

Avaliação comparativa de metodologias quantitativas para determinação da Piperazina*

Comparative determination of Piperazine by quantitative methods

Francie Bueno¹ & Ana Maria Bergold²

RESUMO - Através de métodos quantitativos como volumetria de neutralização, volumetria em meio não-aquoso e gravimetria, dosearam-se amostras de piperazina. Estes métodos foram avaliados quanto à sua praticidade de execução, precisão e exatidão de resultados. Os métodos oficiais de doseamento por volumetria de neutralização, gravimetria e volumetria em meio não-aquoso apresentaram equivalência entre si.

PALAVRAS-CHAVE - Piperazina, doseamento, controle de qualidade.

ABSTRACT - Piperazine was quantified through acid-base titration detecting the end point visually and potentiometrically, volumetry with perchloric acid and gravimetric analysis. Accuracy and precision of the methods were verified. The conclusion is that acid-base titration with visual detection of the end point, volumetry with perchloric acid and gravimetric analysis are equivalent.

KEYWORDS - Piperazine, assay, quality control.

INTRODUÇÃO

As helmintíases intestinais constituem o maior problema de saúde pública nas regiões tropical e sub-tropical do mundo. Avanços significativos foram feitos para seu tratamento, todavia a taxa de incidência continua elevada, não havendo sua prevalência diminuído satisfatoriamente.

A Organização Mundial de Saúde recomenda a piperazina como fármaco para tratamento de enterobíase e ascaridíase, que representa a helmintíase de maior incidência mundial^{7,10}. Devido à esta recomendação da OMS, a monografia da piperazina pode ser encontrada em diversos códigos oficiais, que apresentam técnicas variadas para o doseamento do fármaco.

Com o objetivo de avaliar qual a melhor técnica de doseamento para o fármaco, analisando praticidade de execução, precisão e exatidão de resultados, foram determinados os teores de pureza de duas amostras de piperazina (A e B) de diferentes procedências. Foram utilizados os métodos de volumetria em meio não-aquoso, volumetria de neutralização com detecção de ponto final utilizando alaranjado de metila como indicador e detecção do ponto de equivalência potenciometricamente (método proposto) e gravimetria, este último indicado pela Farmacopéia Européia, 1ª edição⁵. Os resultados dos doseamentos foram avaliados estatisticamente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes e amostras

- Duas amostras comerciais de piperazina adquiridas de diferentes fornecedores
- Solução de trinitrofenol (SR)

- Ácido clorídrico 0,5 M (SV)
- Solução indicadora de alaranjado de metila (SI)
- Ácido acético glacial (R)
- Solução de *p*-naftolbenzeína dissolvida em ácido acético (SI)
- Solução de cloreto de metil rosa anilina dissolvido em ácido acético (SI)
- Ácido perclórico 0,1M (SV)

Todos os reagentes utilizados nas análises possuíam grau analítico.

Equipamentos

Os equipamentos utilizados durante a execução das técnicas foram:

- Centrífuga Janetski, modelo K - 23
- Estufa Biomatic
- Potenciômetro Digimed DMPH - 2
- Balança analítica Mettler

MÉTODOS

Volumetria de neutralização

Foram pesadas quantitativamente, em Erlenmeyer, cerca de 200 mg de piperazina hexahidratada que foi dissolvida em água destilada livre de dióxido de carbono e titulada com solução de ácido clorídrico 0,5 M (SV). Adicionaram-se 3 gotas de solução indicadora de alaranjado de metila e procedeu-se à titulação até viragem do indicador para cor amarela. Cada 1,0 mL de ácido clorídrico 0,5 M (SV) corresponde a 48,56 mg de $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$.

Recebido em 20/9/2000

*Trabalho desenvolvido no Laboratório de Química Farmacêutica - Depto. de Produção de Matéria-prima - Faculdade de Farmácia - UFRGS;

¹Bolsista de Iniciação Científica; ²Profª Titular de Química Farmacêutica - UFRGS

Potenciometria

A amostra foi preparada conforme descrito em volumetria de neutralização. Procedeu-se à titulação potenciométrica com ácido clorídrico 0,5 M (SV) até o ponto de equivalência. Cada 1,0 mL de ácido clorídrico 0,5 M (SV) corresponde a 48,56 mg de $C_4H_{10}N_2 \cdot 6 H_2O$.

Volumetria em meio não-aquoso^{2,3,4,6,12}

Para doseamento em meio não-aquoso, uma amostra de 200 mg de piperazina foram quantitativamente pesadas, transferidas para balão volumétrico, dissolvidas com o auxílio de 50 mL de ácido acético glacial (R) e leve aquecimento, conforme preconizam as Farmacopéias Alemã, Britânica, Européia, Americana e Brasileira, embora as duas últimas determinem o ponto de equivalência potenciométricamente e as anteriores indiquem a solução de *p*-naftolbenzeína como indicadora do ponto final. Desta solução, foram pipetadas alíquotas de 20,0 mL e transferidas para Erlenmeyer onde adicionou-se 5 gotas de solução indicadora de *p*-naftolbenzeína ou solução de cloreto de metil rosa anilina (SI). Em seguida, titulou-se a solução com ácido perclórico 0,1M (SV), onde cada 1,0 mL equivale a 9,707mg de piperazina hexahidratada. A detecção potenciométrica do ponto de equivalência foi determinada simultaneamente ao ponto de viragem do indicador utilizado na titulação. Realizaram-se determinações em branco para eventuais correções.

Gravimetria⁵

Neste método, oficial pela Farmacopéia Européia 1ª ed., uma amostra de 150 mg de piperazina, quantitativamente pesada em béquer de 250 mL, foi dissolvida em 10 mL de água destilada. A seguir foram adicionados 75 mL de solução de trinitrofenol (SR), previamente preparada. A solução foi agitada e permaneceu em repouso no refrigerador por 24 horas. O precipitado obtido foi separado do sobrenadante por centrifugação, sob refrigeração, a 4.500 rpm por 20 minutos. Em seguida o precipitado foi lavado com etanol e seco (105°C) até peso constante. Pesou-se o dipicrato de piperazina obtido e multiplicou-se este valor pelo fator $3,568 \times 10^{-1}$, que fornece o valor equivalente à piperazina hexahidratada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras analisadas foram designadas por A e B. A Tabela I apresenta os respectivos resultados, bem como, os coeficientes de variação obtidos nas determinações através dos diferentes métodos estudados.

Verificou-se que, mesmo sendo o método gravimétrico o preconizado pela Farmacopéia Européia 1ª ed., é o que proporciona resultados mais baixos, devido às perdas e dificuldades do método, tendo sido, talvez por isto, substituído por volumetria em meio não-aquoso na edição seguinte. Além de ser uma técnica desenvolvida em várias etapas e por isso mesmo demorada, baseia-se na formação do dipicrato de piperazina, um produto explosivo, que

TABELA I
Resultados dos diferentes métodos
para as amostras A e B

Amostra	Gravimetria		Não-aquoso Potênc./Indic.		Neutralização		Potenciometria	
	Teor %*	CV%*	Teor %*	CV%*	Teor %*	CV%*	Teor %*	CV%*
A	98,80	0,71	100,10	1,53	99,18	0,59	101,63	1,22
B	98,36	0,34	98,41	0,44	99,12	0,57	102,09	1,33

*n = 6 análises

exige muitos cuidados em seu manuseio. Mas verificou-se que apesar das perdas descritas anteriormente, é equivalente aos outros métodos estudados.

A piperazina possui pKa de 4,19⁹, o que lhe confere caráter básico, permitindo seu doseamento tanto em meio aquoso, quanto em meio não-aquoso⁹.

A técnica utilizada para o doseamento em meio não-aquoso, com detecção do ponto final com indicador, é a descrita pelas Farmacopéias, Britânica, Européia e Alemã^{2,3,6}, que preconizam, a utilização de amostras de piperazina na forma hexahidratada. Já a Farmacopéia Americana¹² determina que a amostra deva ser previamente dessecada, enquanto a Farmacopéia Brasileira⁴, prevê o uso de amostra dessecada; mas tal indicação não é dada na técnica. O uso de anidrido acético, neste caso, não é aconselhado devido à formação de amida, que não é titulável pelo ácido perclórico⁸. Este fato pode ser determinado praticamente, quando adicionou-se anidrido acético à amostra dissolvida em ácido acético e procedeu-se a titulação, o indicador virou imediatamente após a adição das primeiras gotas de ácido perclórico. Observou-se que apesar da substância possuir elevado teor de água (em torno de 56%), por ser hexahidratada, a água não interferiu na análise. A piperazina é uma base forte em meio não-aquoso, enquanto a água é uma base mais fraca e portanto, não interfere no doseamento⁸.

Além de utilizar o indicador mencionado nas monografias, testou-se a solução de cristal violeta que demonstrou resultados equivalentes, sendo portanto, viável de ser utilizado na rotina.

A volumetria em meio não-aquoso e a volumetria de neutralização representam técnicas práticas, rápidas e reproduzíveis. A segunda foi a técnica preferida, por trabalhar com reagentes que não necessitam de cuidados especiais e por não serem nocivos ao meio ambiente, além de apresentar coeficiente de variação pequeno.

As Tabelas II e III apresentam os resultados obtidos pela análise estatística de variância (ANOVA)¹.

Verificou-se que o valor de F calculado é estatisticamente significativo, por isto aplicou-se o teste de Tukey (Tabelas IV e V) onde o D é respectivamente 1,76 e 1,25. Valores superiores aos de D calculado indicam diferenças significativas entre as técnicas avaliadas para o doseamento da piperazina¹¹.

Com base nestes resultados pode-se dizer que o método potenciométrico em meio aquoso tal qual como foi proposto, tanto para amostra A quanto para a B, não é equivalente aos demais métodos, demonstrando não ser este o método adequado para o doseamento do fármaco.

TABELA II
Análise de variância para amostra A

Fontes de variação	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Variância	F calc. 8,02*
Entre os grupos	3	28,44	9,48	F tab. 3,86
Dentro dos grupos	20	23,65	1,18	—

*P < 0,05

TABELA IV
Teste de Tukey para amostra A. D=1,76

Métodos	Média (%) Y	Y - 99,18	Y - 99,80	Y - 100,10
Potenciométrico	101,63	2,45	1,83	1,53
Não-aquoso	100,10	0,92	0,3	—
Gravimetria	99,80	0,62	—	—
Neutralização	99,18	—	—	—

CONCLUSÕES

Pela análise estatística verificou-se que os métodos gravimétrico, volumetria em meio não-aquoso, com determinação do ponto final por viragem de indicador ou por detecção potenciométrica do ponto de equivalência e volumetria de neutralização, são equivalentes. Estes métodos são reproduzíveis, exatos e precisos.

A volumetria de neutralização, assim como, a volumetria em meio não-aquoso com determinação do ponto final com indicador, representam métodos de fácil execução, sendo os mais indicados para análises de rotina.

O método potenciométrico em meio aquoso apresenta diferença estatisticamente significativa dos seus resultados em relação aos dos outros métodos estudados.

Entre as técnicas avaliadas, elegu-se como a mais prática e de fácil execução, a volumetria de neutralização, usando alaranjado de metila como indicador do ponto final.

A pureza das duas amostras analisadas encontra-se dentro das especificações determinadas para esta matéria-prima, pela Farmacopéia Brasileira (98,0% a 101,0%)⁴.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq pelo apoio financeiro.

TABELA III
Análise de variância para amostra B

Fontes de variação	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Variância	F calc. 31,11*
Entre os grupos	3	56,08	18,67	F tab. 3,86
Dentro dos grupos	20	12,27	0,6	—

*P < 0,05

TABELA V
Teste de Tukey para amostra B. D=1,25

Métodos	Média (%) Y	Y - 98,36	Y - 98,48	Y - 99,12
Potenciométrico	102,09	3,73	3,68	2,97
Neutralização	99,12	0,76	0,71	—
Não-aquoso	98,41	0,05	—	—
Gravimetria	98,36	—	—	—

REFERÊNCIAS

- 1 Berquó, E. S.; Souza, J. M. P.; Gotlieb, S. L. D. *Bioestatística*. São Paulo: EPU, p.350. 1981.
- 2 *British Pharmacopoeia*. London: HMSO. Vol. I, p.520. 1993.
- 3 *European Pharmacopoeia*. 3rd ed. Strasbourg: Council of Europe. p.1339. 1997.
- 4 *Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*. 3^a ed. São Paulo: Andrei. p.665-666. 1977.
- 5 Hartke, K.; Boehme, H. *Europäisches arzneibuch: kommentar*. Stuttgart: Wissenschaftliche. v. 3. p.696-699. 1976.
- 6 Hartke, K.; Mutschler, E. *DAB 9 - Kommentar*. Stuttgart: Wissenschaftliche, v. 3. p.2799-2803. 1988.
- 7 Korolkovas, A. *Essentials of medicinal chemistry*. 2nd ed. New York: Wiley Interscience. p.613-615. 1988.
- 8 Lapiere, C. L. *La theorie de Brönstedt et les dosages en milieu non-aqueuse. II Farmaco*, Pavia, v. 18, p.65-77. 1963.
- 9 *Merck Index*. 12th ed. Rahway. p.1284. 1996.
- 10 *Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos. Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias*. 2^a ed. Ginebra: OMS, 1996. p.115-116.
- 11 Snedecor, G. W. *Statistical methods, applied to experiments in agriculture and biology*. 5th ed. Iowa: Iowa State University. p.251-254. 1962.
- 12 *The United States Pharmacopoeia*. 23rd ed. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention. p.1233. 1995.

Endereço para correspondência

Francie Bueno

Faculdade de Farmácia, UFRGS

Av. Ipiranga, 2752 - S. 703 - Porto Alere - RS