



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**APORTE ANALÍTICO AL CONOCIMIENTO DEL COMPORTAMIENTO
QUÍMICO DE INHIBIDORES USUALES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA I: CAPTOPRIL Y LISINOPRIL**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA:

OSMAR ALÍ MARINES NAVARRETE



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor:	Eugenio Octavio Reyes Salas
VOCAL:	Profesor:	Francisco Rojo Callejas
SECRETARIO:	Profesor:	Silvia Citlalli Gama González
1er. SUPLENTE:	Profesor:	Carolina Flores Ávila
2° SUPLENTE:	Profesor:	Elizabeth Del Moral Ramírez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Departamento de Química Analítica DEPg.
Laboratorio 114. Sótano del edificio B.
Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Eugenio Octavio Reyes Salas

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dra. Elizabeth del Moral Ramírez

SUSTENTANTE:

Osmar Alí Marines Navarrete

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	
2.1 Hipertensión	2
2.2 Tratamiento de la hipertensión	7
2.3 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I	8
2.3.1 Captopril	9
2.3.2 Lisinopril	10
2.4 Cuantificación en formulaciones farmacéuticas	11
2.5 Fundamentos de electroquímica	
2.5.1 Voltamperometría	15
2.5.2 Polarografía	15
2.5.3 El polarograma	17
2.5.4 Polarografía diferencial de impulsos	19
2.5.5 Aplicaciones de la polarografía	21

3. OBJETIVOS	
3.1 Objetivo general	23
3.2 Objetivos particulares	23
4. METODOLOGÍA	
4.1 Reactivos y soluciones	24
4.2 Equipo	25
4.3 Muestras analizadas	25
4.4 Pruebas de solubilidad	25
4.5 Valoraciones ácido base de captopril y lisinopril	26
4.6 Estudio electroquímico fundamental de captopril y lisinopril	26
4.7 Influencia del pH en los sistemas redox	27
4.8 Valoraciones complejométricas	28
4.9 Determinación preliminar de la cantidad de captopril y lisinopril en tabletas de uso común para el tratamiento de la hipertensión	
4.9.1 Cuantificación preliminar de captopril por curva de calibración	29

4.9.2 Cuantificación preliminar de lisinopril mediante una valoración Complejométrica	31
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS	
5.1 Pruebas de solubilidad	33
5.2 Valoraciones ácido base de captopril y lisinopril	
5.2.1 Valoración ácido base del captopril	34
5.2.2 Valoración ácido base del lisinopril	36
5.3 Dominio de electroactividad	38
5.4 Electroquímica fundamental de captopril	
5.4.1 Polarografía clásica (PC)	40
5.4.2 Polarografía diferencial de impulsos (PDI)	46
5.5 Electroquímica fundamental de lisinopril	
5.5.1 Polarografía clásica (PC)	48
5.5.2 Polarografía diferencial de impulsos (PDI)	50
5.6 Influencia del pH en los sistemas redox	52

5.7	Equilibrios de complejación	
5.7.1	Complejos de captopril con Hg(II)	57
5.7.2	Complejos de captopril con Zn(II)	61
5.7.3	Complejos de captopril con Cu(II)	63
5.7.4	Complejos de captopril con Ni(II)	67
5.7.5	Complejos de lisinopril con Cu(II)	69
5.7.6	Complejos de lisinopril con Ni(II)	74
5.7.7	Complejos de lisinopril con Zn(II)	75
5.8	Análisis preliminar del contenido de captopril y lisinopril en tabletas de uso común para el tratamiento de la hipertensión	
5.8.1	Cuantificación preliminar de captopril por curva de calibración	79
5.8.2	Cuantificación preliminar de lisinopril mediante una valoración complejométrica	80
6.	CONCLUSIONES	82
7.	PERSPECTIVAS	85
8.	BIBLIOGRAFÍA	87

9. ANEXOS	
9.1 Estimación de la incertidumbre	91
9.2 Valoraciones ácido base	93
9.3 Estudio logarítmico de las curvas i/E para la obtención del potencial de media onda ($E_{1/2}$)	98
9.4 Gráficos de Tafel	100
9.5 Determinación del límite de detección y linealidad del método	104
9.6 Estudio de la variación del potencial de pico con el pH	106
9.7 Determinación de la estabilidad de los complejos formados	
9.7.1 Determinación de las constantes de formación condicionales utilizando el método de relación de corrientes	107
9.7.2 Determinación de las constantes condicionales de formación	114
9.7.3 Determinación de las constantes de formación globales mediante diferencia de potenciales	119
9.8 Cuantificación preliminar de captopril por curva de calibración	121
9.9 Cuantificación preliminar de lisinopril mediante una valoración complejométrica	127

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión es un incremento crónico de la presión arterial sanguínea. En general, si la presión diastólica es ≥ 90 mmHg y la presión sistólica es ≥ 140 mmHg, puede decirse que esa persona es hipertensa [1].

En los humanos existe un sistema hormonal denominado RAS (de sus siglas en inglés, Renin-Angiotensin System) que controla la presión sanguínea mediante la acción de una enzima denominada ACE-I (de sus siglas en inglés Angiotensin - I Converting Enzyme), la cual convierte la angiotensina I en angiotensina II, un poderoso vasoconstrictor que ocasiona que la presión sanguínea aumente [1].

Uno de los tratamientos actuales para la hipertensión son los medicamentos que actúan como inhibidores de la ACE-I, entre los cuales se encuentran el captopril y el lisinopril. Dentro del ramo de los medicamentos, el control de calidad es de suma importancia, ya que un exceso o faltante en la dosis recomendada podría ocasionar efectos graves en el paciente, por esta razón se han desarrollado distintas metodologías que utilizan diferentes técnicas analíticas, tales como la espectrofotometría UV-visible, la cromatografía de gases (CG) y la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) para cuantificar al captopril y al lisinopril; sin embargo, estas metodologías tienen como desventajas principales; un alto costo y tiempo de análisis, en el caso de los métodos cromatográficos y una baja especificidad y la necesidad de hacer derivatizaciones para la cuantificación, en el caso de la espectrofotometría UV-visible.

En este trabajo se presenta como alternativa al control de calidad de captopril y lisinopril un método polarográfico, mismo que se aprovecha para el estudio de la formación de complejos entre estos inhibidores y Zn (II), Cu (II), Hg (II) y Ni (II). Para tal estudio se utilizó el método de relaciones molares aplicado a polarografía.

2. ANTECEDENTES

2.1 Hipertensión

Las primeras evidencias documentales acerca de la hipertensión se remontan al año 2600 a.C. e indican que el tratamiento de la denominada enfermedad del pulso duro se realizaba mediante técnicas como la acupuntura, la venesección controlada y el sangrado provocado por sanguijuelas ^[2] (Figura 1).



Figura 1. Mujer aplicándose unas sanguijuelas para reducir el exceso de sangre ^[2].

En el siglo II Galeno fue el primero en hacer una descripción del funcionamiento del aparato circulatorio, su trabajo fue de gran importancia e influenció en la ciencia de la época y en la naciente edad media. Galeno fue quien introdujo los conceptos de sangre, circulación arterial oxigenación pulmonar y bombeo cardiaco ^[3]. Sin embargo, el modelo de Galeno sobre el sistema circulatorio tenía algunos errores que fueron corregidos hasta el siglo XV por el profesor de anatomía Andreas Versalio en su libro *De Corporis Humani Fabrica*. Al inicio del siglo XVI, el abogado y teólogo español Miguel Servet publica su libro *Christianismi Restitutio* donde habla acerca de la función de la circulación pulmonar. Según Servet, la sangre es transmitida por la arteria pulmonar a la vena pulmonar por un paso prolongado a través de los pulmones, en cuyo curso se torna de color rojo y se libera de los vapores fuliginosos por el acto de la espiración ^[4].

Más tarde, William Harvey llegaría al punto culminante de la investigación de la anatomía circulatoria mediante sus estudios de función, cuyos resultados fueron publicados en su libro *Exercitatio anatómica de Motu Cordes et Sanguinis in Animalibus*. En su trabajo, Harvey comprobó que el corazón actuaba como una bomba que se contrae en sístole y que la sangre, desde el ventrículo derecho, llega a los pulmones por la arteria pulmonar, mientras que, también en sístole, el ventrículo izquierdo la envía a través de la aorta al resto del organismo. Introdujo el concepto de que las aurículas no son reservorios pasivos y se contraen en fase con los ventrículos. Confirmó la ausencia de agujeros entre los ventrículos y que la sangre circula siguiendo un circuito cerrado ^[5]. En 1661, el italiano Marcelo Malpighi, con ayuda del microscopio, descubrió los capilares que unían las arterias pulmonares con las venas, los alveolos pulmonares y la unidad funcional del riñón, el glomérulo, que lleva su nombre y que en la actualidad se reconoce como punto de inicio de la hipertensión en muchos casos ^[5]. Después de los hallazgos de Harvey y Malpighi se comenzó a considerar la función cardíaca como algo mecánico, sin embargo, hubo científicos, como Carl Kielmeyer, que tenían una percepción diferente del corazón y el sistema circulatorio, ya que establecían que el corazón latía como consecuencia de la circulación de la sangre y no al revés. Es decir, el corazón no mueve la sangre, si no la sangre al corazón ^[6]. Sin embargo, el pensamiento que prevaleció fue el que considera que el corazón funciona como una bomba que hace circular la sangre.

A pesar de que ya se tenía un gran conocimiento del sistema circulatorio y su funcionamiento, el reconocimiento y la medida de la presión arterial fueron posibles hasta después de los trabajos de Torricelli y Pascal sobre la medida de la presión atmosférica.

El reconocimiento y la medida de la presión arterial lo inicia el reverendo Stephen Hales con sus trabajos en animales. Hales logró medir la presión arterial y venosa de un caballo, calculó el gasto cardíaco así como la velocidad y la resistencia al flujo de sangre en los vasos. También hizo moldes del ventrículo izquierdo del corazón y planteó que la frecuencia del pulso era más rápida en los animales pequeños que

en los grandes y que la presión arterial es proporcional al tamaño del animal. En 1733 publica su segundo libro llamado *Haemastics* donde muestra sus trabajos sobre la mecánica de la circulación y describe detalladamente el método que utilizó para medir la presión arterial [5, 6].

Al comienzo del siglo XIX, Karl Ludwig ingenió un manómetro en forma de U que adaptó a un quimógrafo o cilindro rodante recubierto de un papel ahumado para grabar las oscilaciones de la presión arterial [5] (Figura 2).

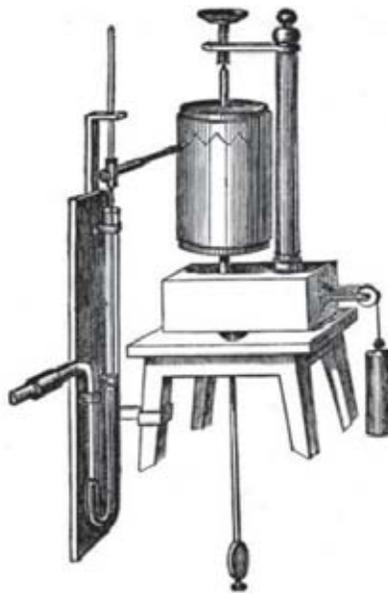


Figura 2. Quimógrafo de Ludwig con esfigmomanómetro constituido por un tubo en forma de U lleno de mercurio [5].

Aunque se logró saber mucho más sobre la presión arterial con este y otros aparatos contemporáneos, los investigadores de la época coincidían en que estos aparatos eran escasamente útiles para hacer mediciones seriadas en humanos, porque utilizaban un método invasivo para medir la presión, es decir, que se tenía que introducir una cánula o tubo en la vena o arteria para medir la presión.

En 1855 Karl von Vierordt planteó que podía calcularse la presión necesaria para obstruir desde el exterior una arteria. Sin embargo, él no desarrollo ningún dispositivo para tal fin, pero dejó la idea valiosa de un método no invasivo.

Etienne Jules Marey usando como medio de registro el quimógrafo de Ludwig y tomando en cuenta la propuesta de Vierordt, logró registrar el pulso y la presión sistólica con un aparato basado en un cilindro hueco cubierto en un extremo por una membrana delgada de hule. A este equipo se llamó el esfigmómetro de Marey (Figura 3) [5].

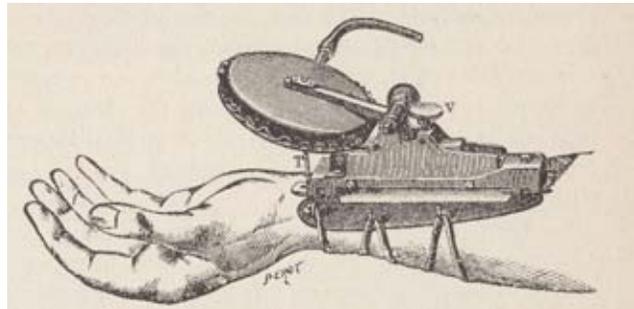


Figura 3. Esfigmómetro de Marey [2]

En la década de los 60 y 70 del siglo XIX empleando el esfigmómetro de Marey, Ludwig Traube y W. S. Kirkes, describieron la relación entre el corazón, los riñones y la apoplejía. Ellos mencionaban que la afección de los riñones era la causa primaria de la apoplejía, ya que al daño del riñón, generalmente lo acompañaba la hipertrofia del ventrículo izquierdo, porque al ser la sangre de otra constitución por el fallo del riñón, era más difícil su movimiento por los capilares sistémicos y por tanto requería mayor presión, lo que ocasionaba un crecimiento en el ventrículo izquierdo para lograr dicho movimiento.

Años más tarde Akhbar Mahomed y Clifford Allbutt llamaron a esa “mayor presión” mencionada por Kirkes: *hiperpiesia*. Finalmente en 1889, Huchard introdujo el término *hipertensión* [5].

Actualmente se conoce; que el sistema renina-angiotensina juega un papel muy importante para la homeostasis de la presión sanguínea y que la patogénesis de la hipertensión depende de dicho sistema (Figura 4). El producto principal del camino de este sistema es la angiotensina II, que al interaccionar con los receptores AT1 y AT2 causan acciones diferentes en el cuerpo, cuando la angiotensina II se une al

receptor AT1, las acciones consecuentes son las de vasoconstricción, mientras que la unión con el receptor AT2 causa acciones vasodilatadoras.

Otro miembro importante del sistema renina angiotensina que participa activamente en la homeostasis de la presión sanguínea es la enzima convertidora de angiotensina I (ECA ó ECA-I), que se encarga de convertir la angiotensina I en angiotensina II y además degrada el vasodilatador bradiquinina. Lo anterior ha permitido sentar las bases en cuanto al origen, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión [1].

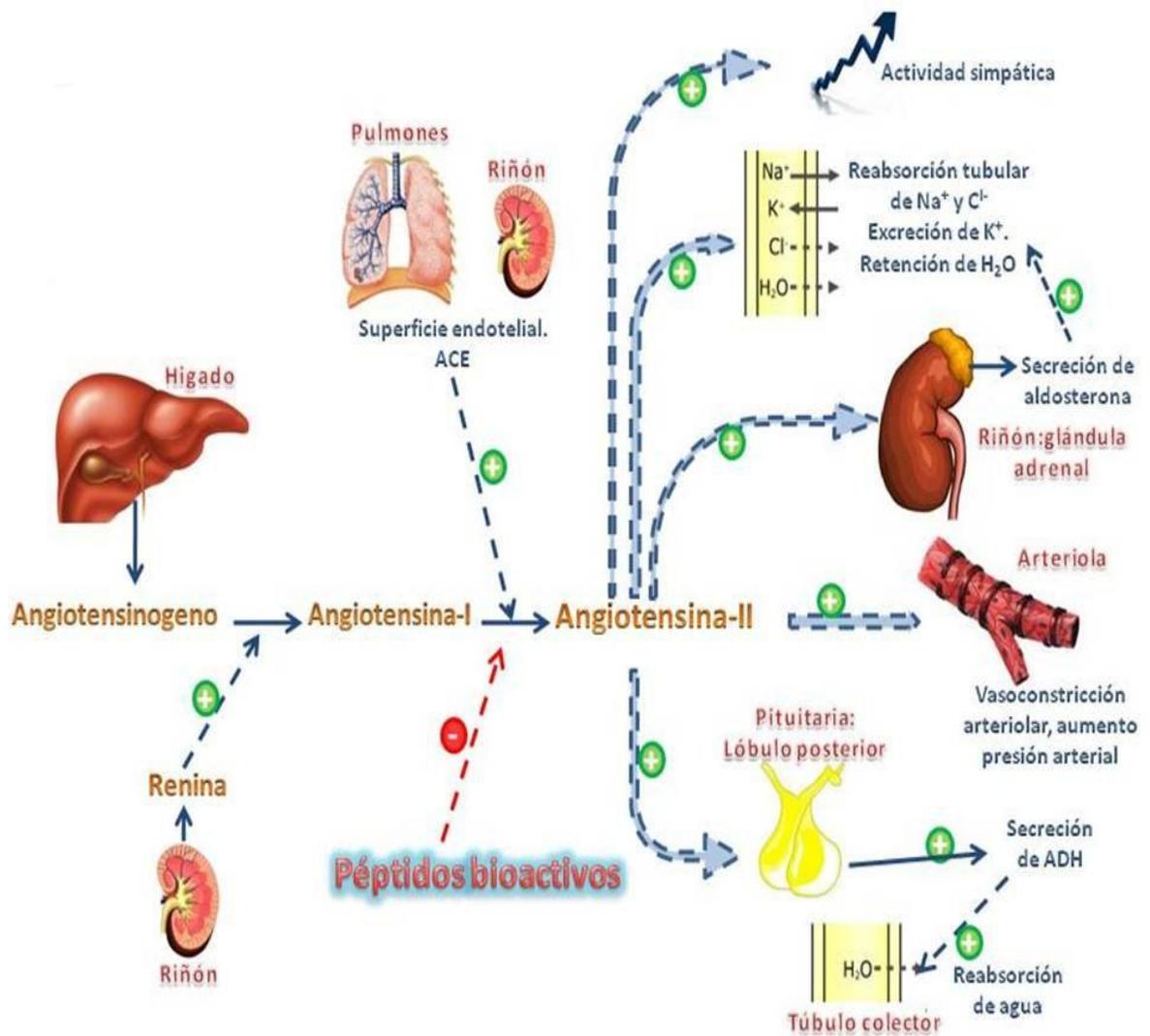


Figura 4. Sistema renina angiotensina [1]

La hipertensión es un aumento crónico de la presión sanguínea que de manera general se declara cuando la presión diastólica es ≥ 90 mmHg y la presión sistólica es ≥ 140 mmHg. Sin embargo, existen varios tipos de hipertensión y los criterios para su diagnóstico se encuentran en la tabla mostrada a continuación.

Categoría	Presión sistólica (mmHg)	Presión Diastólica (mmHg)
Presión arterial normal	120-129	80-84
Presión arterial fronteriza*	130-139	85-89
Hipertensión 1	140-159	90-99
Hipertensión 2	160-179	100-109
Hipertensión 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la hipertensión. *Las personas con presión arterial fronteriza aún no tienen hipertensión pero tienen un alto riesgo de presentar la enfermedad [10].

Una de las principales causas de muerte en el continente americano es la hipertensión, esta problemática ha llevado al ámbito científico a poner especial atención en el tratamiento de dicha enfermedad, de modo que pueda reducirse la incidencia de la hipertensión en la población [10].

2.2 Tratamiento de la hipertensión

Una de las primeras sustancias químicas para tratar la hipertensión fue el tiocianato de potasio (KSCN), utilizado en 1900 y abandonado unas décadas después por sus efectos secundarios potencialmente tóxicos. A mediados del siglo XX comenzaron a utilizarse sedantes como tratamiento para la hipertensión, uno de los más utilizados fue la reserpina. Casi al mismo tiempo aparecieron los diuréticos, cuya propiedad principal era reducir el volumen de sangre circulante y así disminuir la presión arterial elevada [5, 8].

Después, sucesivamente, fueron desarrollándose los betabloqueadores andragénicos, los bloqueadores de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de la angiotensina II y más recientemente los bloqueadores de la renina. Los tres últimos grupos de estos medicamentos antihipertensivos (hipotensores) fueron el resultado de investigaciones que ayudaron a comprender el funcionamiento del sistema que se encarga de regular la presión sanguínea en el organismo y una de las principales causas de la hipertensión arterial [5].

Hoy día, el tratamiento de la hipertensión es una combinación de un tratamiento no farmacológico, donde se guía al paciente a cambiar su estilo de vida y su dieta, y un tratamiento farmacológico, que consiste en suministrar el o los medicamentos adecuados para el paciente, donde se toma en cuenta su condición de salud, edad, raza, etc. para la elección de los mismos. Los medicamentos más recientemente usados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina debido a su excelente efecto hipotensor y a su utilidad en todos los tipos de hipertensión. Se emplea con todos los pacientes, excepto los que tienen riñón único o enfermedad bilateral, ya que puede empeorar la función renal de estos [9].

2.3 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA I)

Los inhibidores de la ECA son medicamentos que disminuyen el aumento en la presión sanguínea por medio de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina I responsable de transformar la angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II es un vasoconstrictor responsable del aumento en la presión sanguínea. Los inhibidores de la ECA previenen la progresión del daño renal, ya que regulan la presión intraglomerular por medio de la disminución de la angiotensina II [1].

De manera general, los inhibidores de la ECA pueden clasificarse en tres clases: La primera clase son los inhibidores que contienen un grupo tiol en su estructura (captopril, zofenopril y omapatrilato). En la segunda y más larga de las clases se encuentran los inhibidores que contienen dos grupos carboxilo en su estructura, entre los cuales se encuentran: enalapril, pirindopril, lisinopril, ramapril, quinapril, benazepril, etc. El tercer grupo son los inhibidores que contienen fósforo en su molécula (por ejemplo fosinopril) [10].

2.3.1 Captopril [5, 12, 26, 27]

El captopril también llamado 1-[(2S)-3-Mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, de fórmula $C_9H_{15}NO_3S$ (MM=217.29 g/mol), es un péptido que se presenta como un sólido color blanco, soluble en agua y con punto de fusión de 104-108 °C. (Figura 5).

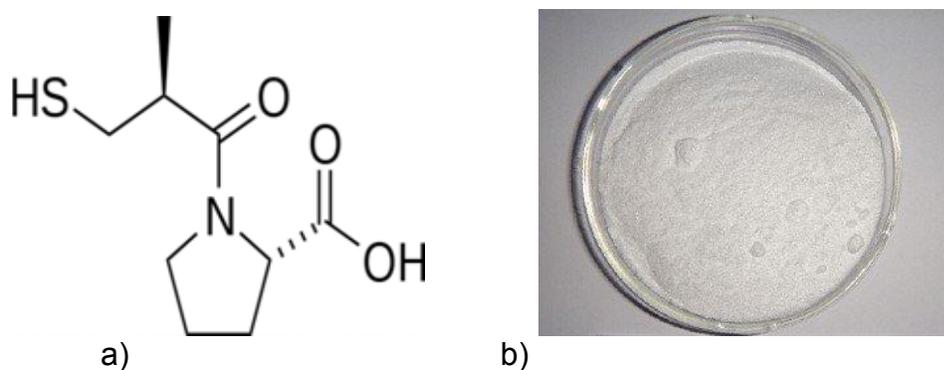
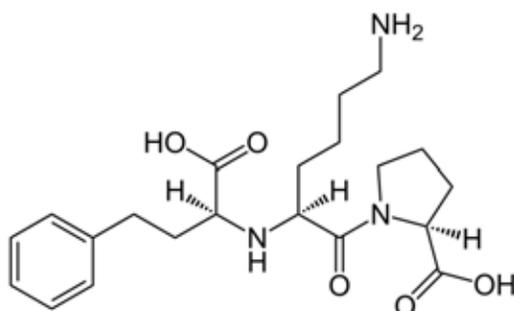


Figura 5. a) Estructura química del captopril y b) imagen de su aspecto físico.

Fue sintetizado por primera vez en 1977 por el químico argentino Miguel Ondetti, cuatro años después el captopril ya se utilizaba para el tratamiento de la hipertensión por vía oral, ya que fue el primer inhibidor de la ECA eficaz para tratar la hipertensión por esta vía. Actualmente es uno de los medicamentos más utilizados para tratar la hipertensión esencial o renovascular y la falla cardiaca congestiva en combinación con otros medicamentos.

2.3.2 Lisinopril [13, 26, 27]

El lisinopril también llamado 1-[N²-[(S)-1-Carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil]-L-prolina, dihidrato, de fórmula $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ (MM=441.53 g/mol), es un péptido que se presenta como un sólido color blanco, poco soluble en agua y con punto de fusión de 160 °C; se descompone al fundir (Figura 6).



a)



b)

Figura 6. a) Estructura química del lisinopril y b) imagen de su aspecto físico.

Históricamente, fue el tercer inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I, después del captopril y el enalapril, y fue introducido a comienzos de la década de 1990. El lisinopril es usado principalmente en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y también para prevenir complicaciones renales y retinales de la diabetes.

2.4 Cuantificación en formulaciones farmacéuticas

El amplio uso de captopril y lisinopril en medicina para el tratamiento de la hipertensión, falla cardiaca y desorden renal, ha despertado un creciente interés en el desarrollo de métodos sensibles y altamente selectivos para cuantificar estas sustancias en fórmulas farmacéuticas y fluidos biológicos.

Actualmente, la cuantificación de estos inhibidores de la ECA se realiza mediante métodos cromatográficos debido a su gran especificidad y alta sensibilidad, de hecho, la farmacopea de los Estados Unidos de América indica el uso de la cromatografía de líquidos (CL) para la cuantificación tanto de captopril como de lisinopril. Para la cuantificación del captopril se utiliza una fase móvil de metanol-agua (55:45), soluciones de 1 mg/mL de la muestra y un cromatógrafo de líquidos con un detector a 220 nm y una columna de 4.6 mm x 25 cm rellena con material con una carga hidrocarbonada de aproximadamente 15%. La velocidad de flujo es aproximadamente 1 mL/minuto. En estas condiciones, los respectivos tiempos de retención son 0.5 y 1 para captopril y captopril disulfuro [26, 27].

En el caso del lisinopril, la cuantificación se realiza utilizando una fase móvil de solución 1.25×10^{-3} mg/mL de 1-hexanosulfato de sodio y acetonitrilo (80:20), soluciones 0.2 g/mL de la muestra y un cromatógrafo de líquidos con un detector a 215 nm y una columna de 4.6 mm x 20 cm rellena con material L7 y mantener a una temperatura de 40 °C. La velocidad de flujo es aproximadamente 1.5 mL/minuto.

A pesar de su alta especificidad y sensibilidad, y su éxito en la cuantificación de captopril y lisinopril, la cromatografía de líquidos tiene desventajas como los largos tiempos de análisis, la preparación de la muestra, que en algunas ocasiones es muy complicada y el elevado costo de los análisis [26, 27].

Las nuevas metodologías propuestas que utilizan métodos cromatográficos son diferentes a las de la farmacopea solo en el modo de detección y en la fase móvil utilizada.

Otras metodologías que han sido desarrolladas para cuantificar captopril y lisinopril son aquellas que utilizan la espectrofotometría Ultra Violeta (UV)-visible. Sin embargo, ya que el captopril no absorbe ni en la región del UV ni en la región visible del espectro y el lisinopril presenta un máximo muy pequeño en 193 nm ^[14, 15], la cuantificación en todas éstas técnicas se realiza de manera indirecta. Es decir que para cuantificar tanto al captopril como al lisinopril se utilizan sustancias que reaccionan con estos inhibidores de la ECA de modo que el producto de la reacción absorbe en la región del UV o del visible^[14], estas reacciones pueden ser de condensación, de descomposición o una combinación de ambas, tal y como se muestra de manera general en la Figura 7, donde “IACE” representa al captopril o al lisinopril, “S” y “R” representan las sustancias utilizadas para generar los productos que absorben en la región UV-visible.

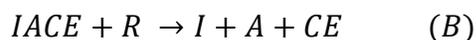


Figura 7. (A) Reacción de condensación del inhibidor de la ACE y (B) reacción de descomposición del inhibidor de la ACE.

Un ejemplo de este tipo de reacciones se muestra en la Figura 8, donde se observa en primera instancia la descomposición del lisinopril en dicetopiperazina y en ácido-2-amino-4-fenilbutanoico y posteriormente la reacción de la dicetopiperazina con (o)-diaminobenceno cuyo producto único es la molécula que absorbe en la región UV-visible del espectro electromagnético.

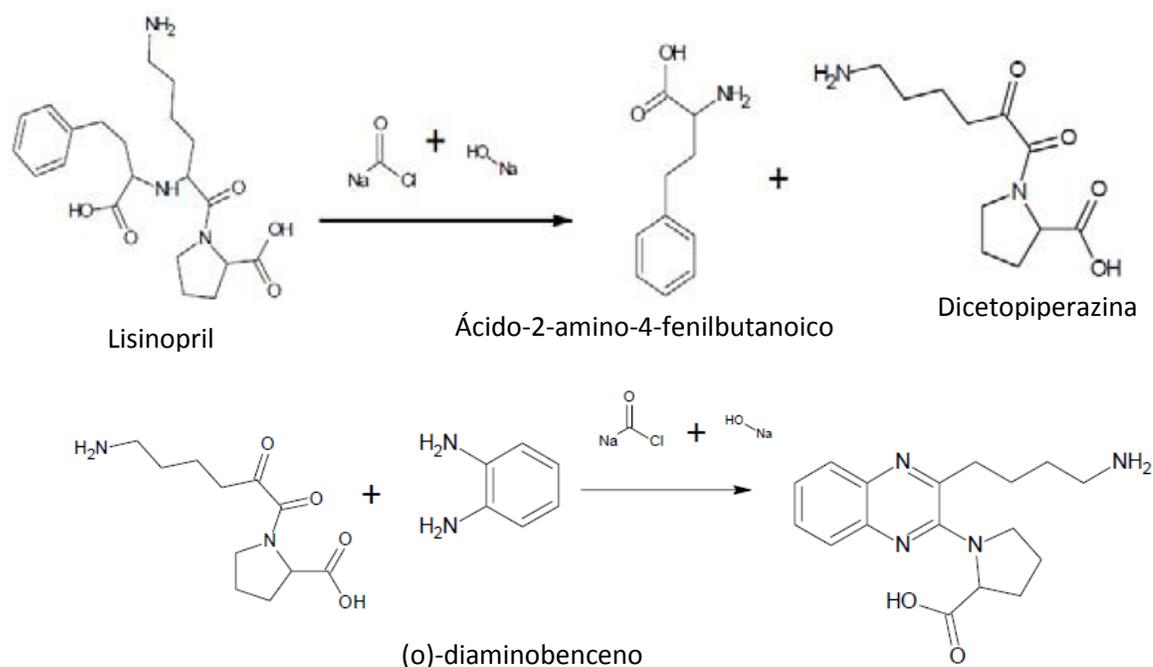


Figura 8. Reacciones propuestas para la formación del compuesto derivado de lisinopril ^[15].

Una cuantificación de manera indirecta siempre va a acarrear mucha más incertidumbre, sin embargo, existe otro gran inconveniente con estas metodologías; en la mayoría de ellas no se conoce con seguridad la cuantitatividad de la reacción para generar el producto que absorbe en el UV o el visible ni los factores que afectan dicha cuantitatividad.

Además de las metodologías que utilizan cromatografía y espectrofotometría para la cuantificación, también existen, aunque muy pocas, metodologías que emplean la polarografía. Sin embargo, estas metodologías, sólo en el caso de lisinopril, no remedian el problema de la cuantificación indirecta, ya que se tienen que realizar reacciones de condensación para unir grupos electroactivos, generalmente grupos nitro, a la molécula de lisinopril para su cuantificación porque el lisinopril no es electroactivo por sí solo ^[16, 17]. Un ejemplo se muestra en la Figura 9, donde se

observa la reacción que se lleva a cabo entre el lisinopril y el 2, 4-dinitrofluorobenceno.

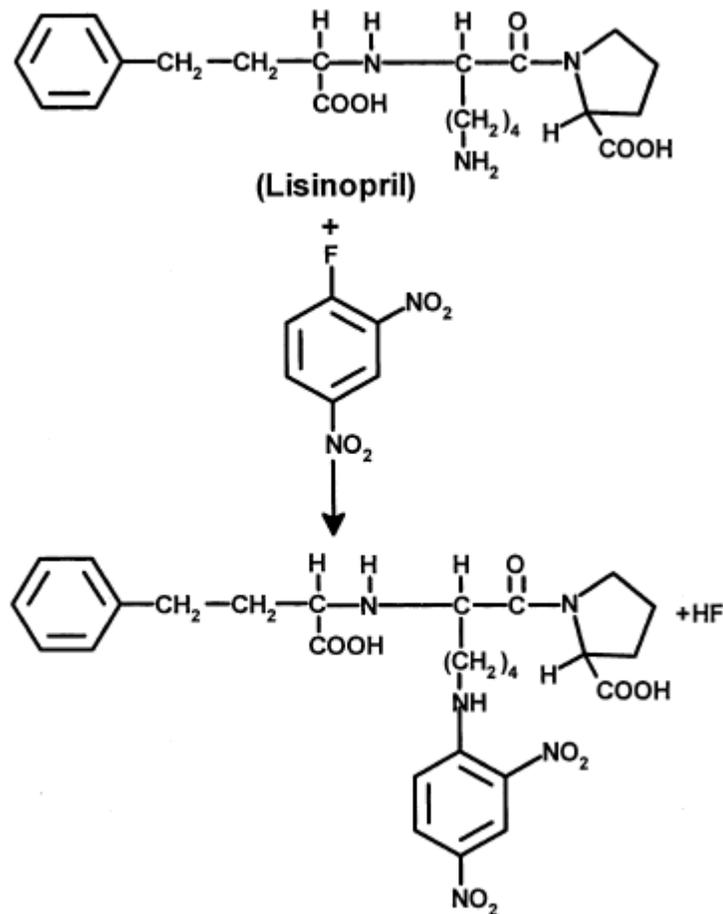


Figura 9. Reacción entre el lisinopril y el 2, 4-dinitrofluorobenceno ^[17].

En lo que respecta al captopril, la mayoría de las metodologías para su cuantificación utilizan la cromatografía y la espectrofotometría, de hecho no hay una metodología para la cuantificación de captopril que utilice polarografía, a pesar de la evidencia existente de su electroactividad.

2.5 Fundamentos de electroquímica

Para entender la base metodológica del estudio de los inhibidores de la ECA por polarografía se requieren conocimientos previos referentes a esta técnica, por medio de la cual puede obtenerse información del sistema cuando ocurre una reacción redox.

2.5.1 Voltamperometría ^[18, 19]

Se llama voltamperometría al conjunto de técnicas electroanalíticas que dependen de las medidas de corriente en función del potencial aplicado. Los métodos voltamperométricos se basan en la medida de la corriente en una celda electroquímica en función del potencial aplicado a un electrodo pequeño. La celda electroquímica de donde se obtiene toda la información del sistema consta de tres electrodos; uno de trabajo, uno de referencia y un auxiliar. El potencial se mide con respecto a la referencia utilizada y la corriente se mide entre el electrodo de trabajo y el electrodo auxiliar.

2.5.2 Polarografía

La polarografía es un caso específico de voltamperometría donde el electrodo de trabajo es un electrodo de gota de mercurio (EGM).

En la polarografía normalmente se utiliza un montaje con tres electrodos. Se mide la diferencia de potencial entre el electrodo de trabajo y el de referencia con un voltímetro de alta resistencia interna, de modo que por ese circuito apenas circula corriente. De esta forma, el potencial medido es el correspondiente al electrodo indicador. En el electrodo auxiliar ocurre la electrólisis, y puede ser de cualquier forma o material.

El electrodo de gota de mercurio consta de un tubo de vidrio capilar largo (10-15 cm de longitud), diámetro interno (0,06 – 0,08 mm), conectado a un depósito de mercurio. La frecuencia de caída de la gota, es típicamente de una gota cada 1-6 segundos; la gota de mercurio crece continuamente hasta que cae, y se mide la corriente y el voltaje, y de nuevo empieza a formarse otra y se hace la siguiente medida. Actualmente se cuenta con dispositivos automatizados que controlan la caída de la gota de mercurio con un martillo impulsado de forma mecánica o con impulsos electromagnéticos como se muestra en la Figura 10.

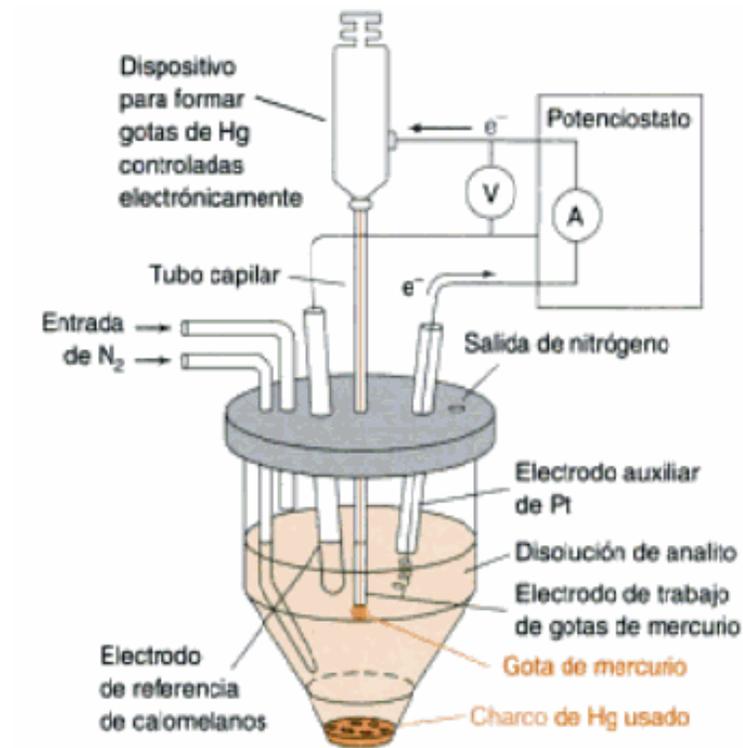


Figura 10. Electrodo de gota de mercurio y celda polarográfica [20].

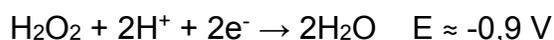
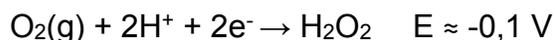
Las principales ventajas de utilizar el electrodo de gota de mercurio son:

- Las curvas intensidad-potencial obtenidas con el EGM son muy reproducibles, ya que la superficie del electrodo se renueva continuamente.

- La reducción del protón (H^+) presenta una gran sobretensión sobre el EGM, lo cual permite obtener dominios de electroactividad mayores y estudiar reacciones de reducción de analitos en medio ácido.

El inconveniente más importante del electrodo de gota de mercurio es que la oxidación del mercurio elemental, en la mayoría de los casos, ocurre a potenciales ligeramente mayores a 0 V, lo cual limita la posibilidad de que el electrodo actúe como ánodo, es decir, limita la posibilidad de estudiar reacciones de oxidación.

Una dificultad inherente al análisis voltamperométrico (y no atribuible exclusivamente al EGM) es la interferencia del oxígeno disuelto, debido a que produce dos ondas de reducción correspondientes a los procesos:



Por este motivo, es necesario eliminar el oxígeno disuelto, burbujeando nitrógeno o argón durante unos minutos en la disolución donde está contenido el analito [18].

2.5.3 El polarograma

Las curvas de intensidad de corriente en función de potencial obtenidas con un electrodo de gota de mercurio se denominan polarogramas.

Por convenio, las reacciones de oxidación tienen un valor de intensidad de corriente positiva (+) y las de reducción un valor negativo (-). Es decir, las curvas de intensidad-potencial de los procesos de oxidación aparecerán en la parte superior de un plano cartesiano, mientras que para las reacciones de reducción las curvas intensidad-potencial aparecerán en la parte inferior de un plano cartesiano [22, 23, 24].

Por lo tanto, si se tuviese una sustancia que se oxidase mediante la siguiente reacción electroquímica hipotética:



Su respectiva curva intensidad-potencial correspondería a la mostrada en la Figura 11, puesto que se trata de una oxidación.

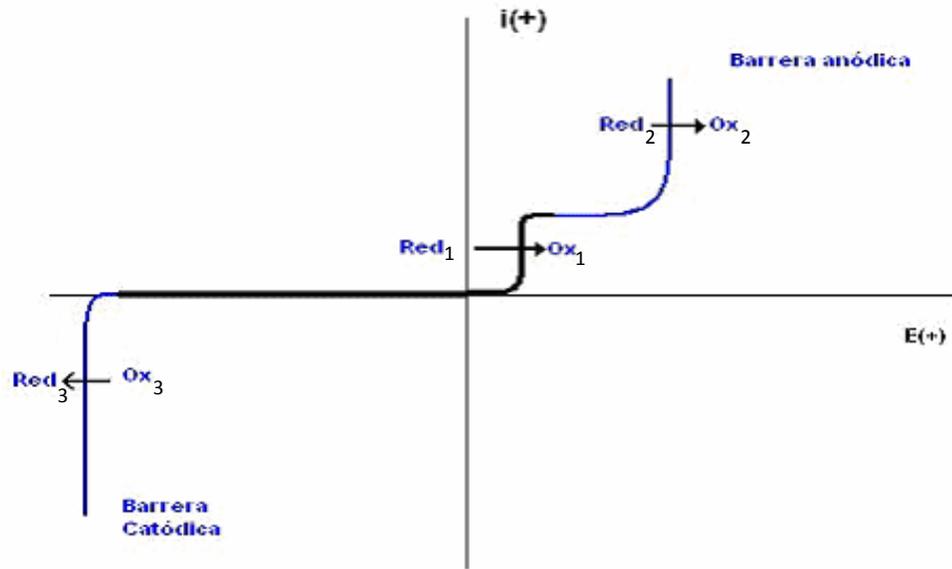


Figura 11. Curva intensidad-potencial de un reductor solo.

Ahora bien, si se tuviese sólo el oxidante del par redox anterior, es decir, una sustancia que puede reducirse, entonces la correspondiente curva intensidad potencial sería la mostrada en la Figura 12 y la reacción electroquímica que ocurriría es la presentada a continuación:



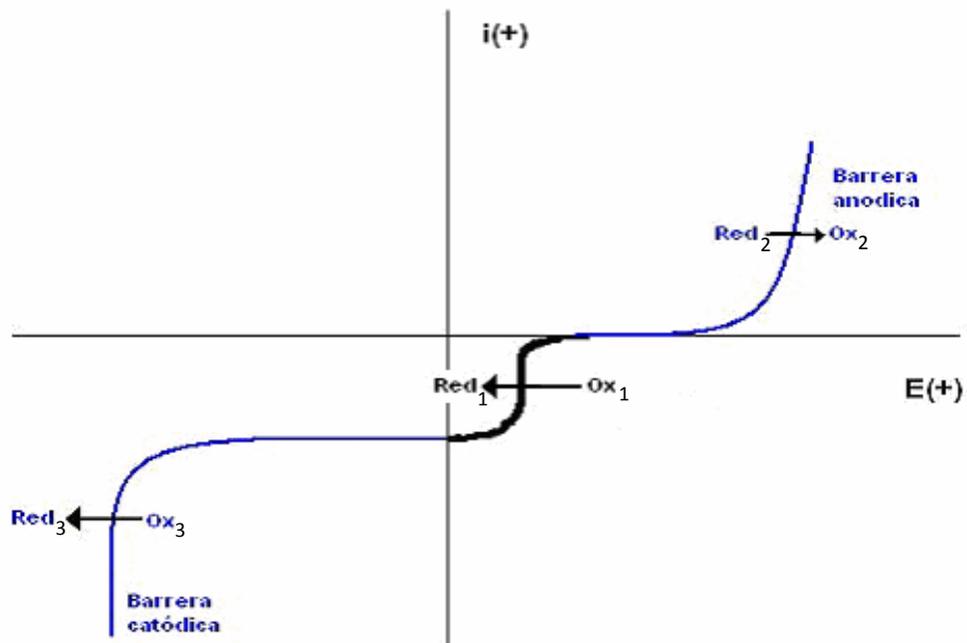


Figura 12. Curva intensidad potencial de un oxidante solo.

Los parámetros de mayor interés en la polarografía desde el punto de vista analítico son la intensidad de corriente y el potencial. La intensidad de corriente (i_d), se establece cuando en una reducción el potencial es lo suficientemente negativo para que todo el analito que llega a la superficie del electrodo se reduzca. La intensidad de corriente es la variante cuantitativa de la polarografía. El potencial de media onda $E_{1/2}$, que es el potencial al cual la intensidad es la mitad de la corriente límite, es la variable cualitativa del método, debido a que es característico del analito en un determinado medio [21].

2.5.4 Polarografía diferencial de impulsos

La *polarografía diferencial de impulsos* es una variación de la polarografía clásica, la cual utiliza pequeños impulsos superpuestos a una rampa lineal de voltaje. La

altura de un impulso se llama amplitud de modulación. Estos impulsos de una magnitud de 5 – 100 mV, se aplican durante los últimos 60 ms de la vida de la gota de mercurio. Luego se desprende mecánicamente la gota. Se mide la corriente una vez antes de aplicar el impulso, y otra vez durante los 17 últimos ms de cada impulso. El polarógrafo resta la primera corriente de la segunda, y representa esta diferencia frente al potencial aplicado ^[22] (Figura 13).

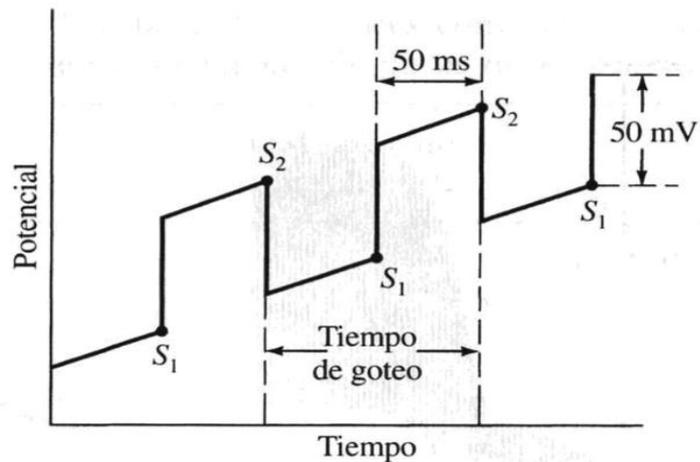


Figura 13. Señales de excitación en polarografía diferencial de impulsos ^[22].

La polarografía diferencial de impulsos proporciona una mejor resolución de ondas contiguas que la polarografía clásica, por lo que es más fácil distinguir máximos derivados parcialmente superpuestos que ondas polarográficas parcialmente solapadas.

El polarograma por polarografía diferencial de impulsos está constituido por picos, en lugar de ondas. El potencial de pico E_p , coincide aproximadamente con el potencial de media-onda $E_{1/2}$. (Figura 14)

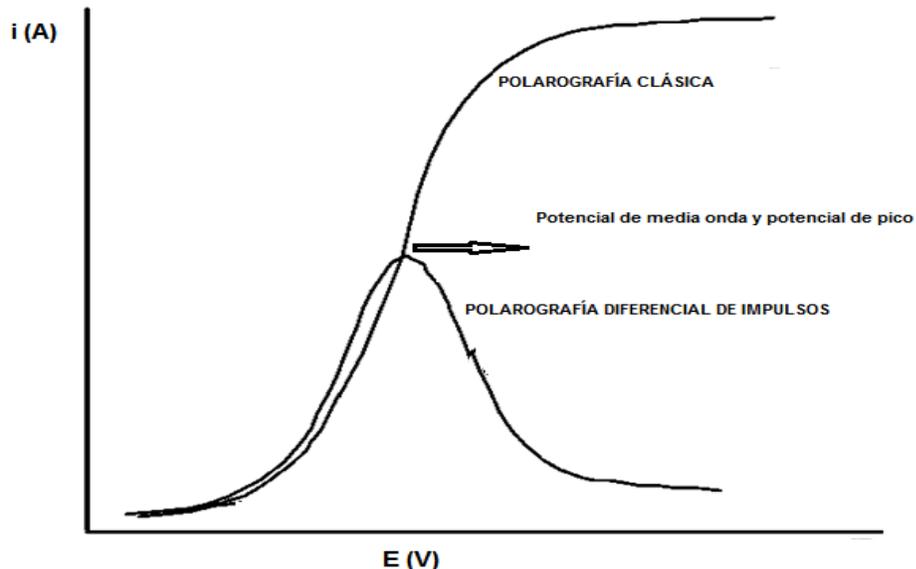


Figura 14. Comparación de polarogramas por polarografía clásica y polarografía diferencial de pulsos [24].

La polarografía diferencial de impulsos presenta límites de detección menores que la polarografía clásica; por medio de ella se pueden medir concentraciones de hasta 10^{-8} M, mientras que por la clásica se detectan concentraciones hasta 10^{-6} M [24].

2.5.5 Aplicaciones de la polarografía

La utilización de la polarografía con fines cualitativos consiste en registrar el polarograma de la muestra en un determinado electrolito soporte y comparar el potencial de media onda y el potencial de pico con el de especies conocidas registradas en el mismo medio. Esto es teóricamente posible debido a que, para procesos redox reversibles, el potencial de media onda es una característica de la especie electroactiva y del medio (electrolito soporte), no dependiendo de la concentración ni de las características del capilar utilizado. Para procesos irreversibles, el potencial de media onda depende de la concentración y de las

características del electrodo, si bien, la influencia de estos factores sobre $E_{1/2}$ no es lo suficientemente grande como para impedir la identificación de una especie por su $E_{1/2}$.

Con fines de análisis cuantitativo se mide la intensidad de corriente i_d , para lo cual se utiliza la altura de pico o de onda correspondiente a cada analito y se compara con la curva de calibrado trazado para diferentes concentraciones de la especie en el mismo medio.

Si las características del electrodo permanecen invariables, así como la naturaleza de la disolución, i_d es proporcional a la concentración (C), siendo esta relación la base de la aplicación cuantitativa de la polarografía.

$$i_d = n K^D C \quad (1)$$

Donde K^D es la constante de difusión convectiva y n el número de electrones intercambiados.

La no linealidad entre la intensidad de corriente y la concentración se debe a la presencia de impurezas, a adsorción de la especie electroactiva por el propio electrodo, sobre todo cuando se trabaja con concentraciones muy bajas, evaporación del disolvente durante el proceso de eliminación del oxígeno disuelto, etc. [23].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar un estudio electroquímico fundamental de captopril y lisinopril para determinar si es posible el uso de métodos electroquímicos para cuantificar estas sustancias en tabletas usadas para el tratamiento de la hipertensión.

3.2 Objetivos particulares

- ❖ Realizar un estudio de las propiedades ácido base del captopril y el lisinopril en disolución acuosa utilizando potenciometría.
- ❖ Realizar un estudio electroquímico fundamental del captopril y el lisinopril en disolución acuosa por polarografía.
- ❖ Estudiar la formación de complejos de captopril y lisinopril con Cu (II), Ni (II), Zn (II) y Hg (II), esto es, determinar la estequiometría y la constante de disociación condicional de los complejos formados.
- ❖ Proponer una metodología donde se utiliza la polarografía para determinar el contenido de captopril y lisinopril en formulaciones farmacéuticas comúnmente usadas en el tratamiento de la hipertensión.

4. METODOLOGÍA

4.1 Reactivos y soluciones

Tabla 2. Reactivos utilizados.

Reactivo	Pureza	Marca comercial
Nitrato de mercurio monohidratado	R.A.	J. T. Baker
Sulfato de zinc monohidratado	R.A.	Aldrich
Sulfato de níquel hexahidratado	R.A.	Aldrich
Sulfato de cobre pentahidratado	R.A.	J. T. Baker
Captopril	R.A.	Aldrich
Lisinopril	R.A.	Aldrich
Agua desionizada		
HEPES*	R.A.	Aldrich
MES**	R.A.	Aldrich
Hidróxido de sodio	95%	Alvi
Ácido clorhídrico	36.5%	J. T. Baker
Nitrato de potasio	99%	Meyer
Glicina	R.A.	Bio Rad
Acetato de sodio trihidratado	99.5%	J. T. Baker
Ácido acético glacial		J. T. Baker
Fosfato diácido de potasio	99.8%	J. T. Baker
Fosfato ácido de amonio	98.5%	J. T. Baker
Fosfato de potasio	R.A.	Mallinckrodt
Ácido nítrico	68%	Merck
Nitrato de amonio	R.A.	J. T. Baker
Amoniaco	28.5%	J. T. Baker
Nitrógeno de alta pureza	99.9 %	Praxair

*HEPES son las siglas en inglés del ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il] etanosulfónico. ** MES son las siglas en inglés del ácido 2-(N-Morfolino)etanosulfónico.

4.2 Equipo

- Potenciostato VA 797 Computrace, marca Metrohm
- Electrodo de referencia: Ag/AgCl/KCl 3M
- Electrodo auxiliar: alambre de Platino
- Electrodo de trabajo: Electrodo de gota de mercurio (EGM)
- Balanza analítica Mettler AE240
- Potenciómetro 827 pH lab, marca Metrohm

4.3 Muestras comerciales analizadas

- Captopril
Contenido: 30 tabletas que contienen 25 mg de captopril cada una.
Marca: Farmacias del Ahorro
Aspecto: Tableta blanca pequeña.
- Lisinopril
Contenido: 30 tabletas que contiene 10 mg de lisinopril cada una.
Marca: Farmacias del Ahorro
Aspecto: Tableta blanca pequeña.

4.4 Pruebas de solubilidad

El agua, por su alto valor de constante dieléctrica, es uno de los disolventes más adecuados para un estudio electroquímico, por esta razón se buscó en la literatura valores de solubilidad en agua para el captopril y el lisinopril, encontrándose 16 mg/mL y 0.216 mg/mL respectivamente. Sin embargo, siempre es útil y necesario realizar pruebas de solubilidad en las condiciones del laboratorio donde se realizará el trabajo. El experimento consistió en agregar en 2 tubos diferentes 2 y 3 mL de agua desionizada, posteriormente a cada tubo se agregaron entre 10 y 10.5 mg de la sustancia y se agitó vigorosamente; enseguida se anotaron todas las observaciones.

4.5 Valoraciones ácido-base de captopril y lisinopril

Se prepararon soluciones aproximadamente 0.01 M y 5×10^{-3} M de captopril y lisinopril, según el caso. La valoración se llevó a cabo tomando alícuotas de 5 ó 10 mL en el caso de captopril y de 10 ó 20 mL en el caso de lisinopril, dichas alícuotas se pusieron en un vaso con una barra magnética de agitación y mediante una bureta de 10 mL se agregó una solución de hidróxido de sodio de concentración conocida hasta el punto final de la valoración, posteriormente se cambió la bureta que contenía hidróxido de sodio por una bureta que contenía ácido clorhídrico de concentración conocida, esto para realizar la valoración por retroceso; enseguida se agregó ácido clorhídrico hasta el punto final de la valoración. La valoración se siguió utilizando un potenciómetro 827 pH lab de la marca Metrohm.

4.6 Estudio electroquímico fundamental de captopril y lisinopril

El estudio electroquímico de captopril y lisinopril se realizó mediante polarografía, que es un caso especial de voltamperometría en donde se utiliza un electrodo de gota de mercurio (EGM) como electrodo de trabajo. Para la detección de las posibles señales de ambos compuestos se trazaron curvas i/E utilizando las técnicas de polarografía clásica (PC) y polarografía diferencial de impulsos (PDI). Para realizar las mediciones de las curvas i/E se utilizó el potencióstato 797 VA computarizado de la marca Metrohm que utiliza un montaje de tres electrodos, un electrodo de trabajo de gota de mercurio (EGM), un electrodo de referencia de $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}_{\text{ac}} 3\text{M}$ y un electrodo auxiliar de platino. Como medio de trabajo y electrolito soporte se utilizó una disolución acuosa de KNO_3 0.1 M. Como primer paso se trazó la curva i/E del electrolito soporte, también conocida como corriente residual. Para este procedimiento experimental se utilizaron soluciones de captopril y lisinopril 0.0103 y 9.63×10^{-3} M, respectivamente.

La metodología de trabajo consistió en colocar 10.0 mL de electrolito soporte en la celda electroquímica y burbujear nitrógeno durante 7 minutos, a continuación se mide la corriente residual y posteriormente se realizan adiciones de la disolución de captopril o lisinopril, según sea el caso, utilizando una micropipeta de 100 μL de capacidad máxima. Luego de cada adición se, burbujea la solución de la celda durante 10 segundos y enseguida se registra la correspondiente curva de i/E bajo las siguientes condiciones: velocidad de barrido de 5 mV s^{-1} , barrido de potencial desde -1.7 hasta 0.39 V, en el caso de PDI se utiliza una amplitud de pulso de 50 mV y duración de pulso de 0.04 s.

4.7 Influencia del pH en los sistemas redox

Se estudió la variación del potencial de la señal de oxidación del captopril con respecto al pH por polarografía diferencial de impulsos (PDI) en el intervalo de pH de 0.49 a 12.51. Para cubrir todo el intervalo de pH se prepararon las disoluciones mostradas en la tabla 2.

Disolución	pH
HNO ₃ / KNO ₃	0.49 y 1.31
Glicina/ KNO ₃	2.00 y 3.00
CH ₃ COOH/CH ₃ COONa	4.00 y 5.00
MES/ KNO ₃	6.01
HEPES/ KNO ₃	7.00
KH ₂ PO ₄ / (NH ₄) ₂ HPO ₄	8.01
NH ₄ NO ₃ / NH ₃	9.00 y 10.00
(NH ₄) ₂ HPO ₄ / K ₃ PO ₄	11.03 y 12.01
NaOH	12.51

Tabla 3. Disoluciones utilizadas para el estudio de E_p VS pH

Para asegurar la capacidad de amortiguamiento de las soluciones buffer, se prepararon soluciones de concentración 0.1 M, mientras que en el caso de las disoluciones no amortiguadoras tuvieron que prepararse soluciones 1 M (específicamente en el caso de las soluciones NaOH, pH=12.51 y HNO₃/ KNO₃, pH=0.49)

La metodología de trabajo consistió en colocar en la celda electroquímica 10 mL de la solución correspondiente al pH al que se quería trabajar, enseguida se burbujeó la celda con N₂ durante 7 minutos y posteriormente se trazó la correspondiente curva intensidad potencial, o también llamada corriente residual. Después de obtener la corriente residual se adicionó a la celda una alícuota de 500 µL de captopril 0.0103 M, se burbujeó con N₂ durante 10 segundos y se trazó la curva intensidad potencial. En cuanto se terminó de trazar la curva intensidad potencial del captopril al pH establecido, se enjuagaron la celda y los electrodos para repetir todo el procedimiento pero con una disolución a un pH diferente.

Para hacer las mediciones de las curvas i/E se utilizó el mismo equipo de la sección anterior, es decir, el potenciostato 797 VA computrace de la marca Metrohm.

4.8 Valoraciones complejométricas

Las valoraciones complejométricas se llevaron a cabo colocando en la celda electroquímica 10.0 mL de electrolito soporte (MES 0.01 M/ KNO₃ 0.1 M, pH=6.00 ó HEPES 0.01 M/ KNO₃ 0.1 M, pH=7.00) y registrando su correspondiente corriente residual después de burbujear con nitrógeno por 7 minutos, a continuación, se agregaron con precisión de 1000 a 2000 µL de disolución de captopril o lisinopril según el caso, después de ello se realizaron entre 15 y 20 adiciones de 100 µL de disolución de catión (para lo cual se emplearon disoluciones de Hg(II) 0.0102 M, Cu(II) 9.63×10^{-3} M, Zn(II) 0.0102 M y Ni(II) 9.8×10^{-3} M), esto con el objetivo de obtener diferentes proporciones para la relación molar catión:captopril/lisinopril durante la valoración y así determinar la estequiometría de los complejos formados. Con el fin de determinar si existe la formación de complejos superiores, después de

trazar la respectiva corriente residual en un experimento nuevo, se agregaron con precisión 1000 μL de solución de catión (Se utilizaron las mismas disoluciones mencionadas anteriormente) según el caso, después de ello se realizaron entre 15 y 30 adiciones de 100 μL de solución de captopril o lisinopril, según sea el caso, esto con el fin de obtener diferentes proporciones para la relación molar captopril/lisinopril:catión durante la valoración y de este modo determinar la estequiometría de los complejos formados; después de las adiciones tanto de captopril y lisinopril como de disolución de catión, la celda se burbujeó de nuevo con N_2 pero ya sólo durante 10 segundos y se registró la respectiva curva de i/E utilizando la técnica de polarografía diferencial de impulsos. Este procedimiento se efectuó utilizando el mismo equipo de análisis polarográfico descrito en el apartado anterior.

4.9 Determinación preliminar de la cantidad de captopril y lisinopril en tabletas de uso común para el tratamiento de la hipertensión

4.9.1 Cuantificación preliminar de captopril por curva de calibración.

Para determinar el contenido de captopril en tabletas, se aprovechó la proporcionalidad de una de las señales de captopril con su concentración para hacer una curva de calibración. La curva de calibración se realizó utilizando el intervalo de concentraciones de 0.1 a 1 mM y un patrón de captopril 0.0103 M. Además se utilizaron dos soluciones de captopril preparadas a partir de las tabletas, cuya concentración era cercana a 0.01 M.

Las soluciones analizadas se prepararon utilizando la siguiente metodología:

- 1.- Se usaron 4* tabletas para una disolución (Solución A) y 5** tabletas, para una segunda disolución (Solución B), dichas tabletas se pesaron y se anotó la masa registrada.
- 2.- Se pulverizaron las pastillas con un mortero y un pistilo de ágata.

3.- Se puso el polvo resultante en un vaso de precipitados de 100 mL y se agregaron 25.0 mL de agua desionizada con una pipeta volumétrica, posteriormente se puso en agitación con una barra magnética durante tres horas.

4.- Después de haber esperado el tiempo establecido se filtró el contenido del vaso y se hicieron tres lavados con 5 mL de agua desionizada al sólido que quedó en el papel filtro, para que de este modo la mayor cantidad posible de captopril estuviese en solución, el filtrado y el agua proveniente de los lavados se recibieron en un vaso de precipitados de 50 mL para posteriormente trasvasar cuantitativamente a un matraz aforado de 50.0 mL. Al final el matraz se lleva al aforo con agua desionizada.

La metodología de trabajo experimental para realizar la curva de calibración consistió en colocar 10 mL del electrolito soporte (KNO_3 0.1 M) en la celda electroquímica, se burbujeó esta disolución durante 7 minutos, posteriormente se trazó la curva intensidad potencial correspondiente al dominio de electroactividad. Enseguida se hicieron adiciones de 100 μL de captopril 0.0103 M hasta llegar a un volumen total agregado de 1000 μL , después de cada adición se burbujeó la solución de la celda durante 10 segundos y se trazó la correspondiente curva intensidad potencial.

Después del experimento de la curva de calibración se enjuagaron con agua desionizada los electrodos y la celda electroquímica, posteriormente se agregaron nuevamente 10 mL del electrolito soporte a la celda, enseguida se burbujeó la solución durante 7 minutos y se trazó la respectiva curva intensidad potencial, después se agregaron 550 μL de la solución A, se burbujeó la solución de la celda durante diez segundos y se trazó la curva intensidad potencial. Este último procedimiento se aplicó también para el análisis de la solución B, sólo que en lugar de adicionar 550 μL *** se adicionaron 500 μL **** de la solución.

*Se utiliza esta cantidad de tabletas para obtener una solución final de concentración aproximada de 0.01 M tomando en cuenta la cantidad de captopril por tableta declarada en la etiqueta del producto.

**Se utiliza esta cantidad de tabletas para obtener una solución final de concentración aproximada de 0.0115 M tomando en cuenta el contenido de captopril por tableta declarado en la etiqueta del producto.

*** Se agrega este volumen para que el valor de corriente experimental se sitúe en la mitad de la curva de calibración y así asegurar que dicho valor experimental esté en el intervalo lineal de la curva de calibración.

****Se utiliza este volumen para que la corriente experimental se sitúe en la mitad de la curva de calibración y de este modo asegurar que el valor experimental se encuentre en el intervalo lineal de la curva de calibración.

4.9.2 Cuantificación preliminar de lisinopril mediante una valoración complejométrica

Para determinar el contenido de lisinopril en tabletas comerciales se utilizó la propiedad de esta sustancia de formar complejos estables con Cu (II). Para ello se utilizaron soluciones de lisinopril de concentración cercana a 0.005 M preparadas a partir de las tabletas comerciales y una solución patrón de Cu (II) 9.63×10^{-3} M. Las soluciones empleadas en la valoración complejométrica se prepararon utilizando el procedimiento descrito a continuación.

- 1.- Se pesan 12 tabletas y se anota la masa registrada.
- 2.- Se pulverizaron las pastillas con un mortero y un pistilo de ágata.
- 3.- Se puso el polvo resultante en un vaso de precipitados de 100 mL y se agregaron 25.0 mL de agua desionizada con una pipeta volumétrica, posteriormente se puso en agitación con una mosca magnética durante tres horas.
- 4.- Después de esperar el tiempo establecido se filtró el contenido del vaso y se hicieron tres lavados con 5 mL de agua desionizada al sólido que quedó en el papel filtro, el filtrado y el agua provenientes de los lavados se recibieron en un vaso de precipitados de 50 mL para posteriormente trasvasar cuantitativamente a un matraz

aforado de 50.0 mL. Después de haber trasvasado al matraz se completa con agua desionizada hasta el nivel de aforo.

La valoración complejométrica se realizó agregando primero 10 mL del electrolito soporte HEPES 0.01 M/ KNO_3 0.1 M; pH=7.00, esta solución se burbujeó durante 7 minutos y después se trazó la respectiva curva intensidad potencial. Posteriormente se agregaron 2 mL de la solución preparada a partir de las tabletas comerciales, se burbujeó durante 10 segundos y se trazó la correspondiente curva intensidad potencial, enseguida se realizaron adiciones de 100 μL de una solución patrón de Cu (II) 9.63×10^{-3} M hasta llegar a un volumen final agregado de 1900 μL de dicha solución, cabe mencionar que después de cada adición de la solución patrón de Cu (II) se burbujeo la solución de la celda durante diez segundos y posteriormente se trazó la correspondiente curva intensidad potencial.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 Pruebas de Solubilidad

Sustancia	Observaciones/ 2 mL de agua	Observaciones/ 3 mL de agua
Captopril*	Totalmente soluble	Totalmente soluble
Lisinopril	Totalmente soluble**	Totalmente soluble

Tabla 4. Resultados de las pruebas de solubilidad. *El captopril se solubilizó rápidamente en 2 y 3 mL. ** El lisinopril se disolvió por completo, pero lentamente, en 2 mL.

Lo observado para el captopril coincide con la literatura ya que la solubilidad reportada es de 16 mg/mL^[26, 27] y en los experimentos el captopril se disolvió rápidamente en el agua. Sin embargo la solubilidad de 0.216 mg/mL^[26, 27] reportada para el lisinopril no coincide con lo encontrado experimentalmente, dado que se encontró una solubilidad de aproximada de 5.25 mg/mL (10.5 mg de lisinopril en 2 mL de agua). Esto último resulta bastante útil para el desarrollo experimental, ya que se pueden preparar soluciones del orden de 10^{-3} M e incluso 10^{-2} M.

El agua se usará como disolvente en el estudio electroquímico del captopril y el lisinopril, porque ambas sustancias son solubles en este solvente y además se pueden preparar soluciones de concentración pertinente para dicho estudio.

5.2 Valoraciones ácido-base de captopril y lisinopril

La estructura del captopril mostrada en la Figura 15 nos permite pensar que un método relativamente sencillo para determinar la pureza de dicha sustancia es una valoración ácido-base, esperando por lo menos un salto debido a la valoración con base del grupo carboxilo de la molécula.

Del mismo modo al observar la estructura del lisinopril mostrada en la Figura 16, se esperaría que una titulación ácido-base podría ser útil para determinar la pureza de éste reactivo, porque se podrían observar dos saltos en la titulación con base, debidos a la valoración de los grupos carboxilo presentes en la molécula, sin embargo, la literatura señala que en la curva de valoración de lisinopril con base sólo se observa un salto que corresponde a la valoración de uno de los dos grupos carboxilo, porque el otro se comporta como un ácido muy débil en solución acuosa y por esta razón no puede titularse cuantitativamente [29].

Al realizar una titulación por retroceso con ácido, se esperaría observar tres saltos correspondientes a la valoración de la base conjugada del grupo carboxilo y a los dos grupos amino presentes en la molécula, sin embargo, la literatura señala que la basicidad de los grupos amino del lisinopril en solución acuosa no es suficiente para que estos grupos sean valorados cuantitativamente [29], de acuerdo a lo anterior, es posible que en una titulación por retroceso sólo se observe un salto en la curva de valoración.

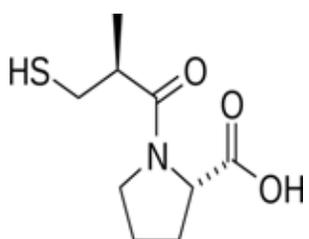


Figura 15. Captopril

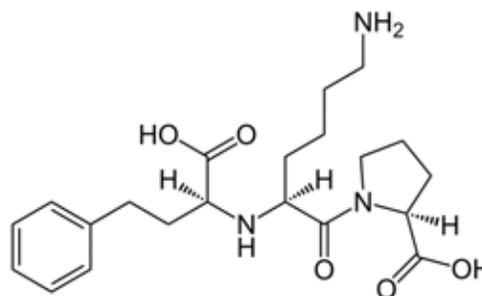


Figura 16. Lisinopril

5.2.1 Valoración ácido-base del captopril

Se hicieron adiciones pertinentes de una solución de NaOH 0.02 M a una alícuota de 10 mL de captopril 2.268 mg/mL, se graficó el valor de pH obtenido para cada adición de NaOH 0.02 M y el resultado fue la curva mostrada en la Figura 17.

En la figura 17 se puede observar que la valoración inicia en una zona de amortiguamiento, es decir, no se observa una parte bilogarítmica al inicio, lo cual indica que el ácido se encuentra parcialmente dissociado. También puede observarse sólo un salto de potencial, lo cual indica la existencia de sólo un punto de equivalencia, es decir, que durante la titulación sólo se valora un protón.

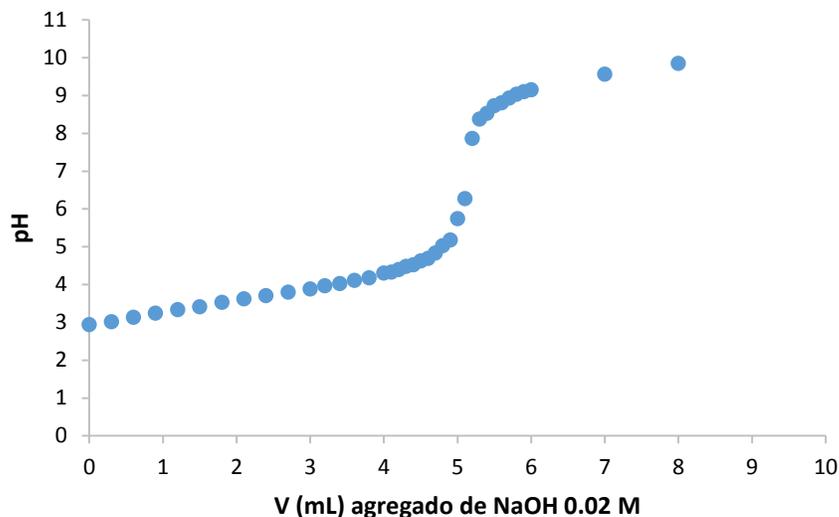


Figura 17. Valoración de captopril 2.268 mg/mL con NaOH 0.02 M.

Con la curva de valoración y el método gráfico de los círculos se determinó que el punto de equivalencia de la reacción se alcanza cuando se han agregado 5.15 mL de la solución de NaOH, con esta y más información experimental, fue posible determinar una pureza de $98.7\% \pm 1.8\%$ para el captopril y pudo estimarse un valor de $pK_a=3.77$ para el par ácido base de la misma sustancia (el procedimiento matemático utilizado se describe a detalle en la sección 9.2 de los ANEXOS, pp. 93).

5.2.2 Valoración ácido-base del lisinopril

Al adicionar volúmenes pertinentes de una solución de NaOH 0.0379 M a una alícuota de 20 mL de lisinopril 2.222 mg/mL y graficar el pH medido después de cada adición en función del volumen de sosa agregado, se obtiene la curva de valoración mostrada en la Figura 18, en la cual puede observarse la zona bilogarítmica al inicio de la curva, lo que indica que el ácido no presenta una disociación significativa; también es posible observar un salto que puede atribuirse a la valoración de uno de los grupos carboxilo de la molécula de lisinopril.

La forma alargada del salto en la curva de valoración es atípica e indica que probablemente el grupo ácido valorado con sosa participa en otra reacción química además de la reacción de titulación, que puede ser la reacción de transferencia del protón del grupo carboxilo al grupo amino más cercano en la misma molécula.

Se determinó que el punto de equivalencia de la reacción se alcanza cuando se han agregado 2.9 mL de la disolución de NaOH 0.0379 M, con este y otros valores experimentales fue posible determinar una pureza de 109.2% para el lisinopril y estimar un valor de $pK_a=7.4$ (el procedimiento se describe a detalle en la sección 9.2 de los ANEXOS, página 93).

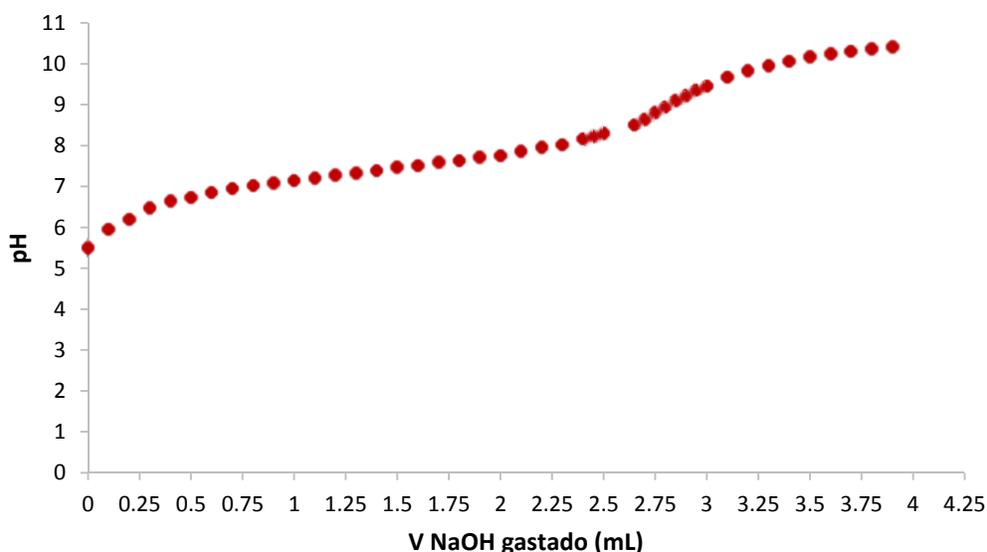


Figura 18. Valoración de 20 mL de lisinopril 2.222 mg/mL con NaOH 0.0379 M

Después de llegar al final de la valoración con NaOH (3.9 mL de sosa agregados) se realizó una valoración por retroceso con HCl 0.0433 M, cuya curva se muestra en la figura 19, en la cual pueden observarse dos saltos; el primero, que corresponde a la valoración del exceso de sosa y el segundo, que corresponde a la valoración de la base conjugada de la especie ácida de lisinopril. Con ayuda de la figura 19 fue posible determinar que el primer punto de equivalencia se alcanza cuando se agregan 0.75 mL de la solución de ácido y el segundo cuando se han agregado 3.45 mL de la misma, por lo tanto, el volumen gastado de la solución de ácido para valorar a la base conjugada de lisinopril es 2.7 mL. Con la información anterior y el procedimiento matemático descrito en la sección 9.1 de los ANEXOS (página 88), se determinó una pureza de 116.15% para el lisinopril y un valor de $pK_a=7.2$.

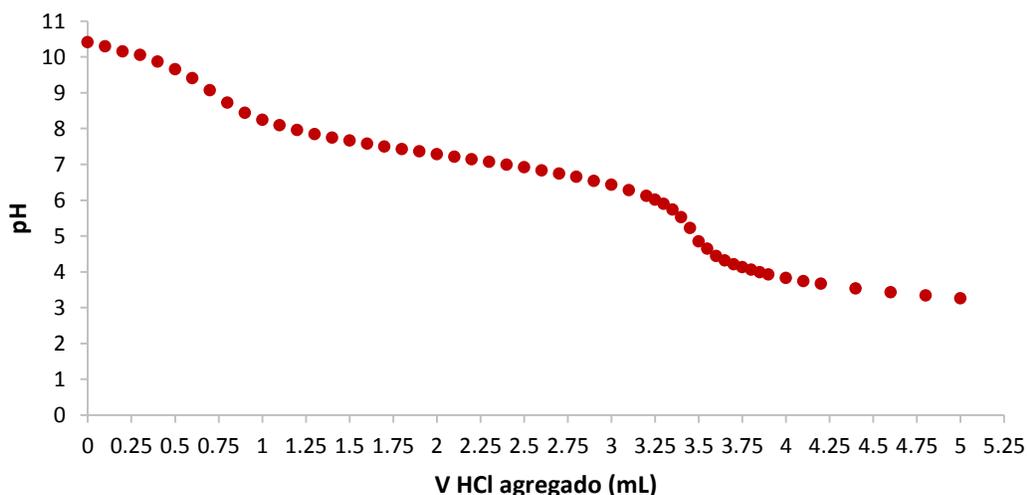


Figura 19. Valoración por retroceso. Valoración de 20 mL de lisinopril 2.222 mg/mL + 3.9 mL de NaOH 0.0379 M con HCl 0.0433 M

En la tabla 5 se muestran todos los valores de pureza obtenidos en base a las valoraciones ácido base del lisinopril (incluidos los mostrados arriba); puede observarse que existe poca reproducibilidad entre estos resultados y que todos ellos rebasan el 100%, esto puede atribuirse a que el fenómeno químico que sucede durante la valoración no es tan sencillo y a que se utilizaron cantidades muy

pequeñas de lisinopril para las valoraciones, en estas condiciones un error pequeño en la determinación del punto de equivalencia afecta mucho al resultado de pureza obtenido.

Experimento	% Pureza
1	109.2
2	116.15
3	114.7*
4	124.6*

Tabla 5. Valores de pureza de lisinopril obtenidos de las valoraciones ácido-base.

Con base en lo anterior, se concluye que una valoración ácido-base en las condiciones utilizadas en este trabajo no es un método adecuado para la cuantificación del lisinopril.

*Las curvas de valoración asociadas a estos resultados se muestran en la sección 9.2.1 de los ANEXOS, página 97.

5.3 Dominio de electroactividad

El primer parámetro electroquímico establecido fue el dominio de electroactividad, este se obtuvo mediante un barrido de potencial desde -1.7 V hasta 0.39 V, para el medio KNO_3 0.1 M. Mientras que para los medios MES 0.01 M/ KNO_3 0.1 M; pH= 6.01 y HEPES 0.01 M/ KNO_3 0.1 M; pH=7.00, el barrido de potencial realizado fue de -1.8 V hasta 0.35 V.

Estos parámetros se obtuvieron realizando el barrido de potencial a una velocidad de 5 mV/s y en una celda electroquímica que contenía 10 mL de las respectivas soluciones. Como puede observarse en la Figura 20, el dominio de electroactividad para el medio de KNO_3 0.1 M es de 2.02 V, con una barrera anódica en 0.36 V y la barrera catódica en -1.66 V.

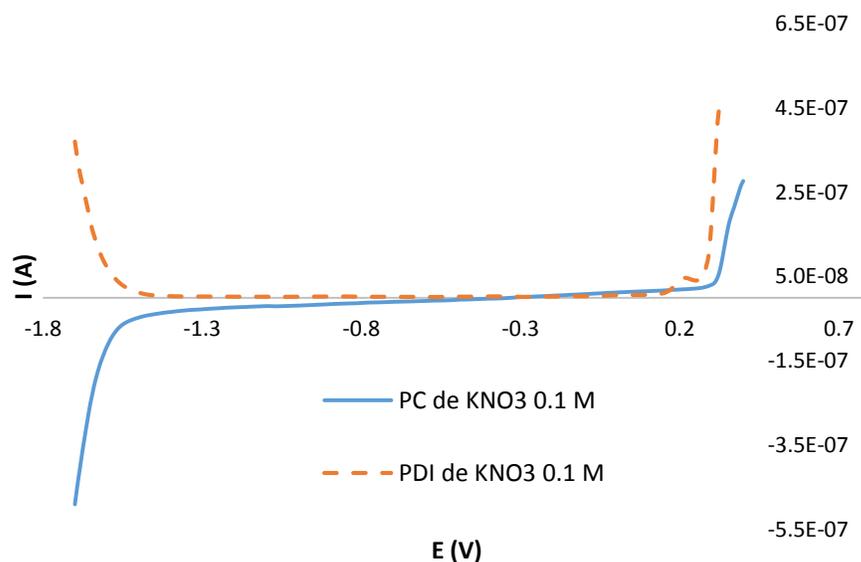


Figura 20. Curvas i/E del medio KNO_3 0.1 M en PC y PDI.

En la Figura 21 se encuentra una barrera anódica en 0.27 V y una barrera catódica en -1.68 V y por ende un dominio de electroactividad de 1.95 V para el medio MES 0.01 M/ KNO_3 0.1 M; pH=6.01.

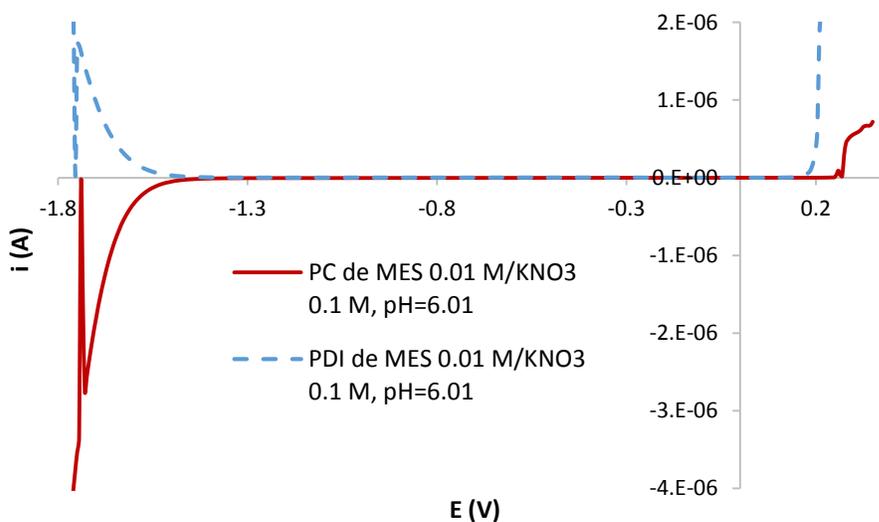


Figura 21. Curvas i/E del medio MES 0.01 M/ KNO_3 0.1 M; pH=6.01 en PC y PDI.

El medio [HEPES 0.01 M/KNO₃ 0.1 M; pH=7.00] tiene una barrera catódica en -1.56 V y una barrea anódica en 0.27 V, por lo tanto el dominio de electroactividad para este medio es de 1.83 V (Figura 22).

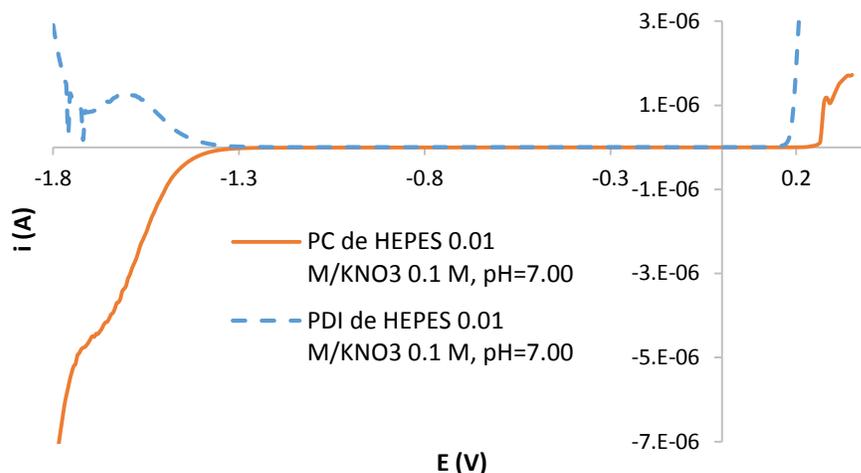


Figura 22. Curvas i/E del medio MES 0.01 M/KNO₃ 0.1 M; pH=6.01 en PC y PDI.

5.4 Electroquímica fundamental del captopril

5.4.1 Polarografía clásica (PC)

Para realizar el estudio polarográfico del captopril se utilizaron 10.0 mL de KNO₃ 0.1 M como electrolito soporte, al cual se agregaron alícuotas de 100 μ L de una solución de captopril 0.0198 M, hasta llegar a un volumen total agregado de 500 μ L, es decir, una concentración en celda de 9.43×10^{-4} M.

Después de cada adición se realizaba un barrido de potencial de 5 mV/s utilizando la técnica de polarografía clásica (PC). La figura 23 muestra los polarogramas correspondientes a 0, 200, 300, 400 y 500 μ L de captopril 0.0198 M agregados a la celda electroquímica.

En los polarogramas de la Figura 23 se observan tres señales del captopril, dos de oxidación, que se encuentran en potenciales alrededor de -0.29 y -0.085 V y una

de reducción que se encuentra en un potencial alrededor de -1.35 V. La señal situada en -0.29 V ya no aumenta en intensidad a partir de 200 μL de captopril agregados, aun cuando existe un aumento en la concentración en celda del captopril cuando se adicionan las alícuotas posteriores. Este es un comportamiento típico de una señal debida a un proceso controlado por la adsorción [28], por lo tanto, la señal en -0.29 V se debe a la adsorción del captopril sobre el electrodo de trabajo.

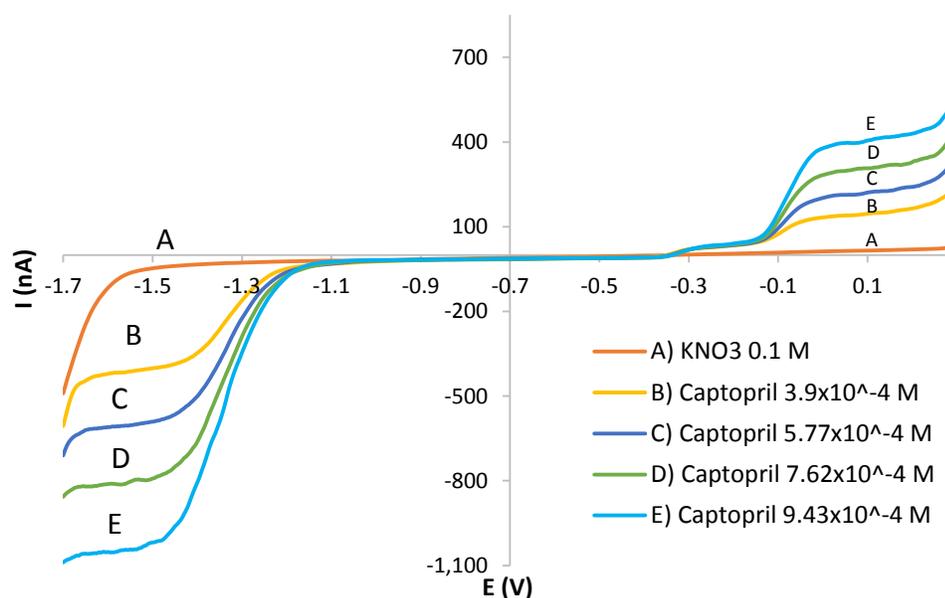


Figura 23. Curvas i/E en polarografía clásica para diferentes concentraciones de captopril en KNO₃ 0.1 M.

Como se verá en una sección posterior, las ondas situadas en -1.35 y -0.085 V están regidas por difusión convectiva, es decir, que la corriente límite de difusión convectiva es directamente proporcional a la concentración del captopril. Por ésta razón, se realiza un estudio logarítmico de estas dos ondas para verificar la idealidad del sistema electroquímico con la ecuación de Nernst y también se aplicó el modelo de Tafel para evaluar la reversibilidad del sistema.

Aplicando la ecuación de Nernst expresada en función de corrientes a las señales que se encuentran alrededor de -1.35 V y -0.085 V, se obtienen los gráficos de las

Figuras 24 y 25 respectivamente, de los cuales se obtienen los valores de potencial de media onda (la ordenada al origen de la línea recta) para cada sistema redox:

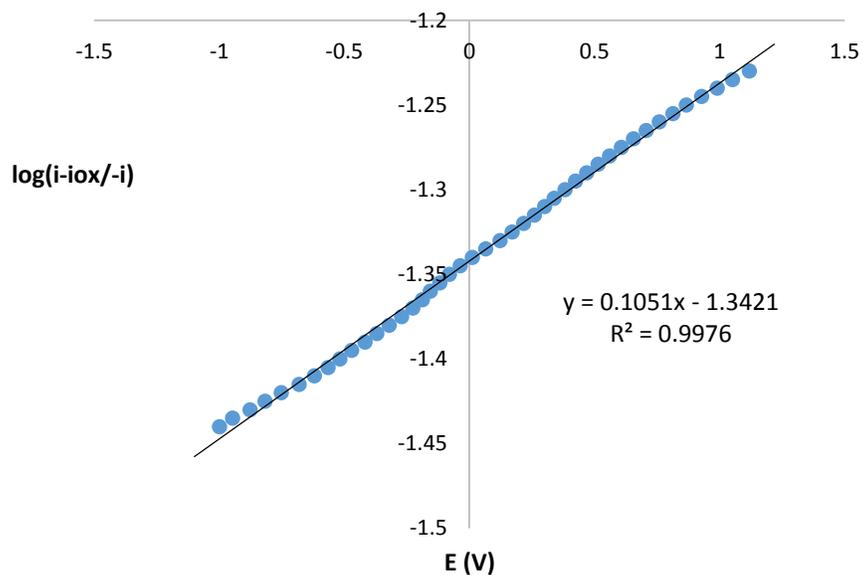


Figura 24. Análisis logarítmico de la señal de reducción del captopril en medio KNO_3 0.1 M.

$E_{1/2} = -1.342$ V para la reacción de reducción y $E_{1/2} = -0.0847$ V para la reacción de oxidación, así como también el valor de $0.06/n$ para ambas señales. $0.06/n = 0.105$ corresponde a la señal de reducción y $0.06/n = 0.0611$ es para la señal de oxidación. El valor de $0.06/n$ al ser diferente en ambos casos a 0.06 o al resultado de dividir 0.06 entre un número entero pequeño, indica que el proceso electroquímico es “no nernstiano” (La obtención de los gráficos se describe a detalle en la sección 9.3 de los ANEXOS, pp. 97).

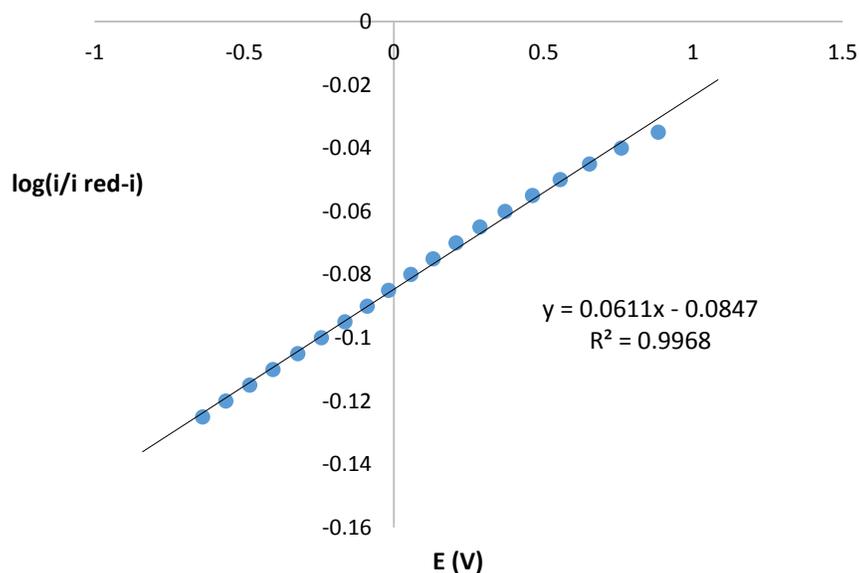


Figura 25. Análisis logarítmico de la señal de oxidación del captopril en medio KNO_3 0.1 M.

De acuerdo al gráfico de la Figura 26, y al efectuar el tratamiento matemático descrito en la sección 9.4 de los ANEXOS (pág. 99) se obtienen los parámetros según la ecuación de Tafel del sistema redox de la señal de oxidación, mostrados en la tabla 6.

Parámetro	Valor
$\log i_0$	-7.178
i_0	6.64×10^{-8}
m	6.785
αn	-0.174
α	-0.087

Tabla 6. Parámetros cinéticos de la ecuación de Tafel para la oxidación del captopril a -0.0847 V.

Dos criterios importantes para evaluar la cinética de las reacciones electroquímicas son la corriente de intercambio (i_0) y el coeficiente de transferencia de carga (α).

Para la señal de oxidación del captopril se obtiene un valor de corriente de intercambio de $i_0=6.64 \times 10^{-8}$ A, lo cual indica que el sistema no es reversible, es decir, que la velocidad de transferencia de electrones está influida por algún fenómeno, que puede ser la adsorción, la reacción química que existe entre el Hg(II) y el captopril o la misma naturaleza y condiciones del medio de estudio o electrolito soporte. De igual manera se obtiene un valor de coeficiente de transferencia de carga $\alpha=0.087$, y si se considera un intercambio de 2 electrones, que también indica la no reversibilidad del sistema, pues los sistemas reversibles poseen valores de α cercanos a 0.5.

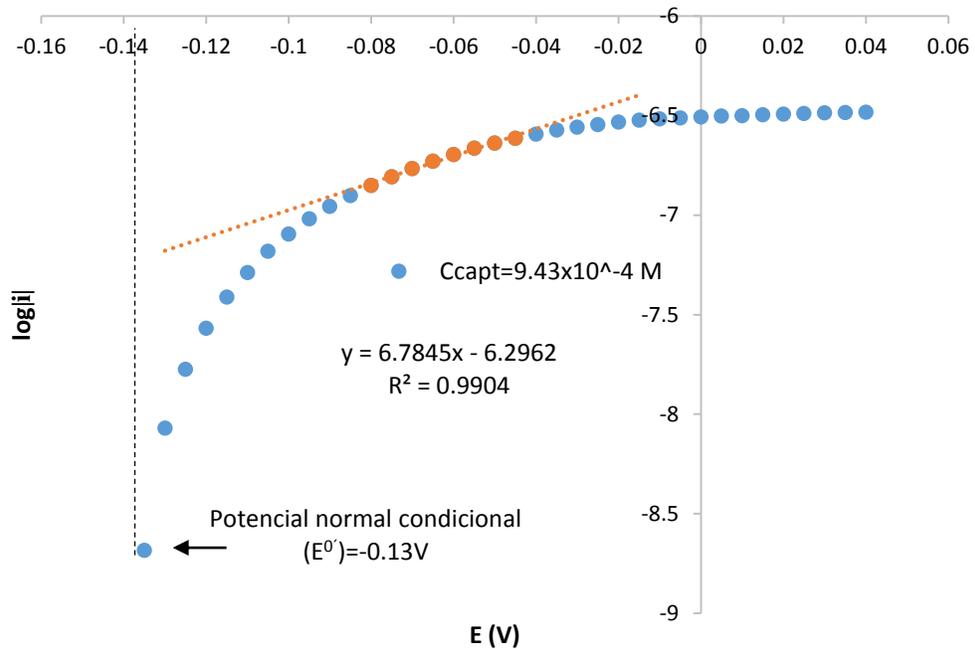


Figura 26. Gráfico de Tafel de la señal de oxidación de captopril en KNO_3 0.1 M

Al aplicar el tratamiento matemático anterior, a la señal de reducción y de acuerdo con la figura 27, se obtienen los parámetros del sistema redox según la ecuación de Tafel mostrados en la tabla 7.

Parámetro	Valor
$\log i_0$	-7.6
i_0	2.51×10^{-8}
m	6.785
αn	0.46
α	0.23

Tabla 7. Parámetros cinéticos de la ecuación de Tafel para la reducción del captopril a -1.342 V.

Se obtiene un valor de corriente de intercambio de $i_0=2.51 \times 10^{-8}$ A para la señal de reducción, lo cual indica que el sistema no es reversible, es decir, que la velocidad de transferencia de electrones está influida por algún fenómeno, que puede ser el equilibrio ácido-base donde participa el protón o la misma naturaleza y condiciones del medio de estudio o electrolito soporte. También se obtiene un valor de coeficiente de transferencia de carga $\alpha=0.23$, tomando en cuenta que se intercambian 2 electrones, que también indica que el sistema es no reversible, pues los sistemas reversibles poseen valores de α cercanos a 0.5.

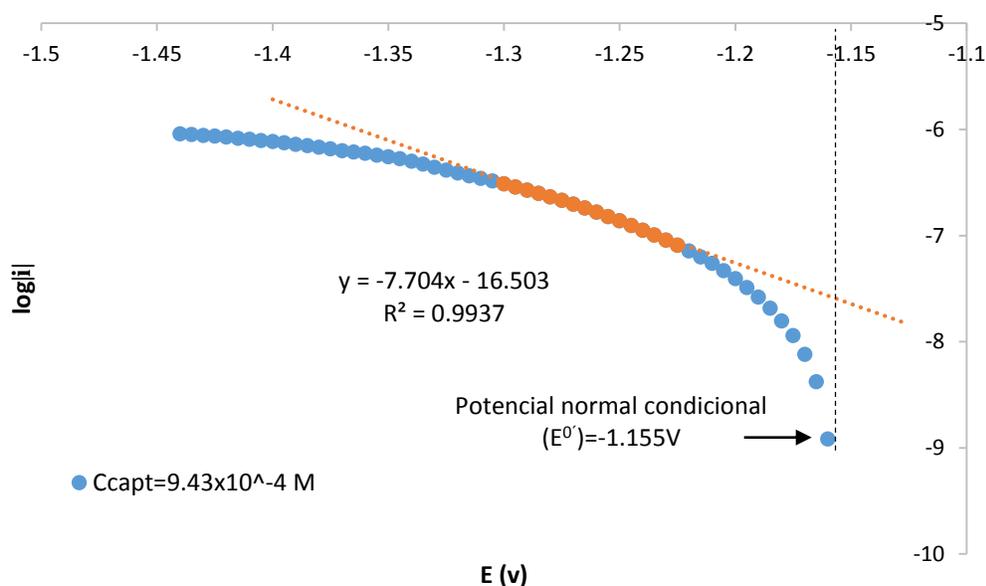


Figura 27. Gráfico de Tafel de la señal de reducción de captopril en KNO_3 0.1 M

5.4.2 Polarografía diferencial de impulsos (PDI)

Se trazaron curvas i/E en polarografía diferencial de impulsos a diferentes concentraciones de captopril en medio KNO_3 0.1 M, a una velocidad de barrido de 5 mV/s y con pulsos de 50 mV, como esta técnica posee una mayor sensibilidad que la polarografía clásica, se utilizó para determinar la relación que existe entre la corriente leída en los polarogramas en PDI (corriente de pico) y la concentración del captopril en disolución, esto con el fin de determinar cuáles de las curvas observadas en los polarogramas están asociadas a procesos electroquímicos gobernados por la difusión convectiva, es decir, para determinar las señales donde la corriente aumenta proporcionalmente con la concentración del captopril. En la Figura 28 se observa que la señal de oxidación y la señal de reducción se definen mejor con ésta técnica que con polarografía clásica.

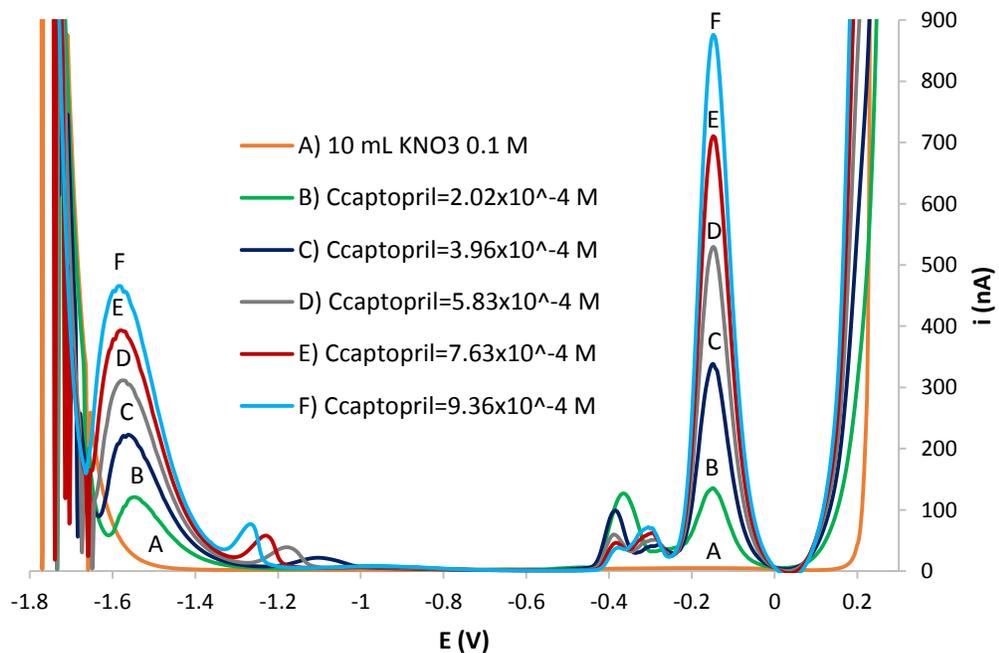


Figura 28. Curvas i/E en polarografía diferencial de impulsos (PDI) de captopril a distintas concentraciones, medio KNO_3 0.1 M, pulsos de 50 mV.

Para determinar la dependencia de la corriente con respecto a la concentración del analito, se graficaron los valores de corriente de pico (i_p) en función de la concentración en celda de captopril, a partir de los cuales se realizó una regresión lineal con el método de mínimos cuadrados. Se encontró que en la señal de oxidación cuyo potencial de pico (E_p) es -0.148 V y en la de reducción en $E_p = -1.58$ V la corriente es directamente proporcional a la concentración de captopril como lo muestran las Figuras 29 y 30, respectivamente.

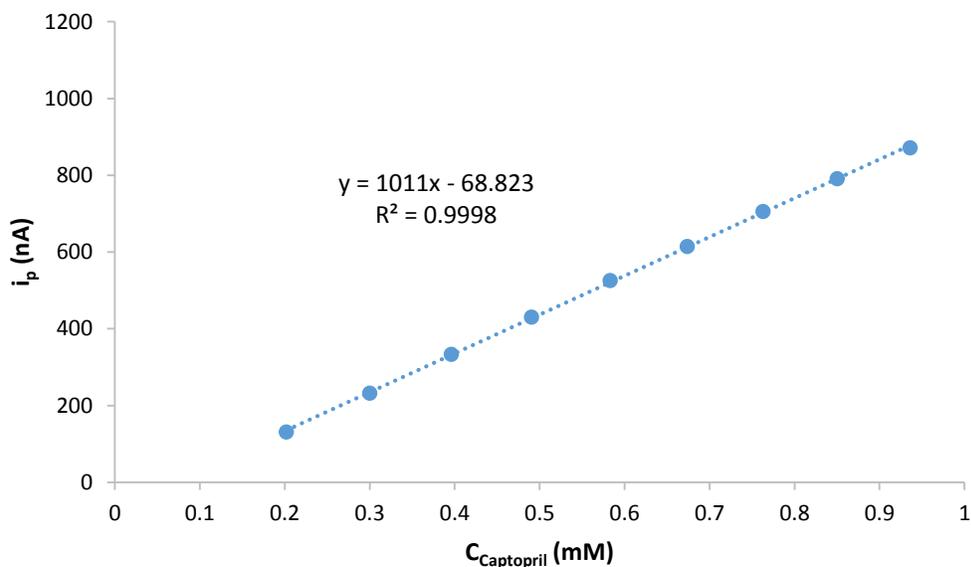


Figura 29. Curva de calibración para la señal de oxidación en -0.148 V de captopril en KNO_3 0.1 M.

Con la información obtenida de la regresión lineal de la señal de oxidación y el tratamiento matemático indicado en la sección 9.5 de los ANEXOS (pp. 103) se determinó para el captopril un límite de detección de 0.013 mM ó 2.82 ppm con PDI.

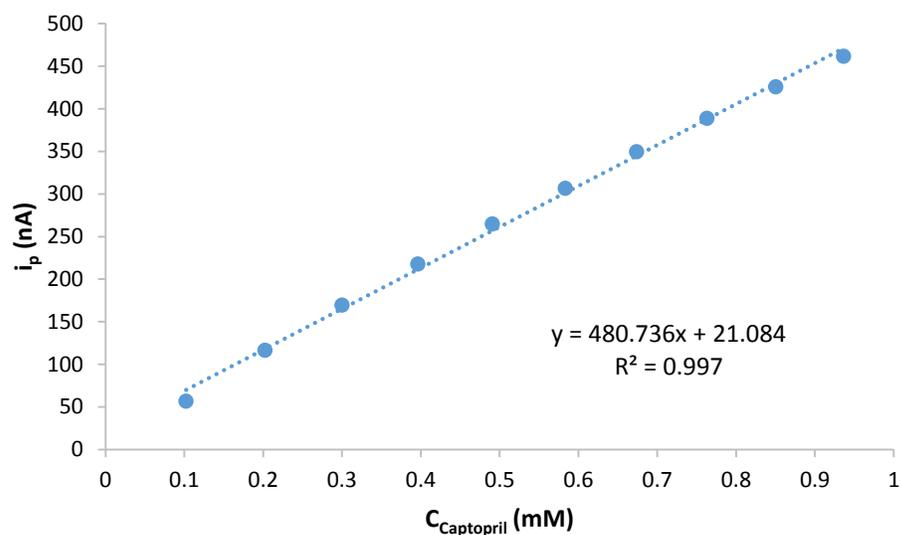


Figura 30. Curva de calibración para la señal de reducción en -1.58 V de captopril en KNO_3 0.1 M.

De acuerdo a lo anterior, tanto la señal de oxidación en -0.148 V como la señal de reducción en -1.58 V en polarografía diferencial de impulsos podrían resultar útiles para la cuantificación del captopril.

5.5 Electroquímica Fundamental del lisinopril

5.5.1 Polarografía clásica (PC)

Para realizar el estudio polarográfico del lisinopril se utilizaron 10.0 mL de KNO_3 0.1 M como electrolito soporte, al cual se añadieron alícuotas de 100 μL de una solución 9.63×10^{-3} M de lisinopril hasta llegar a un volumen total agregado de 1000 μL . Luego de cada adición se realizaba un barrido de potencial a una velocidad de 5 mV/s utilizando la técnica de polarografía clásica. El resultado obtenido se representa con las curvas mostradas en la Figura 31, que corresponden a 500, 700, 800, 900 y 1000 μL de lisinopril 9.63×10^{-3} M añadidos a la celda.

En la Figura 31 pueden observarse dos señales para el lisinopril, una se sitúa a un potencial de -0.043 V y la otra a uno de -0.914 V .

La señal en -0.914 V no se define muy bien inclusive a valores grandes de concentración. Dicha señal tiene valores negativos de corriente, que en polarografía clásica, están relacionados con procesos de reducción. La señal en -0.043 V se define mejor y al igual que la primera, podría relacionarse con un proceso de reducción; sin embargo, se conoce que los procesos de adsorción también generan señales con valores pequeños de corriente [28], características observadas en la señal del lisinopril a -0.043 V (Figura 31). Como se verá en la sección siguiente, ninguna de estas dos señales aumenta proporcionalmente con la concentración, por lo tanto no son útiles para una cuantificación directa del lisinopril y no es necesario estudiarlas con los modelos de Nernst y de Tafel.

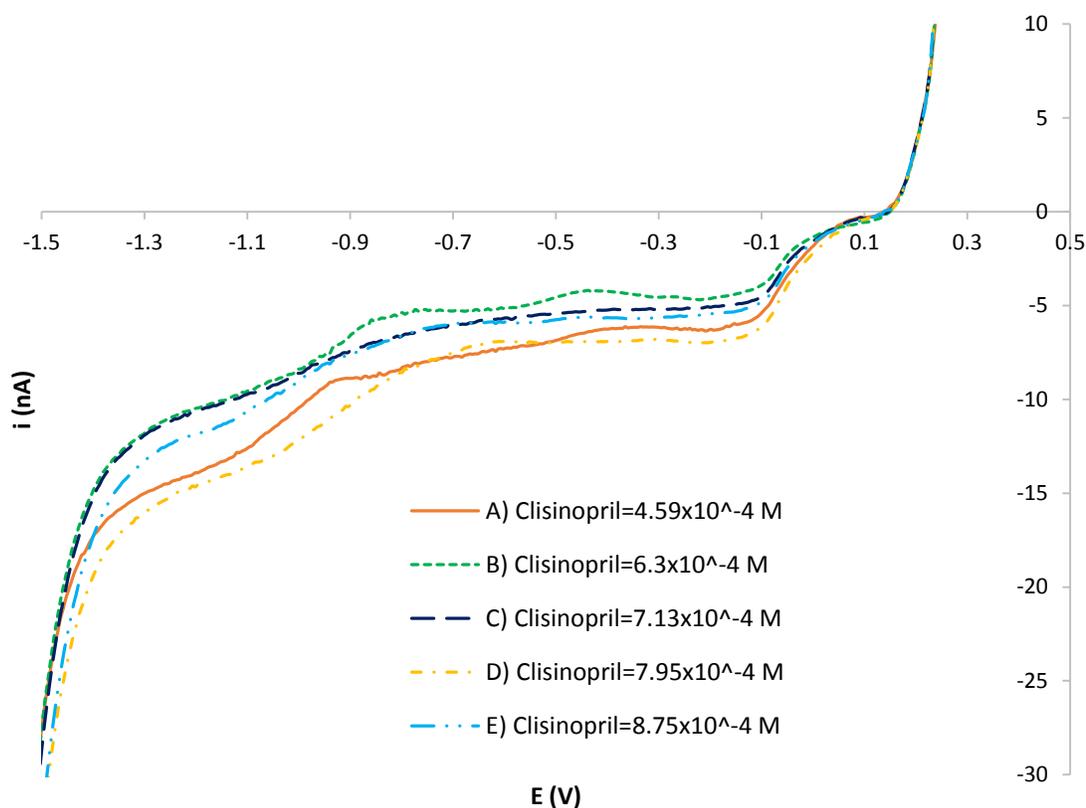


Figura 31. Curvas i/E en polarografía clásica (PC) para diferentes concentraciones de lisinopril en $\text{KNO}_3\ 0.1\text{M}$; acercamiento.

5.5.2 Polarografía diferencial de impulsos (PDI)

De la misma manera que se realizó con el captopril, se trazaron curvas i/E con polarografía diferencial de impulsos a distintas concentraciones de lisinopril en disolución, con el fin de determinar la dependencia de la corriente (i) con respecto a la concentración de lisinopril, ya que esta técnica posee una mayor sensibilidad que la polarografía clásica.

En el intervalo de potencial estudiado se encontraron inicialmente cuatro señales que se sitúan a potenciales de -0.113 , -0.34 , -1.05 y -1.21 V; sin embargo, la única señal que se define bien en todo el intervalo de concentraciones estudiado es la que está en -0.113 V (Figura 32).

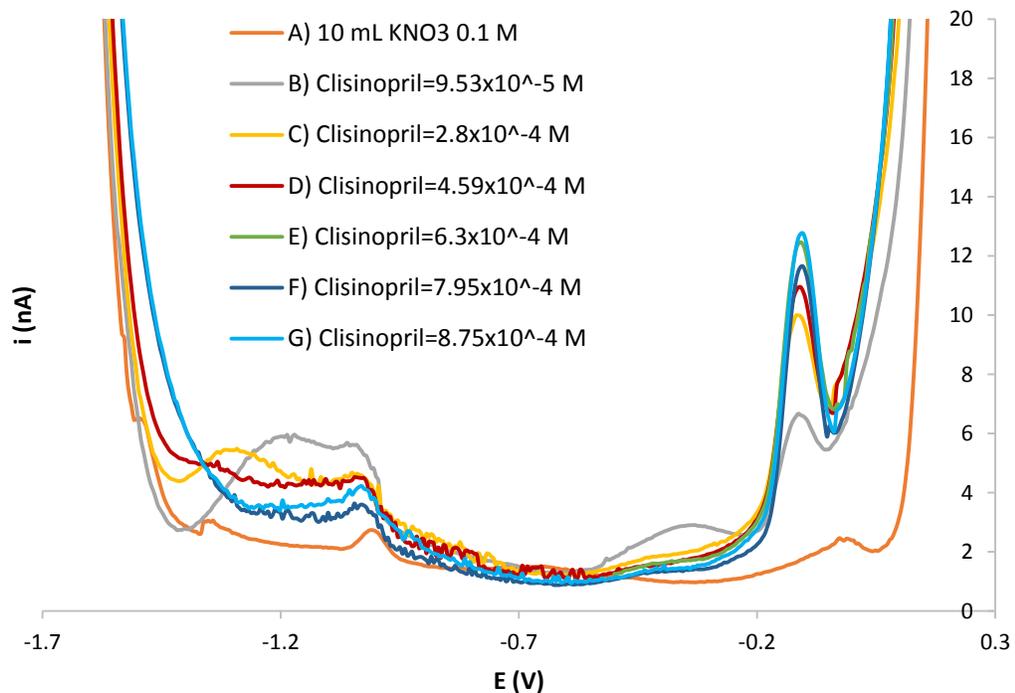


Figura 32. Curvas i/E en PDI para distintas concentraciones de lisinopril en KNO_3 0.1 M; pulsos de 50 mV

La Figura 33 muestra la dependencia de la corriente de pico de la señal a -0.113 V con respecto a la concentración de lisinopril. Se observa que al inicio la corriente varía proporcionalmente con la concentración; sin embargo, después de cierto valor la corriente permanece prácticamente constante. Este es un comportamiento típico de una adsorción ya que al inicio la corriente es proporcional a la concentración porque el electrodo aún no está saturado, pero cuando se llega a un valor de concentración donde el electrodo se satura, la corriente ya no cambia.

De este modo se confirma que la señal que se observa a -0.113 V en polarografía diferencial de impulsos y -0.043 V en polarografía clásica es una señal debida a la adsorción del lisinopril sobre el electrodo de trabajo, por lo tanto, esta señal no es útil para una cuantificación directa del lisinopril. De hecho, tampoco las demás señales observadas en polarografía diferencial de impulsos se pueden utilizar para la cuantificación de esta sustancia, porque no se definen bien, incluso algunas desaparecen, en el intervalo empleado de concentraciones de lisinopril.

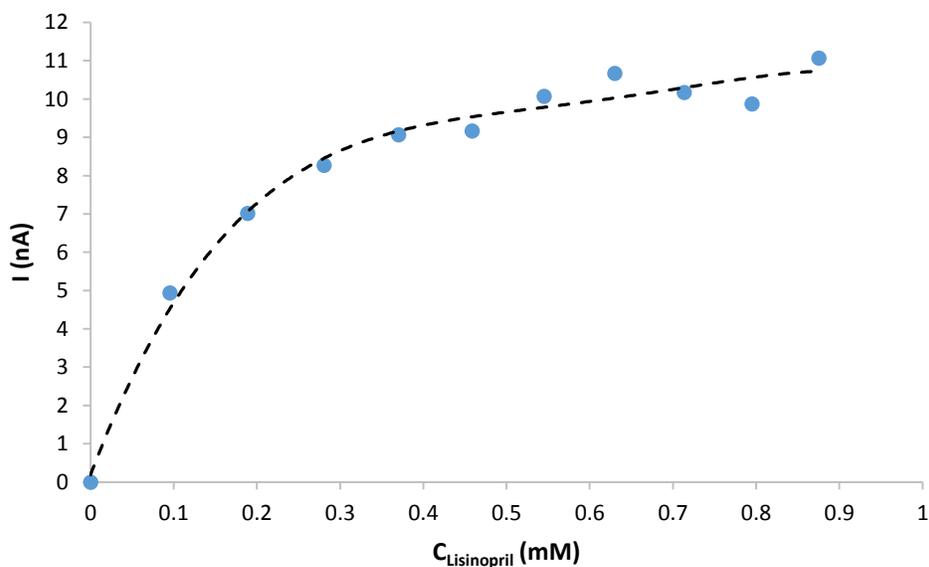
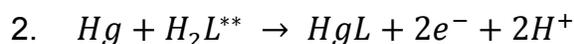
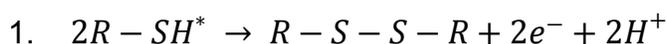


Figura 33. Relación entre la corriente de pico a -0.113 V con la concentración de lisinopril, medio $\text{KNO}_3\ 0.1\text{ M}$, pulsos de 50 mV .

5.6 Influencia del pH en los sistemas redox

Durante la fase experimental se observó que la señal de oxidación del captopril en PDI tenía un potencial de pico de -0.148 V cuando se utilizaba KNO₃ 0.1 M como electrolito soporte, sin embargo, cuando se utilizó un buffer de pH=7.00 como electrolito soporte, el potencial de pico de la misma señal fue de -0.34 V (Figura 34). Existen dos sistemas redox que podrían atribuirse a la señal de oxidación de captopril observada y que también explican la variación del potencial de la misma con respecto al pH, los cuales se muestran a continuación:



Sin embargo, mediante una valoración complejométrica de Hg(II) con captopril seguida por polarografía (Procedimiento que se describe a detalle en la sección siguiente), fue posible establecer que la señal de oxidación de captopril está asociada a un proceso redox como el de la reacción 2, es decir, que la señal de oxidación de captopril se debe a la oxidación del electrodo de mercurio en presencia del captopril. Con base en lo anterior, claramente puede observarse que los iones hidrógeno participan en la reacción redox, lo que ocasiona la variación del potencial de pico con la variación del pH.

Por esta razón se realizó un estudio de la variación del potencial de pico en función del pH en el intervalo de pH de 0.49 a 12.51, con lo cual pudo construirse un diagrama de E_p vs pH (Figura 35).

*Esta fórmula representa al captopril haciendo énfasis en la posible oxidación del grupo tiol.

**La fórmula representa al captopril haciendo énfasis en la formación de un complejo de Hg(II) proveniente de la oxidación del electrodo de gota de mercurio.

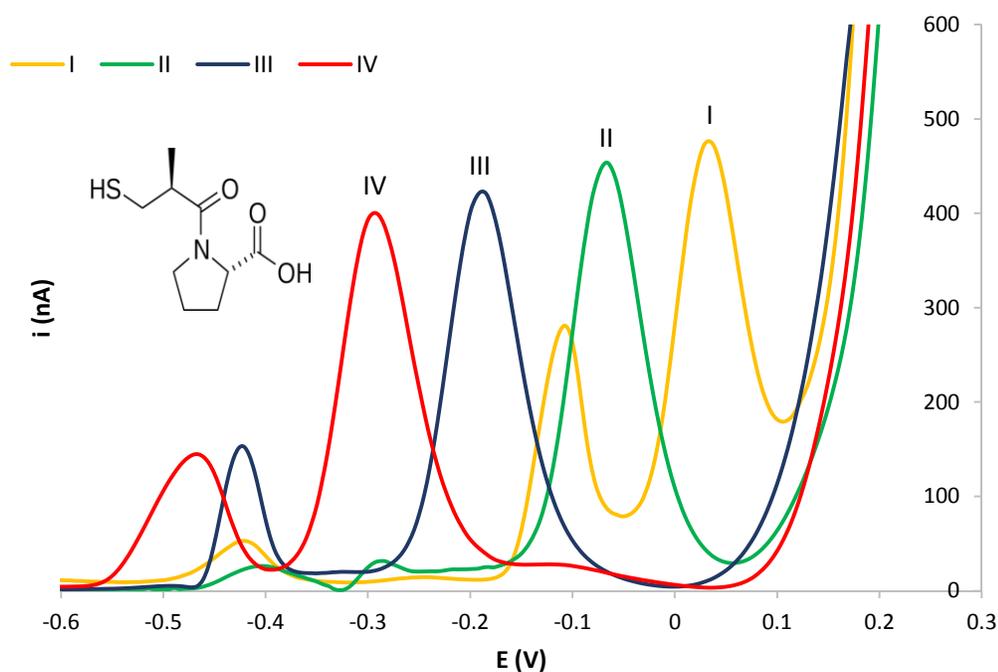


Figura 34. Curvas i/E en PDI representativas del estudio E_p VS pH. I). 500 μ L de captopril 0.0103M, pH=0.49; II). 500 μ L de captopril, pH=2.00; III). 500 μ L de captopril, pH=4.00; IV) 500 μ L de captopril, pH=6.01.

El diagrama E_p VS pH muestra tres zonas, dos en donde el potencial normal condicional disminuye proporcionalmente con el pH y una más en donde el potencial normal condicional es independiente del mismo.

La expresión general del potencial normal condicional (que es equivalente al potencial de pico) de la reacción donde participa el captopril es la siguiente (la deducción de esta ecuación se encuentra en la sección 9.6 de los ANEXOS pp.105):

$$E_{Ox/Red}^{0'} = E_{Ox/Red}^0 - \frac{0.06m}{n} pH \text{ (Ecuación 1)}$$

Donde n es el número de electrones que se intercambian en la reacción redox y m es el número de protones que participan en dicha reacción.

La ecuación 3 explica la disminución proporcional del potencial con respecto al pH en las primeras dos zonas, es decir el movimiento de la señal del captopril a potenciales más negativos conforme aumenta el pH.

La primera zona del diagrama de E_p vs pH que va de un pH=0.49 a un pH=4, está descrita por una línea recta con pendiente -0.063 y ordenada al origen 0.063, esto quiere decir que en este intervalo de pH, el potencial normal de pico del par redox es de 0.063 V y que el número de protones que participan en la reacción electroquímica es igual al número de electrones intercambiados en dicha reacción. La siguiente zona del diagrama, que va desde pH=4 hasta pH=9 la describe una línea recta con una pendiente de -0.053 V y una ordenada al origen de 0.024 V, por lo tanto en este intervalo de pH, el potencial normal de pico del par redox es 0.024 V y el número de protones que participan en la reacción electroquímica es la mitad de los electrones intercambiados en la misma (Figura 35).

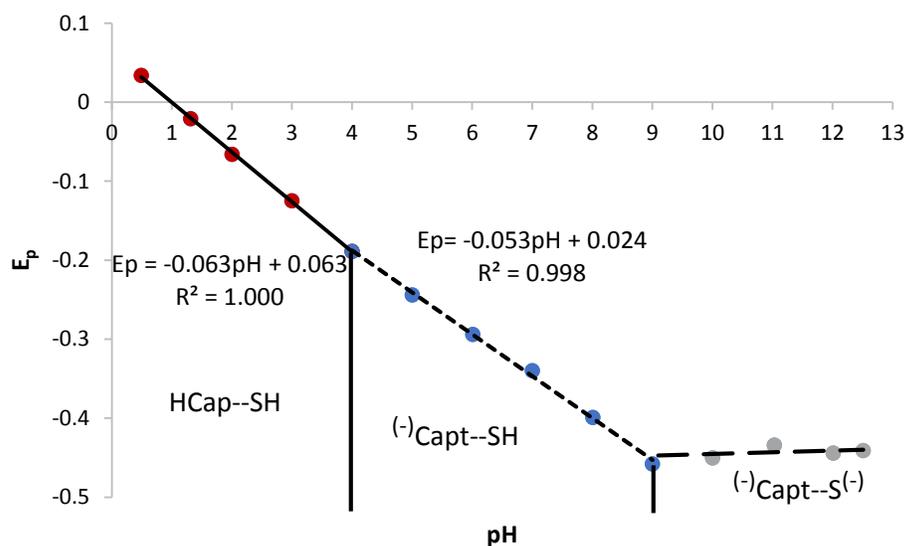


Figura 35. Diagrama E_p VS pH de la señal de oxidación del captopril.

Otro aspecto importante de este estudio es que en la intersección de las líneas rectas que describen las zonas presentes en el diagrama de E_p VS pH se encuentran los valores de pKa del captopril, por lo tanto, de acuerdo a dicho estudio,

el captopril tiene dos valores de pKa, uno cercano a 4 y el otro cercano a 9, los cuales podemos asociar respectivamente al grupo carboxilo y al grupo tiol presentes en la molécula de captopril (Figura 34). Los resultados obtenidos en este estudio se resumen en la tabla 8.

Zona	pH	Ecuación
1	0.49<pH<4	$E_p = -0.063\text{pH} + 0.063$
2	4<pH<9	$E_p = -0.053\text{pH} + 0.024$
3	9<pH<12.51	Independiente del pH

Tabla 8. Resumen de los resultados del estudio de E_p VS pH.

De acuerdo a los resultados mostrados en la tabla 7, se propone que las reacciones electroquímicas que dan origen a la señal de oxidación del captopril en el intervalo de pH estudiado son las siguientes:

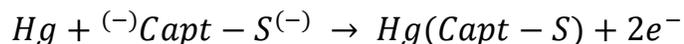
0.49<pH<4:



4<pH<9:



9<pH<12.51:



5.7 Equilibrios de complejación

Los equilibrios de complejación de captopril y lisinopril con Cu (II), Zn (II), Ni (II) y Hg (II) (este último sólo para el caso de captopril), se estudiaron observando los cambios en las curvas i/E de los cationes durante su valoración con captopril o lisinopril según sea el caso. El captopril presenta una señal de oxidación que está regida por la difusión convectiva, mientras que el lisinopril no es electroactivo en el intervalo de potencial de trabajo, por lo que todo cambio en la curva i/E del catión correspondiente, dado que su concentración total es constante, sólo puede deberse a la formación de complejos; cualitativamente esto se refleja de las siguientes formas:

- 1) Disminución de la corriente de pico (i_p) o de la corriente límite de difusión (i_{ld}) (según el método que se emplee) del catión correspondiente.
- 2) Desplazamiento del potencial de pico (E_p), que es equivalente al potencial de media onda ($E_{1/2}$) en PC.
- 3) Aparición de una nueva señal, lo que ocurre sólo si el complejo formado es soluble, estable y electroactivo.

Además, si se mide la variación en la corriente límite de difusión o la corriente de pico del catión correspondiente en función de la relación de moles de captopril o lisinopril agregados con respecto a las moles de catión totales se obtienen curvas para las cuales la abscisa de cada punto de inflexión indica la relación molar o estequiometría de uno de los complejos formados.

5.7.1 Complejos de captopril con Hg(II)

Cuando se agrega una solución de captopril a una disolución de Hg(II), se observa que la corriente límite de difusión (i_d) de este catión disminuye, esto indica la disminución de Hg(II) libre, y al mismo tiempo aparece una nueva señal a un potencial de 0.23 V, la cual se atribuye a un complejo de Hg(II). Cuando se continua adicionando solución de captopril, se observa que la señal de reducción en 0.23 V desaparece al mismo tiempo que se forma la señal de reducción en -0.083 V, esto indica que el complejo formado en primera instancia se destruye para dar origen a otro complejo de Hg(II) de estequiometría diferente (Figura 36).

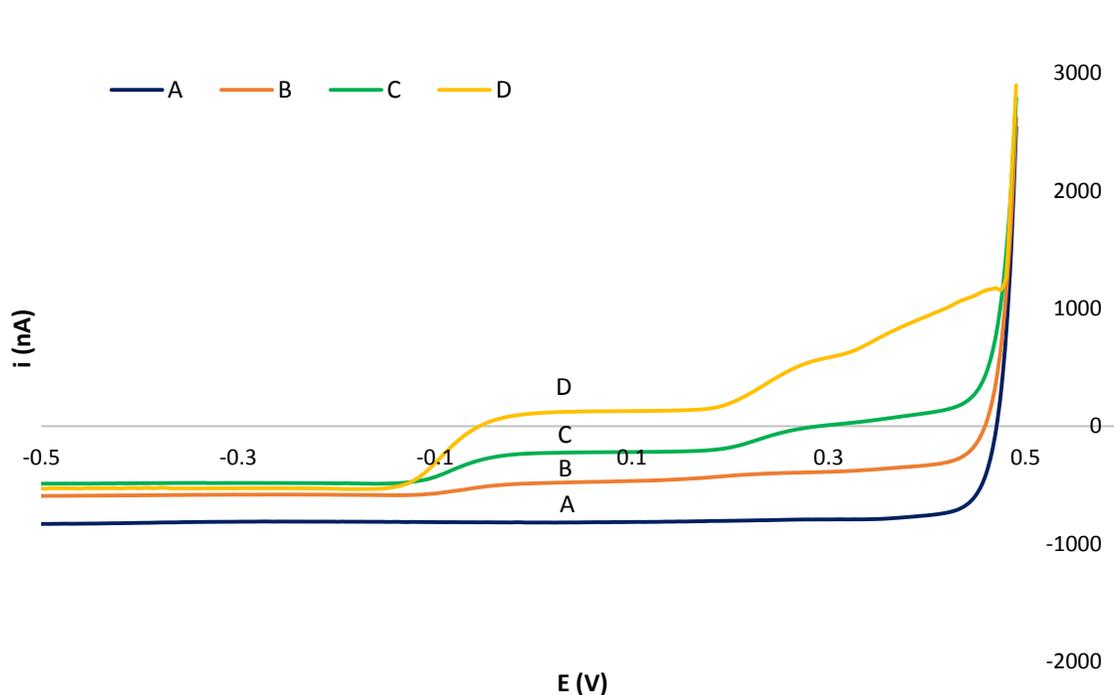


Figura 36. Curvas i/E en PC representativas de la valoración de Hg(II) 0.0102 M con captopril 0.01M. A) 1000 μL Hg(II), B) A + 500 μL Capt, C) A + 1100 μL Capt, D) A + 2100 μL Capt; medio KNO_3 1M/ MES 0.01 M, $\text{pH}=6.01$.

Al graficar la variación de la corriente límite de difusión en 0.36 V en función de la relación molar mol Captopril/ mol Hg(II), se observa que existen dos zonas rectas, cuya intersección se encuentran en $X = 0.98 (\approx 1)$, lo cual indica la formación del complejo HgCapt (Figura 37).

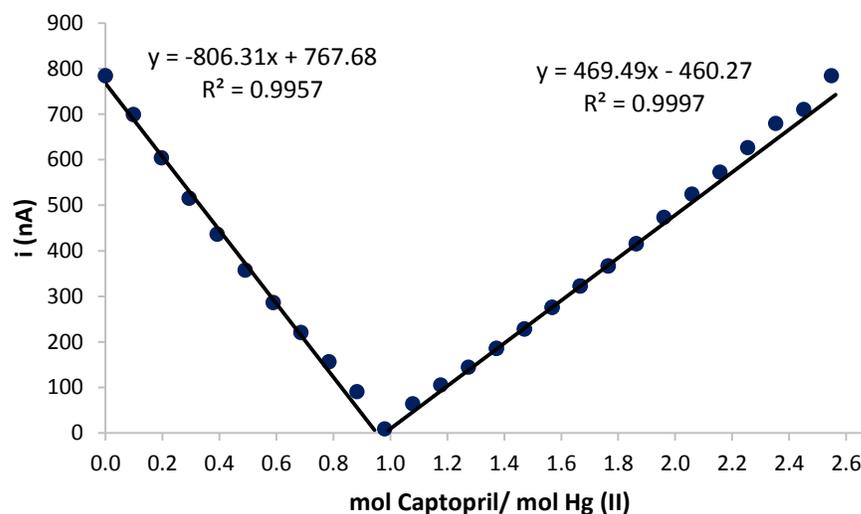


Figura 37. Curva de la i_d en 0.36 V vs relación molar mol Captopril/ mol Hg(II); medio KNO_3 1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

Cuando se grafica la variación de la corriente de reducción de la señal en 0.23 V en función de la relación molar mol captopril/ mol Hg(II), se obtiene la curva mostrada en la Figura 38, en la que pueden observarse tres zonas rectas; la primera, que describe un aumento proporcional de la corriente del complejo en el intervalo de 0.5 a 1 en valores de relación molar, la segunda, que describe una disminución proporcional de la corriente del complejo en el intervalo de relación molar de 1 a 2 y la última, que describe una meseta. Al calcular las intersecciones de las líneas rectas se obtiene que estas se encuentran en $X=1$ y $X=2.14 (\approx 2)$, lo que confirma la formación del complejo HgCapt e indica la formación del complejo $\text{Hg}(\text{Capt})_2$.

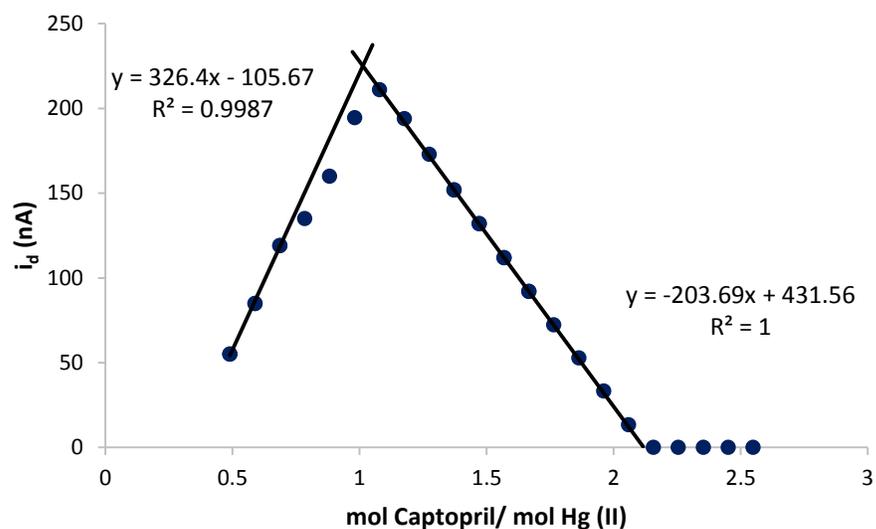


Figura 38. Curva de la i_d en 0.23 V vs relación molar mol Captoril/ mol Hg(II); medio KNO_3 1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

La variación de la corriente de la señal en -0.083 V en función de la relación molar mol captoril/ mol Hg(II) se observa en la Figura 39, la cual muestra que existen dos líneas rectas cuya intersección se encuentra en X=2, lo que confirma la formación del complejo $\text{Hg}(\text{Capt})_2$.

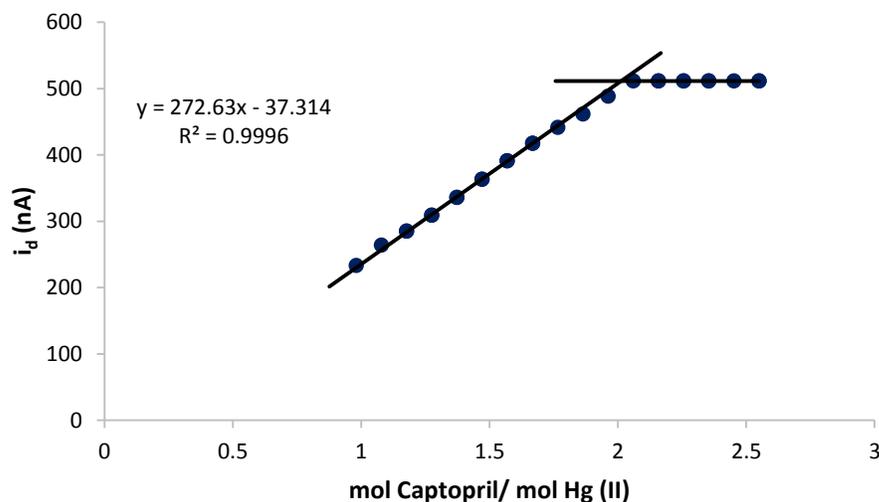


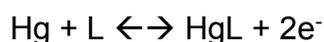
Figura 39. Curva de la i_d en -0.083 V vs relación molar mol Captoril/ mol Hg(II); medio KNO_3 1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

La figura 38 indica la formación del complejo HgCapt y su posterior destrucción cuando se agrega captopril más allá de la estequiometría 1:1. Mientras que la figura 39, muestra la formación del complejo Hg(Capt)₂ justo cuando el complejo HgCapt comienza a destruirse. Por lo tanto, con ayuda de las figuras 38 y 39 es posible establecer que las reacciones que ocurren durante la valoración son las siguientes:



Mediante la diferencia de potencial de las señales de Hg(II) libre y Hg(II) complejo se determinaron valores de logβ de 8 y 18.4 para los complejos HgCapt y Hg(Capt)₂, respectivamente (el procedimiento de la obtención de logβ se encuentra descrito a detalle en la sección 9.7.3 de los ANEXOS, pp. 118).

Adicionalmente, al conocer que el Hg(II) forma complejos con captopril, se confirma que la señal de oxidación que se observa en un polarograma de captopril en PC se debe a la oxidación del electrodo de mercurio en presencia de este ligante, tal y como lo indica la reacción electroquímica general para este tipo de casos planteada a continuación:



5.7.2 Complejos de Captopril con Zn(II)

Cuando el captopril se valora con Zn (II), la señal en -0.294 V no disminuye significativamente con las adiciones del catión, esto significa que la concentración de captopril libre disminuye muy poco, lo que podría indicar que el Zn (II) forma un complejo muy poco estable con el captopril, pues recordemos que la evidencia cualitativa de la formación de complejos son cambios en la corriente y el potencial de las señales. También se observa la aparición de una señal en -0.98 V que podría atribuirse al Zn (II) libre en solución o al complejo formado (Figura 40).

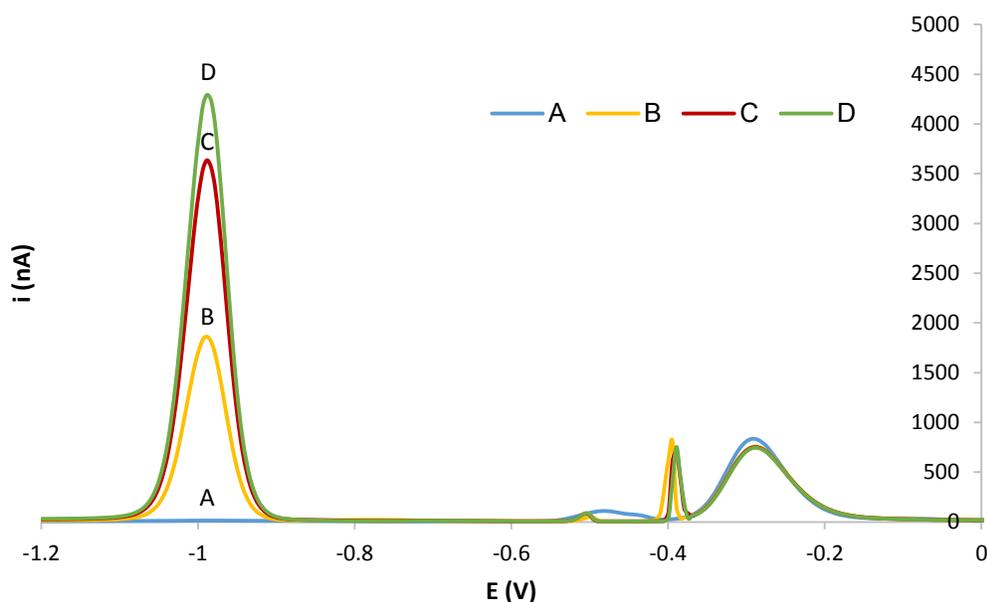


Figura 40. Curvas i/E en PDI de la valoración de Capt. 0.0103 M con Zn (II) 0.0102 M. A). 1000 µL de Capt. B). A + 500 µL de Zn (II), C). A + 1000 µL de Zn (II), D). A + 1200 µL de Zn (II). Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

La Figura 41, que es el resultado de graficar la corriente de pico en -0.294 V con respecto a la relación molar mol Zn (II)/ mol captopril, muestra que a lo largo de toda la valoración existe una pequeña disminución en la corriente del captopril, lo que podría indicar una interacción entre el captopril y el Zn (II) formando un complejo muy poco estable, sin embargo, en esta curva no es posible establecer cambios de

pendiente y esto es sinónimo de no saber la estequiometría y la estabilidad del complejo formado, por esta razón es preciso decir que en las condiciones experimentales utilizadas no existe una evidencia contundente de la formación de complejos.

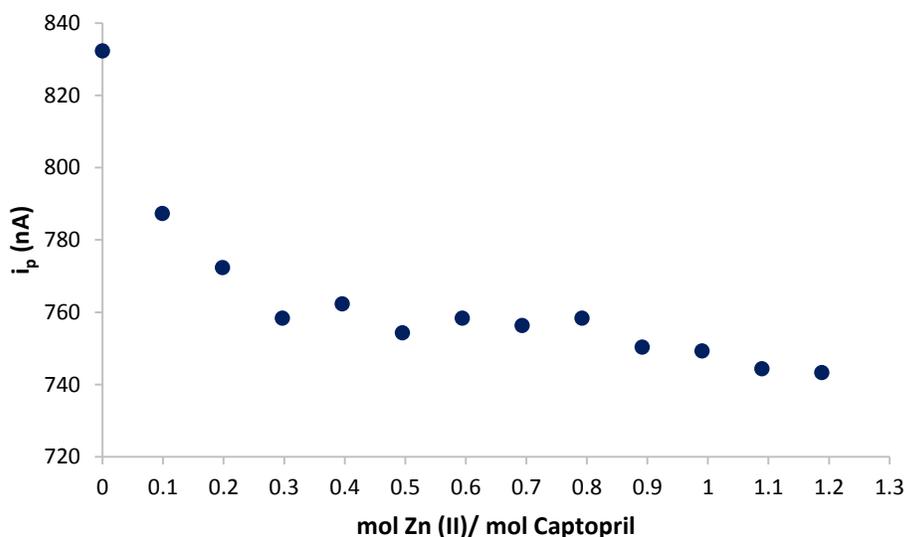


Figura 41. Curva de i_p en -0.29 V VS relación molar mol Zn (II)/ mol Captopril; medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

Al graficar la variación de corriente de pico de la señal en -0.98 V en función de la relación molar mol Zn(II)/ mol Captopril, se observa que la corriente aumenta proporcionalmente a lo largo de toda la valoración (Figura 42), es decir que nunca se observa un punto de inflexión, lo cual es un indicio de que no se forman complejos, pues recordemos que una evidencia importante de la formación de los mismos son los puntos de inflexión o cambios de pendiente en las curvas de i_p VS relación molar, que indican la estequiometría del complejo formado. De este modo se confirma que la señal en -0.98 V corresponde al Zn (II) libre en solución. De lo anterior se concluye que prácticamente el captopril no forma complejos con el Zn (II) en las condiciones experimentales utilizadas en este trabajo.

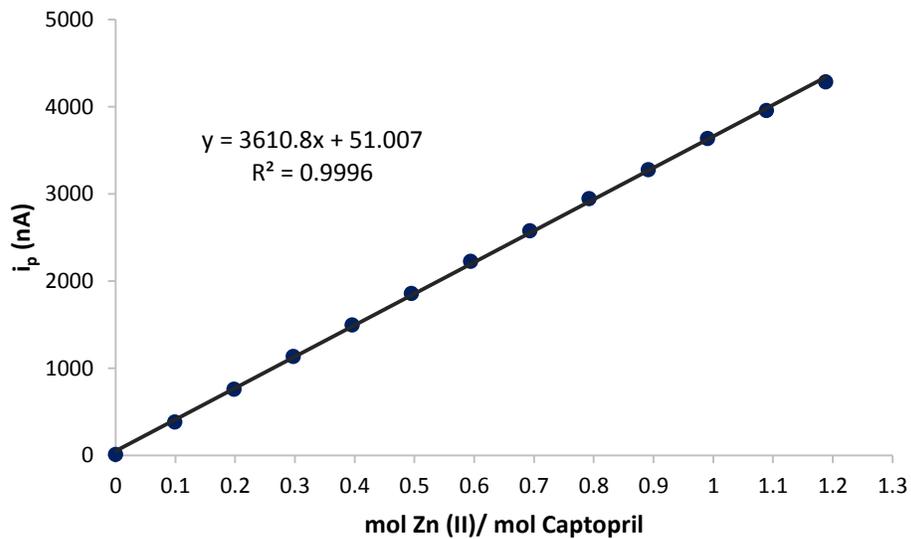


Figura 42. Curva de i_p en -0.98 V VS relación molar mol Zn (II)/ mol Captopril; medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

5.7.3 Complejos de captopril con Cu(II)

Durante la valoración de Cu(II) con Captopril, se observa que la señal en 0.023 V disminuye proporcionalmente hasta que llega a desaparecer por completo, esto indica la disminución de la concentración de Cu (II) en disolución, lo cual en este caso sólo se puede atribuir a la formación de complejos. Adicionalmente aparece una nueva señal en -0.89 V que se atribuye a la reducción del complejo formado (Figura 43)

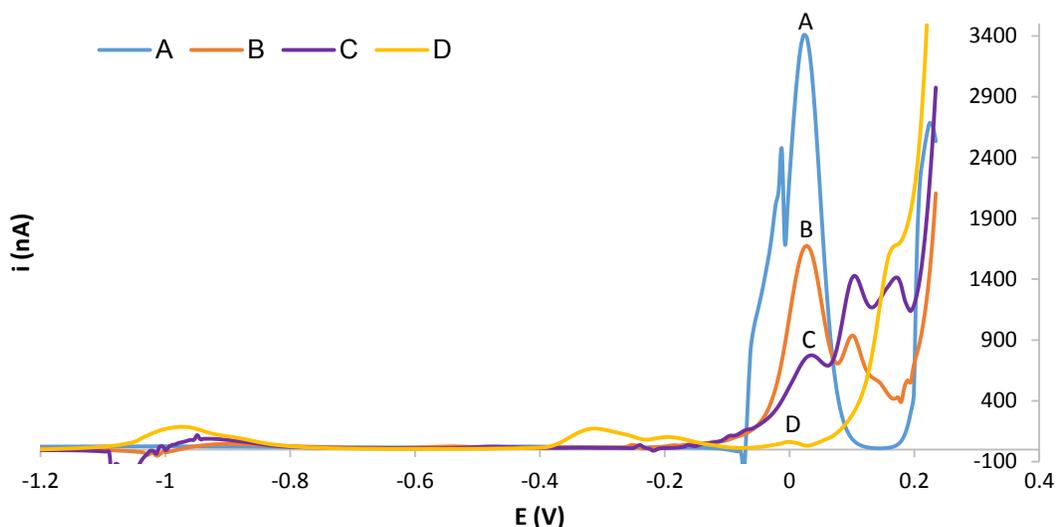


Figura 43. Curvas i/E en PDI de la valoración de Cu(II) 9.63×10^{-3} M con Capt 0.0103 M. A). 1000 μL de Cu(II) , B). A + 500 μL de Capt, C). A + 1000 μL de Capt, D). A + 2200 μL de Capt. Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, $\text{pH}=6.01$

La variación de la corriente en 0.023 V con respecto a la relación molar mol captopril/ mol Cu(II) se muestra en la Figura 44, donde se observa que la corriente de pico disminuye proporcionalmente en el intervalo de 0-1, mientras que en el intervalo de 1-1.7 también disminuye pero con variaciones de corriente de menor magnitud. Al calcular la intersección se obtuvo que esta se encuentra en $X=0.983$ (≈ 1), lo que indica que entre el Cu(II) y el captopril se forma el complejo CuCapt .

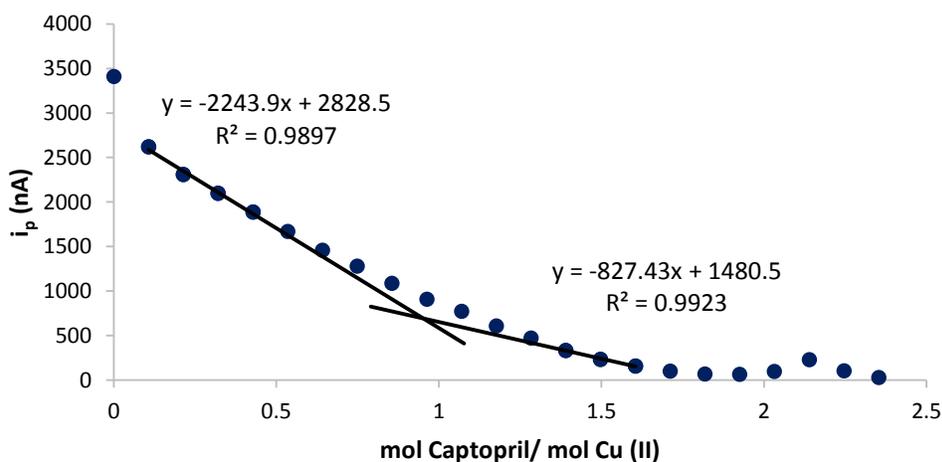


Figura 44. Curva de la i_p en 0.023 V vs relación molar mol Captopril/ mol Cu(II) ; medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, $\text{pH}=6.01$

Cuando se grafica la variación de la corriente de pico en -0.89 V en función de la relación molar mol captopril/mol Cu(II) (Figura 45), se observa que los valores de corriente de pico en los intervalos de 0-1 y de 1-1.6 están descritos por dos líneas rectas con las cuales se calcula que la intersección se encuentra en $X=0.99$ (≈ 1), lo que confirma la formación del complejo CuCapt. Además, mediante esta curva se establece que la señal en -0.89 V corresponde a la reducción del complejo CuCapt.

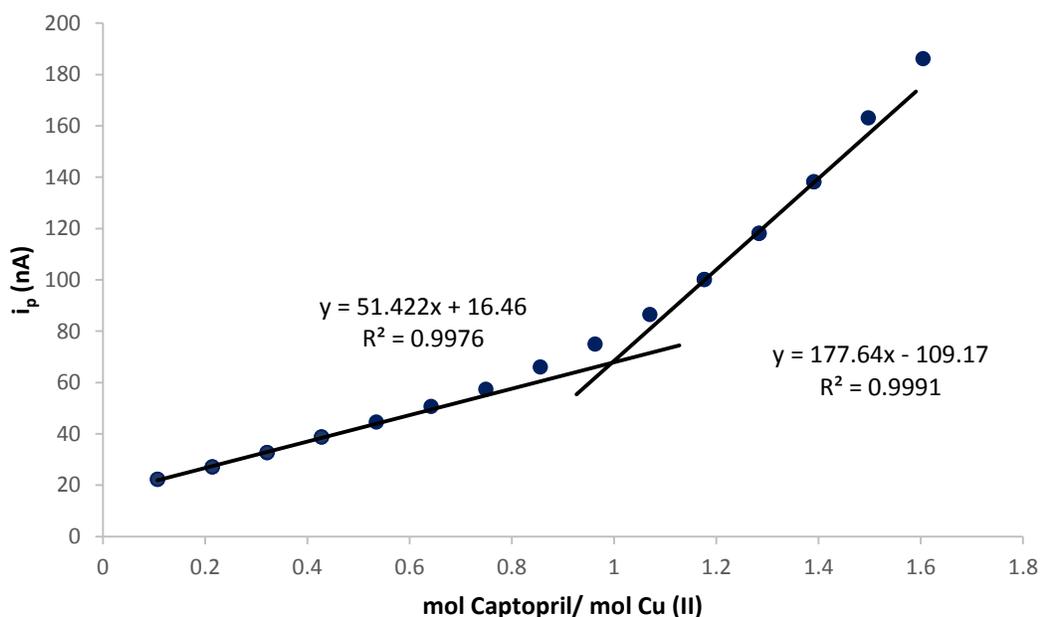


Figura 45. Curva de la i_p en -0.89 V vs relación molar mol Captopril/ mol Cu(II); medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

Al agregar alícuotas de Cu(II) 9.63×10^{-3} M a una solución de captopril 0.0103 M, se observa que la señal en -0.29 V disminuye proporcionalmente hasta desaparecer por completo, lo cual se atribuye a la disminución de la concentración de captopril en su forma libre en disolución, mientras que aparece una nueva señal en -0.91 V, en este caso tanto la disminución de la señal en -0.29 V como la aparición de una nueva señal en -0.91 V, sólo puede atribuirse a la formación de complejos entre el Cu(II) y el captopril (Figura 46).

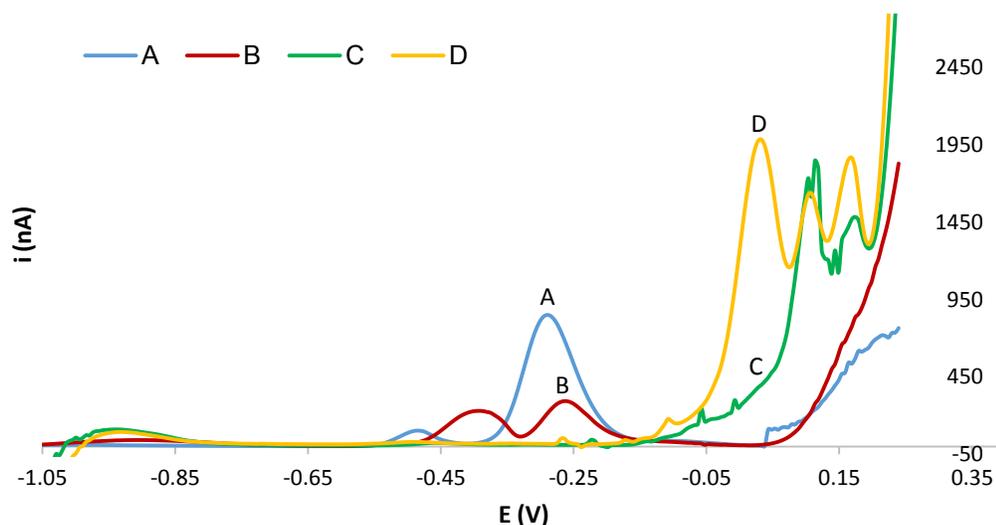


Figura 46. Curvas i/E en PDI de la valoración de Capt 0.0103 M con Cu(II) 9.63×10^{-3} M. A). 1000 μL Capt, B). A + 300 μL de Cu(II) , C). A + 800 μL de Cu(II) , D). A + 1400 μL de Cu(II) . Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, $\text{pH}=6.01$.

La Figura 47 muestra la variación de corriente de pico en -0.29 V con respecto a la relación molar mol Cu(II) / mol captopril, donde se observan 2 zonas rectas, la primera que va de 0-0.3 y la segunda que va de 0.3-1.3. Utilizando las rectas que describen estas zonas se encuentra un valor de $X=0.33$ ($\approx 1/3$) para la intersección, lo que indica que se forma el complejo Cu(Capt)_3 , lo cual es posible debido al exceso de captopril al inicio de la valoración.

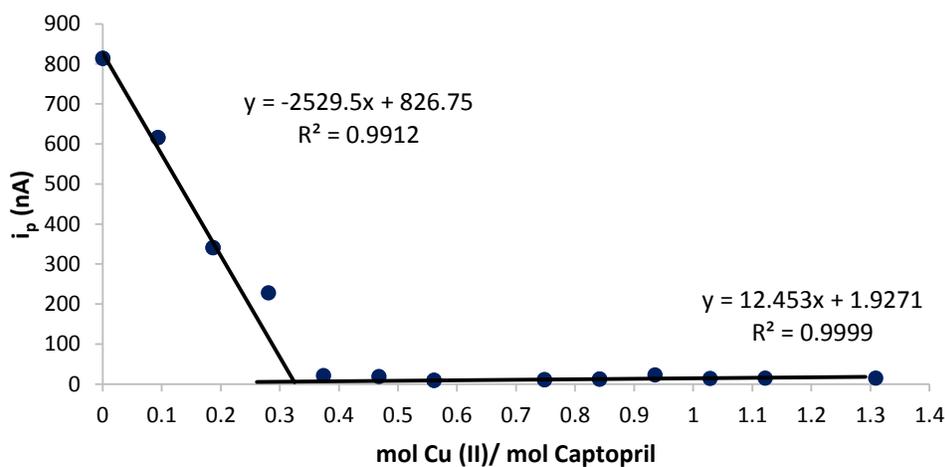


Figura 47. Curva de la i_p en -0.29 V vs relación molar mol Cu(II) / mol Captopril; medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, $\text{pH}=6.01$

Utilizados de la misma forma que en la sección 9.7.2, los diagramas de las figuras 44 y 47 permiten calcular la concentración de captopril y de las demás especies involucradas en los equilibrios de complejación, de modo que se determinan valores de $\log \beta$ de 4 y 11.42 para los complejos CuCapt y $\text{Cu}(\text{Capt})_3$, respectivamente.

5.7.4 Complejos de captopril con Ni(II)

Al adicionar alícuotas de captopril 0.0103 M a una solución de Ni (II) 9.8×10^{-3} M, se observa que la intensidad de corriente de pico (i_p) en -1.03 V atribuida a la especie Ni(II) libre, no disminuye; mientras que aparece una señal en -0.29 V, que se atribuye al captopril libre (Figura 48), esto indica que el Ni(II) y el captopril no forman complejos, puesto que no existe ningún cambio en la intensidad de corriente o en el potencial de las señales asociadas a estas especies.

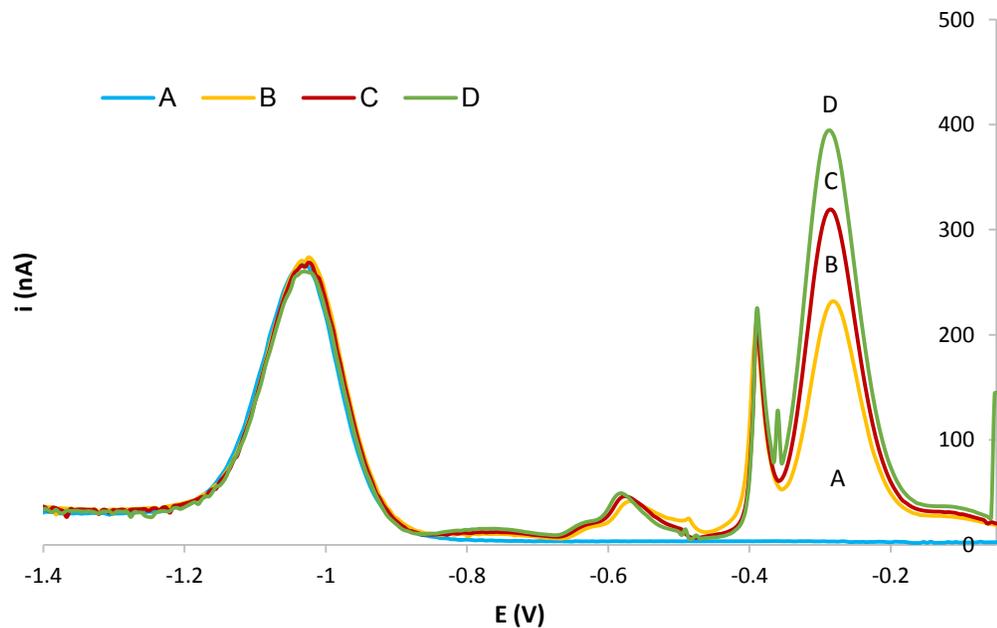


Figura 48. Curvas i/E en PDI de la valoración de Ni(II) 9.8×10^{-3} M con Capt 0.0103 M. A). 500 μL de Ni(II), B). A + 300 μL de Capt, C). A + 400 μL de Capt, D). A + 500 μL de Capt. Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

Sin embargo, cuando la valoración se comienza con una solución de captopril y se adicionan alícuotas de Ni(II), se observa que la señal en -0.29 V disminuye en intensidad, lo cual quiere decir que la concentración de captopril libre en disolución disminuye y esto se atribuye a la formación de complejos entre el captopril y el Ni(II) (Figura 49).

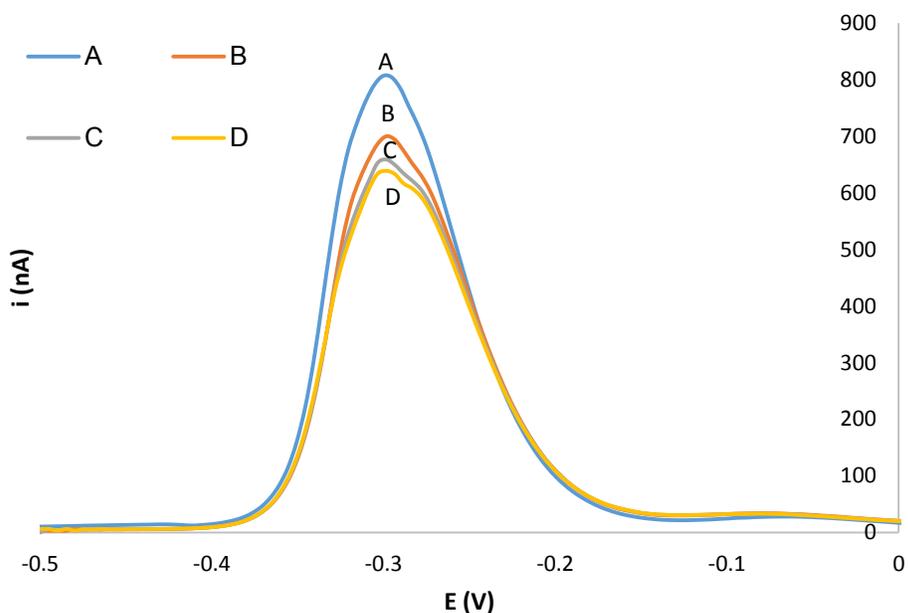


Figura 49. Curvas i/E en PDI de la valoración de Capt 0.01 M con Ni(II) 9.8×10^{-3} M. A). 1000 μL de Capt, B). A + 500 μL de Ni(II), C). A + 1000 μL de Ni(II), D). A + 1300 μL de Ni(II). Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

Al graficar la variación de la corriente de pico en -0.29 V en función de la relación molar mol Ni(II)/ mol captopril se obtiene la Figura 50, donde se observa que existen dos zonas rectas, cuyo punto de intersección se encuentra en $X=0.3$ ($\approx 1/3$), lo cual indica la formación del complejo $\text{Ni}(\text{Capt})_3$, que es posible gracias al exceso de captopril al inicio de la valoración. También a través de este diagrama fue posible calcular la concentración del captopril y de las demás especies involucradas en el equilibrio de complejación, tal y como se realizó en secciones anteriores, lo cual permitió determinar un valor de $\log \beta$ de 7.15 para el complejo $\text{Ni}(\text{Capt})_3$.

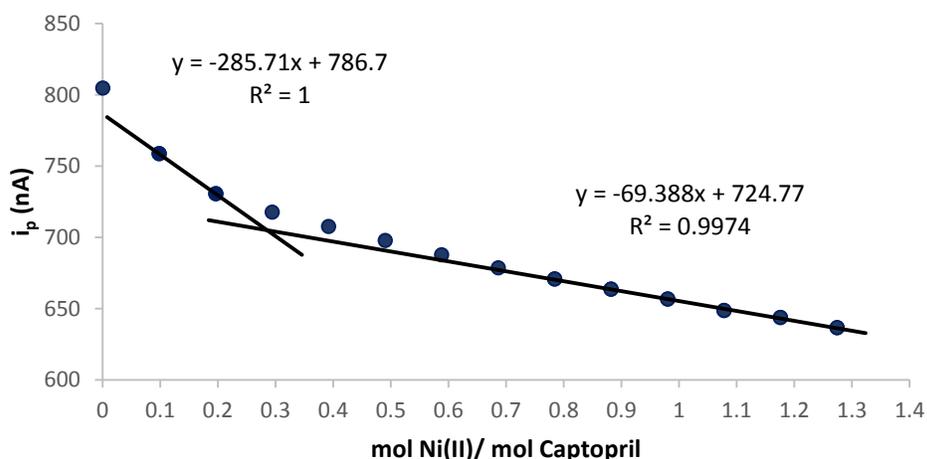


Figura 50. Curva de la i_p en -0.29 V vs relación molar mol Ni(II)/ mol Captopril; medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

5.7.5 Complejos de lisinopril con Cu(II)

Al adicionar alícuotas de 100 μL de una solución de lisinopril a una solución patrón de Cu(II) 9.63×10^{-3} M, el tamaño de la señal en 0.0125 V correspondiente al Cu(II) disminuye, además de que aparece una nueva señal en potenciales más negativos, esto indica la formación de complejos entre ambas especies (Figura 51).

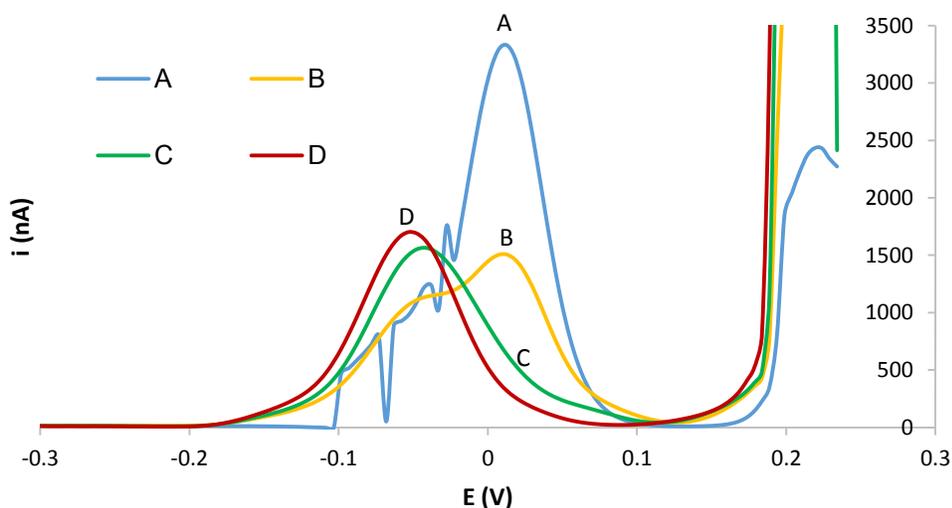


Figura 51. Curvas i/E en PDI de la valoración de Lis 0.0101 M con Cu(II) 9.63×10^{-3} M. A). 1000 μL de Cu(II), B). A + 500 μL de Lis, C). A + 1000 μL de Lis, D). A + 2000 μL de Lis. Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

Al graficar la variación de la corriente de pico (i_p) de la señal en 0.0125 V en función de la relación molar mol Lis/ mol Cu(II) (Figura 52), se observa que la corriente de pico disminuye proporcionalmente en el intervalo de 0 – 0.5 en relación molar; en el intervalo de 0.5 – 1 la corriente sigue disminuyendo pero con una magnitud distinta en las variaciones de corriente con respecto al primer caso y en el intervalo de 1 a 2.1 la corriente permanece prácticamente constante. Al calcular las intersecciones se obtienen valores de 0.51 ($\approx 1/2$) y 1.04 (≈ 1), que indican la formación de los complejos Cu_2Lis y CuLis respectivamente y en ese orden, puesto que el exceso de Cu(II) al inicio de la valoración favorece la formación del complejo Cu_2Lis .

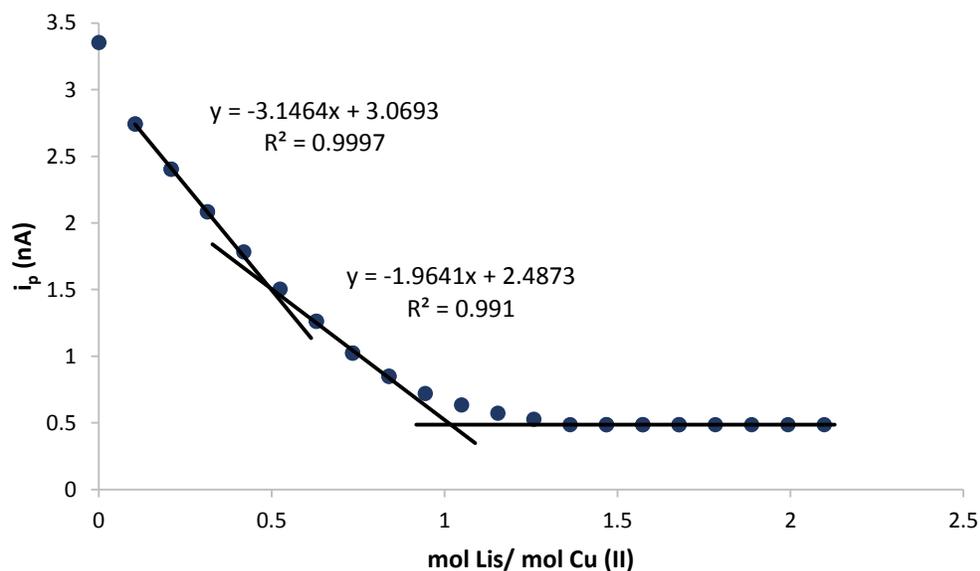


Figura 52. Curva de la i_p en 0.0125 V vs relación molar mol Lis/ mol Cu(II); medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

Graficando la variación de la corriente de pico en -0.0429 V con respecto a la relación molar mol Lis/ mol Cu(II) (Figura 53), se observa que en el intervalo de relación molar de 0 – 0.5 la corriente aumenta proporcionalmente, en el intervalo de 0.5 – 1 la corriente sigue aumentando pero con variaciones de corriente de distinta magnitud al primer caso y en el intervalo de 1 – 2.1 la corriente ya no cambia significativamente.

Cuando se calcularon las intersecciones se obtuvieron valores de 0.52 ($\approx 1/2$) y 1.05 (≈ 1), lo que confirma la formación de los complejos Cu_2Lis y CuLis .

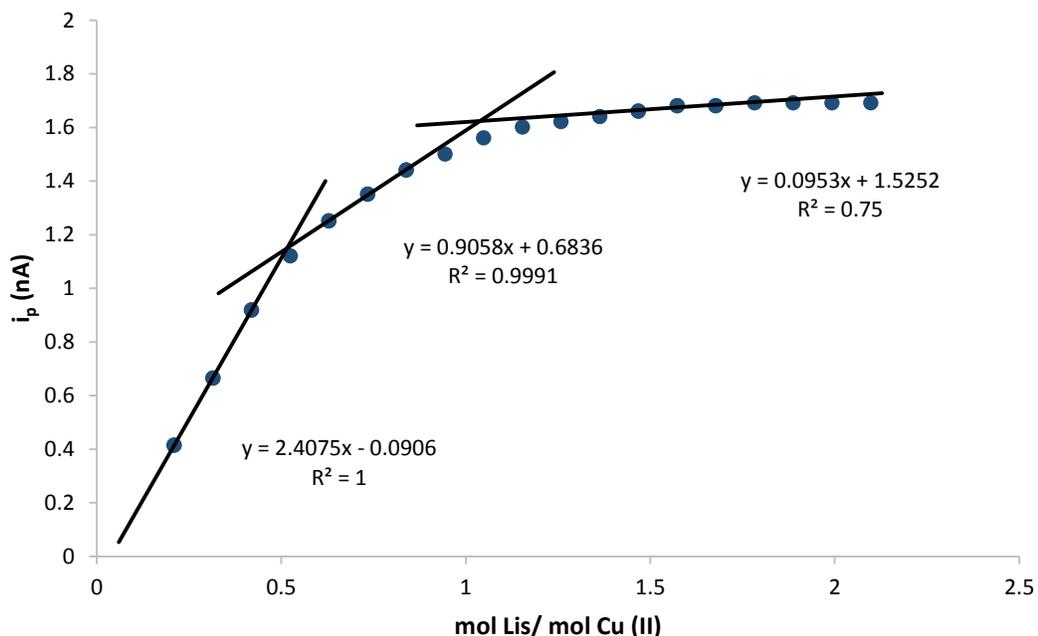


Figura 53. Curva de la i_p en -0.0429 V vs relación molar mol Lis/ mol Cu(II); medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

Para determinar si existe la formación de complejos sucesivos de Cu(II) con lisinopril se realiza una valoración adicionando alícuotas de una solución patrón de Cu (II) 9.63×10^{-3} M a una solución de lisinopril 0.005 M.

Durante la valoración se observa que conforme se añade Cu(II) a la celda electroquímica, aparece una señal en -0.0383 V en las curvas i/E ; sin embargo, llega un momento en que esta señal no aumenta significativamente cuando se adiciona Cu (II), en lugar de eso comienza a aparecer una señal en 0.0121 V correspondiente al Cu (II) libre, es decir, al Cu (II) que no está formando complejo con lisinopril (Figura 54).

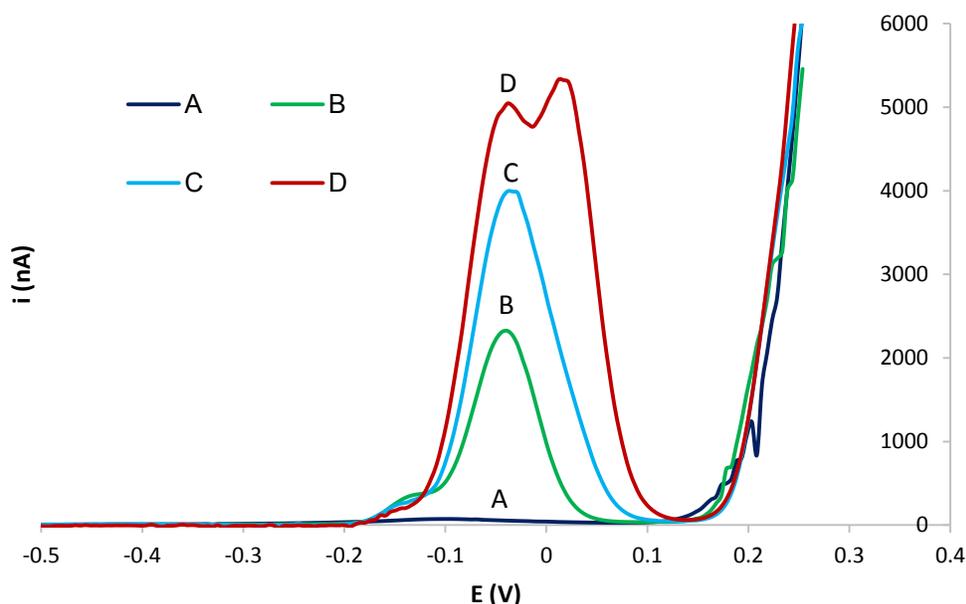
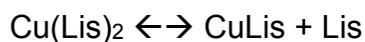


Figura 54. Curvas i/E en PDI de la valoración de Lis 0.005 M con Cu(II) 9.63×10^{-3} M. A). 2000 μL de Lis, B). A + 500 μL de Cu(II), C). A + 1000 μL de Cu(II), D). A + 2000 μL de Cu(II). Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, $\text{pH}=6.01$.

Al graficar la variación de la corriente de pico medida en -0.0383 V en función de la relación molar mol Cu(II)/ mol Lis se obtiene la curva mostrada en la Figura 55, donde se observan dos puntos de inflexión, uno alrededor de 0.5 y el otro alrededor de 1 en el valor de relación molar. Se calculó que las intersecciones se encontraban en 0.479 (≈ 0.5) y 0.957 (≈ 1), lo que indica respectivamente la formación de los complejos $\text{Cu}(\text{Lis})_2$ y CuLis y además en ese orden porque el exceso de lisinopril con respecto a Cu (II) al inicio de la valoración favorece la formación del complejo $\text{Cu}(\text{Lis})_2$. De lo anterior se deduce que las reacciones químicas que ocurren durante la valoración son las siguientes:



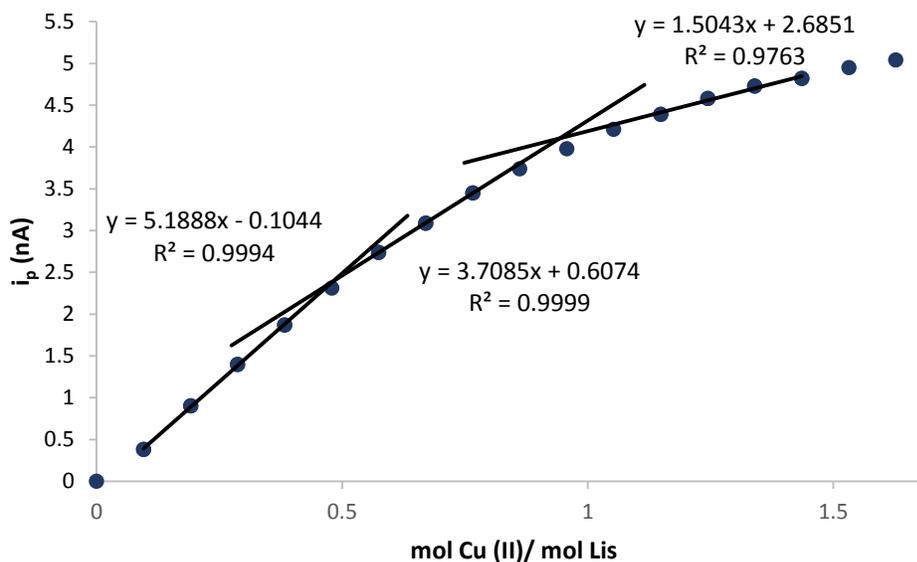


Figura 55. Curva de la i_p en -0.0429 V vs relación molar mol Cu(II)/ mol Lis; medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

Ahora bien, además de obtener la estequiometría de los complejos, de las figuras 53 y 55 también pueden obtenerse los valores de las constantes condicionales de disociación de los mismos, pues recordemos que de la relación entre la corriente experimental (tomada de la curva) y la corriente teórica (tomada de la intersección de las rectas) se puede calcular el grado de disociación del complejo y a su vez sustituyendo este valor en la constante de disociación expresada en función del grado de disociación se puede obtener el valor de la constante de disociación condicional. Utilizando esta metodología ampliamente descrita en la sección 9.7.1 de los ANEXOS (pp. 106), se encontraron valores de 10.54, 6.19 y 6.36 de $-\log K'_{\text{dis}}$ para los complejos Cu_2Lis , CuLis y $\text{Cu}(\text{Lis})_2$, respectivamente.

Para las valoraciones de lisinopril con Cu (II) se utilizó una solución patrón del mismo, esto quiere decir que la diferencia entre la relación molar encontrada experimentalmente y la que corresponde exactamente a la estequiometría, se debe a que la concentración de lisinopril no es la planteada inicialmente. Utilizando este criterio, las curvas de las figuras 53 y 55 y el procedimiento matemático descrito en la sección 9.7.1.1 de los ANEXOS (pp. 110), se determinó una pureza de $95.33\% \pm 2.5\%$ para el lisinopril.

5.7.6 Complejos de lisinopril con Ni(II)

En el transcurso de la valoración de Ni(II) con Lisinopril, se observa que la señal en -1.03 V disminuye en intensidad hasta que llega a un valor constante, lo cual se atribuye a la disminución de Ni(II) en su forma libre en disolución, adicionalmente ésta señal se mueve a potenciales más negativos. Tanto los cambios en la intensidad de corriente de la señal en -1.03 V como el cambio en el potencial de la misma, se deben a la formación de complejos entre Ni(II) y Lisinopril (Figura 56).

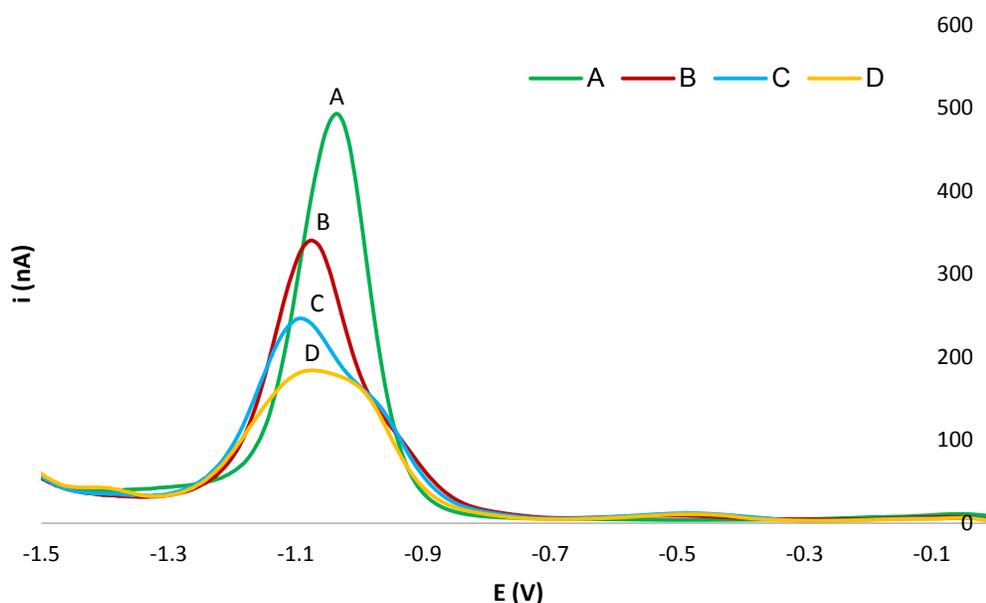


Figura 56. Curvas i/E en PDI de la valoración de Ni(II) 9.8×10^{-3} M con Lis 0.0101 M. A). 1000 µL de Ni(II), B). A + 500 µL de Lis, C). A + 1000 µL de Lis, D). A + 2000 µL de Lis. Medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

La Figura 57 muestra la variación de la corriente de pico en -1.03 V en función de la relación molar mol Lis/ mol Ni(II), donde se observan 3 zonas rectas, la primera donde la i_p disminuye proporcionalmente en el intervalo de 0-1, después sigue disminuyendo pero con variaciones de menor magnitud en el intervalo de 1-2 y por último permanece constante en el intervalo de 2-3. Mediante estas rectas se calcularon valores de $X=0.99$ (≈ 1) y $X=1.95$ (≈ 2) para las intersecciones, lo cual indica la formación de los complejos NiLis y Ni(Lis)₂.

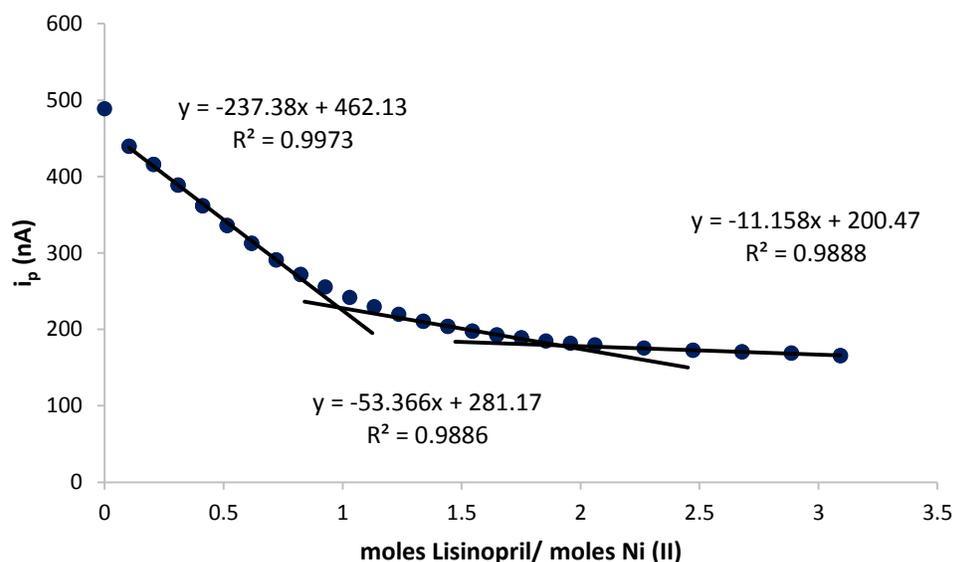


Figura 57. Curva de la i_p en -1.03 V vs relación molar mol Lis/ mol Ni(II); medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01

Como en secciones anteriores, el diagrama de la Figura 57 se utiliza para obtener las concentraciones de las especies involucradas en los equilibrios de complejación para después ser sustituidas en las respectivas expresiones de las constantes de formación global (β) de los complejos (El procedimiento se encuentra descrito a detalle en la sección 9.7.2 de los ANEXOS, pp. 113). De este modo fue posible determinar valores de $\log \beta$ de 3.14 y 6.16 para los complejos NiLis y Ni(Lis)_2 , respectivamente.

5.7.7 Complejos de lisinopril con Zn(II)

Durante la valoración de Zn(II) con lisinopril, se observa que la señal en -1.45 V disminuye en magnitud, lo cual indica que la cantidad de Zn(II) libre en disolución disminuye, pues está siendo complejado con el lisinopril que se agrega, adicionalmente esta señal se mueve a potenciales más positivos. Tanto el cambio en la corriente como en el potencial indican que existe la formación de complejos entre el Zn(II) y el lisinopril (Figura 58).

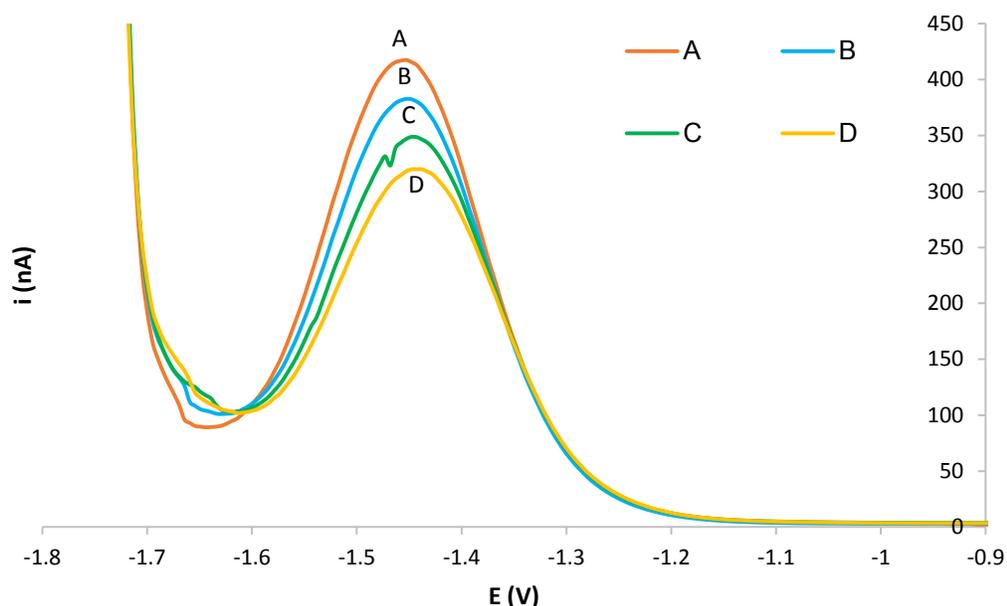


Figura 58. Curvas i/E en PDI de la valoración de $Zn(II)$ 0.0102 M con Lis 0.0101 M. A). $1000 \mu L$ de $Zn(II)$, B). A + $1000 \mu L$ de Lis, C). A + $2000 \mu L$ de Lis, D). A + $3000 \mu L$ de Lis. Medio KNO_3 $0.1M$ / MES 0.01 M, $pH=6.01$.

Al graficar la variación de la corriente de pico de la señal en -1.45 V en función de la relación molar mol lisinopril/ mol $Zn(II)$, se obtiene la curva mostrada en la Figura 59, donde se observa un punto de inflexión en $X=2.07$, lo cual indica la formación del complejo $Zn(Lis)_2$.

Como en secciones anteriores, la curva del gráfico 59 se utiliza para obtener las concentraciones al equilibrio de las especies involucradas en la reacción de complejación para ser sustituidas en la expresión de la constante de formación global condicional (β) del complejo formado, tal y como se indica a detalle en la sección 9.7.2 de los ANEXOS, pp. 113, de esta manera fue posible determinar un valor de $\log\beta=3.95$.

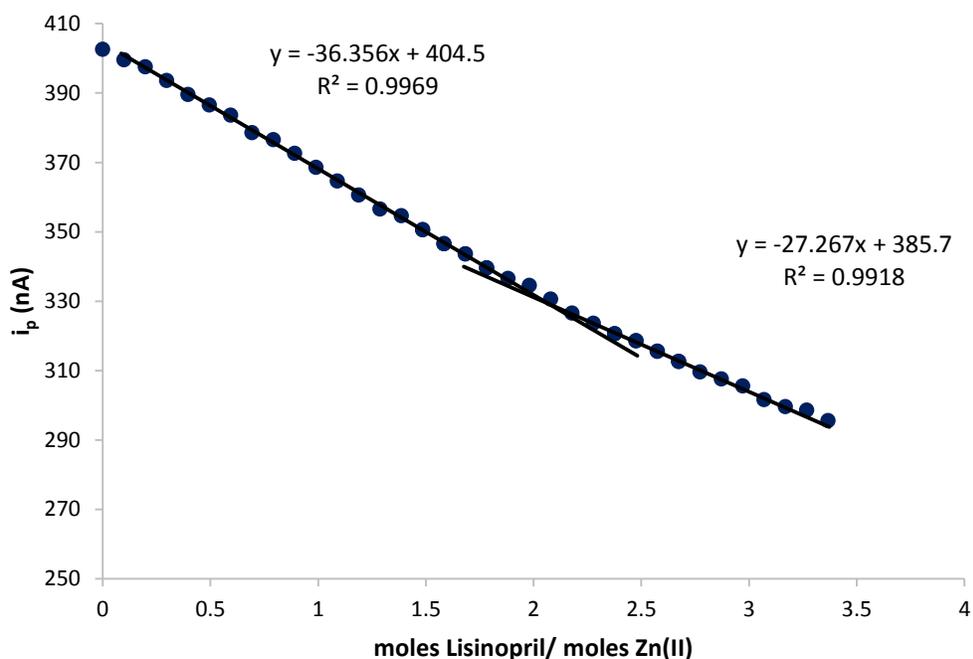


Figura 59. Curva de la i_p en -1.45 V vs relación molar mol Lis/ mol Zn(II); medio KNO_3 0.1M/ MES 0.01 M, pH=6.01.

El resultado del análisis de todas las curvas presentadas en este trabajo se puede resumir en la siguiente tabla:

Catión	Ligante	Complejos formados	$\log \beta_i$
Hg^{2+}	Captopril	HgCapt ; $\text{Hg}(\text{Capt})_2$	8; 18.4
Cu^{2+}		CuCapt ; $\text{Cu}(\text{Capt})_3$	4; 11.42
Ni^{2+}		$\text{Ni}(\text{Capt})_3$	7.15
Zn^{2+}		No forma complejos	-----
Cu^{2+}	Lisinopril	Cu_2Lis ; CuLis ; $\text{Cu}(\text{Lis})_2$	10.54*; 6.19; 12.55
Ni^{2+}		NiLis ; $\text{Ni}(\text{Lis})_2$	3.14; 6.16
Zn^{2+}		$\text{Zn}(\text{Lis})_2$	3.95

Tabla 9. Resultados de las valoraciones complejométricas. *Este valor corresponde al pK'_{dis} del respectivo complejo.

Hasta aquí cabe destacar que tanto el Cu(II) como el Ni(II) forman complejos estables con captopril y lisinopril. Esto concuerda con la información de la literatura^[25]. Uno de los aspectos más importantes de la formación de estos complejos, desde el punto de vista analítico, es la posibilidad de determinar la pureza de los ligantes o el contenido de estos en muestras comerciales mediante una valoración complejométrica donde se utilice una solución patrón de catión, tal y como se realizó en este trabajo con el lisinopril.

5.8 Análisis preliminar del contenido de captopril y lisinopril en tabletas de uso común para el tratamiento de la hipertensión

En este estudio se determinó que el captopril en medio KNO₃ 0.1 M presenta dos señales, una de oxidación y una de reducción, que son proporcionales a la concentración de dicha sustancia, por lo tanto se pueden utilizar métodos como la curva de calibración o adiciones patrón para la cuantificación del captopril en un medio de KNO₃ 0.1 M.

La cuantificación del captopril se realizó mediante el método de curva de calibración y utilizando dos soluciones denominadas A y B, las cuales se prepararon utilizando 4 y 5 tabletas, respectivamente (la metodología de la preparación de las soluciones está indicada en la página 29)

En lo que respecta al lisinopril, se encontró que forma los complejos Cu₂Lis, CuLis y Cu(Lis)₂ que son estables en las condiciones de trabajo utilizadas, lo cual se aprovechó para realizar la cuantificación de lisinopril en tabletas comerciales mediante una valoración complejométrica seguida por polarografía diferencial de impulsos.

5.8.1 Cuantificación preliminar de captopril por curva de calibración

Se realizaron adiciones de 100 μL de captopril 0.0103 M hasta llegar a un volumen total agregado 1000 μL y se trazaron las correspondientes curvas i/E en PDI. Al graficar la corriente de pico con respecto a la concentración de captopril se obtuvo la curva de calibración mostrada en la Figura 60, con la cual se obtiene la ecuación de la recta $i_p = 1011022.116C_{\text{Captopril}} - 68.823$, mediante una regresión lineal utilizando el método de mínimos cuadrados.

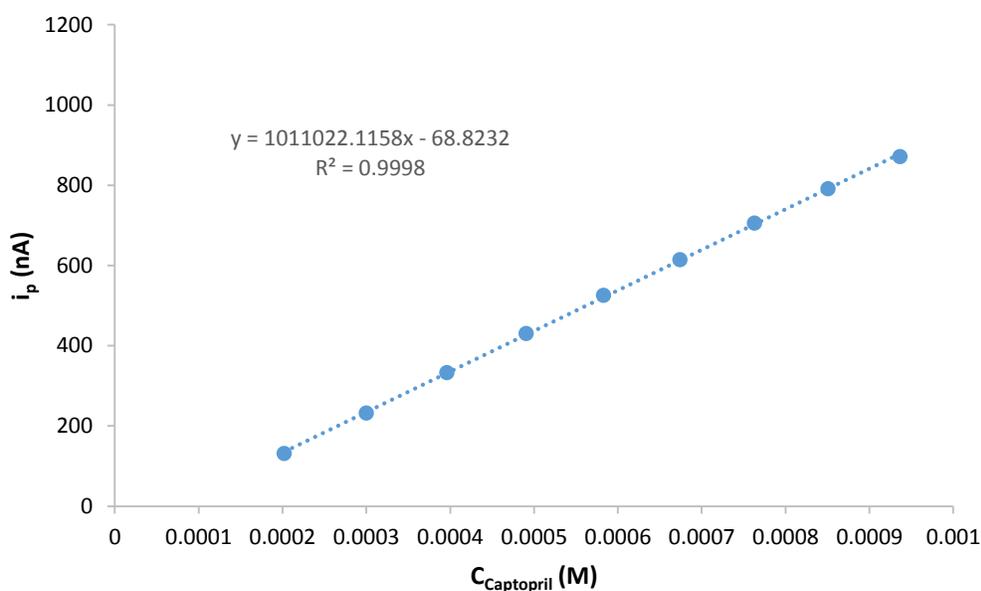


Figura 60. Curva de calibración de la señal en PDI del captopril en -0.148 V ; medio KNO_3 0.1 M

Después de realizar la curva de calibración se trazaron las curvas i/E en PDI de las soluciones A* y B* adicionando a la celda respectivamente 550 μL y 500 μL . Con los valores obtenidos de corriente de pico y la ecuación de la curva de calibración se obtuvo como resultado que existen $24.8 \text{ mg} \pm 3.04 \text{ mg}$ de captopril por tableta (el procedimiento de cálculo está descrito a detalle en la sección 9.8 de los ANEXOS, pp. 120).

Las especificaciones del fabricante marcan que cada tableta contiene 25 mg de captopril, que no es muy lejano a los $24.8 \text{ mg} \pm 3.04 \text{ mg}$ por tableta encontrados

experimentalmente (99.2% de la cantidad señalada por el fabricante), lo anterior indica que esta metodología es adecuada para cuantificar al captopril en las condiciones de trabajo establecidas y también que el producto cumple con los criterios de calidad establecidos tanto en la farmacopea americana como en la mexicana, las cuales establecen que las tabletas deben contener no menos de 90 % y no más de 110% de la cantidad de captopril declarada en la etiqueta [26, 27].

*Las soluciones A y B fueron preparadas con 4 y 5 pastillas, respectivamente. Esto con la finalidad de obtener soluciones de concentración cercana a 0.011 M

5.8.2 Cuantificación preliminar del lisinopril mediante una valoración complejométrica

Se realizó una curva de valoración graficando el valor de la corriente de pico medido a un potencial de -0.038 V en función de los micromoles de Cu(II) agregados (Figura 61), en la cual se observan dos puntos de inflexión o cambios de pendiente que corresponden a la formación de complejos de lisinopril con Cu(II). Al inicio de la valoración existe un gran exceso de lisinopril, lo que favorece principalmente a la formación del complejo $\text{Cu}(\text{Lis})_2$, es decir, que el primer cambio de pendiente que se observa en la curva de valoración se debe a la formación de este complejo. Sin embargo conforme se agrega más Cu(II) a la celda electroquímica se favorece la formación del complejo CuLis , por lo que el segundo cambio de pendiente observado se debe a la formación de dicho complejo. El primer punto de equivalencia se encontró en 5.78 μmoles de Cu(II) agregados; con la estequiometría del complejo formado, el volumen de solución de tabletas utilizado en la valoración, el volumen total preparado de la solución de tabletas, la concentración de la solución de Cu(II), la masa molar del lisinopril y la cantidad de tabletas utilizadas para preparar la solución, se calculó que hay 9.77 mg \pm 0.20 mg de lisinopril por tableta. Con el segundo punto de equivalencia que se alcanza con 11.56 μmoles se realizó el mismo procedimiento y el resultado es exactamente el mismo (el procedimiento

de cálculo de ambos procedimientos está descrito a detalle en la sección 9.9 de los ANEXOS, pp. 126).

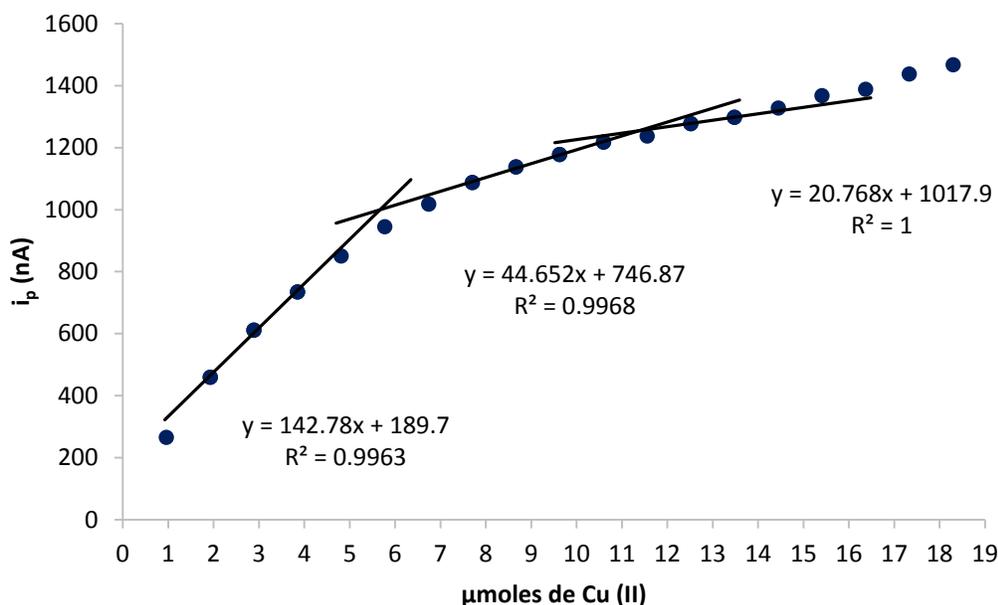


Figura 61. Curva de valoración complejométrica de lisinopril con Cu(II); medio KNO_3 0.1M/ HEPES 0.01 M, pH=7.00

En las especificaciones, el fabricante señala que hay 10 mg de lisinopril por tableta. Mediante la valoración se obtuvo que hay $9.77 \text{ mg} \pm 0.20 \text{ mg}$ de lisinopril por tableta, es decir, 97.7% de la cantidad declarada en la etiqueta del producto. Lo anterior permite decir inicialmente que este método es adecuado para cuantificar al lisinopril y que este producto cumple con los criterios de calidad establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos de América y en la mexicana, las cuales establecen que las tabletas deben contener no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad de lisinopril declarada en la etiqueta [26, 27].

6. CONCLUSIONES

Los experimentos donde se utilizaron técnicas potenciométricas realizados en este trabajo permitieron determinar parámetros y características referentes a los equilibrios ácido-base del captopril y el lisinopril en disolución acuosa. Tales parámetros y características son, por ejemplo, un valor de pKa de 3.77 para el captopril, la disociación parcial del mismo en solución, que se refleja en la ausencia de la parte bilogarítmica al inicio de la curva de valoración cuando se titula con sosa y la existencia de sólo un punto de equivalencia en dicha titulación. Además mediante esta titulación fue posible determinar una pureza de $98.7 \% \pm 1.8 \%$ para el captopril.

Por su parte, el lisinopril presenta una disociación mínima en solución acuosa, lo cual se refleja en la presencia de la parte bilogarítmica al inicio de la curva de valoración cuando se titula con sosa, sin embargo, los resultados obtenidos de las valoraciones ácido base no fueron reproducibles porque el proceso químico que ocurre durante la valoración no es tan sencillo y por las pequeñas cantidades de lisinopril utilizadas en cada experimento, razón por la cual una valoración ácido-base en las condiciones utilizadas en este trabajo no es el método más adecuado para cuantificar al lisinopril.

La utilización de técnicas polarográficas permitió determinar que el captopril posee tres señales, una en -0.29 V que se debe a un proceso que está regido por la adsorción, una segunda en -0.0847 V debida a la oxidación de Hg^0 a Hg(II) en presencia de captopril y la última en -1.342 V , que se debe a la reducción de los protones del captopril. De todas ellas las dos últimas dependen directamente de la concentración de captopril en disolución, sin embargo, debido a que la señal de reducción desaparece en medios amortiguados y la de oxidación no, esta última es la que se utiliza para fines cuantitativos y presenta un límite de detección en polarografía diferencial de impulsos de $1.3 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$.

El análisis logarítmico y el gráfico de Tafel de la señal de oxidación del captopril arrojaron valores de $\alpha n=0.174$ e $i_0=6.64 \times 10^{-8}$ A (considerando $n= 2$ electrones intercambiados y $C_{\text{Capt}}= 9.43 \times 10^{-4}$ M), los cuales son valores característicos de un sistema electroquímico del tipo irreversible. Al realizar el análisis logarítmico y el gráfico de Tafel de la señal de reducción se obtuvieron valores de $\alpha n= 0.46$ e $i_0=2.51 \times 10^{-8}$ A (considerando $n= 2$ electrones intercambiados y $C_{\text{Capt}}= 9.43 \times 10^{-4}$ M), ambos valores característicos de un sistema electroquímico del tipo irreversible.

El lisinopril, por su parte, presenta una señal en -0.043 V, que se debe a la adsorción de esta sustancia sobre el EGM, resultado encontrado mediante un estudio de la variación de la corriente de pico de esta señal en polarografía diferencial de impulsos (PDI) en función de la concentración de lisinopril en disolución, por lo tanto, el lisinopril no presenta una señal útil para su cuantificación directa por polarografía.

Mediante un estudio de la variación del potencial de pico (E_p) de la señal de oxidación del captopril con respecto al pH, se determinó que el captopril es un ácido diprótico con valores estimados de pK_a de 4 y 9, asociados respectivamente a los grupos carboxilo y tiol presentes en dicha molécula. Con este estudio también fue posible determinar las especies químicas que participan en las reacciones electroquímicas en todo el intervalo de pH estudiado, así como también los electrones que se intercambian en la reacción electroquímica y los protones que participan en la misma.

A través de las valoraciones complejométricas realizadas a $pH=6.01$, se determinó la estequiometría y el valor de las constantes de formación globales de los complejos de captopril con $Cu(II)$, $Ni(II)$ y $Hg(II)$, así como entre lisinopril y $Cu(II)$, $Ni(II)$ y $Zn(II)$. De esta forma también fue posible encontrar la pureza del lisinopril, pues se aprovechó la formación de complejos estables con $Cu(II)$ y la utilización de una disolución patrón del mismo en la valoración complejométrica, con la cual se determinó una pureza de $95.33\% \pm 2.5\%$.

Se aprovechó la dependencia de la señal de oxidación del captopril con su concentración en disolución para realizar con el mínimo tratamiento de muestra y el mínimo gasto de reactivos la determinación preliminar del contenido de esta sustancia en tabletas comerciales utilizadas para el tratamiento de la hipertensión. Dicho análisis indica que cada tableta contiene $24.80 \text{ mg} \pm 3.04 \text{ mg}$ de captopril. Esto indica que la muestra analizada es de buena calidad, ya que cumple con los criterios de calidad establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

El análisis preliminar del contenido de lisinopril en tabletas utilizadas para tratar la hipertensión se efectuó con el mínimo tratamiento de la muestra y sin derivatizaciones del lisinopril presente en la misma, mediante una valoración complejométrica con Cu(II) , porque estas sustancias forman los complejos Cu(Lis)_2 y CuLis , que son estables en las condiciones experimentales utilizadas. Este análisis indica que cada tableta comercial contiene $9.77 \text{ mg} \pm 0.20 \text{ mg}$ de lisinopril. La cantidad de lisinopril por tableta encontrada experimentalmente es 97.7% de la señalada por el fabricante (10 mg), esto es un indicio de la buena calidad de la muestra analizada, porque cumple con los criterios establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

La metodología propuesta en este trabajo es una buena alternativa para la cuantificación de captopril y lisinopril, porque al usar técnicas polarográficas el costo y tiempo de análisis es menor comparado con técnicas cromatográficas, además de que el gasto de reactivos y el tratamiento de muestra son mínimos, porque en ningún momento se realiza una reacción de derivatización de captopril o de lisinopril, como en el caso de CG, donde se tienen que hacer volátiles estas sustancias o el caso de la espectrofotometría, donde se tiene que generar una sustancia que absorba en la región UV o visible del espectro electromagnético.

7. PERSPECTIVAS

- Dado que no existe mucha información de los procesos electroquímicos del captopril y el lisinopril, considero muy importante realizar un estudio electroquímico fundamental de estas sustancias pero utilizando un electrodo sólido, ya sea de oro, platino o carbón vítreo, como electrodo de trabajo, lo cual, quizá nos permitirá observar posibles reacciones de oxidación de los grupos amino presentes en el captopril y lisinopril o cualquier otro proceso redox, como la oxidación del grupo tiol del captopril, que ocurra entre -1 V y 2 V que es el dominio de electroactividad que se obtiene generalmente cuando se utiliza un electrodo sólido.
- Considero importante la validación de los métodos propuestos en este trabajo para la cuantificación de captopril y lisinopril, para que de este modo puedan establecerse procedimientos normalizados de operación donde se utilicen métodos electroquímicos para determinar el contenido de estas dos sustancias en sus respectivas formulaciones farmacéuticas comúnmente usadas para el tratamiento de la hipertensión.
- Aprovechar el conocimiento obtenido en este trabajo, acerca de la señales de captopril que se deben a procesos electroquímicos regidos por difusión convectiva, para su posible aplicación en metodologías donde se necesite saber o seguir el cambio en la concentración de captopril en solución, por ejemplo, estudios de cinética en la inhibición de la ACE-I por esta sustancia.
- Aprovechar el conocimiento de los complejos formados entre el lisinopril y el Cu(II) para desarrollar una metodología que permita cuantificar la cantidad de lisinopril en una muestra, mediante una valoración potenciométrica utilizando un electrodo de Cu. Es posible que esta metodología pueda utilizarse para el análisis de rutina, siempre y cuando se haya validado.

- Los conocimientos de este trabajo permiten considerar la posibilidad de una cuantificación de captopril y lisinopril en una mezcla, ya que el captopril se podría cuantificar de manera directa mediante una curva de calibración, mientras que el lisinopril podría cuantificarse mediante una valoración con Zn(II), puesto que este catión sólo forma complejos con el lisinopril.
- Sintetizar los complejos estudiados en este trabajo, con el fin de caracterizarlos por métodos espectroscópicos y así confirmar su estequiometría; además se podría determinar otras propiedades tales como la geometría.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Arora P. K., Chauhan A., *ACE inhibitors: a comprehensive review*, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, (2013) 4, 532-533
- [2] Esunge P. M., *From blood pressure to hypertension: the history of research*. Journal of the Royal Society of Medicine, (1991) 84, 621-622
- [3] Cameron J. S., Villain and victim: *The kidney and high blood pressure in the nineteenth century*. J R Coll Physicians Lond, (1999) 33, 382–394
- [4] Fernández J. B., *Miguel Servet: su vida y su obra*, Espasa-Calpe, 1ª. Edición, 1970.
- [5] Alfonzo J. P., *Hipertensión arterial*, Ed. ciencias médicas, 1ª edición, 2009, 7-20.
- [6] Wolff O., Husemann F., *La imagen del hombre como base del arte de curar* Tomo IV, Ed. Epidauro, 1ª edición, 1998, 158-165.
- [7] Hall W. D., *Stephen Hales: theologian, botanist, physiologist, discoverer of hemodynamics*, Clinical Cardiology (1987) 10, 487–489
- [8] Freis E. D., *Treatment of hypertension*. JAMA, (1959)169, 105–108.
- [9] Hernández H., *Hipertensión arterial: guías de práctica clínica basadas en la evidencia*, proyecto ISS-ASCOFAME, 2005, 25-33.
- [10] Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica; 1-6.

- [11] Remko M., *Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors*, Chem. Pap. (2007) 61, 133-141.
- [12] Escribano M.J., *Estabilidad de fórmulas magistrales de Metadona y Captopril*, Tesis, Universidad Complutense de Madrid, 2004, 123-125.
- [13] Patchett A, Harris E, Tristram E, *A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Nature (1980) 288, 280-283.
- [14] Moldovan Z., *A spectrophotometric method for captopril determination by using fluorescein sodium-bromine system*, Rev. Roum. Chim. (2012) 57, 721-727.
- [15] Jamakhandi C. M., Javali C., Disouza J. I., *Spectrophotometric determination of lisinopril dosage form by condensation reaction*. Int. J. Pharm. Pharm. Sci., 2011 (3), 185-187.
- [16] El-Enany N., Belal F., Al-Ghannam S., *Polarographic determination of lisinopril in pharmaceuticals and biological fluids through treatment with nitrous acid*, Microchim. Acta, 2003 (141), 55-61.
- [17] Abdel O., Belal F., Bedair M., Barakat N., *Spectrophotometric and polarographic determination of enalapril and lisinopril using 2, 4-dinitrofluorobenzene*, J. Pharm. Biomed. Anal., 2003 (31), 701-711.
- [18] Skoog D., West D., Holler J., *Fundamentos de química analítica*. Ed. Thompson. 8ª edición, 2005, 675-678.
- [19] Harris D., *Análisis químico cuantitativo*, Ed. Reverté. 2ª edición, 1999, 461-464.

[20] <http://metodoselectroanaliticos.wordpress.com/2013/03/25/176/aparato-de-polarografia-con-electrodo-de-mercurio-5/>. Consultada el 28 de octubre de 2014.

[21] Bard A., Faulkner L., *Electrochemical methods. Fundamentals and applications*, Ed. John Wiley & sons, 1ª edición, 1980, 127-133, 146-164.

[22] Pingarrón J.M., Sánchez P. *Química electroanalítica. Fundamentos y aplicaciones*, Ed. Síntesis, 2003, 303-320.

[23] Gonzalez, C. *Análisis aplicado a la Ingeniería Química. Métodos Voltamperométricos y Polarografía*. En línea, consultado el 27 de octubre de 2014: http://ocw.usal.es/ciencias-experimentales/analisis-aplicado-a-la-ingenieria-quimica/contenidos/course_files/Tema_9.pdf

[24] Ramírez, B. (2009) *Apuntes de Electroquímica II*. En línea, consultado el 28 de octubre de 2014: [http://www.biblioteca.upibi.ipn.mx/Archivos/Material%20Didactico/Apuntes%20de%20Electroqu%C3%ADmica%20II%20\(17nov09\).pdf](http://www.biblioteca.upibi.ipn.mx/Archivos/Material%20Didactico/Apuntes%20de%20Electroqu%C3%ADmica%20II%20(17nov09).pdf)

[25] Bermejo E., Farkas E., Soudi A., Tan T., Yanovsky A. y Nolan K., *Metal complexes of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. Solution studies and the cristal and molécular structure of a dimeric copper (II)-lisinopril complex*, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (1997), 2377-2379.

[26] Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP29 NF24, 2006, 400-401,1417.

[27] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Volumen II, 9ª edición, 2008, 1485-1487, 1810

[28] Plambeck J., *Electroanalytical chemistry: Basic principles and applications*, John Wiley & sons, 1982, 400-407.

[29] Basavaiah K., Tharpa K., Vinay K. B., *Titrimetric assay of lisinopril in aqueous and non-aqueous media*, Ecl. Quim., (2010) 35, 7-14.

9. ANEXOS

9.1 Estimación de la incertidumbre

La incertidumbre tipo A tiene que ver con la repeticiones realizadas para el experimento, es decir, con estadística, mientras que la incertidumbre tipo B está asociada con los instrumentos con los que se realizaron las mediciones.

La incertidumbre tipo A (incertidumbre de repeticiones), se estima con la siguiente ecuación:

$$U_{rep} = \sqrt{\left(\frac{S}{\sqrt{n}}\right)^2}$$

La incertidumbre tipo B se estima a partir de un modelo matemático. Si el modelo matemático consiste sólo en sumas y restas, la expresión para estimar la incertidumbre es la siguiente:

$$U(y) = \sqrt{U_{(p)}^2 + U_{(q)}^2 + U_{(r)}^2 + \dots}$$

Si $y = p \pm q \pm r \pm \dots$

Sin embargo, cuando el modelo matemático consiste sólo en multiplicaciones y divisiones, se utilizan incertidumbres relativas tal y como se muestra a continuación:

$$\frac{U(y)}{y} = \sqrt{\left(\frac{U_{(p)}}{p}\right)^2 + \left(\frac{U_{(q)}}{q}\right)^2 + \left(\frac{U_{(m)}}{m}\right)^2 + \left(\frac{U_{(n)}}{n}\right)^2}$$

Si $y = \frac{pq}{mn}$

La incertidumbre combinada total o simplemente incertidumbre combinada se estima, justamente combinando la incertidumbre tipo A con la tipo B, tal y como se muestra a continuación:

$$U_c = \sqrt{U_A^2 + U_B^2}$$

La incertidumbre expandida ($U_{exp.}$) se estima multiplicando una constante por la incertidumbre combinada encontrada.

$$U_{exp.} = k \cdot U_c$$

La constante igual a 2 se utiliza para una confiabilidad del 95%

9.2 Valoraciones ácido-base

Las propiedades ácido-base que fueron determinadas en este trabajo, se obtuvieron por análisis cualitativo y cuantitativo de las gráficas de pH contra volumen agregado de titulante. A manera de ejemplo se muestra la obtención de dichos valores para el captopril.

Ahora bien, lo primero que hay que hacer es obtener el gráfico de pH en función del volumen agregado de NaOH 0.02 M, a través del cual, por el método gráfico de los círculos, fue posible encontrar que el único punto de equivalencia de la reacción se alcanza cuando se han agregado 5.15 mL de la solución de NaOH 0.02 M (Figura 62).

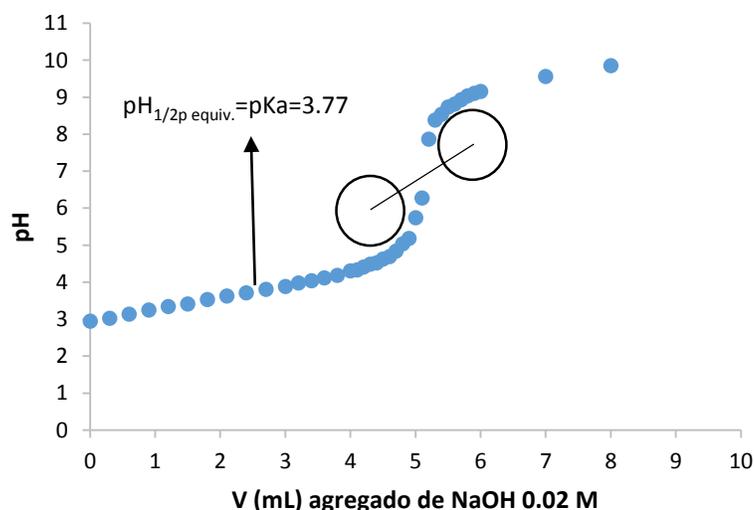


Figura 62. Valoración de 10 mL de captopril 2.268 mg/mL con NaOH 0.02 M.

Al conocer la estequiometría de la reacción ácido-base, el volumen de la alícuota de captopril para la valoración y la cantidad de captopril pesada para preparar 50 mL de la disolución madre, es posible determinar la pureza como sigue:

$$\%pureza = \left(\frac{217.29g\ Capt}{1\ mol\ Capt} \right) \left(\frac{1\ mol\ Capt}{1\ mol\ NaOH} \right) \left(\frac{0.02\ mol\ NaOH}{1000\ mL\ S.1} \right) \left(\frac{5.15\ mL\ S.1}{10\ mL\ S.2} \right) \left(\frac{50\ mL\ S.2}{0.1134\ g\ react.} \right) \times 100\ g\ react$$

$$\%pureza = 98.68 \%$$

Adicionalmente también fue posible determinar un $pK_a=3.77$ para el par ácido-base del captopril, el cual se estimó del valor de pH leído a la mitad del punto de equivalencia.

Estimación de la incertidumbre del valor de pureza encontrado

Cabe mencionar que aparte del experimento mostrado arriba, se realizó otro donde se encontró una pureza de 98.67%.

La desviación estándar de los resultados obtenidos es 7.1×10^{-3} , por lo tanto la incertidumbre asociada a las repeticiones es:

$$U_{rep} = \sqrt{\left(\frac{7.1 \times 10^{-3} \%}{\sqrt{2}}\right)^2}$$
$$U_{rep} = 5 \times 10^{-3} \%$$

El modelo matemático para calcular la pureza de captopril mediante la valoración ácido-base es el siguiente:

$$\%pureza = \frac{MM \cdot C_{NaOH} \cdot V_{p.equiv.} \cdot V_{T S.capt}}{10 \cdot V_{Alic. capt} \cdot m_{capt}}$$

Donde MM es la masa molar del captopril, C_{NaOH} es la concentración de sosa utilizada en la valoración, $V_{p. equiv.}$ Es el volumen de sosa agregado para llegar al punto de equivalencia, $V_{T S. capt.}$ es el volumen total de la solución de captopril, $V_{Alic. capt}$ es el volumen de la alícuota de la solución de captopril que fue valorada y $m_{capt.}$ es la masa de captopril pesada para preparar la solución a analizar.

En este modelo matemático se observa que hay cinco cantidades que aportan a la incertidumbre de la pureza, las cuales son, la concentración de sosa, la masa de captopril pesada y todos los volúmenes del modelo matemático. Por ende la expresión de la incertidumbre es la siguiente:

$$U_{\%pureza} = (\%pureza) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_{C_{NaOH}}}{C_{NaOH}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{Alic.Capt}}}{V_{Alic.Capt}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{p.equiv}}}{V_{p.equiv}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{T.S.capt}}}{V_{T.S.capt}}\right)^2 + \left(\frac{U_{m_{capt}}}{m_{capt}}\right)^2}$$

La sosa utilizada es un patrón secundario que fue valorado utilizando biftalato de potasio como patrón primario mediante una valoración ácido base, el modelo matemático para calcular la concentración de sosa es:

$$C_{NaOH} = \frac{m_{bift.}}{MM_{bift.} \cdot V_{p.equiv.}}$$

Y la expresión para estimar la incertidumbre es la siguiente:

$$U_{C_{NaOH}} = (C_{NaOH}) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_{m_{Bift.}}}{m_{Bift.}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{p.equiv.}}}{V_{p.equiv.}}\right)^2}$$

La incertidumbre asociada a la balanza analítica se estima utilizando la resolución del instrumento tal y como se muestra a continuación:

$$U_{res} = \frac{0.0001 \text{ g}}{2\sqrt{3}} = 2.9 \times 10^{-5} \text{ g}$$

Sin embargo como la pesada se realiza mediante una diferencia (entre la tara y la masa registrada de captopril), la incertidumbre de la masa de biftalato se estima como sigue:

$$U_{m_{Bift.}} = \sqrt{(2.9 \times 10^{-5} \text{ g})^2 + (2.9 \times 10^{-5} \text{ g})^2} = 4.1 \times 10^{-5} \text{ g}$$

La incertidumbre del volumen del punto de equivalencia se estima con la tolerancia de la bureta de 25 mL (± 0.03 mL) con la que se realizó el experimento tomando en cuenta que la medición del volumen se realiza mediante una diferencia, es decir, que la incertidumbre de este volumen es:

$$U_{V_{p.equiv}} = \sqrt{(0.03 \text{ mL})^2 + (0.03 \text{ mL})^2} = 0.042 \text{ mL}$$

Por lo tanto la incertidumbre de la concentración de sosa es:

$$U_{C_{NaOH}} = (0.02 \text{ M}) \cdot \sqrt{\left(\frac{4.1 \times 10^{-5} \text{ g}}{0.067 \text{ g}}\right)^2 + \left(\frac{0.042 \text{ mL}}{16.2 \text{ mL}}\right)^2} = 5.3 \times 10^{-5} \text{ M}$$

Ahora bien, tomando en cuenta las reflexiones sobre la incertidumbre de la balanza y de la bureta (son diferencias de masa y volúmenes, respectivamente), se estima la incertidumbre tipo B del porcentaje de pureza como sigue:

$$U_{\%pureza} = (\%pureza) \cdot \sqrt{\left(\frac{5.3 \times 10^{-5} \text{ M}}{0.02 \text{ M}}\right)^2 + \left(\frac{0.03 \text{ mL}}{10 \text{ mL}}\right)^2 + \left(\frac{0.042 \text{ mL}}{5.15 \text{ mL}}\right)^2 + \left(\frac{0.05 \text{ mL}}{50 \text{ mL}}\right)^2 + \left(\frac{4.1 \times 10^{-5} \text{ g}}{0.1134 \text{ g}}\right)^2}$$

$$U_{\%pureza} = 0.9\%$$

Al conocer la incertidumbre tipo A y tipo B se estimó la incertidumbre combinada como sigue:

$$U_c (\%pureza) = \sqrt{(5 \times 10^{-3} \%)^2 + (0.9 \%)^2} = 0.9 \%$$

La incertidumbre expandida con un 95% de confiabilidad es:

$$U_{exp.} = 2 \cdot 0.9\%$$

Por lo tanto, la pureza del captopril informada en este trabajo es:

$$\%pureza = 98.675\% \pm 1.800\% \cong 98.7\% \pm 1.8\%$$

9.2.1 Valoración ácido base del lisinopril

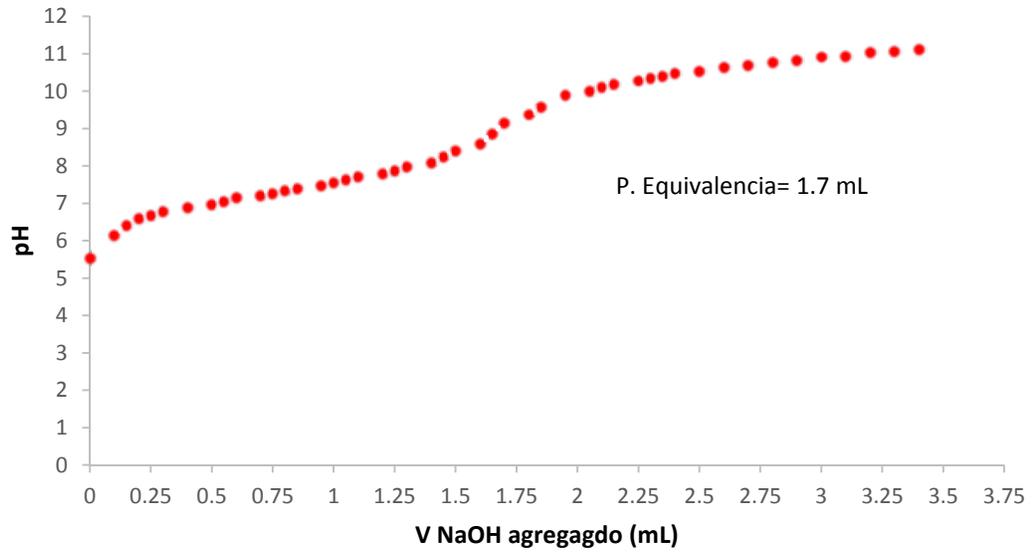


Figura 63. Valoración de 5 mL de lisinopril 4.464 mg/mL con NaOH 0.0341 M

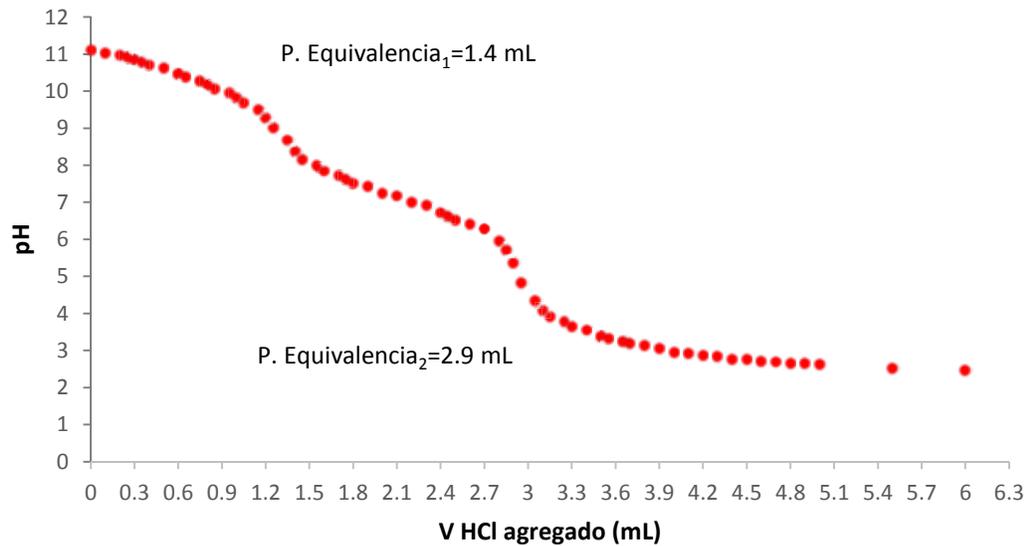


Figura 64. Valoración por retroceso. Valoración de 5 mL de lisinopril 4.464 mg/mL + 3.4 mL de NaOH 0.0341 M con HCl 0.042 M.

9.3 Estudio logarítmico de las curvas i/E para la obtención del potencial de media onda ($E_{1/2}$)

Las ondas o señales polarográficas de oxidación tienen un comportamiento expresado por la siguiente ecuación (a 25 °C):

$$E = E_{1/2} + \frac{0.059}{n} * \log\left(\frac{i}{i_{red} - i}\right)$$

Por lo tanto, una gráfica de potencial (E) contra $\log(i/i_{red}-i)$ es una línea recta cuya ordenada al origen corresponde al potencial de media onda ($E_{1/2}$) y la pendiente involucra el número de electrones intercambiados (n). El potencial de media onda es característico para cada sistema redox en un medio determinado, es independiente de la concentración de la especie electroactiva y además corresponde al potencial en que la corriente es igual a la mitad de la corriente límite ($i=i_d/2$).

Para llevar a cabo este estudio se utilizaron los datos de las curvas i/E obtenidas por polarografía clásica (PC) en el medio de KNO_3 0.1 M en solución acuosa a una concentración de 9.43×10^{-4} M de captopril en la celda. Los valores para calcular el $\log(i-i_d/-i)$ se tomaron de la zona logarítmica de la curva. Como ejemplo, se muestra el procedimiento para el estudio logarítmico del captopril, a partir del cual se obtuvieron los datos de la siguiente tabla, representados en la figura 63:

Tabla 10. Valores experimentales para el análisis logarítmico.

Log[(i)/i_{red}-i]	E(V)
-0.639769438	-0.125
-0.562304215	-0.12
-0.482344375	-0.115
-0.403928007	-0.11
-0.321608836	-0.105

-0.242462811	-0.1
-0.164003324	-0.095
-0.089718916	-0.09
-0.017652763	-0.085
0.056732873	-0.08
0.130658184	-0.075
0.20746889	-0.07
0.287007463	-0.065
0.371778714	-0.06
0.463611704	-0.055
0.555395871	-0.05
0.654036599	-0.045
0.759779799	-0.04
0.883520681	-0.035

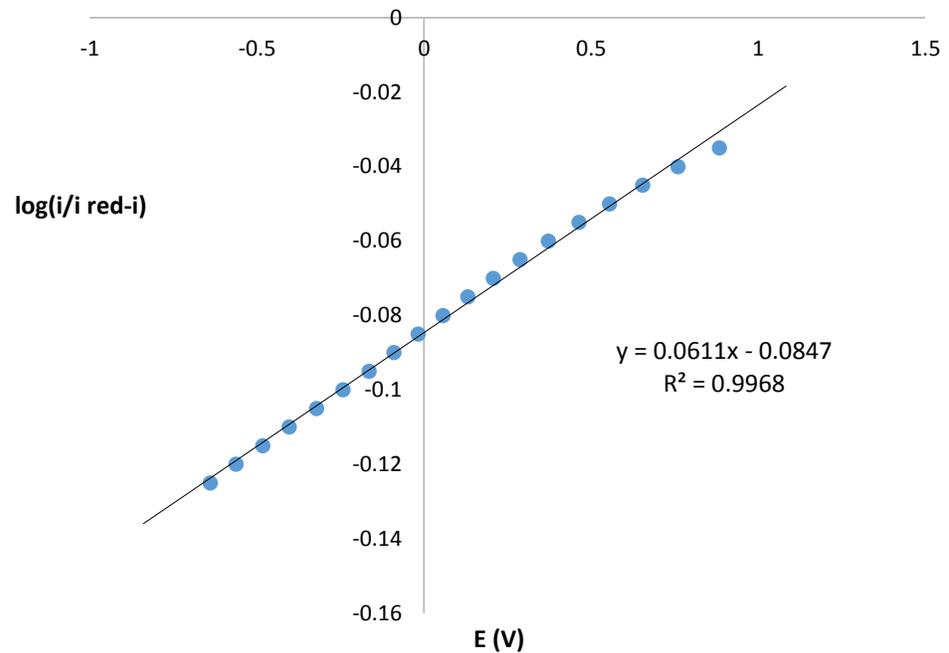


Figura 65. Análisis logarítmico de la señal de oxidación de captopril en -0.0847 V.

Realizando este tipo de análisis se obtienen valores de $E_{1/2}$ de -0.0847 y -1.342 V para las señales de oxidación y reducción del captopril, respectivamente.

9.4 Gráficos de Tafel

El gráfico de Tafel es una representación de la ecuación de Tafel, es decir que es un gráfico de $\log i$ en función de η :

$$\log i = \log i_0 - \frac{\alpha n F}{2.3 RT} * \eta$$

Donde η es el sobrepotencial ($\eta = E - E_{eq}$), i es la corriente e i_0 es la corriente de intercambio, que representa la corriente que se transfiere al potencial de equilibrio (E_{eq}). Sin embargo, comúnmente se desconoce el potencial normal condicional (E°) del sistema en estudio y los datos de sobrepotencial se sustituyen por los valores de potencial (E) de la curva i/E , pues se considera que i tiende a cero y $\log i$ a menos infinito cuando E se acerca a E° .

Gráfico de Tafel para la señal de oxidación de captopril en -0.0847 V

Como ejemplo, en la siguiente tabla se muestra el tratamiento realizado para la señal de oxidación a una concentración de 9.43×10^{-4} M de captopril en la celda.

Tabla 11. Valores experimentales para la gráfica de Tafel.

E(V)	i(A)	log i
-0.135	2.07E-09	-8.68348451
-0.13	8.51E-09	-8.07010616
-0.125	1.68E-08	-7.77363212
-0.12	2.71E-08	-7.56711405
-0.115	3.88E-08	-7.41086393
-0.11	5.14E-08	-7.28869735
-0.105	6.58E-08	-7.181885
-0.1	8.05E-08	-7.09413831
-0.095	9.59E-08	-7.01840245
-0.09	1.11E-07	-6.95522042
-0.085	1.26E-07	-6.90073659

-0.08	1.41E-07	-6.85070636
-0.075	1.56E-07	-6.80657985
-0.07	1.71E-07	-6.76605456
-0.065	1.87E-07	-6.72925084
-0.06	2.02E-07	-6.69521832
-0.055	2.17E-07	-6.66372803
-0.05	2.31E-07	-6.63716669
-0.045	2.44E-07	-6.61336337
-0.04	2.56E-07	-6.59249489
-0.035	2.67E-07	-6.57313397
-0.03	2.77E-07	-6.55760616
-0.025	2.85E-07	-6.54444378
-0.02	2.93E-07	-6.53287425
-0.015	3.00E-07	-6.5229798
-0.01	3.04E-07	-6.51675057
-0.005	3.08E-07	-6.5108431
0	3.11E-07	-6.50688617
0.005	3.14E-07	-6.50281981
0.01	3.16E-07	-6.49980992
0.015	3.19E-07	-6.4960321
0.02	3.21E-07	-6.4929944
0.025	3.24E-07	-6.48991607
0.03	3.26E-07	-6.48667291
0.035	3.28E-07	-6.48433779
0.04	3.29E-07	-6.48289625

Con los datos de la tabla anterior se trazó la gráfica de $\log i$ en función de E, que se representa en la Figura 64.

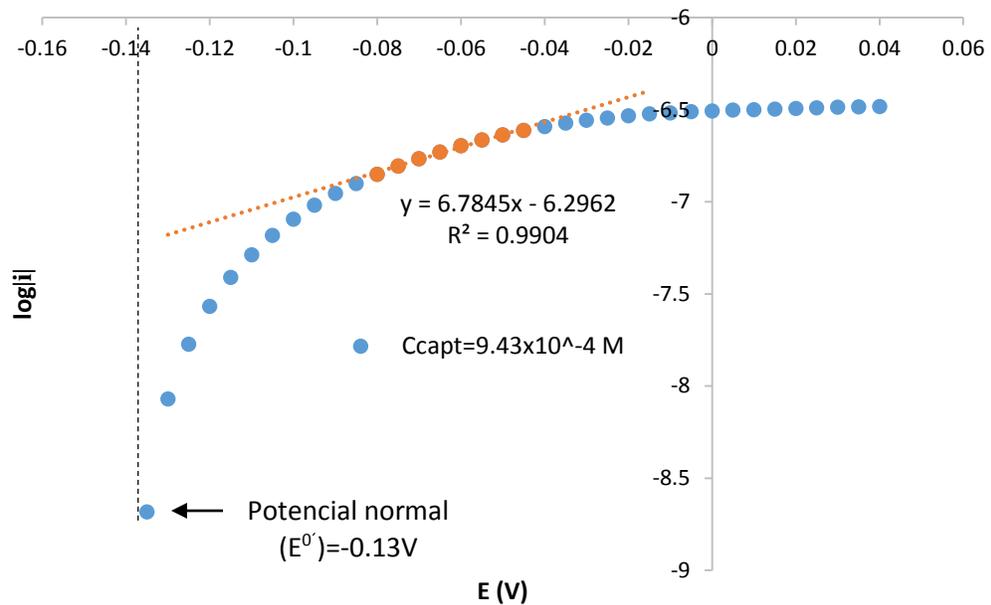


Figura 66. Gráfico de Tafel de captopril en KNO₃ 0.1 M.

En la gráfica anterior el valor de la pendiente de la recta (m) corresponde a $-\alpha nF/2.3RT$, de tal forma que despejando se obtiene un valor de αn :

$$\alpha n = -\frac{2.3RT * m}{F} = -2.3 * (0.02569 \text{ V}) * (6.785 \text{ V}^{-1})$$

$$\alpha n = -0.174$$

Además, en la gráfica se observa que para un potencial de -0.13 V el valor de $\log i$ tiende a menos infinito, es decir que -0.13 V corresponde al valor del potencial normal condicional del sistema y por lo tanto el valor de $\log i$ dado por la ecuación anterior a dicho potencial puede considerarse como la corriente de intercambio o $\log i_0$, considerando esto se tiene:

$$\log i = 6.785E - 5.844$$

ó

$$\log i_0 = 6.785 V^{-1} * (-0.13V) - 6.296$$

Es decir que se tiene: $\log i_0 = -7.178$

Para el caso de la señal de reducción se procede de manera similar utilizando la curva i/E correspondiente a la polarografía clásica de captopril en concentración 9.43×10^{-4} M en la celda, se obtiene un valor de $\alpha n = 0.46$ y de $\log i_0 = -7.6$.

9.5 Determinación del límite de detección y linealidad del método

El límite de detección y la linealidad del método se calcularon mediante la curva de calibración de la señal de oxidación del captopril que se encuentra en un potencial de pico (E_p) de -0.148 V, misma que se obtuvo al graficar la corriente de pico de dicha señal (obtenida por PDI) contra la respectiva concentración de captopril en la celda (tabla 12), al hacer adiciones comprendidas entre 2.02×10^{-4} M a 9.36×10^{-4} M en un medio de KNO_3 0.1 M en solución acuosa.

Volumen Captopril (μL)	[Captopril] _{celda} (mM)	i_p (nA)
0	0	0
200	0.202	131.12
300	0.3	232.12
400	0.396	333.12
500	0.490	430.12
600	0.583	525.12
700	0.674	614.12
800	0.763	705.12
900	0.850	791.12
1000	0.936	871.12

Tabla 12. Valores de la intensidad de corriente de pico (i_p) de la señal de oxidación del captopril a -0.148 V.

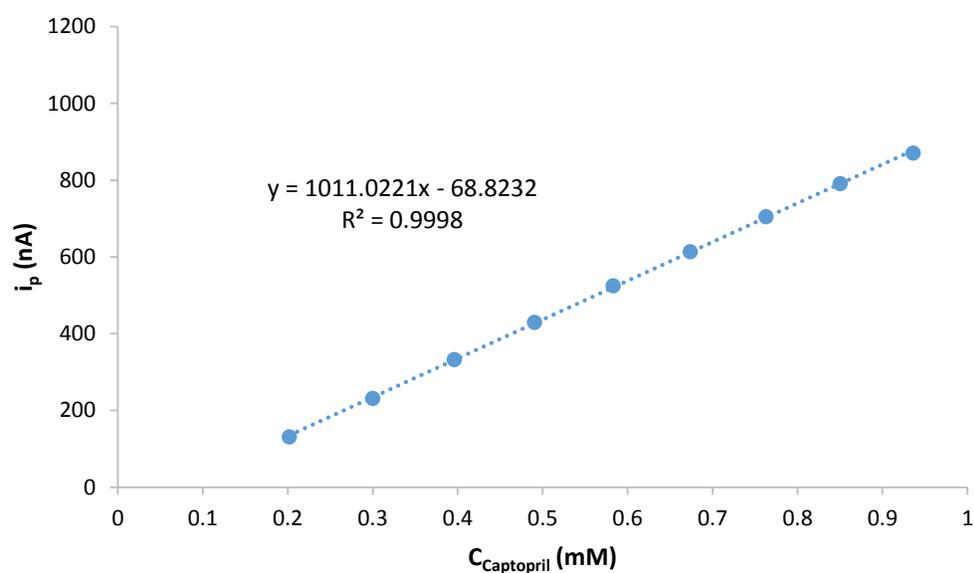


Figura 67. Curva de calibración por PDI de la señal de captopril en -0.148 V en KNO_3 0.1 M

Utilizando la herramienta “análisis de datos” de Excel se realizó una regresión lineal utilizando el método de mínimos cuadrados, de la cual se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 13 junto con la ecuación de la recta que mejor se ajusta a los datos experimentales mostrada en la figura 65.

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.999893452
Coefficiente de determinación R ²	0.999786915
R ² ajustado	0.999756475
Error típico	3.966346935
Observaciones	9

Tabla 13. Resultados obtenidos de la regresión lineal realizada a los datos experimentales obtenidos de la señal de oxidación del captopril a -0.148 V.

La linealidad del método está dada por el coeficiente de determinación, de tal modo que cuando este es cercano a 1, quiere decir que la respuesta (cualquiera que sea) asociada a un analito es proporcional a la concentración del mismo, característica observada para este caso particular donde $r^2=0.9998$, por lo tanto la corriente de pico de captopril en -0.148 V es proporcional a la concentración del mismo en celda, es decir, que esta señal está regida por la difusión convectiva, lo que permite su aplicación para fines cuantitativos.

Para determinar la mínima cantidad de captopril que puede ser detectado, es decir, el límite de detección (LDD), se utilizó la siguiente ecuación:

$$LDD = \frac{3.3S_{y/x}}{m}$$

Donde m es la pendiente de la recta obtenida por la regresión lineal y $S_{y/x}$ es el error típico de la misma. Al sustituir los valores correspondientes, obtenidos de la tabla 12 y la figura 65, en la ecuación anterior, se obtiene un valor de 0.013 mM ó 2.82 ppm para el límite de detección del método.

9.6 Estudio de la variación del potencial de pico con el pH

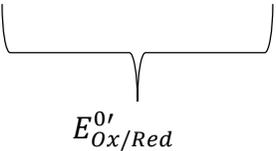
De manera general la reacción redox en la que participa el captopril se puede escribir como sigue:



Y la expresión de la ecuación de Nernst para esta reacción es:

$$E_{eq.} = E_{Ox/Red}^0 + \frac{0.06}{n} \log \frac{|\text{OxA}||\text{H}^+|^m}{HA} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Al utilizar las leyes de los logaritmos, la ecuación 1 puede expresarse como sigue:

$$E_{eq.} = E_{Ox/Red}^0 - \frac{0.06m}{n} pH + \frac{0.06m}{n} \log \frac{|\text{OxA}|}{HA} \quad (\text{Ecuación 2})$$


$E_{Ox/Red}^{0'}$

De la ecuación 2 se obtiene la expresión del potencial normal condicional del sistema redox ($E_{Ox/Red}^{0'}$), es decir, el potencial que varía con el pH (ecuación 3:

$$E_{Ox/Red}^{0'} = E_{Ox/Red}^0 - \frac{0.06m}{n} pH \quad (\text{Ecuación 3})$$

9.7 Determinación de la estabilidad de los complejos formados

9.7.1 Determinación de las constantes de formación condicionales utilizando el método de relación de corrientes

Las estequiometrias y constantes condicionales de formación determinadas en este trabajo se obtuvieron mediante análisis cualitativo y cuantitativo de las curvas i_p vs relación molar mol de captopril o lisinopril agregado/ mol de catión o viceversa, es decir, mol de catión agregado/ mol de captopril o lisinopril. A manera de ejemplo se muestra la obtención de dichos valores para el complejo $\text{Cu}(\text{Lis})_2$.

Ahora bien, en primer lugar se obtiene el gráfico de i_p leída en -0.0429 V como función de la relación molar: mol $\text{Cu}(\text{II})$ / mol lisinopril, el cual es una representación de la corriente en -0.0429 V, que corresponde al complejo formado, contra el valor de la relación molar mol de catión/ mol de lisinopril, que es una manera distinta de expresar la cantidad de iones $\text{Cu}(\text{II})$ agregados a la celda, pero que permite leer directamente la estequiometría de los complejos formados en el eje de las abscisas cuando cambia la pendiente de la curva. Para la valoración complejométrica de lisinopril ($\approx 8.38 \times 10^{-4}$ M inicial) con $\text{Cu}(\text{II})$ 9.63×10^{-3} M, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 14. Conjunto de datos experimentales obtenidos para la curva de valoración complejométrica de lisinopril con $\text{Cu}(\text{II})$.

Volumen de $\text{Cu}(\text{II})$ añadido (μL)	mol $\text{Cu}(\text{II})$ / mol lisinopril	i (μA) $E_p = -0.0429$ V
0	0	0
100	0.0957	0.379
200	0.191	0.902
300	0.287	1.399
400	0.383	1.869
500	0.479	2.309
600	0.574	2.739

Volumen de Cu(II) añadido (μL)	mol Cu(II)/ mol lisinopril	i (μA) $E_p = -0.0429 \text{ V}$
700	0.670	3.089
800	0.766	3.449
900	0.862	3.739
1000	0.957	3.979
1100	1.05	4.209
1200	1.15	4.389
1300	1.24	4.579
1400	1.34	4.729
1500	1.44	4.819
1600	1.53	4.949
1700	1.63	5.039

Continuación de tabla 14. Conjunto de datos experimentales obtenidos para la curva de valoración complejométrica de lisinopril con Cu(II).

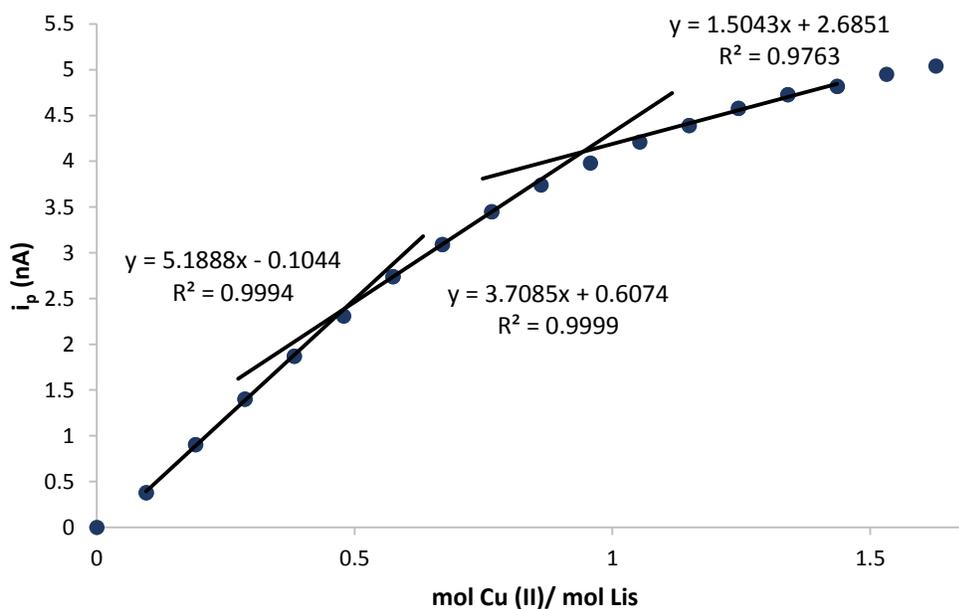


Figura 68. Curva de la i_p en -0.0429 V vs relación molar mol Cu(II)/ mol Lis.

En la curva de la figura 66 se observan dos puntos de inflexión o cambio de pendiente, uno en $X=0.479 (\approx 0.5)$ y el otro en $X=0.957 (\approx 1)$, lo que indica la formación de los complejos $\text{Cu}(\text{Lis})_2$ y CuLis , respectivamente.

Ahora bien, al llegar al primer punto de equivalencia, que se alcanza en el valor de relación molar 0.479, se ha formado el complejo $\text{Cu}(\text{Lis})_2$, sin embargo, hay que recordar que en el punto de equivalencia, al no tener exceso ni de catión ni de ligante, se tiene el mayor grado de disociación del complejo formado, por esta razón el valor de corriente obtenido experimentalmente es menor que el valor de corriente que se lee en la intersección de las rectas, pues debemos recordar que la corriente es proporcional a la concentración. La reacción de disociación de este complejo sucesivo es la mostrada en el siguiente cuadro de variación de concentraciones:

	$\text{Cu}(\text{Lis})_2$	$\leftarrow \text{-----} \right\rangle$	CuLis	+	Lis
Inicio	C^*		----		----
Disocia	$-\alpha C^*$		-----		-----
Forma	-----		αC^*		αC^*
Equilibrio	$C^*(1-\alpha)$		αC^*		αC^*

La expresión de la constante de disociación para esta reacción se muestra a continuación:

$$K'_{dis} = \frac{|\text{CuLis}||\text{Lis}|}{\text{Cu}(\text{Lis})_2}$$

Al sustituir las concentraciones al equilibrio obtenidas del cuadro de variación de concentraciones en la expresión de la constante de disociación, se obtiene esta última expresada en función del grado de disociación (α):

$$K'_{dis} = \frac{\alpha^2 C^*}{1 - \alpha}$$

Recordemos que la corriente es igual al número de electrones que intercambia el par redox, la constante de difusión y la concentración de la especie que reacciona ($i=nK_D C^*$), de este modo, la corriente que se observa experimentalmente es igual al número de electrones que se intercambian en la reducción del complejo, la constante de difusión del mismo y su concentración al equilibrio, es decir, $i_{exp}=nK_D C^*(1-\alpha)$, por tanto el grado de disociación (α) se obtiene relacionando la corriente experimental con la corriente teórica, cuyos valores son 2.31 μA y 2.39 μA , respectivamente.

$$\frac{i_{exp}}{i_{teo}} = \frac{2.31 \mu A}{2.39 \mu A} = \frac{nK_D C^*(1-\alpha)}{nK_D C^*}$$

$$0.967 = 1 - \alpha$$

$$\alpha = 0.033$$

Al sustituir el valor de α encontrado en la expresión de la constante de disociación como sigue:

$$K'_{dis} = \frac{(0.033)^2 (3.85 \times 10^{-4} M^*)}{1 - 0.033}$$

se obtiene un valor de 4.34×10^{-7} para la K'_{dis} del complejo, la cual también puede escribirse como $pK'_{dis}=6.36$. Usando esta misma metodología se estimó un valor de 6.19 para el pK'_{dis} del complejo CuLis, por lo tanto el $\log \beta_2$ tiene un valor de 12.55, que es la suma de los pK'_{dis} de los dos complejos.

*El valor de la concentración se calculó tomando en cuenta que los moles de complejo que se forman son los moles de Cu(II) agregadas en el punto de equivalencia considerado, es decir, 4.815×10^{-6} mol (500 μL de Cu(II) $\times 9.63 \times 10^{-3}$ M), el cual se dividió entre el volumen total en celda en el punto de equivalencia considerado (12.5 mL).

9.7.1.1 Determinación de la pureza del reactivo de lisinopril

En la curva de la figura 66 se observan dos intersecciones en $X=0.479$ y $X=0.957$, que representan las estequiometrias de los complejos formados; sin embargo, el valor de las intersecciones encontradas, al ser menor que el valor correspondiente de cada estequiometría, es decir, menor que 0.5 y 1, indica que; o la concentración de Cu(II) es menor que la indicada o que la concentración indicada para el lisinopril es más grande que la tiene realmente, como se utilizó una solución patrón de Cu(II) en la valoración, se descarta la opción donde la concentración de Cu(II) es menor que la indicada y por lo tanto sólo nos queda pensar que los valores de las intersecciones son menores porque la concentración de lisinopril indicada es más grande que la que tiene en realidad; esta opción es, además, lógica, es decir, que el lisinopril no sea 100% puro.

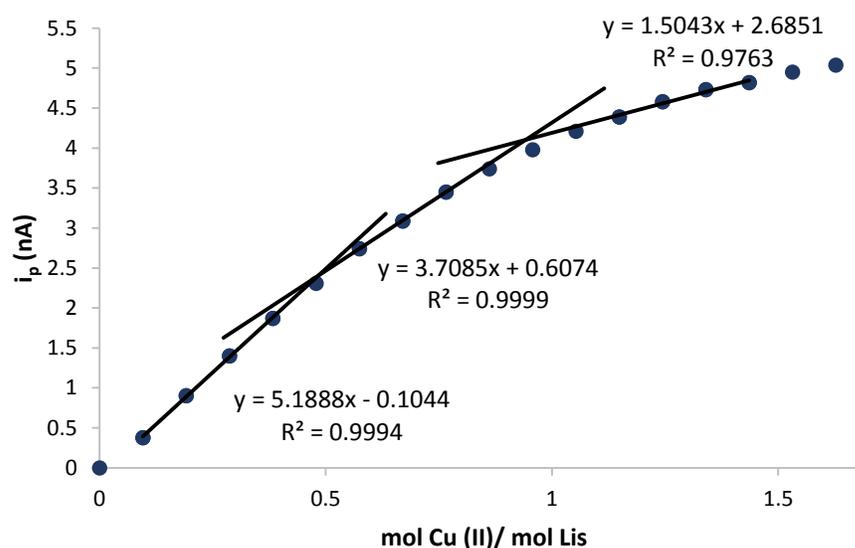


Figura 68. Curva de la i_p en -0.0429 V vs relación molar mol Cu(II)/ mol Lis.

La pureza del lisinopril se calcula utilizando resultados experimentales como la estequiometría del complejo, los moles de Cu(II) agregados para llegar al punto de equivalencia y tomando en cuenta que para la valoración se utilizaron 2 mL de un

total de 50 mL de la solución de reactivo, que se prepararon pesando 0.1111 g de dicho reactivo y que la masa molar del lisinopril es 441.53 g/mol.

Tomando en cuenta la formación del complejo CuLis, la pureza se calcula como sigue:

$$\%pureza(Lis) = \left(\frac{441.53 \text{ g Lis}}{1 \text{ mol Lis}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol Lis}}{1 \text{ mol Cu(II)}}\right) \left(\frac{9.63 \times 10^{-3} \text{ mol Cu(II)}}{10^3 \text{ mL Soln. C}}\right) \left(\frac{1 \text{ mL}}{2 \text{ mL Soln. L}}\right) \left(\frac{50 \text{ mL Soln. L}}{0.1111 \text{ g}}\right)$$

Y se encuentra una pureza de 95.68% \cong 95.7% para el reactivo de Sigma-Aldrich.

Al aplicar la misma metodología en otros dos experimentos realizados, se encontraron valores de pureza de 95.3% y 95%.

Estimación de la incertidumbre de la pureza del lisinopril

La desviación estándar de los resultados obtenidos es 0.35, por lo tanto la incertidumbre tipo A se estima como sigue:

$$U_{rep} = \sqrt{\left(\frac{0.35\%}{\sqrt{3}}\right)^2} = 0.2 \%$$

El modelo matemático para calcular la pureza del lisinopril es el siguiente:

$$\%pureza = \frac{MM_{Lis} \cdot C_{Cu(II)} \cdot V_{Cu(II)agreg.} \cdot V_{T S. Lis}}{10 \cdot V_{Lis agreg.} \cdot m_{Lis}}$$

Donde $V_{Cu(II) agreg.}$ es el volumen de la solución de Cu(II) agregado para llegar al segundo punto de equivalencia observado en la Figura 66 (complejo CuLis), $V_{Lis agreg.}$ es el volumen de la alícuota de la solución de reactivo y $V_{T S. Lis}$ es el volumen total preparado de solución de reactivo.

Del modelo matemático se obtiene que la masa de lisinopril pesada y los volúmenes antes mencionados aportan a la incertidumbre de la pureza del lisinopril, de tal modo que la expresión para estimar la incertidumbre de la pureza del lisinopril es:

$$U_{\%pureza} = (\%pureza) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_{V_{Cu(II)agreg.}}}{V_{Cu(II)agreg.}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{Lis\ agreg.}}}{V_{Lis\ agreg.}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{T.S.Lis}}}{V_{T.S.Lis}}\right)^2 + \left(\frac{U_{m_{Lis}}}{m_{Lis}}\right)^2}$$

Las tolerancias del material volumétrico utilizado en los experimentos fueron tomadas como la incertidumbre de los volúmenes y la incertidumbre de la masa es la misma que en el caso de la pureza del captopril, puesto que se utilizó la misma balanza, considerando esto la incertidumbre tipo B de la pureza es:

$$U_{\%pureza} = (95.33\%) \cdot \sqrt{\left(\frac{8\ \mu L}{1000\ \mu L}\right)^2 + \left(\frac{0.02\ mL}{2\ mL}\right)^2 + \left(\frac{0.05\ mL}{50\ mL}\right)^2 + \left(\frac{4.1 \times 10^{-5}\ g}{0.1111\ g}\right)^2}$$

$$U_{\%pureza} = 1.23\ \%$$

Por lo tanto la incertidumbre combinada de la pureza es:

$$U_c(\%pureza) = \sqrt{(0.2\ \%)^2 + (1.23\ \%)^2} = 1.25\ \%$$

Y la incertidumbre expandida con una confiabilidad del 95% es:

$$U_{exp.} = 2 \cdot 1.25\ \%$$

De este modo, la pureza de lisinopril informada en este trabajo es:

$$\%pureza = 95.33\% \pm 2.5\ \%$$

9.7.2 Determinación de las constantes condicionales de formación

Las estequiometrias y constantes condicionales de formación determinadas en este trabajo se obtuvieron mediante análisis cualitativo y cuantitativo de las curvas i_p vs relación molar mol de captopril o lisinopril agregado/ mol de catión o viceversa, es decir, mol de catión agregado/ mol de captopril o lisinopril. A manera de ejemplo se muestra la obtención de dichos valores para el complejo $\text{Ni}(\text{Lis})_2$.

En primer lugar se obtiene el gráfico de i_p leída en -1.03 V como función de la relación molar mol lisinopril/ mol $\text{Ni}(\text{II})$, el cual es una representación de la corriente en -1.03 V, que es proporcional a la concentración de $\text{Ni}(\text{II})$ en la celda, contra el valor de la relación molar mol de lisinopril/ mol de $\text{Ni}(\text{II})$, que es una manera distinta de expresar la cantidad de iones $\text{Cu}(\text{II})$ agregados a la celda, pero que permite leer directamente la estequiometria de los complejos formados en el eje de las abscisas cuando cambia la pendiente de la curva. Para la valoración complejométrica de $\text{Ni}(\text{II})$ (8.9×10^{-4} M inicial) con lisinopril ≈ 0.0101 M, se obtuvieron los siguientes resultados:

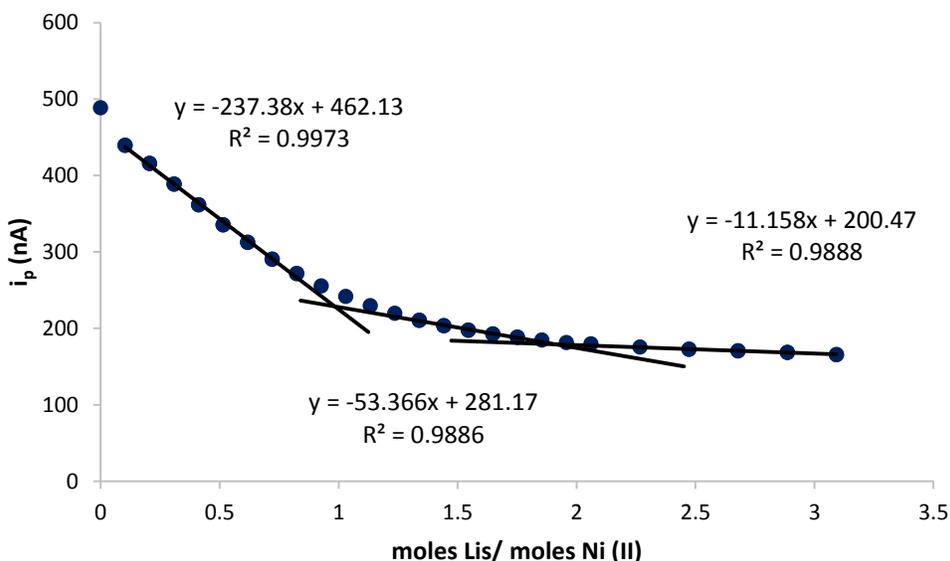
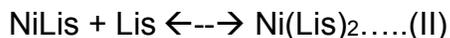
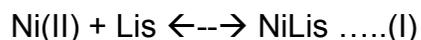


Figura 69. Curva de la i_p en -1.03 V vs relación molar mol Lis/ mol $\text{Ni}(\text{II})$.

Tabla 15. Conjunto de datos experimentales obtenidos para la curva de valoración complejométrica de Ni(II) con lisinopril.

Volumen de lisinopril añadido (μL)	mol lisinopril/ mol Ni(II)	i (nA) $E_p = -1.03 \text{ V}$
0	0	488.67
100	0.103	439.67
200	0.206	415.67
300	0.309	388.67
400	0.412	361.67
500	0.515	335.67
600	0.618	312.67
700	0.721	290.67
800	0.824	271.67
900	0.927	255.67
1000	1.031	241.67
1100	1.134	229.67
1200	1.24	219.67
1300	1.339	210.67
1400	1.443	203.67
1500	1.546	197.67
1600	1.649	192.67
1700	1.752	188.67
1800	1.855	184.67
1900	1.958	181.67
2000	2.061	179.67
2200	2.267	175.67
2400	2.473	172.67
2600	2.679	170.67
2800	2.886	168.67
3000	3.092	165.67

En la curva de la figura 67 se observan 2 puntos de inflexión o cambios de pendiente, en $x=1$ y $x=1.95$, lo que indica la formación de los complejos NiLis y Ni(Lis)_2 , esto quiere decir que durante la valoración se llevan a cabo los siguientes equilibrios:



Ahora bien, como la señal en -1.03 V es de difusión, se puede relacionar directamente su valor respectivo de corriente de pico (i_p) con la concentración de Ni(II) ($C_{\text{Ni(II)}}$) presente en su forma libre, es decir, no complejada. Entonces, si al inicio ($x=0$) se tiene un valor de $i_p = 488.67 \text{ nA}$ para $C_{\text{Ni(II)}} = 8.9 \times 10^{-4} \text{ M}$, en el primer punto de equivalencia ($x=1$), donde se tiene una $i_p = 241.67 \text{ nA}$, entonces se tiene una $C_{\text{Ni(II)}}$ de:

$$C_{\text{Ni(II)}} = (241.67 \text{ nA} / 488.67 \text{ nA}) * 8.9 \times 10^{-4} \text{ M} = 4.4 \times 10^{-4} \text{ M}$$

Corrigiendo por el factor de dilución se tiene:

$$C_{\text{Ni(II)}} = 4.4 \times 10^{-4} \text{ M} * (12 \text{ mL} / 11 \text{ mL}) = 4.8 \times 10^{-4} \text{ M}$$

Esta es la concentración de Ni(II) en la celda cuando se alcanza el primer punto de equivalencia, y como además se conocen tanto la concentración inicial de Ni(II) , la de lisinopril agregada y la estequiometría de la reacción, se puede escribir el siguiente cuadro de balance de masa:

	Ni(II)	+	Lis	←--→	NiLis
Inicio	11 mL*8.9x10 ⁻⁴ M= 9.8x10⁻⁶ mol		1000 μL*0.0101 M= 1.01x10⁻⁵ mol		0
Reacciona					
Forma					
Equilibrio	12mL*4.8x10 ⁻⁴ M= 5.76x10⁻⁶ mol				

A partir de los datos anteriores, se puede conocer inmediatamente la cantidad de moles de Ni(II) que reaccionaron con Lisinopril, que es:

$$n_{Ni(II)}^{reacción} = n_{Ni(II)}^{total} - n_{Ni(II)}^{equilibrio} = 9.8 \times 10^{-6} \text{ mol} - 5.76 \times 10^{-6} \text{ mol}$$

$$n_{Ni(II)}^{reacción} = 4.04 \times 10^{-6} \text{ moles de Ni(II)}$$

Este dato sirve para inferir la cantidad de lisinopril que reaccionó así como la cantidad del complejo formado, pues se conoce la estequiometría de la reacción:

$$9.8 \times 10^{-6} \text{ mol Ni(II)} \times \frac{1 \text{ mol de Lisinopril}}{1 \text{ mol Ni(II)}} = 9.8 \times 10^{-6} \text{ mol de Lisinopril}$$

De tal forma que:

$$n_{Lis}^{equilibrio} = n_{Lis}^{total} - n_{Lis}^{reacción} = 1.01 \times 10^{-5} \text{ mol} - 4.04 \times 10^{-6} \text{ mol}$$

$$n_{Lis}^{equilibrio} = 6.06 \times 10^{-6} \text{ mol de Lis}$$

Y además:

$$4.04 \times 10^{-6} \text{ mol Ni(II)} \times \frac{1 \text{ mol de NiLis}}{1 \text{ mol Ni(II)}} = 4.04 \times 10^{-6} \text{ mol de NiLis}$$

$$n_{NiLis}^{equilibrio} = 4.04 \times 10^{-6} \text{ mol de NiLis}$$

Al calcular estos valores se puede determinar la concentración de todas las especies al equilibrio durante el primer punto de equivalencia, donde el volumen

total en la celda es de 12 mL, los cálculos anteriores se resumen en el siguiente cuadro:

	Ni(II)	+	Lis	←--→	NiLis
Inicio	11 mL * 8.9x10 ⁻⁴ M= 9.8x10⁻⁶ mol		1000 μL * 0.0101 M= 1.01x10⁻⁵ mol		0
Reacciona	4.04x10 ⁻⁶ mol*		4.04x10 ⁻⁶ mol*		
Forma					4.04x10 ⁻⁶ mol*
Equilibrio	12mL * 4.8x10 ⁻⁴ M= 5.76x10⁻⁶ mol		6.06x10 ⁻⁶ mol/12mL= 5.05x10 ⁻⁴ M		4.04x10 ⁻⁶ mol/12 mL= 3.37x10 ⁻⁴ M

*Valores calculados a partir de los datos experimentales (en negritas).

Basta sustituir los valores de concentración al equilibrio anteriores en la expresión de la constante de equilibrio para determinar su valor:



Constante de equilibrio: $k_f = \beta_1 = \frac{[\text{NiLis}]}{[\text{Ni(II)}][\text{Lis}]}$

$$k_f = \beta_1 = \frac{[\text{NiLis}]}{[\text{Ni(II)}][\text{Lis}]} = \frac{(3.37 \times 10^{-4} \text{ M})}{(4.8 \times 10^{-4} \text{ M}) * (5.05 \times 10^{-4} \text{ M})^3} = 1390.26$$

Esto se puede escribir también como $\log \beta = 3.14$.

9.7.3 Determinación de las constantes de formación globales mediante la diferencia de potenciales

Esta metodología sólo se utilizó para determinar la estabilidad de los complejos de mercurio, a manera de ejemplo se muestra el procedimiento para el complejo HgCapt.

Los sistemas redox de interés junto con su potencial de media onda, se muestran a continuación:



La ecuación de Nernst para estos sistemas redox se muestran a continuación:

$$E_{eq.} = E_{HgCapt/Hg}^0 + \frac{0.06}{2} \log \frac{|HgCapt|}{[Capt]} \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$E_{eq.} = E_{Hg(I)/Hg}^0 + \frac{0.06}{2} \log |Hg^{2+}| \quad (\text{Ecuación 2})$$

El complejo de mercurio se forma como lo muestra la reacción siguiente:



Y su respectiva β de formación es:

$$\beta_1 = \frac{|HgCapt|}{|Hg^{2+}||Capt|} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Si se sustituye la concentración del complejo de mercurio tomada de la ecuación 3 en la ecuación 1 se obtiene la siguiente expresión, donde se observa que la parte dentro de la llave corresponde al potencial normal condicional del par Hg(II)/Hg⁰.

$$E_{eq.} = \underbrace{E_{HgCapt/Hg}^0 + \frac{0.06}{2} \log \beta_1 + \frac{0.06}{2} \log |Hg^{2+}|}_{E_{Hg(II)/Hg}^0}$$

$$E_{Hg(II)/Hg}^0 = E_{HgCapt/Hg}^0 + 0.03 \log \beta_1$$

De este modo, la ecuación que permite calcular la β_1 es la que se muestra abajo

$$\log \beta_1 = \frac{E_{Hg(II)/Hg}^0 - E_{HgCapt/Hg}^0}{0.03}$$

Los potenciales utilizados son los potenciales de media onda que se obtienen de las curvas i/E mostrados arriba.

De las curvas intensidad potencial se conoce que el potencial de media onda del par de mercurio libre es 0.47 V y el del complejo de mercurio es 0.23 V. Por lo tanto el $\log \beta_1$ es igual a:

$$\log \beta_1 = \frac{0.47 - 0.23}{0.03} = 8$$

9.8 Cuantificación de captopril por curva de calibración

Al graficar la corriente de pico de la señal de captopril en -0.148 V en un medio de KNO_3 0.1 M como función de la concentración del mismo (Tabla 16), se obtiene la curva de calibración mostrada en la Figura 68, a la cual se realizó una regresión lineal con el método de mínimos cuadrados, dicho análisis arrojó la siguiente ecuación de la recta: $i_p = (1011022.116 \pm 5578.71)C_{\text{Capt.}} - (68.823 \pm 3.48)$.

Tabla 16. Datos utilizados para construir la curva de calibración.

C Capt. (M)	i (nA)
0	0
0.000202	131.12
0.0003	232.12
0.000396	333.12
0.000490	430.12
0.000583	525.12
0.000673	614.12
0.000763	705.12
0.000850	791.12
0.000936	871.12

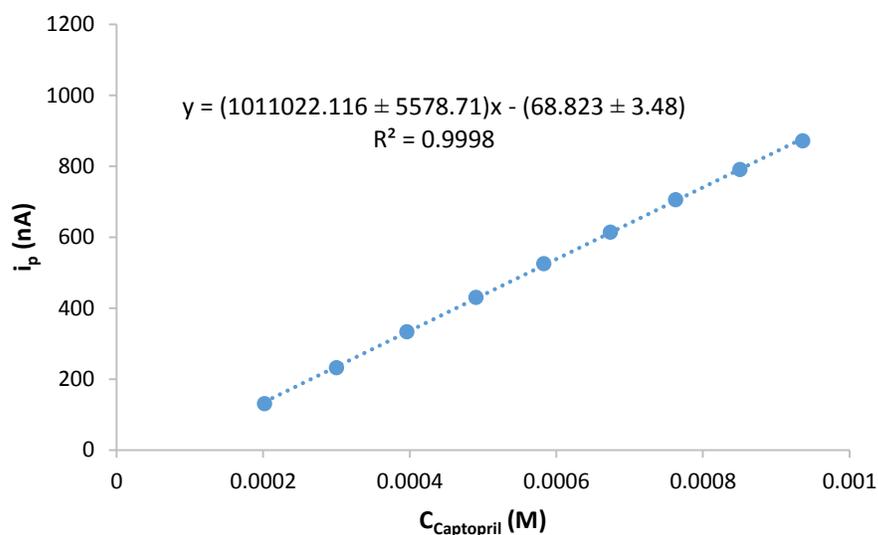


Figura 70. Curva de calibración de la señal en PDI del captopril en -0.148 V.

Después de obtener la curva de calibración, se trazaron polarogramas en PDI utilizando 550 μL y 500 μL de las soluciones A y B, respectivamente (La solución A se preparó con 4 tabletas, mientras que la B se preparó con 5). De estos polarogramas se obtuvieron las corrientes de las señales en -0.148 V de las soluciones A y B, las cuales fueron 397.79 nA y 497.8 nA, respectivamente.

Para calcular la concentración de captopril en la solución de la celda electroquímica del experimento donde se utilizó la solución A, se sustituyó el valor de corriente de pico de la señal en -0.148 V encontrado en el polarograma de la solución A y se despejó el valor de la concentración, como se muestra a continuación:

$$397.79 = 1011022.116C_{Capt}^{celda} - 68.823$$

$$C_{Capt}^{celda} = \frac{397.79 \text{ nA} + 68.823 \text{ nA}}{1011022.116 \text{ nA/M}}$$

$$C_{Capt}^{celda} = 4.615 \times 10^{-4} \text{ M}$$

La concentración de captopril en la solución preparada a partir de tabletas se obtuvo utilizando la ecuación $C_1V_1=C_2V_2$, donde V_2 es el volumen de la celda, C_2 es la concentración encontrada con la curva de calibración y V_1 es el volumen de la solución de tabletas agregado a la celda electroquímica, como se muestra a continuación:

$$C_{Capt}^{Tabs.} = \frac{(4.615 \times 10^{-4} \text{ M})(10.55 \text{ mL})}{0.55 \text{ mL}}$$

$$C_{Capt}^{Tabs.} = 8.852 \times 10^{-3} \text{ M}$$

Con la información anterior y conociendo que se preparó un volumen total de 50 mL de la solución de tabletas, la cantidad de captopril por tableta se calcula como sigue:

$$\frac{mg \text{ Capt}}{\text{Tableta}} = \left(\frac{217.29 \text{ mg Capt}}{1 \text{ mmol Capt}} \right) \left(\frac{8.852 \text{ mmol}}{1000 \text{ mL soln. Tabs.}} \right) \left(\frac{50 \text{ mL soln. Tabs.}}{4 \text{ Tabletas}} \right)$$

$$\frac{mg \text{ Capt}}{\text{Tableta}} = 24.04 \text{ mg} \cong 24 \text{ mg}$$

Al aplicar la misma metodología a la solución B se obtiene que hay 25.6 mg de captopril por tableta, al calcular el promedio de los resultados encontrados se obtiene que hay 24.8 mg de captopril por tableta, y este es el resultado que se informa en este trabajo.

Tanto en la farmacopea de Estados Unidos como en la farmacopea mexicana, se menciona que las tabletas de captopril no deben contener menos del 90%, ni más del 110% de la cantidad de captopril declarada en la etiqueta.

El producto marca que cada tableta contiene 25 mg de captopril, es decir, que el resultado obtenido en este trabajo representa el 99.2% del valor declarado en la etiqueta del producto, por esta razón, el producto analizado cumple con los criterios de calidad establecidos en ambas farmacopeas.

Estimación de la incertidumbre de la cantidad de captopril por tableta

La desviación estándar de los resultados obtenidos es 1.10, por lo tanto la incertidumbre asociada a las repeticiones es:

$$U_{rep} = \sqrt{\left(\frac{1.10 \text{ mg/tableta}}{\sqrt{2}} \right)^2} = 0.78 \frac{\text{mg}}{\text{tableta}}$$

El modelo matemático que permite calcular el contenido de captopril por tableta es:

$$\frac{mg \text{ Capt.}}{\text{tableta}} = \frac{MM_{Capt.} \cdot C_{S.Tabs} \cdot V_{T.S.Tabs.}}{1000 \cdot n_{tabletas}}$$

Donde $C_{S.Tabs}$ es la concentración de captopril de la solución de tabletas obtenida a partir de la curva de calibración, $V_{T.S.Tabs}$ es el volumen total de la solución de

tabletas y n_{tabletas} es la cantidad de tabletas utilizadas para preparar la solución analizada. Cabe mencionar que la masa molar del captopril se utiliza en las unidades de mg/mmol y la concentración de captopril de la solución de tabletas se utiliza en las unidades de mmolL⁻¹.

Del modelo matemático se obtiene que la expresión para estimar la incertidumbre es la siguiente:

$$U_{\left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right)} = \left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_{C_{S.Tabs}}}{C_{S.Tabs}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{T.S.Tabs}}}{V_{T.S.Tabs}}\right)^2}$$

La concentración de captopril en la solución de tabletas ($C_{S.Tabs}$) se calcula a partir de la concentración en celda obtenida directamente de la curva de calibración ($C_{\text{celda.Capt}}$), el volumen de la solución de tabletas agregado a la celda ($V_{S.Tabs}$) y el volumen total en la celda electroquímica en ese momento (V_{celda}), tal y como lo muestra el modelo matemático siguiente:

$$C_{S.Tabs} = \frac{C_{\text{celda.capt}} \cdot V_{\text{celda}}}{V_{S.Tabs}}$$

Por lo tanto la incertidumbre se estima con la siguiente expresión:

$$U_{C_{S.Tabs}} = (C_{S.Tabs}) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_{C_{\text{celda.Capt}}}}{C_{\text{celda.Capt}}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{\text{celda}}}}{V_{\text{celda}}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{S.Tabs}}}{V_{S.Tabs}}\right)^2}$$

El volumen de celda (V_{celda}) que se considera es la suma de 10.0 mL de electrolito soporte agregados a la celda con una pipeta volumétrica (Tol. ± 0.03 mL) y 0.55 mL de la solución de tabletas ($V_{S.Tabs}$) adicionados con una micropipeta de 1 mL (Tol. ± 8 μ L), por lo tanto la incertidumbre del volumen de la celda es:

$$U_{V_{\text{celda}}} = \sqrt{(8 \times 10^{-3} \text{ mL})^2 + (0.03 \text{ mL})^2} = 0.031 \text{ mL}$$

La concentración en celda de captopril ($C_{\text{celda.Capt}}$) se obtiene a partir de la ecuación de la curva de calibración y este es el modelo matemático utilizado, es decir, que el modelo matemático es el siguiente:

$$C_{\text{celda.Capt}} = \frac{y + b}{m}$$

Donde y es el valor de la corriente medida en ese experimento, b es la ordenada al origen de la recta y m es la pendiente de la misma. Por lo tanto la expresión para estimar la incertidumbre de la concentración de captopril en celda es la siguiente:

$$U_{C_{\text{celda.Capt}}} = (C_{\text{celda.Capt}}) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_b}{b}\right)^2 + \left(\frac{U_m}{m}\right)^2}$$

Las incertidumbres de la pendiente y de la ordenada al origen se obtienen de la regresión lineal realizada en Excel utilizando la herramienta “análisis de datos”, dichos valores de incertidumbre se encuentran en la ecuación de la curva de calibración mostrada en la Figura 68. De este modo, la incertidumbre de la concentración de captopril en celda ($C_{\text{celda.Capt}}$) es:

$$U_{C_{\text{celda.Capt}}} = (4.615 \times 10^{-4} \text{ M}) \cdot \sqrt{\left(\frac{3.48}{-68.823}\right)^2 + \left(\frac{5578.71}{1011022.116}\right)^2}$$

$$U_{C_{\text{celda.Capt}}} = 2.35 \times 10^{-5} \text{ M}$$

Al conocer la incertidumbre de la concentración de captopril en celda y la incertidumbre del volumen de la celda, se pudo estimar la incertidumbre de la concentración de captopril en la solución preparada a partir de tabletas, tal y como se muestra a continuación:

$$U_{C_{S.Tabs}} = (8.852 \times 10^{-3} \text{ M}) \cdot \sqrt{\left(\frac{2.35 \times 10^{-5} \text{ M}}{4.615 \times 10^{-4} \text{ M}}\right)^2 + \left(\frac{0.031 \text{ mL}}{10.55 \text{ mL}}\right)^2 + \left(\frac{8 \times 10^{-3} \text{ mL}}{0.55 \text{ mL}}\right)^2}$$

$$U_{C_{S.Tabs}} = 4.7 \times 10^{-4} \text{ M}$$

Con la incertidumbre de la concentración de captopril en la solución de tabletas fue posible estimar la incertidumbre tipo B de la cantidad de captopril por tableta, tal y como se muestra a continuación:

$$U_{\left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right)} = (24.8 \text{ mg/tableta}) \cdot \sqrt{\left(\frac{4.7 \times 10^{-4} \text{ M}}{8.852 \times 10^{-3} \text{ M}}\right)^2 + \left(\frac{0.05 \text{ mL}}{50 \text{ mL}}\right)^2}$$

$$U_{\left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right)} = 1.28 \frac{\text{mg}}{\text{tableta}} \cong \frac{1.3 \text{ mg}}{\text{tableta}}$$

Por lo tanto, la incertidumbre combinada de la cantidad de captopril por tableta es:

$$U_c\left(\frac{\text{mg}}{\text{tableta}}\right) = \sqrt{(1.3 \text{ mg/tableta})^2 + (0.78 \text{ mg/tableta})^2} = 1.52 \text{ mg/tableta}$$

Y la incertidumbre expandida con una confiabilidad del 95% es:

$$U_{exp.} = 2 \cdot 1.52 \text{ mg/tableta}$$

De acuerdo a lo obtenido anteriormente, la cantidad de captopril por tableta informada en este trabajo es:

$$\text{Contenido de captopril por tableta} = 24.80 \frac{\text{mg}}{\text{tableta}} \pm 3.04 \frac{\text{mg}}{\text{tableta}}$$

9.9 Cuantificación de lisinopril mediante una valoración complejométrica

La cantidad de lisinopril por tableta se obtuvo con la ayuda de una curva de valoración, misma que se construyó graficando la corriente de la señal en -0.038 V, correspondiente al complejo formado, en función de los micromoles de Cu(II) agregados (Tabla 17).

$\mu\text{mol Cu(II)}$	i (nA)
0	9.37
0.963	265.87
1.926	459.87
2.889	611.87
3.852	734.87
4.815	850.87
5.778	944.87
6.741	1017.87
7.704	1087.87
8.667	1137.87
9.63	1177.87
10.593	1217.87
11.556	1237.87
12.519	1277.87
13.482	1297.87
14.445	1327.87
15.408	1367.87
16.371	1387.87
17.334	1437.87
18.297	1467.87

Tabla 17. Datos experimentales utilizados para construir la curva de valoración.

En la curva de valoración mostrada en la figura 69, se observa que existen dos puntos de inflexión, el primero se encuentra en 5.78 μmoles de Cu(II) agregados y el segundo cuando se han agregado 11.56 μmoles de Cu(II), los cuales indican la formación de los complejos Cu(Lis)_2 y CuLis , respectivamente. Además los

complejos se forman en ese orden, porque el exceso de lisinopril con respecto a Cu(II) al inicio de la valoración favorece la formación del complejo Cu(Lis)₂.

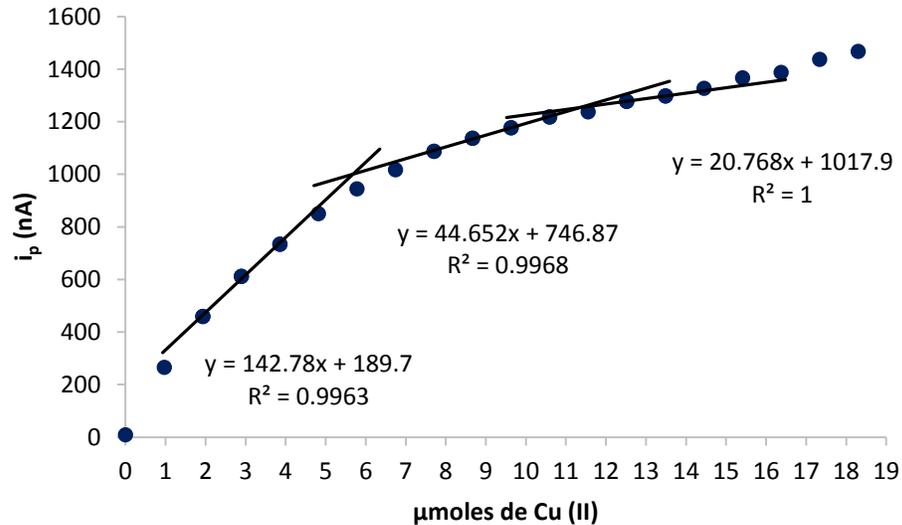


Figura 71. Curva de valoración complejométrica de lisinopril con Cu(II).

Con toda la información anterior y conociendo que se utilizaron 12 tabletas comerciales para preparar 50 mL de la solución de tabletas, de las cuales sólo se utilizaron 2 mL para la valoración y que el lisinopril tiene una masa molar de 405.53 g/mol, el contenido de lisinopril por tableta considerando el primer punto de equivalencia, es decir, la formación del complejo Cu(Lis)₂, se calcula como sigue:

$$\frac{\text{mg Lis}}{\text{Tableta}} = \left(\frac{1000 \text{ mg Lis}}{1 \text{ g Lis}} \right) \left(\frac{405.53 \text{ g Lis}}{1 \text{ mol Lis}} \right) \left(\frac{2 \text{ mol Lis}}{1 \text{ mol Cu(II)}} \right) \left(\frac{5.78 \times 10^{-6} \text{ mol Cu(II)}}{2 \text{ mL soln. Tabs.}} \right) \left(\frac{50 \text{ mL soln. Tabs.}}{12 \text{ Tabletás}} \right)$$

Y se obtiene un valor de 9.77 mg de lisinopril por cada tableta.

Si se considera el segundo punto de equivalencia, es decir, la formación del complejo CuLis, el cálculo es el siguiente:

$$\frac{\text{mg Lis}}{\text{Tableta}} = \left(\frac{1000 \text{ mg Lis}}{1 \text{ g Lis}} \right) \left(\frac{405.53 \text{ g Lis}}{1 \text{ mol Lis}} \right) \left(\frac{1 \text{ mol Lis}}{1 \text{ mol Cu(II)}} \right) \left(\frac{11.56 \times 10^{-6} \text{ mol Cu(II)}}{2 \text{ mL soln. Tabs.}} \right) \left(\frac{50 \text{ mL soln. Tabs.}}{12 \text{ Tabletás}} \right)$$

Y el resultado es exactamente el mismo, 9.77 mg de lisinopril por tableta.

La farmacopea mexicana y la estadounidense señalan que las tabletas de lisinopril no deben contener ni menos del 90%, ni más del 110 % de lisinopril respecto al valor declarado en la etiqueta del producto. En la etiqueta del producto se declara que hay 10 mg de lisinopril por cada tableta, por lo tanto, el resultado obtenido en este trabajo representa el 97.7% con respecto a lo declarado en la etiqueta, por lo cual es posible decir que el producto analizado cumple con los criterios de calidad establecidos en la farmacopea, y por ende es de buena calidad.

Estimación de la incertidumbre del contenido de lisinopril por tableta.

Se realizaron dos experimentos diferentes, en los cuales se obtuvo la misma cantidad de lisinopril por tableta (9.77 mg/tableta), por lo cual la desviación estándar es cero y por tanto la incertidumbre asociada a las repeticiones también es cero.

La cantidad de lisinopril por tableta tomando en cuenta el primer punto de equivalencia observado en la Figura 69, es decir, la formación del complejo $\text{Cu}(\text{Lis})_2$, se calcula utilizando el siguiente modelo matemático:

$$\frac{\text{mg Lis.}}{\text{tableta}} = \frac{2 \cdot MM_{\text{Lis}} \cdot \text{mmoles Cu(II)} \cdot V_{T.S.\text{Tabs.}}}{V_{\text{Alic. S. Tabs.}} \cdot n_{\text{tabletas}}}$$

Donde mmoles Cu(II) son los milimoles de Cu(II) agregados hasta el primer punto de equivalencia, $V_{T.S.\text{Tabs}}$ es el volumen total de la solución de preparada a partir de tabletas de lisinopril, $V_{\text{Alic. S. Tabs}}$ es el volumen de la solución de tabletas utilizado para la valoración complejométrica y n_{tabletas} es la cantidad de tabletas utilizadas para preparar la solución analizada.

De acuerdo con el modelo matemático, la expresión para estimar la incertidumbre del contenido de lisinopril por tableta es la siguiente:

$$U_{\left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right)} = \left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right) \cdot \sqrt{\left(\frac{U_{V_{Alic. S.Tabs}}}{V_{Alic. S.Tabs}}\right)^2 + \left(\frac{U_{V_{T.S.Tabs}}}{V_{T.S.Tabs}}\right)^2}$$

La tolerancia del material volumétrico utilizado fue tomada como la incertidumbre de los volúmenes, de modo que la incertidumbre del contenido de lisinopril por tableta es:

$$U_{\left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right)} = \left(9.77 \frac{mg}{\text{tableta}}\right) \cdot \sqrt{\left(\frac{0.02 \text{ mL}}{2 \text{ mL}}\right)^2 + \left(\frac{0.05 \text{ mL}}{50 \text{ mL}}\right)^2}$$

$$U_{\left(\frac{mg \text{ capt}}{\text{tableta}}\right)} = 0.098 \frac{mg}{\text{tableta}} \cong 0.10 \frac{mg}{\text{tableta}}$$

Dado que la incertidumbre tipo A es cero, la incertidumbre combinada es la incertidumbre tipo B. De modo que la incertidumbre expandida con 95% de confiabilidad es:

$$U_{exp.} = 2 \cdot 0.10 \text{ mg/tableta}$$

Por lo tanto el contenido de lisinopril informado en este trabajo es:

$$\text{Contenido de lisinopril por tableta} = 9.77 \frac{mg}{\text{tableta}} \pm 0.20 \frac{mg}{\text{tableta}}$$