

Doseamento do succinato de sumatriptana por espectrofotometria no ultravioleta e por volumetria em meio não-aquoso em comprimidos*

Assay of sumatriptan succinate by ultraviolet spectrophotometry and nonaqueous titration in tablets

Airton Vicente Pereira¹; Ana Maria Bergold² & Elfrides E.S. Schapoval³

RESUMO — Foram desenvolvidos métodos empregando espectrofotometria no ultravioleta e volumetria em meio não-aquoso para a determinação da sumatriptana em comprimidos. O método espectrofotométrico foi padronizado a 227 nm, empregando água como solvente. O método volumétrico consistiu na titulação da sumatriptana com ácido perclórico 0,05 M e duas formas de detecção do ponto final: visual e potenciométrica. Os resultados foram comparados e avaliados estatisticamente. A exatidão dos métodos foi confirmada por ensaios de recuperação.

UNITERMOS — Sumatriptana; determinação quantitativa; método espectrofotométrico; titulação com ácido perclórico.

SUMMARY — An ultraviolet spectrophotometric method and a nonaqueous volumetric method for the determination of sumatriptan succinate in tablets were developed. The spectrophotometric method was standardized at 227 nm, in water. The volumetric method consists in titration of sumatriptan with perchloric acid 0,05 M and two methods for equivalence point detection: crystal violet indicator and potentiometric. The results were compared statistically. The accuracy of the methods was confirmed by recovery tests.

UNITERMS — Sumatriptan; quantitative determination; nonaqueous titration; spectrophotometric method.

INTRODUÇÃO

A sumatriptana (3-[2-dimetil-amino) etil]-N-metilindol-5-metanosulfonamida) é o primeiro membro de uma nova classe de fármacos usados no tratamento da enxaqueca⁶. Foi sintetizada, em 1984, por Oxford, do Grupo Glaxo⁸. Recentemente introduzida no mercado, inclusive no Brasil, é um derivado indólico com estrutura similar à serotonina e atua seletivamente sobre o receptor 5-HT_{1D} sendo, portanto, um agonista serotoninérgico⁴. É comercializada, na forma de succinato, sob os nomes de *Imigran* (Glaxo) e *Sumax* (Libbs).

A atividade terapêutica da sumatriptana tem sido amplamente estudada^{5,6,7,10}, todavia, a literatura registra poucos estudos a respeito de sua análise físico-química. Alguns trabalhos apresentam a determina-

ção da sumatriptana em fluídos biológicos por cromatografia líquida de alta eficiência^{3,9}. Na determinação da sumatriptana, em formas farmacêuticas, tem sido aplicada apenas eletroforese capilar^{1,2} e volumetria de pulso diferencial¹¹.

Na ausência de métodos simples e econômicos que possam ser utilizados na rotina de laboratórios de controle de qualidade, desenvolveu-se dois métodos para análise da sumatriptana em comprimidos: volumetria em meio não-aquoso e espectrofotometria na região do ultravioleta.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes e soluções

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico. Ácido perclórico 0,05M (SV), ácido acético glacial (R), violeta cristal 1% em ácido acético (SI).

Aparelhos

Espectrofotômetro Shimadzu - modelo UV 160 A, potenciômetro Metronic ED 3, agitador magnético.

Insumos farmacêuticos

Succinato de sumatriptana - substância referência fornecida pelo Laboratório Libbs Ltda, comprimidos de sumatriptana - 100 mg (*Sumax* - Libbs), lote 519851, adquiridos no comércio.

MÉTODOS

Espectrofotometria no ultravioleta

Padronização do método

Com o objetivo de determinar a faixa de concentração na qual o método obedece à Lei de Lambert-Beer, realizou-se a curva de Ringbom. Foram preparadas soluções com concentrações que variaram

Recebido em 05/7/1995

*Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CPGCF). Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Ipiranga, 2752 Porto Alegre - RS - 90610-000

¹Mestrando do CPGCF

²Prof.ª Tit. Dra. do Departamento de Produção de Matéria-Prima

³Prof.ª Tit. Dra. do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

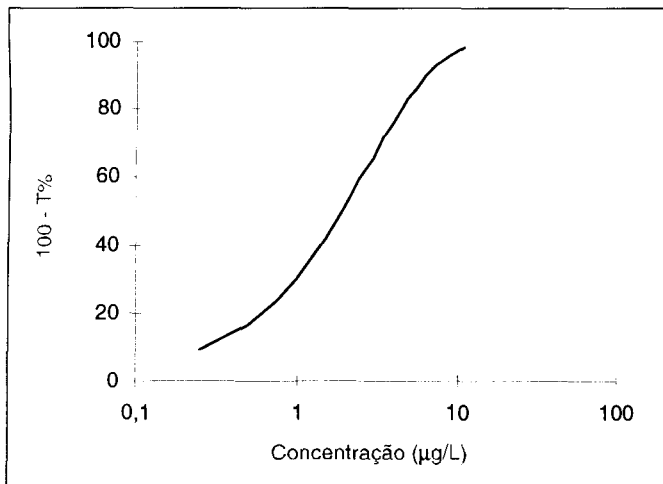


Figura 1 - Curva de Ringbom do succinato de sumatriptana.

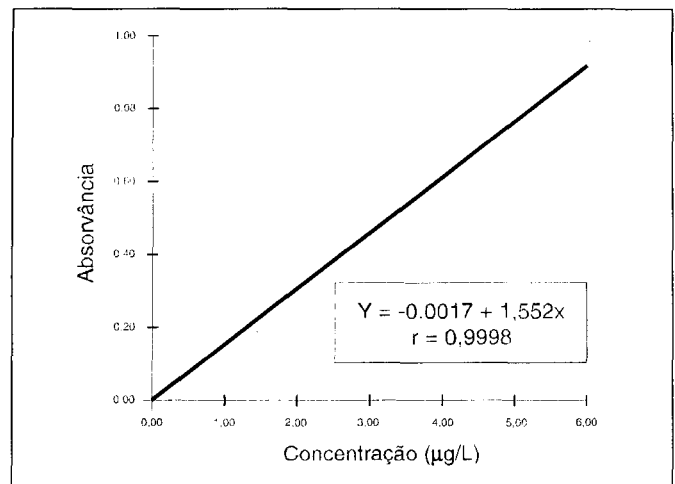


Figura 2 - Curva padrão para o doseamento da sumatriptana pelo método espectrofotométrico no ultravioleta a 227 nm.

entre 0,25 e 11,00 µg/mL de sumatriptana base. As leituras foram realizadas no comprimento de onda de máxima absorção, a 227 nm, utilizando-se cubetas de 1 cm e água como branco.

Preparo da curva padrão

Obteve-se a curva padrão com soluções de concentrações de 1,00, 2,00, 3,00, 4,00, 5,00 e 6,00 µg/mL de sumatriptana base.

Análise das amostras

Foram pesados e determinado o peso médio de 20 comprimidos. Triturou-se até pó fino, pesou-se uma quantidade do pó equivalente a 100,00 mg de sumatriptana base e transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se 50 mL de água e deixou-se em agitação mecânica durante 30 minutos. Completou-se o volume com água destilada e filtrou-se, através de papel de filtro, desprezando-se os primeiros 10 mL. Desta solução, de 1,00 mg/mL de sumatriptana base, dilui-se apropriadamente, com água, até obter uma solução com concentração final de 3,00 µg/mL. A absorbância foi determinada a 227 nm, em cubetas de 1 cm, utilizando água como branco. Foram realizadas 6 determinações.

Teste de recuperação

Foram adicionadas quantidades conhecidas da substância referência às amostras com o objetivo de determinar a exatidão do método. As absorbâncias foram determinadas a 227 nm.

Volumetria em meio não-aquoso com ácido perclórico 0,05M

Empregou-se o método geral para o doseamento de substância de caráter básico.

Análise das amostras

Pesaram-se 20 comprimidos a fim de determinar o peso médio. Os comprimidos foram triturados até pó fino, que foi usado para os doseamentos descritos a seguir.

• *Violeta cristal como indicador:* foram pesados exatamente cerca de 280 mg do pó, correspondendo, teoricamente, a cerca de 140,00 mg de succinato de sumatriptana (100,00 mg de sumatriptana base). Ao pó foram adicionados 30 mL de ácido acético glacial, em frascos de 125 mL, agitando, com auxílio de agitador magnético, durante 10 minutos. Em seguida, filtrou-se lavando o frasco e o resíduo com 2 porções de 10 mL de ácido acético glacial. Adicionou-se 1 gota do indicador e titulou-se com ácido perclórico 0,05M de uma microbureta de 10 mL até a viragem do indicador. Em paralelo, efetuou-se o ensaio em branco. Foram realizadas 6 determinações a 21°C.

• *Deteção potenciométrica do ponto final:* a amostra foi tratada de modo semelhante ao descrito anteriormente. O ponto final foi determinado potenciometricamente, usando um sistema de eletrodos vidro calomelano. As diferenças de potencial e os volumes gastos foram anotados para os cálculos do ponto de equivalência pela segunda derivada. Em paralelo, foi efetuado

ensaio em branco. Foram realizadas 6 determinações a 21°C.

Teste de recuperação

Foram adicionadas quantidades conhecidas da substância referência às amostras com o objetivo de determinar a exatidão do método. Procedeu-se, conforme anteriormente descrito, para a determinação do ponto final com o indicador e potenciometricamente.

RESULTADOS

A curva de Ringbom do succinato de sumatriptana está mostrada na Figura 1, na qual se observa que a Lei de Beer é obedecida entre 1,00 e 7,00 µg/mL. O gráfico da curva padrão e a equação da reta, determinada pelo método dos mínimos quadrados, encontram-se na Figura 2.

A Tabela I mostra os resultados obtidos no doseamento da sumatriptana nos comprimidos pelos métodos: espectrofotométrico no ultravioleta a 227 nm e volumétrico com ácido perclórico 0,05M (visual e potenciométrico), bem como o tratamento estatístico.

Os resultados dos testes de recuperação para os métodos espectrofotométrico e com ácido perclórico 0,05M estão nas tabelas II e III, respectivamente.

Na análise comparativa dos resultados da determinação da sumatriptana nos comprimidos, através do teste t de Student¹² (p < 0,05), observa-se que há diferença significativa entre os métodos espectrofotométrico e volumétrico, mas não entre os métodos de detecção deste último.

TABELA I

Resultados obtidos no doseamento da sumatriptana em comprimidos no ultravioleta e com ácido perclórico 0,05 M

Análise Estatística	Ultravioleta	Potenciometria	Violeta Cristal
Média (%)	99,05	105,12	104,83
S ²	0,3283	0,4153	0,9507
S	0,5730	0,6444	0,9750
CV (%)	0,58	0,61	0,93
n	6	6	6

TABELA II

Resultados do teste de recuperação do método espectrofotométrico no ultravioleta - adição de solução padrão a 50,00 µg/mL

Quant. adicionada (µg)	Quant. encontrada (µg)	Recuperação (%R)*
1,00	0,99	99,00
2,00	1,99	99,50
3,00	2,98	99,33

*Cada valor é a média de duas determinações.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os métodos padronizados satisfazem os requisitos de exatidão, precisão, simplicidade e rapidez de execução podendo ser aplicados às análises de rotina em controle de qualidade. O método espectrofotométrico apresenta alta sensibilidade e a Lei de Beer é obedecida em ampla faixa de concentração

O método volumétrico com ácido perclórico 0,05M apresentou resultados mais elevados, atribuídos à influência do excipiente, apesar da filtração, e confirmados pelos testes de recuperação. Este método pode ser empregado para determinação da matéria-prima e da sumatriptana em comprimidos. Como não há diferença significativa entre os métodos de detecção, pode-se optar pelo indicador violeta cristal e dispensar o potenciômetro.

BIBLIOGRAFIA

1. Altria, K.D. & Filbey, S.D. Quantitative pharmaceutical analysis by capillary electroforesis. *Journal of Liquid Chromatography*, 30: 2281-2292, 1993.
2. Altria, K.D. & Filbey, S.D. Quantitative determination of sumatriptan by capillary electroforesis. *Analytical Proceedings*, 30: 363-365, 1993.

TABELA III
Resultados do teste de recuperação do método volumétrico com ácido perclórico 0,05M - adição de solução padrão a 1,00mg/mL em ácido acético

Deteção	Quantidade adicionada (mg)	Quantidade encontrada (mg)	Recuperação (%R)*
Violeta Cristal	15,00	15,28	101,86
	20,00	20,18	100,90
	25,00	24,92	99,68
Potenciometria	15,00	15,19	101,27
	20,00	20,11	100,55
	25,00	25,06	100,24

3. Andrew, P.D.; Birch, H.L.; Phillipot, D.A. Determination of sumatriptan succinate in plasma and urine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82:73-76, 1993.
4. Bateman, D.N. Sumatriptan. *Lancet*, 341: 221-224, 1993.
5. Cady, R.K.; Wendt, J.K.; Kirchner, J.R.; Sargent, J.D.; Rothrock, J.F.; Skaggs, H. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *Journal of the American Medical Association*, 265:2831-2835, 1991.
6. Dechant, K.L. & Clissold, S.P. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs*, 43:776-798, 1992.
7. Goadsby, P.J.; Zagami, A.S.; Donnan, G.A.; Symington, G.; Anthony, M.; Bladin, P.F.; Lance, J.W. Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet*, 338:782-783, 1991.
8. Humphrey, P.P.A.; Feniuk, W.; Perren, M.J.; Oxford, A.W.; Brittain, R.T. - Sumatriptan succinate. *Drugs of the future*, 14: 25-39, 1989.
9. Oxford, J. & Lant, M.S. Development and validation of liquid chromatography-mass spectrometric assay for the determination of sumatriptan in plasma. *Journal Chromatography Biomedical Applications*, 88: 137-146, 1989.
10. Pearce, J.M.S. Sumatriptan in migraine. *British Medical Journal*, 303:1491, 1991.
11. Sagar, K.; Alvarez, J.M.F.; Hua, C.; Smyth, M.R.; Munden, R. Differential pulse voltammetric determination of sumatriptan succinate (1:1) in a tablet dosage form. *Journal Pharmaceutical Biomedical Analytical*, 10:17-21, 1992.
12. Sokal, P.R. & Rohlf, F.J. Introduction to Biostatistics. W.H. Freeman & Col., 172-174, 1969.

Os cirujanosídeos D₁ e C₁: poderosos inibidores da liberação da histamina induzida pela anti-imunoglobulina E de mastócitos peritonais de rato

Umeyama, A. et al. - *J. Pharm. Sci.* 81(7): 661-662, 1992

Os cirujanosídeos D₁ e C₁, isolados do *Acanthopanax senticosus* são saponinas triterpenóides que inibem a liberação da histamina de mastócitos pela anti-imunoglobulina E. O efeito inibitório da D₁ é cerca de 6.800 vezes maior do que a do cromoglicado sódico.