



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Curvale, Rolando A.; Pappano, Nora B.; Debattista, Nora B.
Determinación simultánea de pK_1 y pK_2 y parámetros termodinámicos del maleato de clorfeniramina
por espectrofotometría
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 37, núm. 1, enero -marzo, 2006, pp. 13-17
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57937103>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Trabajo Científico

Determinación simultánea de pK_1 y pK_2 y parámetros termodinámicos del maleato de clorfeniramina por espectrofotometría

Simultaneous spectrometric determination of pK_1 and pK_2 for chlorpheniramine maleate and thermodynamic parameters

Rolando A. Curvale*; Nora B. Pappano, Nora B. Debattista

Departamento de Química, Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco 917.
5700-San Luis- Argentina

RESUMEN: Se sabe que el poder terapéutico o tóxico de bases y ácidos está relacionado con sus constantes de disociación. El maleato de Clorfeniramina es un agente antihistamínico potente y efectivo para aliviar los síntomas de resfrío y de reacciones alérgicas. En este trabajo, se determinaron simultáneamente las dos constantes de ionización del compuesto por espectrofotometría UV-VIS y titulación, usando un método gráfico. Teniendo en cuenta que la potencia terapéutica se relaciona con el valor de pK_1 (y pK_2), se investigó la influencia de la temperatura sobre las constantes de disociación y se evaluaron los parámetros termodinámicos (ΔH° , ΔS° and ΔG°).

ABSTRACT: It has been demonstrated that the therapeutic or toxic drugs of bases and acids is connected to the dissociation constant. Chlorpheniramine maleate is a potent and highly effective antihistaminic agent, widely used to alleviate symptoms of the common cold and allergic reactions. In this work the two ionization constants for this compound were determined simultaneously by spectrophotometric UV-vis titration, using a graphic method. The influence of temperature in the values of ionization constants was investigated and the thermodynamic parameters (ΔH° , ΔS° and ΔG°) of chlorpheniramine maleate were evaluated, into account that the therapeutic potency is related with the pK_1 and pK_2 values.

Palabras clave: maleato de clorfeniramina, constantes de disociación, Espectrofotometría UV- VIS, parámetros termodinámicos.

Keywords: chlorpheniramine maleate, dissociation constants, Spectrometry UV-vis, thermodynamic parameters

Correspondencia:

Rolando Antonio Curvale
Departamento de Química- Área de Química Física.
Universidad Nacional de San Luis.
Chacabuco 917- 5700 - San Luis - Argentina
Tel.: 0652- 420721 FAX: 0652 - 430224
E-mail: rcurvale@unsl.edu.ar

Fecha de recepción: 02 de septiembre de 2004

Fecha de aceptación: 09 de febrero de 2006

Introducción

Es sabido que la actividad biológica de diversos compuestos farmacéuticos se relaciona con los parámetros fisicoquímicos de las sustancias tales como las constantes de disociación, existiendo dificultades para realizar la determinación espectrofotométrica del pK de drogas que presentan dos o más equilibrios acoplados. Esto se debe a que una etapa se solapa con la siguiente, esto es, antes de que la primera etapa se complete comienza a transcurrir la segunda. El presente trabajo describe la determinación de los valores de pK de una base orgánica diprótica, clorfeniramina. El maleato de clorfeniramina, (CPM), es un potente agente antihistamínico usado para aliviar los síntomas de resfrío comunes y reacciones alérgicas. Se ha demostrado que el poder terapéutico o tóxico de bases y ácidos está relacionado con la constante de disociación¹.

Los valores de pK_a para el maleato de clorfeniramina han sido informados en la literatura pero fueron determinados por

metodologías diferentes². Así, Higuchi y col.³ y Doyle y col.⁴ han reportado $pK_2 = 4$ determinado espectrofotométricamente. Por otro lado, Clarke⁵ y Lordy y col⁶ establecieron un $pK_1 = 9,09$ y $9,16$, respectivamente, por titulación potenciométrica. En este trabajo, las dos constantes de ionización del CPM, son determinadas espectrofotométricamente (UV-VIS) usando un método gráfico⁷. También ΔG° , ΔH° y ΔS° son evaluados para ambos equilibrios en el intervalo de temperatura de 15 a 30 °C.

Materiales y Métodos

1. Reactivos

Maleato de clorfeniramina (CPM) (Sigma Chemical Products); ácido clorhídrico; hidróxido de sodio.

Se preparó una solución madre de maleato de clorfeniramina disolviendo CPM en agua destilada (5.5×10^{-3} M). El ácido clorhídrico (0.05M) fue titulado con una solución de hidróxido de sodio previamente normalizada. El hidróxido de sodio (0.003 M) fue titulado con biftalato ácido de potasio. Se adicionó cloruro de potasio hasta obtener fuerza iónica constante (0,05 M).

2. Aparatos

El análisis espectrofotométrico fue realizado en un espectrofotómetro Shimadzu UV-160A con celdas estándar de cuarzo de 1 cm de camino óptico y tapa hermética de teflón. Los espectros de absorción de las muestras fueron registrados a una velocidad de barrido de 480 nm/min en el intervalo de 200 a 280 nm.

3. Preparación de muestras y procedimiento

Las muestras se prepararon en las cubetas de cuarzo, con la adición de 2.8 mL de hidróxido de sodio y 50 μ l de CPM y se mantuvieron a la temperatura seleccionada constante. El espectro de absorción de cada muestra fue registrado contra un blanco (hidróxido de sodio 0.003M). A continuación se procedió a adicionar con una microjeringa 1 μ l de ácido clorhídrico (0.05M) homogeneizando la solución y una vez alcanzado el equilibrio de reacción se registró el espectro correspondiente. Este procedimiento se realizó repetidas veces. Los espectros obtenidos fueron superpuestos y se registraron las absorbancias a 262.0 y 223.0 nm. Se efectuaron cinco experiencias similares en el intervalo de temperatura comprendido entre 15 y 30 °C.

Resultados y Discusión

La Fig. 1 representa la molécula de CPM y la Fig. 2 muestra una serie de espectros obtenidos cuando la concentración de HCl cambia

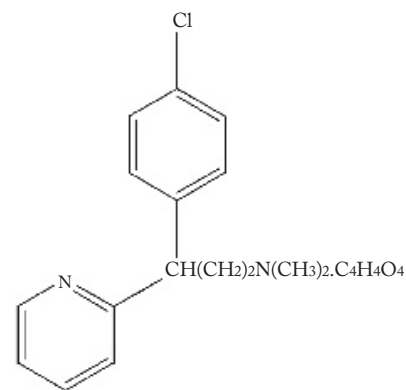


Fig. 1. Estructura de maleato de clorfeniramina

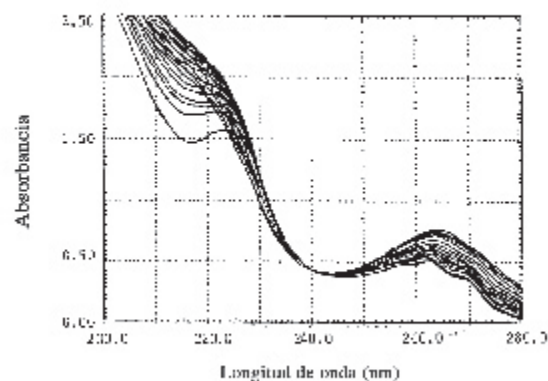


Fig.2. Una serie de espectros de maleato de clorfeniramina a diferentes pH

La principal característica de estos espectros es la existencia de un punto isobéptico (isoabsorción a 241 nm). El experimento involucra la determinación de las constantes de protonación empleando una técnica de titulación espectrofotométrica para la sucesiva unión de dos H^+ a los sitios básicos de CPM en un solvente que contiene NaOH.

El sistema puede ser representado por:



Es conocido que para toda determinación espectrofotométrica del pK la ecuación básica⁸ es:

$$pK = pH + \log \frac{A_B - A}{A - A_A} \quad (3)$$

Esta ecuación señala que los datos requeridos para el cálculo del pK de una base (o un ácido) son:

* Absorbancias a la misma longitud de onda seleccionada de la base libre (A_B) y de su ácido conjugado (A_A) a igual concentración (C).

* La absorbancia (A) de una solución de pH conocido, en la cual ambas especies están en equilibrio a la misma longitud de onda.

Una determinación confiable requiere de un número adicional

de puntos, por lo tanto los datos mínimos señalados anteriormente, son complementados con una información más precisa que la que usualmente se obtiene desde un espectro rutinario.

El sistema de equilibrio en dos etapas se analizó por un método gráfico⁹. Los datos de titulación fueron representados en un diagrama de absorbancia, diagrama A. El diagrama A es un gráfico de absorbancia a una longitud de onda contra la absorbancia a una segunda longitud de onda. Cada espectro obtenido durante la titulación aporta un punto al diagrama A y da los cambios relativos de absorbancia a dos longitudes de onda en función de la concentración del titulante. En la Tabla 1 se muestran los datos de concentración y absorbancia obtenidos para el experimento efectuado a 16 °C.

Tabla 1. pH y Absorbancia para la titulación de maleato de clorfeniramina con ácido clorhídrico a 16 °C

pH	Absorbancia a λ (nm)		pH	Absorbancia a λ (nm)	
	223	262		223	262
10.24	0.509	1.689	3.88	0.616	1.891
10.15	0.513	1.752	3.79	0.623	1.885
10.05	0.517	1.817	3.71	0.634	1.875
9.91	0.523	1.847	3.65	0.642	1.868
9.72	0.534	1.929	3.59	0.653	1.862
9.32	0.544	1.943	3.54	0.661	1.851
4.99	0.561	1.934	3.50	0.664	1.849
4.39	0.581	1.919	3.42	0.676	1.842
4.15	0.595	1.909	3.36	0.685	1.833
3.99	0.603	1.902			

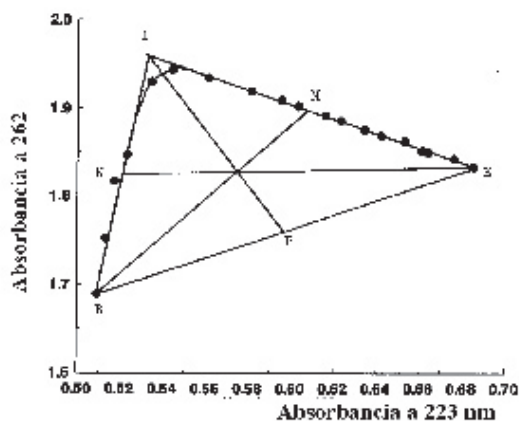


Fig. 3. Diagramas de Absorbancia 262 nm vs Absorbancia 223 nm para la titulación a 298 K.

Si en un sistema existen dos o más equilibrios el diagrama A cambiará de dirección cada vez que un nuevo equilibrio comienza a ser dominante en el sistema. Esto ocurre sobre un intervalo particular de concentración de titulante. Si sucesivos valores de K difieren en un factor mayor o igual a 10^3 , el diagrama A consistirá de segmentos lineales. Estos segmentos están conectados por regiones curvas donde coexisten ambos equilibrios (Fig. 3).

En el diagrama $A_{223} - A_{262}$, de la Fig.3, el punto correspondiente al inicio de la titulación esta marcado como B y el del final de la titulación, como E.

Para construir el triángulo de absorbancias, se toma el diagrama A, partiendo de los puntos B y E se trazan tangentes hasta su intersección marcada como I (intermedio). El triángulo se completa al conectar los puntos B y E. Este procedimiento resuelve efectivamente lo observado en el diagrama en tres segmentos lineales que se corresponden con los equilibrios en la reacción (1) y (2) y la tercera corresponde a la conversión

directa de CPM a CPMH₂⁺⁺ en una sola etapa sin el intermedio CPMH⁺. El triángulo de absorbancia puede ser usado para evaluar las constantes de equilibrio para las reacciones (1) y (2), usando el método de bisección de lados⁹. Se traza una línea que une cada vértice del triángulo con el punto medio del lado opuesto. La línea BM conecta el punto que representa el comienzo de la titulación con el punto medio de la parte lineal de absorbancia que corresponde al equilibrio de la reacción (2). Así, M da la absorbancia que corresponde cuando las especies CPMH⁺ y CPMH⁺⁺ (ecuación 2) están en igual concentración. En estas condiciones, la ecuación (3) se reduce a:

$$pK_2 = pH \quad (4)$$

La Fig. 4 es un gráfico de Absorbancia a una de las longitudes de ondas seleccionadas vs. pH; y el valor de pH que se corresponde con el punto M da el valor de pK₂.

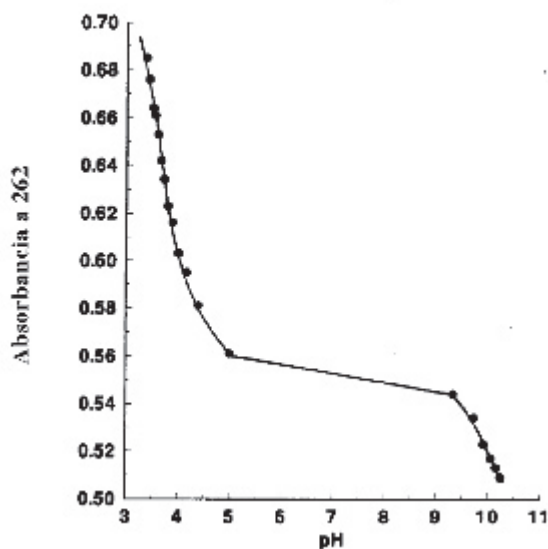


Fig. 4. Absorbancia a 262 nm versus pH a 289 K

El mismo procedimiento aplicado a la recta BNI permitió obtener pK₁ y evaluar ambos pK del CPM a diferentes temperaturas. Los resultados obtenidos se informan en la Tabla 2.

Tabla 2. Efecto de la Temperatura en la Determinación de pKa

Temperature (K)	pK ₁	pK ₂
289.0	10.0	3.88
293.0	9.93	3.78
293.6	9.92	3.76
298.0	9.74	3.73
302.2	9.59	3.64

La gráfica de la ecuación de Van't Hoff (10)

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (5)$$

permite evaluar las propiedades termodinámicas ΔH y ΔS (variaciones de entalpía y entropía, respectivamente) a partir del valor de la pendiente y de la intersección de la recta resultante (Tabla 3, Fig.5). Posteriormente se calculó la variación de energía libre (ΔG°) a 298 K para el sistema bajo estudio.

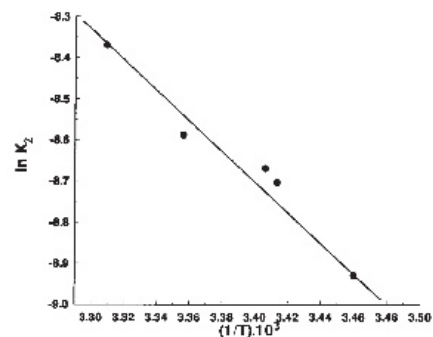


Fig. 5. Representación gráfica de la ecuación de Van't Hoff

Tabla 3. Parámetros Termodinámicos para los Equilibrios I y II a 298 K

Equilibrio	Pendiente	Ordenada	ΔH° (cal/mol)	ΔS° (u.e./mol)	ΔG° (cal/mol)	r coeficiente de correlación
I	-6637.4	-0.1533	13189.8	-0.305	13280.7	0.984
II	-3429.6	2.9678	6815.3	5.898	5057.7	0.981

ΔH°, ΔS° y ΔG°: Variaciones de Entalpía, Entropía y Energía Libre para el Sistema Estudiado.

Conclusiones

Los valores de pK obtenidos espectrofotométricamente en forma simultánea fueron comparables a los obtenidos por otros métodos: Perrin¹¹, pK₁ = 9.2; Higuchi y Kato³ pK₂ = 4.0.

Se eligió el maleato de clorfeniramina como un ejemplo de droga que en su molécula tiene dos centros básicos y su solución acuosa contiene una mezcla como especie simple, doblemente cargada o neutra. El conocimiento de los valores de pK facilita la separación de otras aminas monopróticas o dipróticas. Por otro lado, la determinación de sus propiedades termodinámicas es muy importante ya que el CPM se une a las proteínas plasmáticas y su poder terapéutico y tóxico puede ser explicado como una acción interferente causada por los H⁺ que posee la droga a diferentes pK sobre el receptor proteico polar¹.

Reconocimientos

El presente trabajo fue financiado por la Universidad Nacional de San Luis.

Referencias

1. Volpi A. 1963. Relazione fra potenza terapeutica e attività electroquímica e termodinamica di farmaci ionizzabili. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. 122: 415-435.
2. Eckhart Ch. G., Mc Corkle T. 1978. Chlorpheniramine maleate. En *Analytical Profiles of Drugs Substances*. Academic Press, New York, pp. 43-80.
3. Higuchi T., Kato K. 1966. Ion-pair extraction of pharmaceutical Amines. II. Extraction profiles of chlorpheniramine. *Journal Pharmaceutical Sciences*. 55: 1080-1084.
4. Doyle T.P., Levine J. 1968. Selection of partition chromatographic system from distribution diagrams. Determination of Dextromethorphan in cough syrups. *Journal of Association of Analytical Communities*. 51 (1): 191-199.
5. Clarke F.H. 1984. Ionization constants by curve fitting: application to the determination of partition coefficients. *Journal Pharmaceutical Sciences*. 73 (2): 226-230.
6. Lordi N.G., Christian J.E. 1956. Physical properties and pharmacological activity: antihistaminics. *Journal American Pharmaceutical Association Sciences*, 45: 300-305.
7. Polster J., Lachmann H. 1989. Spectrometric Titrations: Analysis of Chemical Equilibria. V. C. H. Weinheim, Germany, pp. 405-424.
8. Jaffé H.H., Orchin M. 1965. Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy. John Wiley & Sons, New York, pp. 560-578.
9. Kildahl N. K. 1992. The reaction of N-methylimidazole with a macrocyclic ligand complex of Fe(II). *Journal of Chemical Education*, 69 (7): 591-596.
10. Atkins P.W. 1995. *Physical Chemistry*, 5th edn. Oxford University Press, Oxford, p. 285.
11. Perrin D.D. 1965. *Dissociation Constant of Organic Bases in Aqueous Solutions*. Iupac Chemical Data Series, Butterwoths, London, pp. 178-183.