

DETERMINAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ANTITUSSÍGENAS POR ESPECTROFOTOMETRIA NO ULTRAVIOLETA NA PRESENÇA DE ADJUVANTES DE FOMULAÇÃO DE XAROPE ARTIFICIAL

PETROVICK, P.R., LOPES, C.H.C., RIBEIRO, R.C., SALVADOR, A.E., ZUCKERMANN, J.

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UFRGS, PORTO ALEGRE, BRASIL.

INTRODUÇÃO : O emprego do esteviosídeo, glicosídeo diterpênico isolado das folhas de *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni - Asteraceae, como edulcorante em formulações farmacêuticas apresenta vantagens relacionadas com o fato de não provocar aumento da glicemia e não ser cariogênico, o que seria muito adequado em tratamentos prolongados (KINGHORN et SOEJARTO, 1985). A avaliação da qualidade e da sua manutenção é fator indispensável no desenvolvimento de qualquer forma farmacêutica devendo permitir analisar, preferencialmente, tanto as substâncias ativas como os adjuvantes presentes na formulação.

A substituição da sacarose por esteviosídeo obriga a adição de agentes espessantes para emprestar ao produto a viscosidade adequada e esperada (PETROVICK et al., 1989). Numa formulação de xarope artificial, isto é, isento de sacarose, além daquele adjuvante, é necessária a adição de outros componentes com a finalidade de garantir a qualidade microbiológica e características organolépticas. A complexidade da constituição deste produto pode esbarrar em dificuldades metodológicas na avaliação quer da substância ativa, quer dos adjuvantes. O emprego de técnicas que pressuponham diversas etapas até a obtenção de resultados pode, por sua vez, conduzir a várias fontes de erro de difícil superação ou mesmo de reconhecimento.

Com o objetivo de desenvolver metodologia de quantificação por espectrofotometria no ultravioleta de xaropes artificiais contendo como agentes antitussígenos sobrerol, carbocisteína, dropropizina ou ambroxol na presença de esteviosídeo, metilcelulose, metilparabeno, glicerina e soluto de framboesa como adjuvantes, foi estudada sua adequabilidade no doseamento das substâncias ativas.

MATERIAL E MÉTODOS : DL- trans- sobrerol foi oferecido pela firma Abbott (São Paulo/SP), S-carboximetilcisteína por Sanus (São Paulo/SP), dropropizina por Sintofarma (São Paulo/SP), cloridrato de ambroxol por Boehringer (São Paulo/SP) e esteviosídeo por Ingã (Maringá/PR). Metilcelulose (Methocel MH 2000) foi fornecida pela firma Hoechst (Suzano/SP) enquanto que a glicerina e o metilparabeno foram adquiridos da firma Delaware (Porto Alegre/RS). O soluto de framboesa era de procedência Kress (Joinville/SC).

As determinações espectrofotométricas foram realizadas em espectrofotômetro Varian 634.

A base do xarope foi formulada contendo metilcelulose (Methocel MH 2000) 1% (m/V), glicerina 2% (V/V), soluto de framboesa 3% (V/V) e metilparabeno 0,1% (m/V). Quando necessário o xarope artificial foi adicionado 0,212 % (m/m) de esteviosídeo.

Para as análises espectrofotométricas foram preparadas soluções aquosas do esteviosídeo (STV) nas concentrações de 0,212, 0,424, 0,636, 0,848, 2,0, 4,0, 6,0 e 8,0 % (m/V), do ambroxol (AMB) a 0,2, 0,4, 0,6 e 0,8 % (m/V) e da dropropizina (DRO) 0,1, 0,2, 0,4, 0,6 e 0,8 % (m/V). Respectivamente 0,4 % (m/V) e 0,2 % (m/V) de AMB e DRO foram adicionados a concen

trações crescentes de STV (0,212 a 0,848 % (m/V)) ou à base do xarope artificial nas proporções de 1:1000, 2:1000, 3:1000 e 4:1000 (V/V). Do mesmo modo fixou-se a concentração do STV em 0,212 % (m/V) nas diferentes concentrações de AMB, PRO e base do xarope.

RESULTADOS E DISCUSSÃO : O esteviosídeo, em solução aquosa, apresentou um único máximo de absorção a 191 nm. Neste comprimento de onda a absorvância foi proporcional a concentração na faixa de 0,212 a 8,0% (m/V) seguindo a expressão $Abs = 0,007 + 0,095C$ (Abs = absorvância, C = concentração) com coeficiente de correlação de 0,9998. Para o AMB foram observados máximos a 208 e 244 nm. A relação entre a absorvância e a concentração, a 244 nm, na faixa de 0,2 a 0,8% (m/V) desenvolveu-se de acordo com a expressão $Abs = 0,0005 + 0,247C$, com $r = 0,9997$. O espectro da DRO caracteriza-se por dois máximos, a 198 e 238 nm. A expressão que descreve a proporcionalidade entre a absorvância e a concentração, a 238 nm, na faixa de 0,1 a 0,8 % (m/V) foi $Abs = 0,005 + 0,393C$. O fator de correlação calculado foi de 0,9998.

A adição de 0,4% (m/V) de AMB ao STV, a 191 nm, não alterou a inclinação da reta com relação à da substância isolada, mas afasta-a da origem ($Abs = 0,102 + 0,095C$, $r = 0,9852$), indicando interferência da absorção residual do AMB. Já o máximo de absorção a 198 nm da DRO, modifica a inclinação da reta de absorção do STV a 191 nm, em 20,17% e aumenta o valor do ponto de intersecção com o eixo das absorvâncias ($Abs = 0,300 + 0,119C$, $r = 0,9521$). Em ambos os casos a correlação Abs x C foi imperfeita.

Para a curva padrão do AMB a 244 nm, a presença do STV não alterou significativamente ($p = 5\%$) a equação ($Abs = 0,006 + 0,234C$, $r = 0,9996$), enquanto que a relação é interferida pela adição da base do xarope ($Abs = 0,068 + 0,258C$, $r = 0,9999$). Mantendo a concentração do AMB constante e variando a concentração do STV ou da base de xarope, observou-se que, enquanto o valor da absorvância a 244 nm, no primeiro caso, permanece relativamente constante ($CV\% = 5,37$), no segundo há uma interferência proporcional à concentração da base ($Abs = 0,092 + 67,9C$, $r = 0,9999$)

A avaliação espectrofotométrica da DRO, concomitantemente com o STV, a 238 nm, reduziu a inclinação da curva em 2,29% ($Abs = 0,007 + 0,248C$, $r = 0,9998$) e, na presença da base de xarope em 3,69% ; resultando na equação da reta de $Abs = 0,094 + 0,379C$, $r = 0,9993$. As leituras da absorvância para a concentração fixa da DRO a 0,2% (m/V), a 238 nm, nas diversas concentrações de STV, não apresentaram grande variação ($CV\% = 3,15$) enquanto que a adição de quantidades crescentes da base de xarope influenciou decisivamente a relação linear $Abs = f(C)$, resultando uma equação modificada ($Abs = 0,153 + 41C$, $r = 0,9999$).

Responsável por estes desvios do ponto de intersecção na reta das absorvâncias deve ser o metilparabeno que, em solução aquosa, apresentou máximos de absorção a 191 e a 255 nm. O Solutol de Framboesa, com máximo a 273 nm, não interferiu nas absorções dos demais componentes, quando feitas as determinações dos STV, AMB e DRO conjuntamente com a base do xarope.

CONCLUSÕES : O doseamento do esteviosídeo na base do xarope e nas formulações contendo ambroxol ou dropropizina não é possível, devido a sobreposição de várias absorções residuais dos constituintes das formulações, no comprimento de onda de 191 nm.

A avaliação quantitativa do ambroxol e da dropropizina concomitantemente com o esteviosídeo, nos comprimidos de onda de absorção máxima das substâncias ativas é viável.

A avaliação quantitativa do ambroxol e da dropropizina nas formulações dos xaropes contendo esteviosídeo não é exata, nem precisa, face as interferências dos componentes do xarope.

A espectrofotometria no ultravioleta não se mostrou como método adequado para a avaliação da qualidade de xaropes artificiais contendo esteviosídeo como edulcorante e, como substâncias ativas, ambroxol e dropropizina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. KINGHORN, A.D., SOEJARTO, D.D. Current Status of Stevioside as a Sweetening Agent for Human Use. In : WAGNER, H., HIKINO, H., FARNSWORTH, N.R. (Ed.) Economic and Medicinal Plant Research. v. 1, London : Academic, 1985. Cap. 1. p. 2 - 52.
2. PETROVICK, P.R., ENE, L.L., MENDA, B.C., SARTOR, I., FOGAÇA, S.C., SILVEIRA, A.M., ALMEIDA, S.H.O. O emprego do esteviosídeo como edulcorante em formulações farmacêuticas. In : SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 1, 1989, Porto Alegre, Resumos ..., Porto Alegre : Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1989. p. 99.