Otimização de metodologia quantitativa para determinação de fármacos anti-helmínticos II. Métodos para determinação do mebendazol

Methodology otimization for quantitative determination of anthelmintics II. Methods for mebendazole assay

Mônica Bettoni[1] & Ana Maria Bergold[2]

RESUMO – Foram realizados os métodos de volumetria em meio não-aquoso, utilizando como titulante hidróxido de potássio propanólico ou ácido perclórico; e espectrofotometria na região do ultravioleta. Os resultados obtidos variaram entre 97,00 e 100,23%. A análise estatística (teste de significância), realizada apresentou diferenças significativas entre si. São discutidas vantagens e desvantagens dos métodos.

PALAVRAS-CHAVE– Mebendazol, doseamento, controle de qualidade.

SUMMARY – Volumetry with perchloric acid, propanolic potassium hydroxide in ultraviolet spectrophotometry were the utilized method. The results varied between 97.0 and 100.23%. Statistically, the methods are different. Advantages and disadvantages of the methods are discussed.

KEY WORDS – Mebendazole, assay, quality control.

INTRODUÇÃO

Esse estudo tem como objetivo a otimização de técnicas de doseamento como alternativas para laboratórios de pequeno porte, e a comparação estatística dos resultados[6] discutindo vantagens e desvantagens dos métodos. O mebendazol é um anti-helmíntico benzimidazólico polivalente. No Brasil é comercializado na forma de comprimido e suspensão[5], consta na RENAME[3] e é considerado medicamento essencial pela OMS[7].

Foram realizadas as técnicas de volumetria em meio não-aquoso utilizando como titulantes hidróxido de potássio propanólico ou ácido perclórico, e espectrofotometria na região do ultravioleta.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Foram utilizados reagentes de grau analítico. A amostra de mebendazol foi gentilmente cedida por UCI-Farma.

Equipamentos:

— Espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu, mod.2201

— Medidor de pH DMPH-2 Digimed

Métodos

— Volumetria em meio não-aquoso utilizando ácido perclórico como titulante: foram pesados exatamente cerca de 225 mg de mebendazol e dissolvidos em 30 ml de ácido acético glacial. Foi titulado com ácido perclórico 0,1M e determinado o ponto final potenciometricamente (ou com cloreto de metil p-rosanilina [cristal violeta]) com sistema de eletrodos calomelano-vidro. Foi feito branco para correções necessárias. (1,0 mL de ácido perclórico 0,1M corresponde a 29,53 mg de mebendazol).

— Volumetria em meio não-aquoso utilizando hidróxido de potássio propanólico como titulante: foram pesados exatamente cerca de 300 mg de mebendazol e dissolvidos em 40 ml de dimetilformamida. Foi realizada a titulação potenciométrica com sistemas de eletrodos calomelano-vidro. Como titulante foi usado hidróxido de potássio propanólico 0,1M. (1,0 mL de hidróxido de potássio propanólico corresponde a 29,53 mg de mebendazol).

— Espectrofotometria na região do ultravioleta: foram pesados exatamente cerca de 25 mg de mebendazol e transferidos para balão volumétrico de 50 ml. Adicionou-se 25 ml de ácido clorídrico a 2% (V/V) em metanol para dissolução e completou-se o volume com água destilada. Foi transferida uma alíquota de 1,0 ml para balão volumétrico de 50 ml, e completado o volume com ácido clorídrico 0,1M, a 286 nm, em espectrofotômetro.

RESULTADOS

Na Tabela 1 podem ser vistos os resultados obtidos pelas várias técnicas utilizadas.

A Tabela 2 apresenta a Análise da Variância dos resultados obtidos visando verificar se existem diferenças significativas entre os mesmos.

Como o $F_{calculado}$ é maior que o $F_{tabelado}$ aplicou-se o Teste de Tukey. Na tabela 3 se observam as diferenças entre as médias experimentais para as diferentes técnicas empregadas que deverão ser comparadas com D.

DISCUSSÃO

A técnica oficial preconizada para o doseamento do mebendazol é a volumetria em meio não-aquoso utilizando ácido

Recebido em 05.3.97

[1]Bolsista PROPESP/UFRGS

[2]Professora titular da disciplina de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRGS

Av. Ipiranga, 2752 - 90610-000 Porto Alegre, RS.

TABELA 1
Comparação entre os resultados obtidos para o mebendazol, pelo método de doseamento utilizado

	$HClO_4$/cv	$HClO_4$/p	UV/ HCl	KOHp/p
X_i	097,63	99,31	97,00	100,23
CV (%)	0,2082	1,0117	1,0209	0,5620
n	5	5	5	5

cv = violeta cristal, p = detecção potenciométrica, KOH p/p = KOH propanólico/detecção potenciométrica

TABELA 2
Análise de variância

Fontes de variação	G.L.	Soma dos quadrados	Variância	$F_{calculado}$	$F_{tabelado}$ F(3,16)0.05
Entre grupos	3	33,17	11,06	31,6	4,077
Dentro dos grupos	16	5,58	0,35		

TABELA 3
Diferença entre médias experimentais para as diferentes técnicas

X_i das técnicas	X_i - 97,00	X_i - 97,63	X_i - 99,31
KOH p/p 100,23	3,23	2,60	0,92
$HClO_4$/p 99,31	2,31	1,68	-
$HClO_4$/cv 97,63	0,63	-	-
UV/HCl 97,00	-	-	-

TESTE DE TUKEY: D=2,08

perclórico 0,1 M como titulante, determinando o ponto final potenciometricamente[8].

A utilização de ácido perclórico e hidróxido de potássio propanólico é baseada na característica anfótera do mebendazol, onde se realça sua característica básica e ácida[1,2], respectivamente.

De acordo com a análise estatística realizada onde o valor de F encontrado é estatisticamente significativo, aplicou-se o Teste de Tukey, sendo o D calculado 2,08.

Os valores superiores a 2,08 (Tabela 3) mostram diferenças significativas entre diferentes técnicas utilizadas para o doseamento do mebendazol. Valores inferiores a 2,08 não apresentam diferenças significativas entre si.

O uso de cristal violeta como indicador na volumetria em meio não-aquoso utilizando ácido perclórico 0,1 M como titulante, não apresentou diferença significativa quando comparado à detecção potenciométrica. Essa técnica é prática, não necessita equipamentos caros, tem boa reprodutibilidade (CV=0,21), mas tem a desvantagem de dar resultados mais baixos, pois o indicador vira antes do ponto de equivalência, apesar de estatisticamente apresentar diferença não significativa em relação à técnica farmacopéica.

A espectrofotometria na região do ultravioleta apresenta vantagens por ser prática, rápida e por utilizar pequena quantidade de amostra, mas tem a desvantagem de ser muito sensível a pequenas variações[4] (pequenos erros na técnica) e erros inerentes ao aparelho (CV=1,02).

O uso de hidróxido de potássio propanólico como titulante não apresentou vantagens químicas quando comparado ao método oficial, mas pode ser considerado um método alternativo para doseamento de mebendazol. Os resultados obtidos encontram-se dentro dos limites farmacopéicos. O custo dos reagentes é, no entanto, muito inferior, sendo isto, bastante vantajoso.

Conforme o indicado para técnica oficial de doseamento do mebendazol, o mesmo deve conter não menos que 98% e não mais que 102% de $C_{16}H_{13}N_3O_3$[6]. Verificou-se que entre as diferentes técnicas utilizadas, não houve diferenças superiores a 4% nas médias obtidas (Tabela 3), sendo esta a diferença admitida pela United States Pharmacopoeia para uma mesma técnica.

CONCLUSÕES

As técnicas utilizando detecção do ponto final potenciometricamente são equivalentes, sendo eleitas para o doseamento do mebendazol.

A técnica utilizando cristal violeta como indicador difere significativamente da técnica que utiliza detecção potenciométrica, não sendo um bom método para doseamento do mebendazol.

A espectrofotometria na região do ultravioleta apresenta diferenças significativas em relação aos outros métodos. Mesmo assim pode ser um método alternativo para doseamento de mebendazol.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq e a PROPESP/ UFRGS pelo apoio financeiro e ao laboratório UCI-Farma pelo fornecimento da amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Bergold, A.M.** *Análise Químico-Farmacêutica do Albendazol.* São Paulo,1992. [Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas/ USP].
2. **Bortolotto, M; Bergold, A.M.;** Otimização de metodologia quantitativa para determinação de fármacos antihelmínticos. Determinação de derivados benzimidazólicos. *In:* Salão de Iniciação Científica (7: 1996 : Porto Alegre). *Livro de resumos.* Porto Alegre: UFRGS, 1996, p.227.
3. **CEME** - *Memento Terapêutico* 89/90: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME, 2ª ed. revisada,. Brasília, 1989. p.53 e 89
4. **Dyer, J.R.** . *Aplicações da Espectroscopia de Absorção aos compostos orgânicos.* São Paulo: Edgard Blucher, 1969.
5. **Korolkovas,A.** . *Dicionário Terapêutico Guanabara.* Edição 1995/1996. São Paulo: Guanabara Koogan, 1995.
6. **Miller, J.C. ; Miller, J.N.** *Statistic for Analytical Chemistry.* 2 ed. Chichester: Ellis Horwood, 1988.
7. **Modelo OMS de informacion sobre prescripción: Medicamentos utilizados en las enfermidades parasitarias,** OMS, Ginebra: 1991. p.98-9,102
8. **United States Pharmacopoeia.** 23 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995.