

Método por titulação ácido-base para o controle analítico da matéria-prima pantoprazol sódico sesquidratado

Acid-base titration method for pantoprazole sodium sesquihydrate raw material analytical control

Flávia Dias Marques¹, Cristina Duarte Vianna Soares², Gustavo Portela Lages³ & Lígia Maria Moreira de Campos²

RESUMO – Um método por titulação ácido-base, com detecções visual (indicador azul de bromofenol) e potenciométrica, foi desenvolvido para quantificar pantoprazol sódico sesquidratado (PSS) em matérias-primas, utilizando etanol 96% V/V como solvente. A precisão do método foi satisfatória para as duas formas de detecção, com base nas avaliações intra-ensaio e inter-ensaios. Comparação estatística foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) demonstrando que ambos podem ser empregados, indistintamente. Portanto, a forma mais simples, com base na detecção visual, pode ser utilizada no controle de qualidade da matéria-prima, pela facilidade de execução, baixo custo operacional e resultados confiáveis.

PALAVRAS-CHAVE – Titulação ácido-base, pantoprazol sódico sesquidratado, controle de qualidade.

SUMMARY – An acid-base titration method using visual (bromophenol blue as indicator) and potentiometric detection modes was developed to quantify pantoprazole sodium sesquihydrate (PSS) in raw materials using 96% ethanol V/V as solvent. The method precision was satisfactory for both detection modes, regarding intra and inter-assay evaluations. Statistical comparison was performed using variance analysis (ANOVA) showing no statistically significant difference between them. Therefore, the simplest visual detection mode method can be used for raw material quality control as its performance showed feasibility, low operational cost and reliable results.

KEYWORDS – Acid-basic titration, pantoprazole sodium sesquihydrate, quality control.

INTRODUÇÃO

O pantoprazol (PL), como o omeprazol e o lansoprazol (Fig. 1), é um derivado benzimidazol substituído que possui atividade antiúlcera (Korolkovas, 2002/2003). Quimicamente denominado 5-(difluor-metoxi)-2-[[[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, apresenta o grupo difluormetoxi ligado ao benzeno do biciclo, fórmula molecular $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ e massa molecular 383,38g/mol (O'Neil *et al.*, 2001). Esses fármacos são denominados inibidores da bomba de prótons (PPI), ou seja, da enzima H^+/K^+ -ATPase, pois seu mecanismo de ação ocorre por inibição específica da bomba de prótons por meio de ligação covalente, irreversível, às cisteínas expostas na superfície luminal de células parietais (Beil *et al.*, 1992) ou, por influência de meio levemente ácido (Terauchi *et al.*, 1997). Em pH ácido ($< 3,0$) o PL sofre conversão numa sulfenamida cíclica catiônica, que não ultrapassa facilmente a membrana apical das células parietais (Simon *et al.*, 1990), mas liga-se às cisteínas 813 e/ou 822 da membrana da H^+/K^+ -ATPase, inibindo-a (Katz, 2000).

O pantoprazol, comercializado na forma de panto-

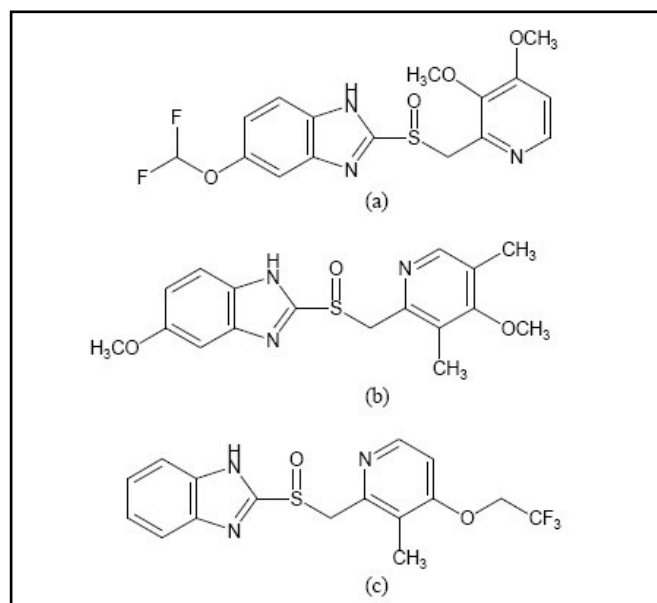


Fig. 1 - Estruturas químicas do pantoprazol (a, 383,38 g/mol), omeprazol (b, 354,42 g/mol) e lansoprazol (c, 369,37 g/mol).

Recebido em 23/7/2007

¹Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas/UFMG; ²Docentes do Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia/UFMG; ³Farmacêutico Industrial pela Faculdade de Farmácia/UFMG

prazol sódico sesquidratado (PSS), não dispõe de monografia oficial em nenhuma farmacopéia. Embora existam na literatura vários métodos descritos para a determinação quantitativa do pantoprazol na matéria-prima e em produto acabado, como a espectrofotometria derivada (Moustafa, 2000; Wahbi *et al.*, 2002; Salama *et al.*, 2003; Karljikovic-Rajic *et al.*, 2003), a cromatografia líquida de alta eficiência (Terauchi *et al.*, 1997; Mansour & Sorour, 2001; Dentinger *et al.*, 2002; Erk, 2003; Marques *et al.*, 2007), a eletroforese capilar (Eberle *et al.*, 1997) ou a voltametria (Radi, 2003), esses métodos, no entanto, requerem instrumentação de custo considerável e não são usuais para a análise de matérias-primas, geralmente avaliada por titulação.

Este trabalho teve como objetivo desenvolver, como alternativa aos métodos instrumentais sofisticados, um método simples, rápido e de baixo custo para a quantificação do pantoprazol matéria-prima em análises de rotina por laboratórios farmacêuticos. O método foi desenvolvido com base nas titulações de neutralização descritas na Farmacopéia Européia (European, 2003) para a determinação do omeprazol e de seu sal sódico. Para o omeprazol utiliza-se, como solvente, a mistura água: etanol 10:40 (V/V) e, como titulante, solução de hidróxido de sódio 0,1M. Para o omeprazol sódico emprega-se água destilada como solvente e ácido clorídrico 0,1M como titulante. Nos dois casos o ponto final da titulação é determinado potenciometricamente. Essas condições foram adaptadas para permitir a determinação do pantoprazol na forma de seu sal sódico sesquidratado (PSS, 432,37g/mol) com indicação visual ou potenciométrica do ponto final.

MATERIAL E MÉTODOS

Quatro amostras de matérias-primas de pantoprazol sódico sesquidratado (MP1, MP2, MP3 e MP4) foram adquiridas de empresas brasileiras com diferentes procedências. Os solventes e reagentes utilizados, ácido clorídrico, azul de bromofenol, reagente de Karl Fischer (Merck, Germany), etanol 96% V/V e metanol (Tedia, Fairfield, OH, USA) foram de grau analítico. Água ultrapura foi obtida pelo sistema Milli-Q-Plus (Millipore, Bedford, MA, USA).

Potenciômetro E510 e eletrodo de vidro combinado Ag/AgCl (Metrohm, Switzerland); agitador magnético (Fanem 258, São Paulo); titulador de Karl Fischer E551 (Metrohm, Switzerland); bureta de vidro de capacidade de 10mL ± 0,05 e outras vidrarias comuns de laboratório foram utilizados.

O teor de água nas matérias-primas foi previamente determinado pelo método de Karl Fischer, em equipamento específico. Nas titulações ácido-base, as matérias-primas (cerca de 350mg) foram exatamente pesadas em béquer, solubilizadas em 50mL de etanol 96% V/V, adicionadas de uma gota de solução indicadora azul de bromofenol (0,1%) em etanol 96% V/V e tituladas diretamente com solução volumétrica de ácido clorídrico 0,1M, por meio de bureta. O ponto final da titulação foi determinado visual e potenciometricamente. As diferenciações matemáticas, em primeira e segunda ordens das curvas de titulação potenciométrica foram realizadas. A quantidade de pantoprazol sódico sesquidratado nas diferentes matérias-primas foi determinada por meio da fórmula,

$$\text{Teor (\%)} = [V \times (43,237/M)] \times 100,$$

em que V é o volume gasto de titulante (mL) e M, a massa de matéria-prima pesada (mg). Para a determinação do teor em pantoprazol sódico (PS) foi utilizada a fórmula,

$$\text{Teor (\%)} = [V \times (40,538/M)] \times 100.$$

A repetitividade (intra-ensaio) e a precisão intermediária (inter-ensaios) foram avaliadas utilizando-se 5 réplicas de cada matéria-prima, em dois dias diferentes. O cálculo do desvio-padrão relativo (DPR) foi realizado a partir do desvio-padrão absoluto (dp) utilizando-se a equação

$$dp = \sqrt{(\sum(Y_i - \bar{Y})^2 / (n - 1))}$$

em que \bar{Y} é a média dos valores obtidos, Y_i são os valores individuais obtidos e n é o número de determinações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método por titulação ácido-base (com indicação visual ou potenciométrica), desenvolvido para determinação do pantoprazol sódico sesquidratado em matérias-primas, foi adaptado da monografia de omeprazol sódico, incluída na Farmacopéia Européia (European, 2003). O método baseia-se na reação do pantoprazol sódico com o ácido clorídrico, formando o ácido livre (pantoprazol) e cloreto de sódio (Fig. 2).

Diferentemente do doseamento do omeprazol sódico, substituiu-se a água pelo etanol 96% V/V, uma vez que este solvente é capaz de solubilizar tanto o pantoprazol sódico sesquidratado (PSS) como o pantoprazol livre formado na reação.

Dentre os indicadores avaliados, vermelho de metila, verde de bromocresol e azul de bromofenol, que apresentam viragem na faixa ácida, o azul de bromofenol foi o que demonstrou ser o mais adequado. Com esse indicador, a mudança da cor do meio, de azul para verde, coincidiu com o intervalo (inflexão) da curva de titulação onde se localizou o ponto final da titulação.

Os resultados obtidos a partir das curvas de titulação ácido-base, com indicações visual ou potenciométrica, em zero, primeira e segunda ordens, estão apresentados na Tabela I e na Figura 3. Esses resultados se referem à titulação da matéria-prima (MP1) que é representativa das demais. No ponto de inflexão da curva de titulação em zero ordem (Fig. 3a) o indicador de cor azul passa para verde e, com excesso de titulante, para o amarelo. Na curva em primeira ordem (Fig. 3b), o ponto de inflexão corresponde ao ponto mínimo (negativo) e, na curva em segunda ordem (Fig. 3c), ao ponto em que a curva toca o eixo da abscissa (X). Obtém-se com as derivadas, um refinamento de valores e, conseqüentemente, maior confiabilidade na determinação do volume gasto na titulação. Dessa forma, os cálculos de teor (%) foram realizados considerando, na titulação potenciométrica, o volume correspondente ao ponto de equivalência obtido com a curva em segunda ordem. Os resultados para a determinação de PSS por indicações visual e potenciométrica estão apresentados na Tabela III.

Os dados apresentados na Tabela II, relativos à titulação da matéria-prima MP1, indicam que os teores de PSS foram próximos de 100%, independentemente do método utilizado na determinação do ponto final da titulação.

Os valores obtidos por indicação visual foram ligei-

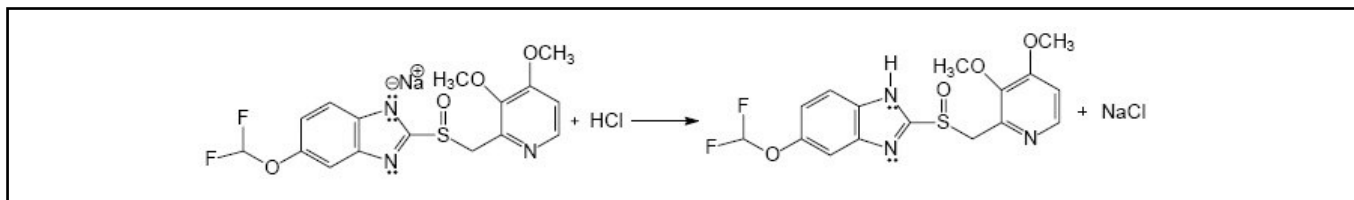


Fig. 2 - Equação química proposta para a titulação do PS por solução volumétrica de ácido clorídrico 0,1 M.

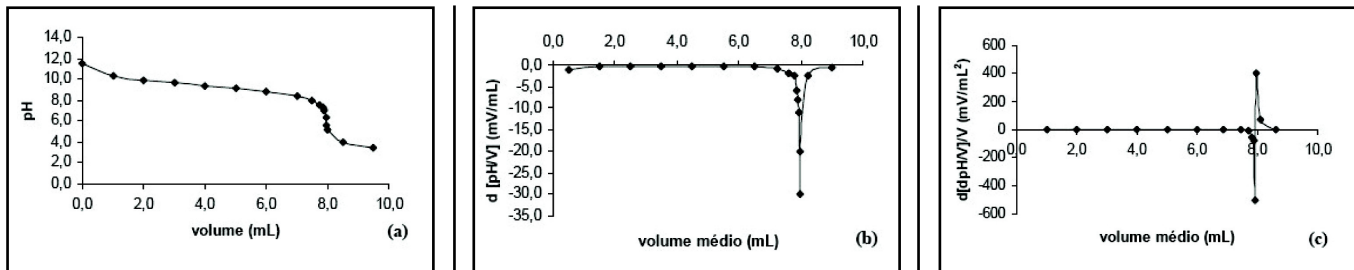


Fig. 3 - Representação gráfica das curvas em zero (a), primeira (b) e segunda (c) ordens para a titulação potenciométrica do PSS com solução volumétrica de ácido clorídrico 0,1M.

TABELA I

Resultados obtidos para a variação de pH aparente em função do volume de HCl 0,1M durante a titulação da matéria-prima de PSS (MP1), dissolvida em etanol 96% V/V, utilizando, simultaneamente, eletrodo de vidro e azul de bromofenol (0,1%) como indicador

Volume HCl 0,1 M (mL)	Coloração do meio	Zero ordem (pH)	Primeira ordem		Segunda ordem			
			dpH	dpH/dV	Volume médio (mL)	d(dpH/dV)	d²pH/d²V	Volume médio (mL)
0,000		11,55						
1,000		10,35	-1,20	-1,20	0,500			
2,000		9,95	-0,40	-0,40	1,500	0,80	0,80	1,000
3,000		9,65	-0,30	-0,30	2,500	0,10	0,10	2,000
4,000		9,40	-0,25	-0,25	3,500	0,05	0,05	3,000
5,000		9,15	-0,25	-0,25	4,500	0,00	0,00	4,000
6,000	azul	8,80	-0,35	-0,35	5,500	-0,10	-0,10	5,000
7,000		8,40	-0,40	-0,40	6,500	-0,05	-0,05	6,000
7,500		8,00	-0,40	-0,80	7,250	-0,40	-0,53	6,875
7,750		7,55	-0,45	-1,80	7,625	-1,00	-2,67	7,438
7,850		7,30	-0,25	-2,50	7,800	-0,70	-4,00	7,713
7,875		7,15	-0,15	-6,00	7,863	-3,50	-56,00	7,831
7,900		6,95	-0,20	-8,00	7,888	-2,00	-80,00	7,875
7,950	azul	6,40	-0,55	-11,00	7,925	-3,00	-80,00	7,906
7,975	verde	5,65	-0,75	-30,00	7,963	-19,00	-506,67	7,944
8,000	amarelo	5,15	-0,50	-20,00	7,988	10,00	400,00	7,975
8,500	amarelo	4,00	-1,15	-2,30	8,250	17,70	67,43	8,119

ramente superiores aos obtidos potenciometricamente. Os baixos valores de DPR, inferiores a 0,4%, demonstraram a precisão das determinações em termos de repetitividade.

Os resultados foram avaliados estatisticamente pela análise de variância (ANOVA) a fim de verificar possível diferença entre os métodos (Tabela III).

A análise estatística confirmou que a diferença inter-ensaios observada para cada método não foi significativa ($F_{\text{calc}} < F_{\text{crit}}$), para a probabilidade de 1%, satisfazendo a condição para confirmação da precisão intermediária.

A comparação entre os métodos foi, igualmente, realizada pelo emprego da análise de variância, conforme apresentado na Tabela III. Pela análise dos dados da Tabela III, verifica-se que não houve diferença significativa entre os resultados dos métodos ($F_{\text{calc}} < F_{\text{crit}}$).

TABELA II

Resultados (n = 5) obtidos para PSS a partir da titulação ácido-base da matéria-prima (MP1), com indicações visual e potenciométrica (segunda ordem) do ponto final

Réplica	Massa PSS (mg)	Titulação ácido-base ^a				
		Indicação visual		Indicação potenciométrica		
		Volume HCl 0,1M (mL) ^a	Teor PSS (%)	Volume HCl 0,1M (mL) ^a	Teor PSS (%)	
Dia 1	1	350,08	8,025	100,82	8,016	100,71
	2	350,02	7,975	100,21	7,963	100,06
	3	349,99	7,975	100,22	7,956	99,98
	4	350,02	7,975	100,21	7,959	100,01
	5	350,05	7,975	100,20	7,959	100,00
Média (%DPR)		100,33 (0,27)		100,15 (0,31)		
Dia 2	1	350,06	7,975	100,20	7,959	99,99
	2	350,04	7,950	99,89	7,928	99,61
	3	350,04	7,950	99,89	7,925	99,57
	4	350,07	7,963	100,04	7,959	99,99
	5	350,04	7,975	100,20	7,963	100,05
Média (%DPR)		100,07 (0,17)		99,84 (0,23)		

a: fator de correção do titulante = 1,0152

TABELA III

Análise estatística (ANOVA) dos resultados (n = 5) da titulação ácido-base de PSS com indicações visual e potenciométrica do ponto final (derivada 2ª ordem)

ANOVA ^a visual	SQ	gl	QM	F _{calc}	valor-P	F _{crítico}
Fonte da variação						
Entre dias	0,16641	1	0,16641	3,24	0,10952	11,26
Dentro dos dias	0,4108	8	0,05135			(p < 0,01)
Total	0,57721	9				
ANOVA ^a potenciométrica	SQ	gl	QM	F _{calc}	valor-P	F _{crítico}
Fonte da variação						
Entre dias	0,24025	1	0,24025	3,16	0,113189	11,26
Dentro dos dias	0,60756	8				(p < 0,01)
Total	0,84781	9				
ANOVA ^a visual e potenciométrica	SQ	gl	QM	F _{calc}	valor-P	F _{crítico}
Fonte da variação						
Entre dias	0,21218	1	0,21218	2,68	0,118971	8,29
Dentro dos dias	1,42502	18	0,079168			(p < 0,01)
Total	1,6372	19				

a: SQ, soma dos quadrados; gl, graus liberdade; QM, média dos quadrados; F, Fisher test; P, probabilidade

TABELA IV

Resultados (n = 5) obtidos nas titulações com indicador visual das matérias-primas de PSS (MP1, MP2, MP3 e MP4), com teores expressos em pantoprazol sódico (PS), a partir da porcentagem de água determinada por Karl Fischer (KF)

Amostras	MP1	MP2	MP3	MP4
PSS (sesquidratado, mg)	351,26 ± (0,91) ^a	350,40 ± (0,30) ^a	350,05 ± (0,01) ^a	350,41 ± (0,39) ^a
Água (%)	5,67	6,19	5,99	5,19
PS (anidro, mg)	331,34 ± (0,86) ^a	328,71 ± (0,29) ^a	329,08 ± (0,01) ^a	332,22 ± (0,37) ^a
Titulante (mL)	8,040 ± (0,030) ^a	7,955 ± (0,011) ^a	7,963 ± (0,012) ^a	7,995 ± (0,022) ^a
Resultados				
PS (anidro, mg)	330,88 ± (1,18) ^a	327,38 ± (0,46) ^a	327,69 ± (0,51) ^a	329,03 ± (0,86) ^a
PS (anidro, %)	99,86 ± (0,22) ^a	99,58 ± (0,10) ^a	99,58 ± (0,16) ^a	99,04 ± (0,18) ^a
DPR (%)	0,22	0,10	0,16	0,18

a: dp, desvio-padrão

As demais amostras de pantoprazol sódico sesquidratado foram analisadas em quintuplicata por titulação ácido-base com indicação visual do ponto final, devido à simplicidade e facilidade de execução.

Como a maioria dos fornecedores de matéria-prima considera como faixa de especificação, 98,0% a 102,0% em relação à substância anidra, os teores (%) foram expressos em termos de pantoprazol sódico (PS).

Os teores de água de hidratação, previamente determinados pelo método de Karl Fischer, foram considerados e deduzidos nos cálculos. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela IV. Os valores encontrados foram próximos de 100%, situando-se entre 99,04% e 99,86%. Os valores de DPR foram inferiores a 1,0%, confirmando a precisão do método.

CONCLUSÃO

Um método preciso, simples, de baixo custo e de fácil execução foi desenvolvido para o doseamento do pantoprazol sódico sesquidratado (PSS) em matérias-primas por meio de titulação ácido-base, com determinação visual ou potenciométrica do ponto final. A análise de variância demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, de modo que podem ser empregados indistintamente.

Este método constitui uma alternativa aos métodos instrumentais mais sofisticados, que requerem maior investimento por laboratórios analíticos de qualidade.

AGRADECIMENTOS

À Professora Maria José de Souza Ferreira da Silva, do Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFMG, pela assessoria.

REFERÊNCIAS

1. Beil, W.; Staar, U.; Sewing, K. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur. J. Pharm.* 1992 (218):265-71.
2. Dentinger, P.J.; Swenson, C.F.; Anaizi, N.H. Stability of pantoprazole in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002 (59):953-6.
3. Eberle, D.; Hummel, R.P.; Kuhn, R. J. Chiral resolution of pantoprazole sodium and related sulfoxides by complex formation with bovine serum albumin in capillary electrophoresis. *Chromatogr. A.* 1997 (759):185-92.
4. Erk, N. Differential pulse anodic voltammetric determination of pantoprazole in pharmaceutical dosage forms and human plasma using glassy carbon electrode. *Analytical Biochemistry.* 2003 (323):48-53.
5. European Pharmacopoeia. 4th.Ed. Strasbourg: EDQM, 2003. Suppl. 4.8, p.4781.
6. Karlijkovic-Rajic, K.; Novovic D.; Marinkovic V.; Agbaba D. First-order UV-derivative spectrophotometry in the analysis of omeprazole and pantoprazole sodium salt and corresponding impurities. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003 (32):1019-27.
7. Katz, P.O. Pharmacologic basis of pantoprazole dosing. *Curr. Ther. Res.* 2000 (61):507-22.
8. Korolkovas, A.; França, F.F.A. C. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002/2003. 9. ed., 10.6-10.7
9. Mansour, A.M.; Sorour, O. M. High performance liquid chromatographic determination of pantoprazole in tablet dosage form. *Chromatographia* 2001 (53):478-9.
10. Marques, F.D.; Vianna-Soares, C.D.; Nunan, E. A.; Campos, L.M.M. A fast, validated HPLC method applied to the dissolution test of gastro-resistant capsules of pantoprazole pellets. *J. Liq. Chromatogr. & Rel. Technol.* 2007 (30):1833-43.
11. Moustafa, A.A.M. Spectrophotometric methods for the determination of lansoprazole and pantoprazole sodium sesquihydrate. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000 (22):45-58.
12. O'Neil, M.J. *et al.* The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Whitehouse Station: Merck, 2001. 13. ed., p.1256.
13. Radi, A. J. Square-wave adsorptive cathodic stripping voltammetry of pantoprazole. *Pharm. Biomed. Anal.* 2003 (33):687-92.
14. Salama, F.; El-Abasawy, N.; Razeq, S.A.A.; Ismail, M.M.F.; Fouad, M.M. Validation of the spectrophotometric determination of omeprazole and pantoprazole sodium via their metal chelates. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003 (33):411-21.
15. Simon, W. A.; Keeling, D. J.; Laing, S. M.; Fallowfield, C.; Taylor, A. G. By 1023/SK&F 96022: Biochemistry of a novel (H⁺ + K⁺)-ATPase Inhibitor. *Biochem. Pharmacol.* 1990 (39):1799-806.
16. Terauchi, H.; Tanitame, A.; Tada, K.; Nakamura, K.; Seto, Y.; Nishikawa, Y. Nicotinamide derivatives as a new class of gastric H⁺/K⁺-ATPase inhibitors. 1. synthesis and structure-activity relationships of N-substituted 2-(benzhydryl- and benzylsulfinyl) nicotinamides. *J. Med. Chem.* 1997 (40):313-21.
17. Wahbi, A.-A. M.; Abdel-Razak, O.; Gazy, A. A.; Mahgoub, H.; Moneeb, M.S. Spectrophotometric determination of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2002 (30):1133-42.

Endereço para correspondência

Profa. Lígia Maria Moreira de Campos.

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, 31270-901, MG.

Email: ligiammc@farmacia.ufmg.br