

ANALIZA MEDICAMENTULUI

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A FERULUI (III) ÎN FORME FARMACEUTICE SOLIDE ȘI LICHIDE PRIN METODA IODOMETRICĂ DE DOZARE A OXIDANȚILOR

QUANTITATIVE ANALYSIS OF FE (III) IN SOLID AND LIQUID DOSAGE FORMS BY IODOMETRIC METHOD OF OXIDANTS DOSAGE

¹Vasile Oprea, ^{2,3}Vladimir Valica, ¹Constantin Cheptănar, ⁴Serghei Oprea

¹Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

³Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

⁴Universitatea Cooperatist-Comercială din Moldova

Autor corespondent: constantin.cheptanaru@usmf.md

Rezumat

Deficiența de fer în organismul uman provoacă anemia feriprivă. Pentru diminuarea deficienței de fer în organism în prezent se utilizează diverse medicamente, care conțin ca substanță activă compusul macromolecular a hidroxidului de fer(III) cu polimaltoza. În acest context elaborarea metodelor de analiză a ferului cu scopul asigurării calității formelor farmaceutice rămâne foarte actuală. Obiectivul studiului expus în continuare a constat în elaborarea metodei de analiză cantitativă a Fe(III) în două forme farmaceutice prin metoda iodometrică de dozare a oxidanților.

Cuvinte cheie: deficiența de fer, anemia feriprivă, analiza ferului, asigurarea calității produselor cu conținut de fer, analiză cantitativă a Fe(III), metoda iodometrică.

Abstract

Iron deficiency in the human body causes iron deficiency anemia. In order to reduce iron deficiency in the body, various drugs are currently used which contain the macromolecular compound of iron (III) hydroxide with polymaltose as active substance. In this context, the development of iron analysis methods to ensure the quality of pharmaceutical forms remains very topical issue. The aim of the study further exposed was to develop a method of quantitative analysis of Fe (III) in two pharmaceutical forms by iodometric method of oxidants dosage.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, iron analysis, quality assurance of products containing iron, quantitative analysis of Fe (III), iodometric method.

Introducere

Ferul este un element esențial pentru organismul uman, indispensabil de o activitate bună în numeroase procese metabolice, cum ar fi transportul oxigenului, sinteza acidului dezoxi-ribonucleic (ADN), transportul electronilor și asigurarea sintezei hormonilor steroizi și acizilor biliari, fiind parte integrală a unor enzime tisulare (e.g. citocrom P450).

Un rol important în activitatea vitală a organismului uman cum ar fi transportul oxigenului, sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN), transportul electronilor și asigurarea sintezei hormonilor steroizi, etc. joacă ferul.

În cazul insuficienței de fer în organism sunt semnalate mai multe simptome, cum ar fi: oboseala cronică, scăderea capacității de concentrare, scăderea rezistenței la stres și la infecțiile microbiene, deficiența de creștere și dezvoltare

fizică, etc [1]. Pentru diminuarea deficienței de fer în organism în prezent se utilizează diverse medicamente, care conțin ca substanță activă compusul macromolecular a hidroxidului de fer(III) cu polimaltoza [2].

Pentru determinarea cantitativă a ferului în forme medicamentoase sunt propuse mai multe metode de analiză. Farmacopeea Europeană, Internațională și cea Britanică propun metoda cerimetrică cu utilizarea o-fenantrolinei în calitate de indicator. De asemenea pot fi utilizate metode ca polarografia cu puls diferențial, spectrometia de absorbție atomică, metoda spectrofotometrică, HPLC ș.a. [3].

Luând în considerare cele expuse mai sus, elaborarea unei metode de analiză a ferului în diverse forme farmaceutice cu scopul asigurării calității lor rămâne foarte actuală. Obiectivul studiului expus în continuare a constat în elaborarea unei metode simple și accesibile de analiză can-

titativă a Fe(III) în două forme farmaceutice prin metoda iodometrică de dozare a oxidanților.

Materiale și metode

În rețeaua farmaceutică din Republica Moldova sunt prezente atât forme farmaceutice solide cât și lichide, care conțin în calitate de substanță activă complexul macromolecular a hidroxidului de fer(III) cu polimaltoza [4]. În studiul dat noi am folosit comprimate masticabile Ferrum Lek (producător Lek Pharmaceuticals d.d., Slovenia) cu un conținut de 100 mg substanță activă și soluție de picături orale Ferropol (producător Medana Pharma SA, Polonia), în care conținutul substanței active era egal cu 50 mg/ml.

Vase de laborator: boloane cotate cu diferite capacități, două pipete automate marca DACpette cu capacitățile de 100-1000 μ l și 1000-5000 μ l. Masele probelor formelor farmaceutice studiate cât și masa probei pentru prepararea soluției standard de KIO_3 , folosită la standardizarea soluției de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ în metoda iodometrică de dozare a oxidanților, au fost cântărite în fiole de sticlă sau baloane cotate cu dop rodat, folosind balanța RADWAG AS 110.R1.

Dozarea Fe(III) în formele farmaceutice studiate s-a efectuat prin metoda iodometrică de titrare a oxidanților. Pentru măsurarea volumului titrantului consumat la titrare s-a folosit o microbiuretă cu capacitatea de 2,00 ml.

Prepararea soluțiilor.

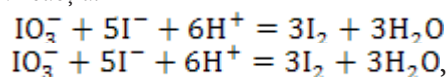
Soluții standard și auxiliare.

În studiu s-a folosit soluție standard de KIO_3 cu concentrația molară a echivalentului egală cu 0,01 mol/l. Proba de KIO_3 cu masa de 0,17834 g s-a trecut cantitativ într-un balon cotate cu capacitatea de 500 ml, s-a dizolvat, s-a adus la volum cu apă purificată și s-a omogenizat. Soluție cu $\omega(\text{KI}) = 10\%$ s-a preparat din KI, având calificativul „chimic pur”, iar soluția de amidon cu partea de masă de 0,5% s-a preparat din amidon conform cerințelor descrise în [5]. Soluția 2N H_2SO_4 s-a preparat din fixanal ($C(1/2\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,1 \text{ mol/dm}^3$).

Prepararea și standardizarea soluției de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Pentru determinarea cantitativă a Fe(III) în formele farmaceutice studiate s-a folosit metoda iodometrică de dozare a oxidanților [6,7], în care ca titrant se folosește soluția de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Această soluție s-a preparat din fixanal, folosind apă purificată fiartă și răcită pînă la temperatura camerei. Soluția cu concentrația $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 0,01 \text{ mol/l}$ s-a preparat prin diluția soluției cu concentrația $c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 0,1 \text{ mol/l}$, folosind tot apă purificată fiartă și răcită pînă la temperatura camerei. Standardizarea ei s-a efectuat astfel:

La 2,00 ml soluție standard cu concentrația $c(1/6 \text{ KIO}_3) = 0,01 \text{ mol/l}$ s-a adăugat 5-6 ml de soluție cu partea de masă $\omega(\text{KI}) = 10\%$ și 2 ml soluție 2N H_2SO_4 . Amestecul s-a lăsat în repaos 5 min la întuneric, unde în soluție a decurs cantitativ reacția:



eliminînd o cantitate echivalentă de I_2 , care mai apoi s-a

dozat cu soluție standardizată de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Spre sfârșitul titrării s-a adăugat ~ 1 ml de soluție de amidon și dozarea s-a prelungit pînă la dispariția culorii albastre. Concentrația titrantului s-a calculat pe baza legii echivalențelor.

Prepararea soluțiilor pentru analiză a formelor farmaceutice.

Comprimatele masticabile s-au triturat într-o ceașcă de porțelan pînă la obținerea unei pulbere fine. La proba exactă de analizat, egală cu masa medie a unui comprimat, cântărită cu ajutorul unei balanțe analitice și trecută cantitativ într-un balon, s-a adăugat 10 ml soluție 2N H_2SO_4 . Balonul s-a introdus într-o baie cu apă fierbinte (100°C), agitând permanent soluția din balon. Culoarea brună întunecată a compusului complex macromolecular de hidroxid de fer(III) cu polimaltoza treptat a dispărut, obținându-se o soluție slab gălbuie cu un sediment a substanțelor insolubile. După răcire pînă la temperatura camerei soluția din balon s-a filtrat și filtratul împreună cu apa purificată, folosită la spălarea balonului și filtrului, s-au cules într-un balon cotate cu capacitatea de 500 ml, s-a adus la cotă cu apă purificată și soluția s-a omogenizat. Concentrația molară a echivalentului soluției de analizat după acidul H_2SO_4 a fost egală cu 0,04 mol/l, avînd pH-ul 1,77 la 22°C.

Soluția de analizat a picăturilor orale Ferropol, cu conținut de aceeași substanță activă ca și comprimatele masticabile Ferrum Lek (compus complex macromolecular de hidroxid de fer(III) cu polimaltoza), cu un conținut de 50 mg/ml de substanță activă, s-a preparat în felul următor. Cu ajutorul balanței analitice s-a cântărit masa unui balon cotate cu dop rodat cu capacitatea de 50 ml. Un volum de 0,2 ml (200 μ l) a formei farmaceutice lichide, măsurat cu o pipetă automată, s-a trecut cantitativ în acest balon, s-a astupat cu dopul rodat și din nou s-a cântărit. Prin diferență s-a calculat masa formei farmaceutice lichide luată pentru analiză, iar apoi s-a calculat și densitatea ei.

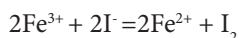
În continuare în balonul cotate s-a adăugat soluție 2N H_2SO_4 cu volumul 2,0 ml și H_2O purificată cu volumul de 3 ml, balonul s-a introdus într-o baie cu apă fierbinte (100°C), agitând permanent soluția din balon. Peste ~ 1,5 min culoare brună a substanței active din forma farmaceutică lichidă a dispărut și soluția a căpătat o culoare slab gălbuie caracteristică pentru sulfatul de Fe(III) [8]. După răcire pînă la temperatura camerei soluția din balon s-a adus la volum cu apă purificată și s-a omogenizat.

Rezultate și discuții

Anterior [11] noi am propus o metodă fotometrică de determinare cantitativă a Fe(III) cu acidul sulfosalicilic prin metoda adaosului standard în picăturile orale Ferropol. În această formă farmaceutică lichidă substanța activă este compusul complex macromolecular a hidroxidului de fer(III) cu polimaltoza, care este solubil în apă. La acidularea și încălzirea soluției substanța activă din această formă medicamentoasă se descompune și în soluție trec ionii de Fe(III), care se află sub formă de acva-complecși $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ [9,10] și pot fi determinați cantitativ prin metoda fotometrică [11] s-au iodometrică [6,7].

În acest studiu noi propunem o variantă a metodei iodometrice de dozare cantitativă a Fe(III) în două forme farmaceutice, care conțin aceeași substanță activă identică cu metoda [7]. Aceste metode se deosebesc între ele numai prin faptul că după descompunerea substanței active din forma farmaceutică respectivă la soluția de analizat nu s-a adăugat cu picătura soluție de $KMnO_4$ ca în metoda [7] și nici nu s-a mai acidulat soluția înainte de dozare. În afară de aceasta ca titrant s-a folosit soluție mai diluată cu concentrația teoretică a $Na_2S_2O_3$ egală cu 0,01 mol/l.

În experiențele ce țin de forma farmaceutică lichidă, la un anumit volum de soluție de analizat, măsurat cu o pipetă automată, s-a adăugat soluție de KI luată în exces. Peste un timp oarecare iodul eliminat s-a dozat cu soluție standardizată de $Na_2S_2O_3$. Calculele efectuate au demonstrat ca reacția:



decurge cantitativ.

În cazul soluției de analizat a comprimatelor masticabile de Ferrum Lek la adăugarea în ea a soluției de KI are loc deasemenea eliminarea I_2 , dar apare o turbureală. La interacțiunea I_2 cu soluție de $Na_2S_2O_3$ turbureala treptat dispare și în vecinătatea punctului de echivalență soluția devine limpede. Fenomenul descris mai sus are loc, probabil, din cauza că această formă medicamentoasă (solidă) mai conține și alte ingrediente (substanțe auxiliare), care pot să adsorbă iodul molecular, iar în procesul dozării are loc desorbția iodului și interacțiunea lui cu titrantul.

Dozarea Fe (III) în soluțiile de analizat, obținute din formele farmaceutice studiate.

Înainte efectuării dozării într-un balon pentru titrare s-a adăugat un anumit volum (V_1 ,ml), măsurat cu o pipetă automată, de soluție obținută din forma farmaceutică respectivă și soluție de KI cu volumul de 5-6 ml. Amestecul s-a lăsat în repaos 5 minute la întuneric, iar apoi iodul eliminat s-a dozat cu soluție standardizată de $Na_2S_2O_3$. Spre sfârșitul titrării la soluția din balonul de dozare s-a adăugat ~ 1 ml de soluție de amidon și dozarea s-a prelungit până la dispariția culorii albastre a soluției.

Masa necunoscută a Fe(III) (m_x ,mg) în soluția de analizat a unui comprimat de Ferrum Lek s-a calculat după formula:

$$m_x = k \cdot v(Na_2S_2O_3) \cdot 0,5585 \frac{V_0 V_2}{V_1 V_2} \quad (1)$$

unde k – coeficientul de corecție al titrantului;

0,5585 – masa Fe în mg echivalentă cu un ml de soluție cu concentrația $c(Na_2S_2O_3) = 0,01$ mol/l;

v_0 – capacitatea balonului cotelat cu soluție de analizat, ml;

v_1 – fracția de soluție de analizat a unui comprimat masticabil de Ferrum Lek luată pentru analiză, ml.

În formulele farmaceutice lichide conținutul substanței active, de obicei, este dat în mg/ml. Conținutul Fe(III) (m_x , mg/ml) în soluția de analizat a picăturilor orale de Ferropol s-a calculat după relația:

$$m_x = k \cdot v(Na_2S_2O_3) \cdot 0,5585 \frac{\rho \cdot V_0}{m_p \cdot V_1 m_p \cdot V_1} \quad (2)$$

unde v_0 – capacitatea balonului cotelat cu soluție de analizat a picăturilor orale de Ferropol, ml;

v_1 – fracția de soluție de analizat a picăturilor orale de Ferropol luată pentru analiză, ml;

ρ – densitatea picăturilor orale de Ferropol, g/ml;

m_p – masa soluției picăturilor orale de Ferropol luată pentru analiză, g.

Celelalte însemnări vezi mai sus.

Datele experimentale obținute și rezultatele calculării masei necunoscute a Fe (m_x) după relațiile (1) și (2) în formele farmaceutice studiate sunt prezentate în tabelul 1 și 3.

Tabel 1. Date pentru calcularea masei necunoscute a Fe(III) în soluția de analizat a unui comprimat masticabil de Ferrum Lek prin metoda iodometrică. ($k = 1,02564$; $v_0 = 500$ ml)

N_{ex}	v_1 ,ml soluției de analizat	$v(Na_2S_2O_3)$, ml	m_x , mg
1	2.00	0.70	100,24
2	2.50	0.86	98,53
3	3.00	1.05	100.24
4	3.50	1.22	99,83
5	4.00	1.39	99.53
6	4.50	1.55	98.65
7	5.00	1.73	99.10

Rezultatele analizei Fe(III) în soluțiile de analizat a acestor două forme farmaceutice studiate s-au prelucrat statistic [12] și sunt prezentate în tabelul 2 și 4. Pentru comprimatele masticabile Ferrum Lek masa medie a Fe(III) într-un comprimat a alcătuit ($99.45 \pm 0,66$) mg, avînd intervalul de încredere de 95 %.

Tabel 2. Prelucrarea statistică primară a datelor experimentale obținute la dozarea iodometrică a Fe (III) în comprimatele masticabile de Ferrum Lek

Nr.	Mărime	Valoare, unitate de măsură
1.	Media $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$	99,45
2.	Domeniul $R = x_{max} - x_{min}$	1,71
3.	Domeniul relativ $R_r \% = \frac{R}{\bar{x}} \cdot 100$	1,72
4.	Abaterea medie $\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i - \bar{x} }{N}$	0,186
5.	Abaterea medie relativă $\bar{d}_r \% = \frac{\bar{d}}{\bar{x}} \cdot 100$	1,873
6.	Abaterea standard $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$	0,708
7.	Abaterea standard relativă (coeficient de variație) $s_r \% = CV\% = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$	2,321

Tabel 3. Date pentru calcularea masei necunoscute a Fe(III) în soluția de analizat a picăturilor orale de Ferropol prin metoda iodometrică ($k = 1,03466$; $v_0 = 50$ ml; $m_p = 0,2330$ g; $\rho = 1,165$ g/ml.)

N _{ex.}	v _p , ml	v(Na ₂ S ₂ O ₃), ml	m _x , mg/ml
1	2.00	0.70	50,56
2	2.50	0.88	50,85
3	3.00	1.04	50,08
4	3.50	1.23	50,77
5	4.00	1.38	49,84
6	4.50	1.57	50,40
7	5.00	1.74	50,27

Tabel 4. Prelucrarea statistică primară a datelor experimentale obținute la dozarea iodometrică a Fe(III) în soluția de analizat a picăturilor orale de Ferropol

Nr.	Mărime	Valoare, unitate de măsură
1.	Media $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$	50,40
2.	Domeniul $R = x_{\max} - x_{\min}$	1,01
3.	Domeniul relativ $R_r \% = \frac{R}{\bar{x}} \cdot 100$	2,004

4.	Abaterea medie $\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i - \bar{x} }{N}$	0,2471
5.	Abaterea medie relativă $\bar{d}_r \% = \frac{\bar{d}}{\bar{x}} \cdot 100$	0,490
6.	Abaterea standard $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$	0,758
7.	Abaterea standard relativă (coeficient de variație) $s_r \% = CV \% = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$	1,504

Conținutul Fe(III) în soluția de analizat a picăturilor orale de Ferropol a alcătuit ($50,40 \pm 0,36$) mg/ml, având același interval de încredere de 95 % și practic coincide cu rezultatul [11], obținut prin metoda fotometrică.

Concluzii

1. A fost elaborată o metodă nouă de dozare iodometrică a Fe(III) într-o formă farmaceutică solidă și alta lichidă. Metoda elaborată poate fi recomandată în analiza ferului în aceste forme.

2. Metoda elaborată are un șir de avantaje, precum: cost scăzut al echipamentului, simplitatea tehnicii de lucru, lipsa cerințelor exigente față de întreținerea echipamentului.

Bibliografie

1. FAO (Food and Agriculture Organization), WHO (World Health Organization) – Human vitamin and mineral requirements, Rome, 2002, Cap.13;
2. Jacobs P., Wood L., Bird A.R. – Erythrocytes: Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology*, 2000, 5(1): 77-83;
3. Jamaluddin M.A., Uttam K.R. – A simple spectrophotometric method for the determination of iron (II) aqueous solutions, Chittagong-Bangladesh, 2008, 18;
4. <http://nomenclator.amed.md/>
5. Farmacopeia Română ed. X.
6. Алексеев. В. Н. Количественный анализ. М., изд. „Химия”, 1972, с.379.
7. The Chinese Pharmacopoeia, 2010, English Edition, vol 2, pag. 650-651.
8. Глинка. Н. Л. Общая химия. Л., изд. „Химия”, 1973, с.702.
9. Nenișescu. C. D. Chimie generală. Editura didactică și pedagogică București, 1985, pag.1019.
10. Ахметов Н. Л. Неорганическая химия, М., Высшая школа, 1975, с.627.
11. Vasile Oprea, Vladimir Valica, Constantin Cheptănarul, Mihai Nistorică, Vladimir Remeș. Photometric determination of Fe (III) with sulfosalicylic acid using the standard addition method in oral drops Ferropol – *Curierul medical*, 2016, vol.59, No.2. p.11.
12. Farmacopeia Europeană (Ph.Eur.) ed. 8.3.