

## VALORACIONES BIFASICAS: DETERMINACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN MEDICAMENTOS A $p(V_o/V_a)$ IMPUESTO CON MONITOREO POTENCIOMETRICO DEL PUNTO FINAL

Alejandro Baeza. Juan Ramírez Balderas

Facultad de Química Edif. A UNAM, C.U. CP 04510  
México DF. FAX 6-22-37-23 baeza@servidor.unam.mx

### Abstract

Biphasic liquid-liquid potentiometric titration of pharmaceutical presentations of drugs of the type HA and NaA, are presented in order to show the influence of the distribution equilibria on the improvement of the titration plot. Glass electrode is used to avoid previous separation of the analyte. The obtained titration plots yields useful information to propose predominance zone diagrams of the type  $pK_a' = f(p(V_{org}/V_{aq}))$ .

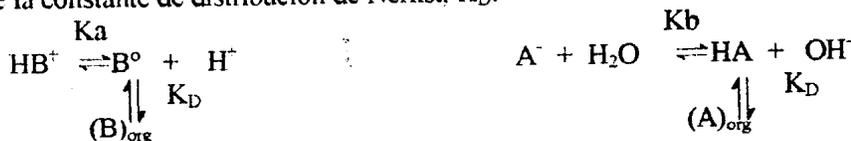
### Resumen

Se propone la utilización de curvas de valoración bifásicas, líquido-líquido, potenciométricas de principios activos en medicamentos del tipo HA o NaA, para mostrar la influencia del equilibrio de distribución sobre la optimización de las curvas de valoración. Se usa el electrodo de vidrio para evitar separaciones complicadas del analito de la muestra. De los resultados obtenidos se proponen diagramas de predominio de especies del tipo  $pK_a' = f(p(V_{org}/V_{aq}))$ .

*valoración bifásica,  $pK_a'$  condicional,  $p(V_o/V_a)$ .*

### Introducción

En Química Farmacéutica un gran número de principios activos lo constituyen especies ácidas del tipo  $HB^+$  (clorhidratos o bronhidratos) o bien del tipo  $HA^o$ . Debido a la estructura de estas especies la base conjugada B y el ácido HA, neutras, presentan baja solubilidad en agua y gran solubilidad en disolventes orgánicos poco miscibles en el agua. El equilibrio de disociación acuosa de  $HB^+$  o el de la hidrólisis acuosa de  $A^-$ , se desplazan más hacia la izquierda en presencia de fase orgánica, el grado de desplazamiento dependerá de la relación de fases ( $V_o/V_a$ ), las constantes de acidez o basicidad,  $K_a$  o  $K_b$ , y de la constante de distribución de Nernst,  $K_D$ :



Las valoración de  $HB^+$  por NaOH, o de NaA por HCl, será más cuantitativa o factible si se realizan en presencia de fase orgánica y para valores de  $p(V_o/V_a)$  grandes (*i.e.*,  $V_o \gg V_a$ ) (Cantwell 1974, 344). La relación entre el  $pK_a$  en medio homogéneo y el heterogéneo puede plantearse en términos de equilibrios condicionales y coeficientes  $\alpha$  de complejación si se propone la relación de fases como una *partícula* a imponer (Rojas, 1993, 321). Por ejemplo para el par HA/A<sup>-</sup> el  $pK_a'$  ( $pK_a$  condicional) en función de  $p(V_o/V_a)$  es el siguiente:

$$pKa' = pKa + \log \alpha_{HA(Vo:Va)}^0$$

$$\alpha_{HA(Vo:Va)}^0 = \frac{(HA)'}{(HA)} = 1 + K_D(Vo/Va)$$

Las condiciones monofásicas se cumplen si:  $Vorg \ll Vac$ ,  $p(Vo/Va) \uparrow$ ,  $(Vo/Va) \approx 0$ ,  $\alpha^0 \approx 1$ .

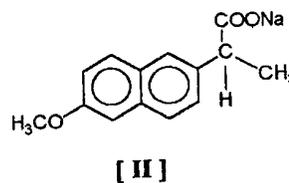
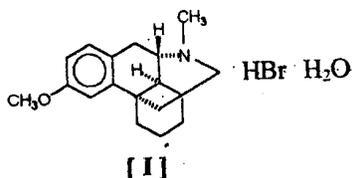
El volumen de punto final se *monitorea* con un electrodo selectivo a  $H^+$ , electrodo de vidrio. La selectividad de este sensor permite evitar la separación de los vehículos que acompañan a los principios activos por valorar. La determinación potenciométrica del punto final representa una alternativa ventajosa con respecto a determinaciones por métodos ópticos o cromatográficos convencionales (Vassos, 1987,55).

### Objetivos

- Determinar el contenido de bromhidrato de dextrometorfán [I] en un medicamento comercial por valoración potenciométrica con NaOH en presencia y en ausencia de metil-isobutil-cetona, MIBK.
- Determinar el contenido de naproxeno sódico [II] en un medicamento comercial por valoración con HCl en presencia de metil-isobutil-cetona.
- Concluir sobre la ventaja de realizar la determinación en medio bifásico,  $p(Vo/Va)=0$ .

### Hipótesis

Al valorar el dextrometorfán por el NaOH se produce la base neutra que se extrae en la fase orgánica. Al valorar la sal sódica del naproxén, A', se produce el ácido neutro que también se extrae. Las extracciones desplazan sendas reacciones de valoración hacia los productos. Consecuentemente las valoraciones se vuelven factibles y/o cuantitativas.



### Experimentos

#### Experimento A: Valoración del bromhidrato de dextrometorfán en medio monofásico

Se vierte el contenido de 20 cápsulas de medicamento en el mortero y se homogeneiza perfectamente. Se pesa 2.5 g de este polvo y se colocan en un vaso de precipitados de 100 mL. Se vierten 25 mL de agua y se agita por espacio de 10 minutos con un agitador magnético. Después de ese tiempo se transfiere a la celda de valoración. El volumen total de 25 mL se valora con el NaOH, normalizado previamente, potenciométricamente. Se efectúan las adiciones de 0.5 en 0.5 mL. Graficar el  $pH = f(v)$  simultáneamente.

#### Experimento B: Valoración del bromhidrato de dextrometorfán en medio bifásico.

Se repite la operación del experimento anterior pero antes de comenzar la adición de titulante se adicionan 50 ml de cloroformo. Se sigue la valoración pHmétricamente cuidando que el electrodo quede en la fase acuosa. Elaborar el gráfico el  $pH = f(v)$  en la misma hoja de papel

milimetrado del experimento anterior. Determinar el volumen de punto final con algún método gráfico o analítico conveniente.

**Experimento C: Valoración de naproxeno en medio bifásico.**

Se trituran en un mortero 10 tabletas de medicamento. Se pesan 1.5 g de muestra molida y se suspenden en agua destilada suficiente para 50 mL. Se filtra y se centrifuga (opcional). Una alícuota de 10 mL del filtrado se valora adicionando previamente 10 mL de agua y 30 mL de *MIBK*. Se valora con HCl normalizado potenciométricamente. Elaborar el gráfico  $\text{pH}=f(v)$  y determinar el volumen de punto final con algún método gráfico o analítico conveniente.

**Discusión de resultados.**

La figura 1 muestra las curvas típicas de la valoración de muestra que contiene bromohidrato de dextrometorfán por el NaOH 0.0540 mol/L a) monofásica y b) bifásica,  $p(V_o/V_a)=0$ . Para la valoración bifásica se determina por un método gráfico un volumen de punto final de 10.46 mL. Para 20 cápsulas analizadas (6 g medicamento), se determina un contenido total de 477.04 mg de bromohidrato de dextrometorfán por lo que se determina 23.86 mg/cápsula. de principio activo, (contenido nominal 30 mg).

La figura 2 muestra la curva típica de la valoración bifásica,  $p(V_o/V_a)=0$ , de la muestra que contiene la sal sódica de naproxeno por el HCl 0.0692 mol/L. Por un método gráfico se encuentra un volumen de punto final de 6.5 mL. Dado que el peso de 10 tabletas ensayadas fue de 4.212 g, se determina un contenido de 245.5 mg de naproxeno sódico por tableta, (contenido nominal 270 mg).

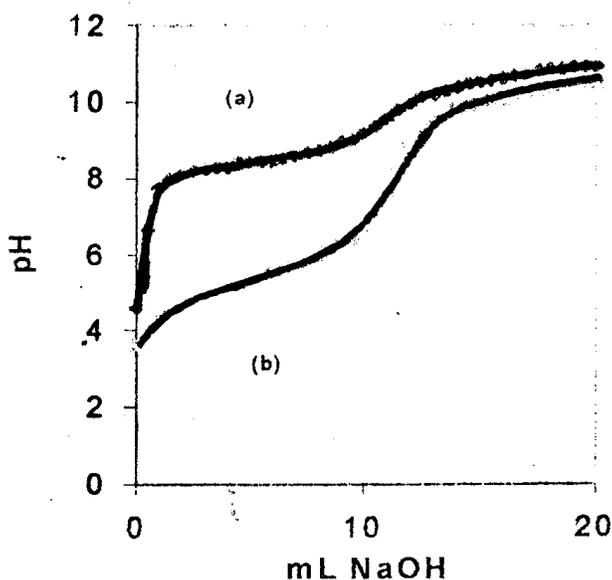
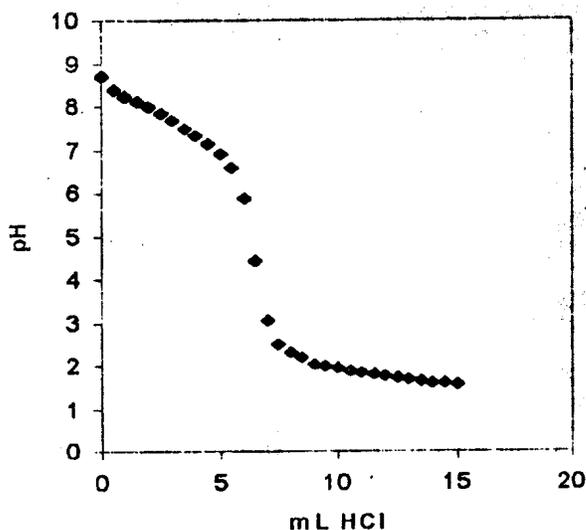


Figura 1 Curva típica de valoración de bromohidrato de dextrometorfán en medio a) monofásico, y b) medio bifásico agua-*MIBK*,  $p(V_o/V_a) = 0$ ., por NaOH 0.0540M.

Figura 2 Curva típica de valoración de naproxeno sódico en medio b) medio bifásico agua-MIBK,



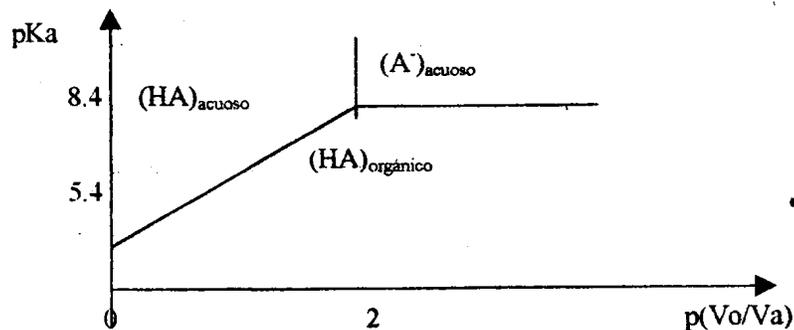
$p(V_0/V_a) = 0.$ , por el HCl 0.0692 M.

### Conclusiones

-El ejercicio práctico propuesto en este trabajo ha sido ensayado durante más de 5 años con estudiantes de un segundo curso de Química Analítica con buenos resultados.

-Los valores determinados difieren comúnmente del contenido nominal, ya que debe considerarse la dispersión misma del método y que a este nivel los estudiantes empiezan a introducirse al análisis cuantitativo volumétrico. Sin embargo las diferencias encontradas son menores del 10% del valor nominal.

-Los resultados permiten reafirmar al estudiante sobre la importancia de la relación de fases en equilibrios de distribución y extender el modelo de condicionalidad a los equilibrios heterogéneos en Química Analítica. En efecto, de los resultados encontrados, por ejemplo, para el bromohidrato de dextrometorfán, para el 50% valorado se cumple que  $pH \approx pK_a$ , entonces es posible proponer un diagrama de predominio de especies heterogéneo del siguiente tipo:



NOTA: Precauciones operatorias: a) los equilibrios heterogéneos son lentos por lo que es conveniente esperar entre cada adición de titulante; b) recolectar la fase orgánica para su posterior reciclado por destilación, *no desechar*. c) el potenciómetro debe estar previamente calibrado para determinar el pH con los electrodos combinados vidrio-referencia.

### Bibliografía

Cantwell, F.F. and Pietrzyk, D.J. *Anal. Chem.* **49**(1977)344

B. H. Vassos y G. W. Ewing "Electroquímica Analítica" Ed. Limusa (1987)55.

Rojas-Hernández, M.T. Ramírez and I. González *Anal. Chim. Acta* **278**(1993)321