

TEÓRICO-PRÁCTICO: VOLUMETRÍA

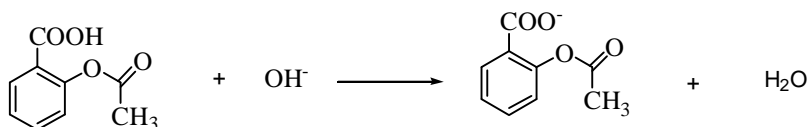
VALORACIONES ÁCIDO BASE EN MEDIO ACUOSO

VALORACIÓN DE ASPIRINA

Es una valoración de tipo ácido base, que puede ser realizada en forma de valoración directa o por retorno. FA VII Ed. en su monografía de Aspirina hace una valoración por retorno.

1-Valoración directa

Se fundamenta en la neutralización del protón ácido del grupo ácido carboxílico



La técnica consiste en adicionar NaOH valorado a una solución de aspirina conteniendo unas gotas de fenofaleína al 1% en solución alcohólica como indicador. El punto final de la valoración se logra cuando la solución adquiere un ligero tinte rosado (en medio ácido la fenofaleína es incolora).

Puesto que se salifica un solo H⁺ por molécula de aspirina y siendo 180 el PM de la droga, su peso equivalente es:

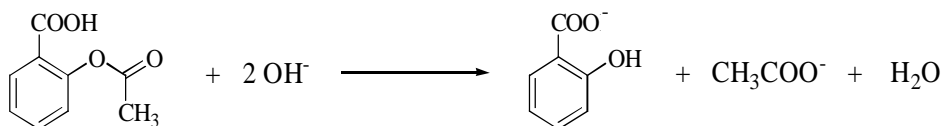
$$P_{eq} = PM/1 = 180$$

El mayor inconveniente de este método es la posibilidad de que se produzca una hidrólisis parcial de la droga durante el desarrollo de la valoración lo que llevaría a consumir mayor cantidad de valorante, aumentando ficticiamente la pureza de la droga.

2-Valoración por retorno

Consiste en provocar la hidrólisis de la droga en medio alcalino de NaOH (previamente valorado), acelerando la misma por calentamiento y valorar el

exceso de NaOH con ácido H₂SO₄ de concentración conocida. La diferencia entre el NaOH agregado y el H₂SO₄ gastado en la valoración indica el número de equivalentes de droga en la muestra.



De acuerdo a la ecuación química del proceso, la hidrólisis produce las sales sódicas de los ácidos salicílico y acético, las cuales son neutralizadas hasta dar los respectivos ácidos antes de llegar al punto final, por lo que cada molécula gramo de aspirina produce 2 moléculas gramo de productos valorables en las condiciones del ensayo.

Dada la pequeña acidez del hidróxido fenólico de aspirina y del ácido salicílico, en medio de NaOH 0,5 N, que es el que se emplea para la hidrólisis, éste se encontrará al estado de fenóxido. Sin embargo, cuando se emplea fenoftaleína como indicador (se produce decoloración de la misma al llegar al punto final) en el pH del intervalo de viraje de la misma y a consecuencia de que el hidroxilo fenólico del ácido salicílico es poco ácido, éste estará al estado de fenol, no como fenóxido.

Estos cambios químicos no intervienen en el cálculo del peso equivalente de la droga, puesto que se partió de un fenol y éste luego de ser transformado en fenóxido vuelve a ser convertido en fenol.

En consecuencia, el peso equivalente de aspirina en este tipo de valoración será:

$$\text{Peq.} = \text{PM}/2 = 90$$

Para la valoración, debe pesarse exactamente alrededor de 1,5 g de aspirina previamente desecada y agregarse 50 mL de solución 0,5 M de NaOH, se hierve la solución durante 10 minutos para que se produzca la hidrólisis total, se enfría y valora el exceso de NaOH con H₂SO₄ 0,5 N usando fenoftaleína como indicador hasta desaparición del color rosa púrpuro de la misma. Debe efectuarse ensayos en blanco con todos los reactivos usados y en las mismas proporciones en que son empleados, para corregir la valoración anterior.

3-Cálculo del factor

a) Valoración directa con NaOH 0,5 N

1000 mL slc _____ 0,5 eq.g NaOH 1 eq. g AAS _____ 180 g AAS
1 mL slc _____ $x = 5 \times 10^{-4}$ eq.g NaOH 5×10^{-4} eq. g _____ $x =$
0,09 g AAS

Cada mL de solución 0,5 N de NaOH equivale a 0,090 g de Aspirina.

b) Valoración por retorno

1000 mL slc _____ 0,5 eq.g NaOH 1 eq. g AAS _____ 90 g AAS
1 mL slc _____ $x = 5 \times 10^{-4}$ eq.g NaOH 5×10^{-4} eq. g _____ $x =$
0,045 g AAS

Cada mL de solución 0,5 N de NaOH equivale a 0,045 g de Aspirina

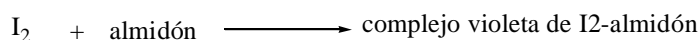
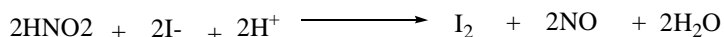
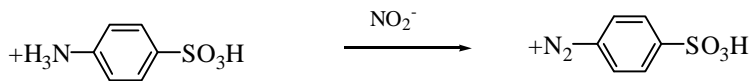
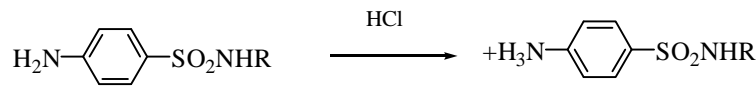
NITRITOVOLUMETRÍA

VALORACIÓN DE DROGAS SULFAS

Las sulfonamidas son valoradas, en general, en medio de HCl diluído por titulación del grupo amino con solución valorada de nitrito de sodio. La reacción ocurre en la proporción de una molécula g de amina y una molécula g de nitrito, para dar la correspondiente sal de diazonio. El grupo sulfonamido no reacciona con el valorante en las condiciones del ensayo.

El punto final se determina por la aparición de ácido nitroso libre, lo cual se comprueba porque éste tiene la propiedad de oxidar el yoduro a yodo. En la práctica y para aumentar la sensibilidad de la detección se emplea papel de yoduro de potasio-almidón. El yodo formado en presencia del oxidante reacciona con almidón para dar un complejo de inclusión color violeta.

El verdadero oxidante en este proceso es el HNO_3 , formado por dismutación del inestable HNO_2 . Puesto que las soluciones de nitrito son muy inestables y porque se emplea un indicador externo, es muy importante cuidar todos los detalles operativos, incluyendo la temperatura a los fines de lograr resultados reproducibles. La introducción de la detección electrométrica del punto final es una estrategia adoptada por otras farmacopeas para subsanar los problemas de reproducibilidad.



Para la valoración electrométrica, se colocan dos piezas de alambre de platino en el recipiente donde se va a efectuar la titulación. Los electrodos son polarizados mediante un potencial de unos 30-50 mV, condición en la cual la corriente que pasa por la solución es prácticamente nula. Se agrega la solución de nitrito lentamente hasta que se llega a obtener un ligero exceso, en este momento ocurre la despolarización de los electrodos y fluye una corriente eléctrica a través de la solución, provocando la deflexión del galvanómetro conectado en serie en el circuito de medida.

La valoración directa no es posible con compuestos como succinilsulfatiazol o ftalilsulfatiazol, antisépticos intestinales que presentan sustituyentes acilo que bloquean el grupo amino aromático.

Tales sustancias deben ser hidrolizadas primeramente por calentamiento con HCl diluido. Sólo entonces el grupo amino liberado puede ser titulado en las condiciones habituales.

FA VII Ed. valora sulfacetamida, sulfadiazina sódica, sulfamerazina y sulfametoxazol por nitritovolumetría.

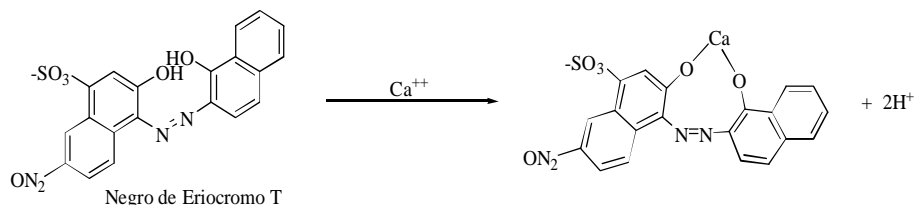
VALORACIONES COMPLEJOMÉTRICAS

VALORACIÓN DE GLUCONATO DE CALCIO

Se valora Ca^{++} de la droga por métodos complejométricos, empleando como valorantes sales del ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), un ligando polidentado capaz de formar complejos muy estables con una gran variedad de cationes, merced a la existencia, en su estructura, de grupos donores de electrones.

Durante la valoración complejométrica, la concentración del Ca^{++} libre irá variando gradualmente (ésta podría ser calculada a partir de la constante de formación del complejo) de modo tal que puede establecerse *a priori* su valor en el punto de equivalencia.

Este dato es importante para la selección del indicador de este tipo de valoraciones. El fundamento de esta selección es que la constante de formación del complejo entre el indicador y el Ca^{++} debe ser de aproximadamente el mismo orden de magnitud, pero menor que la del complejo entre el valorante y el Ca^{++} y que los colores del indicador en sus formas complejada y no complejada deben ser diferentes. De esta forma, durante la valoración, el indicador se encuentra complejado con el Ca^{++} e imparte un determinado color a la solución. En las vecindades del punto de equivalencia, el valorante comienza a complejar Ca^{++} de su complejo con el indicador, por lo que se observará cambio de color en la solución. El fin de este cambio se tomará como el punto final de la valoración.



Estos indicadores, que por variar su color según estén unidos o no a iones metálicos son llamados metalcrómicos, se caracterizan por ser ácidos o bases débiles y poseer sistemas de dobles enlaces conjugados cuyas características también cambian con el pH del medio, es decir, se comportan como indicadores ácido-base. Por ejemplo, el Negro de Eriocromo T sin complejar presenta color rojo a $\text{pH} < 6,3$, es Azul a $\text{pH} 11,5$ y anaranjado a pH superior a $11,5$. Por ello es importante controlar el pH del medio en el que se va a desarrollar la valoración, siendo lo más apropiado emplear un sistema buffer para ello.

PROBLEMAS

1- El Laboratorio de Control de Calidad recibió una muestra de sulfatiazol para su análisis. Se pesaron 0,498 g y se llevó a cabo la valoración por nitritovolumetría según la técnica de FA VII Ed., la cual consiste en agregar 5 ml de ácido clorhídrico, 50 ml de agua destilada y 25 g de hielo machacado y se valora lentamente con solución 0,1 M de nitrito de sodio, agitando fuertemente

luego de cada adición del reactivo, hasta que una gota de la solución, tomada con una varilla de vidrio, produzca una coloración azul cuando se la deposita sobre un papel de engrudo de almidón con ioduro de potasio. La valoración se considera terminada, cuando esa coloración puede reproducirse luego de dejar a la solución en reposo durante un minuto. Datos: PM sulfatiazol: 255,32; Molaridad de la solución de nitrito de sodio: 0,1035 M; Volumen de la solución de nitrito de sodio consumido en la muestra: 18,5 ml. Calcule el porcentaje de pureza.

2- El Laboratorio de Control de Calidad recibió una muestra de gluconato de calcio para su análisis. Se pesaron 0,805 g y se llevó a cabo la valoración complejométrica según la técnica de FA VII Ed., la cual consiste en disolver la muestra en 150 ml de agua destilada adicionados de 2 ml de ácido clorhídrico diluído. Agitar la solución preferiblemente con agitador magnético y agregar desde una bureta alrededor 30 ml de solución 0,05 M de edetato disódico y después, 15 ml de solución de hidróxido de sodio y 0,3 g de azul de hidroxinaftol, como indicador, continuando la valoración hasta que la solución adquiera una coloración azul intensa. Datos: PM gluconato de calcio: 448,40; Molaridad de la solución de edetato disódico: 0,0495 M; Volumen de la solución de edetato disódico consumido en la muestra: 34,5 ml. Calcule el porcentaje de pureza y diga si cumple con el requisito farmacopeico que es no menos de 98%.

3- El Laboratorio de Control de Calidad recibió una muestra ácido acetil salicílico para su análisis. Se pesaron 1,004g y se llevó a cabo la valoración ácido-base según la técnica de FA VII Ed., la cual consiste en agregar a la muestra 50 mL de solución de hidróxido de sodio 0,5 N, hervir suavemente durante diez minutos; enfriar y valorar el exceso de hidróxido de sodio con solución 0,5 N de ácido sulfúrico, usando solución de fenolftaleína como indicador. Efectuar un ensayo en blanco con todos los reactivos usados en las mismas proporciones. Datos: PM ácido acetil salicílico: 180,16; Normalidad de la solución de hidróxido de sodio: 0,497 N; Volumen de la solución de hidróxido de sodio agregado: 50 mL; Normalidad de la solución de ácido sulfúrico: 0,506 N; Volumen de ácido sulfúrico consumido en la valoración de la muestra: 27,0 mL; Volumen de ácido sulfúrico consumido por el blanco: 49,0 mL. Calcules el % de pureza y diga si cumple con el requisito farmacopeico que es no menos de 99,5 %.