

Disciplina de industria medicamentelor (cond.: conf. dr. I. Ristea, doctor în chimie)  
a I.M.F. din Tirgu-Mureş

## STUDIUL FIZICO-CHIMIC AL INTERACȚIUNII ACIDULUI BORIC CU ACIDUL PANTOTENIC ȘI RIBOFLAVINA

Gyöngyi Dudutz, I. Ristea

În tratamentul general al alopeciiilor sînt prevăzute o serie de medicamente cu rol de stimulare a pilogenezei: vitamina D<sub>2</sub>, vitamina B<sub>1</sub>, pantotenatul de calciu, acidul paraaminobenzoic, anumite preparate fosforice, precum și sedative nervoase neuroleptice sau tranchilizante (1, 2, 3). Local, tratamentele se fac cu soluții care conțin, pe lângă substanțe antise-

boreice și revulsive ce excită pilogeneza, și acid pantotenic, respectiv pantotenol sau pantotenat de calciu, alături de unele vitamine din grupa B (tiamina, riboflavina, piridoxina) și acid boric. În unele cazuri aceste substanțe active sînt prescrise și sub formă de unguente (4).

Pe de altă parte, riboflavina și pantotenatul sînt frecvent utilizate în soluții oftalmice asociate cu acidul boric, pentru spălături oculare, multe rețete recomandînd această asociere (5, 6).

Posibila interacțiune chimică dintre acidul boric și substanțele de mai sus, în soluții apoase, ne-a determinat să întreprindem un studiu fizico-chimic utilizînd măsurători potențimetrice. Ne bazăm și pe faptul că acidul pantotenic fiind un hidroxiacid care conține grupări HO în poziția  $\beta$  poate reacționa cu acidul boric conform tipului reacțiilor polioliolilor 1,3, cunoscute din literatura de specialitate (7, 8).

În mod asemănător riboflavina care conține în moleculă radicalul ribitol cu cinci grupe HO are posibilitatea de a forma compuși complecși cu acidul boric (9).

### Material, metodă și rezultate

Studiul potențimetric al interacțiunii fizico-chimice dintre acidul boric și pantotenat, respectiv riboflavină a avut la bază măsurătorile de pH efectuate cu ajutorul unui pH-metru electronic universal „Radelkis OP 204 1“, prevăzut cu electrozi de sticlă-calomel, etalonat pe scara de pH 0—14 la temperatura de 22° C.

În scopul aflării unei măsuri cantitative a tendinței de formare de combinație complexă, respectiv a stabilității complexilor formați în sistemele de mai sus am apelat la calculul constantelor de formare aplicînd metoda Calvin-Melchior (10), respectiv metoda Bjerrum (7, 10, 11).

Pentru aceasta am urmărit în probe separate variația de pH la adaos

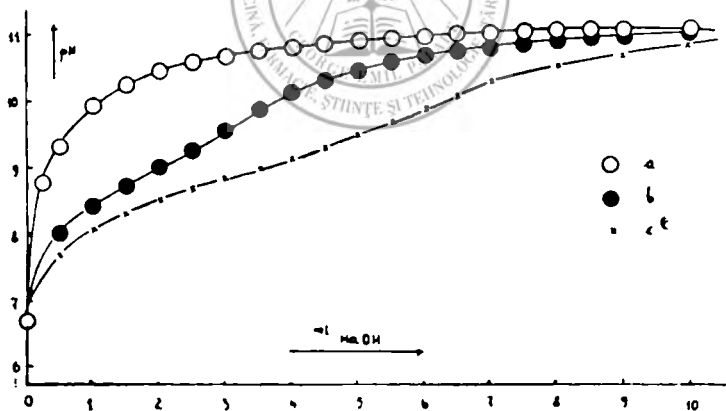


Fig. nr. 1: Variația de pH obținută la adăugarea soluției de NaOH 1.10<sup>-2</sup> M peste 25 ml din soluțiile:  
 curba a: pantotenat 1.10<sup>-2</sup> M  
 curba b: pantotenat 1.10<sup>-2</sup> M + acid boric 1.10<sup>-3</sup> M  
 curba c: pantotenat 1.10<sup>-2</sup> M + acid boric 2.10<sup>-3</sup> M

de NaOH la 25 ml de soluție de pantotenat de concentrație  $1.10^{-2}M$  (fig. nr. 1 a). Determinările s-au repetat și pentru adaosul de acid boric în așa fel încît să avem un exces de pantotenat față de acidul boric de 10:1 (fig. nr. 1 b), respectiv 5:1 (fig. nr. 1 c).

Titările s-au efectuat cu o soluție de NaOH, lipsită de carbonat, tăria ionică constantă fiind asigurată prin adăugarea unei soluții de clorură de potasiu de concentrație 0,1 M.

Pentru a putea aplica metodele de calcul amintite mai sus sînt necesare valorile constantelor de protonare ale acidului pantotenic. Ținînd seama de curba de titrare a acidului pantotenic singur și aplicînd metoda potențiometrică în aflarea constantelor de protonare (10, 12) am obținut valorile:  $K_1 = 2,80.10^{11}$  și  $K_2 = 2,00.10^4$ .

Fiind în posesia constantelor de protonare ale acidului pantotenic am putut trece apoi la calculul constantelor de formare ale complecșilor din sistemul acid pantotenic-acid boric.

S-a calculat, prin metoda Calvin-Melchior, concentrația ligandului liber, luînd în considerare gradul de protonare al ligandului și s-a reprezentat grafic logaritmul concentrației ligandului liber în funcție de numărul mediu al liganzilor angajați în complex; astfel s-a obținut curbele de formare ale complecșilor rezultați (fig. nr. 2).

Fig. nr. 2: Perechea de curbe de formare a sistemului:  
10 acid pantotenic: 1 acid boric (curba a)  
5 acid pantotenic: 1 acid boric (curba b)

De pe această figură la valoarea lui  $\bar{n} = 0,5$  s-a citit valoarea  $\log k_1$  și s-a calculat constanta medie de formare a complexului rezultat în raportul molar 1 acid pantotenic: 1 acid boric, care are valoarea  $k_1 = 5,63.10^4$ , identică cu cea calculată prin metoda Bjerrum ( $k_1 = 5,62.10^4$ ).

Același studiu s-a efectuat și asupra sistemului riboflavină — acid boric.

În figura nr. 3 sînt trecute curbele de titrare ale riboflavinei singure (fig. nr. 3 a) și ale riboflavinei alături de acid boric în rapoartele 10:1 (fig. nr. 3 b), respectiv 5:1 (fig. nr. 3 c).

În prealabil s-au calculat constantele de protonare ale fosfatului de riboflavină pe baza curbei de neutralizare din fig. nr. 3 a în condițiile noastre de lucru. Valorile obținute sînt:  $K_1 = 8,51.10^9$  și  $K_2 = 6,60.10^6$  în perfectă concordanță cu cele din literatura de specialitate (13).

Fiind în posesia valorilor constantelor de protonare s-a trecut la calculul constantelor de formare ale compușilor complecși formați aplicînd aceleași considerente și formule de calcul ca în cazul sistemului acid pantotenic — acid boric.

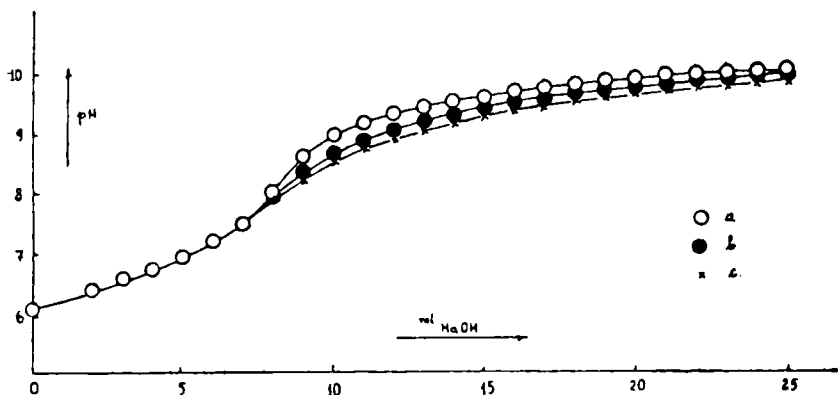


Fig. nr. 3: Variația de pH obținută la adăugarea soluției de NaOH  $1.10^{-2}$  M peste 25 ml din soluțiile:  
 curba a: riboflavină  $1.10^{-2}$  M  
 curba b: riboflavină  $1.10^{-2}$  M + acid boric  $1.10^{-3}$  M  
 curba c: riboflavină  $1.10^{-2}$  M + acid boric  $2.10^{-3}$  M

Cu ajutorul metodei Calvin-Melchior s-au trasat perechile de curbe de formare ale complexului riboflavină — acid boric (fig. nr. 4).

De pe aceste curbe la valoarea lui  $\bar{n} = 0,5$  s-a citit logaritmul constantei de formare și apoi s-a calculat valoarea:  $k_1 = 1,132.10^4$ , valoare concordantă cu cea obținută și prin aplicarea metodei de calcul a lui Bjerrum ( $k_1 = 4,62.10^4$ ).

### Concluzii

Măsurătorile de pH relevă formarea unor compuși complecși între acidul pantotenic și acidul boric, respectiv riboflavină și acid boric, de o mică stabilitate, raportul molar de combinare dintre reactanți fiind de 1 : 1.

Sosit la redacție: 23 martie 1978.

### Bibliografie

1. Longhin S., Dumitrescu A.: *Medicația afecțiunilor dermatologice*, Ed. med., București, 1970; 2. Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu R., Beaca M.: *Practica farmaceutică* (1976), IV, 44; 3. \*\*\* *Produse farma-*

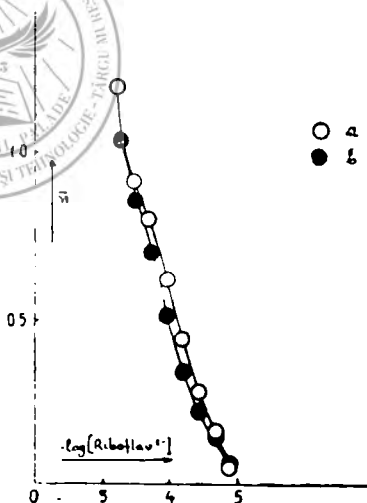


Fig. nr. 4: Perechea de curbe de formare a sistemului:  
 10 riboflavină: 1 acid boric (curba a)  
 5 riboflavină: 1 acid boric (curba b)

ceutice românești. Ed. med., București, 1970, 496, 726; 4. *Popescu C., Brăileanu Cl.*: Îndreptar farmaceutic, Ed. med., București, 1976, 757; 5. *Ibidem*, 285; 6. *Stănescu V., Brăileanu C., Motocescu R., Beaca M.*: Practica farmaceutică (1973), IV, 17; 7. *Ristea I.*: Contribuții la cunoașterea boro-complecșilor cu polioli și hidroxiacizi organici existenți în soluții apoase, Teză de doctorat, Univ. Babeș—Bolyai, Cluj-Napoca, 1971; 8. *Equeus B., Uppström L.*: *Anal. Chim. Acta* (1973), 66, 211; 9. *Gensch K. H.*: *Arzneimittel Forschung* (1967), 17, 7, 802; 10. *Inczédy J.*: Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 81, 108; 11. *Bjerrum J.*: Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, P. Haase and Son, Copenhagen, 1941; 12. *Schwarzenbach G., Ackermann J.*; *Helv. Chim. Acta* (1948), 31, 1029; 13. *Sillén G. L., Martell A. E.*: Stability Constants, Special Publ., No. 17, London, The Chemical Society, Burlington House, W. 1, 1964, 717.

