



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DETERMINACIÓN TITULOMÉTRICA DE NAPROXENO COMO
MODELO DE AINE CON METODOLOGÍA QUÍMICA Y
ELECTROQUÍMICA A MICROESCALA TOTAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ELIZABETH GUERRERO FLORES



CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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: José Alejandro Baeza Reyes**

VOCAL: **Profesor: Arturo de Jesús García Mendoza**

SECRETARIA: **Profesora: Evangelina Camacho Frías**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Luis Alejandro Díaz Flores**

2° SUPLENTE: **Profesora: Elizabeth Reyes López**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE ELECTROQUÍMICA ANALÍTICA, INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA
EXPERIMENTAL, ANEXO 3E Y 3F, EDIFICIO A, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.
CIRCUITO EXTERIOR, CIUDAD UNIVERSITARIA.**

ASESOR DEL TEMA: JOSÉ ALEJANDRO BAEZA REYES

SUSTENTANTE: ELIZABETH GUERRERO FLORES

Índice

I. Lista de símbolos y acrónimos	iii
II. Lista de Figuras.	v
III. Lista de Cuadros.....	viii
1 Introducción	1
2 Hipótesis.....	2
3 Objetivos.....	2
3.1 Objetivo general	2
3.2 Objetivos particulares.....	2
4 Antecedentes.....	3
4.1 Química en disolución	3
4.1.1 Análisis titulométrico o volumétrico.....	3
4.1.2 Reacciones ácido-base	6
4.2 Electroquímica	11
4.2.1 Potenciometría.....	12
4.2.2 Coulombimetría	20
4.3 Naproxeno y otros AINE.....	25
4.3.1 Características químicas y físicas.....	25
4.3.2 Uso terapéutico.....	25
4.3.3 Farmacodinamia	27
5 Determinación volumétrica	30
5.1 Procedimiento experimental.....	30
5.1.1 Construcción del equipo/Instrumentos.....	30
5.1.2 Reactivos.....	32
5.1.3 Metodología analítica.....	32
5.2 Resultados y discusión.....	35
5.2.1 Estandarización de HCl con Na ₂ CO ₃	35
5.2.2 Titulación de NaOH con HCl estandarizado	40
5.2.3 Titulación indirecta de Naproxeno Materia Prima	44
5.2.4 Titulación indirecta de Naproxeno Tabletas.....	52
6 Determinación coulombimétrica	57

6.1	Procedimiento experimental.....	57
6.1.1	Construcción del equipo/Instrumentos.....	57
6.1.2	Reactivos.....	59
6.1.3	Metodología analítica.....	61
6.2	Resultados y discusión.....	64
6.2.1	Curva de calibración de Biftalato de potasio.....	64
6.2.2	Titulación indirecta de Naproxeno Tabletadas.....	67
6.2.3	Titulación indirecta de Naproxeno Materia Prima	80
7	Conclusiones	89
8	Referencias bibliográficas	91

I. Lista de símbolos y acrónimos

Símbolo/Acrónimo	Significado	Unidades
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo	
CLAR	Cromatografía de líquidos de alta resolución	
C_i	Concentración molar de la especie i	mol L ⁻¹
% CV	Coeficiente de variación de la muestra en porcentaje	
E	Potencial de celda	V
EA	Electrodo auxiliar	
EI	Electrodo indicador	
ER	Electrodo de referencia	
ET	Electrodo de trabajo	
F	Constante de Faraday (96490 C mol ⁻¹)	C mol ⁻¹
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	
i	Intensidad de corriente de electrólisis	A
ISE	Ion Selective Electrode (Electrodo Selectivo a Iones)	
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)	
KBift	Biftalato de potasio	
M	Masa molar	g mol ⁻¹
M	Molaridad	mol L ⁻¹
MGA	Método general de análisis	
MOS	Mitochondrial oxidative stress (Estrés oxidativo mitocondrial)	
MP	Materia prima	
n	Número de electrones intercambiados	
n	Número de repeticiones para un ensayo	
N_i	Número de mol de la especie i	mol
PGHS	Ciclooxigenasa/prostaglandina-endoperóxido sintasa	
pH	Cologaritmo de la concentración molar efectiva de la partícula H ⁺	
pKa	Cologaritmo de la constante de acidez	

Q	Carga (cantidad de electricidad)	C
R	Constante de los gases ($8.314 \text{ V C K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)	$\text{VCK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$
s	Desviación estándar de la muestra	
T	Temperatura	$^{\circ}\text{C}$
T	Temperatura absoluta	K
t	Tiempo	s

II. Lista de Figuras.

Figura 1. Cambio de color de la fenolftaleína.....	10
Figura 2. Celda electroquímica. Esquema de una celda galvánica	12
Figura 3. Celda electroquímica. Esquema de una celda electrolítica	12
Figura 4. Esquema de una celda potenciométrica	14
Figura 5. Curvas de titulación potenciométrica, (a) gráfica típica de E vs volumen, (b) primera razón de cambio típica de una curva de titulación, (c) segunda razón de cambio típica de una curva de titulación.....	15
Figura 6. Proyección 3D de la celda de γ - WO_3 monoclinico que muestra la intercalación intersticial de H^+ responsable de las propiedades de detección del pH	17
Figura 7. Construcción típica de un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata	18
Figura 8. Esquema simplificado de un proceso electrolítico.....	21
Figura 9. Microcelda electrolítica construida para realizar titulaciones coulombimétricas	21
Figura 10. Electrodo indicador de $\text{W}^0 \text{WO}_3(\text{s})$ y electrodo de referencia de $\text{Ag}^0 \text{AgCl}(\text{s}) \text{KNO}_3 $	30
Figura 11. Equipo de titulación volumétrica con monitoreo potenciométrico....	31
Figura 12. Curva de titulación potenciométrica ácido-base de HCl con Na_2CO_3 . $E = f(V)$. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a una cantidad conocida de Na_2CO_3	35
Figura 13. Primera y segunda razón de cambio de la curva de titulación potenciométrica de HCl con Na_2CO_3 . Los puntos finales se toman como los máximos en la curva de la primera razón de cambio y cruces por cero en la segunda razón de cambio	36
Figura 14. Curva de titulación potenciométrica ácido-base de NaOH con HCl estandarizado. $E = f(V)$. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a un volumen conocido NaOH.....	41

Figura 15. Primera y segunda razón de cambio de la curva de titulación potenciométrica de NaOH con HCl	42
Figura 16. Curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno materia prima. Se titula el exceso de NaOH con HCl estandarizado. $E = f(V)$. Titulación por retroceso. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a un exceso de NaOH. Determinación volumétrica.....	44
Figura 17. Titulación por retroceso de una base	46
Figura 18. Escala de acidez en agua que presenta la reacción entre los iones OH^- del hidróxido de sodio y el naproxeno representado como HA.	46
Figura 19. Escala de acidez en agua que presenta la reacción entre los iones H^+ y los iones OH^- en exceso. La base conjugada del naproxeno representada como A^- , no participa en la reacción	47
Figura 20. Primera y segunda razón de cambio de la curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno materia prima. Determinación volumétrica.....	48
Figura 21. Curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno tabletas. Se titula el exceso de NaOH con HCl estandarizado. $E = f(V)$. Titulación por retroceso. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a un exceso de NaOH	52
Figura 22. Primera y segunda razón de cambio de la curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno tabletas	53
Figura 23. Celda coulombimétrica compartimentalizada con algodón. ET y EA de carbono grafito. En la semicelda de interés, se coloca un agitador magnético y la celda potenciométrica: EI de $\text{W}^0 \text{WO}_3$ y ER de $\text{Ag}^0 \text{AgCl}_{(s)} \text{KNO}_3 $	58
Figura 24. Barras de grafito para dibujo (electrodos) y electrodos comerciales de disco de carbono vítreo marca CH Instruments, Inc.....	58
Figura 25. Celda coulombimétrica conectada a la fuente de poder de 4.5 V. La celda potenciométrica (EI y ER) se coloca en la semicelda coulombimétrica de interés y se conecta al multímetro para medir la diferencia de potencial	59
Figura 26. Curva de calibración de KBift, $t = f(V)$, Con la pendiente de la recta se obtiene la corriente constante del sistema. ET y EA carbono grafito.....	64

Figura 26. Continuación. Curva de calibración de KBift, $t = f(V)$, Con la pendiente de la recta se obtiene la corriente constante del sistema. Electrodo (ET y EA) de carbono vítreo	65
Figura 27. $E = f(t)$ Curva de titulación indirecta de naproxeno tabletas. Titulación por retroceso. Monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del NaOH en exceso que no reaccionó con naproxeno tabletas. Reacción ácido-base entre los iones hidróxido y los iones H^+ electrogenerados en el ET ánodo. Carbono grafito y carbono vítreo respectivamente.....	68
Figura 28. Punto final, primera y segunda razón de cambio del monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del exceso de NaOH que no reaccionó con naproxeno tabletas y reaccionó con H^+ electrogenerado en el ánodo. Carbono grafito y carbono vítreo respectivamente.....	69
Figura 29. $E = f(t)$ Curva de titulación indirecta de naproxeno materia prima. Titulación por retroceso. Monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del NaOH en exceso que no reaccionó con naproxeno MP. Reacción ácido-base entre los iones hidróxido y los iones H^+ electrogenerados en el ET ánodo. Carbono vítreo	81
Figura 30. Punto final, primera y segunda razón de cambio del monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del exceso de NaOH que no reaccionó con naproxeno materia prima y reaccionó con H^+ electrogenerado en el ánodo. Electrodo de carbono vítreo.....	81

III. Lista de Cuadros.

Cuadro 1. Titulaciones coulombimétricas ácido-base	22
Cuadro 2. Volumen promedio de HCl en los dos puntos finales. Potenciometría: primera y segunda razón de cambio e indicador ácido-base fenolftaleína.....	37
Cuadro 3. Concentración molar promedio, desviación estándar y % CV del HCl. Potenciometría: primera y segunda razón de cambio en ambos puntos finales e indicador ácido-base fenolftaleína.....	38
Cuadro 4. Concentración molar promedio, desviación estándar y % CV del NaOH. Potenciometría: primera y segunda razón de cambio e indicador ácido-base fenolftaleína.....	43
Cuadro 5. Cantidad y contenido de Naproxeno materia prima, monitoreo potenciométrico. Determinación volumétrica.....	50
Cuadro 6. Cantidad y contenido de Naproxeno materia prima, monitoreo visual. Determinación volumétrica.....	51
Cuadro 7. Naproxeno materia prima, contenido y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Determinación volumétrica.....	51
Cuadro 8. Cantidad y contenido de Naproxeno tabletas, monitoreo potenciométrico. Determinación volumétrica.....	54
Cuadro 9. Cantidad y contenido de Naproxeno tabletas, monitoreo visual. Determinación volumétrica.....	55
Cuadro 10. Naproxeno tabletas, contenido y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Determinación volumétrica.....	55
Cuadro 11. Corriente constante de electrólisis obtenida con monitoreo visual y potenciométrico, electrodos de carbono grafito y carbono vítreo.	67
Cuadro 12. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo visual, fenolftaleína. Carbono grafito. Tabletass	71
Cuadro 13. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono grafito. Tabletass.....	71

Cuadro 14. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono grafito. Tabletass.....	72
Cuadro 15. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo visual, fenolftaleína. Carbono vítreo. Tabletass	72
Cuadro 16. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono vítreo. Tabletass.....	73
Cuadro 17. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono vítreo. Tabletass.....	73
Cuadro 18. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo visual. Carbono grafito.....	75
Cuadro 19. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono grafito.....	76
Cuadro 20. Cantidad y Contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono grafito.	77
Cuadro 21. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo visual. Carbono vítreo.....	77
Cuadro 22. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono vítreo.....	78
Cuadro 23. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono vítreo.	78
Cuadro 24. Contenido naproxeno tabletas y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Carbono grafito.	79
Cuadro 25. Contenido naproxeno tabletas y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Carbono vítreo.	79
Cuadro 26. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo visual, fenolftaleína. MP carbono vítreo.	83

Cuadro 27. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. MP carbono vítreo.	83
Cuadro 28. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. MP carbono vítreo.	84
Cuadro 29. Cantidad y contenido de naproxeno MP monitoreo visual. Carbono vítreo.	86
Cuadro 30. Cantidad y contenido de naproxeno MP monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono vítreo.	86
Cuadro 31. Cantidad y contenido de naproxeno MP monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono vítreo.....	87
Cuadro 32. Contenido naproxeno materia prima y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Carbono vítreo.....	87

1 Introducción

El naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades terapéuticas analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El naproxeno en forma farmacéutica es un medicamento de venta libre ampliamente utilizado en todo el mundo (Brutzkus J.C., 2021), (Angiolillo D. J., 2017).

La cuantificación de este analito es parte del aseguramiento de calidad tanto en materia prima como en preparados farmacéuticos. En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) la materia prima es analizada volumétricamente en medio no acuoso de acuerdo con el método general de análisis 0991 (MGA 0991) en el cual la muestra se disuelve en una mezcla de metanol:agua (75:25) y se titula con NaOH. El método de referencia para tabletas es cromatografía de líquidos de alta resolución (MGA 0241 CLAR) (FEUM, 2014) pp 1206 y 2106.

En este trabajo se plantea un análisis titulométrico por retroceso conocido también como residual mediante valoración volumétrica y coulombimétrica que involucra equilibrios químicos de carácter ácido-base, utilizando NaOH en exceso y únicamente agua como disolvente. Se determinó el punto final mediante monitoreo visual y potenciométrico de la reacción ácido-base y con ello la cantidad y contenido de naproxeno.

Los métodos propuestos muestran el panorama para determinaciones titulométricas por retroceso de otros fármacos pobremente solubles en agua como los ácidos propiónicos y otros tipos de AINE. Se utilizó material y equipo de bajo costo construido en el laboratorio.

Por medio de la construcción de electrodos, microburetas y microceldas coulombimétricas de mínima instrumentación con materiales locales de bajo costo se busca contribuir a la enseñanza y práctica de la química analítica instrumental. Una premisa del laboratorio de electroquímica microanalítica es aprender desarrollando y construyendo la instrumentación.

2 Hipótesis

La cuantificación de naproxeno en forma farmacéutica y materia prima en medio acuoso es posible por medio de valoraciones titulométricas químicas y electroquímicas a microescala que involucren equilibrios químicos ácido-base, utilizando equipo portátil de bajo costo construido en el laboratorio. Se ha demostrado que los óxidos de tungsteno son sensibles a los protones en disolución acuosa, por lo cual, al construir un sensor de protones de estado sólido de $W^0|WO_3$ y electrodo de referencia de $Ag^0|AgCl_{(s)}||$ de dimensiones reducidas es posible el monitoreo potenciométrico de la reacción de ácido-base.

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Diseñar metodologías analíticas químicas y electroquímicas en medio acuoso a microescala para la determinación de la cantidad y contenido de naproxeno en materia prima y tabletas mediante equilibrios químicos ácido-base.

3.2 Objetivos particulares

- Construir electrodos de trabajo y de referencia, microburetas y celdas coulombimétricas portátiles de bajo costo.
- Determinar la cantidad y contenido de naproxeno en materia prima y tabletas mediante valoraciones titulométricas químicas y electroquímicas con monitoreo visual y potenciométrico.
- Comparar los resultados del monitoreo visual y potenciométrico y los resultados de los métodos químico y electroquímico.
- Comparar las metodologías propuestas con los MGA indicados en la FEUM.

4 Antecedentes

4.1 Química en disolución

En Química Analítica los métodos de análisis se basan en las reacciones químicas como el elemento fundamental de medición, caracterización y monitoreo. Estas reacciones pueden llevarse a cabo en medio gaseoso, líquido o sólido; sin embargo, la precisión se ve maximizada cuando el analito se deposita en una matriz líquida. Lo anterior se denomina disolución del analito si éste simplemente se mezcla con un disolvente líquido; o bien, como su solubilización si éste sufre transformaciones químicas o físicas para aumentar o disminuir la cantidad disuelta en el disolvente (Baeza A., 2011) p 6.

Numerosas operaciones involucradas en el análisis químico se llevan a cabo en disolución. Una disolución es una fase líquida que contiene al menos dos sustancias diferentes. Uno de los componentes se llama disolvente, el otro soluto. Si uno de los componentes es líquido, es generalmente denominado disolvente, el líquido disuelve al soluto. La mayoría de las veces, el disolvente es el componente principal de la disolución (Burgot, 2012) pp 3 y 4.

El agua se emplea como el disolvente por excelencia atendiendo a sus propiedades físicas y químicas, su facilidad de manipulación y a la amplia y variada información científica de la que se dispone actualmente. El estudio de las reacciones químicas en disolución acuosa se ha consolidado desde finales del siglo XIX y conforma, junto con la Teoría de la Estructura Atómica, una de las teorías más sólidas en Química: La Teoría de la Química en Disolución. En ella se han propuesto muchos modelos que permiten generalizar, predecir y controlar la reactividad química en disolución (Baeza A., 2011) p 6.

4.1.1 Análisis titulométrico o volumétrico

De acuerdo con (Harris, 2010) p 22 y (Skoog D. A., 2015) p G-2, los procedimientos en los cuales se mide el volumen de reactivo necesario para reaccionar con el analito (la sustancia que está siendo medida) son llamados

análisis volumétricos. Por otra parte (Burgot, 2012) p 120 hace referencia al “análisis titulométrico” y deja el primer término sólo en el contexto de las determinaciones de gas.

La titulometría permite determinar la concentración de un compuesto en una disolución dada mediante la medición cuantitativa de la cantidad de reactivo que reacciona con él. A una disolución se le llama titulada si contiene una cantidad conocida de sustancia en un volumen conocido. El título de una disolución es la proporción de reactivo (y por tanto la proporción de disolvente) en la disolución, lo cual significa su concentración. La disolución de titulación debe estandarizarse antes de la titulación. En otras palabras, su título debe conocerse con precisión. La estandarización de la disolución titulante se logra mediante su titulación con una disolución estándar (Burgot, 2012) p 120.

Un material de referencia (MR) es un compuesto o disolución suficientemente homogéneo y estable con respecto a las propiedades especificadas (cuya pureza o concentración está bien caracterizada), que ha sido establecido como apto para su uso previsto en una medición. En una medición determinada, un MR dado sólo puede utilizarse para calibración o para el aseguramiento de la calidad. Las especificaciones de un MR deben incluir la trazabilidad del material, indicando su origen y procesamiento. Un material de referencia certificado (MRC) es un MR acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado, que proporciona uno o más valores de propiedades especificadas, con incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos. La documentación mencionada se proporciona en forma de certificado. Los valores de las cantidades especificadas de los MRC requieren trazabilidad metrológica con incertidumbre de medida asociada (VIM, 2012) pp 50-52.

Una titulación (valoración titulométrica) es una forma de análisis volumétrico en el que se agregan incrementos de disolución de reactivo (el titulante) al analito hasta que se completa su reacción. A partir de la cantidad de titulante requerido, se calcula la cantidad de analito que está presente. El titulante generalmente es entregado desde una bureta o algún otro aparato dispensador de líquidos. Cada

incremento de titulante es consumido completa y rápidamente por el analito hasta que se agota el analito (Harris, 2010) p 206.

El punto en el cual la reacción de titulación se acaba de completar se denomina punto de equivalencia o punto final teórico o estequiométrico. El volumen agregado al punto de equivalencia simplemente se llama volumen agregado al punto de equivalencia. La finalización de la reacción puede detectarse con la ayuda de un indicador químico, en el punto de equivalencia su color puede aparecer o desaparecer (Burgot, 2012) p 120, el cambio es causado por la desaparición del analito o por exceso del titulante (Harris, 2010) p 23. Un cambio en una propiedad física también puede indicar este punto. Puede detectarse con la ayuda de un método de análisis instrumental. El punto de la curva en el que cambia el color o el cambio físico ocurre se denomina punto final de la titulación (Burgot, 2012) p 120. La detección del punto final depende de los cambios tan grandes en la concentración relativa del analito (o del titulante) que ocurren en el punto de equivalencia de cualquier tipo de valoración (Skoog D. A., 2015) p 316. En una titulación ideal, el punto final y el punto de equivalencia coinciden. En la práctica se produce una diferencia llamada error de titulación (Burgot, 2012) p 120.

Los métodos usados en este trabajo experimental para determinar cuándo el analito ha sido consumido implican la detección de un cambio repentino en el potencial (en voltios) entre un par de electrodos (EI: $W^0|WO_3$, ER: $Ag^0|AgCl_{(s)}|KNO_3||$) y observar el cambio de color del indicador ácido-base fenolftaleína.

(Burgot, 2012) pp 122 y 123, (Harris, 2010) p 23 y (Skoog D. A., 2015) p 303, mencionan que existen varias formas de titulación, por ejemplo, las titulaciones directas donde la disolución titulante es añadida a la disolución a titular. Otro caso ocurre con las titulaciones por retroceso: en las cuales, como primer paso, se agrega en exceso un volumen conocido de la disolución titulante (estándar) a la disolución en estudio. Como segundo paso, el exceso se titula con una segunda disolución estándar. La titulación o valoración por retroceso es útil cuando su punto final es más claro que el punto final de la titulación directa, o

cuando se requiere un exceso del primer reactivo para completar la reacción con el analito.

Los cálculos en las titulaciones de análisis volumétrico toman en cuenta la estequiometría de la reacción. El paso clave es relacionar la cantidad de mol de titulante con la cantidad de mol de analito (Harris, 2010) p 24.

Las reacciones químicas utilizadas en las titulaciones pertenecen a los cuatro grandes grupos de reacción que son generalmente reconocidos en el campo del análisis químico en disolución, específicamente: reacciones ácido-base basadas en intercambio de protones, reacciones de oxidación-reducción basadas en intercambio de electrones, reacciones de formación de complejos y reacciones de precipitación (Burgot, 2012) p 123.

En la literatura también se han dado otras denominaciones de titulación. Algunas reciben el nombre del método instrumental utilizado para detectar el punto de equivalencia. Podemos enumerar, por ejemplo, las titulaciones conductimétricas, potenciométricas, amperométricas, espectrofotométricas y termométricas. Otras se denominan según la naturaleza del titulante. Hablamos entonces de titulaciones yodométricas, complejométricas y acidimétricas (Burgot, 2012) p 123.

4.1.2 Reacciones ácido-base

(Burgot, 2012) p 57 menciona que la teoría de ácidos y bases más útil en la química analítica es la de Brønsted–Lowry.

La siguiente definición fue dada de forma independiente en 1923 por los dos químicos Brønsted y Lowry.

Un ácido es un donador de protones de acuerdo con la ecuación



Una base es un aceptor de protones de acuerdo con la ecuación



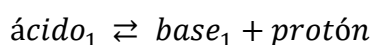
En la ecuación (1), la especie A^- puede aceptar un protón. Según la definición, es una base. Después en la ecuación (2), BH^+ es un ácido. HA y A^- , por un lado, y BH^+ y B , por otro lado, forman un par ácido-base. HA y A^- son conjugados. Es lo mismo para BH^+ y B . Las ecuaciones (1) y (2) también muestran que el carácter ácido o básico de una sustancia es independiente de su carga eléctrica.



La reacción (3) es una reacción de intercambio de protones entre dos pares ácido-base. Los equilibrios (1) y (2), que representan la definición de ácidos y bases, solo son virtuales (Burgot, 2012) pp 52 y 53.

Para que una molécula se comporte como un ácido, debe encontrarse con un aceptor de protones (o base). De la misma manera, una molécula que puede aceptar un protón se comporta como base si se encuentra con un ácido.

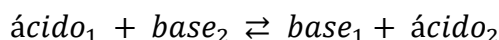
Una característica importante del concepto de Brønsted-Lowry es la idea de que un ácido se convierte en un aceptor potencial de protones llamado base conjugada (del ácido original) al ceder un protón. Por ejemplo, cuando la especie química ácido₁ cede un protón, se convierte en la especie química base₁, como se muestra en la siguiente reacción:



Puede denominarse al ácido₁ y base₁ como par ácido-base conjugado, o simplemente como par conjugado. De manera similar, toda base acepta un protón para producir un ácido conjugado. Esto es:



Cuando estos dos procesos se combinan, el resultado es una reacción ácido-base (Skoog D. A., 2015) p 198.



Algunos compuestos pueden donar y aceptar protones (tienen propiedades tanto ácidas como básicas). Son llamados sustancias anfóteras, o anfólitos. Esto es, un disolvente que puede actuar como ácido o como base, dependiendo del soluto (se comporta como ácido en presencia de solutos básicos y como base en presencia de solutos ácidos). El ejemplo mejor conocido es el agua. La cual dona un protón de acuerdo con la ecuación (4) y acepta un protón de acuerdo con la ecuación (5)



El carácter ácido y básico es independiente de la carga eléctrica. Los ácidos pueden ser catiónicos, aniónicos o eléctricamente neutros. Lo mismo aplica para las bases. Presentar un carácter ácido o básico no es prerrogativa de moléculas pequeñas o de minerales o iones orgánicos. Los polímeros minerales y orgánicos frecuentemente presentan un carácter ácido o básico. Es el mismo caso para grandes moléculas naturales como polipéptidos y proteínas, entre otros (Burgot, 2012) pp 52 y 53, (Skoog D. A., 2015) pp 200 y 201.

Los ácidos y bases fuertes son aquellos que al reaccionar con el disolvente se disocian de manera tan eficiente que quedan pocas moléculas de soluto sin disociar en disolución acuosa. El resto son ácidos débiles, los cuales reaccionan

de manera incompleta en agua para producir disoluciones que contienen cantidades similares del ácido original y de su base conjugada.

El principio de Le Châtelier establece que la posición de equilibrio químico siempre se desplaza en la dirección a la que tiende a contrarrestar el efecto de una tensión aplicada. En un análisis, el efecto de introducir una cantidad adicional de un reactivo o de un producto en la mezcla de reacción es de particular importancia. La tensión resultante se alivia mediante un desplazamiento en el equilibrio en la dirección que tiende a utilizar el exceso de la sustancia que se añadió. El desplazamiento de la posición de equilibrio provocado por cambios en la cantidad de uno de los reactivos o productos que participan en una reacción se denomina efecto de acción de masa (Skoog D. A., 2015) pp 201 y 203.

Las valoraciones titulométricas (o titulaciones) ácido-base son utilizadas ampliamente para determinar las cantidades de ácidos y bases. Las valoraciones de neutralización dependen de una reacción química del analito con un reactivo estándar. Existen varios tipos de valoraciones ácido-base. Una de las más comunes es la valoración de un ácido fuerte, como el ácido clorhídrico, con una base fuerte, como el hidróxido de sodio (Skoog D. A., 2015) p 322.

El pH en el punto de equivalencia de la titulación de cualquier base fuerte (o ácido) con un ácido fuerte (o base) es de 7.00 a 25 °C (Harris, 2010) p 207, (Burgot, 2012) p 141. El punto de equivalencia en la titulación de un ácido débil con una base fuerte está localizado en medio básico porque el ácido se transforma en su base conjugada en el punto de equivalencia. Entre más débil es el ácido, el valor del pH en el punto de equivalencia es mayor (Burgot, 2012) p 143, (Harris, 2010) p 210. En el caso de la titulación de una base débil con un ácido fuerte, el punto de equivalencia se localiza en medio ácido al generarse el ácido conjugado. (Burgot, 2012) p 146, (Harris, 2010) p 212.

Los indicadores de neutralización o indicadores ácido-base o indicadores de pH, son sustancias orgánicas que son ácidos o bases por sí mismos. Son reactivos auxiliares añadidos a la disolución a titular para detectar el punto de equivalencia

en una titulación ácido-base. El color de su forma ácida es diferente del de su forma básica. El primer indicador utilizado (1850) fue el tornasol, un pigmento natural extraído de algunos líquenes verde-azules. La fenolftaleína fue introducida más tarde en 1877. Innegablemente, los principales intereses en el uso de indicadores ácido-base son su bajo costo y facilidad de manejo. Sin embargo, dan lugar a puntos finales menos precisos y exactos que algunos métodos instrumentales. Algunos indicadores presentan sólo un color, se llaman indicadores unicolor. Por ejemplo, este es el caso de la fenolftaleína (Burgot, 2012) p 127. La apariencia del color o su cambio es debido a cambios estructurales del indicador después de la captura o pérdida de un protón. La nueva estructura es dotada con un incremento o decremento en sus posibilidades de resonancia con respecto a la estructura inicial (Figura 1). Este es el origen del cambio de color (Burgot, 2012) p 128.

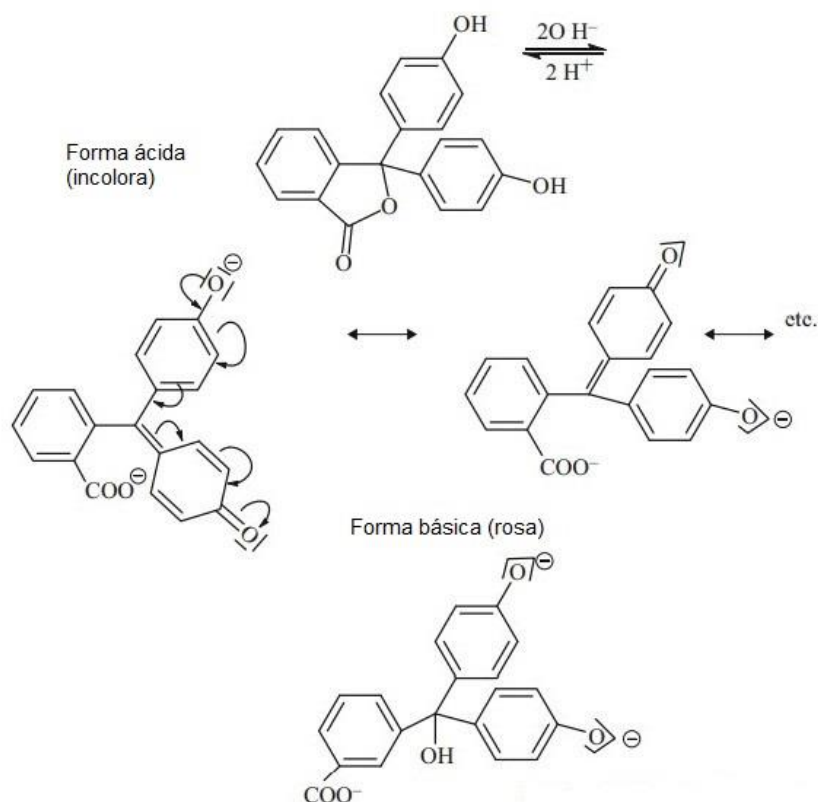


Figura 1. Cambio de color de la fenolftaleína. Arriba: Forma ácida incolora, en medio: Estructuras resonantes, abajo: Forma básica rosa (Burgot, 2012) p 129.

4.2 Electroquímica

La electroquímica es la rama de la química que estudia la interrelación de los efectos eléctricos y químicos (Bard A. J., 2001) p1, utiliza mediciones eléctricas de sistemas químicos con fines analíticos (Harris, 2010) p 280. Gran parte de este campo trata con el estudio de cambios químicos causados por el paso de una corriente eléctrica y la producción de energía eléctrica a través de reacciones químicas (Bard A. J., 2001). p1.

Las técnicas electroanalíticas se ocupan de la interacción entre la electricidad y la química, es decir, las mediciones de cantidades eléctricas, como la corriente, el potencial o la carga y su relación con los parámetros químicos. Este uso de mediciones eléctricas con fines analíticos ha encontrado una amplia gama de aplicaciones, que incluyen el monitoreo ambiental, el control de calidad industrial, o el análisis biomédico (Wang, 2006) p1.

Los métodos electroquímicos son empleados como herramientas en el estudio de sistemas químicos. Su aplicación requiere conocimiento de los principios fundamentales de las reacciones de los electrodos y las propiedades eléctricas de las interfases conductor-disolución (electrodos) (Bard A. J., 2001) p1. En contraste con muchas mediciones químicas, que involucran disoluciones homogéneas en bulto, los procesos electroquímicos se llevan a cabo en la interfase conductor-disolución. La distinción entre las diversas técnicas electroanalíticas refleja el tipo de señal utilizada para la cuantificación (Wang, 2006) p1.

Las técnicas electroanalíticas ofrecen un acceso único a la información sobre sistemas químicos, bioquímicos y físicos. Tanto la base instrumental como los fundamentos teóricos han sido desarrollados de manera que los no especialistas puedan aplicarlos fácilmente. Sin embargo, todavía hay una falta considerable en la aceptación de estas técnicas por otros excepto aquellos que tienen experiencia y formación en electroquímica (Scholz F., 2010) p xi.

Las celdas electroquímicas se clasifican fundamentalmente en celdas galvánicas (o voltaicas) y celdas electrolíticas. En las celdas galvánicas, las reacciones electroquímicas ocurren espontáneamente en los electrodos cuando están conectados externamente por un conductor. Como resultado, en una celda galvánica la energía química se convierte en energía eléctrica. Según la Figura 2, en una celda galvánica, el ánodo es el polo negativo y el cátodo es el positivo. En las celdas electrolíticas las reacciones electroquímicas no se producen espontáneamente, sino que están impulsadas por un voltaje aplicado externamente mayor que el voltaje de circuito abierto de la celda. Como resultado, en las celdas electrolíticas, la energía eléctrica se convierte en energía química. Según la Figura 3 en una celda electrolítica, el ánodo es el polo positivo y el cátodo el negativo. La oxidación ocurre en el ánodo y la reducción en el cátodo (Kreysa G., 2014) pp 164 y 165.

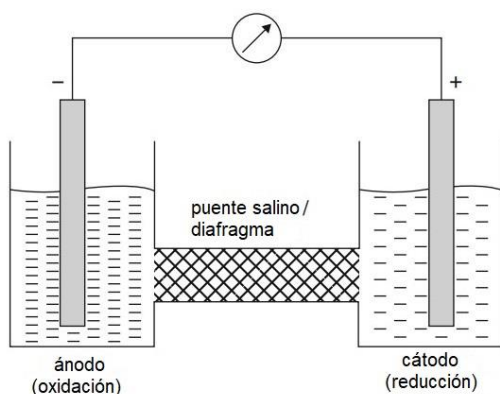


Figura 2. Celda electroquímica. Esquema de una celda galvánica (Kreysa G., 2014) p 165.

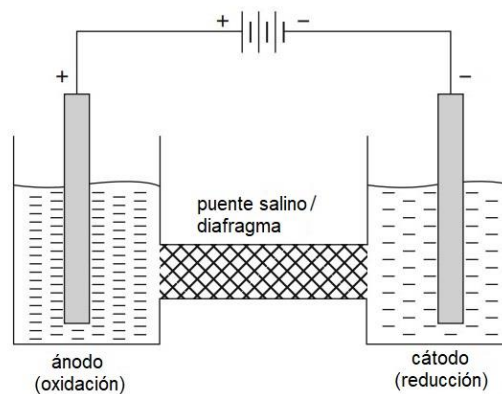


Figura 3. Celda electroquímica. Esquema de una celda electrolítica (Kreysa G., 2014) p 165.

4.2.1 Potenciometría

La potenciometría es una técnica analítica clásica con raíces anteriores al siglo XX. En potenciometría, la información de la composición de una muestra es obtenida a través del potencial entre dos electrodos (Wang, 2006) p 165. Cada uno de los electrodos constituye una semicelda (Rouessac F., 2007) p 464.

En electroquímica, un electrodo es un conductor electrónico en contacto con un conductor iónico. El término “electrodo” también se utiliza en sentido técnico, es decir, el conductor electrónico únicamente. En el caso más simple, el electrodo es un conductor inmerso en una disolución de electrolito. El conductor primario puede estar cubierto con una película delgada de un conductor secundario (por ejemplo, óxidos y polímeros). Estos se denominan electrodos químicamente modificados (Scholz F., 2010) p 273.

La potenciometría requiere dos electrodos (conductores) que estén en contacto con la disolución de la muestra (electrolito), lo que constituye la celda electroquímica. La superficie del electrodo es por ello, una unión entre un conductor iónico y un conductor electrónico. Uno de los dos electrodos responde al analito de interés y por ello se denomina electrodo indicador (o de trabajo), está en contacto directo con la disolución del analito. El segundo, se denomina electrodo de referencia, su potencial es constante (es decir, independiente de las propiedades de la disolución) (Wang, 2006) p 2. El electrodo de referencia suele estar separado de la disolución del analito por un puente salino (Scholz F., 2010) p 237.

El potencial de un electrodo individual no puede ser medido, sólo se puede medir la diferencia de los potenciales de dos electrodos que entran en contacto a través de una disolución, esta construcción que contiene el electrodo sensor (también conocido como electrodo indicador [ISE]), el otro electrodo (de referencia) y la disolución, se denomina celda galvánica (Mikhelson, 2013) p 22. La reacción de la celda es la suma de las reacciones de cada electrodo, y el voltaje de la celda E es la suma de las caídas de potencial totales en los límites de las fases y dentro de las fases (Scholz F., 2010) p 237. Para la medición potenciométrica, según la Ecuación 6, el potencial de la celda puede ser expresado en términos del potencial desarrollado por el electrodo indicador (E_{ind}) y el electrodo de referencia (E_{ref}) considerando también el potencial de unión (E_j): (Kreysa G., 2014) p 1692.

$$E = (E_{ind} - E_{ref}) + E_j \quad (6)$$

Una característica atractiva de la potenciometría es que el equipo es bastante asequible y simple, el equipo necesario para mediciones potenciométricas incluye un electrodo selectivo a iones, un electrodo de referencia, y un dispositivo de medición de potencial (milivoltímetro) (Wang, 2006) p 166, (Scholz F., 2010) p 237. La medición de potencial debe realizarse con la menor corriente posible porque, de lo contrario, el potencial de ambos electrodos cambiaría y falsearía el resultado (Scholz F., 2010) p 237. La Figura 4 muestra un esquema de dicha disposición (Kreysa G., 2014) p 1693.

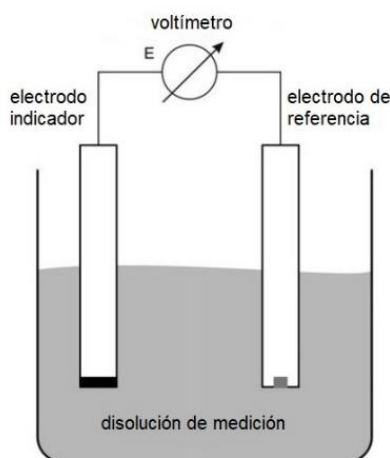


Figura 4. Esquema de una celda potenciométrica (Kreysa G., 2014) p 1693.

Los métodos potenciométricos han sido y siguen siendo utilizados frecuentemente para indicar el punto final de las titulaciones. Este uso se conoce desde finales del siglo XIX (Scholz F., 2010) p 237. Las titulaciones potenciométricas generalmente ofrecen exactitud y precisión porque los potenciales se utilizan para detectar cambios rápidos en la actividad que ocurren en el punto de equivalencia de la titulación. Además, se minimizan las influencias de los potenciales de unión líquida y los coeficientes de actividad. La disolución debe agitarse durante la titulación. El punto de equivalencia de la reacción (Figura 5) será revelado por un cambio repentino de potencial en la gráfica de las lecturas de potencial contra el volumen de la disolución titulante (Kreysa G., 2014) pp 1693 y 1694.

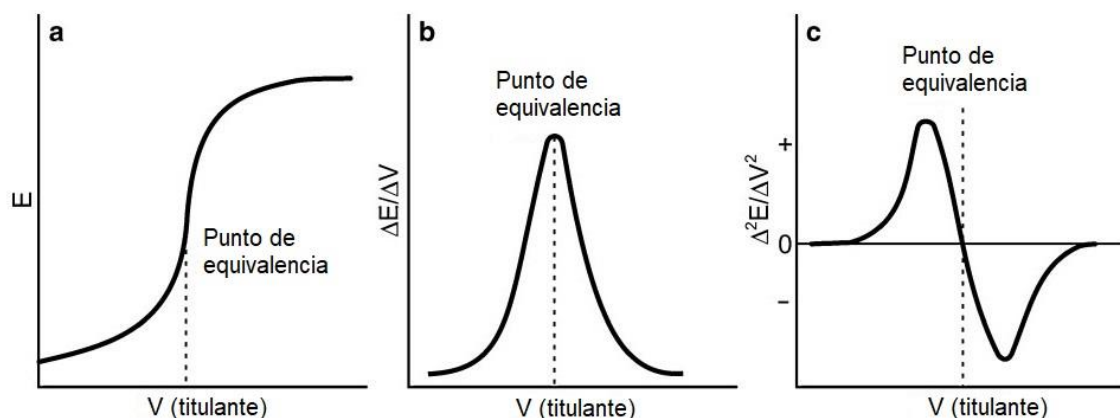


Figura 5. Curvas de titulación potenciométrica, (a) gráfica típica de E vs volumen, (b) primera razón de cambio típica de una curva de titulación, (c) segunda razón de cambio típica de una curva de titulación (Kreysa G., 2014) p 1694.

4.2.1.1 Electrodo Selectivo a Iones

Los electrodos selectivos a iones (ISE, por sus siglas en inglés: Ion Selective Electrodes) son sensores iónicos electroquímicos que convierten la actividad del ion objetivo en una señal medible de potencial eléctrico (Hu J., 2016) p 1. Los sensores son dispositivos de medición que transforman la propiedad medida en otro tipo de señal, principalmente, una señal eléctrica que puede ser transmitida y registrada por algún instrumento (Mikhelson, 2013) p 1.

Un sensor es un dispositivo que da una señal del estado actual del ambiente, y si este estado cambia, la señal también cambia. Esto ocurre debido a algunos cambios en el sensor causados por los cambios en el entorno. A esto se le llama "respuesta del sensor". Por lo tanto, para un sensor, se tiene una señal de entrada, una propiedad que se quiere cuantificar, y una señal de salida que se puede registrar de alguna manera. Para los sensores químicos, la señal de entrada es la composición química del medio con el que el sensor está en contacto. La señal de salida puede ser de naturaleza eléctrica: voltaje, corriente, capacitancia, y entonces, los dispositivos respectivos se denominan sensores electroquímicos (Mikhelson, 2013) p 1.

Los electrodos potenciométricos selectivos se utilizan actualmente en muchos campos, incluyendo diagnóstico clínico, control de procesos industriales, monitoreo ambiental y fisiología. Por ejemplo, estos dispositivos se utilizan en casi todos los hospitales del mundo para evaluar varios electrolitos sanguíneos fisiológicamente importantes (Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+ , Cl^-) relevantes para diversos problemas de salud (Wang, 2006) p 165. Estos electrodos presentan una respuesta rápida y un amplio intervalo lineal, y no son afectados por el color o la turbidez, no son destructivos y son muy baratos (Wang, 2006) p 166.

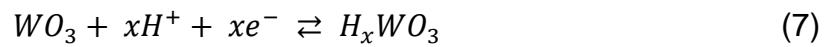
4.2.1.2 Electrodo de Tungsteno

El tungsteno tiene buenas propiedades de resistencia a la corrosión, pero el tungsteno metálico no es termodinámicamente estable en agua a 298 K. Las propiedades electroquímicas del tungsteno son dependientes del valor del pH. El tungsteno puede existir en diferentes formas de óxido; sin embargo, excepto WO_2 y WO_3 , las otras formas de óxido de tungsteno son termodinámicamente inestables en la naturaleza (Shinde P. A., 2019) p 7. En la medición de iones H^+ , un material prometedor que requiere un volumen mínimo de disolución de muestra es el del sistema tungsteno/óxido de tungsteno (VI) (Drensler S., 2014) p1.

El óxido de tungsteno es un material versátil con muchas ventajas, como una gran disponibilidad, bajos costos de fabricación, muy baja toxicidad para los organismos vivos, así como alta estabilidad química en un intervalo de pH relevante para muchas aplicaciones. La sensibilidad del óxido de tungsteno al pH se descubrió en 1923 y está basada en la intercalación de iones H^+ en la estructura del WO_3 (Figura 6). La intercalación de H^+ conduce a la formación de bronce de tungsteno (H_xWO_3) (Mardare C. C., 2019) pp 1 y 13, (Drensler S., 2014) p 1.

La capacidad del sensor de óxido de tungsteno (VI) para la detección de protones solvatados en disolución acuosa está basada en la siguiente reacción reversible

(Ecuación 7) (Drensler S., 2014) p 3, (Yamamoto K., 2003) p 5, (Mardare C. C., 2019) p 13:



El mecanismo para la detección de H^+ está relacionado con la introducción simultánea de cationes (H^+) y electrones en la estructura del WO_3 , la fase resultante H_xWO_3 tiene una conductividad eléctrica mayor que el WO_3 (Mardare C. C., 2019) p 13.

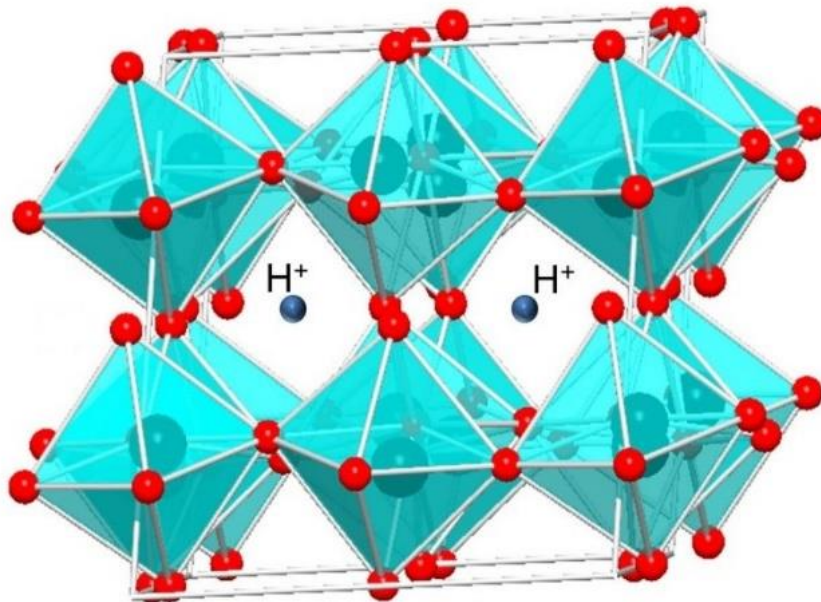


Figura 6. Proyección 3D de la celda de γ - WO_3 monoclinico que muestra la intercalación intersticial de H^+ responsable de las propiedades de detección del pH; las esferas pequeñas de color rojo representan a los átomos de oxígeno y las esferas grandes de color negro dentro del poliedro representan a los átomos de tungsteno (Mardare C. C., 2019) p 13.

El trióxido de tungsteno muestra polimorfismo estructural y las transiciones de fase ocurren a diferentes temperaturas cuando se calienta o enfría. La fase estable a temperatura ambiente más frecuente es la monoclinica I (γ - WO_3). Esta fase está presente en un intervalo de temperatura de 17 a 330 °C. El trióxido de

tungsteno tiene una amplia ventana de valores de pH en los que es estable, desde neutro hasta ácido, además, posee una alta estabilidad electroquímica en medio ácido, siendo difícilmente soluble (Mardare C. C., 2019) pp 2 y 3.

4.2.1.3 Electrodo de referencia de $Ag^0|AgCl(s)||$

El electrodo de $Ag^0|AgCl(s)||$ (Figura 7) es el electrodo de referencia más frecuentemente utilizado en las mediciones prácticas, porque la elaboración es muy simple y el potencial es muy reproducible, en algunos casos es posible usarlos directamente en la disolución. El alambre de plata se recubre con cloruro de plata, lo cual puede obtenerse electroquímicamente (Scholz F., 2010) p 298, (Inzelt G., 2013) p 86.

En potenciometría, el denominado electrodo de referencia permite la medición de un electrodo indicador (Scholz F., 2010) p 291. Es la semicelda electroquímica de referencia (Rouessac F., 2007) p 464. Debido a que los sistemas de referencia basados en plata/cloruro de plata se pueden producir en un tamaño muy pequeño, son frecuentemente usados en microsistemas. La disolución electrolítica en estos sistemas de referencia es normalmente disolución de cloruro de potasio (saturada o $C = 3 M$). La reacción neta del electrodo es (Scholz F., 2010) p 298:

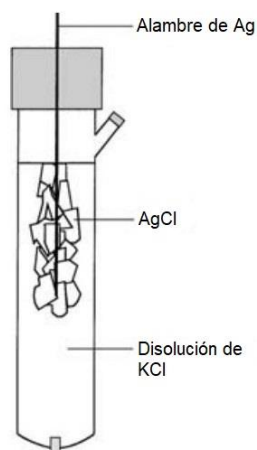
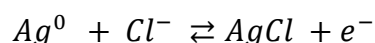


Figura 7. Construcción típica de un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata. (Scholz F., 2010) p 298.

Esta reacción es rápida lo cual es importante para el correcto funcionamiento de este electrodo (Inzelt G., 2013) p 86.

Sería ideal si el electrodo de referencia pudiera colocarse en la misma disolución de electrolito que es utilizada en el sistema electroquímico. La disolución de electrolitos de los electrodos de referencia puede tener dos funciones: (a) proporcionar un potencial constante al electrodo de referencia, y (b) servir como puente electrolítico con la disolución del analito, idealmente con potenciales de difusión insignificantes. Las posibilidades de contactar el electrodo de referencia con la disolución adyacente varían mucho, por ejemplo, puede usarse gel agar, piezas de vidrio Vycor® que es un vidrio poroso de conductividad suficiente; pueden utilizarse muchos otros materiales y formas para separar mecánicamente dos o más compartimientos de celdas electroquímicas y conectarlos eléctricamente al mismo tiempo. Incluso se ha aplicado simplemente un papel filtro empapado con electrolito inerte.

Los niveles de los electrolitos del analito y del electrodo de referencia deben estar equilibrados para evitar cualquier contaminación, ya sea del analito o del compartimiento del electrodo de referencia. El diafragma (o unión líquida) de un electrodo de referencia debe cumplir dos tareas contradictorias, es decir, proporcionar la conductividad electrolítica entre los electrodos, y evitar la mezcla libre de los electrolitos (Scholz F., 2010) pp 291, 303, 306, (Kreysa G., 2014) p 164. En el diafragma se separan dos disoluciones entre sí. Cuando estas dos disoluciones están compuestas por electrolitos diferentes o por electrolitos en concentraciones diferentes, se produce una difusión de los componentes de la disolución. Esto conduce a una diferencia de potencial, que se denomina potencial de unión líquida, cuya magnitud depende fuertemente de la composición de las disoluciones. Idealmente, este potencial de unión líquida debe ser muy pequeño y constante para minimizar los errores (Scholz F., 2010) p 303. Para minimizar el potencial de difusión, el catión y el anión deben tener movilidad iónica similar y casi el mismo número de transporte. Generalmente sales como KCl, KNO₃, o NH₄NO₃ son adecuadas para este propósito (Kreysa G., 2014) p 164.

4.2.2 Coulombimetría

La Coulombimetría es un método electroquímico en el que se mide la carga total (el número de coulombios) consumida en la conversión redox de un analito en un electrodo (Hauser, 2018) p 1. En este método electroanalítico se impone una fuente externa de electricidad a la disolución de la muestra, para inducir una reacción electroquímica que de otra forma no ocurriría. Se utiliza un electrolito soporte para que el medio sea eléctricamente conductor (Rouessac F., 2007) p 465.

Una reacción electroquímica es la transformación química que sufre una sustancia en la interfase conductor/disolución al paso de la corriente eléctrica. Esta transformación consiste en una ganancia o pérdida de electrones, es decir, en una reducción o en una oxidación mediante la intervención de un electrodo, que hace de soporte de electrones, y de la disolución electrolítica, que permite el transporte de las sustancias que se van a electrolizar desde la disolución hasta los electrodos. Como puede deducirse, la disolución se comporta en la electrolisis como un conductor iónico (disolución de KNO_3 , por ejemplo), y el electrodo como un conductor electrónico (platino, grafito, Hg, etc.).

Como consecuencia de la electrólisis se produce un consumo de sustancia en la interfase conductor/disolución, y para que el proceso electrolítico continúe produciéndose es necesario que dicha sustancia siga llegando desde el seno de la disolución hasta dicha interfase, así como que el producto de la reacción siga el camino inverso, desde el electrodo hasta el seno de la disolución, como se esquematiza en la Figura 8.

1. $Red - ne \leftrightarrow Ox$
2. $Ox + ne \leftrightarrow Red$

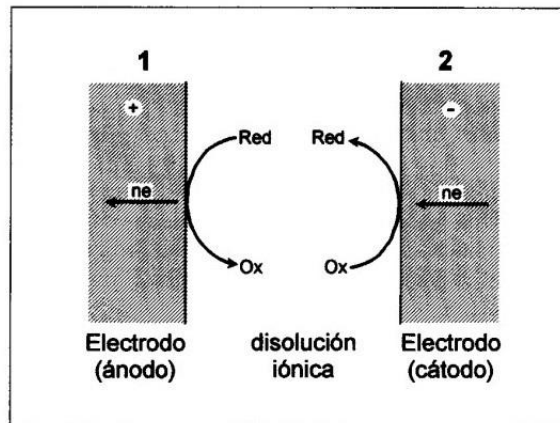


Figura 8. Esquema simplificado de un proceso electrolítico (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) p 17.

En la interfase 1 se produce una reacción electroquímica de oxidación o reacción electroquímica anódica, y en la interfase 2 se produce una reacción electroquímica de reducción o catódica. La producción de estas reacciones electroquímicas necesita montajes instrumentales especiales, formados por los siguientes componentes: celda electrolítica, electrodos, generador de energía eléctrica, conductores y aparatos de control o de medida, además, naturalmente, de las disoluciones de electrolitos y de las sustancias que se van a electrolizar (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) pp 16 y 17. En la Figura 9 se representa esquemáticamente una celda electroquímica coulombimétrica (Galicia E., 2003) p 1.

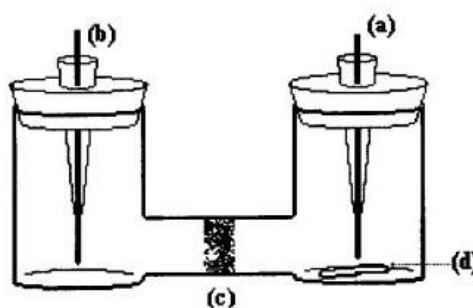


Figura 9. Microcelda electrolítica construida para realizar titulaciones coulombimétricas. Los componentes son: (a) ET de grafito, (b) EA de grafito, (c) algodón y (d) barra magnética (Galicia E., 2003) p 1.

En la coulombimetría indirecta, se produce un reactivo intermedio, o titulante, por la reacción del electrodo y el analito nunca reacciona directamente en el electrodo de trabajo. El material inicial para la generación electroquímica del reactivo puede proporcionarse a una concentración suficiente para mantener una corriente alta, de modo que la determinación pueda llevarse a cabo más rápidamente. Ambas reacciones, la reacción del electrodo generador y la reacción subsiguiente con el analito, deben ser 100% eficientes. En las titulaciones coulombimétricas, es necesario un método de detección del punto final, de la misma manera que en las titulaciones volumétricas convencionales. Se adopta preferentemente un método instrumental (Hauser, 2018) p 4.

La reacción del electrodo auxiliar frecuentemente interfiere y por esa razón este electrodo en general está separado físicamente de la disolución de la muestra utilizando un diafragma para crear una unión líquida (Hauser, 2018) p 5.

Los cuatro tipos de titulaciones se han implementado coulombimétricamente (es decir, titulaciones ácido-base, de precipitación, complejométricas y redox). Las titulaciones ácido-base se realizan por medio de la generación de protones o iones hidróxido por electrólisis del agua, que puede actuar como disolvente (reacciones con desprendimiento de oxígeno e hidrógeno, ver Cuadro 1). La detección del punto final depende del tipo de reacción empleada. Las titulaciones ácido-base se monitorean fácilmente usando un electrodo de vidrio. Otras opciones son los electrodos selectivos a iones, la detección conductimétrica y el monitoreo visual (Hauser, 2018) p 5, (Kreysa G., 2014) pp 278 y 280, (Marín-Medina A., 2014) pp 127 y 131.

Cuadro 1. Titulaciones coulombimétricas ácido-base (Hauser, 2018) p 6.

Reactivo	Reacción generadora	Analitos por determinar
H ⁺	$2H_2O \rightarrow 4H^+ + O_2 + 4e^-$	Bases
OH ⁻	$2H_2O + 2e^- \rightarrow 2OH^- + H_2$	Ácidos

Para utilizar un método coulombimétrico para una determinación, la reacción de interés debe proceder con una eficacia cercana al 100% (Bard A. J., 2001) p 432.

En 1834 Michael Faraday describió dos leyes fundamentales de la electrólisis. (De hecho, las leyes de Faraday se basan en dos leyes fundamentales: la conservación de la materia y la conservación de la carga). De acuerdo con Faraday, la cantidad de material depositado o convertido durante la electrólisis es directamente proporcional a la corriente (i) y al tiempo (t), es decir, a la cantidad de electricidad (cantidad de carga) (Q) que pasa a través de la disolución (primera ley). La cantidad de producto depende de la masa equivalente de la sustancia electrolizada (segunda ley) (Kreysa G., 2014) p 284.

Si la eficiencia de la corriente es del 100%, es decir, la carga total es consumida sólo por una reacción de electrodo bien definida; la medición de la carga proporciona una excelente herramienta tanto para el análisis cualitativo como cuantitativo. Se puede determinar la cantidad de sustancia en la disolución. El experimento coulombimétrico puede ser llevado a cabo a potencial constante o a corriente constante (Kreysa G., 2014) p 284. En la coulombimetría a corriente constante la carga consumida durante la reacción es directamente proporcional al tiempo de electrólisis (Kreysa G., 2014) p 285. El número total de coulombios consumidos en la electrólisis puede calcularse fácilmente a partir de la duración de la electrólisis (Ecuación 8).

$$Q = it \quad (8)$$

Como su nombre indica, en coulombimetría se miden los coulombios involucrados en determinadas reacciones electroquímicas de reducción o de oxidación. Estas medidas se llevan a cabo con dos finalidades: determinar la masa de una sustancia presente en una disolución siempre que la reacción electroquímica (es decir, el número de electrones) sea conocida; conocer la reacción electroquímica, es decir, el número de electrones implicados en la reacción electroquímica.

Para alcanzar estos objetivos, es necesario emplear la primera ley de Faraday (Ecuación 9), mediante la cual se relacionan los coulombios involucrados en la reacción electroquímica con el número de mol de sustancia electrolizada, es decir:

$$N (mol) = \frac{Q}{nF} \quad (9)$$

donde Q es la cantidad de electricidad empleada en producir o transformar N mol de sustancia, F es la constante de Faraday, y n es el número de electrones intercambiados (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) p 168.

La coulombimetría puede emplearse para generar electrolíticamente una masa de reactivo que, mediante una reacción química con coeficientes estequiométricos conocidos, permita conocer la masa de una sustancia presente en disolución. Un aspecto fundamental de la coulombimetría está relacionado con la determinación de la cantidad de electricidad. Otro aspecto de enorme importancia en coulombimetría está relacionado con la selectividad de la reacción electroquímica pues, los electrones deben ser empleados únicamente en la transformación de la sustancia problema, lo cual da una idea de la necesidad de que la eficiencia de la corriente deberá acercarse lo más posible al 100%. En el caso de las coulombimetrías indirectas, un aspecto primordial es el rendimiento de la densidad corriente impuesta, *i*, que debe ser del 100 % o acercársele, ya que el producto de *it* dará la carga involucrada en la generación electrolítica del reactivo (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) p 168.

En el caso de la coulombimetría indirecta, existe un gran paralelismo entre ella y la volumetría clásica, ya que en la titulación coulombimétrica se mide el tiempo empleado en generar la cantidad justa de reactivo para valorar la especie problema, y en volumetría se mide el volumen que es necesario añadir a la disolución para obtener la misma finalidad. Por esta razón, la coulombimetría indirecta se denomina también “valoración o titulación coulombimétrica” (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) p 169.

El final de la coulombimetría se detecta potenciométricamente, como puede deducirse al registrar frente a t el salto de potencial desde E_1 a E_2 , dando lugar a una señal de tipo sigmoideal (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) p 173.

La filosofía de esta técnica consiste en la preparación electrolítica de un reactivo químico. Por eso la coulombimetría indirecta se denomina también “valoración coulombimétrica” (Pingarrón Carrazón J. M., 2003) p 175.

4.3 Naproxeno y otros AINE

4.3.1 Características químicas y físicas

El naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado del ácido propiónico; de acuerdo con la nomenclatura sistemática de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC por sus siglas en inglés, International Union of Pure and Applied Chemistry), se denomina: ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico (FEUM, 2014) p 1205; relacionado con la clase del ácido arilacético o propiónico; otros AINE incluidos en esta clase y otras que tienen como grupo funcional un ácido carboxílico son: ibuprofeno, fenoprofeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, ácido acetilsalicílico, entre otros. La estructura general de un AINE típico consiste en una parte ácida (ácido carboxílico, enoles) unida a un grupo funcional aromático plano (Bindu, 2020) pp 2 y 3.

El naproxeno es un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro, soluble en cloroformo y etanol; ligeramente soluble en éter dietílico; prácticamente insoluble en agua a pH bajo, libremente soluble en agua a pH alto ($pH \geq 8$) (FEUM, 2014) p 1205, (Damiani, 2002) p 1.

4.3.2 Uso terapéutico

Los seres humanos han utilizado AINE en diferentes formas desde la Edad Antigua. Hace más de 3500 años, se utilizó la corteza de sauce como analgésico,

antiinflamatorio y antipirético por los sumerios y los antiguos egipcios, más tarde por grandes médicos de la antigua Grecia y Roma como Hipócrates de Cos, Dioscórides de Pérgamo y Plinio El Viejo, así como por poblaciones indígenas de América y Sudáfrica. El componente activo de la corteza de sauce es la salicina, un glucósido amargo que es probablemente el remedio más antiguo que se sigue utilizando en la actualidad. El conocimiento y manipulación de este compuesto, así como la síntesis de sus derivados, dio origen en la época moderna a la Aspirina (Montinari, 2019) pp 1-4, (Bindu, 2020) p 6. En la actualidad, los AINE están entre los medicamentos de libre venta más populares en todo el mundo, constituyen el 5% de todos los medicamentos prescritos (Bindu, 2020) p 2; son la clase de medicamentos analgésicos más comúnmente utilizada, con aproximadamente 30 millones de usuarios diarios mundialmente (Angiolillo D. J., 2017) p 1.

El naproxeno en forma farmacéutica es un medicamento de venta libre (sin prescripción médica), principalmente utilizado para el tratamiento de pacientes que sufren de dolor y afecciones inflamatorias como gota aguda, espondilitis anquilosante, bursitis, artritis idiopática juvenil poliarticular, osteoartritis, tendinitis, artritis reumatoide y dismenorrea primaria. Es considerado el tratamiento de primera línea para la artritis gotosa aguda, osteoartritis, dolor musculoesquelético, inflamación y dismenorrea. El naproxeno y otros AINE son utilizados como terapia complementaria para el tratamiento de artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Otros usos del naproxeno incluyen el tratamiento de migrañas agudas, dolor crónico, afecciones quirúrgicas postoperatorias. También están involucrados en la medicina del deporte y son populares entre deportistas y soldados. Los AINE se utilizan ampliamente como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (Brutzkus J.C., 2021), (Bindu, 2020) pp 2 y 4.

En particular, la función protectora de los AINE ha sido significativamente implicada en varios tipos de cáncer (Bindu, 2020) pp 2, 4 y 5. Recientemente se han estudiado las propiedades antivirales del naproxeno contra el coronavirus SARS-CoV-2, para prevenir las formas más severas de la enfermedad COVID-19. Dirigido a la nucleoproteína N como una posible estrategia para impedir la

replicación viral en células infectadas y posiblemente otras funciones esenciales asociadas con la N viral. Previamente se demostró que el naproxeno es activo contra el virus de la influenza A (Terrier, 2021) p 1.

A pesar de esta amplia utilidad terapéutica, los datos de múltiples estudios clínicos controlados con placebo y estudios de metaanálisis indican de forma alarmante los efectos adversos de los AINE en las complicaciones gastrointestinales, cardiovasculares (el naproxeno presenta un riesgo cardiovascular bajo, o posiblemente neutral, en comparación con otros AINE), hepáticas, renales, cerebrales y pulmonares, así como hipertensión y otros trastornos menores. El mecanismo exacto involucrado en infligir estos efectos adversos por parte de los AINE sigue siendo elusivo (Bindu, 2020) p 2, (Angiolillo D. J., 2017) p 8.

Es evidente que el éxito de los AINE tiene un costo enorme, ya que se asocian con un 30% de ingresos hospitalarios por reacciones adversas evitables (Bindu, 2020) p 15. El naproxeno es un analgésico apropiado para individuos con dolores y molestias menores que buscan automedicarse. Sin embargo, los profesionales de la salud y los pacientes deben recibir una educación adecuada sobre los beneficios y riesgos del naproxeno y otros AINE (Angiolillo D. J., 2017) p 8.

4.3.3 Farmacodinamia

La bioconversión de ácido araquidónico (AA) a prostanoïdes inflamatorios (prostaglandinas y prostaciclina), es mediada por las enzimas reguladoras ciclooxigenasa/prostaglandina-endoperóxido sintasa (PGHS-1 y PGHS-2), las cuales tienen doble función en su actividad catalítica, ciclooxigenasa y peroxidasa. PGHS-1 y PGHS-2 son los principales objetivos farmacológicos de los AINE. A pesar de la diversidad entre clases de AINE, sus funciones son relativamente similares. Algunos AINE como el naproxeno son inhibidores no específicos de ambas enzimas, mientras que otros son específicos (Bindu, 2020) pp 2 y 6.

El modo general de acción de los AINE involucra la inhibición de las enzimas PGHS-1 y PGHS-2, involucradas en la biosíntesis de prostaglandinas (PG) que están fuertemente implicadas en la inflamación. El sitio activo de ambas isoformas se encuentra al final de un canal hidrofóbico. Los AINE impiden el acceso del AA, el sustrato de las PGHS, a este canal (Bindu, 2020) pp 2 y 6.

Casi todos los AINE inhiben de forma variable ambas isoformas de PGHS en sus dosis terapéuticas. En general, se emplean terapéuticamente en dosis que generan una reducción de más del 50% de la producción de PG (Bindu, 2020) p 3.

Estas dos isoformas son responsables de catalizar el paso limitante de la biosíntesis de prostanoides y están negativamente reguladas por los AINE. Los prostanoides son de hecho eicosanoides. Los principales eicosanoides consisten en PGs, tromboxanos (Tx_s), leucotrienos (LTEs) y lipoxinas (LXs). Las PGs y los Tx_s se denominan colectivamente prostanoides. Químicamente, los prostanoides son moléculas lipídicas bioactivas mediadoras de la acción autocrina y paracrina a través de receptores acoplados a proteínas G de alta afinidad (Bindu, 2020) p 6.

El papel de los prostanoides es específico del tejido y, por lo tanto, determina los resultados fisiopatológicos de una manera dependiente del contexto. Mientras que PGD₂, PGE₂ y PGI₂ son potentes vasodilatadores en el sistema cardiovascular, TxA₂ presenta vasoconstricción en el mismo sistema. TxA₂ juega un papel importante en la agregación plaquetaria, mientras que PGI₂ muestra propiedades anticoagulantes. En las vías respiratorias, TxA₂ y PGF_{2α} actúan como broncoconstrictores, mientras que PGI₂ y PGE₂ son broncodilatadores. PGE₂, PGF_{2α} y PGI₂ también protegen la mucosa gástrica. Además, PGE₂ y PGI₂ son responsables del flujo sanguíneo renal y la diuresis en los riñones comprometidos. En relación con la respuesta inflamatoria del organismo, PGE₂ es la PG más importante (Bindu, 2020) p 7.

A pesar de su relevancia clínica, los AINE son compuestos citotóxicos. Pueden ejercer la activación del estrés oxidativo mitocondrial (MOS por sus siglas en inglés, mitochondrial oxidative stress), una condición citopatológica caracterizada por daño mitocondrial severo debido a la activación de reacciones redox en cadena perjudiciales seguido de una grave crisis bioenergética y eventual muerte celular. El complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ETC por sus siglas en inglés, electron transport chain) es el principal objetivo de los AINE. De esta forma, el MOS conduce a la inflamación de los tejidos, que opera en un bucle de retroalimentación positiva durante las agresiones crónicas que conducen a daño en los órganos. Las acciones citotóxicas de los AINE también incluyen la detención de la proliferación celular, la activación de múltiples vías de muerte, incluida la apoptosis extrínseca (Bindu, 2020) p 7.

5 Determinación volumétrica

5.1 Procedimiento experimental

5.1.1 Construcción del equipo/Instrumentos

Se construyó una celda potenciométrica con un alambre de tungsteno $W^0|WO_3(s)$ como microsensor o electrodo indicador (EI), como electrodo de referencia (ER) alambre de plata pura con recubrimiento de cloruro de plata introducido en una punta de micropipeta automática con disolución de KNO_3 y en la parte final de la punta se colocó una pequeña cantidad de algodón $Ag^0|AgCl(s)|KNO_3||$ (Vierna L., 2013). Los electrodos se posicionaron en un matraz Erlenmeyer de 5 mL fabricado en el taller de vidrio de la Facultad de Química, con una tapa de goma horadada. Figura 10.

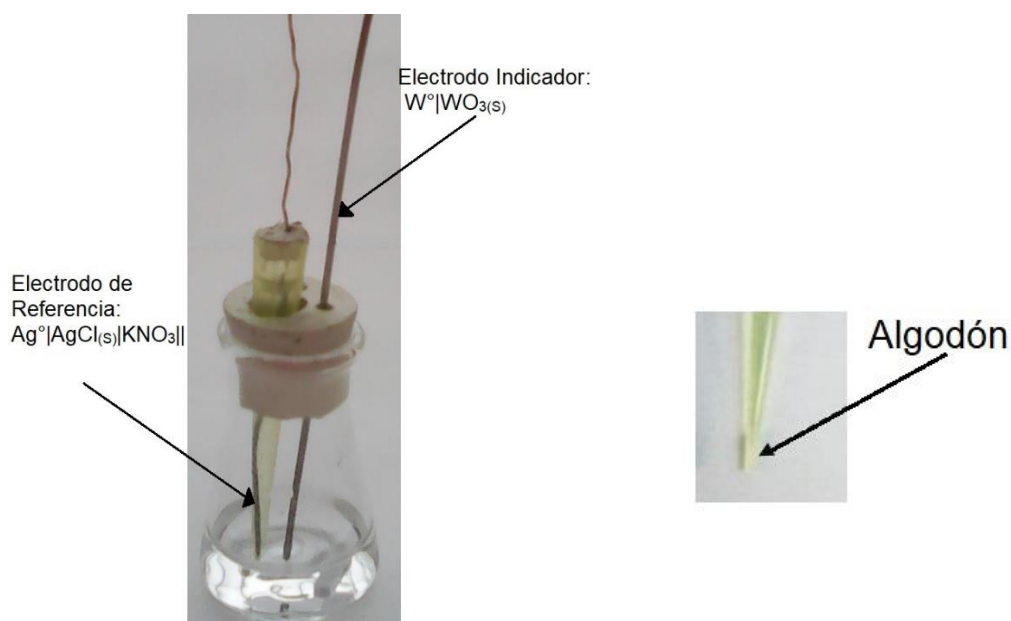
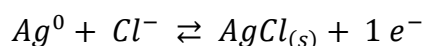


Figura 10. Izquierda: electrodo indicador de $W^0|WO_3(s)$ y electrodo de referencia de $Ag^0|AgCl(s)|KNO_3||$ posicionados en matraz Erlenmeyer. Derecha: punta de micropipeta con algodón y KNO_3 .

El recubrimiento de $AgCl$ sólido sobre Ag^0 se obtuvo electroquímicamente por electrooxidación, que implica la formación anódica de $AgCl$. En este proceso la plata se oxida anódicamente en una disolución de HCl dentro de un tubo con

forma de U, del otro lado del tubo se colocó un alambre de acero; ambos alambres se conectaron a una fuente de poder. La plata se conectó al ánodo (+), el acero se conectó al cátodo (-). Se obtuvo un recubrimiento de AgCl sólida en la superficie del alambre de plata pura.



Se utilizaron los mismos electrodos indicador y de referencia para el monitoreo potenciométrico en todos los experimentos descritos en este trabajo.

Se construyó una microbureta con una jeringa desechable de 1.0 mL, una llave de tres pasos y una jeringa de 3.0 mL, la cual es sostenida por un soporte hecho de placas de aluminio y broches de acero. Figura 11.

El agitador consta de un ventilador pequeño con un agitador magnético pegado a él, es accionado por una fuente de poder.

Los electrodos se conectaron al multímetro MUL-600. Se utilizó una computadora para analizar los datos.



Figura 11. Izquierda: microbureta en soporte de aluminio con agitador magnético y matraz Erlenmeyer. En medio: Multímetro MUL-600, microbureta en soporte de aluminio con matraz Erlenmeyer; ET, ER y agitador magnético. Derecha: Equipo de titulación volumétrica conectado al multímetro.

5.1.2 Reactivos

- Agua desionizada utilizada para preparación de disoluciones y lavados pertinentes, reactivo analítico.
- Carbonato de sodio (Na_2CO_3), pureza 99.9 %
- Disolución de carbonato de sodio, $C_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 2.48 \text{ mg/mL}$
- Ácido clorhídrico (HCl)
- Disolución estandarizada de HCl, $C_{\text{HCl}} = 0.0628 \text{ mol/L}$
- Hidróxido de sodio (NaOH)
- Disolución estandarizada de NaOH, $C_{\text{NaOH}} = 0.0904 \text{ mol/L}$
- Disolución de fenolftaleína como indicador visual.

Preparación: Disolver 1.0 g de fenolftaleína en 100 mL de alcohol (etanol) (FEUM, 2014) p 189.

- Naproxeno materia prima
- Naproxeno tabletas 250 mg, marca Messelxen; lote: SI1520
- Alambre de plata para construcción del electrodo de referencia $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3||$ (Aldrich: $\text{Ag}^0 \geq 99.9 \%$).
- Alambre de Tungsteno para construcción del electrodo de trabajo $\text{W}^0|\text{WO}_{3(s)}$ (Aldrich: $\text{W}^0 \geq 99.0 \%$).

5.1.3 Metodología analítica

5.1.3.1 Potenciometría y monitoreo visual

La celda potenciométrica se conectó al equipo MUL-600. Se monitoreó el potencial al inicio de la titulación y al realizar adiciones sucesivas de HCl manteniendo agitación constante, se registró en la computadora para su posterior análisis obteniendo el volumen del punto final mediante la primera y segunda razón de cambio; se registró también el volumen de HCl cuando ocurre el cambio de vire debido al indicador.

Entre cada medición se realizaron lavados pertinentes de los materiales y electrodos con agua desionizada.

5.1.3.1.1 Estandarización de HCl con Na₂CO₃

Se tomó una alícuota de 1.0 mL de disolución de Na₂CO₃, dos gotas de fenolftaleína y se adicionó HCl hasta volumen final adicionado de 1.0 mL.

5.1.3.1.2 Titulación de NaOH con HCl estandarizado

Se tomó 1.0 mL de NaOH, dos gotas de fenolftaleína y se adicionó HCl hasta volumen final adicionado de 3.0 mL.

5.1.3.1.3 Titulación indirecta de Naproxeno, materia prima

Se pesó entre 12.6 y 16.5 mg de naproxeno sólido, se agregó 1.0 mL de NaOH titulado (estandarizado), dos gotas de fenolftaleína y se tituló con HCl estandarizado hasta volumen final de 1.0 mL.

5.1.3.1.4 Titulación indirecta de Naproxeno, tabletas 250 mg

Marbete: Tabletado 250 mg de Naproxeno

Al pesar la muestra para valoración, se tomó en cuenta la monografía del Naproxeno en la FEUM y se ajustó al diseño de este experimento.

Se pesaron 20 tabletas, se calculó su peso promedio y se trituro la mezcla hasta obtener un polvo fino. Finalmente, se pesó una cantidad del polvo equivalente a 15 mg de naproxeno.

Peso de 20 tabletas: 10.0127 g

Peso promedio: 0.5006 g

Ejemplo de cálculo:

$$15 \text{ mg Naproxeno} \left(\frac{0.5006 \text{ g Polvo de tabletas}}{250 \text{ mg Naproxeno}} \right)$$

$$= \text{Polvo de tabletas equivalente a 15 mg de Naproxeno}$$

$$\text{Polvo de tabletas equivalente a 15 mg de Naproxeno} = 0.0300 \text{ g} = 30 \text{ mg}$$

Se pesó entre 20.5 mg y 33.7 mg de polvo de tabletas equivalente a 10.2 mg y 16.8 mg de naproxeno, se agregó 1.0 mL de NaOH titulado, dos gotas de fenolftaleína y se tituló con HCl estandarizado hasta volumen final de 1.0 mL.

5.2 Resultados y discusión

5.2.1 Estandarización de HCl con Na_2CO_3

Con el fin de conocer la concentración del estándar secundario HCl que se muestra en el Cuadro 3, se realizaron adiciones de HCl, a una cantidad conocida de Na_2CO_3 , el multímetro proporciona lecturas de la diferencia de potencial medido con el electrodo indicador (EI) de $\text{W}^0|\text{WO}_3$, vs electrodo de referencia (ER) de $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3$ en función del volumen añadido de HCl. En la Figura 12, se presenta una curva sigmoidea que muestra en los puntos de inflexión, el volumen del punto final de HCl.

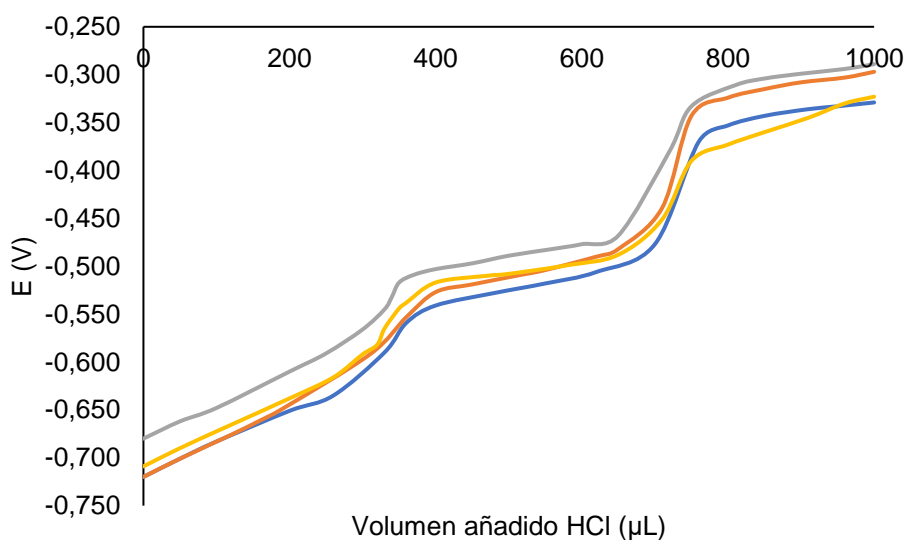


Figura 12. Curva de titulación potenciométrica ácido-base de HCl con Na_2CO_3 . $E = f(V)$. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a una cantidad conocida de Na_2CO_3 . Los puntos de inflexión corresponden a los puntos finales.

Como se muestra en la Figura 12, hay dos puntos finales en la titulación del carbonato de sodio, siendo el segundo mucho más pronunciado que el primero. El primero corresponde a la conversión de carbonato a carbonato ácido; el segundo involucra la formación del ácido carbónico y del dióxido de carbono (Skoog D. A., 2015) p 383. Para obtener el volumen de los dos puntos finales (Cuadro 2), se observa directamente en la gráfica el volumen en los puntos de inflexión; sin embargo, es más preciso hacerlo a través de un método algebraico:

primera razón de cambio $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ (Figura 13. Izquierda) y segunda razón de cambio $\frac{\Delta(\Delta E/\Delta V)}{\Delta V}$ (Figura 13. Derecha), en función del volumen añadido de HCl. ΔE es el cambio en la diferencia de potencial entre lecturas consecutivas y ΔV es el cambio en el volumen entre adiciones consecutivas. Los puntos finales se toman como los máximos en la curva de la primera razón de cambio y cruces por cero en la segunda razón de cambio (Harris, 2010) pp 215 y 217.

Se registró también el volumen del punto final cuando ocurre el cambio de color de la disolución debido al indicador ácido-base fenolftaleína. (cambio de rosa a incoloro). Se utilizó este indicador debido a su notable contraste de color.

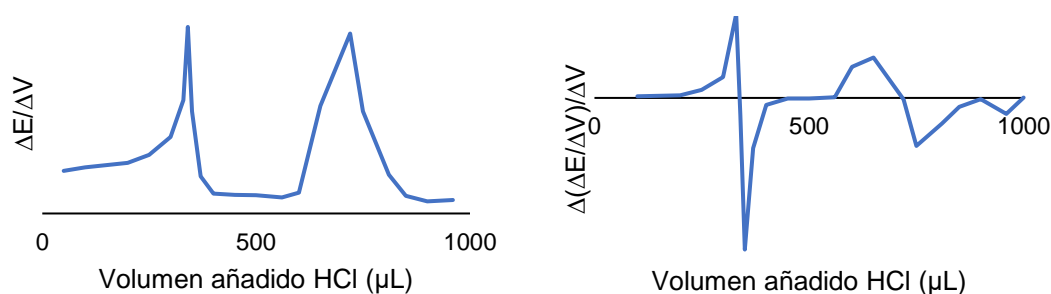


Figura 13. Izquierda: Primera razón de cambio $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ de la curva de titulación de HCl con Na_2CO_3 . Derecha: Segunda razón de cambio $\frac{\Delta(\Delta E/\Delta V)}{\Delta V}$. Los puntos finales se toman como los máximos en la curva de la primera razón de cambio y cruces por cero en la segunda razón de cambio. $n = 1$.

5.2.1.1 Zonas de predominio de especies

Antes del primer punto de equivalencia con las primeras adiciones de ácido se establece un sistema amortiguador carbonato/carbonato ácido (o hidrógeno carbonato o bicarbonato) $\text{CO}_3^{2-}/\text{HCO}_3^-$, (los iones sodio asociados son espectadores). En el primer punto de equivalencia, la especie química de soluto predominante es el HCO_3^- . Después del primer punto de equivalencia y antes del segundo punto de equivalencia con la adición de más ácido, se forma un nuevo

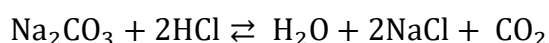
sistema amortiguador que consiste en carbonato ácido de sodio y ácido carbónico $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, proveniente del $\text{CO}_{2(\text{ac})}$. En el segundo punto de equivalencia, la disolución consiste en $\text{CO}_{2(\text{ac})}$ (ácido carbónico) y cloruro de sodio. Finalmente, después del segundo punto de equivalencia al introducir un exceso de HCl, se tiene como especie predominante H^+ (Skoog D. A., 2015) p 370.

Cuadro 2. Volumen promedio de HCl en los dos puntos finales. Potenciometría: primera y segunda razón de cambio e indicador ácido-base fenolftaleína. $n = 4$.

Volumen promedio de HCl en punto final $n = 4$	Primera razón de cambio	Segunda razón de cambio	Indicador fenolftaleína
Primer punto final	340 $\mu\text{L} = 0.340 \text{ mL}$	347 $\mu\text{L} = 0.347 \text{ mL}$	355 $\mu\text{L} = 0.355 \text{ mL}$
Segundo punto final	725 $\mu\text{L} = 0.725 \text{ mL}$	745 $\mu\text{L} = 0.745 \text{ mL}$	No observable

5.2.1.2 Cálculo de la concentración de HCl

La reacción química global ácido-base que se lleva a cabo es la siguiente:



Primer punto de equivalencia

$$2.48 \text{ mg Na}_2\text{CO}_3 \left(\frac{1 \text{ mmol Na}_2\text{CO}_3}{106 \text{ mg Na}_2\text{CO}_3} \right) \left(\frac{1 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mmol Na}_2\text{CO}_3} \right) \left(\frac{1}{\text{Volumen HCl, mL}} \right)$$

Segundo punto de equivalencia

$$2.48 \text{ mg Na}_2\text{CO}_3 \left(\frac{1 \text{ mmol Na}_2\text{CO}_3}{106 \text{ mg Na}_2\text{CO}_3} \right) \left(\frac{2 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mmol Na}_2\text{CO}_3} \right) \left(\frac{1}{\text{Volumen HCl, mL}} \right)$$

Ejemplo de cálculo:

Se seleccionó el segundo punto de equivalencia porque en la curva de titulación está más definido que el primero.

Segundo punto de equivalencia, segunda razón de cambio; Volumen HCl: 0.745 mL

$$2.48 \text{ mg Na}_2\text{CO}_3 \left(\frac{1 \text{ mmol Na}_2\text{CO}_3}{106 \text{ mg Na}_2\text{CO}_3} \right) \left(\frac{2 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mmol Na}_2\text{CO}_3} \right) \left(\frac{1}{0.745 \text{ mL HCl}} \right) = \mathbf{0.0628 \text{ M}}$$

Cuadro 3. Concentración molar promedio, desviación estándar y % CV del HCl calculada con Na₂CO₃. Potenciometría: primera y segunda razón de cambio en ambos puntos finales e indicador ácido-base fenolftaleína. n= 4.

	Concentraciones HCl (mol/L) Primer punto final		% CV	Concentraciones HCl (mol/L) Segundo punto final		% CV
Primera razón de cambio	0.0688	0.0028	4.04	0.0645	0.0021	3.19
Segunda razón de cambio	0.0673	0.0029	4.35	0.0628	0.0015	2.36
Indicador	0.0659	0.0011	1.62	No observable		

La dispersión de los datos potenciométricos es menor con el segundo punto final, segunda razón de cambio; la dispersión es aún menor con el indicador fenolftaleína.

En el caso de la fenolftaleína, por ser un indicador de intervalo alcalino, sólo se aprecia un cambio de color en el primer punto final de la valoración, el CO₃²⁻ presente originalmente se convierte en HCO₃⁻. El segundo punto final se queda fuera del intervalo de transición de color de la fenolftaleína (Skoog D. A., 2015) pp 391 y 392.

El segundo punto final es utilizado siempre para estandarización porque el cambio en la diferencia de potencial es mayor que en el primero (Skoog D. A., 2015) p 383.

El potencial de un electrodo selectivo a iones se monitorea en relación con el potencial de un electrodo de referencia. Dado que el potencial del electrodo de referencia es fijo, y la actividad del ion en la disolución interna es constante, el potencial de la celda medido refleja el potencial del ISE, y puede así relacionarse con la actividad del ion objetivo (H^+) en la disolución de la muestra. Idealmente, la respuesta del ISE debe obedecer la siguiente ecuación (Ecuación 10):

$$E = K + (2.303 RT/z_i F) \log a_i \quad (10)$$

Donde E es el potencial, z_i y a_i son la carga iónica y la actividad, respectivamente, del ion diana. La constante K incluye todas las contribuciones de potencial independientes de la muestra, que depende de diversos factores (influidos por el diseño específico del ISE). La ecuación (10) predice que el potencial del electrodo es proporcional al logaritmo de la actividad del ion monitoreado. Por ejemplo, a temperatura ambiente un cambio de 59.1 mV en el potencial del electrodo debería resultar de un cambio de 10 veces en la actividad de un ion monovalente ($z = 1$).

Un cambio de 1 mV en el potencial corresponde a un cambio del 4 % en la actividad de un ion monovalente. El término “comportamiento Nernstiano” es utilizado para caracterizar dicho comportamiento.

Cabe señalar que los ISE detectan la actividad en vez de la concentración de iones en la disolución. El término “actividad” se utiliza para denotar la concentración efectiva (activa) del ion. La diferencia entre concentración y actividad surge de las interacciones iónicas (con iones de carga opuesta) que reducen la concentración efectiva del ion. La actividad de un ion i en disolución se relaciona con su concentración C_i mediante la siguiente ecuación:

$$a_i = f_i C_i$$

Donde f_i es el coeficiente de actividad. El coeficiente de actividad depende de los tipos de iones presentes y de la fuerza iónica total de la disolución.

El coeficiente de actividad se aproxima a la unidad (es decir, $a_i \cong C_i$) en disoluciones muy diluidas (Wang, 2006) p 168. En disoluciones muy diluidas, no hay interacciones electrostáticas entre las moléculas o los iones del soluto. Cada ion o molécula de soluto tiene su propio movimiento aleatorio en la disolución. Por tanto, cada ion o molécula de soluto participa completamente en su potencial reactivo, es decir, en su potencial químico. Se dice que estas disoluciones presentan un comportamiento ideal. Por lo tanto, en disoluciones suficientemente diluidas, las actividades de los solutos son iguales a sus concentraciones (Burgot, 2012) pp 37 y 38. En este trabajo experimental, al utilizar disoluciones muy diluidas, la actividad se considera igual a la concentración.

5.2.2 Titulación de NaOH con HCl estandarizado

Para determinar la concentración del hidróxido de sodio, se realizaron adiciones de HCl estandarizado, a un volumen conocido de NaOH. El multímetro proporciona lecturas de la diferencia de potencial medido con el EI vs ER en función del volumen añadido de HCl. En la Figura 14, se presenta una curva sigmoidea con una sección de cambio rápido en la cercanía del punto de equivalencia. El punto medio de esta porción lineal vertical o punto de inflexión puede ser tomado como punto final (FEUM, 2014) p 508.

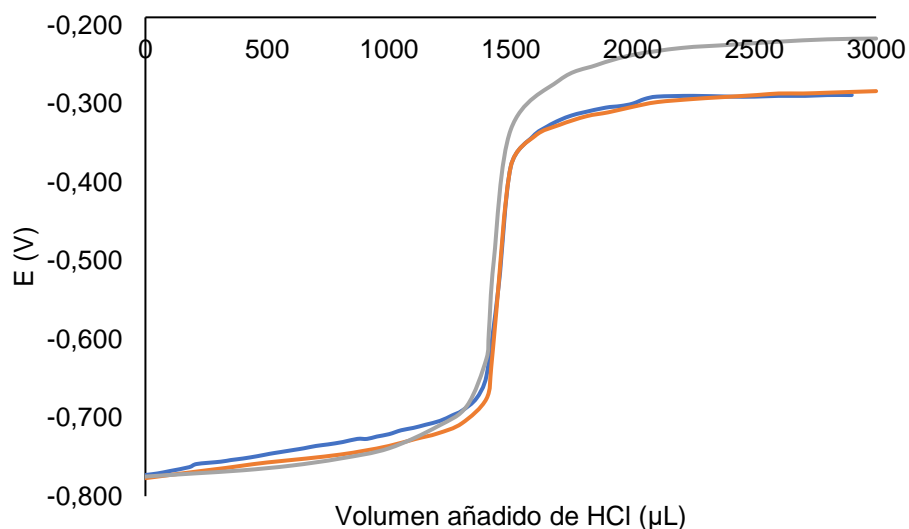
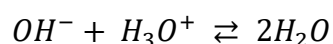
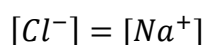


Figura 14. Curva de titulación potenciométrica ácido-base de NaOH con HCl estandarizado. $E = f(V)$. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a un volumen conocido de NaOH. El punto de inflexión corresponde al punto final.

De acuerdo con (Burgot, 2012) pp 138 y 139, dado que se trata de la titulación de una base fuerte con un ácido fuerte y los protolitos están completamente disociados. Por lo tanto, la reacción de titulación es simplemente la reacción de neutralización, la reacción operativa de titulación:



Antes del punto de equivalencia, los iones OH^- permanecen en exceso en el matraz de titulación. Exactamente en el punto de equivalencia, la disolución obtenida es aquella con la sal de la base fuerte con el ácido fuerte:



Después del punto de equivalencia, hay un exceso de iones H^+ .

Algunos puntos importantes emergen del estudio de la curva de titulación, los cuales deben ser enfatizados. Antes y después del punto de equivalencia, las curvas presentan cambios débiles en la diferencia de potencial. Estos cambios

débiles, se deben a la acción amortiguadora de los pares del agua $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ y $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}$, que son eficaces en las zonas consideradas; en las mismas zonas, las curvas no presentan un punto de inflexión; las curvas presentan un cambio extremadamente grande en la diferencia de potencial que ocurre en las proximidades del punto de equivalencia. El fuerte cambio en la diferencia de potencial se debe a que las capacidades amortiguadoras de los pares $\text{H}_2\text{O}/\text{OH}^-$ y $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}$ son nulas en ese punto (Burgot, 2012) p 137.

En la Figura 15 se muestra el volumen del punto final de la titulación, obtenido a través del método algebraico primera razón de cambio $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ y segunda razón de cambio $\frac{\Delta(\Delta E/\Delta V)}{\Delta V}$ de la curva de titulación de hidróxido de sodio con ácido clorhídrico; útil para el cálculo de la concentración del NaOH que se presenta en el Cuadro 4. Los puntos finales se toman como el máximo en la curva de la primera razón de cambio y el cruce por cero en la segunda razón de cambio (Harris, 2010) p 215. Se registró también el volumen del punto final cuando ocurre el cambio de color de la disolución debido al indicador ácido-base fenolftaleína. (cambio de rosa a incoloro).

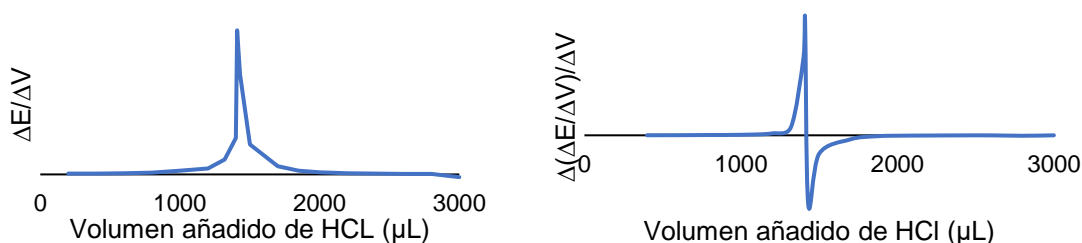
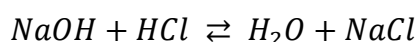


Figura 15. Izquierda: Primera razón de cambio $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ de la curva de titulación potenciométrica de NaOH con HCl. Derecha: Segunda razón de cambio $\frac{\Delta(\Delta E/\Delta V)}{\Delta V}$. El punto final se toma como el máximo en la curva de la primera razón de cambio y cruce por cero en la segunda razón de cambio. $n=1$.

La pendiente de una curva de valoración alcanza su valor máximo en el punto de inflexión, por tanto, la primera razón de cambio de una curva de valoración muestra un máximo en el punto final de la valoración (FEUM, 2014) p 508.

5.2.2.1 Cálculo de la concentración de NaOH

La reacción estequiométrica de titulación ácido-base que se lleva a cabo es la siguiente:



En el monitoreo potenciométrico se consideró la concentración de HCl obtenida con el segundo punto final de la estandarización de HCl por ser más confiable que el primero; en el monitoreo visual, se consideró el primer punto final, que es el único observable.

Primera razón de cambio: $C_{HCl} = 0.0645 \text{ M (mmol/mL)}$

Segunda razón de cambio: $C_{HCl} = 0.0628 \text{ M (mmol/mL)}$

Indicador: $C_{HCl} = 0.0659 \text{ M (mmol/mL)}$

Ejemplo de cálculo monitoreo potenciométrico:

$$1.44 \text{ mL HCl} \left(\frac{0.0628 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mL HCl}} \right) \left(\frac{1 \text{ mmol NaOH}}{1 \text{ mmol HCl}} \right) \left(\frac{1}{1 \text{ mL NaOH}} \right) = \mathbf{0.0904 \text{ M}}$$

Cuadro 4. Concentración molar promedio, desviación estándar y % CV del NaOH. Potencimetría: primera y segunda razón de cambio e indicador ácido-base fenolftaleína. $n = 3$

	Volumen promedio de HCl en punto final (μL)	Volumen promedio de HCl en punto final (mL)	Concentraciones NaOH (mol/L)		% CV
Primera razón de cambio	1433	1.433	0.0924	0.0013	1.45
Segunda razón de cambio	1440	1.440	0.0904	0.0006	0.694
Indicador	1410	1.410	0.0929	0.0007	0.709

La dispersión de los datos es menor con la segunda razón de cambio, seguido por el indicador fenolftaleína.

La segunda razón de cambio de una curva de valoración puede ser más útil que la primera, ya que el punto final viene indicado por su intersección con el eje del volumen (FEUM, 2014) p 508. En adelante, en el monitoreo potenciométrico sólo se considerará la segunda razón de cambio.

5.2.3 Titulación indirecta de Naproxeno Materia Prima

Con la finalidad de conocer la cantidad de naproxeno presente en la materia prima (MP), se disolvió una cantidad conocida de MP en NaOH estandarizado, el hidróxido de sodio se encuentra en exceso, de tal forma que la curva que se observa en la Figura 16 corresponde a la titulación indirecta del naproxeno, al titular el NaOH excedente con HCl estandarizado (titulación por retroceso o residual).

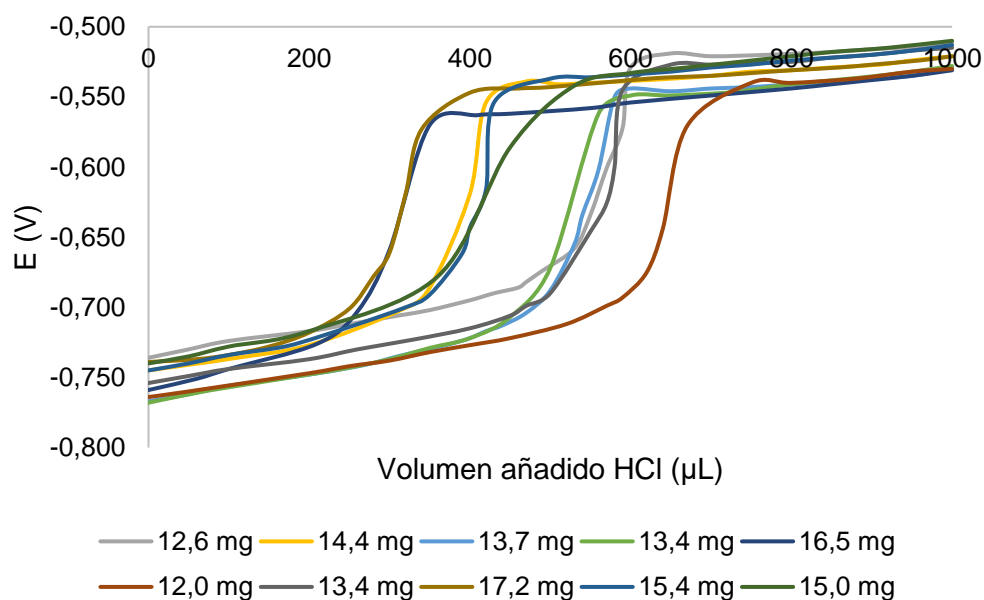
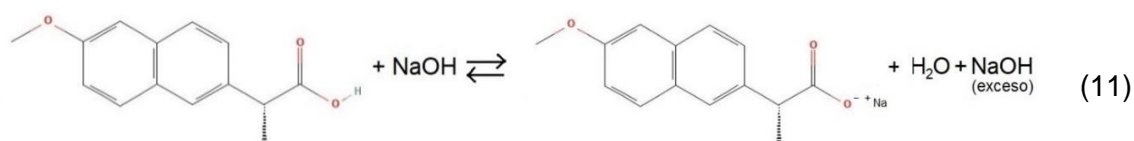


Figura 16. Curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno materia prima. Se titula el exceso de NaOH con HCl estandarizado. $E = f(V)$. Titulación por retroceso. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a un exceso de NaOH. El punto de inflexión corresponde al punto final de la titulación.

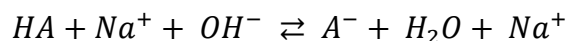
Se planteó hacer el experimento en disolución acuosa, ya que el naproxeno es casi insoluble en agua, se añadió hidróxido de sodio en exceso para solubilizar la molécula de naproxeno. La adición de un exceso de NaOH desplaza el equilibrio hacia la derecha; ocurre una transformación química del naproxeno al haber un intercambio de protones. Sin embargo, en una titulación por retroceso, no es el compuesto transformado el que se titula (Burgot, 2012) pp 179, 181.

Reacción química de naproxeno con NaOH



El naproxeno tiene un grupo funcional ácido carboxílico que reacciona con el ion hidróxido (OH^-).

El punto teórico por discutir aquí es el siguiente: En una titulación por retroceso, dos especies que presentan la misma propiedad básica están presentes en el recipiente de titulación: el hidróxido de sodio en exceso y la forma conjugada del naproxeno. El problema es neutralizar la primera especie sin neutralizar la segunda (Burgot, 2012) p 180. En el caso de la titulación del ácido débil naproxeno representado a continuación como HA, se añade un exceso de hidróxido de sodio. Se forma la base conjugada A^- (ver Figuras 18 y 19):



Durante la titulación por retroceso, se quiere neutralizar exclusivamente el exceso de hidróxido de sodio (ver Figuras 17 y 19).

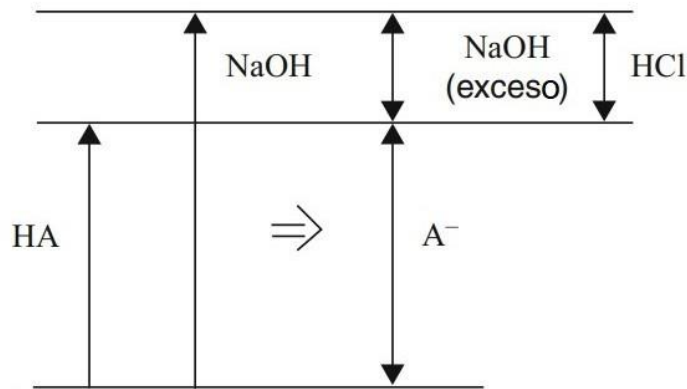


Figura 17. Titulación por retroceso de una base (Burgot, 2012) p 180.

Las consideraciones previas se pueden presentar con la ayuda de la escala de acidez en agua. Se trata de una representación de los diferentes pares ácido-base en un eje horizontal (o vertical). La representación se basa en los valores de pKa. Los pares ácido-base se ordenan en función de los valores de pKa ascendentes. Por convención, la escala se limita a los valores 0 y 14 (Burgot, 2012) p 70. Ver Figuras 18 y 19.

La escala está orientada de tal forma que los ácidos más fuertes se sitúan a la izquierda (arriba), y viceversa. La forma ácida de un par conjugado 1 reacciona con la base de un par conjugado 2 ubicado a su derecha (abajo). Mientras más cuantitativa es la reacción, mayor es la distancia que los separa en la escala (Burgot, 2012) p 71. Ver Figura 19.

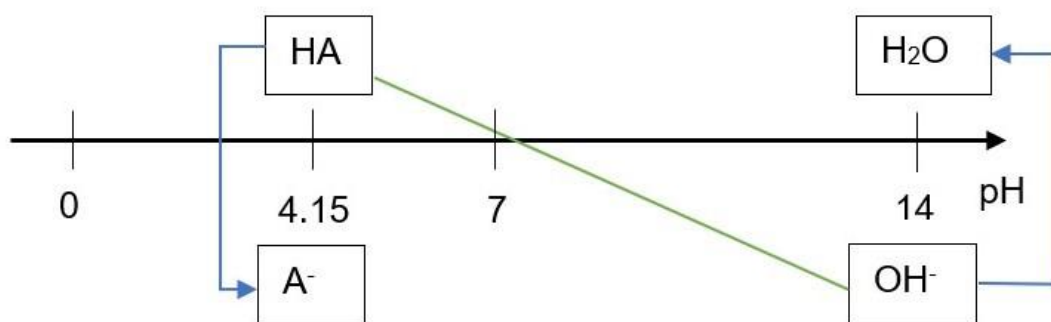
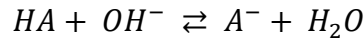
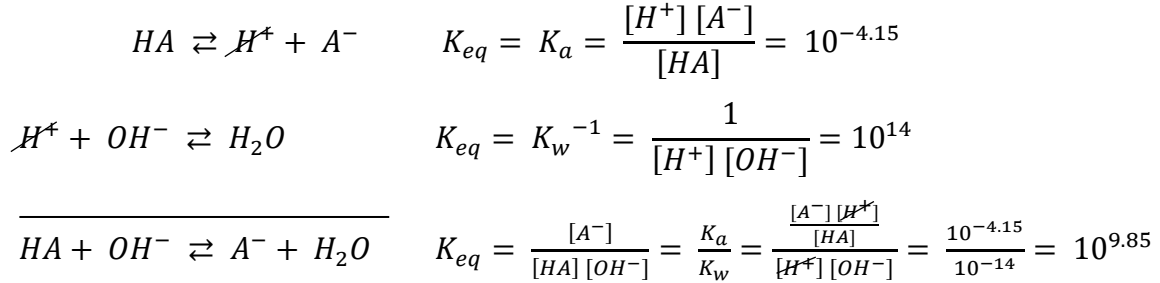


Figura 18. Escala de acidez en agua que presenta la reacción entre los iones OH^- del hidróxido de sodio y el naproxeno representado como HA.



La constante de equilibrio de la reacción es la siguiente:



Si se suman dos reacciones, la nueva K es el producto de los dos valores individuales: $K_{eq} = K_a \cdot \frac{1}{K_w}$

Al tener una constante de equilibrio mayor que uno, la reacción es favorecida y cuantitativa (Harris, 2010) p 118.

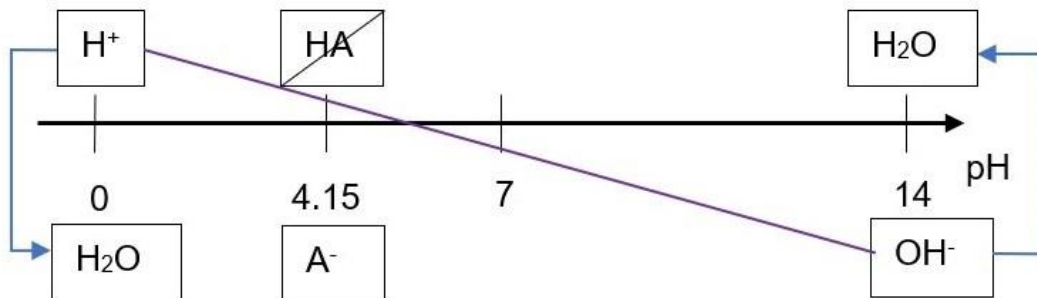
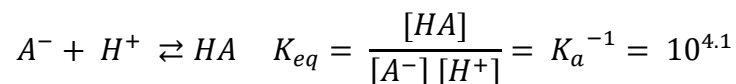


Figura 19. Escala de acidez en agua que presenta la reacción entre los iones H^+ y los iones OH^- en exceso. La base conjugada del naproxeno representada como A^- , no participa en la reacción.



La reacción entre A^- y H^+ tiene una constante de equilibrio K_a^{-1} correspondiente a $10^{4.1}$; la reacción entre H^+ y OH^- tiene una constante de equilibrio K_w^{-1} correspondiente a 10^{14} . La constante de equilibrio de la reacción entre el ácido

fuerte y la base fuerte es diez órdenes de magnitud mayor que la de la base conjugada del naproxeno con el ácido fuerte, por lo tanto, es más cuantitativa y es favorecida, siendo esta la que se lleva a cabo y permite observar un punto de inflexión en la curva de titulación indirecta de naproxeno. El equilibrio de una reacción de titulación debe desplazarse lo más posible hacia la derecha para que la titulación sea lo más exacta posible (Burgot, 2012) p 69.

La base A^- no debe reaccionar con el ácido fuerte (HCl estandarizado). El par HA/A^- debe estar suficientemente cerca del par H_3O^+/H_2O en la escala de acidez. Los ácidos carboxílicos, cuyos valores de pKa se sitúan alrededor de 4, cumplen con este requisito (Burgot, 2012) p 180. El naproxeno presenta un pKa de 4.15 cumple con esta característica, entra en la categoría de AINE ácidos (Angiolillo D. J., 2017) p 4. Otros AINE ácidos con pKa alrededor de 4 susceptibles a la valoración por retroceso son: diclofenaco pKa 3.99, indometacina pKa 4.42, sulindaco pKa 4.7, fenoprofeno pKa 4.5, oxaprozín pKa 4.3, ácido acetil salicílico pKa 3.47, ibuprofeno pKa 4.45 (NCBI, 2021).

A continuación, se muestra en la Figura 20, el volumen del punto final de la titulación indirecta de naproxeno a través del método algebraico anteriormente descrito. Correspondiente al ensayo de 15.4 mg de naproxeno materia prima.

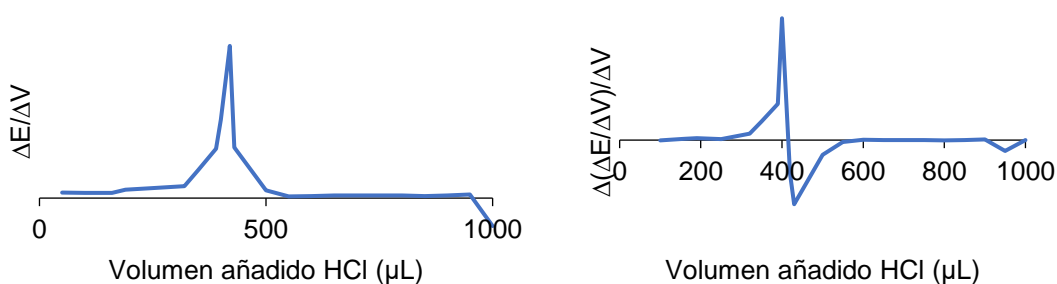


Figura 20. Izquierda: Primera razón de cambio $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ de la curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno materia prima con HCl. Derecha: Segunda razón de cambio $\frac{\Delta(\Delta E/\Delta V)}{\Delta V}$. El punto final se toma como el máximo en la curva de la primera razón de cambio y cruce por cero en la segunda razón de cambio. Titulación indirecta de 15.4 mg de Naproxeno materia prima.

5.2.3.1 Cantidad y contenido de Naproxeno Materia Prima

Se seleccionó la concentración del hidróxido de sodio obtenida con la segunda razón de cambio en la titulación potenciométrica, en concordancia con la selección previa respecto al ácido clorhídrico. En los Cuadros 5 y 6 se presentan los cálculos de la cantidad y contenido de Naproxeno materia prima con monitoreo potenciométrico y visual respectivamente.

Ejemplo de cálculo monitoreo potenciométrico:

$$C_{\text{HCl}} = 0.0628 \text{ mmol/mL}$$

$$C_{\text{NaOH}} = 0.0904 \text{ mmol/mL} \rightarrow 0.0904 \text{ mmol en 1 mL}$$

$$\text{Masa molar de Naproxeno} = 230.26 \text{ mg/mmol}$$

$$15.4 \text{ mg Naproxeno materia prima, volumen del punto final } 420 \text{ } \mu\text{L}.$$

mmol NaOH que reaccionó con HCl

$$0.42 \text{ mL HCl} \left(\frac{0.0628 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mL HCl}} \right) \left(\frac{1 \text{ mmol NaOH}}{1 \text{ mmol HCl}} \right) = 0.026376 \text{ mmol NaOH}$$

mmol NaOH que reaccionó con Naproxeno

$$\begin{aligned} 0.0904 \text{ mmol NaOH} - 0.026376 \text{ mmol NaOH} \\ = 0.064024 \text{ mmol NaOH reaccionó con Naproxeno} \end{aligned}$$

Cantidad de Naproxeno (mg)

$$\begin{aligned} 0.064024 \text{ mmol NaOH} \left(\frac{1 \text{ mmol Naproxeno}}{1 \text{ mmol NaOH}} \right) \left(\frac{230.26 \text{ mg Naproxeno}}{1 \text{ mmol Naproxeno}} \right) \\ = 14.742 \text{ mg Naproxeno} \end{aligned}$$

Contenido de Naproxeno

$$\text{Balanza Analítica: } 15.4 \text{ mg Naproxeno} \Rightarrow 100 \%$$

$$\text{Cálculo: } 14.742 \text{ mg Naproxeno} \Rightarrow x = 95.7 \%$$

Cuadro 5. Cantidad y contenido de Naproxeno materia prima, monitoreo potenciométrico. n = 10

Naproxeno (mg) n = 10 Balanza analítica	Volumen de HCl punto (mL)	mmol en NaOH que reaccionó con HCl	mmol NaOH que reaccionó con Naproxeno	Naproxeno calculado (mg)	Contenido Naproxeno materia prima (%)
12.6	0.59	0.037052	0.053348	12.284	97.5
14.4	0.42	0.026376	0.064024	14.742	102.4
13.7	0.56	0.035168	0.055232	12.718	92.8
13.4	0.50	0.031400	0.059000	13.585	101.4
16.5	0.35	0.021980	0.068420	15.754	95.5
12.0	0.64	0.040192	0.050208	11.561	96.3
13.4	0.57	0.035796	0.054604	12.573	93.8
17.2	0.32	0.020096	0.070304	16.188	94.1
15.4	0.42	0.026376	0.064024	14.742	95.7
15.0	0.45	0.028260	0.062140	14.308	95.4
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación	
96.5		3.14		3.25	

Cálculo de la cantidad y contenido de Naproxeno materia prima, monitoreo visual.

$$C_{\text{HCl}} = 0.0659 \text{ mmol/mL}$$

$$C_{\text{NaOH}} = 0.0929 \text{ mmol/mL} \rightarrow 0.0929 \text{ mmol en 1 mL}$$

$$\text{Masa molar de Naproxeno} = 230.26 \text{ mg/mmol}$$

15.4 mg Naproxeno materia prima, volumen del punto final 420 μL .

Cuadro 6. Cantidad y contenido de Naproxeno materia prima, monitoreo visual.

n = 10

Naproxeno (mg) n = 10 Balanza analítica	Volumen de HCl en punto final (mL)	mmol NaOH que reaccionó con HCl	mmol NaOH que reaccionó con Naproxeno	Naproxeno calculado (mg)	Contenido Naproxeno materia prima (%)
12.6	0.59	0.038881	0.054019	12.438	98.7
14.4	0.40	0.026360	0.066540	15.322	106.4
13.7	0.56	0.036904	0.055996	12.894	94.1
13.4	0.50	0.032950	0.059950	13.804	103.0
16.5	0.30	0.019770	0.073130	16.839	102.1
12.0	0.64	0.042176	0.050724	11.680	97.3
13.4	0.58	0.038222	0.054678	12.590	94.0
17.2	0.32	0.021088	0.071812	16.535	96.1
15.4	0.42	0.027678	0.065222	15.018	97.5
15.0	0.45	0.029655	0.063245	14.563	97.1
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación	
98.6		4.02		4.07	

Cuadro 7. Naproxeno materia prima, contenido y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico.

Naproxeno materia prima, contenido y coeficiente de variación		
	Contenido (%)	% CV
Fenolftaleína	98.6	4.07
Segunda razón de cambio	96.5	3.25

La FEUM en la monografía correspondiente, indica que la materia prima contiene no menos del 98.5 % y no más del 101.5 % de naproxeno, calculado con referencia a la sustancia seca (FEUM, 2014) p 1205. El contenido (o pureza por

tratarse de MP) calculado del naproxeno materia prima mediante monitoreo visual se encuentra en el límite inferior del intervalo aceptado; sin embargo, los resultados presentan mayor dispersión respecto a la media en comparación con los obtenidos con monitoreo potenciométrico.

5.2.4 Titulación indirecta de Naproxeno Tabletas

Con el fin de conocer la cantidad de naproxeno presente en las tabletas, se disolvió una cantidad conocida de polvo de tableta en NaOH estandarizado, el hidróxido de sodio se encuentra en exceso, de tal forma que la curva que se observa en la Figura 21 corresponde a la titulación indirecta del naproxeno en las tabletas, al titular el NaOH excedente con HCl estandarizado (titulación por retroceso o residual).

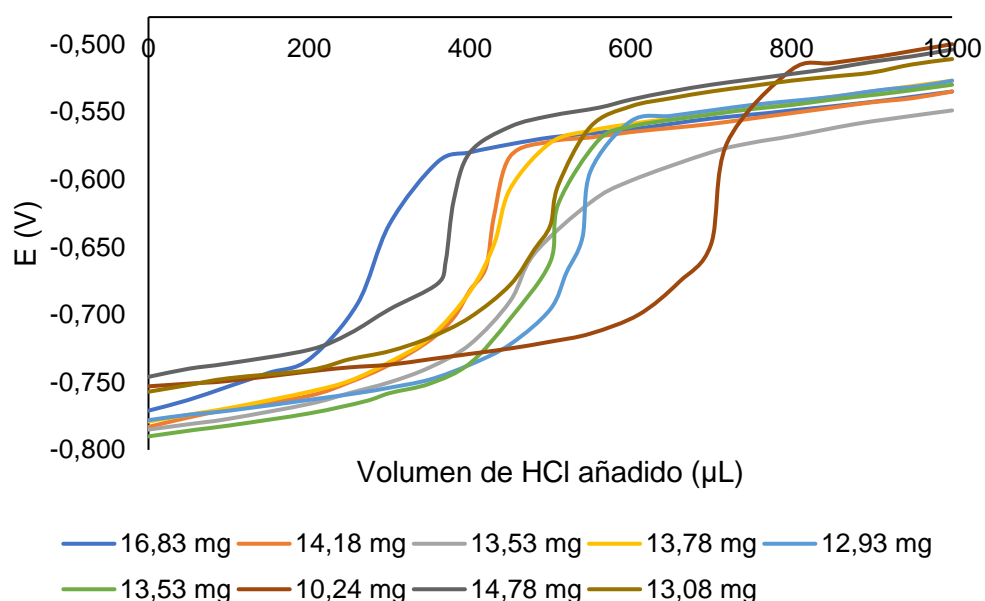


Figura 21. Curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno tabletas. Se titula el exceso de NaOH con HCl estandarizado. $E = f(V)$. Titulación por retroceso. Se muestra el volumen de HCl añadido con microbureta a un exceso de NaOH. El punto de inflexión corresponde al punto final de la titulación.

Con el método algebraico anteriormente descrito, se obtuvo el volumen del punto final de la titulación indirecta de naproxeno tabletas (ver Figura 22).

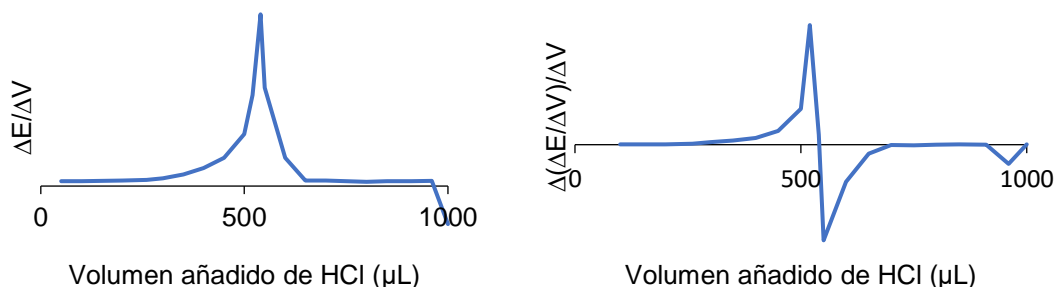


Figura 22. Izquierda: Primera razón de cambio $\frac{\Delta E}{\Delta V}$ de la curva de titulación potenciométrica indirecta de naproxeno tabletas con HCl. Derecha: Segunda razón de cambio $\frac{\Delta(\Delta E/\Delta V)}{\Delta V}$. El punto final se toma como el máximo en la curva de la primera razón de cambio y cruce por cero en la segunda razón de cambio. Titulación indirecta de 12.93 mg de Naproxeno tabletas.

5.2.4.1 Cantidad y contenido de Naproxeno Tabletadas

Se eligió la concentración del hidróxido de sodio obtenida con la segunda razón de cambio en la titulación potenciométrica, en concordancia con las selecciones previas. En los Cuadros 8 y 9 se presentan los cálculos de la cantidad y contenido de Naproxeno materia prima con monitoreo potenciométrico y visual respectivamente.

Ejemplo de cálculo, monitoreo potenciométrico:

$$C_{\text{HCl}} = 0.0628 \text{ mmol/mL}$$

$$C_{\text{NaOH}} = 0.0904 \text{ mmol/mL} \rightarrow 0.0904 \text{ mmol en 1 mL}$$

$$\text{Masa molar del Naproxeno} = 230.26 \text{ mg/mmol}$$

25.9 mg de polvo de naproxeno tabletas, equivalente a 12.93 mg de naproxeno, volumen del punto final 540 μL .

mmol NaOH que reaccionó con HCl

$$0.540 \text{ mL HCl} \left(\frac{0.0628 \text{ mmol HCl}}{1 \text{ mL HCl}} \right) \left(\frac{1 \text{ mmol NaOH}}{1 \text{ mmol HCl}} \right) = 0.03391 \text{ mmol NaOH}$$

mmol NaOH que reaccionó con Naproxeno

$$0.0904 \text{ mmol NaOH} - 0.03391 \text{ mmol NaOH} \\ = 0.05648 \text{ mmol NaOH reaccionó con Naproxeno}$$

Cantidad de Naproxeno (mg)

$$0.05648 \text{ mmol NaOH} \left(\frac{1 \text{ mmol Naproxeno}}{1 \text{ mmol NaOH}} \right) \left(\frac{230.26 \text{ mg Naproxeno}}{1 \text{ mmol Naproxeno}} \right) \\ = 13.007 \text{ mg Naproxeno}$$

Contenido de Naproxeno

Balanza Analítica: Polvo de tabletas 25.9 mg equivalente a
12.93 mg Naproxeno \Rightarrow 100 %

Cálculo: 13.007 mg Naproxeno \Rightarrow $x = 100.6$ %

Cuadro 8. Cantidad y contenido de Naproxeno tabletas, monitoreo potenciométrico. Nueve ensayos, n = 9.

Polvo de tabletas (mg) n = 9	Naproxeno en el polvo de tabletas (mg) n = 9	Volumen de HCl en punto final (mL)	mmol NaOH que reaccionó con HCl	mmol NaOH que reaccionó con Naproxeno	Naproxeno calculado (mg)	Contenido Naproxeno tabletas (%)
33.7	16.83	0.26	0.016328	0.074072	17.056	101.3
28.4	14.18	0.42	0.026376	0.064024	14.742	104.0
27.1	13.53	0.45	0.028260	0.062140	14.308	105.8
27.6	13.78	0.43	0.027004	0.063396	14.598	105.9
25.9	12.93	0.54	0.033912	0.056488	13.007	100.6
27.1	13.53	0.50	0.031400	0.059000	13.585	100.4
20.5	10.24	0.72	0.045216	0.045184	10.404	101.6
29.6	14.78	0.38	0.023864	0.066536	15.321	103.7
26.2	13.08	0.51	0.032028	0.058372	13.441	102.8
Contenido promedio (%)			s	% CV		
102.9			2.08	2.02		

Cantidad y Contenido de Naproxeno tabletas, monitoreo visual:

$$C_{\text{HCl}} = 0.0659 \text{ mmol/mL}$$

$$C_{\text{NaOH}} = 0.0929 \text{ mmol/mL} \rightarrow 0.0929 \text{ mmol en 1 mL}$$

$$\text{Masa molar de Naproxeno} = 230.26 \text{ mg/mmol}$$

25.9 mg de polvo de naproxeno tabletas, equivalente a 12.93 mg de naproxeno, volumen del punto final 540 μL .

Cuadro 9. Cantidad y contenido de Naproxeno tabletas, monitoreo visual. Nueve ensayos, n = 9

Polvo de tabletas (mg) n = 9 Balanza analítica	Naproxeno en el polvo de tabletas (mg) n = 9	Volumen de HCl en punto final (mL)	mmol NaOH que reaccionó con HCl	mmol NaOH que reaccionó con Naproxeno	Naproxeno calculado (mg)	Contenido Naproxeno tabletas (%)
33.7	16.83	0.26	0.017134	0.075766	17.446	103.7
28.4	14.18	0.42	0.027678	0.065222	15.018	105.9
27.1	13.53	0.45	0.029655	0.063245	14.563	107.6
27.6	13.78	0.43	0.028337	0.064563	14.866	107.9
25.9	12.93	0.54	0.035586	0.057314	13.197	102.1
27.1	13.53	0.50	0.032950	0.059950	13.804	102.0
20.5	10.24	0.70	0.046130	0.046770	10.769	105.2
29.6	14.78	0.37	0.024383	0.068517	15.777	106.7
26.2	13.08	0.50	0.032950	0.059950	13.804	105.5
Contenido promedio (%)			s		% CV	
105.2			2.19		2.08	

Cuadro 10. Naproxeno tabletas, contenido y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico.

Naproxeno tabletas, contenido y coeficiente de variación		
	Contenido (%)	% CV
Fenoltaleína	105.2	2.08
Segunda razón de cambio	102.9	2.02

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en la monografía correspondiente, indica que las tabletas contienen no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{14}H_{14}O_3$, indicada en el marbete. (FEUM, 2014) p 2105. Los resultados se encuentran dentro del intervalo aceptado por la FEUM para naproxeno tabletas.

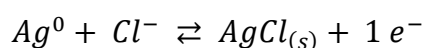
6 Determinación coulombimétrica

6.1 Procedimiento experimental

6.1.1 Construcción del equipo/Instrumentos

Se construyó una celda potenciométrica con un alambre de tungsteno $W^0|WO_3$ como microsensor o electrodo indicador (EI), como electrodo de referencia (ER) alambre de plata pura con recubrimiento de cloruro de plata introducido en una punta de micropipeta automática con disolución de KNO_3 , en la parte final de la punta se colocó una pequeña cantidad de algodón $Ag^0|AgCl_{(s)}|KNO_3||$ (ver Figura 10). Los electrodos se posicionaron en la semicelda coulombimétrica de interés con una tapa de goma horadada.

El recubrimiento de $AgCl$ sólido sobre Ag^0 se obtuvo electroquímicamente por electrooxidación, formación anódica de $AgCl$, la plata se oxida anódicamente en una disolución de HCl dentro de un tubo con forma de U, del otro lado del tubo se colocó un alambre de acero; ambos alambres se conectaron a una fuente de poder. La plata se conectó al ánodo (+), el acero se conectó al cátodo (-). Se obtuvo un recubrimiento de $AgCl$ sólida en la superficie del alambre de plata pura.



Se utilizó una celda coulombimétrica con capacidad de 1 mL en cada semicelda, y una celda coulombimétrica con capacidad de 3 mL en cada semicelda; se fabricaron en el taller de vidrio de la Facultad de Química. Se colocó una pequeña cantidad de algodón para separar mecánicamente cada semicelda. Como soporte para los electrodos, se colocaron sus respectivas tapas de goma horadadas (ver Figura 23).

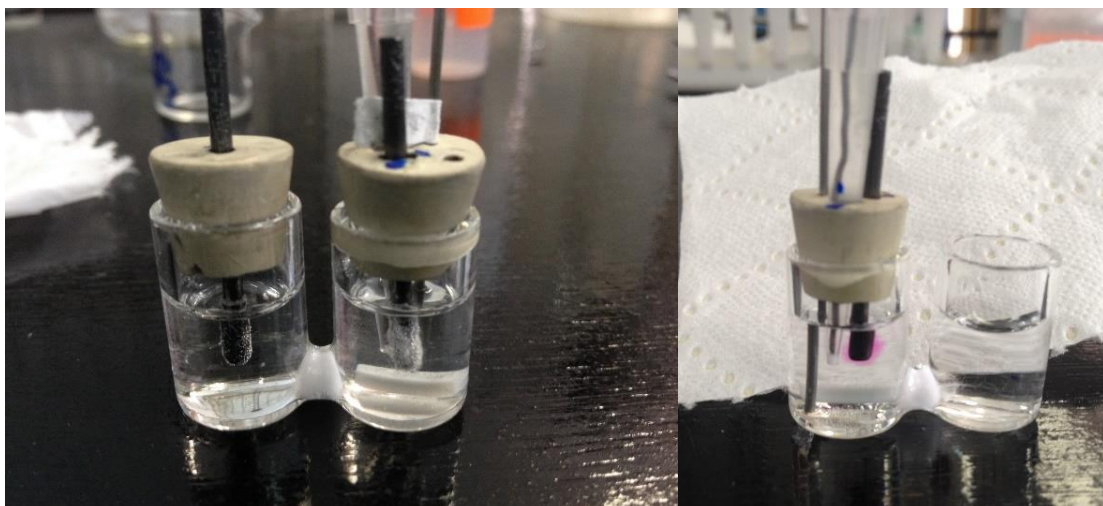


Figura 23. Izquierda y derecha: celda coulombimétrica compartimentalizada con un poco de algodón, capacidad en cada semicelda 1 mL, ET y EA de carbono grafito. En la semicelda de interés, se coloca un agitador magnético y la celda potenciométrica: El de $W^0|WO_3$ y ER de $Ag^0|AgCl_{(s)}|KNO_3||$.

En la celda de 1 mL, los electrodos usados como ánodo para la oxidación del agua y cátodo para la reducción del agua son pequeñas barras de grafito para dibujo. En la celda de 3 mL, los electrodos usados como ánodo para la oxidación del agua y cátodo para la reducción del agua son electrodos comerciales de carbono vítreo (ver Figura 24).

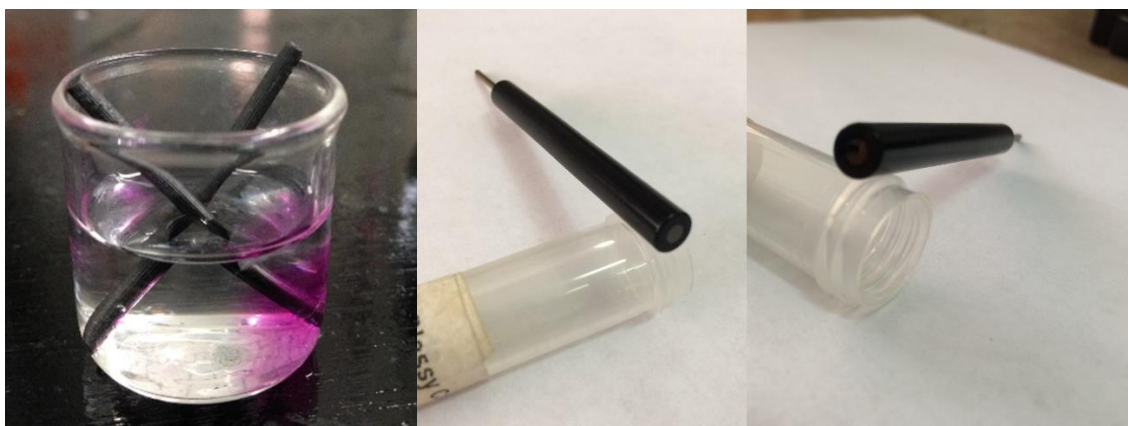


Figura 24. Izquierda: pequeñas barras de grafito para dibujo (electrodos). Derecha: electrodos comerciales de disco de carbono vítreo marca CH Instruments, Inc.

El agitador consta de un ventilador pequeño con un agitador magnético pegado a él, es accionado por una fuente de poder.

La celda potenciométrica se conectó al multímetro PC-Link, comunicado con una computadora. La celda coulombimétrica se conectó a una fuente de poder, convertidor de voltaje de 4.5 V (ver Figura 25).

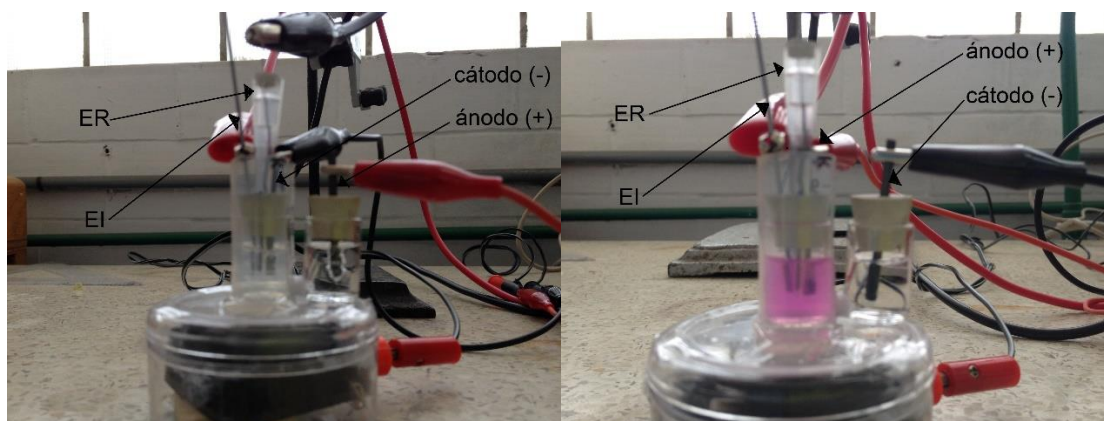


Figura 25. Izquierda: celda coulombimétrica conectada a la fuente de poder de 4.5 V, cables conectados a las puntas de lápiz se conectan a la fuente de poder, el negro al polo negativo (cátodo, reducción del H_2O), el rojo al polo positivo (ánodo, oxidación del H_2O). La celda potenciométrica (EI y ER) se coloca en la semicelda coulombimétrica de interés cátodo (-) y se conecta al multímetro PC-Link para medir la diferencia de potencial. El multímetro se conecta a la computadora donde se registran los datos de diferencia de potencial y tiempo. Derecha: La semicelda de interés es el ánodo (+). Para mejor soporte, la semicelda coulombimétrica de interés se posiciona en una jeringa cortada y se pega con cinta adhesiva sobre el agitador magnético.

6.1.2 Reactivos

6.1.2.1 Celda carbono grafito

- Agua desionizada utilizada para preparación de disoluciones y lavados pertinentes, reactivo analítico.
- Carbonato de sodio: Na_2CO_3 pureza 99.9 %
- Disolución de carbonato de sodio $C_{Na_2CO_3} = 2.48 \text{ mg/mL}$

- Disolución estandarizada de ácido clorhídrico, $C_{\text{HCl}} = 0.0628 \text{ mol/L}$
- Biftalato de potasio: $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-COOK}$, pureza 99.95 %
- Disolución de biftalato de potasio, $C_{\text{KBift}} = 0.10041 \text{ M}$
- Disolución estandarizada de hidróxido de sodio, $C_{\text{NaOH}} = 0.07025 \text{ mol/L}$
- Disolución de fenolftaleína como indicador visual.

Preparación: Disolver 1.0 g de fenolftaleína en 100 mL de alcohol (etanol) (FEUM, 2014) p 189.

- Disolución de nitrato de potasio, $C_{\text{KNO}_3} = 0.1 \text{ mol/L}$ utilizado como electrolito soporte y disolución de llenado para el electrodo de referencia.
- Naproxeno tabletas 250 mg, marca Messelxen; lote: SI1520
- Disolución de naproxeno tabletas 14.87 mg/mL

Preparación: Se pesaron 20 tabletas, se calculó su peso promedio y se trituró hasta polvo fino. Se pesó la cantidad de polvo equivalente a 74.356 mg de Naproxeno, se adicionó 5.0 mL de NaOH 0.07025 mol/L, parte de los excipientes sedimentan obteniendo así una disolución de 14.87 mg/mL.

- Alambre de plata para construcción del electrodo de referencia $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3||$ (Aldrich: $\text{Ag}^0 \geq 99.9 \%$).
- Alambre de Tungsteno, para construcción del electrodo de trabajo $\text{W}^0|\text{WO}_{3(s)}$ (Aldrich: $\text{W}^0 \geq 99.0 \%$).

6.1.2.2 Celda carbono vítreo

- Agua desionizada utilizada para preparación de disoluciones y lavados pertinentes, reactivo analítico.
- Biftalato de potasio $\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-COOK}$, pureza 99.95 %
- Disolución de biftalato de potasio, $C_{\text{KBift}} = 0.10587 \text{ mol/L}$
- Disolución estandarizada de hidróxido de sodio, $C_{\text{NaOH}} = 0.0932 \text{ mol/L}$
- Disolución de fenolftaleína como indicador visual.

Preparación. Disolver 1.0 g de fenolftaleína en 100 mL de alcohol (etanol) (FEUM, 2014) p 189.

- Disolución de nitrato de potasio, $C_{\text{KNO}_3} = 0.1 \text{ mol/L}$ utilizado como electrolito soporte y disolución de llenado para el electrodo de referencia.
- Naproxeno tabletas 250 mg, marca Messelxen; lote: SI1520

- Disolución de naproxeno tabletas 19.47 mg/mL

Preparación: Se pesaron 20 tabletas, se calculó su peso promedio y se trituró hasta polvo fino. Se pesó la cantidad de polvo equivalente a 194.7 mg de Naproxeno, se adicionó 10.0 mL de NaOH 0.0932 mol/L, parte de los excipientes sedimentan obteniendo así una disolución de 19.47 mg/mL

- Naproxeno Materia Prima

- Disolución de Naproxeno Materia Prima 20.98 mg/mL NaOH

Preparación: Se pesó 209.8 mg de Naproxeno materia prima, se adicionó 10.0 mL de NaOH 0.0932 mol/L; obteniendo así una disolución de 20.98 mg/mL.

- Alambre de plata para construcción del electrodo de referencia $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3||$ (Aldrich: $\text{Ag}^0 \geq 99.9\%$).

- Alambre de Tungsteno, para construcción del electrodo de trabajo $\text{W}^0|\text{WO}_{3(s)}$ (Aldrich: $\text{W}^0 \geq 99.99\%$).

- Electrodos comerciales de disco de carbono vítreo marca CH Instruments, Inc.

6.1.3 Metodología analítica

6.1.3.1 Potenciometría y monitoreo visual

La celda coulombimétrica se conectó a la fuente de poder a través de los electrodos ET y EA (cátodo y ánodo) de carbono grafito (celda 1 mL) o carbono vítreo (celda 3 mL) según corresponda. El microsensor de $\text{W}^0|\text{WO}_3$ y el ER $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3||$ se posicionaron en la semicelda coulombimétrica de interés y se conectaron al equipo PC-Link para realizar el monitoreo potenciométrico.

Se monitoreó el potencial y el tiempo durante la titulación manteniendo agitación constante, se registró el tiempo al cual ocurre el cambio de vire debido al indicador; se calculó el tiempo del punto final mediante primera y segunda razón de cambio a partir de los datos obtenidos potenciométricamente.

Entre cada una de las mediciones se realizaron lavados pertinentes de los materiales y electrodos con agua desionizada.

6.1.3.1.1 Celda carbono grafito

6.1.3.1.1.1 Titulación volumétrica de NaOH

Se tituló volumétricamente NaOH con HCl 0.0628 M y con biftalato de potasio 0.10041 M.

Se tomó 1.0 mL de disolución de NaOH, dos gotas de fenolftaleína y se adicionó HCl hasta volumen de cambio de vire. El HCl se estandarizó previamente con disolución de Na_2CO_3

Se tomó una alícuota de 500 μL Biftalato de potasio, dos gotas de fenolftaleína y se adicionó NaOH hasta cambio de vire.

Se promediaron los resultados y con ello se obtuvo la concentración de NaOH. 0.07025 M (punto de referencia para el cálculo de la concentración de naproxeno, dado que es una titulación indirecta).

6.1.3.1.1.2 Titulación indirecta de naproxeno tabletas 250 mg

Se realizó una curva de calibración coulombimétrica de Biftalato de potasio (tiempo de punto final potenciométrico y tiempo de vire en función del volumen adicionado de KBift) para determinar la corriente constante del sistema: 0 μL , 20 μL , 40 μL , 60 μL , 80 μL , 100 μL , completar 1.0 mL con KNO_3 (blanco) y agregar una gota de fenolftaleína.

Semicelda de interés: Cátodo (-) reducción del agua, cable negro proveniente de la fuente de poder.

Se midió el tiempo de vire y se calculó el punto final potenciométrico de la disolución de Naproxeno: 100 μL Naproxeno en NaOH 0.07025 mol/L + 900 μL KNO_3 ; una gota de fenolftaleína.

Semicelda de interés: Ánodo (+) oxidación del agua, cable rojo proveniente de la fuente de poder.

Entre cada una de las mediciones se realizaron lavados pertinentes de los materiales y electrodos con agua desionizada.

6.1.3.1.2 Celda carbono vítreo

6.1.3.1.2.1 Titulación volumétrica de NaOH

Se tomó una alícuota de 500 μL de biftalato de potasio 0.10587 M, se adicionó NaOH hasta cambio de vire, obteniendo una concentración de NaOH 0.0932 M (punto de referencia para el cálculo de la concentración de naproxeno, dado que es una titulación indirecta).

6.1.3.1.2.2 Titulación indirecta de naproxeno tabletas 250 mg y materia prima

Se realizó una curva de calibración coulombimétrica de biftalato de potasio (tiempo de punto final potenciométrico y tiempo de vire en función del volumen adicionado de KBift) para determinar la corriente constante del sistema: 0 μL , 10 μL , 20 μL , 30 μL , 40 μL , 50 μL , completar 3.0 mL con KNO_3 (blanco) y agregar una gota de fenolftaleína.

Semicelda de interés: Cátodo (-) reducción del agua, cable negro proveniente de la fuente de poder.

Se midió el tiempo de vire y se calculó el punto final potenciométrico de la disolución de Naproxeno tabletas y Materia prima: 100 μL Naproxeno en NaOH 0.0932 mol/L + 2900 μL KNO_3 ; una gota de fenolftaleína.

Semicelda de interés: Ánodo (+) oxidación del agua, cable rojo proveniente de la fuente de poder.

Entre cada una de las mediciones se realizaron lavados pertinentes de los materiales y electrodos con agua desionizada. La superficie de los electrodos de carbono vítreo fue pulida con una suspensión de alúmina en agua desionizada, el material abrasivo se removió con más agua desionizada.

6.2 Resultados y discusión

6.2.1 Curva de calibración de Biftalato de potasio

Con la finalidad de conocer la corriente constante del sistema, se realizó una curva de calibración de biftalato de potasio (o hidrógeno ftalato de potasio) (KBift), que se muestra en la Figura 26. $t = f(V)$, utilizando una disolución de KBift, la cual se colocó con la cantidad suficiente de KNO_3 como electrolito soporte en la semicelda coulombimétrica de interés: cátodo (-) electrodo de trabajo (ET), donde ocurre la electrólisis del H_2O . El agua se reduce generando iones OH^- que permiten la reacción ácido-base entre los iones hidróxido y el KBift. Se obtuvo el tiempo del punto final mediante monitoreo potenciométrico: primera y segunda razón de cambio y monitoreo visual con indicador ácido-base fenolftaleína. En el monitoreo potenciométrico se utilizaron los electrodos: EI de $\text{W}^0|\text{WO}_3$, vs ER de $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3$.

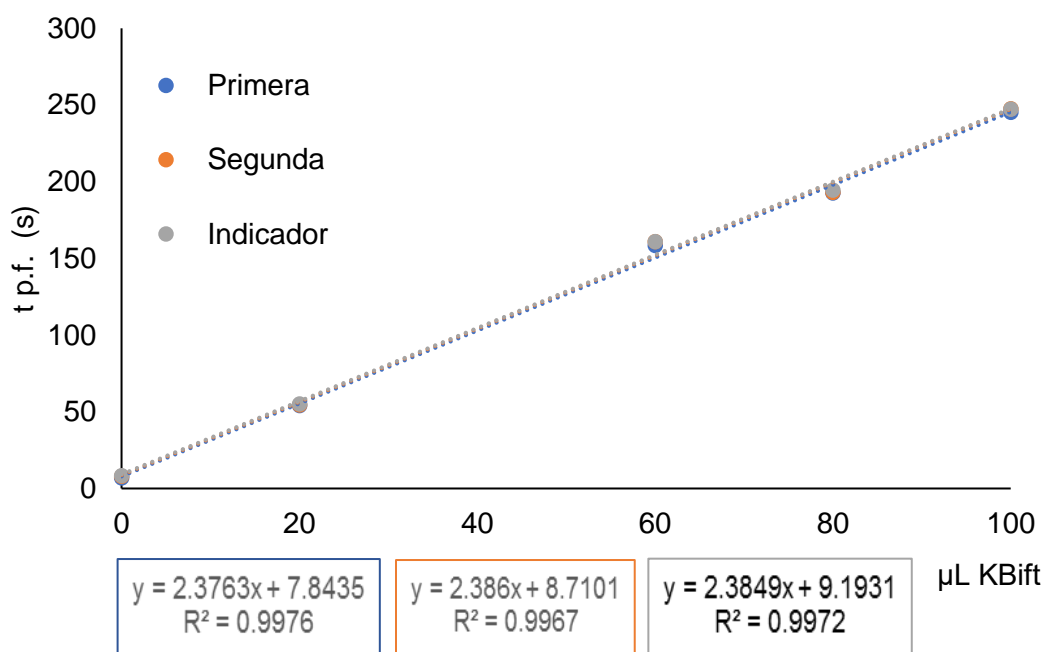


Figura 26. Curva de calibración de KBift, $t = f(V)$. Con la pendiente de la recta se obtiene la corriente constante del sistema. Cuanto mayor cantidad de KBift se coloca en la celda, el tiempo de análisis se incrementa. Arriba: ET y EA carbono grafito. Abajo: ET y EA carbono vítreo.

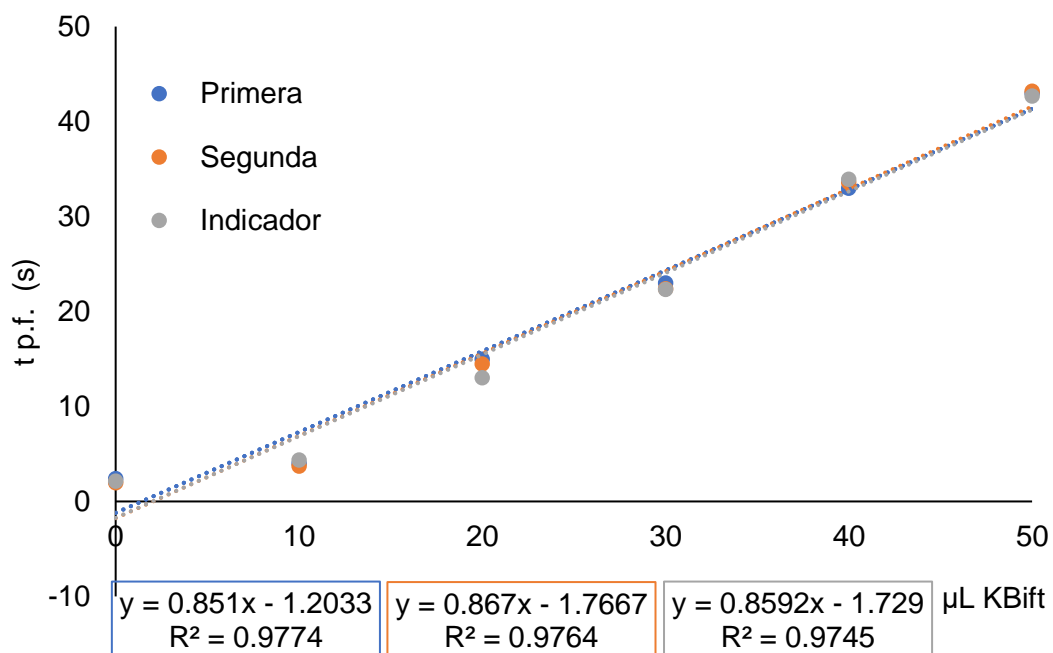
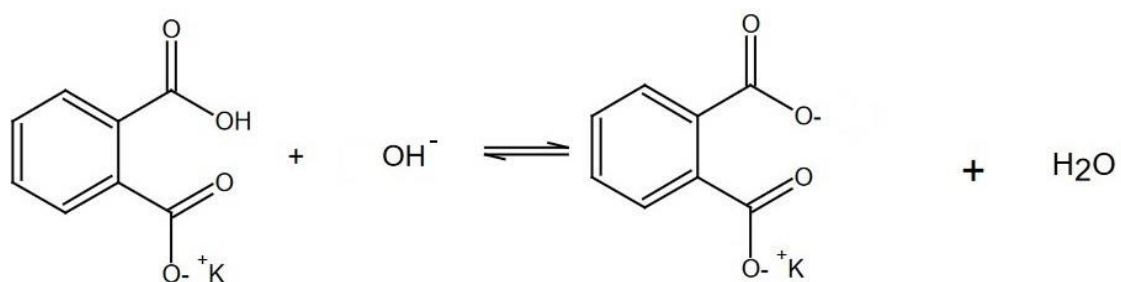


Figura 26. Continuación. Curva de calibración de KBift, $t = f(V)$, Con la pendiente de la recta se obtiene la corriente constante del sistema. Cuanto mayor cantidad de KBift se coloca en la celda, el tiempo de análisis se incrementa. Arriba: ET y EA carbono grafito. Abajo: ET y EA carbono vítreo.

La reacción química ácido-base acoplada del hidróxido electrogenerado en el cátodo con el KBift es la siguiente:



Se utilizó la Ecuación (12) $y = mx + b$ para calcular la corriente constante del sistema.

Ejemplo de cálculo monitoreo visual, ET y EA carbono grafito:

$$y = 2.3849x + 9.1931$$

$$y = \text{tiempo (s)} \rightarrow t_{vire}; t_{p.f.} \qquad x = \text{volumen } (\mu\text{L BfK})$$

$$\text{Pendiente} = \left(\frac{nF}{i * \text{Masa molar KBift}} \right) \qquad i \text{ (A)} = \left(\frac{nF}{\text{Pendiente} * \text{Masa molar KBift}} \right)$$

n : Número de electrones intercambiados = 2

F : Constante de Faraday = 96490 C/mol

$$i = \left(\frac{2 * 96490}{2.3849 * 204.22} \right) = 396.23 \mu\text{A} \left(\frac{1 * 10^{-6} \text{ A}}{1 \mu\text{A}} \right) = 0.00039623 \text{ A}$$

El Cuadro 11 resume la corriente constante de electrólisis obtenida con electrodos de carbono grafito y carbono vítreo respectivamente.

Entre el ET y el EA se impone una diferencia de potencial constante, la transferencia de masa constante se garantiza mediante una agitación vigorosa permanente.

En estas condiciones, la corriente de electrólisis es constante y estará limitada por la reacción operativa de titulación acoplada a la electrogeneración del titulante. El ET es el cátodo para la titulación de ácidos o el ánodo para la titulación de bases (Marín-Medina A., 2014).

Cuadro 11. Corriente constante de electrólisis obtenida con monitoreo visual y potenciométrico, electrodos de carbono grafito y carbono vítreo.

	Corriente de electrólisis, i (μA)	
	Carbono grafito	Carbono vítreo
Monitoreo visual		
Fenolftaleína	396.23	1099.82
Monitoreo potenciométrico		
Primera razón de cambio	397.66	1110.41
Segunda razón de cambio	396.04	1089.92

6.2.2 Titulación indirecta de Naproxeno Tabletas

Con la finalidad de determinar la cantidad del naproxeno en las tabletas, se hizo una titulación por retroceso. Se tituló el exceso de NaOH en 100 μL que no reaccionó con naproxeno al realizar la disolución. Se colocó la disolución de naproxeno en NaOH en la semicelda de interés ET ánodo, con suficiente electrolito soporte KNO_3 . En la Figura 27 se muestra el monitoreo potenciométrico de la reacción ácido-base del NaOH en exceso con el H^+ electrogenerado en el ánodo (ET), correspondiente a la titulación indirecta del naproxeno. La Figura 28 muestra el tiempo del punto final: primera y segunda razón de cambio. Se registró también el tiempo del punto final por monitoreo visual. (El de $\text{W}^0|\text{WO}_3$, vs ER de $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3||$).

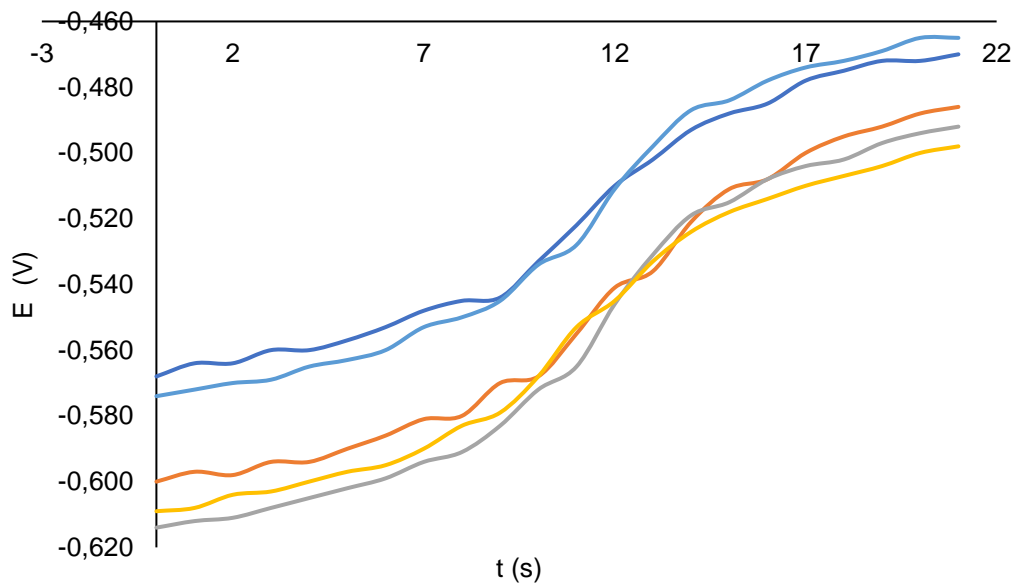
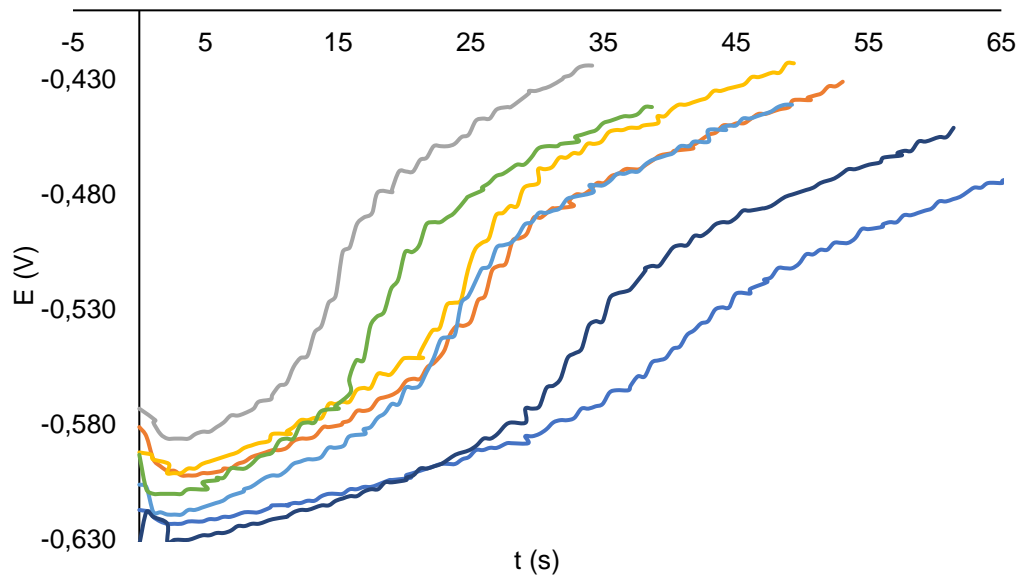


Figura 27. $E = f(t)$ Curva de titulación indirecta de naproxeno tabletas. Titulación por retroceso. Monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del NaOH en exceso que no reaccionó con naproxeno tabletas. Reacción ácido-base entre los iones hidróxido y los iones H^+ electrogenerados en el ET ánodo. Arriba: Carbono grafito, $n = 7$. Abajo: carbono vítreo, $n = 5$.

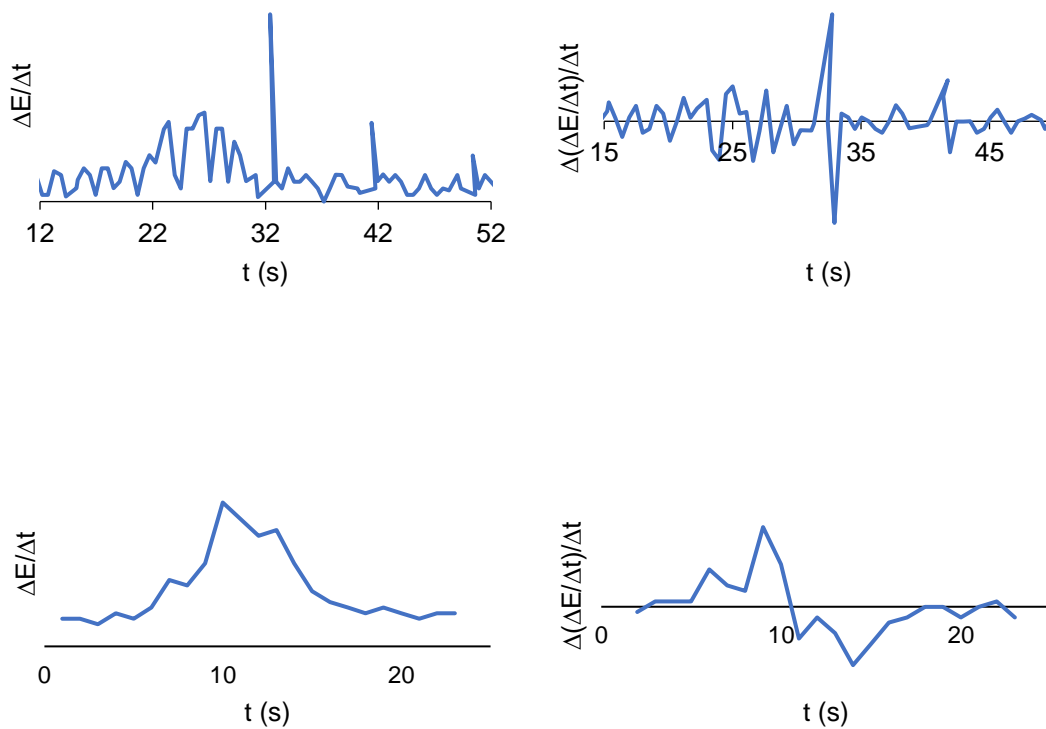
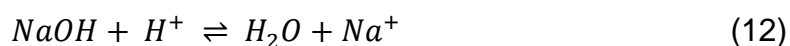


Figura 28. Punto final, primera y segunda razón de cambio del monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del exceso de NaOH que no reaccionó con naproxeno tabletas y reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo. Ejemplo del tiempo del punto final n = 1. Izquierda arriba, carbono grafito: primera razón de cambio 32.4 s; derecha arriba, carbono grafito: segunda razón de cambio 32.4 s; monitoreo visual carbono grafito no presente en la gráfica 20.41 s. Izquierda abajo, carbono vítreo: primera razón de cambio 10 s; derecha abajo, carbono vítreo: segunda razón de cambio 10.6 s; monitoreo visual carbono vítreo no presente en la gráfica 9.57 s.

La reacción química ácido-base acoplada de los iones H⁺ electrogenerados en el ánodo con el NaOH es la siguiente:



6.2.2.1 Cálculo de mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+)

Ejemplo de cálculo, monitoreo visual carbono grafito.

100 µL Naproxeno Tabletas 14.87 mg/mL

Se utilizó la primera ley de Faraday para determinar el número de mol de NaOH en exceso que no reaccionó con naproxeno y reaccionó con el H⁺ electrogenerado. Al tratarse de una valoración por retroceso, este dato es de utilidad para la determinación de la cantidad de naproxeno. Los cuadros 12, 13 y 14 muestran el número de mol de NaOH obtenido por monitoreo potenciométrico y visual, con electrodos de carbono grafito, cuadros 15, 16 y 17 electrodos de carbono vítreo.

La relación estequiométrica en la reacción ácido-base entre el OH⁻ y el H⁺ electrogenerado es 1:1, por lo tanto:

$$N_{H^+} = N_{NaOH}$$

$$Q (C) = it$$

$$N_{NaOH} (mol) = \left(\frac{Q}{nF}\right)$$

$$Q = (nFN_{NaOH})$$

$$F: \text{Constante de Faraday} \left(\frac{C}{mol}\right) = 96490$$

$$t_{vire\ promedio} = 20.55\ s$$

$$Q = (0.00039623\ A * 20.55\ s) = 0.00814\ C$$

n: Número de electrones intercambiados = 2

$$N_{NaOH\ en\ exceso} = \left(\frac{0.00814\ C}{2 * 96490\ C/mol}\right) = 4.2 \times 10^{-8}\ mol\ NaOH$$

Cuadro 12. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo visual, fenolftaleína. Carbono grafito.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{vire} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	30.25	0.011985861	6.2109x10 ⁻⁸
2	100	20.41	0.008086989	4.1906x10 ⁻⁸
3	100	12.13	0.004806231	2.4905x10 ⁻⁸
4	100	18.60	0.007369819	3.8190x10 ⁻⁸
5	100	19.69	0.007801706	4.0428x10 ⁻⁸
6	100	15.18	0.006014723	3.1168x10 ⁻⁸
7	100	27.56	0.010920011	5.6586x10 ⁻⁸
Promedio	100	20.55	0.008140763	4.2184x10 ⁻⁸

Cuadro 13. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono grafito.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{p.f.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	20.11	0.00799696	4.1439x10 ⁻⁸
2	100	32.40	0.01288421	6.6764x10 ⁻⁸
3	100	14.80	0.00588538	3.0497x10 ⁻⁸
4	100	21.09	0.00838667	4.3459x10 ⁻⁸
5	100	24.29	0.00965918	5.0053x10 ⁻⁸
6	100	15.83	0.00629497	3.2620x10 ⁻⁸
7	100	29.11	0.01157591	5.9985x10 ⁻⁸
Promedio	100	22.52	0.00895475	4.6402x10 ⁻⁸

Cuadro 14. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono grafito.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{p.f.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	20.11	0.00796445	4.1271x10 ⁻⁸
2	100	32.40	0.01283183	6.6493x10 ⁻⁸
3	100	19.03	0.00753672	3.9054x10 ⁻⁸
4	100	21.34	0.00845158	4.3795x10 ⁻⁸
5	100	24.04	0.00952090	4.9336x10 ⁻⁸
6	100	15.88	0.00628918	3.2590x10 ⁻⁸
7	100	29.13	0.01153677	5.9782x10 ⁻⁸
Promedio	100	23.13	0.00916163	4.7475x10 ⁻⁸

Cuadro 15. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo visual, fenolftaleína. Carbono vítreo.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{vire.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	9.50	0.010448245	5.4142x10 ⁻⁸
2	100	9.78	0.010756194	5.5737x10 ⁻⁸
3	100	9.75	0.010723199	5.5566x10 ⁻⁸
4	100	9.57	0.010525233	5.4541x10 ⁻⁸
5	100	8.75	0.009623384	4.9867x10 ⁻⁸
Promedio	100	9.47	0.010415251	5.3971x10 ⁻⁸

Cuadro 16. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono vítreo.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{p.f.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	11.0	0.01221454	6.3294x10 ⁻⁸
2	100	11.0	0.01221454	6.3294x10 ⁻⁸
3	100	12.0	0.01332495	6.9048x10 ⁻⁸
4	100	10.0	0.01110413	5.7540x10 ⁻⁸
5	100	12.0	0.01332495	6.9048x10 ⁻⁸
Promedio	100	11.2	0.01243662	6.4445x10 ⁻⁸

Cuadro 17. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono vítreo.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{p.f.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	10.9	0.01188014	6.1561x10 ⁻⁸
2	100	11.4	0.01242510	6.4385x10 ⁻⁸
3	100	12.1	0.01318804	6.8339x10 ⁻⁸
4	100	10.6	0.01155316	5.9867x10 ⁻⁸
5	100	12.1	0.01318804	6.8339x10 ⁻⁸
Promedio	100	11.42	0.01244690	6.4498x10 ⁻⁸

6.2.2.2 Cantidad y contenido de Naproxeno tabletas

Ejemplo de cálculo, monitoreo visual. Carbono grafito.

Cálculo de mol presente en 100 μL de NaOH

$$C_{NaOH \text{ Controlada volumétricamente}} = 0.07025 \text{ mol/L}$$

Hay 0.07025 μmol NaOH en 1μL de disolución

$$N_{NaOH} (mol) = 100 \mu L NaOH \left(\frac{0.07025 \mu mol NaOH}{1 \mu L NaOH} \right) \left(\frac{1 mol NaOH}{1 \times 10^6 \mu mol NaOH} \right)$$

$$= 0.000007025 mol NaOH = 7.025 \times 10^{-6} mol NaOH$$

Mol de NaOH que reaccionó con Naproxeno tabletas:

$$N_{NaOH} \text{ que reaccionó con naproxeno}$$

$$= (N_{NaOH} \text{ presente en } 100 \mu L \text{ de NaOH controlado volumétricamente}$$

$$- N_{NaOH} \text{ exceso de NaOH que reaccionó con } H^+ \text{ electrogenerado})$$

$$N_{NaOH} \text{ que reaccionó con naproxeno}$$

$$= (7.025 \times 10^{-6} mol NaOH - 4.218 \times 10^{-8} mol NaOH)$$

$$= 6.98 \times 10^{-6} mol NaOH$$

Cantidad de Naproxeno tabletas:

Ejemplo de cálculo monitoreo visual

$$Cantidad \text{ de Naproxeno tabletas (g)} = N_{NaOH} \text{ que reaccionó con naproxeno}$$

$$* \text{ Masa molar naproxeno}$$

$$= mol NaOH \left(\frac{1 mol Naproxeno}{1 mol NaOH} \right) \left(\frac{230.26 g Naproxeno}{1 mol Naproxeno} \right)$$

Cantidad de Naproxeno tabletas

$$= 6.9828 \times 10^{-6} mol NaOH \left(\frac{1 mol Naproxeno}{1 mol NaOH} \right) \left(\frac{230.26 g Naproxeno}{1 mol Naproxeno} \right)$$

$$= 0.0016079 g Naproxeno$$

$$0.0016079 g Naproxeno \left(\frac{1000 mg}{1 g} \right) = 1.6079 mg Naproxeno$$

Contenido de naproxeno tabletas:

Hay 1.487 mg de naproxeno en 100 μ L de disolución

$$Contenido \text{ Naproxeno (\%)} = \left(\frac{mg \text{ Naproxeno calculado}}{mg \text{ Naproxeno en } 100 \mu L \text{ disolución}} \right) * 100$$

$$Contenido \text{ Naproxeno (\%)} = \left(\frac{1.607 mg \text{ Naproxeno}}{1.487 mg \text{ Naproxeno}} \right) * 100 = 108.01 \%$$

En los Cuadros 18, 19 y 20 se presenta la cantidad y contenido de naproxeno en las tabletas con electrodos de carbono grafito. Cuadros 21, 22 y 23 carbono vítreo.

Cuadro 18. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo visual. Carbono grafito.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	6.9629x10 ⁻⁶	0.0016033	1.6033	107.8
2	6.9831x10 ⁻⁶	0.0016079	1.6079	108.1
3	7.0001x10 ⁻⁶	0.0016118	1.6118	108.4
4	6.9868x10 ⁻⁶	0.0016088	1.6088	108.2
5	6.9846x10 ⁻⁶	0.0016083	1.6083	108.2
6	6.9938x10 ⁻⁶	0.0016104	1.6104	108.3
7	6.9684x10 ⁻⁶	0.0016045	1.6045	107.9
Promedio	6.9828x10 ⁻⁶	0.0016079	1.6079	108.1
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación
108.1		0.20		0.19

Cuadro 19. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono grafito.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	6.9836x10 ⁻⁶	0.0016080	1.6080	108.1
2	6.9582x10 ⁻⁶	0.0016022	1.6022	107.7
3	6.9945x10 ⁻⁶	0.0016106	1.6106	108.3
4	6.9815x10 ⁻⁶	0.0016076	1.6076	108.1
5	6.9749x10 ⁻⁶	0.0016061	1.6061	108.0
6	6.9924x10 ⁻⁶	0.0016101	1.6101	108.3
7	6.9650x10 ⁻⁶	0.0016038	1.6038	107.9
Promedio	6.9786x10 ⁻⁶	0.0016069	1.6069	108.1
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación
	108.1	0.21		0.19

Cuadro 20. Cantidad y Contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono grafito.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	6.9837x10 ⁻⁶	0.0016081	1.6081	108.1
2	6.9585x10 ⁻⁶	0.0016023	1.6023	107.8
3	6.9859x10 ⁻⁶	0.0016086	1.6086	108.2
4	6.9812x10 ⁻⁶	0.0016075	1.6075	108.1
5	6.9757x10 ⁻⁶	0.0016062	1.6062	108.0
6	6.9924x10 ⁻⁶	0.0016101	1.6101	108.3
7	6.9652x10 ⁻⁶	0.0016038	1.6038	107.9
Promedio	6.9775x10 ⁻⁶	0.0016067	1.6067	108.0
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación
		108.0	0.19	0.17

Cuadro 21. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo visual. Carbono vítreo.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	9.2659x10 ⁻⁶	0.0021336	2.1336	109.6
2	9.2643x10 ⁻⁶	0.0021332	2.1332	109.6
3	9.2644x10 ⁻⁶	0.0021332	2.1332	109.6
4	9.2655x10 ⁻⁶	0.0021335	2.1335	109.6
5	9.2701x10 ⁻⁶	0.0021345	2.1345	109.6
Promedio	9.2660x10 ⁻⁶	0.0021336	2.1336	109.6
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación
		109.6	0.03	0.03

Cuadro 22. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono vítreo.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	9.2567x10 ⁻⁶	0.0021314	2.1314	109.5
2	9.2567x10 ⁻⁶	0.0021314	2.1314	109.5
3	9.2510x10 ⁻⁶	0.0021301	2.1301	109.4
4	9.2625x10 ⁻⁶	0.0021328	2.1328	109.5
5	9.2510x10 ⁻⁶	0.0021301	2.1301	109.4
Promedio	9.2556x10 ⁻⁶	0.0021312	2.1312	109.5
Contenido promedio (%)	Desviación estándar		% Coeficiente de variación	
109.5	0.06		0.05	

Cuadro 23. Cantidad y contenido de naproxeno tabletas monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono vítreo.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	9.2584x10 ⁻⁶	0.0021318	2.1318	109.5
2	9.2556x10 ⁻⁶	0.0021312	2.1312	109.5
3	9.2517x10 ⁻⁶	0.0021303	2.1303	109.4
4	9.2601x10 ⁻⁶	0.0021322	2.1322	109.5
5	9.2517x10 ⁻⁶	0.0021303	2.1303	109.4
Promedio	9.2555x10 ⁻⁶	0.0021312	2.1312	109.5
Contenido promedio (%)	Desviación estándar		% Coeficiente de variación	
109.5	0.05		0.04	

Cuadro 24. Contenido naproxeno tabletas y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Carbono grafito.

Naproxeno tabletas, contenido y coeficiente de variación. Carbono grafito.		
Monitoreo Visual y potenciométrico	Contenido (%)	% CV
Indicador ácido-base Fenolftaleína	108.1	0.19
Primera razón de cambio	108.1	0.19
Segunda razón de cambio	108.0	0.17

Cuadro 25. Contenido naproxeno tabletas y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Carbono vítreo.

Naproxeno tabletas, contenido y coeficiente de variación. Carbono Vítreo.		
Monitoreo Visual y potenciométrico	Contenido (%)	% CV
Indicador ácido-base Fenolftaleína	109.6	0.03
Primera razón de cambio	109.5	0.05
Segunda razón de cambio	109.5	0.04

El contenido de naproxeno en las tabletas se encuentra en el intervalo aceptado por la FEUM para este medicamento. La monografía de naproxeno tabletas indica: Contienen no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{14}H_{14}O_3$, indicada en el marbete. (FEUM, 2014). p 2105.

Cuando efectuamos mediciones repetitivas, ya sea de una misma muestra, o de una misma población, los resultados se encontrarán más o menos dispersos alrededor de un valor central (Rojo) p 4.

La desviación estándar y el coeficiente de variación son medidas de dispersión de datos de la tendencia central. Cuando la dispersión es menor, los datos son más representativos y consistentes. La media aritmética es más representativa de la distribución. El coeficiente de variación muestral ($100s/\bar{x}$) evalúa el grado de variabilidad con respecto a la media (específicamente, la desviación

estándar como porcentaje de la media). Si las desviaciones son pequeñas en magnitud, entonces las x_i se aproximan a la media y hay poca variabilidad. Alternativamente, si las desviaciones son grandes en magnitud, entonces las x_i quedan lejos lo que sugiere una mayor cantidad de variabilidad (Devore, 2012) pp 36 y 46.

6.2.3 Titulación indirecta de Naproxeno Materia Prima

Con el fin de determinar la cantidad de naproxeno en la materia prima, se hizo una titulación por retroceso anteriormente descrita. Se tituló el exceso de NaOH en 100 μ L que no reaccionó con naproxeno materia prima al realizar la disolución. Se colocó la disolución de naproxeno en NaOH en la semicelda de interés ET ánodo, con suficiente electrolito soporte KNO_3 . En la Figura 29 se muestra el monitoreo potenciométrico de la reacción ácido-base del NaOH en exceso con el H^+ electrogenerado en el ánodo (ET), correspondiente a la titulación indirecta del naproxeno. La Figura 30 muestra el tiempo del punto final: primera y segunda razón de cambio. Se registró también el tiempo del punto final por monitoreo visual. (El de $\text{W}^0|\text{WO}_3$, vs ER de $\text{Ag}^0|\text{AgCl}_{(s)}|\text{KNO}_3||$).

Debido a que se disponía de una cantidad limitada de naproxeno materia prima este experimento sólo se efectuó en la celda coulombimétrica con electrodos de carbono vítreo.

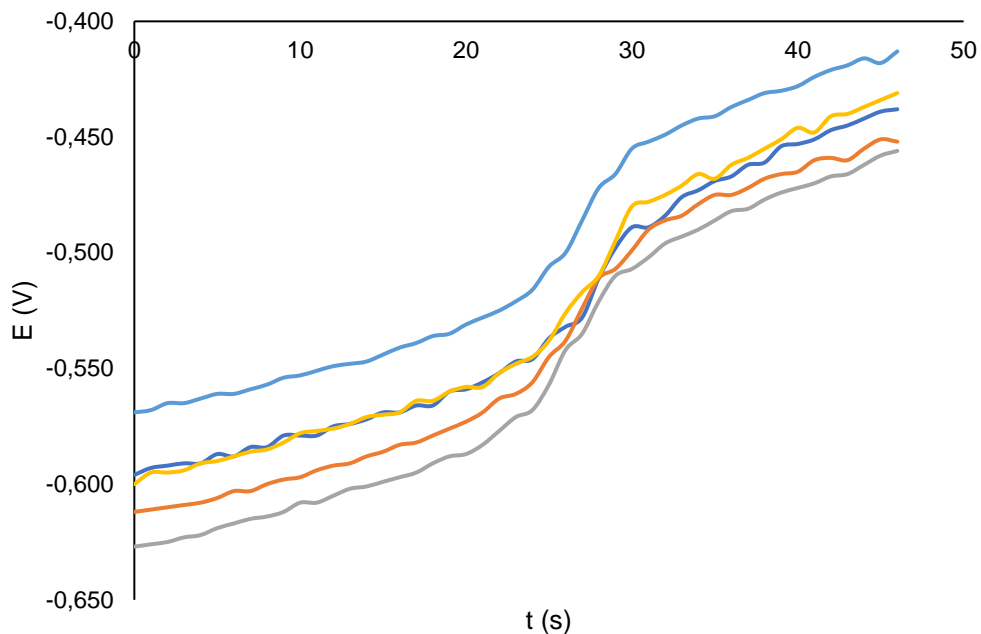


Figura 29. $E = f(t)$ Curva de titulación indirecta de naproxeno materia prima. Titulación por retroceso. Monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del NaOH en exceso que no reaccionó con naproxeno MP. Reacción ácido-base entre los iones hidróxido y los iones H^+ electrogenerados en el ET ánodo. Carbono vítreo, $n = 5$.

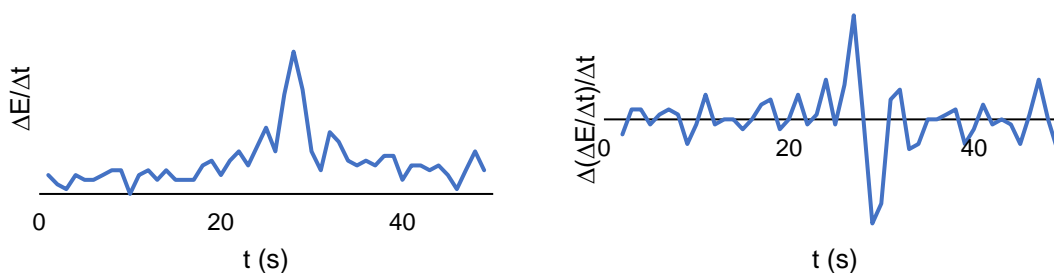


Figura 30. Punto final, primera y segunda razón de cambio del monitoreo potenciométrico de la titulación coulombimétrica del exceso de NaOH que no reaccionó con naproxeno materia prima y reaccionó con H^+ electrogenerado en el ánodo. Electrodo de carbono vítreo. Ejemplo del tiempo del punto final $n = 1$. Izquierda: primera razón de cambio 28 s; derecha: segunda razón de cambio 28.2 s; monitoreo visual no presente en la gráfica 24.97 s.

6.2.3.1 Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+)

Se utilizó la primera ley de Faraday para determinar el número de mol de NaOH en exceso que no reaccionó con naproxeno materia prima y reaccionó con el H⁺ electrogenerado. Al tratarse de una titulación por retroceso, este dato es de utilidad para la determinación de la cantidad de naproxeno en la materia prima.

Los Cuadros 26, 27 y 28 muestran el número de mol de NaOH obtenido por monitoreo potenciométrico y visual.

100 µL Naproxeno Materia Prima 20.98 mg/mL

Ejemplo de cálculo, monitoreo visual

La relación estequiométrica en la reacción ácido-base entre el OH⁻ y el H⁺ electrogenerado es 1:1, por lo tanto:

$$N_{H^+} = N_{NaOH}$$

$$Q (C) = it$$

$$N_{NaOH} (mol) = \left(\frac{Q}{nF}\right)$$

$$Q = (nFN_{NaOH})$$

$$F: \text{Constante de Faraday} \left(\frac{C}{mol}\right) = 96490$$

$$t_{vire\ promedio} = 24.55\ s$$

$$Q = (0.001099815\ A * 24.55\ s) = 0.02699\ C$$

$$N_{NaOH\ en\ exceso} = \left(\frac{0.02699\ C}{2 * 96490}\right) = 1.3989 \times 10^{-7}\ mol\ NaOH$$

Cuadro 26. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo visual, fenolftaleína. MP carbono vítreo.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{vire} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	24.97	0.027462388	1.42307x10 ⁻⁷
2	100	23.78	0.026153608	1.35525x10 ⁻⁷
3	100	24.03	0.026428562	1.36950x10 ⁻⁷
4	100	25.05	0.027550374	1.42763x10 ⁻⁷
5	100	24.90	0.027385401	1.41908x10 ⁻⁷
Promedio	100	24.55	0.026996067	1.39890x10 ⁻⁷

Cuadro 27. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. MP carbono vítreo.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{p.f.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	28.0	0.03109156	1.6111x10 ⁻⁷
2	100	27.0	0.02998115	1.5536x10 ⁻⁷
3	100	25.0	0.02776032	1.4385x10 ⁻⁷
4	100	29.0	0.03220197	1.6687x10 ⁻⁷
5	100	27.0	0.02998115	1.5536x10 ⁻⁷
Promedio	100	27.2	0.03020323	1.5651x10 ⁻⁷

Cuadro 28. Mol de NaOH en exceso que reaccionó con H⁺ electrogenerado en el ánodo (+). Monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. MP carbono vítreo.

Ensayo	Naproxeno (μL)	t _{p.f.} (s)	Q (C)	N _{NaOH} en exceso que reaccionó con H ⁺ electrogenerado en el ánodo (mol NaOH)
1	100	28.2	0.03073577	1.5927x10 ⁻⁷
2	100	26.8	0.02920988	1.5136x10 ⁻⁷
3	100	25.6	0.02790197	1.4458x10 ⁻⁷
4	100	28.8	0.03138972	1.6266x10 ⁻⁷
5	100	27.0	0.02942786	1.5249x10 ⁻⁷
Promedio	100	27.28	0.02973304	1.5407x10 ⁻⁷

6.2.3.2 Cantidad y contenido de Naproxeno materia prima

Ejemplo de cálculo, monitoreo visual. Carbono vítreo.

Cálculo de mol presente en 100 μL de NaOH

$$C_{NaOH \text{ Controlada volumétricamente}} = 0.0932 \text{ mol/L}$$

Hay 0.0932 μmol NaOH en 1 μL de disolución

$$N_{NaOH} (\text{mol}) = 100 \mu\text{L NaOH} \left(\frac{0.0932 \mu\text{mol NaOH}}{1 \mu\text{L NaOH}} \right) \left(\frac{1 \text{ mol NaOH}}{1 \times 10^6 \mu\text{mol NaOH}} \right)$$

$$= 0.00000932 \text{ mol NaOH} = 9.32 \times 10^{-6} \text{ mol NaOH}$$

Mol de NaOH que reaccionó con Naproxeno MP:

N_{NaOH} que reaccionó con naproxeno

$$= (N_{NaOH} \text{ presente en } 100 \mu\text{L de NaOH controlado volumétricamente} - N_{NaOH} \text{ exceso de NaOH que reacciona con H}^+ \text{ electrogenerado})$$

N_{NaOH} que reaccionó con naproxeno

$$= (9.32 \times 10^{-6} \text{ mol NaOH} - 1.3989 \times 10^{-7} \text{ mol NaOH})$$

$$= 9.18011 \times 10^{-6} \text{ mol NaOH}$$

Cantidad de Naproxeno MP:

$$\begin{aligned} \text{Cantidad de Naproxeno (g)} &= N_{\text{NaOH}} \text{ que reaccionó con naproxeno} \\ &\quad * \text{Masa molar naproxeno} \\ &= \text{mol NaOH} \left(\frac{1 \text{ mol Naproxeno}}{1 \text{ mol NaOH}} \right) \left(\frac{230.263 \text{ g Naproxeno}}{1 \text{ mol Naproxeno}} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Cantidad de Naproxeno} \\ &= 9.18011 \times 10^{-6} \text{ mol NaOH} \left(\frac{1 \text{ mol Naproxeno}}{1 \text{ mol NaOH}} \right) \left(\frac{230.263 \text{ g Naproxeno}}{1 \text{ mol Naproxeno}} \right) \\ &= 0.0021138 \text{ g Naproxeno} \\ &0.0021138 \text{ g Naproxeno} \left(\frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} \right) = 2.1138 \text{ mg Naproxeno} \end{aligned}$$

Contenido de naproxeno MP:

Hay 2.098 mg de Naproxeno en 100 μ L de disolución

$$\text{Contenido Naproxeno (\%)} = \left(\frac{\text{mg Naproxeno calculado}}{\text{mg Naproxeno en 100 } \mu\text{L disolución}} \right) * 100$$

$$\text{Contenido Naproxeno (\%)} = \left(\frac{2.1138 \text{ mg Naproxeno}}{2.098 \text{ mg Naproxeno}} \right) * 100 = 100.8 \%$$

En los Cuadros 29, 30 y 31 se presenta la cantidad y contenido de naproxeno en la materia prima con electrodos de carbono vítreo.

Cuadro 29. Cantidad y contenido de naproxeno MP monitoreo visual. Carbono vítreo.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	9.1777x10 ⁻⁶	0.0021133	2.1133	100.7
2	9.1845x10 ⁻⁶	0.0021148	2.1148	100.8
3	9.1831x10 ⁻⁶	0.0021145	2.1145	100.8
4	9.1772x10 ⁻⁶	0.0021132	2.1132	100.7
5	9.1781x10 ⁻⁶	0.0021134	2.1134	100.7
Promedio	9.1801x10 ⁻⁶	0.0021138	2.1138	100.8
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación
100.8		0.04		0.04

Cuadro 30. Cantidad y contenido de naproxeno MP monitoreo potenciométrico, primera razón de cambio. Carbono vítreo.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	9.1589x10 ⁻⁶	0.0021090	2.1090	100.5
2	9.1646x10 ⁻⁶	0.0021103	2.1103	100.6
3	9.1761x10 ⁻⁶	0.0021129	2.1129	100.7
4	9.1531x10 ⁻⁶	0.0021076	2.1076	100.5
5	9.1646x10 ⁻⁶	0.0021103	2.1103	100.6
Promedio	9.1635x10 ⁻⁶	0.0021100	2.1100	100.6
Contenido promedio (%)		Desviación estándar		% Coeficiente de variación
100.6		0.09		0.09

Cuadro 31. Cantidad y contenido de naproxeno MP monitoreo potenciométrico, segunda razón de cambio. Carbono vítreo.

Ensayo	N _{NaOH} que reaccionó con Naproxeno (mol)	Naproxeno (g)	Naproxeno (mg)	Contenido Naproxeno (%)
1	9.1607x10 ⁻⁶	0.0021094	2.1094	100.5
2	9.1686x10 ⁻⁶	0.0021112	2.1112	100.6
3	9.1754x10 ⁻⁶	0.0021128	2.1128	100.7
4	9.1573x10 ⁻⁶	0.0021086	2.1086	100.5
5	9.1675x10 ⁻⁶	0.0021109	2.1109	100.6
Promedio	9.1659x10 ⁻⁶	0.0021106	2.1106	100.6
Contenido promedio (%)	Desviación estándar		% Coeficiente de variación	
100.6	0.08		0.08	

Cuadro 32. Contenido naproxeno materia prima y coeficiente de variación. Monitoreo visual y potenciométrico. Carbono vítreo.

Naproxeno MP, Contenido (%) y % Coeficiente de variación. Carbono Vítreo.		
Monitoreo Visual y potenciométrico	Contenido (%)	% CV
Indicador ácido-base Fenolftaleína	100.8	0.04
Primera razón de cambio	100.6	0.09
Segunda razón de cambio	100.6	0.08

La FEUM en la monografía correspondiente, indica que la materia prima contiene no menos del 98.5 % y no más del 101.5 % de naproxeno, calculado con referencia a la sustancia seca (FEUM, 2014) p 1205. El contenido (o pureza por tratarse de MP) de naproxeno materia prima se encuentra en el intervalo aceptado por la FEUM.

En este experimento los datos más representativos son los obtenidos a través de monitoreo visual, ya que la dispersión respecto a la media es menor.

Los límites establecidos están basados en datos obtenidos en la práctica analítica normal; en ellos se tienen en cuenta errores analíticos normales, variaciones aceptables inherentes a la fabricación y a la formulación, así como cierto grado de alteración que se considera aceptable. No puede aplicarse ninguna otra tolerancia a los límites prescritos para determinar si la sustancia examinada cumple los de la monografía. Estos valores deberán cumplirse durante toda la vida útil de la sustancia o el preparado farmacéutico (FEUM, 2014) p 5.

7 Conclusiones

- Es posible construir equipo portátil de bajo costo que permite la cuantificación de naproxeno en materia prima y tabletas, el cual es de utilidad para muchas más determinaciones de analitos que involucren equilibrios químicos ácido-base.
- Se determinó la cantidad y contenido de naproxeno en la materia prima y en las tabletas mediante titulaciones volumétricas y coulombimétricas, monitoreando la reacción química de neutralización de forma visual y potenciométrica.
- Hay una mayor dispersión de los resultados en la titulación volumétrica de naproxeno tabletas y materia prima tanto con monitoreo visual como con potenciométrico en comparación con la titulación coulombimétrica con monitoreo visual y potenciométrico. El método coulombimétrico presenta un menor coeficiente de variación, por lo cual, los resultados son más representativos y consistentes. Sólo en los experimentos con carbono vítreo se tuvo menor dispersión de datos con el monitoreo visual respecto al potenciométrico (y en general los coeficientes de variación más bajos de todos los experimentos); con carbono grafito y titulación volumétrica la menor dispersión de los resultados se presenta con el monitoreo potenciométrico. Es imperativo implementar mejoras en la determinación coulombimétrica para que la disolución de NaOH controlada volumétricamente no sea requerida.
- Al utilizar las metodologías propuestas, hay una gran reducción de residuos y costos comparado con los MGA y con las mismas metodologías empleadas a escala convencional. El naproxeno puede determinarse directamente en las tabletas en presencia de excipientes sin procedimientos de pretratamiento de la muestra.
- Al construir el equipo desde cero, el analista es capaz de conocer su funcionamiento, así como los fundamentos de los métodos analíticos

empleados, lo cual es de gran utilidad en la enseñanza de la química analítica. El equipo portátil es útil para diversas determinaciones dentro y fuera del laboratorio.

8 Referencias bibliográficas

- Angiolillo D. J., W. S. (2017). Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs* 17, 97-107. doi:10.1007/s40256-016-0200-5
- Baeza A., García-Mendoza A. (2011). *Principios de electroquímica analítica. Colección de documentos de apoyo*. Ciudad de México.
- Bard A. J., F. L. (2001). *Electrochemical Methods Fundamentals and Applications*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Bindu, S. M. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147
- Brutzkus J.C., S. M. (2021). Naproxen. [Updated 2021 Jul 18]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525965/>*.
- Burgot, J.-L. (2012). *Ionic Equilibria in Analytical Chemistry*. New York: Springer Science+Business Media.
- Damiani, P. B. (2002). Spectrofluorometric determination of naproxen in tablets. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 29(1-2), 229–238. .
- Devore, J. (2012). *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias. 8ª edición*. . México: Cengage learning.
- Drensler S., W. S. (2014). On the pH-sensing properties of differently prepared tungsten oxide films. *Physica Status Solidi A*, 1-6. doi:10.1002/pssa.201330376
- FEUM. (2014). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Undécima edición. *Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*.
- Galicia E., L. K. (2003). Valoraciones microtitulométricas coulombimétricas. *XXXVIII Congreso Mexicano de Química*, 1-3.

- Harris D.C. (2010). *Quantitative Chemical Analysis*. New York, NY: W. H. Freeman and Company.
- Hauser, P. C. (2018). Coulometry. En A. T. P. Worsfold, *Encyclopedia of Analytical Science (Second Edition)*, (pp 234–240). Oxford 2005: Elsevier Inc.
- Hu J., S. A. (2016). Rational design of all-solid-state ion-selective electrodes and reference electrodes. *Trends in Analytical Chemistry*, 76 (2016) 102-114. doi:10.1016/j.trac.2015.11.004
- Inzelt G., L. A. (2013). *Handbook of Reference Electrodes*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kreysa G., O. K. (2014). *Encyclopedia of Applied Electrochemistry*. New York: Springer Reference.
- Mardare C. C., H. A. (2019). Review on the Versatility of Tungsten Oxide Coatings. *Physica Status Solidi A*. doi:10.1002/pssa.201900047
- Marín-Medina A., G.-M. A.-Z. (2014). Diseño, construcción y caracterización de titulaciones microcoulombimétricas ácido-base con monitoreo visual y micropotenciométrico: Aproximación metrológica. *Revista Cubana de Química*, XXVI(2), 126-136.
- Mikhelson, K. N. (2013). *Ion-Selective Electrodes*. Berlin: Springer-Verlag.
- Montinari, M. R. (2019). The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascular pharmacology*, 113, 1–8. doi:10.1016/j.vph.2018.10.008
- NCBI. (2021). *National Center for Biotechnology Information*. Obtenido de PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Pingarrón Carrazón J. M., B. P. (2003). *Química electroanalítica. Fundamentos y aplicaciones*. Madrid España: Síntesis.
- Rojo, F. (s.f.). Formulario de Estadística Aplicada a la Medición Química.
- Rouessac F., R. A. (2007). *Chemical Analysis Modern Instrumentation Methods and Techniques*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.

- Scholz F., E. (2010). *Electroanalytical Methods. Guide to Experiments and Applications*. Berlin: Springer-Verlag.
- Secretaría de Salud, C. p. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, Undécima edición.
- Shinde P. A., C. J. (2019). Review on Recent Progress in the Development of Tungsten Oxide Based Electrodes for Electrochemical Energy Storage. *Chem SUS Chem*, 11-38. doi:10.1002/cssc.201902071
- Skoog D. A., W. D. (2015). *Fundamentos de química analítica*. CENGAGE Learning.
- Terrier, O. D.-C.-S. (2021). Antiviral Properties of the NSAID Drug Naproxen Targeting the Nucleoprotein of SARS-CoV-2 Coronavirus. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2593. doi:10.3390/molecules26092593
- Vierna L., G.-M. A.-R. (2013). Microscale Analytical Potentiometry: Experimental Teaching with Locally Produced Low-Cost Instrumentation. *Journal of Modern Education Review*, 407-415.
- VIM International vocabulary of metrology - Basic and general concepts and associated terms. 3rd edition, 2008 version with minor corrections. BIPM. JCGM 200:2012.
- Wang, J. (2006). *Analytical Electrochemistry*. Hoboken, New Jersey.: John Wiley & Sons, Inc.
- Yamamoto K., S. G. (2003). Solid-state pH ultramicrosensor based on a tungstic oxide film fabricated on a tungsten nanoelectrode and its application to the study of endothelial cells. *Analytica Chimica Acta* 480 (2003), 109–117. doi:10.1016/S0003-2670(02)01602-1