



Aplicação da espectrofotometria clássica e derivativa na determinação de domperidona em formulações farmacêuticas.

Jacira Izidório de Moura¹, Graziella Ciaramella Moita², Elaine Cristina Oliveira da Silva³, Karen Lopes de Paiva⁴

¹Mestrado em Química pela Universidade Federal do Piauí, Brasil(2011). e-mail: jaciraizidorio@ifma.edu.br.

²Doutorado em Química Analítica pela Universidade Estadual de Campinas, Brasil(1996). e-mail: graziella@ufpi.edu.br.

³Técnica em Análises Químicas pelo IFMA.

⁴Estudante do Curso Técnico em Biocombustíveis – IFMA Campus Zé Doca. Bolsista do IFMA. e-mail: karen_paiva126@hotmail.com.

Resumo: A espectrofotometria clássica e derivativa são métodos simples, de fácil execução e economicamente viáveis para análise de domperidona em formulações farmacêuticas, podendo assim tornar-se um método válido para análise de acordo com as exigências de órgãos regulamentadores como a ANVISA. Este método foi aplicado para análise da domperidona seguindo todas as figuras de mérito exigidas para sua validação e os resultados revelaram que é um método seletivo, robusto, preciso (<5%) e exato, com recuperações entre 96-100%, podendo ser facilmente utilizado por farmácias de pequeno porte que desejam fazer o controle de qualidade de seus medicamentos e assim atender a necessidade individualizada de cada paciente.

Palavras-chave: domperidona, espectrofotometria derivativa, validação

1. INTRODUÇÃO

A domperidona é um medicamento usado para estimular o funcionamento gastrointestinal, atuando no tratamento de distúrbios do aparelho digestivo como refluxo gastroesofágico, incluindo, esofagite, hérnia de hiato, azia, regurgitação e refluxo em adultos, neonatos e lactentes, doenças que estão se tornando cada vez mais comuns atualmente. Também pode ser utilizada contra náuseas e vômitos. Vários métodos analíticos são relatados para determinação quantitativa de domperidona incluindo HPLC, potenciometria e titulação (Kumar et al., 2009; Mali et al., 2010; Shabir, 2010). Alguns apresentam inconvenientes como um alto custo ou grande tempo envolvido nas análises, assim a espectrofotometria de ordem zero e derivativa podem surgir como uma alternativa simples e de baixo custo para farmácias de manipulação que queiram produzir e quantificar a domperidona (Ali et al., 2006).

O controle de qualidade é de grande importância na produção de medicamentos, pois além de exigir o conhecimento e a aplicação de métodos certificados de análise, mostra a necessidade em determinar os teores de um princípio ativo em formulações farmacêuticas (ANVISA, 2003). Desta forma todo medicamento comercializado deve passar por um método certificado de análise para garantir o controle de qualidade, e assim segurança ao usuário. Assim é interessante o desenvolvimento de metodologias que sejam simples, de baixo custo e fácil execução para atender, principalmente, às farmácias de pequeno porte que desejam fazer o controle de qualidade de seus medicamentos, e um método alternativo é a espectrofotometria no UV-Visível. Para a quantificação do princípio ativo no medicamento, é necessário que seja realizado a validação do método analítico, pois ele visa garantir a confiabilidade dos resultados obtidos pelo método empregado (Skoog et al., 2002; Leite, 2002; Skoog et al., 2006). Segundo a ANVISA (2003), as figuras de mérito que devem ser avaliadas para a validação de um método espectrofotométrico aplicado à análise de medicamentos são: especificidade e seletividade, linearidade, intervalo, precisão, limite de detecção, limite de quantificação, exatidão e robustez.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 - Materiais e reagentes

Foram utilizadas amostras comerciais dos comprimidos de domperidona e a substância química de referência da domperidona. Foi utilizado etanol (Nuclear, Synth, Vetec) como solvente, e ácido



clorídrico e hidróxido de sódio (Vetec), usados para ajuste de pH. Para o estudo de seletividade fez-se uso de excipientes aplicados rotineiramente em farmácias de manipulação, tais como: dióxido de silício coloidal 200 (Henrifarma[®]), croscarmelose sódica (Mingai[®]), celulose microcristalina 102 (Pharma[®]), estearato de magnésio (Deg[®]), lactose malha 200 (Deg[®]) e talco (Pharma[®]).

2.2 - Equipamentos

Para leitura espectrofotométrica utilizou-se um espectrofotômetro de duplo feixe (Hitachi, U-3000,) cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico. Para as medidas de massas fez-se uso de uma balança analítica Denver Instrument (APX 200), e para as medidas de pH utilizou-se micropipetas com volumes variando de 10-100 μL e 100-1000 μL , pHmetro Quimis (Q400AS) e para cetrifugar as suspensões do placebo centrífuga Quimis (Q-222 TM).

2.3 - Métodos

Realizou-se o teste de solubilidade em água, mistura água-etanol (1:1) e em etanol. Fez-se a varredura espectral de uma solução padrão de domperidona a 20 mg L^{-1} para análise do máximo(s) de absorção. Em seguida, realizou-se a leitura da absorbância de cinco soluções com concentrações de 10-30 mg L^{-1} para construção da curva de calibração e posterior análise de amostras. Nesta etapa foram estudadas algumas figuras de mérito do processo de validação. O teste de robustez foi realizado quanto a marca do solvente, pH e luz. Soluções de mesma concentração de domperidona foram preparadas utilizando-se etanol de três marcas de diferentes. Também foram preparadas soluções ácidas e básicas de domperidona, utilizando-se etanol como solvente. O teste de estabilidade foi realizado estocando-se uma solução padrão de domperidona a 20 mg L^{-1} em três frascos de mesmo volume, sendo um frasco transparente e os outros âmbares. O frasco transparente ficou exposto à luz direta, e um dos âmbares foi armazenado à temperatura ambiente, $25,0\text{ }^\circ\text{C} \pm 4,0\text{ }^\circ\text{C}$, e o outro em geladeira a uma temperatura média de $3,9\text{ }^\circ\text{C} \pm 0,2\text{ }^\circ\text{C}$. Realizou-se a varredura espectral das soluções a cada 20 minutos por um período de 2 h. Cada solução também foi analisada após 24 h.

O limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ) foram calculados utilizando-se as expressões $\text{LD} = 3,3\text{ s/b}$ e $\text{LQ} = 10\text{ s/b}$, em que *s* é a estimativa do desvio padrão do sinal do branco e *b* é o coeficiente angular da curva de calibração (LEITE, 2002).

Para avaliar se os excipientes interferem na determinação da domperidona, realizou-se a varredura espectral da suspensão contendo os principais excipientes utilizados em comprimidos manipulados.

O teste de precisão foi realizado apenas em termos de repetitividade, utilizando-se soluções em triplicata e em três níveis de concentração. Já o teste de exatidão foi determinado pelo método de adição e recuperação de padrão de domperidona, correspondente a 50, 100 e 150 % do valor do fármaco na amostra.

Os testes aplicando a espectrofotometria derivativa ainda estão em desenvolvimento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Testes de solubilidade, robustez e estabilidade

O teste de solubilidade revelou que a domperidona é pouco solúvel em água, porém facilmente solúvel em etanol. A mistura etanol e água (1:1) utilizada como solvente ainda deixou algumas partículas do fármaco em suspensão o que poderia provocar espalhamento da radiação ao ser realizado a leitura espectrofotométrica.

O comportamento espectral foi estudado apenas em solvente etanol uma vez que a droga é pouco solúvel em água, porém facilmente solúvel em etanol. Foram preparadas soluções com concentrações variando entre 10 e 30 mg L^{-1} e em outras faixas de concentração. Não foram observadas variações no sinal analítico do fármaco quando se utilizou etanol de marcas diferentes. Neste solvente o fármaco apresenta duas bandas em torno 210,0 e 286,0 nm e um ombro em 231 nm (Figura 1). A banda próxima ao ultravioleta de vácuo foi (210 nm) desconsiderada para análise, pois nesta região o etanol já começa a absorver, além disso, o $\lambda_{\text{máx}}$ muda com a concentração resultando em uma reta com coeficiente de correlação (*r*) inadequado. O ombro (231 nm) também foi desconsiderado para análise, assim apenas a banda em 286,0 nm foi escolhida para realização do trabalho.

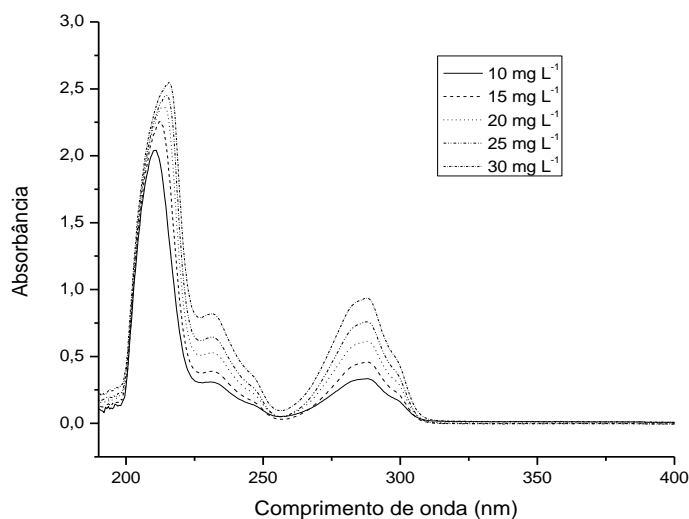


Figura 1 - Espectros de absorção da domperidona no ultravioleta (10,0 – 30,0 mg.L-1)

O teste de estabilidade revelou que o sinal analítico do espectro da domperidona se manteve estável durante o tempo em estudo (24 h), mesma para a solução estocada na presença de luz. Os ensaios da domperidona em meio ácido e básico não revelaram grandes variações no sinal analítico do espectro na faixa de pH estudado (pH 2,21-12), apenas pequenos deslocamentos foram observados.

A Tabela 1 mostra as equação da reta e o coeficiente de correlação linear no máximo 286 nm e os resultados para análise de uma amostra a 20 mg L⁻¹.

Tabela 1 – Dados referentes à análise da amostra

λ_{\max} (nm)	C_m (mg L ⁻¹)	SD (mg L ⁻¹)	S_R (mg L ⁻¹)	r	Equação da reta
286,0	19,9	0,3	1,51	0,9997	$A = 10^{-4} + 0,031C$

Parâmetros analíticos

A Tabela 2 apresenta os parâmetros analíticos para análise do fármaco. As curva analítica (absorbância *versus* concentração) foi obtida a partir de 5 soluções padrão.

Tabela 2 – Dados referentes à análise da amostra

Fármaco	Método (λ , nm)	Equação da reta	r	LD (mg L ⁻¹)	LQ (mg L ⁻¹)
domperidona	286,0	$A = 10^{-4} + 0,031C$	0,9997	0,59	1,80

O método foi linear até na faixa de concentração estudada. E ainda apresentou valores de LD e LQ abaixo do valor da menor concentração estudada.

Teste de seletividade

A solução do placebo contendo os principais excipientes utilizados em fármacos manipulados não apresentou sinal analítico pronunciado na mesma região que em que o fármaco absorve radiação, embora os excipientes não tenham apresentado boa solubilidade em etanol e por isso possam espalhar



radiação. A espectrofotometria derivativa aplicada revelou uma eliminação do pequeno sinal analítico apresentado na região em análise.

Teste de precisão

O ensaio de precisão revela o grau de proximidade entre ensaios independentes e repetidos de uma mesma amostra (RIBANI et al., 2004) e segundo a ANVISA os valores expressos em desvio padrão relativo (SR) não devem ultrapassar 5%. O teste de precisão realizado, em triplicata, e três níveis de concentração diferentes 10, 20 e 30 mg L⁻¹ revelou valores de 0,35, 2,93 e 1,16%, respectivamente. Todos os valores obtidos estão dentro do estabelecido pela ANVISA (<5%). O método foi avaliado apenas nível de precisão intra-dia.

Teste de exatidão

A exatidão apresenta o grau de proximidade entre os resultados individuais obtidos para uma amostra e um valor verdadeiro. Segundo a ANVISA, o método escolhido para análise deve apresentar recuperações com valores entre 80 a 120%. Os ensaios de exatidão realizados em três níveis de concentração e em triplicata estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3 – Teste de adição e recuperação do padrão de domperidona, em três níveis de concentração

Fármacos (λ, nm)	Adicionada (mg L ⁻¹)	Recuperada (mg L ⁻¹)	% Recuperada (DPR)
286,0 nm	10	9,9	99
	20	19,4	97
	30	30	100

A aplicação da espectrofotometria derivativa em alguns testes já revela uma melhoria nos resultados de recuperação.

4. CONCLUSÕES

O solvente etanol é o mais adequado para análise do fármaco;

O teste de robustez revelou que não houve grandes variações no sinal analítico do espectro frente a variações de pH, luz e marca de solvente.

O valor da concentração para uma amostra foi bem próxima do valor verdadeiro;

Os excipientes não interferem na análise;

Os ensaios de precisão e exatidão apresentaram valores dentro da faixa estabelecida pela ANVISA;

O método desenvolvido é simples, de baixo custo e pode ser rotineiramente utilizado na quantificação do fármaco;

O desenvolvimento do projeto possibilitou associar o aprendizado no laboratório com as aulas teóricas da disciplina análise instrumental e estimulou o contato com o processo de controle de qualidade.

Os estudos sobre a aplicação da espectrofotometria derivativa nos resultados de recuperação ainda estão sendo estudados, mas já revelam uma melhoria nos resultados de recuperação.

REFERÊNCIAS

ALI, M. S., et al. **Stability indicating simultaneous determination of domperidone (DP), methylparaben (MP) and propylparaben by high performance liquid chromatography (HPLC)**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v. 41, p.358–365, 2006.



ANVISA. **Resolução-RE nº 899, de 29 de maio de 2003.** Disponível em: <[http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=>](http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=). Brasília, maio de 2003.

KUMAR, K.G., et al. **Novel potentiometric sensors for the selective determination of domperidone.** J Appl Electrochem.v.40, p.65-71, 2009.

LEITE, F. **Validação em análise química.** 4. ed. Campinas: Editora Átomo, 2002. 278 p.

MALI, K. K., et al. **Sodium Alginate Microspheres Containing Multicomponent Inclusion Complex of Domperidone.** Latin American Journal of Pharmacy.v. 29, p.1199-1207, 2010.

SHABIAR, G. A. **Development and validation of a stability-indicating LC method for the determination of domperidone sorbic acid, and propylparaben in pharmaceutical formulations.** Journal of liquid chromatography & related technologies.v.33, p. 1802-1813 , 2010.

SKOOG, D. A., et al. **Princípios de Análise Instrumental.** 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002. 836 p.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F.J. **Fundamentos de química analítica.** 8. ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2006. 999 p.