

CZU 543.422.3:546.32

DETERMINAREA OROTATULUI DE POTASIU  
ÎN AMESTEC MECANIC CU SPIRONOLACTONĂ,  
ASPARTAT DE POTASIU ȘI MAGNEZIU  
PRIN SPECTROFOTOMETRIE UV-VIS

DETERMINATION OF POTASSIUM OROTATE  
IN MECHANICAL MIXTURE WITH SPIRONOLACTONE,  
POTASSIUM ASPARTATE AND MAGNESIUM  
BY UV-VIS SPECTROPHOTOMETRY

**Ecaterina Mazur<sup>1</sup>, Livia Uncu<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Centrul Științific al Medicamentului,

<sup>2</sup>Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**Autor corespondent:** [ecaterina.mazur@usmf.md](mailto:ecaterina.mazur@usmf.md)

**Summary:** The UV-Vis spectrophotometric method was successfully used in the analysis of potassium orotate (OP) in a mechanical mixture with spironolactone (SP), aspartate of potassium (AP) and aspartate of magnesium (AM). Spectrophotometric dosage technique for potassium orotate in mechanical mixture with different combinations of these substances was developed. The absorbance of the solutions of the individual substances and in the mixtures based on 0.1 M NaOH solution was determined. OP showed absorbance at 286 nm and SP showed two absorptions max at 248 and 292 nm. AP and AM do not have absorbance in the UV region due to the lack of chromophore groups. From the obtained results, the content of OP in the mechanical mixture (1:1) with SP was 101.3% (RSD 0.23%).

**Keywords:** UV-Vis spectrophotometry, fixed-dose combination drugs, potassium orotate

**Rezumat:** Metoda spectrofotometrică UV-Vis a fost utilizată cu succes în analiza orotatului de potasiu (OP) într-un amestec mecanic cu compoziție de spironolactonă (SP), aspartat de potasiu (AP) și de magneziu (AM). A fost elaborată tehnica spectrofotometrică de dozare a orotatului de potasiu (OP) în amestec mecanic în diferite combinații cu aceste substanțe. S-a determinat absorbanta soluțiilor substanțelor individuale și în amestec pe bază de soluție de 0.1 M NaOH. OP a prezentat un maxim la 286 nm și SP două maxime de absorbție la 248 și 292 nm. AP și AM nu prezintă absorbanta în regiunea UV din cauza lipsei grupelor cromofore. În urma evaluării rezultatelor obținute s-a determinat conținutul OP în amestec mecanic (1:1) cu SP de 101,3% (RSD 0.23%).

**Cuvinte-cheie:** spectrofotometrie UV-Vis, medicament combinat, orotat de potasiu.

## INTRODUCERE

Conform definiției OMS, utilizarea rațională a medicamentelor presupune includerea acestora în schemele de tratament conform necesităților clinice, în doze corespunzătoare, adaptate conform cerințelor individuale, pe o perioadă de timp adecvată și la un cost minim pentru societate. Conform rezultatelor unor studii recent finalizate, OMS estimează la nivel global, că circa 50% din medicamente nu sunt administrate corect, dar mai ales nu sunt prescrise în mod justificat de medici. Cu regret, în practica medicală deseori se întâlnesc prescrieri iraționale și neargumentate a medicamentelor. Astfel, în baza analizei a circa 500 de fișe de observații în cadrul unor secții cu profil terapeutic ale spitalelor republicane și raionale, au fost depistate erorile cel mai des întâlnite: polipragmazia (71%), politerapia (42%), prescrierea neeficace a medicamentelor

(40%), neconsiderarea contraindicațiilor (32%), cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeutic (15%) [1].

Conform acestor date, pe primul loc se află polipragmazia (în termeni explicativi „poli” – mult și „pragma” – obiect, lucru; sinonimul cuvântului – politerapie), care reprezintă prescrierea și administrarea a unui număr excesiv de medicamente într-un mod nejustificat. Ca și consecințe, pot apărea interacțiuni medicamentoase, care pot fi sinergice (cu creșterea efectului farmacologic), antagoniste (când efectul este scăzut), sau poate apărea un efect diferit decât cel preconizat pentru administrarea medicamentelor individuale [2, 3]. Polipragmazia medicamentoasă este o „lovitură medicamentoasă masivă” care afectează în mare parte bolnavii cu comorbidități (alte boli concomitente) cu evoluție și grade de severitate diferite. Cel mai frecvent din această

categorie de bolnavi fac parte bătrânii. Argumentarea polipragmaziei la persoanele în vârstă este determinată de polimorbiditate (mai multe patologii) și scăderea efectului terapeutic a preparatului indicat datorită modificărilor metabolice [4, 5].

Pentru a rezolva problema asocierii mai multor medicamente pe perioada unui tratament, se propun preparatele medicamentoase combinate, cu doze fixe (fixed-dose combination, FDC). FDC pot conține două sau mai multe substanțe active într-o singură formă farmaceutică. La etapa de preformulare a FDC se efectuează studii ample pentru analiza tuturor tipurilor de interacțiuni posibile ale componentelor formei medicamentoase: atât între substanțele active, cât și între substanțele auxiliare, pentru a evita influența nefavorabilă asupra calității preparatului medicamentos și, ca consecință, scăderea eficienței terapeutice a acestuia [6, 7].

Asocierea de două și mai multe substanțe medicamentoase este aplicată cu succes în tratamentul mai multor maladii: hipertensiune (Enap-H), diabet zaharat (Glibomet), hepatite (MyHep), osteoporoză (Teraflex) ș.a. Insuficiența de potasiu se regăsește printre cele mai des întâlnite dezechilibre electrolitice. La mai mult de 20% din pacienții spitalizați se depistează hipopotasemie (conținut de potasiu în plasmă mai jos de 3,5 mmol/l), iar printre pacienții tratați cu diuretice tiazidice acest procent poate fi și mai mare [8].

În prezent, medicamentele combinate cu doze fixe reprezintă aproximativ o treime din remediile medicamentoase utilizate în practica generală și o cincime din terapia spitalicească. Prin administrarea preparatelor combinate cu doze fixe se urmărește obținerea unei eficacități sporite a tratamentului, datorită mecanismelor de acțiune diferite ale substanțelor, ce asigură un tratament etiologic [9].

În cadrul Centrului științific al Medicamentului (CȘM) sunt demarate cercetări privind elaborarea unui nou produs farmaceutic combinat cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, preconizat pentru utilizare în hipopotasemie. A fost evaluată posibilitatea utilizării combinației de aspartat de potasiu și de magneziu în terapia de bază și în tratamentul suplimentar și profilactic al hipopotasemiei datorită compoziției sale, ce asigură un tratament adecvat cauzal, urmărindu-se două obiective: corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu (renal sau extrarenal), și corectarea tulburărilor metabolice, ce generează mișcarea potasiului intracelular: pentru

aceasta se preconizează introducerea în combinație a orotatului de potasiu. Pentru rezolvarea problemei pierderii potasiului este introdusă spironolactona - un diuretic care economisește potasiul.

Elaborarea și analiza medicamentelor combinate este un proces mult mai complex în comparație cu cele monocomponente, care rezultă din necesitatea evaluării a două sau mai multe substanțe active în loc de una. La combinarea mai multor principii active în aceeași formă farmaceutică pot apărea dificultăți la determinarea calitativă și cantitativă a componentelor din cauza diferențelor de solubilitate și de proprietăți fizico-chimice.

Metoda spectrofotometrică UV-Vis este una din cele mai actuale metode utilizate în analiza FDC [10]. Pentru substanțele cu conținut de grupări cromofore această metodă permite de a face analize atât cantitative cât și calitative. Se propune metoda spectrofotometrică UV-Vis, pentru analiza orotatului de potasiu în amestec mecanic cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu și spironolactonă.

## MATERIAL ȘI METODE

Cercetările au fost efectuate în laboratorul de Elaborare, Analiză, Control și Standardizare a Medicamentelor din cadrul CȘM. S-a utilizat spectrofotometrul UV-Vis Agilent 8453; cuva de cuarț de 10 mm; probe standard și de lucru ale substanțelor analizate: orotat de potasiu (OP), aspartat de potasiu (AP), aspartat de magneziu (AM), spironolactonă (SP) (Sigma-Aldrich, Molekula, EDQM); soluție de 0.1 M NaOH (Riedel-de Haën).

A fost efectuată selectarea minuțioasă a solvenților, a lungimii de undă analitice și ajustarea tehnicii de lucru pentru asigurarea selectivității, sensibilității acceptabile și a exactității determinărilor spectrofotometrice. Pornind de la solubilitatea OP, au fost înregistrate spectrele acestuia în 0.1 M NaOH .

*Tehnica de lucru:* Circa 0.012 g (masă exactă) OP se dizolvă în 10 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu 0.1 M NaOH la 25 ml, într-un balon cotate. După diluțiile efectuate, se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, soluție de referință - 0.1 M NaOH . A fost înregistrat spectrul UV-Vis în regiunea 240 - 330 nm (Figura 1).

Au fost pregătite soluțiile de spironolactonă și supuse analizei spectrofotometrice.

*Tehnica de lucru:* Circa 0.0010 g (masă exactă) SP se dizolvă în 5 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotate. 1 ml so-

luție se diluează cu 0.1 M NaOH la 10 ml, într-un balon cotate. După diluțiile efectuate, se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, soluție de referință – 0.1 M NaOH. A fost înregistrat spectrul UV-Vis în regiunea 210 – 320 nm (Figura 2).

Au fost analizate amestecurile mecanice OP:SP în raport 1:1 în solventul 0.1M NaOH.

*Tehnica de lucru:* Circa 0.01 g (masă exactă) de OP și 0.01g (masă exactă) de SP se dizolvă în 10 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu 0.1 M NaOH la 25 ml, într-un balon cotate. După diluțiile efectuate, se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, soluție de referință – 0.1 M NaOH. A fost înregistrat spectrul UV-Vis în regiunea 210 – 340 nm (Figura 3).

S-a cercetat liniaritatea soluției standard de OP în 0.1M NaOH, fiind înregistrate spectrele pentru 5 nivele de concentrații în diapazonul 4-20 μg/ml.

*Tehnica de lucru:* Circa 0.005 g (masă exactă) de OP se dizolvă în 10 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate (sol. A). Câte 1, 2, 2.5, 3.75 și 5 ml sol. A se diluează cu 0.1 M NaOH până la 25 ml într-un balon cotate pentru a obține soluție de OP cu concentrații de 4, 8, 10, 15 și 20 μg/ml.

Pentru calcule la determinarea concentrației de OP a fost utilizată ecuația (1):

$$C\% = \frac{A_x \times a_s \times F \times P}{A_s \times a} \quad (1)$$

în care:  $C$  – concentrația soluției cercetate (%);  $A_x$  – absorbanta soluției de cercetat;  $A_s$  – absorbanta soluției standard;  $a_s$  – masa probei standard;  $a$  – masa probei;  $F$  – factor de diluție;  $P$  – conținut substanței în proba standard.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

La analiza spectrului soluției OP 0.001 % în 0.1M NaOH s-a determinat un maxim de absorbție bine pronunțat la 286 nm, caracteristic pentru OP (figura 1).

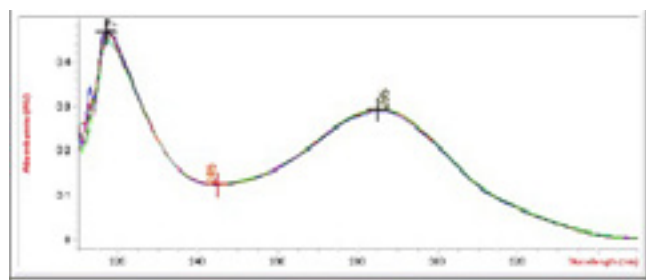


Figura 1. Spectrul UV de absorbție al soluției OP 0.001 % în 0.1M NaOH

Spectrul de absorbție al soluției de SP 0.001 % în 0.1M NaOH prezintă două maxime la 248 și 292 nm (Figura 2).

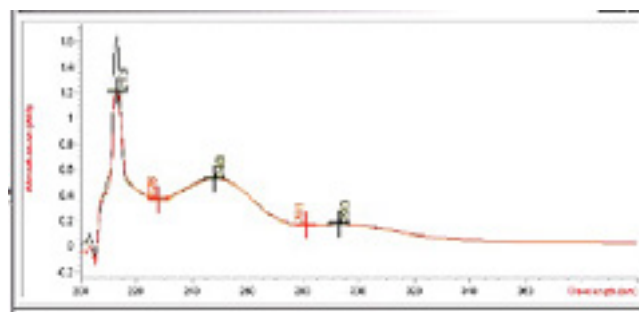


Figura 2. Spectrul UV de absorbție al soluției de SP 0.001 % în 0.1M NaOH

La analiza spectrului soluției în 0.1M NaOH a amestecului mecanic de OP și SP (1:1), au fost depistate maximele caracteristice pentru aceste substanțe: pentru OP la 286 nm și pentru SP la 250 nm (Figura 3).

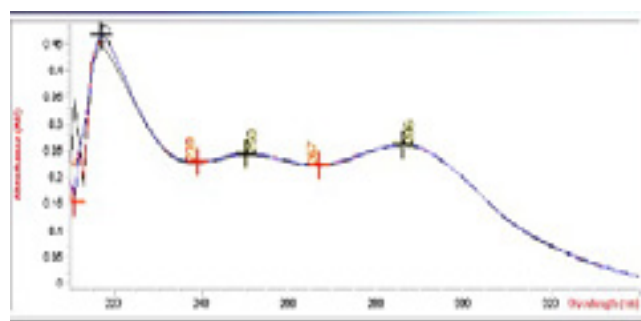


Figura 3. Spectrul UV de absorbție al amestecului mecanic: OP și SP (1:1) în 0.1M NaOH

De menționat, că au fost analizate și spectrele de absorbție ale soluțiilor de AP și AM cu concentrațiile de 0.001% și 0.01%, care însă nu au prezentat absorbanta în regiunea UV din cauza lipsei grupelor cromofore.

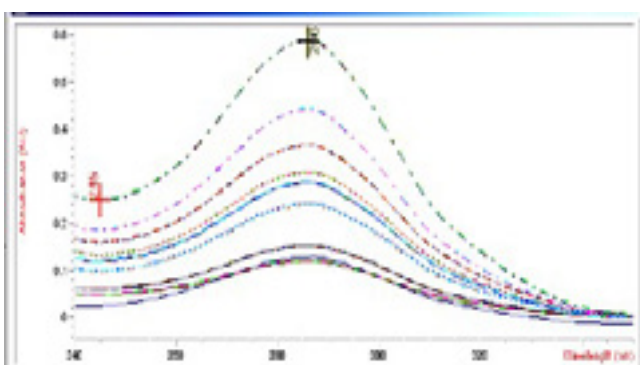
În urma analizei spectrelor obținute, fiind detectate maxime bine conturate și distincte, s-a precăutat posibilitatea aplicării metodei spectrofotometrice UV-Vis și pentru analiza cantitativă a OP din amestecul mecanic cu SP.

Deoarece spectrul de absorbție al OP în 0.1M NaOH este bine evidențiat, pentru determinarea spectrofotometrică a substanței a fost ales anume acest solvent.

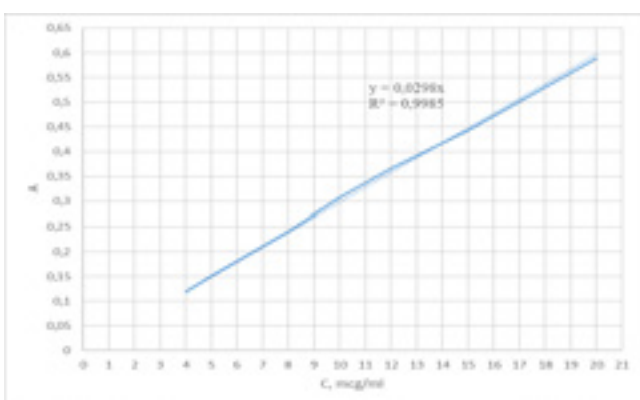
Pentru cercetarea liniarității au fost preparate 5 soluții pe baza de 0.1M NaOH cu concentrații diferite (4 -20 μg/ml). Datele obținute sunt prezentate în tabelul 1 și figura 4.

**Tabelul 1. Datele experimentale ale absorbanței soluției de OP la  $\lambda=286$  nm cu diferite concentrații**

Concentrația, $\mu\text{g/ml}$	Absorbanța, media a 3 determinări
4	0,119
8	0,241
10	0,308
15	0,443
20	0,589

**Figura 4. Spectrele de absorbție ale soluțiilor de OP la  $\lambda=286$  nm cu concentrații cuprinse în diapazonul 4 -20  $\mu\text{g/ml}$** 

În baza datelor obținute a fost construit graficul dependenței absorbției OP de concentrație (figura 5).

**Figura 5. Graficul de liniaritate a soluțiilor standard de OP**

S-a constatat respectarea legii fundamentale a absorbției pentru soluția standard de OP în intervalul concentrațiilor de la 4  $\mu\text{g/ml}$  până la 20  $\mu\text{g/ml}$  (figura 5). Valoarea  $R^2$  este mai mare de 0,99.

Prin aplicarea ecuației 1, s-a calculat conținutul cantitativ al OP din amestec mecanic (1:1) cu SP. Datele obținute au fost analizate și prelucrate statistic (tabelul 2).

**Tabelul 2. Rezultatele determinării concentrației OP din amestec mecanic (1:1) cu SP**

Orotat de Potasiu (OP)	
Nr proba	C,%
1	101,0
2	101,5
3	101,5
<b>Media</b>	101,3
<b>RSD, %</b>	0,23

În urma evaluării rezultatelor obținute s-a determinat conținutul OP în amestec mecanic (1:1) cu SP, media determinărilor fiind 101,3% (RSD 0.23%). Acest fapt ne permite să concluzionăm, că soluția de 0.1 M NaOH poate fi utilizată în calitate de solvent pentru determinarea spectrofotometrică a OP.

### CONCLUZIE

În urma cercetărilor efectuate s-a constatat, că metoda spectrofotometrică UV-Vis elaborată poate fi aplicată pentru analiza calitativă și cantitativă a OP în combinație cu SP, AP și AM.

### BIBLIOGRAFIE

- Victor Ghicavii. Utilizarea irațională a medicamentelor și consecințele ei; rolul medicului în selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor. *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*, (2 (84)), 21-28, 2020.
- Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of hypertension with a fixed-dose (single-pill) combination of bisoprolol and amlodipine. *Clin pharmacol drug dev*. 2017;6(1):9-18. doi:10.1002/cpdd.309
- Malan C.E.P., De Villiers M.M., Lotter A.P. Evaluation of compatibility of tablet excipients with albendazole and closantel using dsc and hplc, *Drug development and industrial pharmacy*, (1997) 23:6, 533-537, doi: 10.3109/03639049709149816
- Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A. et al. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):131-142. doi:10.1007/s00228-014-1786-7
- Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Important drug-drug interactions for treatments that target overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2014;25(6):715-720. doi:10.1007/s00192-013-2259-8
- Uncu L., Donici E., Valica V. et. al. Development

- and validation of an assay method for ciprofloxacin hydrochloride determination in combination ear drops. *Chemistry Journal of Moldova*, 2019, 56-61. doi: <http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2019.607>.
7. VAN DOOREN A. A. Design for drug-excipient interaction studies, *Drug development and industrial pharmacy*,(1983) 9:1-2, 43-55, DOI: 10.3109/03639048309048544
  8. Michael Schulman, Robert G. Narins, Hypokalemia and cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, March 6, 1990 Volume 65, Issue 10, Pages E4-E9
  9. Guideline on clinical development of fixed combination. 5 medicinal products. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/) (last accessed on octomber 2017)
  10. Anbazhagan S, Indumathy N, Shanmugapandian P, Sridhar SK. Simultaneous quantification of stavudine, lamivudine and nevirapine by UV spectroscopy, reverse phase HPLC and HPTLC in tablets. *J Pharm Biomed Anal.* 2005 Sep 15;39(3-4):801-4. doi: 10.1016/j.jpba.2005.04.044. PMID: 15950425.

**ID-UL ORCID AL AUTORILOR**

Ecaterina Mazur

<https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>

Livia Uncu

<https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>