

DETERMINAÇÃO POTENCIOMÉTRICA DE CAPTOPRIL – MATÉRIA-PRIMA

Liliane A. Pereira (IC)*, Poliane V B Ribeiro (IC), Verônica A. Ferreira (IC), Isabela G. G. Ferreira (IC), Sandra A. M. Silva (PQ).

Centro Universitário de Itajubá, Av. Dr. Antônio Braga Filho, 687. lilistap@yahoo.com.br.

Resumo - Neste trabalho foi avaliado se a determinação visual do ponto de equivalência pode substituir a determinação potenciométrica na quantificação do captopril matéria-prima, como um método alternativo de análise em empresas de pequeno porte. Inicialmente foi determinado o ponto de fusão do captopril matéria-prima a fim de caracterizá-lo quanto à presença de impurezas. Foi feito um estudo em função da força iônica em meio de NaCl, KCl e NaNO₃ 0,5 mol L⁻¹ para avaliar a resposta do eletrodo de vidro durante a titulação potenciométrica. Em força iônica de NaCl 0,5 mol L⁻¹ obteve-se uma melhor resposta do eletrodo indicador de pH. O volume de NaOH no ponto de equivalência da curva de titulação coincidiu com o das curvas da primeira e segunda derivada. O teor de captopril resultante da titulação visual foi maior que o da potenciométrica, apesar do método visual fornecer um coeficiente de variação menor. O método potenciométrico forneceu um valor mais próximo do real, embora com um coeficiente de variação maior.

Palavras-chave: captopril, titulação potenciométrica, matéria-prima.

Área do Conhecimento: Química.

Introdução

O captopril, que corresponde ao D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina, possui fórmula química C₉H₁₅NO₃, e um peso molecular de 217,3 g mol⁻¹, é um agente anti-hipertensivo ativo oralmente e atua através da inibição competitiva da enzima conversora de angiotensina (ECA). Este fármaco demonstra excelente efetividade no tratamento da hipertensão arterial, sendo considerado o medicamento de primeira escolha. Porém, o seu tempo de ação é limitado, apenas de 6 a 8 horas, e necessita ser administrado três vezes ao dia.

Na literatura são relatados diversos métodos para quantificação do captopril matéria prima e em formulações farmacêuticas convencionais, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), volumetria, métodos fluorométricos e colorimétricos, espectroscopia Raman, eletroforese e espectroscopia no ultravioleta. Segundo a *United States Pharmacopeia* 26, o captopril matéria prima pode ser quantificado por titulação e CLAE, já para os comprimidos de liberação imediata, além destas técnicas, a espectroscopia no ultravioleta também é indicada para quantificação do captopril durante o ensaio de dissolução (VALENTINI et al., 2004).

Métodos potenciométricos baseados na reatividade do grupo tiol têm sido relatados para determinação de captopril em formulações farmacêuticas (RIBEIRO et al., 2003).

A determinação potenciométrica de captopril matéria-prima, baseada na reatividade do grupo carboxila usando eletrodo indicador de pH, pode ser realizada desde que, a força iônica necessária para medida da diferença de potencial na

presença de pequenas variações do potencial da célula seja ajustada. (MORENO et al., 2004).

O presente trabalho propõe avaliar se na execução do método de análise volumétrica, a determinação visual do ponto de equivalência, pode substituir a determinação potenciométrica na quantificação do captopril matéria-prima. Inicialmente será realizada a determinação do ponto de fusão do captopril matéria-prima para verificar a presença de possíveis impurezas interferentes na análise volumétrica.

Metodologia

Para a determinação da faixa de fusão pelo método do capilar, uma amostra de Captopril da Galena, Lote CL1203 foi introduzida em capilar de vidro e levada ao equipamento Gehaka PF 1000.

A solução padrão de NaOH 2,00 x 10⁻² mol L⁻¹ (fator = 1,010) foi obtida a partir de uma solução 1,00 mol L⁻¹ da Lafan, fatorada imediatamente antes de cada análise.

Todas as soluções de trabalho foram preparadas com água deionizada em deionizador Q180M da Quimis.

Os experimentos potenciométricos foram realizadas com um pHmetro de bancada da Quimis modelo Q-400A. O eletrodo indicador de pH foi um eletrodo combinado de vidro QA338.

Para as titulações potenciométricas, pesou-se cerca de 0,0540 g de captopril matéria-prima da Galena, o qual foi dissolvido em 25 mL de NaCl 0,5 mol L⁻¹ e levado ao banho ultrassônico da Quimis Q214M por 2 minutos.

A solução de captopril foi titulada potenciometricamente, sob agitação constante,

com solução padrão de NaOH $2,00 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ usando um pipetador automático de $200 \mu\text{L}$.

Para efeito de comparação foi feita uma titulação potenciométrica na ausência de eletrólito suporte, (amostra de Captopril mais solvente) solução branco.

Para as análises com determinação visual do ponto de equivalência, foram adicionadas 3 gotas de fenolftaleína à solução de captopril, a qual foi titulada com NaOH até aparecimento de tênue coloração rosa.

Para avaliação da precisão da análise volumétrica seis amostras de massas equivalentes de captopril foram analisadas por cada uma das determinações, potenciométrica e visual, respectivamente.

Com o volume obtido nas titulações, calculou-se o teor percentual de Captopril nas amostras.

Resultados

A Figura 1 mostra as curvas obtidas na titulação potenciométrica do captopril em meio de força iônica $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ de NaCl, NaNO_3 e KCl.

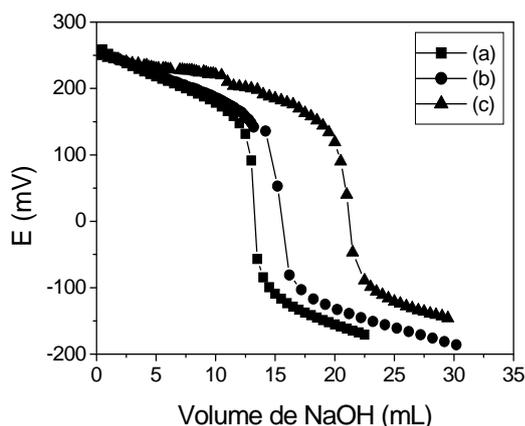


Figura 1 – Curvas de titulação potenciométrica do captopril em meio de força iônica (a) NaCl $0,5 \text{ mol L}^{-1}$, (b) NaNO_3 $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ e (c) KCl $0,5 \text{ mol L}^{-1}$.

A comparação das medições potenciométricas feitas em diferentes meios de força iônica, relativamente concentrada mostra que a atividade da água pode ser alterada e sua constante de ionização também.

Há eletrólitos que desagregam a organização da água, outros facilitam a agregação influenciando em sua mobilidade e restando em solução poucas moléculas de água disponíveis.

Deste modo, o eletrodo de vidro pode ter comportamento não esperado em meio de KCl e NaNO_3 e um comportamento esperado em meio de NaCl em relação ao volume do ponto de equivalência.

A Figura 2 mostra uma das curvas de titulação potenciométrica para o Captopril. Nesta figura estão representadas também as curvas, da primeira e segunda derivada. Observa-se somente um ponto de inflexão o qual coincide com a metade da parte reta da curva em S. As curvas obtidas forneceram a detecção precisa e reprodutível do ponto de equivalência.

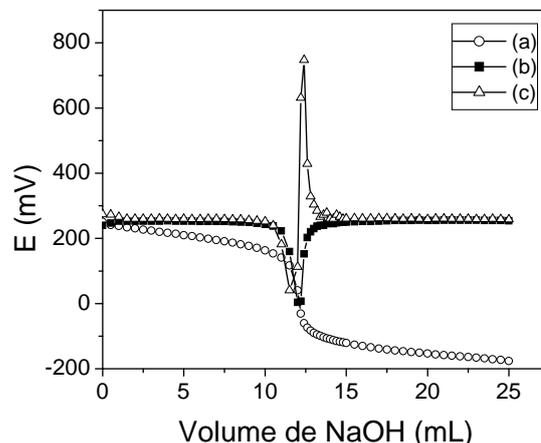


Figura 2 - Curvas de Titulação da matéria-prima Captopril. (a) curva de E versus V, (b) curva de $\Delta E/\Delta V$ versus V, (c) curva de $\Delta^2 E/\Delta V^2$ versus V.

Os resultados obtidos da análise das curvas de titulação estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados obtidos pela titulação potenciométrica do captopril. $T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$.

Massa	V_{NaOH} (mL)	Teor (%)
0,0540	12,10	97,54
0,0540	12,10	97,54
0,0540	12,05	97,94
0,0540	12,49	101,5
0,0487	10,99	101,4
0,0540	13,00	105,6

A precisão da análise volumétrica foi avaliada através do cálculo do desvio padrão (DP) e do coeficiente de variação (CV) conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados obtidos no estudo de repetitividade (precisão) das análises volumétricas.

Análise Volumétrica	Teor (%)	Desvio Padrão	CV (%)
Titulação Potenciométrica (n = 6)	100,25	3,21	3,20
Titulação Visual (n = 6)	105,29	0,52	0,49

Discussão

A amostra de captopril matéria-prima apresentou um início de fusão de 103°C. Este resultado está de acordo com o relatado na literatura para o captopril matéria-prima, o qual apresenta uma faixa de fusão entre 104 a 110°C (VALENTINI et al., 2004).

Analisando a estrutura do captopril na Figura 2 pode-se observar a presença de dois hidrogênios ácidos dos quais, apenas um é neutralizado pelo hidróxido de sódio. Tal fato é esperado, considerando-se o reduzido valor da constante de ionização ácida do hidrogênio do grupo tiol ($pK_2=9,8$).

Sendo assim, como também relatado no trabalho de Ribeiro e colaboradores (RIBEIRO, et. al., 2003), a titulação do captopril pelo hidróxido de sódio apresenta curva com apenas uma inflexão, cujo salto de potencial mostra-se adequado para determinação do ponto de equivalência.

Os valores encontrados no estudo de precisão dos métodos volumétricos podem ser considerados aceitáveis, pois ambos apresentaram um coeficiente de variação menor que 15%. O método potenciométrico apresentou uma média mais próxima do valor teórico (98,0% a 101,5%), porém com um maior coeficiente de variação.

Conclusão

Considerando os resultados obtidos neste trabalho, o método volumétrico apesar de ser considerado um método simples, não pode ser considerado um método sensível, pois não consegue quantificar o produto de degradação do captopril, que é o dissulfeto de captopril, devido a sua pequena quantidade. Mas em alguns casos, apesar de ser um método menos exato, pode fornecer resultados satisfatórios em um intervalo razoável de tempo.

Em solução de NaCl de força iônica $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ parece haver uma menor agregação das moléculas de água em camadas sobre o íon, deixando em solução mais moléculas disponíveis para solvatar o Captopril.

Agradecimentos: Ao Centro Universitário de Itajubá pelo apoio financeiro, ao Diretor de Pesquisa Prof. Dr. Jorge Henrique Salles, ao Coordenador do Curso de Farmácia Prof. MSc. Alysson Leandro Rattes e ao Prof. Victor Daniel de Salles Santos.

Referências

- CIENFUEGOS, F; VAITSMAN, D. Análise Instrumental. Rio de Janeiro: Ed. Interciência Ltda, 2000.

- FERREIRA-RIBEIRO, A. Análise Titulométrica e Cromatográfica de Alendronato de Sódio – Matéria-Prima e Produto Acabado. 2005. 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.

- MORENO, A. de H.; PEZZA, H.R.; PEZZA, L. Potenciometric determination of alendronate in pharmaceutical formulations. **Chemia Analytica**, V.49, p.351-357, 2004.

- RIBEIRO, P.R.S; SANTINI, A.O; PEZZA, H.R; PEZZA, L. Potenciometric determination of captopril in pharmaceutical formulations. **Eclética Química**. V.28, n.1, p.39-44, 2003.

- SCHNEIDER, N.S.H. Fundamentos da Potenciometria. Santa Maria: Ed. Imprensa Universitária, UFSM, 2000.

- STULZER, H.K; TAGLIARI, M.P; SILVA, M.A.S. Desenvolvimento e validação de um método analítico para quantificação por espectroscopia UV de captopril em comprimidos de liberação prolongada. **Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.** V.35, n.2, p.212-223, 2006.

- VALENTINI, S.R, SOMMER, W.A, MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de Captopril - comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade. **Acta Scientiarum. Health Sciences**. V.26, n.2, p.357-364, 2004.