

Otimização de metodologia quantitativa para determinação de fármacos anti-helmínticos I. Métodos para determinação do tiabendazol

Methodology optimization for quantitative determination of anthelmintics I.

Methods for thiabendazole assay

Rúbia Denise Ruppenthal¹ & Ana Maria Bergold²

RESUMO – Foram comparadas diferentes metodologias de determinação do tiabendazol. As técnicas utilizadas neste estudo são: volumetria em meio não-aquoso (detecção com indicador e detecção potenciométrica) e espectrofotometria na região do UV. Os resultados dos doseamentos volumétricos são equivalentes entre si e apresentam pequena diferença da técnica espectrofotométrica.

PALAVRAS-CHAVE – Tiabendazol; doseamento; controle de qualidade.

SUMMARY – The following methods for quantitative determination of thiabendazole were compared: volumetry with perchloric acid, volumetry with propanolic potassium hydroxide and ultraviolet spectrophotometry. The results of the volumetric assays are equivalent and differ only a little from the spectrophotometric assay.

KEY WORDS – Thiabendazole; assay; quality control.

INTRODUÇÃO

Os derivados benzimidazólicos substituídos na posição 2, dos quais o precursor foi o tiabendazol, tornaram-se com o passar dos anos, grupo dominantes dos anti-helmínticos ativos. O tiabendazol é um anti-helmíntico de amplo espectro, sendo considerado o fármaco de escolha na estrogiloidíase e larva migrans cutânea⁴. Por esta razão, o tiabendazol consta na RENAME² e na lista de medicamentos essenciais da OMS⁵.

Este trabalho compara a técnica farmacopéica com outras técnicas propostas para o doseamento deste fármaco, testando sobretudo o grau de equivalência existente entre elas. São discutidas vantagens e desvantagens de cada método, objetivando à redução de custos e maior eficiência na aplicação destes em análise quantitativa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

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

Equipamentos

— Espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu, mod.2201,

— Medidor de pH DMPH-2 Digimed.

Métodos

Foram comparados neste estudo os seguintes métodos:

Método I

Volumetria em meio não-aquoso utilizando ácido perclórico como titulante - Detecção com Indicador³

Pesaram-se exatamente cerca de 160 mg de tiabendazol dessecado, que foi dissolvido em 10 mL de ácido acético glacial e 50 mL de anidrido acético. Adicionou-se à solução 2 gotas de cloreto de metilrosanilina (violeta cristal) SI e titulou-se com ácido perclórico 0,1M. 1,0 mL de ácido perclórico 0,1 M corresponde a 20,12 mg de tiabendazol.

Método II

Volumetria em meio não-aquoso utilizando hidróxido de potássio propanólico como titulante - Detecção potenciométrica

Pesaram-se analiticamente de 200 a 300 mg de tiabendazol e dissolveram-se em 40 mL de dimetilformamida em béquer de 100 mL. Realizou-se a titulação potenciométrica com sistema de eletro-

dos vidro/calomelano devidamente ambientado no solvente. Titulou-se com hidróxido de potássio propanólico 0,1M. 1,0 mL de hidróxido de potássio 0,1 M corresponde a 20,12 mg de tiabendazol.

Método III

Espectrofotometria na região do UV

Foram pesados exatamente cerca de 25 mg de tiabendazol e transferidos para balão volumétrico de 50 mL com a ajuda de 25 mL de ácido clorídrico 2%(v/v) em metanol. Completou-se o volume com água destilada. Desta solução retirou-se alíquota de 1,0 mL que foi transferida para balão volumétrico de 100 mL. Completou-se o volume até a marca com ácido clorídrico 0,1M. Determinou-se a absorvância do padrão e da amostra em cubeta de 1 cm de espessura, a 301nm. Como branco foi utilizado ácido clorídrico 0,1 M.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos pelos três métodos utilizados: volumetria em meio não-aquoso com ácido perclórico, volumetria em meio não-aquoso com hidróxido de potássio propanólico e espectrofotometria na região do ultravioleta.

Com o objetivo de verificar se os resultados obtidos são equivalentes, reali-

Recebido em 05.3.97

¹Bolsista Pibic/CNPq

²Professora titular da disciplina de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 2752, 90610-000 Porto Alegre, RS.

TABELA 1

Tabela de resultados obtidos nas três diferentes técnicas testadas para o doseamento do tiabendazol

	Volumetria - IND -	Volumetria - POT -	Espect. no UV
X(%)	100,29	99,96	98,54
S	0,2957	0,5344	0,7716
CV(%)	0,29	0,53	0,7869

TABELA 2

Tabela da Análise da Variância realizada para resultados de três técnicas de doseamento do tiabendazol

Fontes de variação	GL	Soma de quadrados	Variância	F Calculado	F(2,12)0,05 Tabela
Entre grupos	2	8,6713	4,3356	13,42	3,89
Dentro/grupos	12	3,875	0,3229		--

TABELA 3

Diferenças entre médias experimentais para as técnicas de doseamento do tiabendazol a serem comparadas com D

Técnica (média)		98,54	99,96
Vol./IND	(100,29)	1,75	0,33
Vol./POT	(99,96)	1,45	--
Espectrof. no UV	(98,54)	--	--

zou-se a análise da Variância, comparando os métodos entre si (Tabela 2).

O valor de F foi significativo, comprovando variação das médias nas diferentes técnicas. É necessária, então, a realização de teste que indique se as médias entre si apresentam diferença significativa. Optou-se pela Teste de Tukey, onde D representa o intervalo de confiança entre as médias, ao comparar as médias entre si. Para o estudo dos resultados deste trabalho, o valor calculado de D é igual a 1,24, significando que diferenças entre as médias, superiores a este valor, são significativas.

A Tabela 3 apresenta as diferenças experimentais entre médias para as técnicas testadas.

DISCUSSÃO

O tiabendazol apresenta caráter anfótero. A técnica oficial³ considera o caráter de base fraca para determinação do fármaco. É rápida e prática, porém é

desvantajosa por utilizar reagentes controlados.

A técnica potenciométrica faz uso da característica de ácido fraco do tiabendazol¹. Também esta é de fácil execução, além disto a solução titulante é barata e estável.

O Teste de Tukey comprovou diferença estatisticamente significativa entre as técnicas de volumetria (detecção potenciométrica) e a espectrofotometria (valores superiores a 1,24). O valor de 0,33 revela diferença não-significativa entre as técnicas volumétricas. Na prática, no entanto, em caso de aumento de n, provavelmente esse valor seria igual ou menor que 1,24.

A espectrofotometria na região do UV tem como vantagem usar pequenas quantidades de amostra (apesar da necessidade de se ter padrões), e a análise é prática e rápida. No entanto, dentre as técnicas aqui comparadas, a espectrofotometria apresentou o maior desvio-padrão provenientes, provavelmente, de erros de precisão inevitáveis⁹.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 3ª ed., as variações permitidas no doseamento do tiabendazol estão na faixa de 98 a 102%. Se, utilizando um método apenas pode haver oscilações de até 4%, diferenças não maiores que 1,75% entre a média mais elevada e a menor, devem ser consideradas quimicamente não significativas.

CONCLUSÕES

A técnica de volumetria em meio não-aquoso com detecção potenciométrica não apresentou diferença significativa da técnica farmacopéica (volumetria com indicador).

A técnica de volumetria com detecção potenciométrica é menos dispendiosa que a técnica farmacopéica, sendo eleita como técnica preferencial para o doseamento do tiabendazol.

A espectrofotometria na região do UV, apesar de ser estatisticamente diferente das técnicas volumétricas, pode ser usada como método alternativo para o doseamento do tiabendazol.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq pelo apoio financeiro e ao Laboratório UCI-Farma pelo fornecimento da amostra.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bortolotto, M; Berdold, 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.
2. CEME - Memento Terapêutico 89/90: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, 2ª ed. revisada., Brasília, 1989. p.53 e 89
3. Farmacopéia Brasileira, 3ª edição, v.2, p.762;
4. Korolkovas, A., Burckhalter, J., Química Farmacêutica, Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Dois SA., 1982, p.475;
5. Modelo OMS de Informação sobre Prescrição de Medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias, OMS, Ginebra: 1991. p.98-9, 102
7. Rodrigues, P.C., Bioestatística, Niterói: EDUFF, 1986;
8. Snedecor, G.W., Statistical methods applied to experiments in agriculture and biology, 50 ed., Iowa: Iowa State University Press, 1962, p. 251-4.
9. Youden, W.J, Accuracy of analytical procedures. J. Assoc. Off. Anal. Chem., v 45, p. 169-173, 1962.