

Titulación potenciométrica de sulfametoxazol y trimetoprima a microescala

Romero Coronel Graciela, Pérez Garfias Adir J., Rodríguez Rodríguez Sara del Carmen

Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas,
Departamento de Química Inorgánica.
Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n Colonia Santo Tomás México D.F. CP 11340.

gcoronel@hotmail.com

Fecha de aceptación: 18 de julio de 2015

Fecha de publicación: 23 de septiembre de 2015

RESUMEN

Dado las características químicas de las sustancias activas del Bactrim, se emplea una reacción ácido base en medio no acuoso con HClO_4 , utilizando un electrodo indicador de vidrio para conocer el contenido de trimetoprima; y en el caso del sulfametoxazol, una reacción redox con NaNO_2 utilizando un electrodo indicador de platino. Conforme al ensayo de recuperación se observó que el método no presentó interferencias por la presencia de alguna sustancia presente en la composición de las tabletas, garantizando así la cuantificación de la concentración de sulfametoxazol y de trimetoprima a través de un método potenciométrico en microescala; que para efectos de la enseñanza, puede ser propuesto como una práctica en la que se utilicen reacciones de óxido-reducción y ácido-base en medio no acuoso para determinar la concentración de un analito de interés farmacéutico. El método a microescala permite reducir las cantidades de reactivo y de muestra generando menor cantidad de residuos contaminantes, es un análisis rápido, económico y eficiente.

Palabras clave: titulación potenciométrica, trimetoprima, sulfametoxazol, microescala.

ABSTRACT

Since the chemical properties of the active substances of Bactrim, acid base reaction with HClO_4 nonaqueous medium is used, using a glass indicating electrode for the contents of trimethoprim; and in the case of sulfamethoxazole, a redox reaction with NaNO_2 using a platinum indicator. It recovery under test is noted that the method presented no interference by the presence of a substance present in the composition of the tablet, thereby ensuring the quantification of the concentration of sulfamethoxazole and trimethoprim through a microscale potentiometric method; that for purposes of teaching, it can be proposed as a practice in which redox reactions and acid-base is used in non-aqueous medium to determine the concentration of an analyte of pharmaceutical interest. Microscale method reduces the amount of reagent and sample generating fewer polluting waste, is a fast, economical and efficient analysis.

Key words: potentiometric titration, trimethoprim, sulfamethoxazole, microscale.

INTRODUCCIÓN

Los métodos que se basan en la electroquímica se han utilizado de manera importante en el análisis químico cuantitativo de diferentes analitos. Uno de estos métodos es la titulación potenciométrica, la cual consiste en medir el potencial de un electrodo indicador en función del volumen de titulante adicionado a una solución donde está presente el analito. En tales determinaciones es preciso disponer de un electrodo indicador, un electrodo de referencia y un recipiente donde llevar a cabo la reacción electroquímica (Skoog y West, 2005). En ocasiones, estos análisis resultan inaccesibles para los laboratorios farmacéuticos (de enseñanza o de pequeña industria), por lo que el empleo de técnicas en miniatura es una buena alternativa para remediar estas limitaciones. (Carlsson y Karlberg, 2001).

Un electrodo de referencia es el que tiene un potencial que se conoce, se mantiene constante y es insensible a la composición de la solución del analito. Un electrodo indicador responde rápido y en forma reproducible a los cambios en la concentración de un ión analito (o grupo de iones).

Una titulación potenciométrica arroja valores de potencial (milivolts), que a veces son difíciles de interpretar por lo que, con los resultados obtenidos de potencial y volúmenes de titulante se pueden interpretar de una manera más efectiva si se construye una gráfica denominada curva de titulación. (Skoog y West, 2005).

El volumen de equivalencia corresponde a la cantidad de titulante necesaria para reaccionar con el titulando en una celda bajo ciertas condiciones, es decir, que el potencial obtenido ya no depende de la solución del analito sino del titulante, es por eso que se lleva a cabo un cambio en el potencial.

Por otro lado, en muchas de las ocasiones que se llevan a cabo titulaciones potenciométricas, no se está completamente seguro si el valor del punto de equivalencia es el correcto o cuanta posibilidad de error se tiene en la apreciación del mismo, así de ésta manera; para hacer más preciso y fácil de identificar el valor del volumen de equivalencia se puede recurrir al cálculo de la primera derivada de los resultados tanto potencial como volumen.

En la industria farmacéutica algunos de los principios activos son ácidos o bases débiles que son cuantificados potenciométricamente en medio no acuoso, utilizando como electrodo indicador el electrodo de vidrio. Por otro lado, otros principios activos que también se cuantifican potenciométricamente son aquellos que presentan una reacción redox con el titulante, utilizando un electrodo indicador de platino.

Bactrim es un producto farmacéutico, que es un potente bactericida y bacteriostático, cuya forma farmacéutica es en tabletas, las cuales constan de dos principios activos: (FEUM 8º ed.)

1. Trimetoprima 80 mg
2. Sulfametoxazol 400 mg

Dado las características químicas de las sustancias activas del *Bactrim*, han sido propuestos diferentes métodos para la determinación de trimetoprima y sulfametoxazol (Givianrad *et al.*, 2011), de los cuáles el método potenciométrico es de los más utilizados. En éste método se emplea una reacción ácido base en medio no acuoso con HClO_4 para conocer el contenido de trimetoprima; y en el caso del sulfametoxazol, una reacción redox con NaNO_2 para determinar la concentración del analito. En el presente trabajo se utilizó en ambos casos una técnica a microescala (Rincon *et al.*, 2003)

Trimetoprima: Posee un pK_b de 7.39, y un peso molecular de 290.32. (USP, 1980)

Este valor nos indica que la titulación debe realizarse en medio no acuoso.

Todas las sales de amonio se comportan como ácidos débiles. Si se supone que se ioniza completamente la sal de amonio en ácido acético, la titulación con ácido perclórico es en realidad una titulación del anión básico.

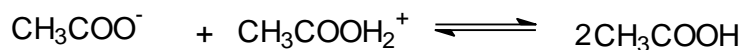
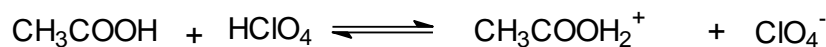
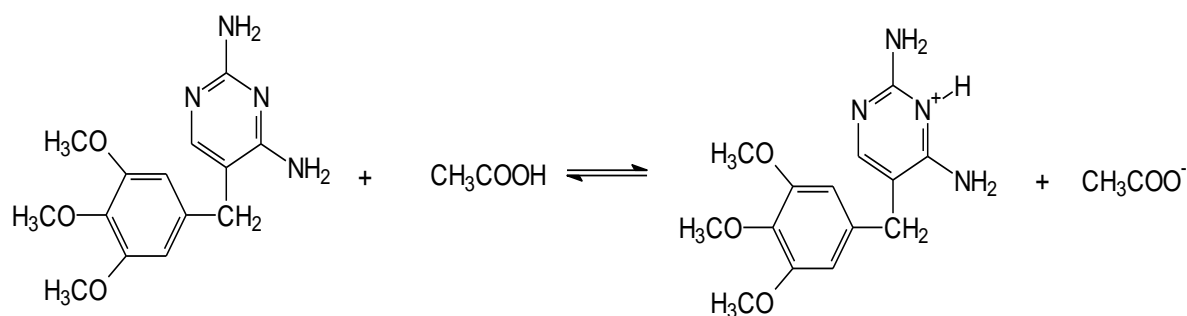
El anión básico acetato, captura el protón del ácido fuerte HClO_4 , para formar ácido acético, el cual se encuentra ligeramente ionizado. Si ésta reacción se acepta como el mecanismo de la titulación, se puede ver que la determinación tendrá éxito si el anión puede combinarse con el protón para dar lugar a un ácido débilmente ionizado.

Es por lo tanto de esperarse que la mayor parte de las sales de amonio de ácidos orgánicos (ácidos débiles) pueden ser determinados por este tipo de titulación

El disolvente de valoración es el ácido acético glacial, tiene baja constante dieléctrica, de modo que los fenómenos de apareamiento de iones son extremadamente importantes en todo examen detallado de equilibrios ácido-base en este disolvente. (Cejudo y Soria, 2001)

Las titulaciones no acuosas son importantes dentro de la Química Analítica, por todas las expectativas de resultados posibles que se pueden generar. Una de las desventajas de las titulaciones ácido-base en medio no acuoso es el alto costo de los disolventes y en algunos casos su toxicidad, por lo que se pretende que para estos casos se realicen a microescala o titulaciones con alícuotas mínimas (de 2 a 5 mL) (Ibáñez, 2000).

El mecanismo de reacción se esquematiza a continuación.



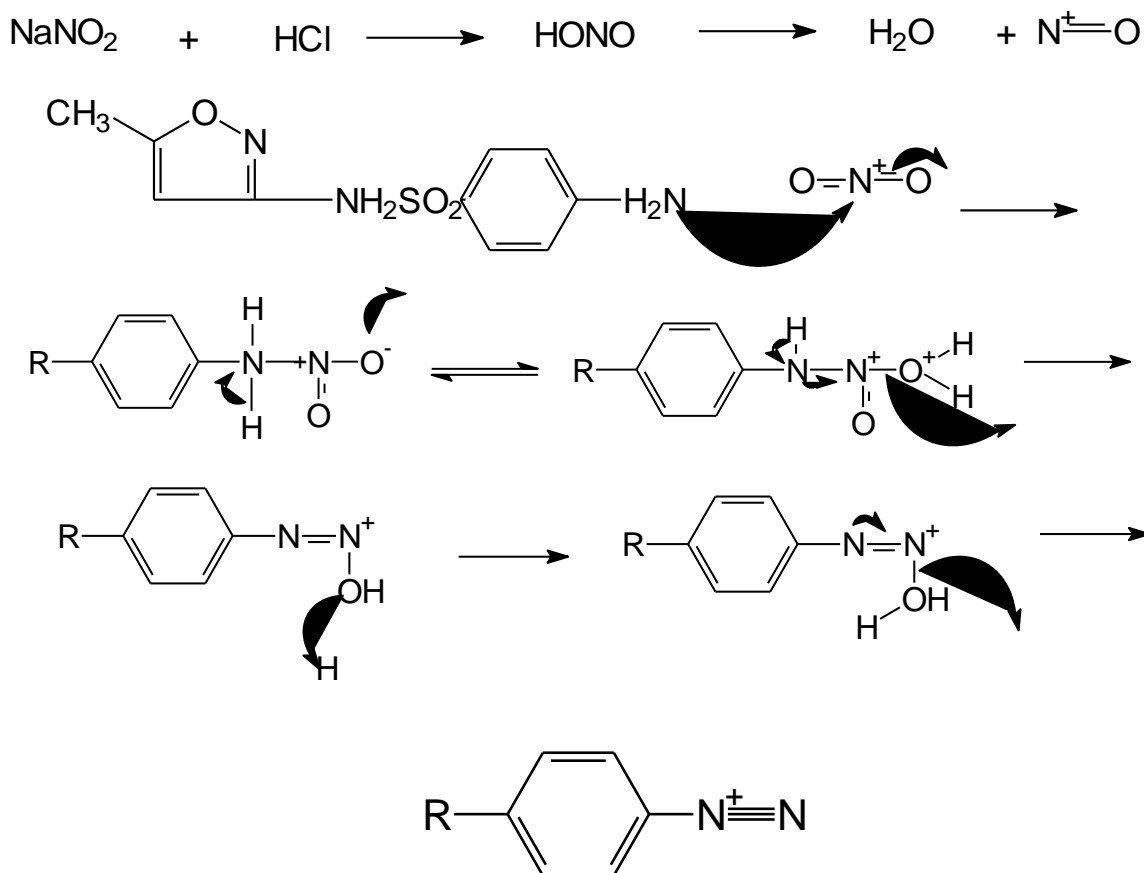
Esta reacción es una reacción común de ácido-base, que puede ser cuantificada mediante una titulación potenciométrica de ácido-base en medio no acuoso, utilizando un electrodo combinado de vidrio.

Sulfametoxazol: Acido débil con un pKa de 6 y un peso molecular de 253.28

El sulfametoxazol en presencia de nitrito de sodio, da la formación de una sal de diazonio, con el grupo amino en posición para al grupo SO_2 . (Wingrove y Caret, 1984)

Tomando en cuenta esto, ésta sal de diazonio es una reacción de oxido-reducción, que puede ser medida mediante una titulación potenciométrica de oxido-reducción, utilizando un electrodo de platino/Ag/AgCl (Cejudo y Soria, 2001)

El mecanismo de reacción se muestra a continuación:



Para la cuantificación de estos principios activos en el laboratorio se utilizó la siguiente fórmula.

$$\text{mg} = \text{mL} \times \text{N} \times \text{Peq} \times \text{Fd}$$

METODOLOGÍA

Las técnicas de valoración empleadas fueron las recomendadas por la US Pharmacopeia (USP, 1980), disminuyendo a la décima parte la cantidad de reactivos necesarios para dichas determinaciones, por lo que los métodos se consideran a microescala dado el tamaño de la muestra que se analizó en el intervalo de 1 a 10 mL (Helm *et al.*, 2009).

Inicialmente se realizaron las valoraciones potenciométricas de los estándares de trimetoprima y sulfametoxazol de acuerdo a los siguientes procedimientos: se colocaron 100 mg del estándar de trimetoprima en un matraz volumétrico y se aforaron con ácido acético glacial (Ácido acético glacial, 100 %, Merck), a un volumen de 50 mL. Se midió una alícuota de 5 mL (equivalentes a 10 mg de trimetoprima) y se realizó la titulación con adiciones de 0.2 mL de HClO₄/CH₃COOH glacial como solución titulante con una concentración 0.0185 N, que se determinó a partir de la valoración con biftalato de potasio previamente seco (120 °C, 2 h) de acuerdo a lo establecido por Costa *et al.* (2008). En el caso del estándar de sulfametoxazol se colocaron 50 mg en un recipiente, se añadieron 2 mL de

CH₃COOH glacial, 1.5 mL de HCl (36-38 % p/p, Merck), se agitó y se realizó la valoración con adiciones de 0.2 mL de NaNO₂ (98 % (p/p), Merck) con una concentración de 0.05 N de acuerdo a lo propuesto por la US Pharmacopeia (1980) con las modificaciones consideradas para la determinación a microescala.

Una vez obtenidos los valores de potencial para cada caso, se elaboraron las gráficas de potencial contra volumen de solución titulante. El volumen de la solución titulante en el punto de equivalencia se determinó por el método de la primera derivada.

Para la valoración de trimetoprima presente en tabletas comerciales (*Bactrim*) se determinó la masa de 20 tabletas, se obtuvo el promedio de cada una, y se trituraron en un mortero. Se midieron 0.1524 g (correspondientes a una cuarta parte de la tableta de *Bactrim*, equivalente a 20 mg del principio activo) y se llevaron al recipiente de titulación. Se añadieron 5 mL de ácido acético glacial, 3 mL de anhídrido acético y se agitó. Posteriormente se hicieron adiciones de 0.2 mL de HClO₄/CH₃COOH glacial 0.0185 N como solución titulante y se midió el potencial. Una vez obtenidos los potenciales, se elaboró una gráfica de potencial contra volumen de titulante y se determinó el valor del volumen de la solución titulante en el punto de equivalencia por el método de la primera derivada.

En el caso de la valoración de sulfametoxazol contenida en la tableta (*Bactrim*), se colocaron en el recipiente de titulación 0.075 g de tableta (equivalente a 50 mg de sulfametoxazol), se añadieron 2 mL de ácido acético glacial, 3 mL de agua, 1.5 mL de HCl concentrado y se agitó. Se realizaron adiciones de 0.2 mL de nitrito de sodio 0.05 N como solución titulante y se midió el potencial. Una vez obtenidos los potenciales de igual forma se generó una gráfica de potencial contra volumen de nitrito de sodio y se determinó el valor del volumen de la solución titulante en el punto de equivalencia por el método de la primera derivada.

Para realizar el ensayo de recuperación de trimetoprima se preparó en un matraz aforado de 50 mL una solución con 200 mg del estándar y ácido acético glacial. Posteriormente se midieron 0.1524 g de *Bactrim* y se realizó la determinación de acuerdo a lo anteriormente señalado para la valoración de trimetoprima contenida en las tabletas. Una vez encontrado el cambio de potencial debido a la adición de titulante, se añadió 5 mL de solución del estándar y se completó de nueva cuenta la valoración de trimetoprima. Con los potenciales obtenidos se elaboró una gráfica de potencial contra volumen de titulante y por el método de la primera derivada se determinó la cantidad de solución titulante para obtener el punto de equivalencia. El ensayo de recuperación de sulfametoxazol se realizó de la siguiente forma: se colocaron en el recipiente de titulación 0.075 g de tableta (equivalente a 50 mg de sulfametoxazol) y se realizó la valoración de acuerdo a lo establecido en la valoración de sulfametoxazol contenida en las tabletas *Bactrim* con la adición de nitrito de sodio 0.05 N hasta encontrar el cambio de potencial correspondiente al punto de equivalencia. Posteriormente se adicionaron 2 mL de ácido acético glacial, 1.5 mL de HCl concentrado y 50 mg del estándar de sulfametoxazol para continuar con la valoración hasta encontrar de nueva cuenta el cambio de potencial.

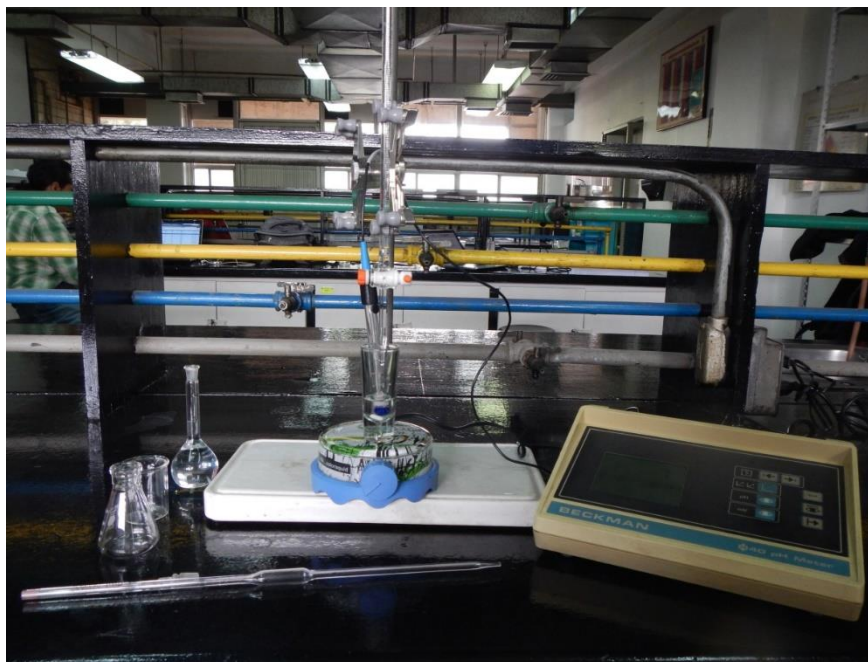


Figura 1. Dispositivo donde se efectúan las titulaciones potenciométricas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la cuantificación del estándar de trimetoprima se empleó el electrodo Vidrio/Ag/AgCl. En la figura 2a se puede observar la gráfica correspondiente al método de la primera derivada para los cambios de potencial en función del volumen de adición de HClO_4 . El promedio de la cantidad de solución titulante en el punto de equivalencia 1.9 mL fue aproximadamente el mismo en todas las titulaciones. A partir de tal volumen se determinó la presencia de 10.2 mg de trimetoprima.

En el caso de la valoración del estándar de sulfametoxazol se empleó el electrodo Pt/Ag/AgCl. En la figura 2b se puede observar la gráfica correspondiente al método de la primera derivada para los cambios de potencial en función del volumen de adición de NaNO_2 . El promedio de la cantidad de solución titulante en el punto de equivalencia es 3.96 mL. A partir de tal volumen se determinó la presencia de 50.1 mg de sulfametoxazol.

Una vez demostrada la posibilidad de cuantificar la trimetoprima y el sulfametoxazol mediante métodos potenciométricos, se procedió a la cuantificación de estos principios activos contenidos en la fórmula farmacéutica (*Bactrim* en tabletas).

En la cuantificación de trimetoprima contenida en las tabletas se obtuvieron valores de 18.89 mg con un volumen de equivalencia de 1.5 mL, como se muestra en la figura 3a

En la cuantificación de sulfametoxazol contenido en las tabletas se obtuvieron valores de 50.6 mg con un volumen de equivalencia de 4.0 mL como se muestra en la figura 3b

El propósito de realizar el ensayo de recuperación en la valoración de trimetoprima fue constatar la precisión y exactitud del método, puesto que el compuesto se determina directamente sobre la formulación de la tableta, y es posible que se presente una interferencia por la presencia de otros compuestos químicos propios del producto. Primer volumen de 1.6 mL, para valorar la trimetoprima contenida en tabletas; segundo volumen de 2.9 mL para valorar la trimetoprima adicionada en la solución estándar) en la valoración con HClO_4 (Figura 4a).

El porcentaje de recuperación para la trimetoprima fue de 92.9 % en la determinación). La precisión del método fue aceptable. En el caso del ensayo de recuperación para el sulfametoxazol se observó una consistencia en los resultados arrojados por el método con un porcentaje de recuperación de sulfametoxazol de 100.04 %, error debido principalmente al material de medición empleado como se explicó anteriormente. En la Figura 4b se pueden apreciar los valores del volumen de la solución titulante en el punto de equivalencia obtenidos.

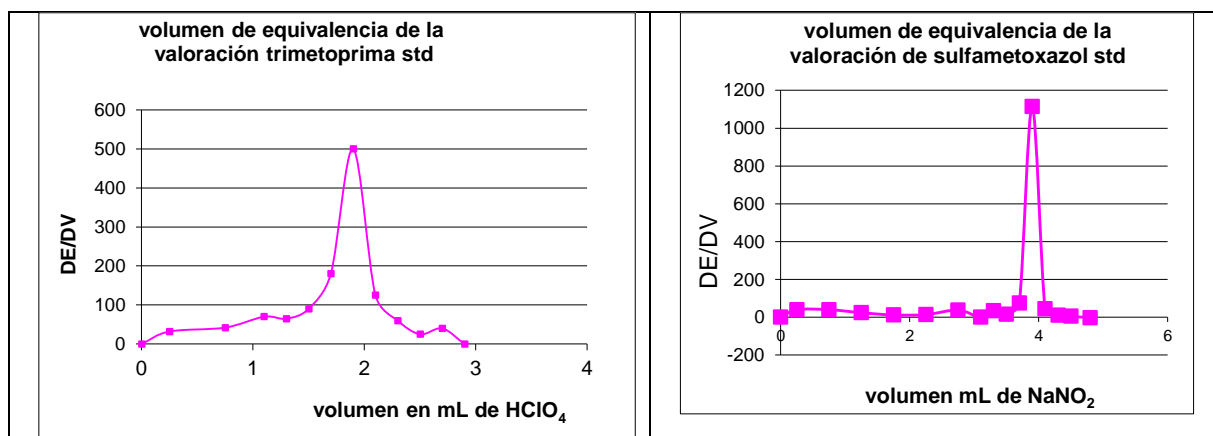


Figura 2. (a) Gráfica de la primera derivada en la determinación potenciométrica de trimetoprima. (b) Gráfica de la primera derivada en la determinación potenciométrica de sulfametoxazol.

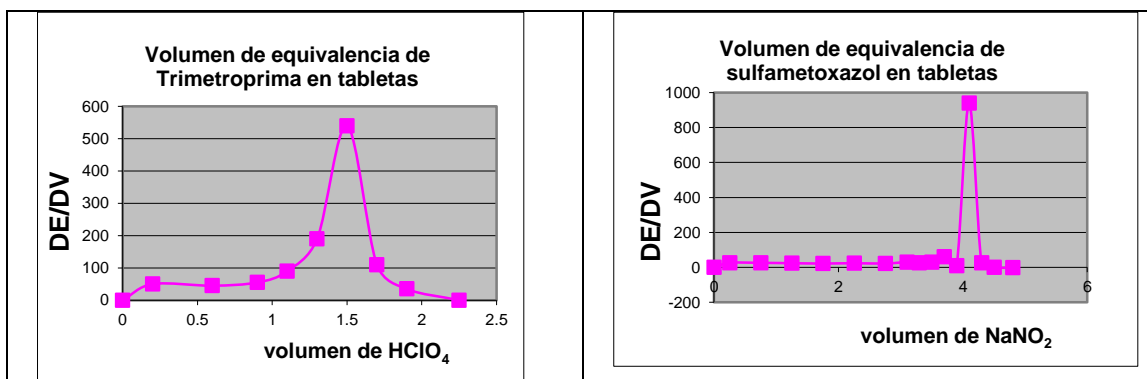


Figura 3. (a) Gráfica de la primera derivada en la determinación potenciométrica de trimetoprima en tabletas de Bactrim (b) Gráfica de la primera derivada en la determinación potenciométrica de sulfametoxazol en tabletas de Bactrim

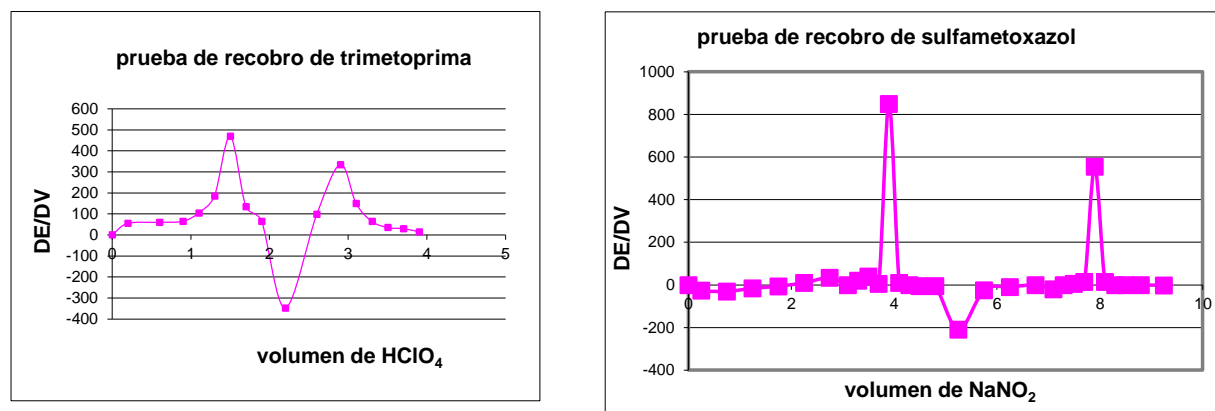


Figura 4. (a) Gráfica de la primera derivada en la prueba de recuperación de trimetoprima en tabletas de Bactrim
(b) Gráfica de la primera derivada en la prueba de recuperación de sulfametoxazol en tabletas de Bactrim

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos, y analizando las características de los principios activos estudiados, se logró aplicar un método de cuantificación potenciométrica para sulfametoxazol y trimetoprima en un producto Farmacéutico (Bactrim en tabletas).

Conforme al ensayo de recuperación se observó que el método no presentó interferencias o errores considerables por la presencia de alguna sustancia presente en la composición de las tabletas, garantizando así la cuantificación de la concentración de sulfametoxazol y de trimetoprima a través de un método potenciométrico en microescala; no fue necesario la separación de los principios activos para su cuantificación, que para efectos de la enseñanza a nivel universitario, puede ser propuesto como una práctica en la que los alumnos utilicen reacciones de óxido-reducción y ácido-base en medio no acuoso para determinar la concentración de un analito de interés farmacéutico.

El método a microescala permite reducir tanto las cantidades de reactivo como las de muestra empleadas y generar una menor cantidad de residuos contaminantes, es un análisis rápido, económico y eficiente que podría emplearse también, como prueba de andén en las instancias de recepción y evaluación de la calidad de materia prima y producto terminado de pequeños o medianos laboratorios farmacéuticos.

REFERENCIAS

- Carlsson K., Karlberg B. (2001). Micro-volume flow titration and screening the dissociation constants (pK_a) of weak acids. *Anal. Chim. Acta*, 434: 149-156.
- Cejudo, U.B.L., Soria A. O. (2001). *Volumetría aplicada a productos farmacéuticos*. 1ª. Ed., Universidad Autónoma Metropolitana. México, p. 69-75.
- Costa, C.I.; Nogueira, F.H.; Pianetti, G.A. (2008). Comparison of HPLC, UV spectrophotometry and potentiometric titration methods for the determination of lumefantrine in pharmaceutical products. *Pharm Biomed Anal*: 48: 223-236.
- Day, R.A. and Underwood, A.L.(1990). *Química Analítica Cuantitativa*. 5ª. Ed., Pearson, México, p. 200-207, 317-321, 379-392.
- Farmacopea de los estados unidos mexicanos (FEUM) 8ª.ed. Mex.

- Givianrad, M.H.; Saber-Tehrani, M.; Aberoomand-Azar, P.; Mohagheghian, M. (2011). H-point standard additions method for simultaneous determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in pharmaceutical formulations and biological fluids with simultaneous addition of two analytes. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*: 78: 1196-200.
- Harvey D. (2002). *Química Analítica Moderna*. 2ª Ed., Mc Graw Hill, México, p. 326-334.
- Helm, I.; Jalukse, L.; Vilbaste, M.; Leito, I. (2009). Micro-Winkler titration method for dissolved oxygen concentration measurement. *Anal. Chim. Acta*. 648: 167-73.
- Ibáñez J. G. (2000). La Química en microescala en México: hacia una panorámica general. *Revista Educación Química*, 11: 168-171 p.
- Pérez S. J de J., Rincón A S., Romero C. G., López A. A. (2004). Micropotenciometría (en volumen) de ampicilina en medio no acuoso, utilizando como electrodo indicador, una película de óxido sobre acero inoxidable 316 (POSAI-316). *Revista Cubana de Química*.16: 61-65.
- Pietrzyk, D.J.; Frank, C.W. (1983). *Química Analítica*, 2ª ed México Interamericana, 194-202 p.
- Rincón A. S. y Pérez S. J. De J. (2003). Potenciometría con volúmenes a nivel de microescala en educación. *Revista Educación Química*, ISSN 0187-893-X Segunda Época, 14: 148-151.
- Romero, C.G.; López, A.A.; Rincón, A.S.; Pérez, S.J. De J. (2005). Cuantificación potenciométrica de benzocaína mediante el empleo de electrodos prototipo. XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Cancún Quintana Roo México. 16 p.
- Skoog D.A., West D.M., Holler F.J and Crouch S. R. (2005). *Fundamentos de Química Analítica*. 8ª. Ed., Thomson México, p. 605-607, 632
- United States Pharmacopeia (1980). Twentieth Revision, Mack Publishing Company. 744–751 p.
- Wingrove S. A., Caret L. R. (1984). *Química Orgánica*. Harla Harper and Row Latinoamericana.