



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

*Aplicação dos Métodos Volumétricos de Precipitação e de
Óxido-Redução na Quantificação de Iodo, Iodeto de Potássio e
Cloreto de Potássio em Medicamentos.*

FERNANDO IRENO VIEIRA
Orientador: Prof. Dr. MAURO C. M. LARANJEIRA

Florianópolis, fevereiro de 2007.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

*Aplicação dos Métodos Volumétricos de Precipitação e de
Óxido-Redução na Quantificação de Iodo, Iodeto de Potássio e
Cloreto de Potássio em Medicamentos.*

Relatório Final de Estágio – QMC 5510

FERNANDO IRENO VIEIRA
Orientador: Prof. Dr. MAURO C. M. LARANJEIRA

Florianópolis, fevereiro de 2007.

“Quero, um dia, poder dizer às pessoas que nada foi em vão. Que o AMOR existe! Que vale a pena se doar às amizades e às pessoas, não importando a reciprocidade... Que a vida é bela sim, e que eu sempre dei o melhor de mim... E que tudo, literalmente tudo valeu a pena!!!”

Agradecimentos

A Deus por me dar condições físicas e mentais para esta conquista e por iluminar e traçar caminhos de vitórias na minha vida;

Aos meus pais, por sempre estarem do meu lado, independente das minhas escolhas, e principalmente por nunca terem deixado faltar qualquer coisa na minha vida, principalmente amor.

A minha irmã que sempre me trouxe ânimo pra lutar em todas as situações da minha vida principalmente nas adversidades, me trazendo palavras de força e otimismo;

A minha tia Florência, que sem dúvidas foi a maior incentivadora de toda a minha vida acadêmica, e que se mostrou ao longo de sua experiência e sabedoria uma excelente conselheira para principais decisões que tive em minha vida;

A Luana Bendo, uma jóia rara que tive o prazer encontrar, e que hoje é dona da parte mais preciosa do meu coração;

A Tatiane Lisboa que esteve ao meu lado durante boa parte da faculdade;

Aos meus amigos que me acompanharam ao longo desta jornada...em especial, Vitor, Eric, Eduard, Pacheco, Ismael, Diogo, Marnia, Débora, Carol, Rosane, Juliana...

A Aline, analista química da Indústria Farmacêutica Santa Terezinha, que sem sua atenção não teria concluído este trabalho.

Ao Sr. Roberto Taube (proprietário) , a Márcia (farmacêutica), e aos demais funcionários da Indústria Farmacêutica Santa Terezinha;

Ao Prof. Dr. Mauro C. M. Laranjeira, que me orientou com muita dedicação e disposição neste trabalho.

A todos os colegas do Corpo de Bombeiros, em especial ao Cap. Corrêa e Cap. Vieira, Sub Gonçalves, Sargentos Bernardo e Ivan, Soldados Gomes, Oliveira e Coelho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1. Cloreto de Potássio (Repotas®)	9
1.2. Iodo (Micosarim®).....	13
1.3. Iodeto de Potássio (Asmatoss®)	17
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo Geral.....	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	23
3.1. Determinação do Cloreto de Potássio.	23
3.2. Determinação de Iodo.....	25
3.3 Determinação de Iodeto de Potássio.	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
4.1. Determinação do Cloreto de Potássio no Repotas®.	29
4.2. Determinação do Iodo no Micosarim®.	33
4.3. Determinação do Iodeto de Potássio no Asmatoss®.....	37
5. CONCLUSÕES	42
6. ANEXOS.....	43
ANEXO A - Indústria Farmacêutica Santa Terezinha	43
ANEXO B - Especificações do Produto Micosarim®.....	44
ANEXO C - Especificações do Produto Asmatoss®.....	45
7. REFERÊNCIAS.....	46

LISTA DE ABREVIATURA

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

OMC - Organização Mundial da Saúde

CBPF - Certificado das Boas Práticas de Fabricação

USP 28 - United States Pharmacopeial Convention

1. INTRODUÇÃO

A Indústria Farmacêutica Santa Terezinha foi fundada em 1986, na cidade de Tubarão/SC. Atualmente ocupa 1600 m² de área construída no Distrito Industrial da cidade de São José/SC, para onde foi transferida no ano de 2001, está apresentada na foto no ANEXO A. Em novembro de 2004 foi adquirida por profissionais oriundos do ramo farmacêutico e alimentício.

Em 2005 foram realizados diversos investimentos no setor industrial, na garantia da qualidade, em sistemas de informática, logísticas, segurança operacional e dos funcionários, no laboratório de controle de qualidade e capacitação dos colaboradores.¹

Nos últimos anos, a empresa tem oferecido oportunidades para estudantes estagiários atuarem em seu laboratório, tanto na área química como farmacêutica, visando uma melhor capacitação para estes estudantes, os deixando assim melhor preparados para sua entrada definitiva no mercado de trabalho. O estágio possibilita também utilizar o conhecimento destes estudantes para novas implantações dentro da indústria, a fim de viabilizar o crescimento da empresa em âmbito nacional, sendo que esta já vem em ascensão constante desde sua aquisição em 2004.

A empresa para obter a qualificação de seus produtos e ampliar a visão no cenário nacional, traçou como objetivo desde 2004, a conquista da certificação pelas boas práticas de fabricação (BPF) junto a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), objetivo conquistado em dezembro de 2006. Para essa conquista a empresa teve de fazer uma série de adequações para atender a resolução RDC n° 210, de 4 de agosto de 2003², legislação que atua como o manual de funcionamento de uma indústria farmacêutica no Brasil e hoje a empresa satisfaz todas as exigências desta resolução.

Atualmente a indústria apresenta uma linha de medicamentos com 27 produtos, distribuídos entre similares, fitoterápicos e alimentos como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Linha de Medicamentos Santa Terezinha

	Produtos	Forma de apresentação dos produtos
Similares	13	17
Fitoterápicos	08	08
Alimentos	06	08
Total	27	33

Todas as matérias-primas antes de serem utilizadas na produção dos medicamentos são submetidas a uma série de análises para comprovação de sua qualidade. Só depois de aprovadas nas análises é que estas são liberadas para o uso na produção. Esta é uma das etapas para assegurar a qualidade dos produtos terminados, ou seja, é uma garantia ao consumidor de que o produto foi elaborado a partir de matérias-primas de qualidade.

Os medicamentos produzidos na Indústria Farmacêutica Santa Terezinha têm suas especificações, que são características pré-definidas do medicamento no momento do seu registro junto ao Ministério da Saúde. A determinação da concentração do(s) princípio(s) ativo(s) no produto terminado é a análise de maior prioridade sendo uma forma de comprovar que o medicamento atende aos requisitos de qualidade, ou seja, a suas especificações, por isso o doseamento destes princípios ativos nos medicamentos é de vital importância.

Após a produção dos medicamentos, realiza-se a análise quantitativa dos princípios ativos nos mesmos, seja no laboratório da própria indústria ou em laboratórios terceirizados. A Tabela 2 mostra o princípio ativo de quatro produtos que são analisados no laboratório da Indústria Farmacêutica Santa Terezinha.

Tabela 2 – Princípios Ativos Analisados Pela Indústria Farmacêutica Santa Terezinha

Produto	Princípio Ativo	Concentração
Repotas [®]	Cloreto de potássio	6,0 %
Micosarim [®]	Iodo	0,0087 g/mL
Asmatoss [®] Pediátrico	Iodeto de potássio	50 mg/10 mL
Asmatoss [®] Adulto		100 mg/15 mL

As propriedades, a função no organismo de cada um destes princípios ativos estão descritos a seguir, assim como os métodos de análises utilizados pela indústria, que são baseados em compêndios oficiais.

1.1. Cloreto de Potássio (Repotas[®])

O Repotas[®] é um medicamento que tem como princípio ativo o cloreto de potássio, este age em nosso organismo como repositor, mais especificamente como repositor eletrolítico, e sua dosagem no produto é de 6,0 %. É apresentado em frasco de vidro âmbar de 150 mL, e sua comercialização só é permitida através de prescrição médica, sendo assim, a legislação vigente no Brasil determina que a propaganda deste produto seja direcionada somente a classe médica, não permitindo a propaganda direcionada ao público em geral.¹ Por isso, suas especificações não se encontram em anexo.

1.1.1. Propriedades

O cloreto de potássio apresenta-se na forma de cristais cúbicos ou prismáticos, incolores, ou pó cristalino incolor, inodoro, de sabor amargo, solúvel em água. Deve ser conservado em recipientes herméticos. É usado no tratamento de hipocalcemia, sendo o sal de potássio preferido. Não raro é recomendado aos pacientes que tomam diuréticos. Encontra igualmente emprego como antídoto em intoxicação digitálica. A forma líquida é a preferida. Não deve ser usado na forma de comprimidos, pois causa irritação gástrica. As drágeas, por outro lado, provocam ulceração no intestino grosso e sua velocidade de absorção é incerta. Em casos graves, pode ser administrado por via intravenosa.

O cloreto de potássio é fartamente distribuído na natureza. O com alto grau de pureza é obtido por neutralização do carbonato de potássio pelo ácido clorídrico concentrado e conseqüente cristalização.³

1.1.2. Função e Ação no Organismo

Repositores, também chamados reintegradores ou reconstituintes, são fármacos que se administram com o fim de substituir determinados elementos ou substâncias que o paciente perdeu em razão de diversas causas, objetivando compensar e corrigir os estados carênciais.

Entre os repositores, podem ser incluídos hormônios, vitaminas, hematínicos, hematopoiéticos, e substitutos do plasma.

Quanto à função que exercem, os repositores podem ser: - repositores plásticos; por exemplo: água, aminoácidos, eletrólitos, proteínas; - repositores energéticos; por exemplo: glicídios, glicídios fosforilados, lipídios.

Para fins didáticos, porém, é mais conveniente agrupá-los em três classes:

- repositores eletrolíticos
- repositores fosforados
- repositores nutrientes

Consideremos apenas os repositores eletrolíticos.

Os repositores eletrolíticos são sais de cálcio, potássio e sódio.

Para exemplificar a utilidade destes repositores, pode-se considerar o plasma sanguíneo, onde o desempenho normal de suas funções fisiológicas depende da concentração de eletrólitos, que representam aproximadamente 0,85 % de seu volume. Nos casos de perda de eletrólitos há que substituí-los, a fim de restaurar os níveis fisiológicos.

Para reidratação por via oral, a Organização Mundial de Saúde recomenda a seguinte solução salino-glicosada (para um litro): cloreto de sódio, 3,5 g; bicarbonato de sódio, 2,5 g; *cloreto de potássio*, 1,5 g; e glicose (dextrose), 20,0 g.³

1.1.3. Método de Análise

1.1.3.1. Volumetria de Precipitação

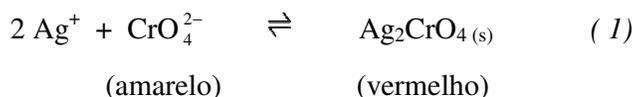
Dentre os métodos volumétricos de precipitação, os mais importantes são os que empregam solução padrão de nitrato de prata. São chamados de métodos argentimétricos e são usados na determinação de haletos e de alguns íons metálicos. Baseados nos diferentes tipos de indicadores disponíveis, existem três métodos distintos para a determinação volumétrica de cloreto com íons prata:

- Formação de um sólido colorido, como no método de Mohr;
- Formação de um complexo solúvel, como no método de Volhard;
- Mudança de cor associada com a adsorção de um indicador sobre a superfície de um sólido, como no método de Fajans.

Consideremos apenas o método de Mohr.⁴

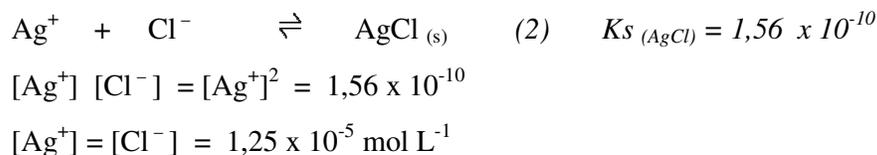
1.1.3.1.1. Método de Mohr

Segundo o método de Mohr para a determinação de cloretos, o haleto é titulado com uma solução padrão de nitrato de prata usando-se cromato de potássio como indicador. No ponto final, quando a precipitação do cloreto for completa, o primeiro excesso de íons Ag^+ reagirá com o indicador ocasionando a precipitação do cromato de prata, vermelho.



Como esta titulação usa as diferenças nos valores dos produtos de solubilidade do AgCl e Ag_2CrO_4 , é muito importante a concentração do indicador. Teoricamente o Ag_2CrO_4 deveria começar a precipitar no ponto de equivalência. Neste ponto da titulação foi adicionada uma quantidade de prata igual à quantidade de cloreto em solução, e conseqüentemente, trata-se de uma solução saturada de cloreto de prata.

Considerando-se que as concentrações dos íons Ag^+ e Cl^- em solução (em equilíbrio com o sólido AgCl) são iguais, pode-se calculá-las a partir do valor do produto de solubilidade :



Então, a concentração de íons prata no ponto de equivalência é igual a $1,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Assim, a precipitação do Ag_2CrO_4 deve ocorrer quando a concentração $[\text{Ag}^+] = 1,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Substituindo este valor na expressão do produto de solubilidade do Ag_2CrO_4 :

$$[\text{Ag}^+]^2 [\text{CrO}_4^{2-}] = 1,3 \times 10^{-12} \quad K_{s(\text{Ag}_2\text{CrO}_4)} = 1,3 \times 10^{-12}$$

$$[1,25 \times 10^{-5}]^2 \times [\text{CrO}_4^{2-}] = 1,3 \times 10^{-12}$$

$$[\text{CrO}_4^{2-}] = 0,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$$

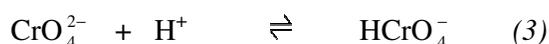
Analisando-se este valor, nota-se que:

- Se $[\text{CrO}_4^{2-}] > 0,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, então o Ag_2CrO_4 começará a precipitar quando a concentração de Ag^+ for menor que $1,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ou seja, antes do ponto de equivalência.
- Se $[\text{CrO}_4^{2-}] < 0,8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, então o Ag_2CrO_4 só começará a precipitar quando a concentração de Ag^+ for maior que $1,25 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, ou seja, além do ponto de equivalência.

Na prática, o ponto final ocorre um pouco além do ponto de equivalência, devido a necessidade de se adicionar um excesso de Ag^+ para precipitar o Ag_2CrO_4 em quantidade suficiente para ser notado visualmente na solução amarela, que já contém suspensão de AgCl . Este método requer que uma titulação em branco seja feita, para

que se possa corrigir o erro cometido na detecção do ponto final. O valor da prova em branco obtido deve ser subtraído do valor da titulação propriamente dito. ⁴

A solução a ser titulada deve ser neutra ou levemente básica, pois o cromato reage com os íons hidrogênio em soluções ácidas formando íons HCrO_4^- , reduzindo a concentração do CrO_4^{2-} .



Por outro lado, em pH muito alto, a presença da alta concentração de íons OH^- ocasiona a formação do hidróxido de prata.



Como consequência, o método de Mohr é um bom processo para se determinar cloretos em soluções neutras ou não tamponadas, tal como água potável. ⁴

1.2. Iodo (Micosarim®)

O Micosarim® é um medicamento que tem como princípios ativos iodo, ácido benzóico e o iodeto de potássio. Este produto é indicado como antimicótico. Age nas micoses de pele, de unhas, na pitiríase versicolor e intertrigos parasitários. É apresentado em frasco de 30 mL com aplicador, suas especificações estão apresentadas no ANEXO B. A análise do ácido benzóico e do iodeto de potássio possuem métodos de análises diferentes que não serão comentadas neste trabalho, embora sejam feitas na indústria. Por isto somente será considerada a análise do iodo e sua dosagem é de $0,0087 \text{ g mL}^{-1}$ e este tem função de ser anti-séptico e desinfetante neste produto. ¹

1.2.1. Propriedades

O principal uso das soluções de iodo elementar é representado pela desinfecção da pele. No que tange a esse aspecto, o iodo é, provavelmente, superior a

qualquer outra droga. Seu melhor emprego é na forma de tintura. O iodo também pode ser empregado no tratamento de ferimentos e abrasões.⁵

São eficazes contra bactérias, fungos, vírus e protozoários parasitas. Atuam oxidando componentes celulares e iodinando proteínas. Em concentrações elevadas eliminam esporos. Tem como desvantagens: danos à pele, manchar e alergênico.⁶

1.2.2. Função e Ação no Organismo

Agentes anti-sépticos são aqueles utilizados para destruir microorganismos ou inibir sua reprodução ou metabolismo; são aplicados principalmente nas superfícies cutâneas ou mucosas e em feridas infectadas a fim de esterilizá-las. Entretanto, os especialistas, em sua maioria não recomendam sua aplicação em feridas, pois retardam a cicatrização e podem danificar os tecidos. Um processo melhor é limpar as feridas e retirar o pus e o tecido necrótico por processos mecânicos. Os anti-sépticos aplicados em objetos inanimados, em ambientes e em excretas recebem o nome de desinfetantes. Os anti-sépticos e desinfetantes são hoje em dia drogas muito utilizadas. Existem outros termos que possuem conotação clara em relação a anti-sépticos e desinfetantes: biocidas, esterilizantes, e sanitizantes.³

O termo biocida refere-se a conservantes que impedem o ataque de fungos e bactérias a todo tipo de material orgânico, tal como papel, madeira e tecidos. Esterilizantes são substâncias que destroem todas as formas de vida; um exemplo é o óxido de etileno. Sanitizantes são produtos que reduzem o número de bactérias a níveis relativamente seguros. Todos esses agentes destroem células por coagulação ou desnaturação de proteínas protoplasmáticas, ou lise celular pela alteração estrutural da membrana celular, causando assim, o vazamento dos componentes celulares.

Vários fatores, tais como pH, temperatura, concentração, duração do contato com os microorganismos e presença de material orgânico (sangue, pus, tecido necrótico) determinam o grau de eficácia dos anti-sépticos e desinfetantes.

Os anti-sépticos são usados quer isoladamente, quer incorporados a detergentes, sabões, desodorantes aerossóis, talcos, dentifrícios, conservantes, anti-infecciosos urinários e diversas outras preparações. São usados extensivamente para matar bactérias, esporos, fungos, vírus e protozoários em infecções ou infestações cirúrgicas.³

Os anti-sépticos não são desprovidos de efeitos tóxicos. A aplicação tópica pode irritar a pele e as mucosas, causando dermatite ou reações alérgicas. A absorção destas drogas acarreta toxicidade sistêmica. Os anti-sépticos e desinfetantes podem ser agrupados em diversas classes químicas, uma dessas classes é a classe dos halogênios e halogenóforos.

Os halogênios e halogenóforos atuam tanto como anti-séptico quanto como desinfetantes. Assim, o iodo e iodoforos são usados para desinfetar a pele antes de intervenções cirúrgicas e como anti-séptico em feridas. Sua atividade é reduzida na presença de material gânico ou álcalis.³

1.2.3. Método de Análise

1.2.3.1. Volumetria de Óxido-redução

Processo no qual há transporte de elétrons, sendo que uma substância é oxidada e outra é reduzida.

Uma titulação envolvendo reações de óxido-redução é caracterizada por uma mudança pronunciada do potencial de redução do sistema ao redor do seu ponto de equivalência. A indicação do ponto final pode ser determinada de três formas:

- a. Visualmente, sem adição de indicador.
- b. Visualmente, com adição de indicador.
- c. Usando métodos eletroanalíticos (ex. potenciometria).

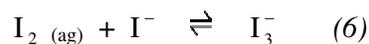
A titulometria de óxido-redução envolve reações em que ocorre transferência de elétrons.⁷

1.2.3.2. Processos de Oxidação e Redução que Envolvem Iodo.

Os processos de oxidação e redução que envolvem o iodo, dividem-se em dois métodos: a iodimetria (redução do iodo) e a iodometria (titulação do iodo liberado numa reação química). Ambos os métodos são baseados na semi-reação:⁸



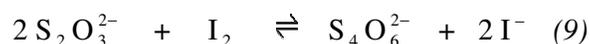
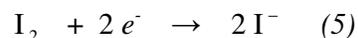
E no fato de que o iodo na presença de iodeto produz o íon triiodeto.



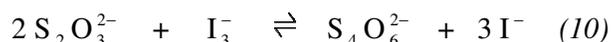
Escreve-se mais apropriadamente a reação como:



O método indireto de titulação envolvendo iodo é chamado de iodometria. Este é um método analítico oxidimétrico que tem por objetivo dosear substâncias redutíveis pelo ânion iodeto, empregando usualmente uma solução padrão de tiosulfato de sódio como titulante. O mecanismo da reação é o seguinte: ⁹



É mais correto escrever a reação da seguinte forma:

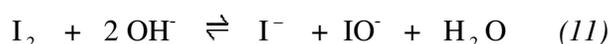


Os agentes redutores fortes (substâncias com potencial de redução muito mais baixo), como o cloreto de estanho(II), o ácido sulfuroso, o sulfeto de hidrogênio e o tiosulfato de sódio, reagem completa e rapidamente com o iodo mesmo em solução ácida. Com agentes redutores um tanto mais fracos, como por exemplo, o arsênio(III) ou o antimônio(III), a reação completa só ocorre quando a solução estiver neutra, ou fracamente ácida; nestas condições, o potencial de redução de um agente redutor é um mínimo e o seu poder redutor é um máximo. ⁸

Se um agente oxidante forte for tratado em solução neutra, ou (como é mais usual) em solução ácida, por um grande excesso de íon iodeto, este íon atua como

agente redutor e o oxidante será reduzido quantitativamente. Nestes casos, liberta-se uma quantidade equivalente de iodo, que é então titulada por uma solução padrão de agente redutor, usualmente pelo tiosulfato de sódio.⁸

O potencial padrão de redução do sistema iodo-iodeto é independente do pH da solução, desde que este pH seja menor que 8; em valores mais elevados, o iodo reage com os íons hidróxido para formar o iodeto e o hipiodito, muito instável, que se transforma rapidamente em iodato e iodeto, por uma reação auto redox:



Para detecção do ponto final da titulação em iodimetria o próprio iodo serve com indicador, se bem que o uso de um indicador (ex. amido) proporciona uma detecção mais sensível do ponto final. Em iodometria é comum o uso de indicadores porque sua viragem é menos perceptível devido ao cansaço visual a que o analista é submetido. O indicador geralmente usado é uma solução aquosa de amido, com o qual se pode determinar concentrações de iodo em solução de até $2 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$.⁸

Duas importantes fontes de erro nas titulações que envolvem iodo são as perdas de iodo em virtude da sua apreciável volatilidade e a oxidação do iodeto em soluções ácidas pelo oxigênio do ar.⁴

1.3. Iodeto de Potássio (Asmatoss®)

O Asmatoss® é um medicamento que tem como princípios ativos o iodeto de potássio, guaifenesina e o mentol. Este produto é indicado para auxiliar no tratamento das afecções do aparelho respiratório, é expectorante, balsâmico e antitussígeno. Tem duas apresentações: pediátrico apresentado em frasco de 120 mL; e adulto apresentado em frasco 150 mL, suas especificações estão apresentada no ANEXO C. A análise da guaifenesina e do mentol são realizadas por laboratórios terceirizados, com isso somente será considerada análise do iodeto de potássio cuja dosagem é de 50 mg/10 mL para o

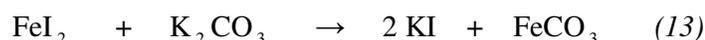
produto pediátrico e 100 mg/15 mL para o adulto, e age como antitussígeno e expectorante neste produto. ¹

1.3.1. Propriedades

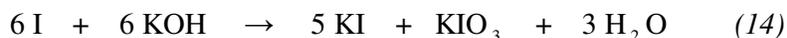
O iodeto de potássio apresenta-se na de cristais hexaédricos, quer transparentes ou incolores, quer um tanto opacos e brancos, quer pó granulado branco, ligeiramente higroscópicos e muito solúveis em água.

É preparado por vários processos, entre os quais o seguinte:

(a) Reação entre carbonato de potássio e iodeto ferroso, ambos em solução:



(b) Adição de iodo sublimado a uma solução de hidróxido de potássio com alto grau de pureza; nesta reação forma-se também iodato de potássio: ³



1.3.2. Função e Ação no Organismo

Antitussígenos, também chamados antitússicos, são agentes que ajudam a reduzir a frequência da tosse. A tosse é um reflexo fisiológico de proteção, parcialmente sob o controle voluntário, e sua função é expelir substâncias irritantes ou excesso de secreções do trato respiratório. Diversos fatores podem estar compreendidos na etiologia da tosse: irritativos, alérgicos, infecciosos, vasculares, neoplásticos e psicogênicos são os mais comuns. O ato de tossir consiste em três fases principais: (a) inspiração profunda e aguda, terminando com o fechamento da glote; (b) contração dos músculos torácicos e abdominais, seguida de broncoconstrição, resultando em nítido, embora momentâneo, aumento da pressão intratorácica; (c) abertura da glote com a expulsão concomitante e rápida do ar acompanhado do material irritante. A tosse é regulada pelo centro da tosse, localizado na medula oblonga. Entretanto a tosse também

pode ser o resultado de estímulos mecânicos, químicos e outros, das determinações nervosas do trato respiratório.³

Os antitussígenos podem agir elevando o limiar do centro da tosse ou por reduzir o número de impulsos transmitidos ao centro da tosse por receptores periféricos; alguns antitussígenos podem agir por ambos os mecanismos.

Quanto aos efeitos adversos, os de ação central podem provocar náusea, constipação, tontura, sonolência, vômitos e outros distúrbios afins. Eles não causam depressão respiratória tão profunda quanto os analgésicos narcóticos. Geralmente não induzem a dependência, devido ao curto período de emprego. Os de ação periférica também provocam efeitos adversos, embora de natureza suave e menos freqüente.

Os antitussígenos podem ser convenientemente divididos em dois grupos:

(a) Antitussígeno de ação central que se subdivide em duas classes:

- Alcalóides de ópio e derivados semi-sintéticos
- Antitussígenos sintéticos

(b) Antitussígenos de ação periférica que se subdivide nas seguintes classes:

- Demulcentes
- Expectorantes
- Mucolíticos
- Inibidores dos receptores periféricos da tosse.

Consideremos apenas os Antitussígenos de ação periférica expectorante.

Certos antitussígenos de ação periférica são empregados desde a antiguidade, enquanto outros são de introdução recente.

Em geral não são empregados isoladamente, mas incorporados às formulações farmacêuticas antitussígenas.³

Os expectorantes são agentes modificadores da produção e viscosidade do fluido do trato respiratório de forma a facilitar sua remoção. Segundo o mecanismo de ação, podem ser classificados em: (a) expectorantes sedativos – agem por estimular os

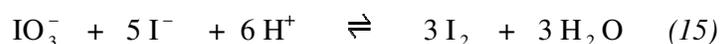
reflexos gástricos através da irritação estomacal: ambroxol, apomorfina, carbonato de amônio, carbonato de guaiacol, citrato sódico, cloreto de amônio, farrerol, guaiacol, guaiacolsulfonato de potássio, guaifenesina, *iodeto de potássio*, iodoglicerol, vasicina, xarope de ácido hidriódico, xarope de ipeca; (b) expectorantes estimulantes – agem por estimular as células secretoras do trato respiratório: bálsamo de tolu, creosossulfonato de cálcio, creosoto, glicosídeos, óleos orgânicos voláteis (tais como essência de bergamota e hidrato de terpina), saponinas (helixina, por exemplo).³

1.3.3. Método de Análise

1.3.3.1. Oxidações com Iodato de Potássio

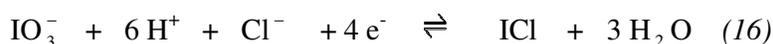
As reações de oxidações envolvendo iodato de potássio são conhecidas por iodatimetria. Este por sua vez é um método analítico oxidimétrico que tem por objetivo dosear certas substâncias oxidáveis pelo iodato, usando uma solução padrão de iodato de potássio como titulante.⁹

O iodato de potássio é um agente oxidante poderoso, mas o curso da reação depende das condições em que é empregado. A reação entre o iodato de potássio e agentes redutores como o íon iodeto, em soluções de acidez moderada (ácido clorídrico 0,1- 0,2 mol L⁻¹), cessa no estágio em que o iodato está reduzido a iodo:

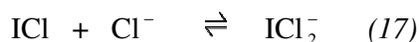


Esta reação é muito útil para gerar quantidades conhecidas de iodo, e também serve de base para um método de padronização de soluções de ácidos.⁸

Em soluções mais fortemente ácidas (ácido clorídrico 3 a 6 mol L⁻¹) a redução vai até o monocloreto de iodo, e é nestas condições que é usada com maior frequência.



Na solução de ácido clorídrico, o monocloreto de iodo forma um íon complexo estável com o íon cloreto:

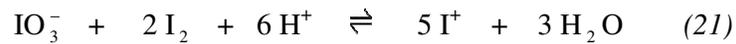
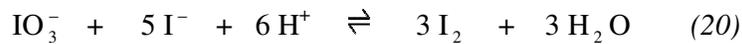
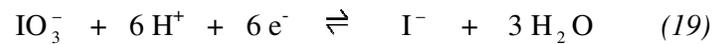


A reação que se passa pode então ser escrita como:



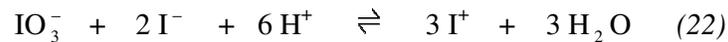
O potencial de redução é 1,23 V; então nestas condições, o iodato de potássio atua como agente oxidante muito poderoso.

A oxidação pelo íon iodato, num meio de ácido clorídrico concentrado, ocorre em diversos estágios:



No estágio inicial da reação há libertação de iodo livre; à medida que se acrescenta mais titulante, a oxidação avança até o monoclóreto de iodo, e a cor castanha da solução desaparece gradualmente.

A reação global pode escrever-se como:



Nestas reações ao invés de usar uma solução de amido como indicador, usa-se um solvente imiscível, como o tetracloreto de carbono ou clorofórmio.⁸

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Determinar a concentração de cloreto, iodo e iodeto de potássio em medicamentos, usando métodos pré-estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira.

2.2. Objetivos Específicos

Aplicar métodos químicos conhecidos, para a determinação de princípios ativos em medicamentos, tais como:

- Volumetria de precipitação; Método de Mohr, para a determinação de cloretos no produto Repotas[®].
- Volumetria de óxido-redução; titulações que envolvem iodo; iodometria; para a determinação de iodo no produto Micosarim[®].
- Volumetria de óxido-redução; Oxidações com iodato de potássio; iodatimetria; para determinação de iodeto de potássio no produto Asmatoss[®].

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Determinação do Cloreto de Potássio.

3.1.1. Materiais e Reagentes

Além dos reagentes citados na Tabela 3, foram utilizados também: água deionizada e a amostra do produto (Repotas[®]).

Os reagentes foram pesados em balança analítica da marca Marte, modelo AL500C, e as vidrarias onde foram feitas as medições de volumes eram todas calibradas.

Tabela 3: Reagentes Utilizados na Determinação do Cloreto de Potássio.

Reagente	Procedência	Grau de Pureza	Fórmula Molecular	Massa Molar (g mol ⁻¹)
Carbonato de Cálcio	Cromato	Mín. 99 %	CaCO ₃	100,09
Cromato de Potássio	Cromato	Min. 99,5 %	K ₂ CrO ₄	194,19
Cloreto de Sódio	Cromato	Min. 99,0 %	NaCl	58,44
Nitrato de Prata	Cromoline	Min. 99,8 %	AgNO ₃	169,87

A preparação da solução de Nitrato de Prata 0,1 mol L⁻¹, da solução de Cloreto de Sódio 0,1 mol L⁻¹, e da solução indicadora de Cromato de Potássio são executadas conforme descrita na farmacopéia Brasileira.¹⁰

3.1.2. Padronização da Solução de Nitrato de Prata 0,1 mol L⁻¹.

Foram pipetadas 25,0 mL da solução padrão de cloreto de sódio em um erlenmeyer de 250 mL, acrescentadas 1,0 mL da solução indicadora de cromato de potássio. A solução resultante foi titulada lentamente com solução de nitrato de prata 0,1 mol L⁻¹, numa bureta, sob agitação constante. Próximo ao ponto de equilíbrio a adição foi gota a gota até ocorrer uma leve, porém distinta, modificação de cor de

amarelo para vermelho tijolo pálido. Para a correção do volume de nitrato de prata, ou seja, a correção do indicador, foi adicionado 1,0 mL do indicador e 200 mg de carbonato de cálcio a 25,0 mL de água e titulado com nitrato de prata $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ até que a coloração da solução ficasse igual a primeira solução titulada. A solução foi então colocada em frasco de vidro âmbar para ser protegida da luz.¹⁰ A reação envolvida está representada na equação 2.

3.1.3. Titulação de Cloreto de Potássio.

Foram colocados 5,0 mL do medicamento Repotas[®] em um erlenmeyer, adicionado 25,0 mL de água deionizada e 0,2 mL do indicador cromato de potássio, titulado então com a solução de nitrato de prata $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, previamente padronizada, até a viragem da cor amarela para a cor vermelha tijolo, e anotado o volume de titulante gasto.¹¹

3.2. Determinação de Iodo.

3.2.1. Materiais e Reagentes

Além dos reagentes citados na Tabela 4, foram utilizados também: água deionizada e a amostra do produto (Micosarim[®]).

Os reagentes foram pesados em balança analítica da marca Marte, modelo AL500C, e as vidrarias onde foram feitas as medições de volumes eram todas calibradas.

Tabela 4: Reagentes Utilizados na Determinação do Iodo.¹

Reagente	Procedência	Grau de Pureza	Fórmula molecular	Massa Molar (g mol ⁻¹)
Iodeto de Potássio	Dinâmica	Min. 99,0 %	KI	166,01
Ácido Clorídrico	Cromoline	Min. 37,0 %	HCl	36,46
Bicarbonato de Sódio	Cromoline	99,7 a 100,3 %	NaHCO ₃	84,01
Carbonato de Sódio	Cromato	99,5 a 100,5 %	Na ₂ CO ₃	105,99
Dicromato de Potássio	Cromato	Teor Água: máx 0,05 % Teor Sódio máx: 0,5 %	K ₂ CrO ₇	294,18
Amido	Synth	-	-	-
Tiossulfato de Sódio	Cromato	Min. 99,0 %	Na ₂ S ₂ O ₃ .5H ₂ O	248,18

A preparação da solução de Tiosulfato de Sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, da solução indicadora de Amido e da solução de Iodeto e Potássio à 20 % (m/v) são executadas conforme descrita na farmacopéia Brasileira.¹⁰

3.2.2. Padronização da Solução de Tiosulfato de Sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$.

Foram pesados exatamente 210 mg de dicromato de potássio, pulverizados e dessecados a $120 \text{ }^\circ\text{C}$ por 4 horas, e dissolvidos em 100,0 mL de água. A solução resultante foi transferida para um balão de 500 mL e foram adicionados 3,0 g de iodeto de potássio, 2,0 g de bicarbonato de sódio e 5,0 mL de ácido clorídrico. A solução foi agitada e deixada em repouso por 10 minutos no escuro. A seguir, o iodo liberado foi titulado com a solução de tiosulfato de sódio até aparecer à cor verde-amarelada. Foram adicionados 3,0 mL da solução de amido e a titulação foi continuada até a viragem da cor azul para o verde claro. Cada mL de tiosulfato de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ correspondeu a 4,903 mg de dicromato de potássio.¹⁰



3.2.3. Titulação do Iodo.

Foram dissolvidos 50,0 mL da amostra do produto em 100,0 mL de solução de iodeto de potássio a 20 %. Foram adicionadas 15 gotas da solução de amido e a solução resultante foi titulada com tiosulfato de sódio $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ até que a solução ficasse incolor, sendo anotado o volume de titulante gasto.¹⁰

3.3 Determinação de Iodeto de Potássio.

3.3.1. Materiais e Reagentes

Além dos reagentes citados na Tabela 5, foram utilizados também: água deionizada e a amostra do produto (Amatoss[®]).

Os reagentes foram pesados em balança analítica da marca Marte, modelo AL500C, e as vidrarias onde foram feitas as medições de volumes eram todas calibradas.

Tabela 5: Reagentes Utilizados na Determinação do Iodeto de Potássio.¹

Reagente	Procedência	Grau de pureza	Fórmula molecular	Massa molar (g mol ⁻¹)
Ácido Clorídrico	Cromoline	Min. 37,0 %	HCl	36,46
Iodeto de Potássio	Dinâmica	Min. 99,0 %	KI	166,01
Amido	Synth	-	-	-
Dicromato de Potássio	Cromato	Teor Água: máx 0,05 % Teor Sódio máx: 0,5 %	K ₂ CrO ₇	294,18
Ácido Sulfúrico	Cromato	95 a 98 %	H ₂ SO ₄	98,08
Carbonato de Sódio	Cromato	99,5 a 100,5 %	Na ₂ CO ₃	105,99
Tiosulfato de Sódio	Cromato	Min. 99,0 %	Na ₂ S ₂ O ₃ .5H ₂ O	248,18
Clorofórmio	Synth	Min. 99,8 %	CHCl ₃	119,38
Iodato de Potássio	Cromato	99,4 a 100,4 %	KIO ₃	214,0

A preparação da solução de Ácido Sulfúrico $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, da preparação da solução de Tiosulfato de Sódio $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, e da preparação da solução de Iodato de Potássio $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ são executadas conforme descritas na farmacopéia Brasileira. ¹⁰

3.3.2. Padronização da Solução de Iodato de Potássio $0,05 \text{ mol L}^{-1}$.

Foram diluídos 25,0 mL da solução preparada anteriormente para 100,0 mL, com água deionizada em um balão volumétrico. Foram transferidos 20,0 mL da solução resultante para um erlenmeyer, adicionado 2,0 g de iodeto de potássio e 10,0 mL de ácido sulfúrico $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. A solução foi titulada com tiosulfato de sódio $0,2 \text{ mol L}^{-1}$, utilizando amido como indicador. Foram adicionados 1,0 mL do indicador e 200,0 mL de água deionizada próximo ao ponto final da titulação. Cada mL de tiosulfato de sódio $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ equivale a 35,679 mg de KIO_3 . ¹² As reações envolvidas estão representadas na equação 20 e equação 9.

3.3.3. Titulação do Iodeto de Potássio.

Em um erlenmeyer foram colocados 75,0 mL da amostra do produto Asmatoss[®] adulto, adicionados 10,0 mL de água deionizada, 35,0 mL de ácido clorídrico concentrado, 5,0 mL de clorofórmio e a solução obtida foi titulada com solução de iodato de potássio $0,05 \text{ mol L}^{-1}$. Próximo ao ponto final da titulação (previsto teoricamente), a solução foi agitada vigorosamente a cada adição de titulante, que é aproximadamente 0,2 em 0,2 mL até o desaparecimento da cor violeta (púrpura) na fase clorofórmio situada no fundo do frasco com a solução.

Este procedimento foi para o Asmatoss[®] adulto, o procedimento para o Asmatoss[®] pediátrico foi idêntico, porém, foi utilizado apenas 50,0 mL da amostra. ¹⁰

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os quatro medicamentos analisados neste trabalho são caracterizados como similares, ou seja, são medicamentos baseados em fórmulas já registradas no Ministério da Saúde e também em bibliografias específicas, tais como farmacopéias e artigos científicos. Estas referências bibliográficas impõem limites para a concentração dos princípios ativos de cada um destes medicamentos, limites esses que terão que ser rigorosamente respeitados, porém o restante da composição destes medicamentos (conservantes, aromatizantes, etc.) pode ser desenvolvida pela própria indústria.

Após o processo de manipulação do produto, ou seja, antes do envase coleta-se uma amostra do produto, que tem por finalidade fornecer um pré-resultado para a liberação do produto para o processo de envase, este é chamado de controle em processo. O resultado final da análise de cada lote provém de análises realizadas em pool (mistura) de três amostras retiradas durante o processo de envase (início, meio e fim). Estes resultados serão apresentados no Certificado de Análise do produto e disponibilizados para os clientes. Desta forma, os cálculos abaixo são referentes à segunda amostra, ou seja, do produto terminado.

4.1. Determinação do Cloreto de Potássio no Repotas®.

Para determinação do cloreto de potássio no medicamento Repotas®, foi usado o método de volumetria de precipitação, mais especificamente, o método do Mohr.

A solução inicial possuía coloração amarela (antes da adição do AgNO_3), então foi necessário adicionar um excesso de titulante a fim de que o ponto final fosse percebido visualmente. Neste momento, a solução adquiriu coloração vermelho-tijolo, devido à formação do precipitado Ag_2CrO_4 (cromato de prata). Desta forma, tornou-se necessário a realização de um branco, ou seja, uma titulação na ausência de amostra do produto, para descontar o excesso de titulante que foi adicionado.⁴

$$V_{\text{Ag}^+} = V_a - V_b \quad (24)$$

Onde:

V_{Ag^+} = volume corrigido de $AgNO_3$ 0,1000 mol L⁻¹ na titulação do KCl. (mL)

V_a = volume total de $AgNO_3$ 0,1000 mol L⁻¹ gasto na titulação (mL)

V_b = volume de $AgNO_3$ 0,1000 mol L⁻¹ gasto na titulação do branco. (mL)

Porém, este valor do branco foi desconsiderado na análise de cloreto do Repotas por ser um valor muito baixo (gastou-se duas gotas de $AgNO_3$) e como a dosagem de cloreto de potássio esperada era relativamente alta (em torno de 6,00 %), tornou-se então um valor insignificante no resultado da análise.

Para o cálculo da porcentagem de KCl (cloreto de potássio) no produto, a indústria formulou a equação 25, baseada na informação citada na Farmacopéia Brasileira que diz que cada mL de solução de $AgNO_3$ 0,1000 mol L⁻¹ consumido na titulação equivale a 7,456 mg de KCl na amostra no produto.¹⁰

$$\%_{KCl} = \frac{V_{Ag^+} \times FC \times 0,7456}{V_{amostra}} \quad (25)$$

Onde:

V_{Ag^+} = volume de $AgNO_3$ 0,1000 mol L⁻¹ gasto na titulação (mL)

FC = Fator de Correção

$V_{amostra}$ = volume da amostra (mL)

O valor 0,7456 é um valor pré-calculado, para simplificar a equação, ou seja, ele representa a quantidade de KCl em gramas (0,007456g) por mililitro de solução de $AgNO_3$ 0,1000 mol L⁻¹, multiplicado por 100 para estipular o percentual.

O fator de correção é o valor do produto da concentração padronizada pela concentração desejada e tem o objetivo de corrigir o erro na concentração da solução titulante.

$$FC = \frac{[A]_{padronizada}}{[A]_{desejada}} \quad (26)$$

Onde:

$[A]_{padronizada}$ = concentração padronizada de titulante

$[A]_{desejada}$ = concentração desejada de titulante

Para uma comparação do resultado, foi feita equações para o cálculo da porcentagem de KCl no produto através da estequiometria da equação 2, onde a relação é a seguinte:

$$n_{KCl} = n_{AgNO_3}$$

$$\frac{m_{KCl}}{MM_{KCl}} = M_{AgNO_3} \times V_{AgNO_3}$$

$$m_{KCl} = M_{AgNO_3} \times V_{AgNO_3} \times MM_{KCl} \quad (27)$$

$$\%_{KCl} = \frac{m_{KCl}}{V_{amostra}} \times 100 \quad (28)$$

Onde:

n = número de mols (mols)

m_{KCl} = massa de KCl (g)

M_{AgNO_3} = molaridade do $AgNO_3$ ($mol L^{-1}$)

V_{AgNO_3} = volume de $AgNO_3$ (L)

MM_{KCl} = massa molar de KCl ($g mol^{-1}$)

$V_{amostra}$ = volume da amostra (mL)

$\%_{KCl} (m/v)$ = porcentagem de KCl no produto

A partir da equação 27, foi confirmado o valor de 7,456 mg de KCl por mL de $AgNO_3$ 0,1000 $mol L^{-1}$ adicionado na titulação ¹⁰, como pode ser observado abaixo:

$$m_{KCl} = M_{AgNO_3} \times V_{AgNO_3} \times MM_{KCl}$$

$$m_{KCl} = 0,1000 \times 0,001 \times 74,56$$

$$m_{KCl} = 0,007456 \text{ g ou } 7,456 \text{ mg}$$

O cálculo da concentração de KCl no produto foi realizado através da equação 25. Para isto, utilizaram-se amostras do produto Repotas[®] do lote 14932 produzido no dia 06 de junho de 2005.

Dados:

$$V_{Ag^+} = 36,50 \text{ mL}$$

$$[Ag^+]_{padronizada} = 0,1014 \text{ mol L}^{-1}$$

$$[Ag^+]_{desejada} = 0,1000 \text{ mol L}^{-1}$$

Usando a equação 26, foi encontrado o valor de FC .

$$FC = \frac{0,1014}{0,1000} = 1,014$$

Então usando a equação 25, foi encontrado o valor de $\%_{KCl}$.

$$\%_{KCl} = \frac{36,50 \times 1,014 \times 0,7456}{5,00}$$

$$\%_{KCl} = 5,52\%$$

A concentração deste produto é apresentada em termos de percentual. Os limites de porcentagem aceitáveis para este medicamento encontram-se entre 5,40 e 6,60 %.¹⁰

Considerando que no método de Mohr a solução a ser titulada deve ser neutra ou levemente básica, o pH deve estar entre 6,5 e 10,5, pois o cromato reage tanto com íons hidrogênio quanto com íons hidróxido, como ilustrado nas equações 3 e 4.⁴

Nesta titulação, não podem estar presentes cátions como cobre, níquel e cobalto, pois tornariam a solução colorida de modo a dificultar a detecção do ponto final. Também não devem existir metais como bário ou chumbo, que reagiriam com o indicador. Para não haver este tipo de complicação na análise e garantindo assim também a qualidade do produto final, todas as matérias-primas usadas para a

manipulação deste medicamento são, antes de aprovadas para a produção, submetidas a um teste para comprovarem a ausência destes metais.

O método não pode ser diretamente usado para a determinação de cloretos cujos cátions hidrolisam dando soluções ácidas, tais como cloretos de alumínio, ferro, zinco, etc. ⁴

4.2. Determinação do Iodo no Micosarim®.

Para determinação do teor de iodo no produto Micosarim®, o método utilizado foi o método de volumetria de óxido-redução envolvendo iodo, mais especificamente, o método da iodometria.

Neste método, o ponto final foi detectado no momento em que todo o iodo foi consumido pelo titulante $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (tiosulfato de sódio). Para perceber este ponto foi necessário o uso de uma solução indicadora de amido. O amido reagiu com o iodo na presença de iodeto e formou um complexo de cor azul intenso, visível em concentrações muito baixas de iodo. O ponto final foi então percebido quando esta coloração desapareceu da solução, tornando-a incolor. A sensibilidade da reação corada é tal que a cor azul é visível quando a concentração do iodo é $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e a concentração do iodeto é maior que $4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, a 20°C . ⁸

Só deve-se usar soluções de amido recém preparadas. O indicador não pode ser usado em meios muito ácidos em virtude da hidrólise do amido.

Para o cálculo do teor de iodo (I_2) no produto, a indústria formulou a equação 29, baseada na informação citada na Farmacopéia Brasileira que diz que cada mL da solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ $0,1000 \text{ mol L}^{-1}$ consumido na titulação equivale a 12,69 mg de I_2 na amostra. ¹⁰

$$[I]_{\text{g.mL}^{-1}} = \frac{V_{\text{S}_2\text{O}_3^2-} \cdot xF \cdot Cx12,69}{V_{\text{amostra}}} \times \frac{1}{1000} \quad (29)$$

Onde:

$V_{S_2O_3^{2-}}$ = volume de $Na_2S_2O_3$ $0,1000 \text{ mol L}^{-1}$ gasto na titulação (mL).

$V_{amostra}$ = volume da amostra (mL)

FC = Fator de correção (agora para corrigir o erro da solução de $Na_2S_2O_3$).

O valor 12,69 é o valor da massa de I_2 em miligramas por mililitros de $Na_2S_2O_3$ $0,1000 \text{ mol L}^{-1}$ adicionados na titulação.

A divisão da equação por 1000 indica a conversão do resultado de miligramas para gramas.

Da mesma forma como na seção 3.1, para uma comparação do resultado, foi feita equações para o cálculo do teor de iodo no produto, através da estequiometria da equação 9, onde a relação é a seguinte:

$$2 n_{I_2} = n_{S_2O_3^{2-}}$$

$$2 \frac{m_{I_2}}{MM_{I_2}} = M_{S_2O_3^{2-}} \cdot x V_{S_2O_3^{2-}}$$

$$m_{I_2} = \frac{1}{2} \cdot x M_{S_2O_3^{2-}} \cdot x V_{S_2O_3^{2-}} \cdot x MM_{I_2} \quad (30)$$

$$[I_2]_{g \cdot mL^{-1}} = \frac{m_{I_2}}{V_{amostra}} \quad (31)$$

Onde:

n = número de mols (mols)

m_{I_2} = massa de I_2 (g)

$M_{S_2O_3^{2-}}$ = molaridade do $Na_2S_2O_3$ (mol L^{-1})

$V_{S_2O_3^{2-}}$ = volume de $Na_2S_2O_3$ (L)

MM_{I_2} = massa molar de I_2 (g mol^{-1})

$V_{amostra}$ = volume da amostra (mL)

$[I_2]$ = concentração de I_2 no produto (g mL^{-1}).

A partir da equação 30 foi confirmado a relação de 12,69 mg de I₂ (iodo) por mL de Na₂S₂O₃ 0,1000 mol L⁻¹ adicionado na titulação. ¹⁰

$$m_{I_2} = \frac{1}{2} \times M_{S_2O_3^{2-}} \times V_{S_2O_3^{2-}} \times MM_{I_2}$$

$$m_{I_2} = \frac{1}{2} \times 0,1000 \times 0,001 \times 253,80$$

$$m_{I_2} = 0,01269 \text{ g ou } 12,69 \text{ mg}$$

O cálculo da concentração de I₂ no produto foi realizado através da equação 29. Para isto, utilizaram-se amostras do produto Micosarim[®] do lote 15042, produzido no dia 25 de agosto de 2005.

Dados:

$$V_{S_2O_3^{2-}} = 32,80 \text{ mL}$$

$$[S_2O_3^{2-}]_{padronizada} = 0,1077 \text{ mol L}^{-1}$$

$$[S_2O_3^{2-}]_{desejada} = 0,1000 \text{ mol L}^{-1}$$

A partir da equação 26 o valor de *F.C.* foi determinado.

$$FC = \frac{0,1077}{0,1000} = 1,077$$

Então usando a equação 29, o valor de $[I_2]_{g.mL^{-1}}$ pode ser calculado.

$$[I_2]_{g.mL^{-1}} = \frac{32,80 \times 1,077 \times 12,69}{50,00} \times \frac{1}{1000}$$

$$[I_2]_{g.mL^{-1}} = 0,008966 \text{ g mL}^{-1}$$

A concentração deste produto é apresentada em termos de g mL⁻¹ e os limites de concentrações aceitáveis para este medicamento é entre 0,008227 a 0,009193 g mL⁻¹. ¹⁰

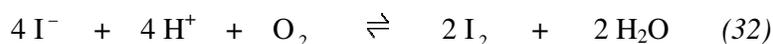
Nas titulações iodométricas é preciso contornar as duas fontes de erros: a perda do iodo por volatilização e a oxidação de uma solução de iodeto pelo ar.⁴

As soluções aquosas de iodo têm uma apreciável pressão parcial de vapor de iodo e a concentração diminui ligeiramente durante as operações, em virtude da volatilização. Essa dificuldade foi contornada pela dissolução do iodo em solução aquosa de iodeto de potássio. O iodo foi dissolvido com facilidade no iodeto de potássio aquoso; quanto mais concentrada for esta solução, maior será a solubilidade do iodo. O aumento da solubilidade se deve à formação do íon I_3^- , equação 6, $K = 7,68 \times 10^2$.

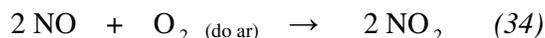
A solução que se forma tem pressão de vapor muito mais baixa que a solução do iodo em água pura, e por isso a perda por volatilização é consideravelmente menor. Não obstante, a pressão de vapor ainda é apreciável, de modo que se deve tomar precauções para manter os frascos com as soluções de iodo sempre fechados, exceto durante as titulações efetivas. Quando uma solução de iodo em iodeto for titulada por um redutor, o iodo livre reage com o agente redutor, fazendo com que o equilíbrio se desloque para a esquerda e, no final, todo o triiodeto será decomposto; a solução se comporta, como se fosse uma solução de iodo livre.⁸

A formação da espécie I_3^- não altera nem introduz erros mensuráveis no método iodométrico porque os potenciais padrão de eletrodo das semi-reações são muito próximos (equações 5 e 7), e como consequência, a formação dos íons I_3^- pouco afeta o par I_2/I^- .⁴

Os íons iodeto em meio ácido são oxidados lentamente pelo oxigênio atmosférico.



Esta reação é muito lenta em meio neutro, mas sua velocidade aumenta com a diminuição do pH e é bastante acelerada pela exposição à luz, pela reação do iodeto com substâncias oxidantes presentes no meio e pela presença de substâncias que apresentam um efeito catalítico. Por exemplo, a presença de traços de óxido nítrico (NO) e/ou nitrito (óxidos de nitrogênio em geral) é suficiente para interferir nesta reação. Os íons nitrito, em meio ácido, reagem com iodeto, de acordo com a equação:⁴



Se o tratamento preliminar da amostra é feito com ácido nítrico, a ocorrência deste tipo de erro é comum, o que não foi o caso da indústria que não fez este tipo de tratamento na suas amostras para estas análises.

4.3. Determinação do Iodeto de Potássio no Asmatoss®.

Para determinação do teor de KI (iodeto de potássio) no Asmatoss®, o método utilizado, foi o método de reações que envolvem oxidações com KIO_3 (iodato de potássio), conhecido como iodatimetria.

O iodato é um agente oxidante poderoso, e a oxidação do iodeto pelo íon iodato em presença de ácido clorídrico concentrado, ocorre em diversos estágios.⁹

No primeiro estágio a oxidação do iodeto é levada à liberação de iodo livre, como mostrado na equação 20, na continuidade da titulação, à medida que se adiciona iodato, a oxidação avança e o iodo livre agora é oxidado pelo iodato a monocloreto de iodo como mostra a equação 21.

Nestas condições o amido não pode ser usado como indicador, pois não há formação da cor azul característica do complexo do amido com o iodo em concentrações elevadas de ácido. Na solução há ser titulada foram adicionados então alguns mililitros de um solvente imiscível, neste caso o clorofórmio.

A solução da amostra continha o KI a ser determinado, ácido clorídrico concentrado e clorofórmio. Quando a titulação com o iodato começou, o iodo livre formado no estágio inicial da reação foi dissolvido principalmente na fase orgânica (clorofórmio), pois o iodo é cerca de 85 vezes mais solúvel em clorofórmio do que em água. Um litro de água, a 25 °C dissolve cerca de 0,335 g de iodo, mas o mesmo volume de clorofórmio dissolve cerca de 28,5 g de iodo. O clorofórmio então ficou no fundo do frasco, pois é imiscível em água e mais denso que esta. A fase orgânica obteve uma cor violeta-avermelhada, significando a presença de iodo no clorofórmio. A princípio, a presença de iodo na solução aquosa foi visível e a suave rotação do líquido

proporcionou mistura eficiente. Próximo ao ponto final da titulação o frasco foi arrolhado e fortemente agitado depois de cada adição do KIO_3 .⁸

O ponto final foi muito nítido, e alcançado pelo desaparecimento do último traço da cor violeta (púrpura) do iodo no solvente, isto é, no instante em que o clorofórmio ficou incolor.

Isto significa que não havia mais iodo no solvente, devido à oxidação do iodo livre pelo iodato, que o levou a monocloreto de iodo, na presença de ácido clorídrico concentrado, no segundo estágio da reação. O monocloreto não é extraído pelo solvente, por isso o ponto final foi bem definido.

E como desvantagem ficou o fato da inconveniência da agitação vigorosa com o solvente extrator, depois de cada adição de KIO_3 próximo ao ponto final da titulação.

Para o cálculo do teor de Iodeto de Potássio (KI) no produto, a indústria formulou a equação 34 para o Asmatoss[®] pediátrico e a equação 35 para o Asmatoss[®] adulto, baseada na informação citada na Farmacopéia Brasileira que diz que cada mL da solução de KIO_3 $0,0500 \text{ mol L}^{-1}$ consumido na titulação equivale a 16,60 mg de KI na amostra.¹⁰

$$\text{Pediátrico} \quad [KI]_{\text{mg}/10\text{mL}^{-1}} = \frac{V_{IO_3^-} \cdot xF \cdot C \cdot 16,60 \cdot 10}{V_{\text{amostra}}} \quad (34)$$

$$\text{Adulto} \quad [KI]_{\text{mg}/15\text{mL}^{-1}} = \frac{V_{IO_3^-} \cdot xF \cdot C \cdot 16,60 \cdot 15}{V_{\text{amostra}}} \quad (35)$$

Onde:

$V_{IO_3^-}$ = volume de KIO_3 $0,0500 \text{ mol L}^{-1}$ gasto na titulação (mL).

V_{amostra} = volume da amostra (mL).

FC = Fator de correção (agora para corrigir o erro da solução de KIO_3).

O valor 16,60 é o valor da massa de KI em miligramas por mililitros de KIO_3 $0,0500 \text{ mol L}^{-1}$ adicionados na titulação.

Os valores de 10 e 15 das equações 34 e 35 respectivamente são inseridos na equação porque a concentração de KI no produto pediátrico é representada em miligramas por cada 10 mililitros de solução, de mesma forma no produto adulto é representada em miligramas por 15 mililitros de solução.

Da mesma forma como na seção 3.1 e 3.2, para uma comparação do resultado, foi feita equações para o cálculo do teor de iodeto de potássio no produto, através da estequiometria da equação 22, onde a relação é a seguinte:

$$n_{KI} = 2 n_{IO_3^-}$$

$$\frac{m_{KI}}{MM_{KI}} = 2xM_{IO_3^-}xV_{IO_3^-}$$

$$m_{KI} = 2xM_{IO_3^-}xV_{IO_3^-}xMM_{KI} \quad (36)$$

Onde:

n = numero de mols (mols)

m_{KI} = massa de KI (g)

$M_{IO_3^-}$ = molaridade do iodato ($mol L^{-1}$)

$V_{IO_3^-}$ = volume de iodato (L)

MM_{KI} = massa molar de KI ($g mol^{-1}$)

A concentração de KI no produto Asmatoss[®] pediátrico é representada em mg por 10 mL de produto e no Asmatoss[®] adulto em mg por 15 mL de produto, para obtenção destes resultados foram utilizadas as seguintes equações respectivamente:

$$[KI]_{mg/10mL} = \frac{m_{KI}}{V_{amostra}} x 10 \quad (37)$$

$$[KI]_{mg/15mL} = \frac{m_{KI}}{V_{amostra}} x 15 \quad (38)$$

Onde:

C = concentração de KI em cada um dos produtos.

m_{KI} = massa de KI (mg)

$V_{amostra}$ = volume da amostra (mL)

Através do uso da equação 36 foi confirmada a relação de 16,60 mg de KI por mL de KIO_3 0,0500 mol L^{-1} adicionado na titulação. ¹⁰

$$\begin{aligned}m_{KI} &= 2 \times M_{\text{IO}_3^-} \times V_{\text{IO}_3^-} \times MM_{KI} \\m_{KI} &= 2 \times 0,0500 \times 0,001 \times 166,0 \\m_{KI} &= 0,01660 \text{ g} \quad \text{ou} \quad 16,60 \text{ mg}\end{aligned}$$

O cálculo da concentração de KI no produto pediátrico foi realizado através da equação 34. Para isto, utilizaram-se amostras do produto Asmatoss[®] pediátrico do lote 14806, produzido no dia 17 de março de 2005.

Dados:

$$V_{\text{IO}_3^-} = 15,00 \text{ mL}$$

$$V_{\text{amostra}} = 50,00 \text{ mL}$$

$$[\text{IO}_3^-]_{\text{padronizada}} = 0,0500 \text{ mol L}^{-1}$$

$$[\text{IO}_3^-]_{\text{desejada}} = 0,0500 \text{ mol L}^{-1}$$

A partir da equação 26 o valor de FC foi determinado.

$$FC = \frac{0,0500}{0,0500} = 1,00$$

Então usando a equação 34, o valor de $[KI]$ pode ser calculado.

$$[KI]_{\text{mg}/10\text{mL}^{-1}} = \frac{15,00 \times 16,60 \times 10}{50,00}$$

$$[KI]_{\text{mg}/10\text{mL}^{-1}} = 49,8 \text{ mg}/10 \text{ mL}$$

O cálculo da concentração de KI no produto adulto foi realizado através da equação 35. Para isto, utilizaram-se amostras do produto Asmatoss[®] do lote 14967, produzido no dia 29 de junho de 2005.

Dados:

$$V_{10\bar{5}} = 31,50 \text{ mL}$$

$$V_{amostra} = 75,00 \text{ mL}$$

$$F.C. = 1,00$$

Então usando a equação 35, o valor de $[KI]$ pode ser calculado.

$$[KI]_{mg/15mL^{-1}} = \frac{31,50 \times 16,60 \times 15}{75,00}$$

$$[KI]_{mg/15mL^{-1}} = 104,58 \text{ mg/15 mL}$$

Os limites de concentrações aceitáveis para este medicamento é entre 47,5 e 52,5 mg/10 mL para o Asmatoss[®] pediátrico e entre 95,0 e 105,0 mg/15 mL para o Asmatoss[®] adulto. ¹⁰

5. CONCLUSÕES

Através do resultado obtido, pôde-se concluir que:

- O método de volumetria de precipitação, mais especificamente o método de Mohr, atendeu as necessidades da Indústria Farmacêutica Santa Terezinha para a determinação do cloreto de potássio no produto Repotas[®]. Foi um método rápido, prático, eficiente, de baixo custo e onde os principais cuidados tomados foram na padronização das soluções utilizadas e na preparação do indicador cromato de potássio. O método foi aplicado com todos devidos cuidados e o resultado obtido ficou dentro do limites esperado para a concentração do cloreto de potássio no produto.

- Na determinação do iodo no produto Micosarim[®], alguns cuidados precisaram ser tomados para não haver erros no resultado. Dentre eles, o fato do iodo ser uma substância volátil, foi preciso, além da adição de uma solução de iodeto de potássio, os frascos tiveram que ser mantidos com as amostras de iodo a serem tituladas bem fechadas até o momento da titulação para evitar uma possível perda de produto por volatilização, evitando também o contato da solução com o oxigênio do ar atmosférico. Entretanto, o resultado foi bem sucedido com praticidade, rapidez e eficiência, atendendo assim a expectativa prevista, e obtendo um valor para a concentração de iodo dentro do limite esperado.

- O método utilizado para a determinação do iodeto de potássio no produto Asmatoss[®], foi a iodimetria, este também foi um método que satisfaz a expectativa desejada. O método foi utilizado com um pouco mais de precaução neste método, pois foi trabalhado com ácido clorídrico concentrado, mas a maior desvantagem ficou no fato da inconveniência da agitação vigorosa com o solvente extrator, depois de cada adição de KIO_3 próximo ao ponto final da titulação, embora o ponto final tenha sido de fácil visualização. Contudo foi obtido excelente resultado para determinação da concentração de iodeto de potássio no produto, tornando-se assim um bom método para esta análise.

6.ANEXOS

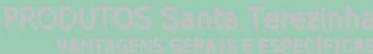
ANEXO A - Indústria Farmacêutica Santa Terezinha



ANEXO B - Especificações do Produto Micosarim®.

 Santa Terezinha <small>INDÚSTRIA FARMACÊUTICA</small>		PRODUTOS Santa Terezinha <small>VANTAGENS GERAIS E ESPECÍFICAS</small>	
<ul style="list-style-type: none"> MICOSARIM – ácido benzóico, iodo, iodeto de potássio. 		Reg. M.S.: 1.1570.0008.001-7	
<p style="text-align: center;">INDICAÇÃO</p> <p>MICOSARIM é um antimicótico, atua nas micoses da pele, unhas, na <u>pitíriase versicolor</u> e <u>intertrigos</u> parasitários.</p>			
APRESENTAÇÕES	CONCENTRAÇÃO	PRINCIPAIS CONCORRENTES	
Solução Tópica Frasco 30ml Com aplicador Caixa 96 unid.	3,33% 0,87% 0,33%	HERTZ Solução ABC	

ANEXO C - Especificações do Produto Asmatoss®.

			
<ul style="list-style-type: none"> ASMATOSS BALSÂMICO – iodeto de potássio, guaifenesina e mentol 		Reg M.S.: 1.1570.0018.002-0 1.1570.0018.001-2	
<p align="center">INDICAÇÃO</p> <p>ASMATOSS BALSÂMICO auxilia no tratamento das afecções do aparelho respiratório. Expectorante, balsâmico e antitussígeno.</p>			
APRESENTAÇÕES	CONCENTRAÇÃO	PRINCIPAIS CONCORRENTES	
Xarope Frasco 120ml Pediátrico Caixa 30 unid. Frasco 150ml Adulto Caixa 25 unid.	Adulto 100 mg / 15 ml 50 mg / 15 ml 1,8 mg / 15 ml Pediátrico 50 mg / 10 ml 25 mg / 10 ml 1 mg / 10 ml	HERTZ Glyteol PHARMASIENCE Spectosan	

7. REFERÊNCIAS

1. Histórico da Indústria Farmacêutica Santa Terezinha. Disponível em: <<http://www.santaterezinha.ind.br>>. Acesso em: 28 dez. 2006.
2. Resolução RDC nº 210, de 4 de agosto de 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 22 jan. 2007.
3. KOROLKOVAS, Andrejus; BURCKHALTER, Joseph. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. p. 218, 221, 522, 528, 744, 745.
4. BACCAN, Nivaldo; **Química analítica quantitativa elementar**. 3ª ed. Revista, ampliada e reestruturada. São Paulo: Edgard Blüncher, 2004. p. 229, 230, 231, 233, 247, 248, 249, 251.
5. GILMAN, Alfred Goodman; GOODMAN, Louis S. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. p. 631.
6. KYAW, Cynthia M. **Controle Microbiano**. Disponível em: <<http://www.unb.br/ib/cel/microbiologia>>. Acesso em: 03 jan. 2007.
7. SILVA DA, Rosa Lina Gomes do Nascimento Pereira. **Química Analítica Quantitativa**. Disponível em <<http://www2.ufpi.br/quimica/rosa/intro.doc>>. Acesso em: 06 de jan. 2007.
8. VOGEL, A. I. **Análise Química Quantitativa**. revista por G. H. Jeffery et al.; traduzido por Horacio Macedo. 5ª ed., Rio de Janeiro: LTC, 1992. p. 314, 315, 316, 317, 326, 327.
9. KOROLKOVAS, Andrejus. **Análise Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988. p. 154-157.

10. **Farmacopéia Brasileira**, 3^a ed. Revista e Complementada Conforme a portaria Ministerial nº 383/1977. Oficializada pelo Governo Federal Decreto nº 78840 de 25/11/1976; São Paulo: Organização Andrei. p. 237, 238, 531, 534, 535, 1134, 1157.

11. USP 28 - **United States Pharmacopeial Convention**, NF 23 – The National Formulary 1261, Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, Prepared by the Council of Experts and published by the Board of Trustees, 2005. p. 1584

12. **Farmacopéia Brasileira**, Fascículo V, 4^a ed. Revista e Complementada Conforme a portaria Ministerial nº 383/1977. Oficializada pelo Governo Federal Decreto nº 78840 de 25/11/1976; São Paulo: Organização Andrei. p. 238,