

VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA DE DOSAGEM DE DICLOFENACO ÁCIDO POR TITRIMETRIA ÁCIDO-BASE

Rogério C. Domingues^{1,3}, Edson R.F. Santos², Jéssica S. Vicente², Rodrigo P. B. Costa-Félix¹, Marcio Nele³

¹ Laboratory of Ultrasound – Diavi/Dimci/Inmetro, Duque de Caxias, RJ, Brasil, labus@inmetro.gov.br

² Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro – IQ/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, jessy_vicente@yahoo.com.br

³ Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro – EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, nele@eq.ufrj.br

Abstract: Samples of acid diclofenac (DCH) typically present as impurities its salty patterns and 1-(2,6)-dichlorophenyl-indol-2-ona due to the synthetic route used and/or degradation. Due to the overlap of the ultraviolet absorption spectra, the DCH can not be accurately detected. It was developed a simple and inexpensive methodology, based on acid-base titrimetry, for quantitative analysis of the DCH. Statistical analysis was done to validate the proposed method.

Keywords: acid diclofenac, titrimetry, method validation, analytical chemistry.

1. INTRODUÇÃO

Em comparação a outros agentes antiinflamatórios não-esteroidais, o diclofenaco é um dos mais prescritos devido a menor incidência de efeitos indesejados, principalmente no trato gastrointestinal [1].

Há nos compêndios oficiais diversas técnicas analíticas para a quantificação dos sais do diclofenaco e suas impurezas, tais como espectrofotometria no ultravioleta, cromatografia e titrimetria [2]. Porém, não são consideradas as interferências de produtos de degradação e substrato(s) de partida da rota sintética. Além disso, nenhum desses métodos apresenta monografias para o DCH.

A titrimetria tem sido amplamente aplicada em razão das vidrarias serem relativamente baratas e de fácil acesso, além de que a técnica possui uma vasta gama de aplicações, incluindo a quantificação de espécies catiônicas, aniônicas e moléculas neutras de substâncias inorgânicas e orgânicas [3].

Cada vez mais está sendo exigida a garantia da qualidade das medições químicas através de sua comparabilidade e confiabilidade. Dados analíticos não confiáveis podem acarretar em sérios danos e prejuízos irreparáveis. A validação de uma nova metodologia analítica com base nos compêndios oficiais é necessária para garantir sua confiabilidade [2, 4, 5]

Este trabalho apresenta a validação de um método seguro, sensível, eficiente e facilmente exequível para análises quantitativa do DCH por titrimetria.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O diclofenaco ácido (A) foi obtido a partir da 1-(2,6-diclorofenil)-2-indolinona (B) através da rota sintética mostrada na Figura 1.

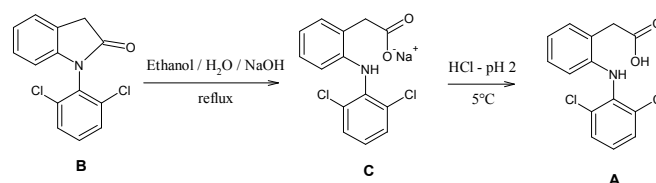


Figura 1 – Rota sintética one-pot do DCH.

Uma mistura de 20 g de B, 5,8 g de NaOH, 65 mL de água e 70 mL de álcool etílico foi refluxada durante duas horas. Após esse tempo, o meio foi resfriado a temperatura ambiente e acidificada com HCl 6 N até pH 2,0. O sólido foi filtrado a vácuo e seco a 70°C sob vácuo. O produto obtido foi recristalizado em uma mistura etanol:água 1:1 (v/v) e caracterizado por infravermelho, ponto de fusão e dosagem.

Para as análises titriméticas, o DCH foi dissolvido em 50 mL de álcool etílico 96% e titulado potenciométricamente com solução aquosa de NaOH 0,1 mol·L⁻¹. A dosagem (mg) foi calculada através da Equação (1).

$$Dosagem = \frac{V \cdot N \cdot 29,615}{g} \quad (1)$$

onde V e N são o volume (mL) e a normalidade (eq. g/L) do titulante, enquanto que g é a massa da amostra utilizada.

O valor de 200,0 mg de DCH foi padronizado como valor central (100%), de modo que o volume de titulante gasto não fosse superior a 75% da capacidade total da bureta utilizada. Os níveis mássicos utilizados (80, 90, 100, 110 e 120%) variaram entre si por 20,0 mg.

A validação do método foi realizada de acordo com a literatura [2, 4, 5]. No estudo da seletividade foram utilizados cinco níveis (80 a 120%), sendo realizados cinco repetições em cada uma das amostras contendo ou não as impurezas B e C (100 mg de cada).

A precisão foi avaliada de duas formas. A repetitividade foi verificada pelo desvio padrão relativa (DPR) dos ensaios nos níveis baixo (80%), médio (100%) e alto (120%), sendo

considerados adequados valores de $DPR \leq 1\%$. A precisão intermediária foi determinada pela comparação estatística entre os resultados obtidos pelos operadores (A e B) em dias diferentes (1° e 2° dias).

A robustez foi investigada através de um planejamento fatorial (Tabela 1) com três variáveis: concentração do titulante, teor de água no solvente e modo de identificação do ponto de equivalência (PE). Foram realizadas três repetições em cada experimento. Valores de $DPR \leq 1\%$ eram desejáveis.

Tabela 1 – Robustez: variáveis avaliadas.

Variáveis	Experimentos							
	1	2	3	4	5	6	7	8
PE	A	A	A	A	M	M	M	M
Solvente	96%	96%	Abs	Abs	96%	96%	Abs	Abs
[NaOH]	0,1	0,15	0,1	0,15	0,1	0,15	0,1	0,15

A = automático; M = manual; [NaOH] = concentração ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) do titulante; Abs = teor de água menor que 0,2%.

Alíquotas pulverizadas de três produtos comerciais, equivalentes aos níveis 80, 100 e 120% foram utilizadas na determinação da exatidão da metodologia proposta. As dosagens foram realizadas em amostras com e sem fortificação de 100 mg do padrão secundário do DCH.

3. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Ao comparar os resultados obtidos no estudo do parâmetro seletividade (Tabela 2), verificou-se que os valores de F e t calculados apresentaram-se menores que os valores tabelados, indicando que as variâncias das condições I e II são estatisticamente equivalentes e as impurezas B e C não interferem na dosagem do DCH.

Tabela 2 – Efeito dos interferentes na dosagem do DCH.

Condição	F _c	F _t	t _c	T _t
I	1,003	1,984	0,999	2,011
II				

Ausência (Condição I) e presença (Condição II) de contaminantes.

As medidas estatísticas de tendência central e de variabilidade obtidos nos ensaios de repetitividade são mostradas na Tabela 3. Os valores de DPR encontram-se inferiores a 1%, indicando que o método é preciso.

Tabela 3 – Resultados analíticos da repetitividade do método.

	Níveis (%)		
	80	100	120
\bar{x}	100,03	100,01	99,97
s	0,08	0,07	0,05
DPR (%)	0,08	0,07	0,05

Ao avaliar os dados obtidos em dias e analistas distintos (Tabela 4), pode-se determinar que não houve diferença entre os valores obtidos, mostrando que o método é preciso.

Tabela 4 – Tratamento estatístico da precisão intermediária do método.

Parâmetro	Variáveis	F _{calc}	F _{tab}	t _{calc}	t _{tab}

1° dia	Analistas A e B	2,858	0,667	
2° dia	Analistas A e B	2,257	0,657	
Analista A	1° e 2° dia	3,366	0,906	2,306
Analista B	1° e 2° dia	2,658	0,585	

Os baixos valores de DPR (Tabela 5) revelaram que o método é robusto, já que revelou praticamente insensível as pequenas variações executadas.

Tabela 5 – Valores de dosagem dos experimentos da robustez.

	Experimentos							
	1	2	3	4	5	6	7	8
\bar{x}	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,0	200,1
s	0,07	0,05	0,02	0,03	0,08	0,06	0,04	0,04
DPR (%)	0,03	0,02	0,01	0,01	0,04	0,03	0,02	0,02

Os resultados de recuperação obtidos da avaliação da exatidão (Tabela 6) estão dentro dos limites aceitáveis (95 – 105%). As curvas dos produtos comerciais demonstram que o método foi adequado para análise desses, sendo as equações de reta das amostras com e sem fortificação semelhantes.

Tabela 6 – Dados estatísticos da exatidão do método.

	Equação da reta	R ²	Rec (%) (*)
C1	0,8979x + 15,598	0,9944	100,53
C1P	0,8981x + 119,99	0,9918	99,98
C2	1,039x + 5,833	0,9996	100,91
C2P	1,0727x + 88,93	0,9993	101,09
C3	0,9916x + 0,883	0,9998	99,37
C3P	1,001x + 98,49	0,9999	98,74

Rec = recuperação média; CX = comprimidos comerciais; CXP; comprimidos comerciais fortificados; X = 1, 2, 3.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge the financial support from the “Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro” (Faperj) through the grant number E-26/102.571/2008

REFERENCES

- [1] T. J. Iveson, N. G. Ryley, P. M. A. Kelly, J. M. Trowell, J. O. D. McGee, R. W. G. Chapman. *Journal of Hepatology* (1990), 10 (1), 85-89;
- [2] USP-NF: The United States Pharmacopeia - National Formulary, 2007, (versão em cd-rom);
- [3] N. Baccan, J. C. Andrade, O. E. S. Godinho, J. S. Barone. *Química Anal. Quant., Elementar*, 3ª ed., Edgard Blücher Ltda: São Paulo, 2001;
- [4] International Conference on Harmonisation (ICH); *Validation of Analytical Procedures: Methodology*, Q2(R1) (CPMP/ICH/281/95), 2005.
- [5] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução RE nº 899, de 29/05/2003.
- [6] DOQ-CGCRE-008 – Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos., Inmetro, 2003