

Microelectroanálisis de dos principios activos farmacéuticos.

Daniel Torres Ossorio, Alejandro Baeza

Laboratorio de Electroquímica microAnalítica, Facultad de Química, U.N.A.M.

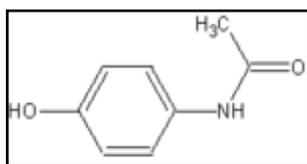
C.U. Del. Coyoacan CP 04510, Tel. 56-22-37-50, baeza@servidor.unam.mx

Introducción

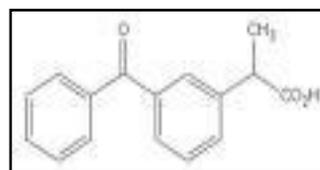
Las especificaciones requeridas para la purificación de un fármaco son: la identificación y cuantificación de los productos de síntesis y su degradación (control analítico), el pKa de la droga y las características físicas como estabilidad térmica, isomería óptica, propiedades surfactantes, tamaño de partícula y forma del cristal. Estos estudios involucran la estabilidad en medios acuosos como función del pH. Una complementación del perfil analítico consiste en llevar a cabo estudios farmacológicos y toxicológicos.

De acuerdo a lo anterior es evidente que se requieren técnicas analíticas en diferentes niveles de sensibilidad. En general los métodos espectrofotométricos UV-VIS y cromatográficos, CG y HPLC, han sido ampliamente usados en control y desarrollo analítico farmacéuticos. Sin embargo cada vez más se emplean las técnicas electroanalíticas, toda vez que, a diferencia de los métodos anteriores, requieren menos costos de operación, son más amables con el medio ambiente, se necesitan menos o ningún tratamiento de muestras y son susceptibles de miniaturización a niveles inclusive celulares.

En este trabajo corto se estudia como ejemplo el comportamiento electroquímico de dos compuestos con actividad farmacológica:



[I]
acetaminofen



[II]
ketoprofeno

El estudio se realiza tanto en materia prima como en un medicamento directo con el empleo de celdas para $V_0 \leq 5$ mL y microelectrodos construidos en nuestro laboratorio:

Metodología

- A) El acetoaminofén, **[I]**, se estudia por voltamperometría lineal en una minicelda con microelectrodo de Pt como electrodo de trabajo, ET, un microelectrodo de referencia de Ag|AgCl(s), ER, y un electrodo de acero inoxidable como electrodo auxiliar, EA. Se utiliza una solución estándar de acetaminofen 0.1 mol/L, R.A. y se efectúan adiciones de 100 μ L a 5 mL de HClO₄ 0.1F. El programa de perturbación es $E_i = -100$ mV, $E_f = 800$ mV, $(dv/dt) = 500$ mV/min y se aplica con un Potenciostato-Galvanostato Radiometer-Tacussel y un programa Voltmaster 1.

- B) El ketoprofeno, [II], se estudia por polarografía clásica en una minicelda con EGM como ET, un microelectrodo de Ag|AgCl(s), ER, y un electrodo de acero inoxidable como, EA. Se utiliza una solución estándar de ketoprofeno 10 mg/L, R.A. y se efectúan adiciones de 100 μ L a 1 mL de NaOH 1F. El programa de perturbación es $E_i = -1000$ mV, $E_f = -1500$ mV, $(dv/dt) = 5$ mV/min, $t = 2$ s y se aplica con un polarógrafo BAS CV-27 acoplado a un graficador XY. Se burbujea nitrógeno durante 10 minutos.
- (C) Se analizaron 10 mg de tableta de ketoprofeno GI directamente en 1 mL de NaOH 1mol/L. Se burbujea nitrógeno durante 10 minutos.

Resultados

La figura 1 muestra las miniceldas empleadas.

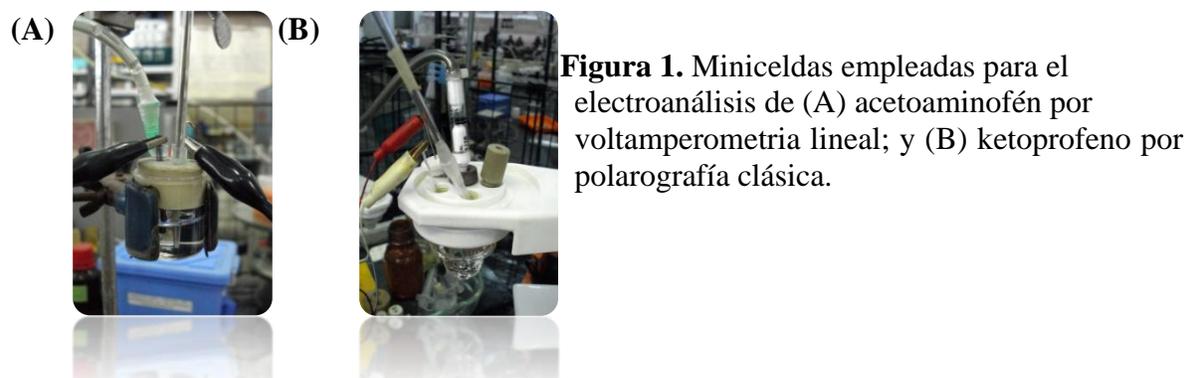


Figura 1. Miniceldas empleadas para el electroanálisis de (A) acetoaminofén por voltamperometría lineal; y (B) ketoprofeno por polarografía clásica.

La figura 2 muestra la evolución de los voltamperogramas lineales de las soluciones estándar de acetoaminofén. Se observa un pico anódico de oxidación bien definido proporcional a la concentración en solución, $E_p = 650$ mV.

La figura 3 muestra la curva de calibración amperométrica de soluciones estándares de acetoaminofén, $I_p = f(C)$.

La figura 4 muestra la evolución de la onda polarográfica de la electroreducción de soluciones estándar de ketoprofeno y de una muestra de medicamento.

La figura 5 muestra la curva de calibración polarográfica para la determinación de ketoprofeno, $h = f(C)$. Al interpolar la altura de la onda polarográfica (6 cm) de la muestra se detectan 3.7 mg/mL lo que corresponde a 37%. La cantidad nominal corresponde al 50% del principio activo en el medicamento.

Conclusiones

Se demuestra que el control de medicamentos por métodos electroanalíticos requiere de medios de reacción sencillos, poca cantidad de medios de reacción y muestras. Las curvas de calibración obtenidas presentan índices de correlación lineales mayor al 99%. La utilidad de los microelectrodos empleados minimiza el costo del análisis. Estos experimentos sientan las bases sólidas para posteriores experimentos de desarrollo analítico farmacéutico.

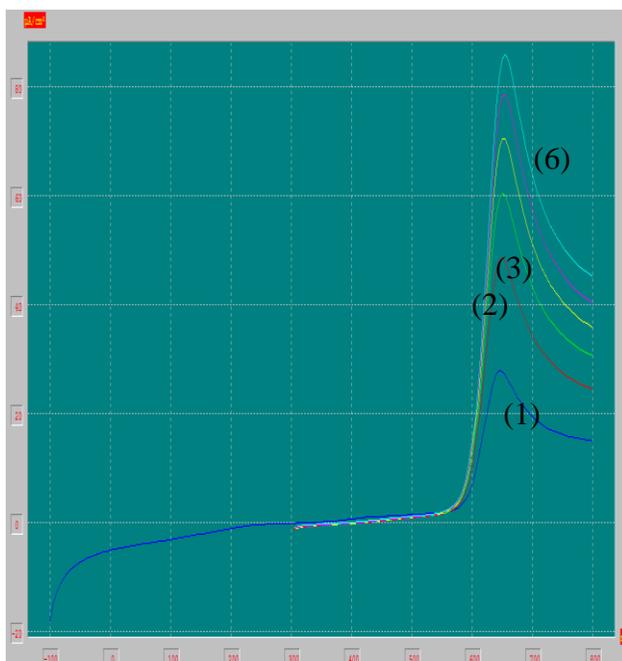


Figura 2. Evolución de los voltamperogramas lineales de soluciones estándar de acetaminofén desde (1) 10 mM hasta (6) 60 mM.

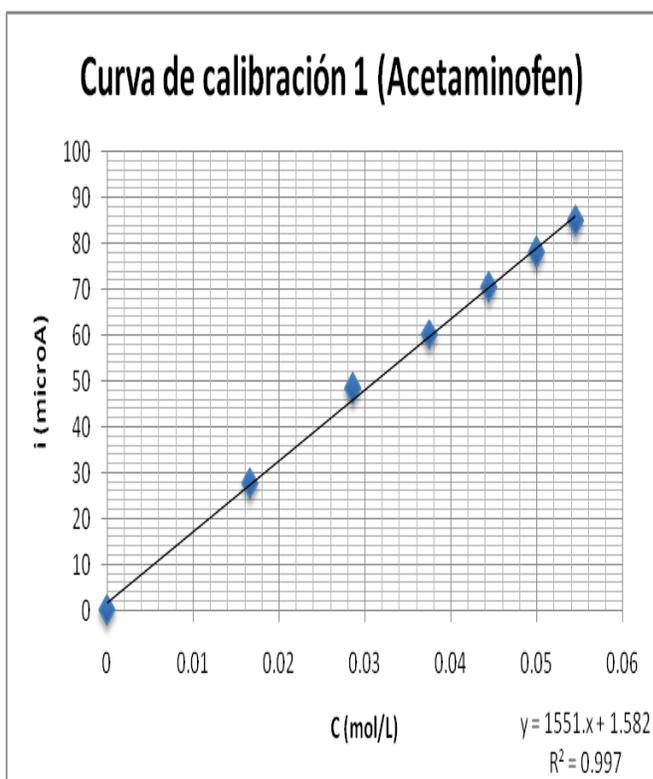


Fig. 3. Curva de calibración amperométrica de soluciones estándar de acetaminofén en medio ácido perclórico decimolar.

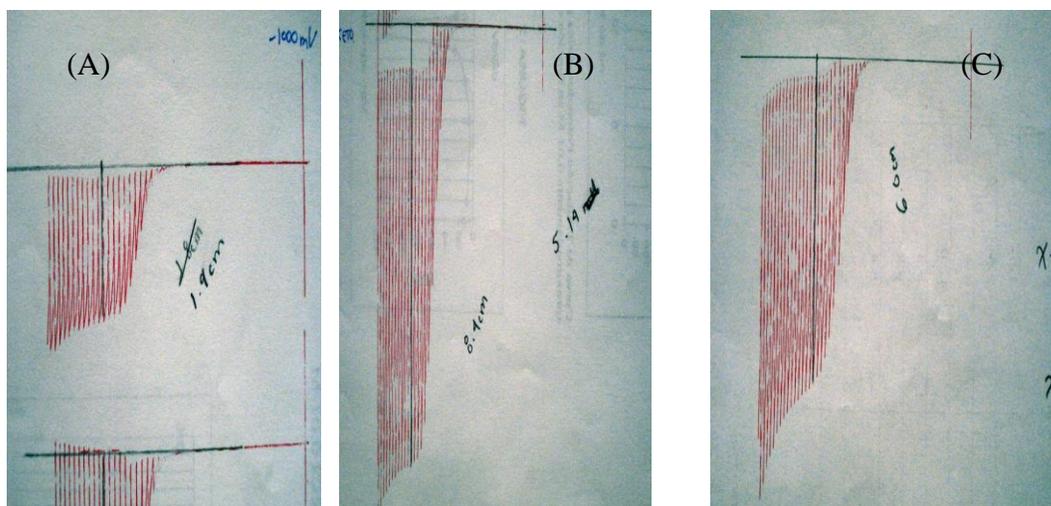


Figura 4. Polarogramas de muestra de soluciones estándar (A) 1 mg/mL;(B) 8.4 mg/mL y (C) 10 mg de tableta molida de ketoprofeno GI.

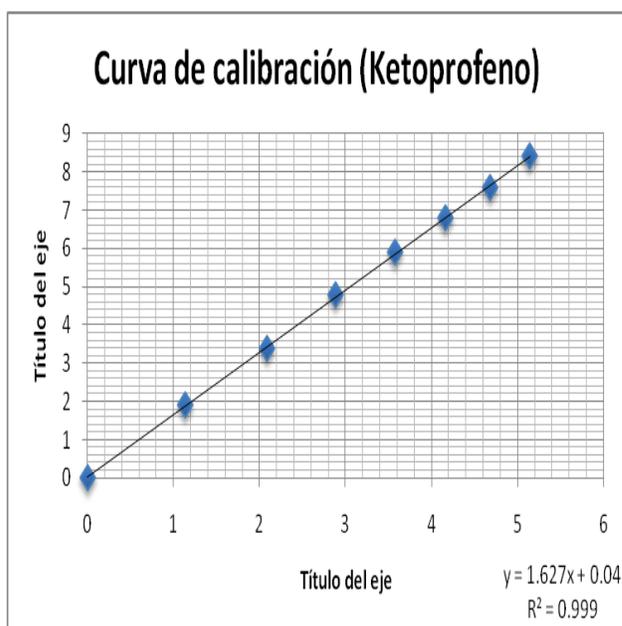


Figura 5. Curva de calibración polarográfica de soluciones estándar de ketoprofeno, $h = f(C)$:

mg/mL	h(cm)
0	0
1.9	1.13
3.4	2.08
4.8	2.88
5.9	3.57
6.8	4.16
7.6	4.68
8.4	5.14

Bibliografía

- 1) Marvin A. Brooks (Hoffmann-La Roche Inc.)
 “Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry.
 Application of Electrochemistry to Pharmaceutical Analysis”
 Editors Peter T. Kissinger and William R. Heineman.
 Maarel Dekker, Inc.
 1984.

- 2) Albert L. Woodson, Donald E. Smith
Direct Current and Alternating Current. Polarographic Response of some Pharmaceuticals in an Aprotic Organic solvent”
Analytical Chemistry **42**[2](1970)242-248
 - 3) H. Vidrio, M. Medina, P. Gonzalez, M. Lorenzana, P. Diaz, A. Baeza
“Semicarbazide.Sensitive amine Oxidase Substrates Potentiate Hydralazine Hypotension: Possible Role of Hydrogen Peroxide.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **307**(2003)497-504.
 - 4) H. Prado, P. Diaz, J. L. Ortiz, A. Baeza
“Polarographic Determination of Km’and V max of Glutathione Reductase”
Current Separations **20:4**(2004)117-120.
 - 5) A. Baeza
Libro electronico: Química Analítica a Microescala Total
<http://depa.fquim.unam.mx/amyd> --> Química Analítica I --> Listado de documentos.
-

Tesis realizadas en el Laboratorio de Química microelectroanalítica 3F:

- 1) Francisco Villaseñor Rosas
“Propuesta para valorar acido nalidíxico por polarografía clásica en una forma farmacéutica completa”
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 1988.
- 2) Javier Velazquez Cortes
“Propuesta inicial para la dosificación electroanalítica de metronidazol en medicamento”
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 1991.
- 3) Jose Gerardo Medina Alonso
“Desarrollo y validación de un método analítico por polarografía diferencial de pulsos para la cuantificación de acido nalidixico en materia prima y producto terminado”
Tesis de licenciatura. FES-Zaragoza. UNAM. 1992.
- 4) Heriberto Prado García
“Determinación de los parámetros cinéticos de la glutathion reductatasa por polarografía clásica”.
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 1999.

- 5) Martin Daniel Guadarrama Atrizco
“Introducción al desarrollo y validación de un método analítico por polarografía diferencial de pulsos para la cuantificación de metronidazol en materia prima y producto terminado”
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 2001.
 - 6) Natalia Rosario Cruz Martínez
“Diseño y construcción de prototipos de sistemas microbiosensores electroquímicos selectivos a peróxido de hidrógeno (H₂O₂)”
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 2001.
 - 7) Adrián de Santiago Zárate
“Minuaturización, diseño y caracterización de metodologías electroanalíticas y ópticas para el área de química farmacéutica biológica”
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 2002.
 - 8) Francisco Javier Alvarez Rodríguez
“Electrorreducción de metronidazol, reactividad frente a medios oxidantes (oxígeno)”
Tesis de licenciatura. Facultad de Química. UNAM. 2003.
 - 9) Q. Patricia Diaz Arista
“Determinación de peróxido de hidrógeno en muestras clínicas”
Tesis de maestría. Posgrado en Ciencias Químicas.
Facultad de Química. UNAM. 2004.
 - 10) Juan Manuel Martínez Nuñez
“Química Microanalítica: Determinaciones clínicas y farmacéuticas con microfotocolorímetro de mínima instrumentación (MIMC)”
 - 11) Xochiquetzal Congález Rodríguez
“Estudio de la glutatión reductasa por voltamperometría de barrido triangular de potencial con formación de enlaces RS-Hg en sistemas microelectroanalíticos”
Facultad de Química. UNAM. 2007.
 - 12) Guillermo Hazael Alvarez Arizabalo
“Microelectroanálisis por estudio cronoamperométrico y voltamperométrico del sistema acoplado ferricuanuro-glucosa mediado por glucosa oxidasa”
Facultad de Química. UNAM. 2008.
-

