

Determinação amperométrica de iodeto em soluções expectorantes orais com análise por injeção em fluxo usando a reação iodeto/nitrito

*M. A. S. Aguiar, P. N. Berbigão, V. Mori**

Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – UNIFMU

(Núcleo das Ciências Biológicas e da Saúde-SP)

**Atualmente a autora está alocada no Centro de Tecnologia Mineral-CETEM (RJ). yanmori@terra.com.br*

Resumo: Neste trabalho foi desenvolvido um sistema de injeção em fluxo visando à determinação amperométrica de íons iodeto em soluções expectorantes. O método é baseado na reação do iodeto com íons nitrito em meio ácido. O iodo formado é monitorado por amperometria no potencial de +200 mV vs. Ag/AgCl (3 mol L⁻¹), usando um eletrodo de trabalho de disco de platina (RDE) com raio = 0,75 mm adaptado a uma célula eletroquímica “wall-jet”. O sistema em fluxo foi usado com o carregador impulsionado pela pressão gravitacional dos reagentes (carregador: solução 2 x 10⁻⁴ mol L⁻¹ em NaNO₂ e 0,2 mol L⁻¹ em H₂SO₄), na vazão de 4 mL min⁻¹. O método é rápido (acima de 100 injeções h⁻¹) e preciso (RSD = 1,9%; n=10 e C₁ 8 x 10⁻⁶ mol L⁻¹), apresentando um limite de detecção de 20 ng I⁻ ou 8 x 10⁻⁷ mol L⁻¹ (3SD). A validação do método proposto foi realizada seguindo as normas USP, ou seja, titulação potenciométrica com AgNO₃ 0,100 mol L⁻¹ e os resultados obtidos mostraram-se concordantes com os valores de referência do fabricante.

Palavras-chave: amperometria; iodeto; nitrito; FIA.

Introdução

Muitos produtos farmacêuticos usam compostos de iodeto em suas formulações comerciais. Iodeto na forma de tri-iodeto é usado como anti-séptico e desinfetante e iodeto de potássio como xarope expectorante. Em alguns países tabletes de iodeto de potássio são vendidas em drogarias para proteção da tireóide no caso de acidente nuclear [1-2].

A necessidade imposta pela legislação atual na área da indústria farmacêutica tem levado muitas indústrias a efetuar sistematicamente um rigoroso controle químico em seus produtos durante as fases de fabricação, validação, acondi-

cionamento e embalagem. Portanto é essencial que se tenha um método exato e preciso para se determinar o conteúdo de iodeto nas formulações comerciais.

Existem vários métodos disponíveis usados para determinar iodeto em diferentes níveis de concentração. Para determinações de iodeto, os métodos mais empregados são: de cromatografia [3, 4, 5], espectrometria [6, 7, 8] e potenciometria [9, 10]. Entretanto, muitos desses métodos são propostos para determinações de traços de íons iodeto [3-8].

No Brasil, um dos principais xaropes expectorantes apresenta em sua formulação uma quantidade alta de iodeto, aproximadamente

15.300 mg L⁻¹. Cada 5 mL do medicamento contém 100 mg de iodeto de potássio, 15 mg de *lobélia inflata*, 15 mg de extrato fluido de *hyoscyamus niger* e veículo qsp. O medicamento é colorido o que dificulta as medições de iodeto por métodos de colorimetria.

No presente trabalho, foi desenvolvido um método eletroquímico sensível, rápido, de baixo custo operacional e fácil automação objetivando a quantificação de íons iodeto em xaropes expectorantes comerciais. O método de quantificação de iodeto de potássio em soluções orais adotado pela farmacopéia norte americana (USP) [11], faz uso da titulação potenciométrica de uma solução hidro-alcoólica do xarope comercial acidificada com ácido nítrico 1 mol L⁻¹. O titulante é uma solução de AgNO₃ 0,100 mol L⁻¹ ou de concentração mais diluída. Para verificar a viabilidade do método proposto foram testadas soluções padrão de iodeto de potássio e amostra de xarope antitussígeno comercial, diluída em água destilada e deionizada.

Materiais e métodos

Medidas Amperométricas

Todos os experimentos amperométricos foram realizados a temperatura ambiente (25 ± 3° C) usando-se um potenciostato μ Autolab Type II da Metrohm. Como eletrodo de trabalho foi utilizado um eletrodo de disco de platina (r = 0,75 mm), um fio de platina como eletrodo auxiliar e um eletrodo de referência de Ag/AgCl (KCl 3 mol L⁻¹). A remoção de oxigênio dissolvido nas soluções (quando necessária) foi feita com purga de gás N₂ puro.

Sistema de injeção em fluxo com célula eletroquímica do tipo "Wall-Jet"

No esquema da Figura 1, pode-se verificar que o sistema em fluxo de linha única apresenta dois frascos de reagentes R₁ e R₂ (respectivamente, NaNO₂ 2 x 10⁻⁴ mol L⁻¹ e H₂SO₄ 0,2 mol L⁻¹), que ficam posicionados numa altura regulável, de modo que a pressão dos líquidos reagentes impulse o fluido carregador numa

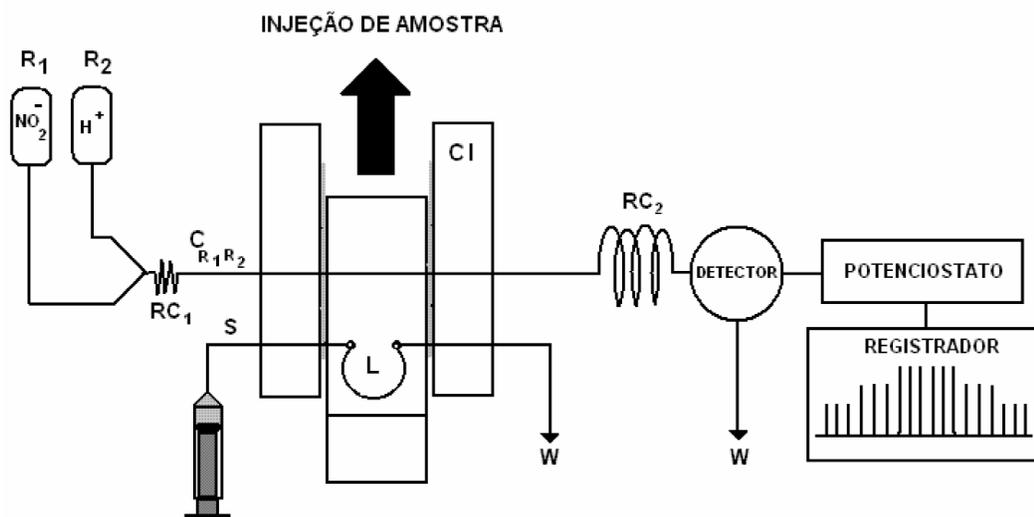


Figura 1. Esquema do sistema FIA, usado na determinação de iodeto. R₁, solução de NaNO₂ 20 x 10⁻³ mol L⁻¹; R₂, solução de H₂SO₄ 0,2 mol L⁻¹; C_{R₁R₂}, fluido carregador constituído dos reagentes R₁ e R₂; RC₁, bobina misturadora e RC₂, bobina de reação; S, amostra proveniente de uma seringa hipodérmica; L, alça de amostragem de 200 μ L; CI, comutador-injetor; W, descartar; detector eletroquímico, célula do tipo "Wall-Jet" com eletrodo de trabalho de Pt, eletrodo auxiliar de fio de Pt e eletrodo de referência de Ag/AgCl (3 mol L⁻¹).

vazão média de 4 mL min⁻¹. Na passagem dos reagentes R₁ e R₂ pela bobina misturadora, RC₁ (tubo de Teflon enrolado com 15 cm de comprimento), ocorre a mistura parcial dos reagentes. Quando a amostra é introduzida no percurso do fluido carregador a reação entre iodeto/nitrito se efetiva no reator RC₂ (tubo de Teflon enrolado com 40 cm de comprimento). Com o comutador-injetor (CI), mantido na posição de passagem do fluido carregador em direção à célula eletroquímica obtemos apenas o sinal de corrente da linha-base dos diagramas, ou seja, o “branco”.

A injeção de alíquotas das amostras (S) e soluções padrão foram feitas pelo preenchimento da alça de amostragem (L) com capacidade de 200 µL. Para isso, foi utilizada uma seringa hipodérmica comercial descartável. O deslocamento do bloco de acrílico do comutador-injetor na posição de injeção foi realizado manualmente, entretanto, a injeção pode ser feita de forma automatizada usando-se um módulo de injeção automática com válvulas solenóides que pode ser controlado por computador [12]. (Figura 1)

As determinações de íons iodeto com o sistema de injeção em fluxo foram feitas usando-se como detector uma célula eletroquímica do tipo “wall-jet”. Esta célula foi manufaturada em nosso laboratório de modo que o fluxo carregador fosse capaz de entrar em contato com a superfície do eletrodo de platina numa distância aproximada de 2 mm entre a saída da solução e o eletrodo de (Figura 2). (A seguir, Fig. 2)

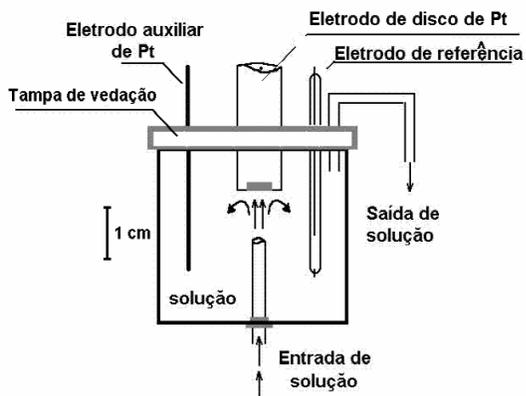


Figura 2. Esquema da célula eletroquímica do tipo “Wall-Jet”.

Reagentes e Soluções

Todos os reagentes usados foram de grau analítico. A água utilizada para preparar as soluções foi obtida de uma unidade de purificação de água pelo sistema Nanopure®. As soluções de iodeto de potássio foram preparadas sempre no dia das medições pela pesagem exata do sal seco e água deionizada fervida. Nesse caso, as padronizações das soluções foram feitas por titulação potenciométrica usando AgNO₃ 0,100 mol L⁻¹ como titulante [13]. A solução de NaNO₂ 2 x 10⁻⁴ mol L⁻¹ foi preparada e conservada em frascos de vidro de cor âmbar, enquanto que a preparação da solução de H₂SO₄ 0,2 mol L⁻¹ foi feita a partir da diluição adequada do ácido sulfúrico concentrado com água deionizada. A solução titulante de AgNO₃ 0,1 mol L⁻¹ foi rigorosamente preparada e padronizada com NaCl 0,1000 mol L⁻¹, conforme procedimento usualmente recomendado [13].

Amostra de Xarope antitussígeno

Três amostras distintas de xaropes expectorantes comerciais foram empregadas para validação do método. Durante as medições alíquotas das amostras foram retiradas cuidadosamente com auxílio de pipetas automáticas da marca Eppendorf® e transferidas quantitativamente para balões volumétricos completados até a marca com água deionizada. Soluções de concentração mais diluídas foram obtidas a partir de diluições sucessivas (1:200 e 1:100). Amostras e soluções padrão foram imediatamente levadas para análise.

Validação do método

Para verificar a validade do método amperométrico proposto foram feitas determinações de íons iodeto nas amostras em estudo, usando-se o método oficial adotado pela USP [11]. Nesse método, a concentração de iodeto em soluções orais é determinada através da titulação potenciométrica com AgNO₃ 0,010 mol L⁻¹. Para isso, foi usado um potenciômetro de bancada da marca Quimis® e uma microbureta Schott-Duran® com capacidade de 10 mL ± 0,01. O eletrodo de trabalho utilizado foi de platina combinado com o eletrodo de referência de Ag/AgCl (sat.), que foi isolado por uma ponte salina contendo KNO₃ 3 mol L⁻¹ misturado com agar-agar à 4 % (m/v).

Resultados e discussão

O ciclo catalítico Iodeto/nitrito em meio ácido

A reação catalítica homogênea no sistema eletroquímico de iodeto/nitrito pode ser representada de forma simplificada, conforme o esquema da Figura 3: (A seguir, Figura 3)

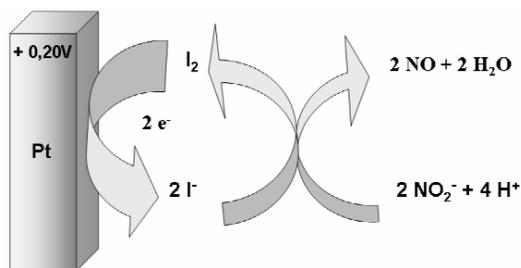


Figura 3. Esquema simplificado do ciclo catalítico iodeto/nitrito em meio ácido.

O sistema reacional entre iodeto/nitrito já foi extensivamente utilizado na determinação indireta de nitrito pela medida da quantidade de íon triiodeto gerado estequiometricamente na reação química [14-18].

No sistema em fluxo empregado nesse trabalho, o iodeto proveniente da amostra é introduzido no fluido carregador e a reação com nitrito ocorre *in line*. A reação se completa quando os reagentes passam pelo reator RC₂ (tubo de Teflon de 20 cm de comprimento disposto como uma bobina), colocado entre a entrada de amostra no fluido carregador e a célula eletroquímica vedada. Na etapa química o iodo produzido é eletroquimicamente reduzido na superfície do eletrodo de disco de platina, regenerando iodeto eletroativo que volta ao ciclo catalítico. Desta forma, a transferência de elétrons no processo catalítico foi utilizada para aplicações analíticas.

Otimização dos Parâmetros Experimentais em FIA

Efeito de íons H^+

A reação entre iodeto e nitrito é fortemente dependente do meio ácido. Portanto, devido ao consumo de íons hidrogênio no processo catalíti-

co, o efeito da variação da concentração do ácido sulfúrico no meio reacional foi investigado sob condições de fluxo. Os dados obtidos nesse trabalho mostraram-se concordantes quando comparados com os resultados de estudos anteriores realizados por Bertotti e Mori [17]. De acordo com estes pesquisadores, nenhuma formação de iodo deve ocorrer na reação entre iodeto e nitrito se o meio estiver neutro. No entanto, a reação iodeto/nitrito ocorre rapidamente na concentração de H_2SO_4 0,2 mol L⁻¹. Desta forma, nesse trabalho, optamos por introduzir no fluido carregador o ácido na concentração de 0,2 mol L⁻¹ em H_2SO_4 e a concentração de nitrito em 20×10^{-3} mol L⁻¹.

Volume de injeção e Escolha do potencial

Estudos feitos para verificar a melhor relação sinal/ruído nos fiagramas amperométricos indicaram que 200 μ L é o volume necessário para injeções de amostras e padrões no sistema em fluxo. De acordo com os estudos realizados anteriormente [16] na faixa de potencial de +0,35 a +0,20 V versus Ag/AgCl (3 mol L⁻¹), somente iodo é eletroativo. Sendo assim, o potencial de trabalho selecionado para trabalhar foi +0,20 V. Em potenciais menores pode ocorrer interferência no sinal de corrente devido à redução do oxigênio dissolvido da solução [15].

Determinação de iodeto nas amostras comerciais

Com as condições experimentais do sistema de injeção em fluxo estabelecidas, foram obtidos fiagramas das soluções padrão de iodeto em diferentes concentrações e soluções das amostras injetadas (Figura 4). Com isso, foi construída uma curva analítica na faixa de concentração de iodeto variando de 1,25 a $12,5 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹. O coeficiente de correlação linear calculado para a curva foi igual a 0,9987 e o limite de detecção estimado em 8×10^{-7} mol L⁻¹. O limite de detecção foi considerado como sendo três vezes o valor do desvio padrão (3s). (A seguir, Figura 4)

Os resultados apresentados na Tabela 1 foram obtidos em três determinações e inclui um limite de confiança de 95%. Os resultados do método amperométrico mostraram-se concordantes quando comparados com os resultados obtidos pelo método potenciométrico padrão. Uma verificação estatística (teste F) mostrou não haver diferença significativa nos valores de desvio-padrão comparados

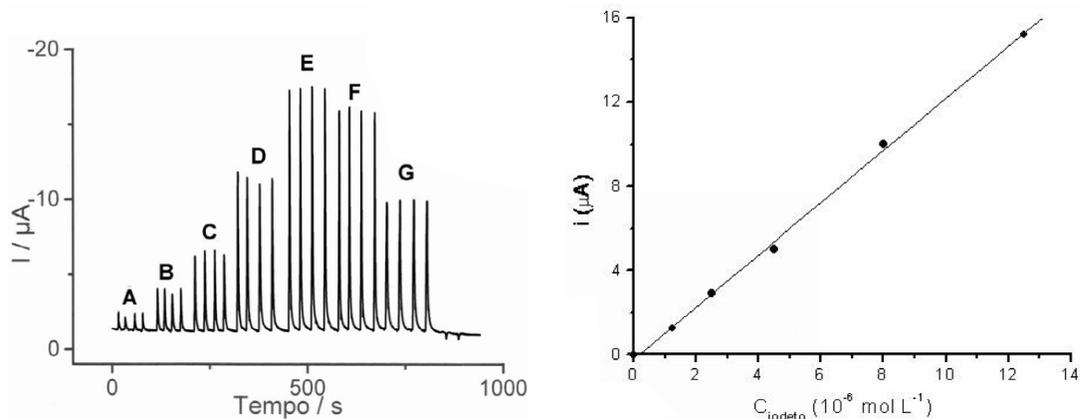


Figura 4. Diagramas de solução padrão de iodeto (A-E) e xarope (F-G) obtidos pelo sistema de injeção em fluxo com detector amperométrico (raio = 0,75 mm). E= + 200 mV. Concentração de iodeto das soluções padrão: $1,25 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (A); $2,5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (B); $4,5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (C); $8,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (D); $12,5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (E); (F-G) amostra de xarope.

ao nível de 95% ($F_{\text{calculado}} = 2,1$; $F_{\text{crítico}} = 6,3$). Para estas amostras, não houve evidências de interferentes vindos da amostra e a recuperação do analito foi satisfatória (93 a 110%). (A seguir, Tabela 1)

Interferentes

Nas amostras de xaropes expectorantes os prováveis interferentes poderiam ser: Cl^- , glicose, Fe^{3+} , Cu^{2+} , BrO_3^- e SCN^- , todos eles oriundos da formulação do remédio ou dos reagentes utilizados.

A verificação do efeito dos interferentes foi realizada baseada na alteração do sinal da linha de base dos diagramas obtidos após quatro injeções de iodeto padrão na concentração de $100 \mu\text{g L}^{-1}$. No entanto, no método proposto nenhum desses interferentes quando adicionados ao carregador e ao padrão de iodeto (concentração 200 vezes maior), causou alterações significativas no sinal analítico. A provável explicação para isso deve-se a escolha do potencial de trabalho (+ 200 mV).

Tabela 1. Comparação dos resultados analíticos e seus respectivos desvios-padrão (s) usando método amperométrico e um método potenciométrico padrão (USP) [10]. Os limites de confiança estão baseados em quatro determinações ao nível de confiança de 95%.

Amostras	I ⁻ esperado ($10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$)	I ⁻ encontrado $10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (± s)		I ⁻ recuperado* (%)
		Amperométrico*	Potenciométrico**	
F	12,0	11,4 ± 0,26	12,4 ± 0,38	95
G	6,0	6,6 ± 0,26	6,4 ± 0,50	110
H	12,0	11,2 ± 0,26	11,7 ± 0,38	93

* Método proposto.

** Método potenciométrico padrão (United State Pharmacopeia, USP)

Conclusões

Foi desenvolvido um método analítico usando sistema de detecção amperométrica em fluxo para análise quantitativa de iodeto. O princípio do método é baseado na reação do iodeto com íons nitrito em meio ácido. O método é recomendado para soluções orais de iodeto ou pastilhas de KI. As amostras após diluições, podem ser analisadas diretamente embora para trabalhos futuros esteja previsto a implementação de dispositivos de diluição on line de amostras concentradas (por ex.: diálise), permitindo injeções diretas das amostras. O uso de microeletrodos como detector amperométrico pode ser feito pois permite melhorar o limite de detecção

devido ao aumento da relação sinal ruído.

O sistema em fluxo é recomendado para análise de rotina e pode ser adaptado para monitoramento do conteúdo de iodeto em processos de fabricação farmacêutica. O método é rápido (acima de 100 injeções h⁻¹) e preciso (RSD = 1,9 %; n=10 e C₁ 8 x 10⁻⁶ mol L⁻¹) apresentando um limite de detecção de 20 ng I⁻ ou 8 x 10⁻⁷ mol L⁻¹ (3SD). A validação do método proposto seguindo as normas USP, foi satisfatória e os resultados obtidos mostraram-se concordantes com os valores de referência do fabricante.

Recebido em: 11/03/2006

Aceito em: 19/06/2006

M. A. S. Aguiar, P. N. Berbigão, V. Mori. Amperometric determination of iodide in expectorant oral solution by flow injection analysis using iodide/nitrite reaction

Abstract: A very simple flow injection amperometric system for determination of iodide in potassium iodide oral solution has been developed. It is based on the reaction of iodide with sodium nitrite in sulfuric acid medium. The iodine formed is amperometrically monitored at +200 mV versus Ag/AgCl with a platinum disk electrode (d = 0.75 mm) adapted in the wall-jet cell. The flow system was used with gravitational pressure propulsion of reagents (carrier solution 2 x 10⁻⁴ mol L⁻¹ NaNO₂ and 0.2 mol L⁻¹ H₂SO₄), and a flow rate of 4 mL/min. The method is rapid (up to 100 h⁻¹) and precise (RSD = 1.9 %; for n=10 and C₁ 8 x 10⁻⁶ mol L⁻¹) presenting a LD of 20 ng I⁻ or 8 x 10⁻⁷ mol L⁻¹ (3 SD). The validation of proposed methods was made by potentiometric titration with 0.100 mol L⁻¹ AgNO₃ (USP method) and the result obtained were agreement with the described by specification of the manufacturer.

Keywords: amperometry; iodide; nitrite; FIA .

Referências

- [1] D. Nacapricha, K. Uraisin, N. Ratanawimarnwong, K. Grudpan, *Anal. Bioanal. Chem.* 378 (2004) 816.
- [2] O. Chailapakul, M. Amatongchai, P. Wilairat, K. Grudpan, D. Nacapricha, *Talanta*. 64 (2004) 1253.
- [3] H. L. Tucker, R. W. Flack, *J. Chromatogr A*. 804 (1998) 131.
- [4] A. R. Timerbaev, K. Fukushi, T. Miyado, N. Oshio, K. Saito, S. Sotomizu, *J. Chromatogr A*. 888 (2000) 309.
- [5] W. Hu, P. J. Yang, K. Hasebe, P. R. Haddad, K. Tanaka, *J. Chromatogr. A*. 956 (2002) 103.
- [6] O. Agrawal, G. Sunita, V. K. Gupta, *Talanta*. 49 (1999) 923.
- [7] D. Nacapricha, S. Muangkaew, N. Ratanawimarnwong, N. Shiowatana, K. Grudpan, *Analyst*. 126 (2001) 121.
- [8] J. A. Erustes, R. Forteza, V. Cerda, *J. AOAC Int.* 84 (2001) 337.
- [9] D. Devey, D. E. Mulcahy, G. R. O'Connell, *Talanta*. 37 (1990) 313.
- [10] C. S. Pedreno, J. A. Ortuno, M. C. Lopez, *Anal. Chim. Acta*. 315 (1995) 63.
- [11] United States Pharmacopeia (USP NF 2002). The official compendium of Standards. 2rd edn. (2002) 1414.
- [12] M. A. S. Aguiar, K. S. G. Márquez, I. G. R. Gutz, *Electroanalysis*, 12 (10) (2000) 742.
- [13] J. Mendham, R. C. Denney, J. D. Barnes, M. J. Thomas, *Vogel: Análise Química Quantitativa*, 6^a ed., Edit. LTC, RJ, (2002) 235.
- [14] N. P. Sen, P. A. Baddoo, S. W. Seaman, *J. Chromatogr A*. 673 (1994) 77.
- [15] M. Bertotti, D. Pletcher, *Anal. Chim. Acta*, 337 (1997) 49.
- [16] V. Mori, M. Bertotti, *Talanta*, 47 (1998) 651.
- [17] V. Mori, M. Bertotti, *Electroanalysis*, 112 (1999) 234.
- [18] V. Mori, M. Bertotti, *Analytical Letters*, 32, 1999, 25.