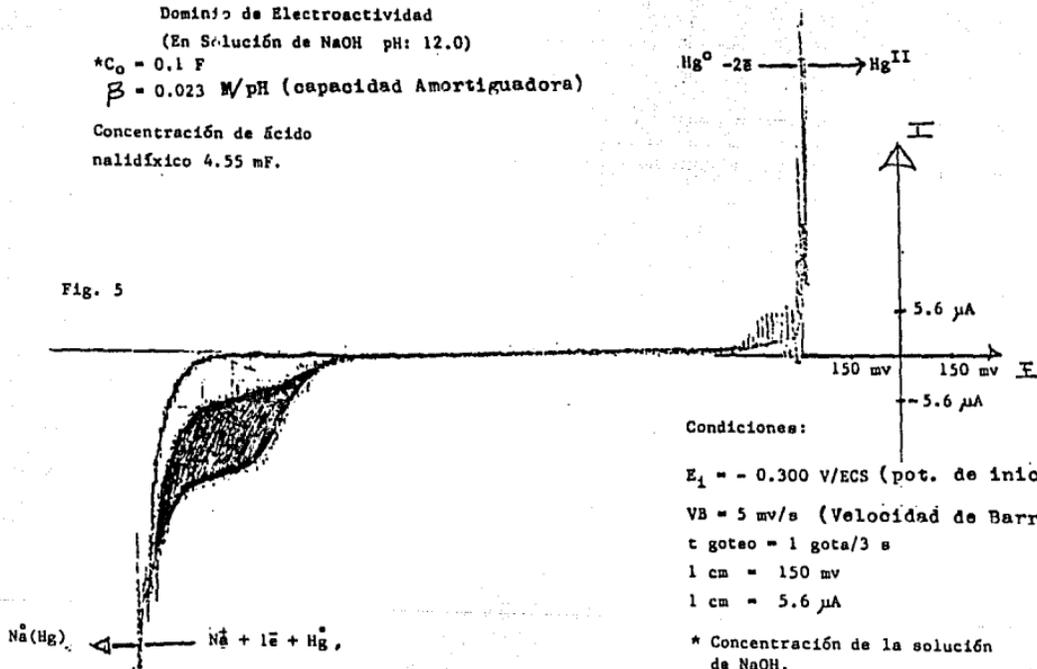
(En Solución de NaOH pH: 12.0)

*C₀ = 0.1 F

β = 0.023 M/pH (capacidad Amortiguadora)

Concentración de ácido
nalidixico 4.55 mF.

Fig. 5



Condiciones:

E₁ = - 0.300 V/ECS (pot. de inicio)

VB = 5 mv/s (Velocidad de Barrido)

t goteo = 1 gota/3 s

1 cm = 150 mv

1 cm = 5.6 μA

* Concentración de la solución
de NaOH.

Polarogramas de Acido Nalidixico
(En Solución de NaOH pH: 12.0)

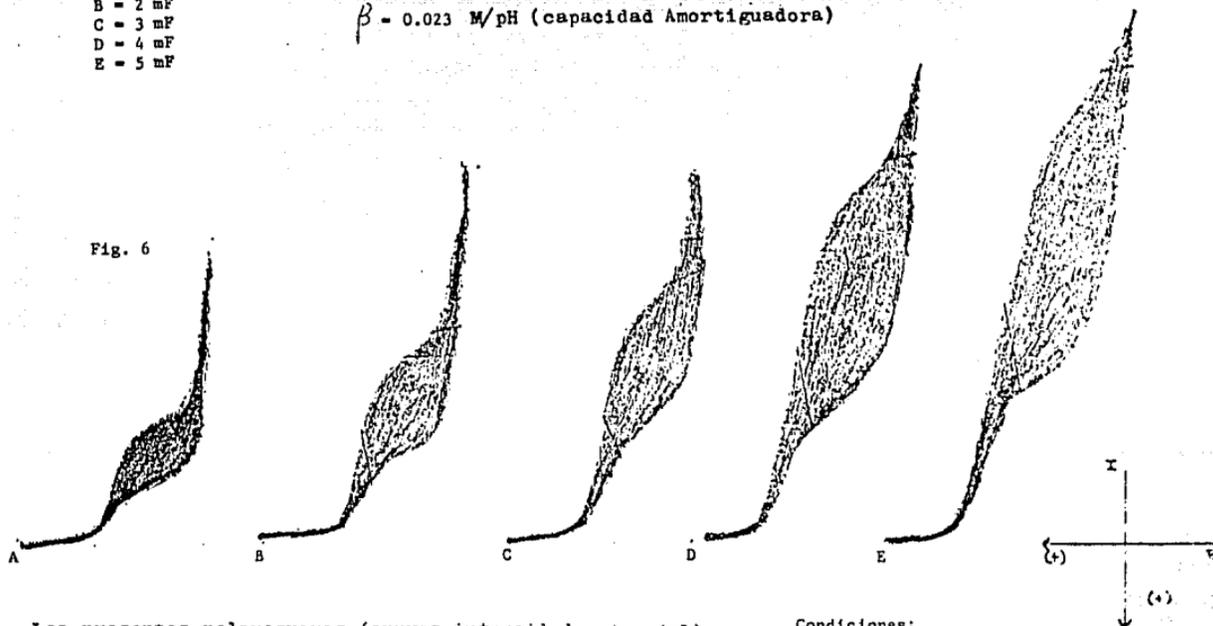
Concentración de
ácido Nalidixico

A = 1 mF
B = 2 mF
C = 3 mF
D = 4 mF
E = 5 mF

* $C_0 = 0.1 F$

$\beta = 0.023 M/pH$ (capacidad Amortiguadora)

Fig. 6



Los presentes polarogramas (curvas intensidad-potencial) muestran la proporcionalidad entre la corriente límite de difusión y la concentración del ácido nalidixico en disolución.

* Concentración de la disolución de NaOH.

Condiciones:

$E_1 = -1.250 V/ECS$ (pot. de inicio)

1 cm = 150 mv

1 cm = 1.12 μA

VB = 5 mv/s (Velocidad de Barrido)

Comportamiento del Acido Nalidixico
(En Solución amortiguadora de boratos pH= 9.65)

$$C_0 = 0.2 \text{ F}$$

$$\beta = 0.158 \text{ M/pH (capacidad Amortiguadora)}$$

Condiciones

$E = -1.100 \text{ V/ECS (pot. de inicio)}$

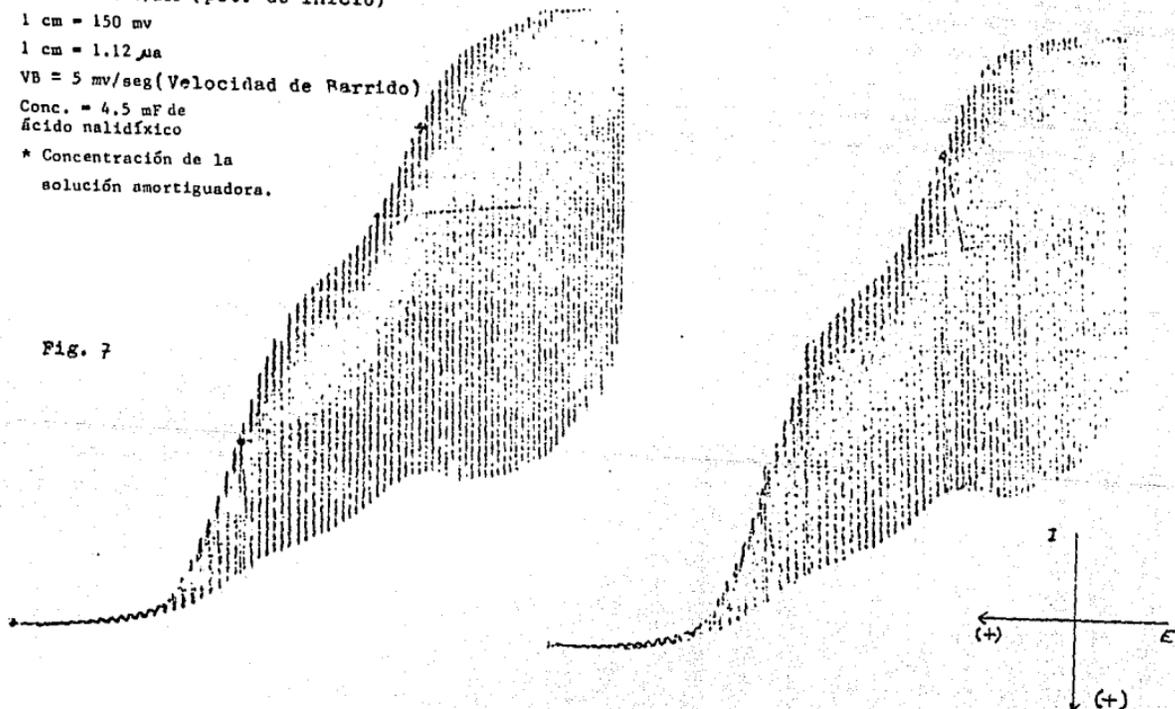
$1 \text{ cm} = 150 \text{ mv}$

$1 \text{ cm} = 1.12 \mu\text{a}$

$VB = 5 \text{ mv/seg (Velocidad de Barrido)}$

Conc. = 4.5 μM de
ácido nalidixico

* Concentración de la
solución amortiguadora.



CONCENTRACION Ac. NALIDIXICO	I E_1 (V/ECS)	I i_{lim} (μA)	II E (V/ECS)	II i_{lim} (μA)
<u>1.94 mF</u>	-1.43 -1.52 -1.53	4.48 4.26 4.25	-1.74 -1.81	1.568 1.12
<u>1.94 mF</u>	-1.52 -1.52 -1.53	7.03 6.49 7.05		
<u>3.02 mF</u>	-1.52 -1.52 -1.52	8.62 8.62 8.51		
<u>4.09 mF</u>	-1.52 -1.53 -1.52 -1.52	13.77 13.44 13.88 13.77		
<u>4.95 mF</u>	-1.53 -1.53 -1.52	14.33 14.37 14.44		
<u>6.24 mF</u>	-1.54 -1.52 -1.52 -1.52	17.80 17.69 17.36 17.36		
<u>7.06 mF</u>	-1.53 -1.54 -1.54 -1.53	20.60 21.05 21.05 21.05		
<u>7.97 mF</u>	-1.52 -1.52 -1.53	25.2 25.08 25.31		

Tabla No. 4: Valores obtenidos de E_1 (potencial de media onda en Voltios) y i_{lim} (corriente límite de difusión en microamperios) después de la electrólisis del ácido nalidixico en disolución amortiguadora de boratos a un pH de 9.6.

*Co. A.N.	$E_{\frac{1}{2}}^I$ (V/ECs)	** $\alpha = 0.05$	i_{lim}^I (μA)	$E_{\frac{1}{2}}^{II}$ (V/ECs)	i_{lim}^{II} (μA)
1.08 mF	-1.49	± 0.142	4.2	-1.776	1.34
1.94 mF	-1.52	± 0.018	6.8		
3.02 mF	-1.52	± 0.017	8.5		
4.09 mF	-1.52	± 0.008	13.7		
4.95 mF	-1.53	± 0.011	14.3		
6.25 mF	-1.52	± 0.017	17.5		
7.06 mF	-1.52	± 0.018	25.1		

Tabla No. 5: Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios) y corriente límite de difusión (microamperios), después de llevar a cabo la electrólisis del ácido nalidíxico en disolución amortiguadora de boratos a un pH de 9.6.

*Co. A.N. = Concentración del ácido nalidíxico.

α^{**} = es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

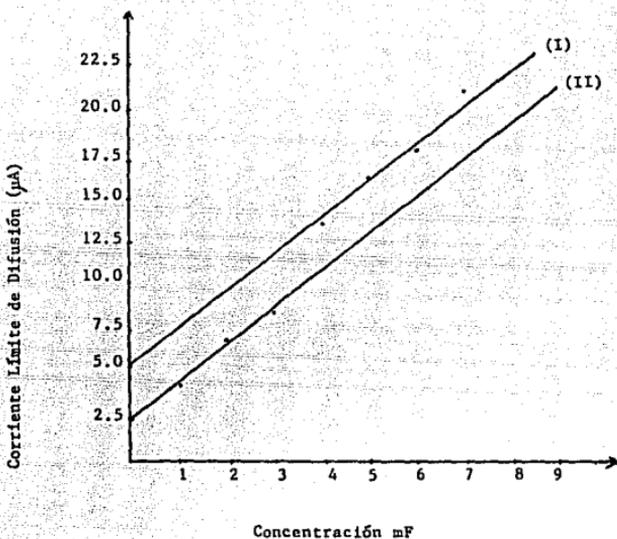


Fig. No. 8: Curva de calibración para ácido valproico, (corriente límite de difusión en función de la concentración), en disolución amortiguadora de boratos a un pH de 9.6. Considerando las dos curvas de calibración correspondiente a las dos ondas polarográficas. (m = pendiente, b = es la ordenada al origen, r = es el coeficiente de correlación (ver anexo pag. 96)).

Datos Estadísticos.

Curva (I)
 $m = 2.4583 \mu\text{A}/\text{mF}$
 $b = 2.0625 \mu\text{A}$
 $r = 0.9925$

Curva (II)
 $m = 3.9000 \mu\text{A}/\text{mF}$
 $b = 2.3875 \mu\text{A}$
 $r = 0.9943$

Concentración de ácido Nalidixico real adicionada	$E_{1/2}$ (V/Ecs)	i (lim (μA))
<u>1.08 mF</u>	-1.92 -1.73 -1.55 -1.40	5.1 4.9 5.4 4.7
<u>1.94 mF</u>	-1.24 -1.23 -1.84	7.8 8.2 7.1
<u>3.02 mF</u>	-1.22 -1.17 -1.33	9.6 9.2 9.1
<u>4.09 mF</u>	-1.01 -1.01 -0.97	20.6 20.6 21.8
<u>4.95 mF</u>	-1.20 -1.19 -1.12	28.5 28.8 27.4
<u>6.25 mF</u>	-1.20 -1.14 -1.10	30.8 30.8 29.6
<u>7.06 mF</u>	-1.12 -1.14 -0.98	33.0 33.1 34.1

Tabla No. 6 : Valores de $E_{1/2}$ (pot. de media onda en voltios) y i -lim (corriente de difusión en μA), después de la electrólisis en di solución amortiguadora $ph= 10.4$.

Concentración miliformal real adicionada de AC. Nalidixico	$E_{1/2}$ (V/ECS)	$\alpha^* = 0.05$	i_{lim} (μA)
1.08	-1.65	± 0.357	4.9
1.94	-1.24	± 0.014	7.7
3.02	-1.18	± 0.087	9.2
4.09	-0.95	± 0.086	16.5
4.95	-1.00	± 0.064	21.0
6.25	-1.17	± 0.102	28.2
7.06	-1.15	± 1.130	30.4
7.97	-1.08	± 0.220	33.7

Tabla No. 7: Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios) y corriente límite de difusión (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico en disolución amortiguadora de boratos para preparar la curva estandar a pH de 10.4.

* α = es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

Comportamiento del Acido Nalidixico
(En Solución Amortiguadora de Boratos pH = 10.4)

$$*C_0 = 0.2 \text{ F}$$

$$\beta = 0.0145 \text{ M/pH (capacidad Amortiguadora)}$$

Condiciones

E = -0.900 V/ECS (pot. de inicio)

1 cm = 150 mv

1 cm = 5.6 μ a

VB = 5.0 mv/seg (Velocidad de Barrido)

Conc. = 6.0 mF de

ácido nalidixico

* concentración de la
solución amortiguadora.

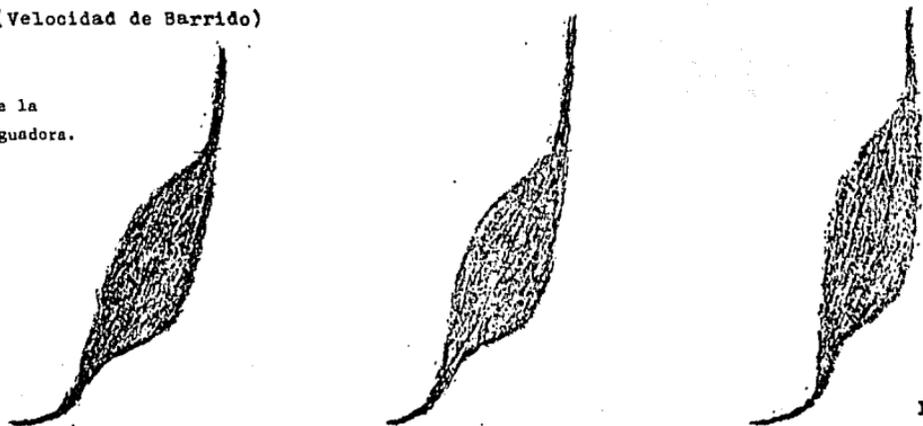
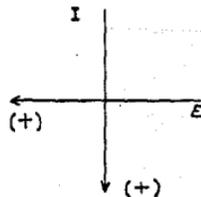


Fig. 9



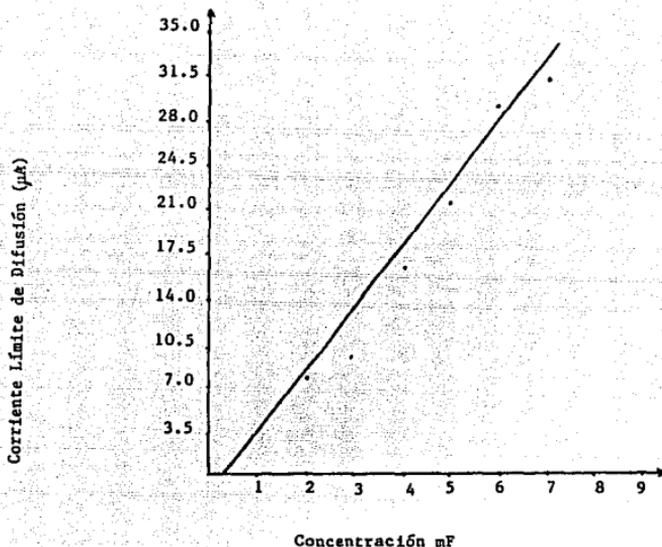


Fig. 10: Curva de calibración para ácido nalidíxico, (corriente límite de difusión en función de la concentración), en disolución amortiguadora de boratos a un pH de 10.4 Observándose los datos muy dispersos, concordando con el coeficiente de correlación. (m es la pendiente, b es la ordenada al origen, r es el coeficiente de correlación (ver anexo pag. 96))

Datos Estadísticos

$m = 4.4810 \mu\text{A}/\text{mF}$
 $b = 1.1620 \mu\text{A}$
 $r = 0.9896$

CONC. AC. NALIDIXICO	$E_{1/2}$ (V/Ecs)	i_{lim} (μA)
<u>1.8 mF</u>	-1.75 -1.77 -1.73	5.15 5.37 5.48
<u>1.93 mF</u>	-1.80 -1.79 -1.78	8.96 8.96 8.84
<u>3.012 mF</u>	-1.76 -1.79 -1.80	14.00 14.00 14.00
<u>4.09 mF</u>	-1.79 -1.78 -1.79 -1.79	17.47 19.82 19.60 19.60
<u>4.95 mF</u>	-1.77 -1.80 -1.80	21.28 21.56 21.12
<u>6.03 mF</u>	-1.79 -1.79 -1.79	27.72 26.04 26.04
<u>6.89 mF</u>	-1.79 -1.79 -1.80	33.04 33.32 32.20
<u>7.97 mF</u>	-1.80 -1.80 -1.80	36.96 36.96 37.24

Tabla No. 8 : Valores promedio del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios) y corriente límite de difusión i_{lim} en μA , después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico en disolución de hidróxido de sodio para preparar la curva estándar a pH de 12.0.

Comportamiento del Acido Nalidixico
(En Solución Alcalina de NaOH pH = 12.0)

*C₀ = 0.1 F

β = 0.023 M/pH (capacidad Amortiguadora)

Condiciones

E_i = -1.4 V/ECS (pot. de inicio)

l cm = 150 mv

l cm = 2.24 μ a

VB = 5.0 mv/seg (Velocidad de Barrido)

Conc. 5.0 mF de
ácido nalidixico

*concentración de la
solución de NaOH

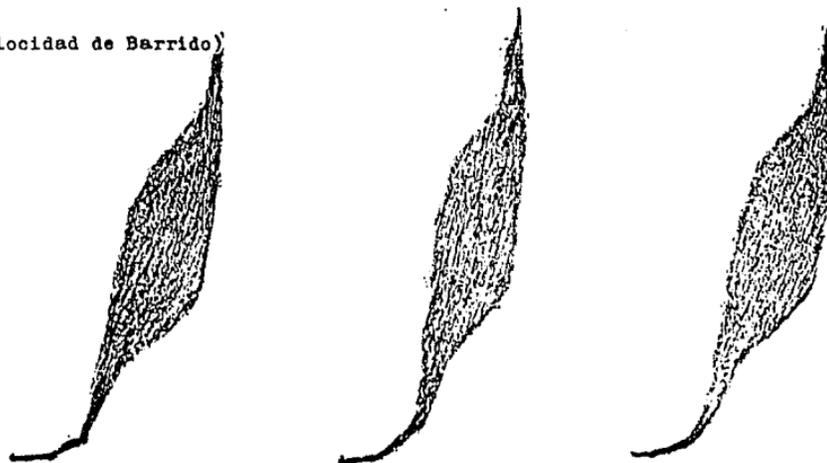
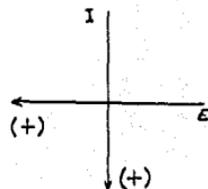


Fig. 11



4.5. OBTENCION DE RESULTADOS EXPERIMENTALES.

Los resultados experimentales de las curvas de calibración para ácido nalidíxico se muestran en las tablas No. 9, 10, 11, 12.

Para las curvas de adiciones estándar los resultados experimentales obtenidos para ácido nalidíxico se encuentran en las tablas de la No. 13 a la tabla No. 25.° Pesandose 8.0 mg de las 20 tabletas finamente molidas.

Los datos experimentales obtenidos en tres diferentes marcas comerciales de tabletas se indican de la tabla No. 26 a la tabla No. 28. Sin la necesidad de separaciones previas del principio activo de los excipientes, para la cuantificación del ácido nalidíxico.

En donde:

$E_{1/2}$ (V/ECS) = Es el potencial de media onda de reducción (en este caso), del ácido nalidíxico en el medio propuesto, usando un electrodo de calomel saturado como referencia.

α = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda de reducción del ácido nalidíxico.

C. por M.C. = Corrección por mínimos cuadrados.

i_{lim} (μA) = Es la corriente límite de difusión (en microamperios), que se obtiene al efectuar la electrólisis del ácido nalidíxico, que es proporcional a la concentración del mismo.

CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE AC. NALIDIXICO	$E_{\frac{1}{2}}$ (V/Ecs)	** $\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C. *
1.07	-1.75	± 0.057	5.4	4.81
1.93	-1.79	± 0.028	8.9	9.36
3.01	-1.78	± 0.046	14.0	13.89
4.09	-1.79	± 0.010	19.1	18.43
4.95	-1.79	± 0.043	21.6	22.97
6.03	-1.79	± 0.010	26.6	27.51
6.89	-1.79	± 0.010	32.8	32.04
7.97	-1.80	± 0.000	27.0	35.58

Tabla No. 9 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios) y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis nalidixico, para preparar la primera curva estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

*C. por M.C. = Corrección por mínimos cuadrados

** α = es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE AC. NALIDIXICO	$E_{\frac{1}{2}}$ (V/Ecs)	$\Delta = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C.*
1.07	-1.77	± 0.037	4.3	4.46
1.93	-1.76	± 0.021	6.8	7.01
3.01	-1.76	± 0.018	9.9	9.57
4.09	-1.75	± 0.018	12.3	12.12
4.95	-1.76	± 0.018	14.8	14.68
7.00	-1.77	± 0.000	18.0	19.79
7.97	-1.77	± 0.010	23.6	22.34

Tabla No. 10 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios) y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la segunda curva estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

* C. por M.C. = Corrección por mínimos cuadrados

** Δ = es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE AC. NALIDIXICO	$E_{1/2}$ (VECS)	** α = 0.05	i_{lim} (μA)	C. por M.C.*
1.07	-1.76	+ 0.136	4.0	3.88
1.93	-1.77	+ 0.028	6.2	6.55
6.89	-1.77	+ 0.014	20.4	19.71
7.97	-1.77	+ 0.012	21.7	22.35

Tabla No. 11: Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios) y corriente límite de difusión i_{lim} (μA) después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la tercera curva estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

* C. Por M.C. = Corrección por mínimos cuadrados.

** α = es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

pH	Datos estadísticos de linealidad de las curvas de calibración			Valores promedio
9.6	$m = 2.9060$ $b = 0.8650$ $r = 0.9920$			$m = 2.9060$ $b = 0.8650$ $r = 0.9920$
10.4	$m = 4.4810$ $b = -1.1620$ $r = 0.9896$			$m = 4.4810$ $b = -1.1620$ $r = 0.9896$
*12.0	$m = 4.5370$	$m = 2.5550$	$m = 2.6380$	$\bar{m} = 3.2433$
	$b = 0.2876$	$b = 1.9055$	$b = 1.2460$	$\bar{b} = 1.1463$
	$r = 0.9974$	$r = 0.9901$	$r = 0.9981$	$\bar{r} = 0.9952$

Tabla No. 12: Tabla de comparación de resultados de las curvas de calibración, correspondiente a los polarogramas de reducción del ácido nalidíxico a pH de 9.6, 10.4 y 12.0

m = Pendiente ($\mu\text{A}/\text{mF}$).

b = Ordenada al origen (μA).

r = Coeficiente de correlación (ver anexo pag. 96).

* = Este dato se hizo por triplicado.

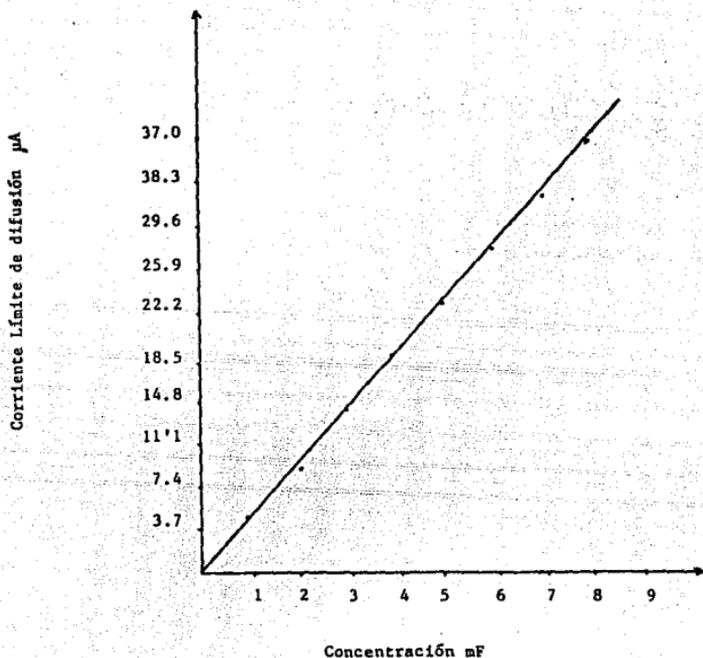


Fig. 12: Curva de calibración para ácido nalidíxico, (corriente límite de difusión en función de la concentración), en disolución de hidróxido de sodio a un pH de 12.0. La presente recta representa la relación proporcional entre la corriente límite de difusión y la concentración de ácido nalidíxico en la disolución. (m es la pendiente, b es la ordenada al origen, r es el coeficiente de correlación (ver anexo pag. 96)).

Datos Estadísticos.

$m = 4.5370 \mu A/mF$

$b = 0.2876 \mu A.$

$r = 0.9974$

FORMULACION I

CANTIDAD DE TABLETA (mg) $\pm 0.05^{***}$ mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE AC. NALIDIXICO (P.DE R.)*	$E_{\frac{1}{2}}$ (V/ECS)	$\alpha^{****} = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. POR M.C. **
8.0	0.00	-1.79	± 0.003	10.8	10.70
8.0	1.07	-1.80	± 0.009	15.4	15.46
8.0	1.93	-1.80	± 0.009	19.8	20.22
8.0	4.09	-1.80	± 0.021	30.2	29.75
8.0	6.03	-1.79	± 0.028	39.1	39.28

Tabla No. 13 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la primera curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION I

CANTIDAD DE TABLETA (mg) $\pm 0.05^{***}$ mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. (P. DE R.)*	$E_{1/2}$ (V/ECS)	$\alpha^{****} = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C. **
8.0	0.00	-2.3	± 0.020	0.4	9.06
8.0	1.07	-2.3	± 0.000	12.9	13.01
8.0	1.93	-1.7	± 1.030	16.6	16.95
8.0	4.09	-1.4	± 0.820	24.5	24.84
8.0	6.03	-1.8	± 0.032	33.0	32.73

Tabla No. 14 : Valores promedio e intervalo de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidíxico, para preparar la segunda curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.) * = Patrón de referencia.

C. por M.C. ** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION I

CANTIDAD DE TABLETA (mg)	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)	$E_{1/2}$ (V/ECS)	**** $\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C.**
± 0.05 *** mg					
8.0	0.00	-1.79	± 0.007	9.1	10.26
8.0	0.07	-1.79	± 0.012	15.1	13.75
8.0	1.93	-1.79	± 0.013	17.2	17.23
8.0	4.09	-1.79	± 0.024	23.9	24.20
8.0	6.03	-1.79	± 0.016	31.0	31.17

Tabla No. 15 : Valores promedio e intervalo de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la tercera curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION I

CANTIDAD DE TABLETAS *** ± 0.05 mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{\frac{1}{2}}$ (V/ECS)	**** $\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C. **
8.0	0.00	-1.78	± 0.000	10.6	10.54
8.0	1.07	-1.79	± 0.000	18.0	-
8.0	1.93	-1.79	± 0.032	18.5	18.81
8.0	4.09	-1.79	± 0.013	27.1	27.07
8.0	6.03	-1.78	± 0.014	35.3	35.34

Tabla No. 16 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la cuarta curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C. = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION I

CANTIDAD DE TABLETA (mg)	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{1/2}$ (V/ECS)	*** α -0.05	i_{lim} (μA)	C. por M.C.**
$\pm 0.05^{***}$ mg					
8.0	0.00	-1.80	± 0.019	10.9	12.16
8.0	1.07	-1.80	± 0.022	15.5	15.24
8.0	1.93	-1.81	± 0.011	18.8	18.32
8.0	4.09	-1.79	± 0.000	26.3	24.48
8.0	6.03	-1.77	± 0.000	29.2	30.64

Tabla No. 17 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la primera curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION II

CANTIDAD DE TABLETA (mg)	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{\frac{1}{2}}$ (V/ECS)	$\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C.**
± 0.05 mg					
8.0	0.00	-1.56	± 0.190	8.4	8.41
8.0	1.07	-1.57	± 0.043	11.7	11.71
8.0	1.93	-1.88	± 0.563	14.9	15.01
8.0	4.09	-1.55	± 0.037	21.7	21.61
8.0	6.03	-1.34	± 0.160	28.0	28.21

Tabla No. 18 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidíxico, para preparar la segunda curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION II

CANTIDAD DE TABLETA \pm ^{***} 0.05 mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{1/2}$ (V/ECS)	^{****} $\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C.**
8.0	0.00	-1.79	\pm 0.000	9.5	11.03
8.0	1.07	-1.79	\pm 0.008	16.2	14.89
8.0	1.93	-1.79	\pm 0.000	19.2	18.74
8.0	4.09	-1.80	\pm 0.008	23.2	-
8.0	6.03	-1.81	\pm 0.016	33.7	34.16

Tabla No. 19 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y Corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la tercera curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION II

CANTIDAD DE TABLETA (mg) \pm ^{***} 0.05 mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{1/2}$ (V/ECS)	^{****} $\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C.**
8.0	0.00	-1.79	\pm 0.018	10.5	9.82
8.0	1.07	-1.79	\pm 0.021	16.2	-
8.0	1.93	-1.80	\pm 0.021	15.4	16.28
8.0	4.09	-1.80	\pm 0.008	22.4	22.75
8.0	6.03	-1.80	\pm 0.008	29.6	29.21

Tabla No. 20 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de medio onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la cuarta curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION III

CANTIDAD DE TABLETA (mg) \pm ^{***} 0.05 mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{1/2}$ (V/ECS)	^{****} $\alpha = 0.05$	i_{lim} (μA)	C. por M.C. **
8.0	0.00	-1.74	\pm 0.062	11.4	8.73
8.0	1.07	-1.72	\pm 0.010	15.6	13.77
8.0	1.93	-1.80	\pm 0.074	11.0	18.81
8.0	4.09	-1.80	\pm 0.011	31.5	28.88
8.0	6.03	-1.80	\pm 0.095	39.4	38.96

Tabla No. 21 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidíxico, para preparar la primera curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pasadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION III

CANTIDAD DE TABLETA (mg) + ^{***} 0.05 mg	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	E_1 (V/ECS)	^{****} -0.05	i_{lim} (μA)	C. por M.C.**
8.0	0.00	-1.79	\pm 0.013	16.9	17.80
8.0	1.07	-1.78	\pm 0.016	22.1	21.02
8.0	1.93	-1.77	\pm 0.007	28.1	-
8.0	4.09	-1.78	\pm 0.024	30.4	32.49
8.0	6.03	-1.77	\pm 0.000	41.3	40.15

Tabla No. 22 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda E_1 (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (μA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la segunda curva de adiciones estándar en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.** = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION III

CANTIDAD DE TABLETA (mg) ± 0.05 ^{***} mg	CONCENTRACION MLIFORMAL REAL ADICIONADA DE A.C. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{\frac{1}{2}}$ (V/ECS)	α = 0.05 ^{****}	i_{lim} (µA)	C. por M.C. **
8.0	0.00	-1.77	± 0.016	9.1	12.38
8.0	1.07	-1.77	± 0.016	20.2	16.42
8.0	1.93	-1.78	± 0.016	20.2	-
8.0	4.09	-1.78	± 0.013	29.3	28.54
8.0	6.03	-1.78	± 0.008	35.5	36.62

Tabla No. 23 : Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{\frac{1}{2}}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (µA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la tercera curva de adiciones estandar en disolución de hidróxido de sodio a un pH de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia

C. por M.C.^{**} = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

FORMULACION III

CANTIDAD DE TABLETAS (mg) ± 0.05 mg ^{***}	CONCENTRACION MILIFORMAL REAL ADICIONADA DE AC. NALIDIXICO (P. DE R.)*	$E_{1/2}$ (V/ECS)	$\Delta E_{1/2}$ = 0.05 ^{****}	i_{lim} (µA)	C. por M.C. ^{**}
8.0	0.00	-1.79	± 0.013	11.7	11.95
8.0	1.07	-1.78	± 0.021	17.0	15.82
8.0	1.93	-1.78	± 0.008	18.2	-
8.0	4.09	-1.77	± 0.010	28.0	27.43
8.0	6.03	-1.79	± 0.016	35.0	35.17

Tabla No. 24 ; Valores promedio e intervalos de confianza del potencial de media onda $E_{1/2}$ (Voltios), comparado con el electrodo de calomel saturado (ECS), y corriente límite de difusión i_{lim} (µA), después de llevar al cabo la electrólisis del ácido nalidixico, para preparar la cuarta cuarva de adiciones estándar en disolución de hidróxido de sodio a un pl de 12.0.

(P. DE R.)* = Patrón de referencia.

C. por M.C.^{**} = Corrección por mínimos cuadrados.

*** = Incertidumbre en las cantidades pesadas.

**** = Es el intervalo de confianza del potencial de media onda.

Datos estadísticos de linealidad de las curvas de adiciones estándar					Valores promedio
FORMULACION I	m=3.9448	m=4.1335	m=3.4851	m=4.7640	m=4.0818
	b=9.0674	b=10.5439	m=10.2686	m=10.7010	b=10.1452
	R=0.9999	r=0.9999	r=0.9999	r=0.9998	r=0.9998
FORMULACION II	m=3.8546	m=3.0800	m=3.2317	m=3.3013	m=3.3669
	b=11.0373	b=12.1600	b=9.8233	b=8.4101	b=10.3576
	r=0.9998	r=0.9849	r=0.9985	r=0.9999	r=0.9957
FORMULACION III	m=4.0398	m=5.0370	m=3.2317	m=3.8695	m=4.0445
	b=12.3864	b=8.7390	b=9.8233	b=11.9542	b=10.7257
	r=0.9996	r=0.9838	r=0.9876	r=0.9986	r=0.9924

Tabla No. 25 : Tabla de comparación de resultados de las curvas de adiciones estándar, correspondiente a los polarogramas de reducción del ácido naldixico en tres formulaciones de tabletas, en disolución de hidróxido de sodio a pli de 12.0.

m = Pendiente ($\mu\text{A}/\text{mF}$).

b = Ordenada al origen (μA).

r = Coeficiente de correlación (ver anexo pag. 96).

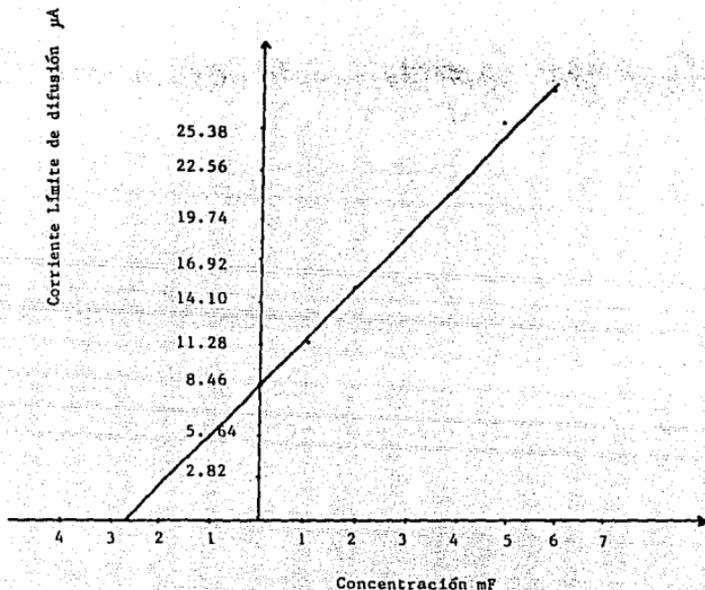


Fig. 13: Curva de adiciones estandar para ácido nalidíxico, (Corriente límite de difusión en función de la concentración), en disolución de hidróxido de sodio a pH de 12.0. La presente figura indica que los datos obtenidos por este método tienen muy poca dispersión, siendo su coeficiente de correlación todavía mejor al obtenido para el método de curva de calibración. (m = es la pendiente, b = es la ordenada al origen, r = es el coeficiente de correlación (ver anexo pag. 96)).

Datos Estadísticos.

m = 3.3013 $\mu A/mF$

b = 8.4100 μA .

r = 0.9999

(FORMULACION I)

PESO NOMINAL	PESO OBTENIDO EN CURVAS DE CALIBRACION	PESO OBTENIDO EN CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.	% DE DIFERENCIA ENTRE LOS DOS METODOS	% NOMINAL DE CURVAS DE CALIBRACION	% NOMINAL DE CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.
5.5. mg	5.5. mg	5.3. mg	+ 4.18	100.32	96.14
5.5. mg	4.6 mg	5.6 mg	- 17.66	83.12	100.79
5.5 mg	5.2 mg	5.5 mg	- 6.23	93.51	99.75
5.5 mg	5.3 mg	5.8 mg	- 9.14	95.59	104.35

TABLA No. 26: Comparación de resultados de las curvas de calibración y adiciones estandar con respecto al valor nominal.

(FORMULACION II)

PESO NOMINAL	PESO OBTENIDO EN CURVAS DE CALIBRACION	PESO OBTENIDO EN CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.	% DE DIFERENCIA ENTRE LOS DOS METODOS	% NOMINAL DE CURVAS DE CALIBRACION	% NOMINAL DE CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.
5.9 mg	4.8 mg	5.2 mg	- 5.82	75.10	87.36
5.9 mg	4.2 mg	5.9 mg	- 27.18	71.83	99.01
6.2 mg	5.5 mg	5.9 mg	- 6.53	89.64	96.18
6.2 mg	5.1 mg	7.1 mg	- 31.75	82.17	113.92

TABLA No. 27: Comparación de resultados de las curvas de calibración y de adiciones estandar con respecto al valor nominal.

(FORMULACION III)

PESO NOMINAL	PESO OBTENIDO EN CURVAS DE CALIBRACION	PESO OBTENIDO EN CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.	% EN DIFERENCIA ENTRE LOS DOS METODOS	% NOMINAL DE CURVAS DE CALIBRACION.	% NOMINAL DE CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.
6.7 mg	5.6 mg	5.3 mg	+ 5.07	83.78	78.71
6.6 mg	8.8 mg	10.4 mg	- 24.34	132.17	156.47
6.6 mg	6.2 mg	7.1 mg	- 13.03	93.88	106.92
6.6 mg	6.1 mg	7.1 mg	- 15.64	92.14	107.79

TABLA No. 28: Comparación de resultados de las curvas de calibración y de adiciones estándar con respecto al valor nominal.

4.6. DISCUSION DE RESULTADOS.

Al observar la onda generada por la reacción de reducción del ácido nalidíxico en los polarogramas a pH de 9.6 y 10.4, y compararla con la registrada a pH de 12.0, se deduce que muy probablemente esta reacción se lleve al cabo en dos etapas, las cuales se efectúan a pH más alcalinos, de tal forma que prácticamente ocurren simultáneamente a partir de un pH de 10.0.

Esta hipótesis se ve soportada por una concordancia muy aproximada entre la suma de las corrientes límites de difusión de las dos ondas registradas a pH = 9.6 y el total de la única registrada a pH = 12.0.

Para determinar cual de los dos métodos empleados resulta más conveniente para cuantificar el ácido nalidíxico, se comparan los intervalos de confianza, que resultan de procesar por el método estadístico de "T de student" (ver anexo, pag. 96), los datos del por ciento recuperado, obtenidos para tres diferentes marcas comerciales de tabletas conteniendo ácido nalidíxico como principio activo.

De acuerdo a este tratamiento los intervalos de confianza obtenidos son los siguientes:

FORMULACION.	CURVAS DE CALIBRACION.	CURVAS DE ADICIONES ESTANDAR.
I	(81.58 - 104.68)	(94.73 - 105.97)
II	(67.09 - 92.28)	(81.55 - 116.67)
III	(66.17 - 134.81)	(61.10 - 163.84)

Estos resultados nos permiten asegurar que el método de las adiciones estándar es el más conveniente, para valorar ácido nalidíxico en tabletas. para una $\alpha = 0.0.5$ (ver anexo, pag. 96)

Es importante hacer notar que la onda de reducción de nuestra sustancia problema, esta muy cerca de la barrera catódica, lo cual puede influir de manera preponderante en la cuantificación de este fármaco en cualquiera de los dos métodos propuestos.

Finalmente, el comportamiento de la onda de reducción del ácido nalidixico a diferentes pH sugiere un comportamiento electroquímico especial de los compuestos orgánicos insaturados, de ahí que sería muy conveniente la realización de un estudio más a fondo en síntesis selectiva de dobles ligaduras aplicado a electroquímica orgánica.

C A P I T U L O V
" C O N C L U S I O N E S "

A partir de los procedimientos y resultados presentados en capítulos anteriores podemos concluir lo siguiente:

- La presencia de una sola onda de reducción del ácido nalidixico a $\text{pH} = 12.0$, hace de este valor el más recomendable para llevar al cabo su valoración. La corriente límite de esta onda es proporcional a la concentración del ácido nalidixico en la disolución.

- El método de adiciones estándar es el más conveniente para analizar cuantitativamente ácido nalidixico en una forma farmacéutica dentro de un intervalo de concentraciones de 0.5 mF a 10 mF , sin la necesidad de separaciones previas.

- La reacción de reducción del ácido nalidixico muy probablemente se efectúa en dos etapas las cuales se llevan al cabo en forma simultánea a partir de un $\text{pH} = 10.0$.

- El ácido nalidixico presenta un comportamiento electroquímico interesante en relación a la basicidad del medio, de ahí que se proponga la realización de un estudio más a fondo sobre el comportamiento selectivo de dobles ligaduras en relación con su comportamiento electroquímico en dichos medios.

" B I B L I O G R A F I A "

- 1.- THE MER INDEX
AN ENCYCLOPEDIA OF CHEMICALS, DRUGS, AND
BIOLOGICALS. TENTH EDITION 1983
- 2.- Diccionario de especialidades farmacéuticas
PLM. 32a edición 1986
- 3.- Florey Klaus
Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 8
Copyright, by Academic Press, Inc.
1979
- 4.- USP XXI, The United States Pharmacopeia
TWENTY-FIRST REVISION. Official from January,
1985
- 5.- CLARKE E.G.C.
Insolation and Identification of Drug.
Printed in Great Britain by William Clowes and Sons.
1978
- 6.- Cuadro básico de medicamentos del sector salud
1984
- 7.- Bowman W.C. RAND M.J.
Farmacología. Bases Bioquímicas y patológicas.
ed. interamericana
1984
- 8.- Bevan John A.
Farmacología Médica
ed. Harla. Segunda edición
1982
- 9.- Korolkovas Andrejus. Burckhalter Joseph H.
Compendio esencial de química farmacéutica
ed. Reverté, S.A.
1979
- 10.- U.S.P. XXI. Norma del I.M.S.S.
emisión 1986

- 11.- Sánchez Batanero, P.
"Química electroanalítica" fundamentos y aplicaciones. ed. Alhambra
1981
- 12.- Charlot, G., et al. B. TREMILLON
"Las reacciones electroquímicas"
ed. Toray- Masson S.A.
Barcelona 1979
- 13.- Huertas V. Almagro
"POLAROGRAFIA"
ed. Alhambra, S.A.
1971
- 14.- Arvía Alejandro Jorge y Bolzan Jorge Alfredo.
"POLAROGRAFIA"
Monografía No. 13, serie de química. UNESCO
1974
- 15.- Bard, A. and Faulkner L.
"Electrochemical Methods" Fundamentals and applications. ed. John Wiley and Sons.
1980
- 16.- Villarreal Domínguez Enrique
"Fundamentos electroquímicos de los métodos analíticos instrumentales".
ed. Química, S.A.
1964
- 17.- POLAROGRAPHIC REDUCTION AND DETERMINATION OF NALIDIXIC ACID.
Anal. Chim. Acta. 149, 175-91
(1983)
- 18.- Electrochemical reduction of metronidazole and its determination in pharmaceutical dosage forms by d. c. POLAROGRAPHY.
Chemical abstracts 104, 230590
(1986)

- 19.- Polarographic analysis.
Ac. Nicotinic. Chemical abstracts. 71, 27293
(1969)
- 20.- Classical Polarography in the determination of
antibiotics. Chem. Geol. Biol. 1, 23-36
(1964)
- 21.- Kreyszig Erwin
"Introducción a la estadística matemática principios
y métodos". ed. Limusa. Séptima reimpresión
(1983)

A N E X O

COEFICIENTE DE CORRELACION. (r). ⁽²¹⁾

Es una medida del grado de asociación entre dos variables, sus valores van de - 1 a 1, mientras más cercano esté a -1 o/a 1, más cercana será la relación entre las variables.

Se calcula por medio de la fórmula siguiente:

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\left[(n \sum x^2 - (\sum x)^2) (n \sum y^2 - (\sum y)^2) \right]^{1/2}}$$

En donde:

n: es el número de datos en la muestra.

x: suma de datos de la variable x.

y: suma de datos de la variable y.

INTERVALO DE CONFIANZA. (I.C.) ⁽²¹⁾

Para una $\alpha = 5\%$, ésta (α), indica que tanto riesgo tengo de caer en ese error, por lo tanto el 95% restante indica el intervalo de confianza de los valores reales por lo tanto están bien hechos.

Por medio de la siguiente fórmula se calcula el Intervalo de confianza.

$$\text{I.C. (95 \%)} = T_{\text{student}(2.5)} (n-1 \text{ g.L.}) \frac{S}{(n)^{1/2}}$$

En donde:

(n-1 g.L.) = es el valor encontrado en las tablas de T_{student} para n-1 grados de libertad a un de 2.5%.

S = es la desviación estándar.

n = número de datos.

S/(n)^{1/2} = error estandar.