

DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO REFLECTOMÉTRICO AMBIENTALMENTE MAIS AMIGÁVEL PARA A DETERMINAÇÃO DE METOCLOPRAMIDA EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Keity Margareth Doretto, Mara Andréia Gotardo, Helena Redigolo Pezza e Leonardo Pezza*

Instituto de Química do Campus de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, CP 355, 14801-970 Araraquara - SP, Brasil

Recebido em 4/3/09; aceito em 29/7/09; publicado na web em 21/1/10

DEVELOPMENT OF AN ENVIRONMENTALLY MORE BENIGN REFLECTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF METOCLOPRAMIDE IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS. A simple and more environmentally friendly method by combined spot test-diffuse reflectance spectroscopy for determining metoclopramide in pharmaceutical formulations is described. The method is based on the reaction between metoclopramide and *p*-dimethylaminocinnamaldehyde, in the presence of HCl, producing a colored compound ($\lambda_{\text{max}} = 580 \text{ nm}$) on the filter paper. The linear range was from 5.65×10^{-4} - $6.21 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ($r = 0.999$). The limit of detection was $1.27 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. The proposed reflectometric method was applied successfully to the determination of metoclopramide in pharmaceuticals and it was favorably compared with the Brazilian or British Pharmacopoeia methods at 95% confidence level.

Keywords: diffuse reflectance spectroscopy; metoclopramide; spot test.

INTRODUÇÃO

A metoclopramida [4-amino-5-cloro-*N*-(2-dietil-aminoetil)-2-metoxibenzamida] é uma benzamida substituída que estimula a motilidade do trato gastrointestinal superior (agente procinético) sem afetar a secreção ácida. Este fármaco aumenta o peristaltismo causando um esvaziamento gástrico acelerado. Além disso, a metoclopramida atua como antagonista da dopamina, apresentando efeito antiemético significativo, sendo indicada no tratamento de náuseas e vômitos, particularmente em associação com a quimioterapia do câncer. Outras indicações da metoclopramida incluem refluxo esofágico e estase gástrica.¹

Vários métodos têm sido descritos na literatura para quantificação de metoclopramida em formulações farmacêuticas, incluindo espectrofotometria na região visível,²⁻¹⁰ fluorimetria,¹¹ HPLC com detecção UV,¹²⁻¹⁴ potenciometria,¹⁵⁻¹⁸ espectroscopia de ressonância magnética nuclear¹⁹ e voltametria.²⁰ A Farmacopeia Brasileira²¹ recomenda a espectrofotometria com detecção UV para a determinação de metoclopramida em comprimidos e ampolas. O mesmo método é proposto pela Farmacopeia Britânica,²² porém acrescentando uma etapa prévia de extração com clorofórmio para eliminar a interferência de excipientes comumente presentes nas formulações. A Farmacopeia Americana²³ recomenda a determinação por HPLC.

Atualmente, no desenvolvimento de métodos analíticos a quantidade, toxicidade dos reagentes ou solventes utilizados, bem como os resíduos gerados, são tão importantes quanto qualquer outra característica analítica. A maioria dos métodos analíticos descritos para a determinação de metoclopramida requer procedimentos laboriosos e morosos, seja no preparo da amostra ou no decorrer da análise, além de alguns utilizarem elevadas quantidades de solventes, gerando assim grande quantidade de resíduos, o que os enquadra fora dos padrões propostos pela Química Verde.²⁴ Portanto, o desenvolvimento de métodos para análise de metoclopramida que sejam menos nocivos ao ambiente e que se enquadrem nos princípios preconizados pela Química Verde é uma necessidade atual e imprescindível.

Estudos descritos na literatura revelam que o uso apropriado da espectroscopia de reflectância difusa proporciona a obtenção de

resultados confiáveis, evidenciando a potencialidade dessa técnica para propósitos quantitativos.²⁵⁻³² Na análise por reflectância, a densidade óptica para medidas de reflectância é $A_R = -\log T_R$, análoga à absorbância, onde $T_R = I / I_0$, sendo I_0 a intensidade da energia radiante incidente e I a intensidade da energia radiante refletida pelo meio.²⁵ A combinação *spot test* – espectroscopia de reflectância difusa oferece vantagens sobre outros métodos, tais como simplicidade e baixo consumo de reagentes, enquadrando-a como uma metodologia ambientalmente mais amigável (benigna), pois a quantidade de resíduo gerada é muito pequena. Além disso, as medidas de reflectância podem ser realizadas *in loco* utilizando um equipamento portátil, o que confere uma maior versatilidade à técnica.

No entanto, relatos do uso desta técnica para análises de medicamentos ainda são incipientes. Recentemente, a espectroscopia de reflectância difusa utilizando *spot test* sobre papel de filtro foi empregada para a determinação de alguns fármacos em formulações farmacêuticas.^{26-28,33-35}

Até o presente momento, não existe método descrito na literatura científica indexada para a quantificação de metoclopramida em formulações farmacêuticas por espectroscopia de reflectância difusa combinada com *spot test*. Desta forma, o propósito deste trabalho foi desenvolver um método analítico mais limpo, empregando esta combinação para análise de formulações farmacêuticas (comprimidos e injetáveis) contendo metoclopramida. O método baseia-se em medidas de reflectância difusa do composto violeta produzido pela reação entre metoclopramida e *p*-dimetilaminocinnamalaldeído (*p*-DACA) em meio ácido, usando papel de filtro como suporte sólido. Neste estudo, as condições para a reação de *spot test* foram otimizadas utilizando planejamento experimental. O método desenvolvido foi aplicado com sucesso na análise de metoclopramida em formulações farmacêuticas.

PARTE EXPERIMENTAL

Equipamentos

Micropipetas Eppendorf (10 a 100 μL) e Brand (100 a 1000 μL) foram utilizadas para medidas de pequenos volumes.

Acessório de reflectância (ISP-REF, Ocean Optics, Dunedin, USA) acoplado a um espectrofotômetro portátil USB4000 (Ocean

*e-mail: pezza@iq.unesp.br

Optics, Dunedin, USA) foi utilizado para medidas de reflectância difusa. Para as medidas de absorbância o mesmo espectrofotômetro foi utilizado munido de cubetas de quartzo com 1 cm de caminho óptico.

Reagentes e soluções

Papel de filtro qualitativo Whatman foi usado como suporte sólido. Os excipientes utilizados nos estudos de interferências foram de grau farmacêutico. Foi utilizado metanol grau HPLC (Mallinckrodt, Xalostoc, México). *p*-dimetilaminocinamaldeído (*p*-DACA) (p.a., Riedel-de haën, Alemanha) foi usado para preparar a solução de *p*-DACA 0,8% (m/v) em metanol. Esta solução é estável por uma semana quando mantida sob refrigeração. Soluções de trabalho de ácido clorídrico foram preparadas por diluição adequada do ácido clorídrico concentrado (37%, Mallinckrodt, Xalostoc, México) em metanol. Solução estoque de metoclopramida (Purifarma, São Paulo, Brasil), grau de pureza > 99,79%, foi preparada diariamente na concentração de $2,82 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ em metanol. Soluções padrão foram obtidas a partir de diluições da solução estoque de metoclopramida e usadas na construção da curva analítica ($5,65 \times 10^{-4}$ - $6,21 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$).

Procedimento proposto

As condições ótimas para a execução do procedimento foram obtidas utilizando planejamento fatorial de experimentos. Para a realização do *spot test*, as soluções foram adicionadas sobre o papel de filtro. Inicialmente, 10 μL da solução do fármaco foram adicionados, seguidos da adição de 10 μL da solução de ácido clorídrico 4,0% (v/v) e, por último, 15 μL da solução de *p*-DACA 0,8% (m/v). As soluções foram adicionadas no centro do papel de filtro utilizando uma micropipeta adaptada na parte superior de um suporte, conforme descrito por Tubino *et al.*²⁵ Todas as operações acima citadas foram realizadas em capela de boa exaustão. As medidas de reflectância difusa foram efetuadas em 580 nm. Um branco foi preparado de maneira similar, substituindo-se a adição do fármaco por metanol.

Estudo da estabilidade óptica

Com o objetivo de avaliar a estabilidade óptica do produto colorido da reação de *spot test* no papel de filtro, foi realizado um acompanhamento cinético da medida de reflectância em 580 nm a cada 2 min até completar 1 h.

Estudos de interferentes

O efeito dos excipientes mais comumente utilizados nas formulações farmacêuticas disponíveis no mercado (comprimidos e injetáveis) foi cuidadosamente avaliado. Os excipientes estudados foram estearato de magnésio, amido, lactose, croscarmelose sódica, polivinilpirrolidona, manitol e talco. Para este estudo, soluções contendo metoclopramida (1,0 mg/mL) e cada um dos excipientes, separadamente, em concentração igual e 10 vezes maior que a concentração de metoclopramida, foram submetidas à agitação com metanol em um agitador magnético por 10 min. Estas misturas foram transferidas para balões volumétricos de 10,00 mL e o volume completado com o mesmo solvente. Em seguida, foi realizada uma filtração para separar os interferentes pouco solúveis. As soluções foram analisadas conforme descrito no procedimento proposto. Um branco contendo apenas metanol e demais reagentes foi usado como referência.

Preparação e análise das amostras

Cinco formulações farmacêuticas de diferentes marcas comerciais

(três marcas de comprimidos e duas de injetáveis) foram analisadas. Os produtos foram obtidos em farmácias locais e analisados dentro de seus prazos de validade. Os comprimidos continham 10 mg de metoclopramida por comprimido e os injetáveis 10 mg de metoclopramida em 2 mL de solução, conforme declarado no rótulo pelo fabricante do produto.

Comprimidos: 20 comprimidos, do mesmo lote, de cada amostra comercial analisada foram pesados em balança analítica e triturados em gral de ágata até a obtenção de um pó fino. O valor médio da massa de um comprimido foi referente à medição de 20 comprimidos, apresentando desvio padrão relativo menor que 5%, conforme proposto pela Farmacopeia Brasileira.²¹ Uma porção do pó equivalente à quantidade de metoclopramida presente em um comprimido (10 mg) foi pesada e submetida à agitação com cerca de 5 mL de metanol em um agitador magnético por 5 min. Em seguida, a solução foi transferida para um balão volumétrico de 10,00 mL e o volume completado com o mesmo solvente. Esta solução foi filtrada para eliminar os excipientes insolúveis e, deste filtrado, uma alíquota de 10 μL foi retirada para a reação com *p*-DACA, conforme descrito em Procedimento proposto.

Injetáveis: os conteúdos de 12 ampolas, do mesmo lote, de cada marca comercial analisada foram reunidos em um frasco e homogeneizados. Alíquota de 1,00 mL foi transferida para um balão volumétrico de 5,00 mL e o volume foi completado com metanol. Após homogeneização, uma alíquota de 10 μL foi retirada para a reação com *p*-DACA, conforme descrito em Procedimento proposto.

Adição de padrão

A adição de padrão foi realizada com o objetivo de avaliar possíveis interferências provenientes da matriz nas análises. Para cada tipo de amostra (comprimido ou solução injetável) foi realizado um procedimento, conforme descrito a seguir.

Comprimidos: às amostras contendo massa equivalente a 6 mg ($1,69 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) de metoclopramida foram adicionados 3; 6; 9 e 12 mg de metoclopramida p.a., correspondendo a 50, 100, 150 e 200%, respectivamente, da massa de metoclopramida presente na amostra. As quantidades de metoclopramida padrão adicionadas foram estabelecidas de forma a se obter soluções com concentrações finais que abrangessem a faixa de linearidade da curva analítica.³⁶ Ao béquer contendo amostra e metoclopramida p.a. foi adicionado metanol, seguindo o procedimento descrito em Preparação da amostra.

Injetáveis: às amostras contendo volume equivalente a 0,6 mL ($1,69 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) de metoclopramida foram adicionados 250; 500; 750 e 1000 μL de metoclopramida padrão, correspondendo a 50, 100, 150 e 200%, respectivamente, da massa de metoclopramida presente na amostra. Ao béquer contendo amostra e metoclopramida p.a. foi adicionado metanol, seguindo o procedimento descrito em Preparação da amostra.

Método oficial

Os resultados obtidos pelo método proposto foram comparados estatisticamente com aqueles obtidos por um método farmacopeico oficial, aplicando-se o teste *t* e o teste *F* em um nível de confiança de 95%. As amostras sólidas (comprimidos) foram analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta de acordo com a Farmacopeia Brasileira.²¹ As amostras líquidas (injetáveis) foram analisadas de acordo com a Farmacopeia Britânica,²² que também preconiza a espectrofotometria de absorção no ultravioleta para a determinação quantitativa da metoclopramida, porém incluindo uma etapa de extração com clorofórmio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *p*-DACA tem apresentado um amplo uso como reagente cromogênico em análises espectrofotométricas de aminas aromáticas primárias e secundárias.³⁷ Uma provável reação entre aminas secundárias aromáticas e *p*-DACA envolve a condensação do grupo amino secundário protonado com o grupo carbonila do reagente, formando um sal imínio ou base de Schiff.^{9,38,39} A maioria das reações envolvidas nos métodos descritos na literatura ocorre em meio ácido e necessita de aquecimento para a produção de compostos coloridos (variando de laranja a vermelho ou rosa).

No presente trabalho, observou-se que a metoclopramida reage com *p*-DACA, em meio ácido, produzindo a formação imediata de um produto de cor violeta intensa sobre a superfície do papel de filtro, sem a necessidade de aquecimento. A Figura 1 apresenta o espectro de reflectância com valor máximo de A_R situado em 580 nm.

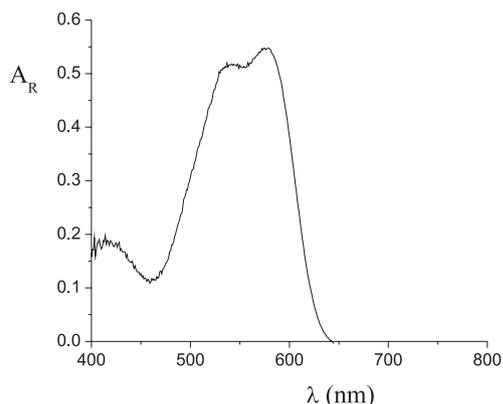


Figura 1. Espectro de reflectância do produto da reação entre metoclopramida e *p*-DACA, em meio ácido. [metoclopramida] = $1,69 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹

De acordo com Wendlant e Hecht,⁴⁰ a cor do *spot test* deve ser uniforme sobre a superfície a fim de assegurar medidas de reflectância repetíveis. Neste sentido, foram levados em consideração detalhes importantes previamente descritos²⁷ para a reação de *spot test*, tais como ordem e velocidade de adição do reagente, qualidade do papel de filtro e volume das soluções adicionadas. Estes detalhes foram importantes para a uniformidade da cor do *spot test*, levando a uma boa precisão das medidas de reflectância.

Planejamento fatorial de experimentos

Estudos foram realizados para estabelecer as condições mais favoráveis para a reação entre metoclopramida e *p*-DACA, na presença de ácido clorídrico, sobre papel de filtro, tendo em vista alcançar a intensidade máxima da cor do produto em 580 nm. Inicialmente, foi realizado um planejamento fatorial completo, o qual permitiu estudar simultaneamente os efeitos das principais variáveis: concentração de ácido clorídrico, concentração de *p*-DACA e a ordem de adição (O.A.) do ácido e do reagente no *spot test*, os quais poderiam influenciar na medida de reflectância (A_R). O planejamento fatorial completo foi realizado em dois níveis: baixo, codificado como (-1) e alto, como (+1).⁴¹ As concentrações de HCl (% v/v) estudadas foram 4,0 (-1) e 8,0 (+1), as concentrações de *p*-DACA (% m/v) foram 0,4 (-1) e 0,8 (+1) e as ordens de adição estudadas foram fármaco, ácido e reagente (-1) e fármaco, reagente e ácido (+1). A Tabela 1 apresenta a matriz do planejamento fatorial completo e os valores de A_R obtidos. Os experimentos foram realizados em duplicata e seus resultados analisados pelo programa Statistica versão 6.0. Todos os experimentos foram realizados com

Tabela 1. Matriz e resultados obtidos no planejamento fatorial completo

Experimento ^a	Fatores			Resposta	
	[HCl] ^b	[<i>p</i> -DACA] ^c	O.A. ^d	A_R (580 nm)	
1	-1	-1	-1	0,607	0,636
2	+1	-1	-1	0,599	0,613
3	-1	+1	-1	0,674	0,716
4	+1	+1	-1	0,669	0,655
5	-1	-1	+1	0,576	0,546
6	+1	-1	+1	0,286	0,334
7	-1	+1	+1	0,608	0,624
8	+1	+1	+1	0,454	0,444

^a Cada experimento foi realizado de forma randômica e em 2 repetições.

^b (-1) para 4,0% (v/v); (+1) para 8,0% (v/v). ^c (-1) para 0,4% (m/v); (+1) para 0,8% (m/v). ^d (-1) para Fármaco + HCl + *p*-DACA; (+1) para Fármaco + *p*-DACA + HCl

solução de metoclopramida na concentração de $6,21 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. O volume de cada uma das soluções foi mantido fixo, sendo 10 µL de cada uma das soluções a ser adicionada (metoclopramida, ácido clorídrico e *p*-DACA). Foram realizados brancos correspondentes a cada um dos experimentos.

A partir dos resultados do planejamento fatorial completo, o gráfico de Pareto (Figura 2) foi obtido para visualização dos efeitos estimados dos fatores principais. O gráfico de Pareto fornece uma representação gráfica para estes fatores e permite observar a magnitude e a importância de um determinado efeito. Neste gráfico, as barras (fatores) que graficamente ultrapassam a linha de significância exercem uma influência estatisticamente significativa sobre o resultado. Assim, pode ser claramente observado na Figura 2, que todos os fatores exerceram efeito significativo sobre a resposta. A ordem de adição foi o fator que teve maior influência, seguida pela concentração de ácido e concentração de *p*-DACA. Observa-se na Figura 2 que a ordem de adição apresentou um valor negativo, indicando que as maiores respostas foram alcançadas quando esta variável estava no nível baixo (-1), ou seja, quando a solução de fármaco foi adicionada inicialmente, seguida pelo HCl e, por último, *p*-DACA. Considerando estes resultados e lembrando que se trata de um fator qualitativo, esta ordem de adição foi estabelecida. Nota-se na Figura 2 que a concentração de ácido também apresentou um valor negativo, indicando que as maiores respostas foram alcançadas com a solução de HCl em concentrações mais baixas (-1), enquanto que a concentração do *p*-DACA apresentou valor positivo, sugerindo que

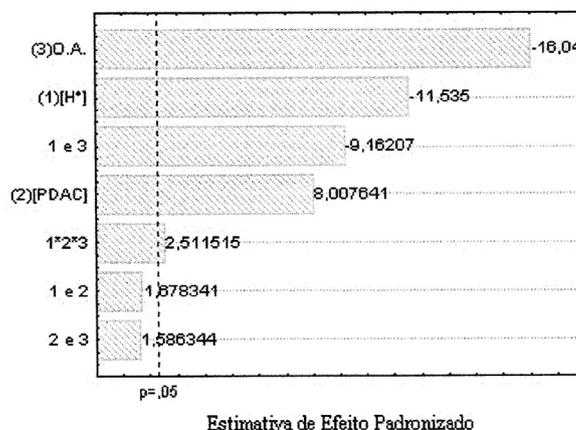


Figura 2. Gráfico de Pareto mostrando as variáveis que influenciam significativamente na reação entre metoclopramida e *p*-DACA, em meio ácido

as maiores respostas foram obtidas quando esta solução estava em concentrações mais altas (+1).

Com base nos resultados obtidos no planejamento fatorial completo, um planejamento composto central foi delineado visando obter as melhores condições para a reação.⁴¹ Os pontos (níveis) de um planejamento composto central estão a uma distância de $\sqrt{2}$ unidade (codificada) do ponto central (normalmente codificado como ponto zero); desta forma, todos os pontos estão sobre uma circunferência com raio $\sqrt{2}$. A Tabela 2 apresenta a matriz do planejamento composto central e os valores de resposta (A_R) obtidos nos experimentos. O experimento correspondente ao ponto central foi realizado em triplicata. Uma vez que a ordem de adição havia sido estabelecida na primeira etapa, os fatores estudados no planejamento composto central foram a concentração de HCl, variando de 1,0 a 6,0% (v/v), e o volume da solução de *p*-DACA com concentração fixa (0,8%, m/v), variando de 10 a 20 μ L.

Tabela 2. Matriz e resultados obtidos no planejamento composto central

Experimentos	[HCl] (% v/v) ^a	V _{<i>p</i>-DACA 0,8%} (μ L) ^a	A_R
1	1,7 (-1)	12 (-1)	0,591
2	5,3 (+1)	12 (-1)	0,657
3	1,7 (-1)	18 (+1)	0,602
4	5,3 (+1)	18 (+1)	0,637
5 ^b	3,5 (0)	15 (0)	0,673
6 ^b	3,5 (0)	15 (0)	0,660
7 ^b	3,5 (0)	15 (0)	0,654
8	1,0 (-1,41)	15 (0)	0,633
9	6,0 (+1,41)	15 (0)	0,643
10	3,5 (0)	10 (-1,41)	0,623
11	3,5 (0)	20 (+1,41)	0,653

^a Os valores codificados estão entre parênteses. ^b Média: 0,662; Variância (s^2): 0,0000907.

Os resultados obtidos a partir deste planejamento foram ajustados a um modelo matemático quadrático descrito pela Equação 1, utilizando o programa Statistica, versão 6.0.

$$Y = 0,66218 + 0,01413x_1 + 0,0042224x_2 - 0,016175x_1^2 - 0,016165x_2^2 - 0,07673x_1x_2 \quad (1)$$

A Equação 1 inclui os termos lineares (x_1 e x_2) e quadráticos (x_1^2 e x_2^2) bem como o produto dos pares dos efeitos lineares (x_1x_2). Nesta equação, Y representa a absorbância em 580 nm, e as variáveis x_1 e x_2 são volumes de *p*-DACA e concentração de HCl, respectivamente.

A Figura 3 apresenta o gráfico tridimensional obtido a partir dos dados experimentais e ajustados a uma superfície de resposta juntamente com sua curva de nível desenvolvidas através do planejamento composto central cuja matriz está representada na Tabela 2. Nota-se pelo formato da superfície que a região ótima foi encontrada e também que as respostas máximas foram alcançadas com solução de HCl de cerca de 4,0 % (v/v) e 15 μ L de *p*-DACA.

Curva analítica, limite de detecção e limite de quantificação

A curva analítica foi construída utilizando soluções de metoclopramida numa faixa de concentração entre $5,65 \times 10^{-4}$ e $6,21 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. Uma relação linear ($r = 0,999$) foi obtida construindo-se uma curva de A_R versus log C, onde A_R é a reflectância medida em 580 nm e C = [metoclopramida] $\times 10^4$ mol L⁻¹ (o fator 10^4 foi usado para ajustar a curva analítica com valores de log maiores do que zero). A equação linear obtida para a curva analítica foi: $A_R = -0,15048 +$

$0,4354 \times C$. O limite de detecção ($3 \times DP_b/a$) e o limite de quantificação ($10 \times DP_b/a$) obtidos foram $1,27 \times 10^{-4}$ e $4,19 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, respectivamente, sendo a = coeficiente angular da curva analítica e DP_b = desvio padrão do branco para 10 medições.⁴²

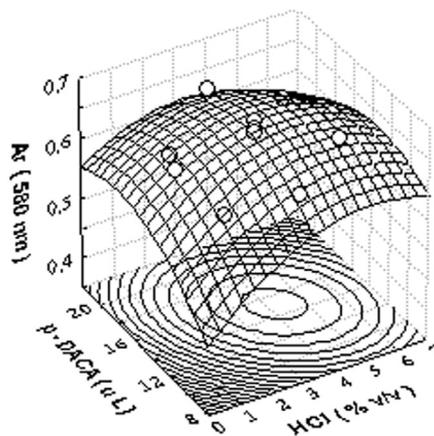


Figura 3. Superfície de resposta obtida no planejamento composto central para valores de A_R em função da concentração de HCl e volume de *p*-DACA (0,8%, m/v). [Metoclopramida] = $6,21 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e volume fixado em 10 μ L

Estudo da estabilidade óptica

Os resultados obtidos no estudo de estabilidade do produto da reação entre metoclopramida e *p*-DACA em meio ácido demonstraram que não houve diferença significativa entre os valores de A_R obtidos no período de tempo estudado (60 min).

Estudo dos interferentes

O efeito de cada excipiente (estearato de magnésio, amido, lactose, croscarmelose sódica, polivinilpirrolidona, manitol, metabissulfato de sódio e talco) foi considerado como interferência quando o sinal de A_R apresentou um erro maior ou igual a 5% na determinação do fármaco. Nenhuma interferência foi constatada a partir destes excipientes, sob as condições estudadas.

Adição de padrão

Com o objetivo de avaliar as possíveis interferências provenientes da matriz foi realizada a adição de padrão utilizando 3 amostras de diferentes marcas comerciais, sendo duas delas comprimidos e uma injetável. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3. Para todas as amostras os valores de recuperação variaram de 95,1 a 104,5%, indicando boa exatidão do método e ausência de efeito significativo de matriz.

Aplicação analítica

O método proposto foi aplicado na determinação de metoclopramida em formulações farmacêuticas disponíveis comercialmente e os resultados comparados com os obtidos por métodos para a determinação de metoclopramida em comprimidos e em injetáveis descritos, respectivamente, na Farmacopeia Brasileira²¹ e na Farmacopeia Britânica.²² As análises foram realizadas em triplicata e os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Para todas as formulações farmacêuticas analisadas os resultados obtidos pelo método proposto e pelos métodos oficiais das Farmacopeias Brasileira e Britânica foram comparados estatisticamente

Tabela 3. Resultados de recuperação de metoclopramida adicionada em formulações farmacêuticas

Amostras	Valor adicionado (mol L ⁻¹)	Valor esperado (mol L ⁻¹)	Valor encontrado (mol L ⁻¹)	Recuperação (%)
A	8,47x10 ⁻⁴	2,54x10 ⁻³	2,47x10 ⁻³	97,2
	1,69x10 ⁻³	3,39x10 ⁻³	3,29x10 ⁻³	97,0
	2,54x10 ⁻³	4,23x10 ⁻³	4,38x10 ⁻³	103,5
	3,39x10 ⁻³	5,08x10 ⁻³	5,31x10 ⁻³	104,5
B	8,47x10 ⁻⁴	2,54x10 ⁻³	2,45x10 ⁻³	96,4
	1,69x10 ⁻³	3,39x10 ⁻³	3,33x10 ⁻³	98,2
	2,54x10 ⁻³	4,23x10 ⁻³	4,17x10 ⁻³	98,6
	3,39x10 ⁻³	5,08x10 ⁻³	5,07x10 ⁻³	99,8
C	8,47x10 ⁻⁴	2,54x10 ⁻³	2,43x10 ⁻³	95,7
	1,69x10 ⁻³	3,39x10 ⁻³	3,27x10 ⁻³	96,5
	2,54x10 ⁻³	4,23x10 ⁻³	4,31x10 ⁻³	101,9
	3,39x10 ⁻³	5,08x10 ⁻³	4,83x10 ⁻³	95,1

Tabela 4. Determinação de metoclopramida em formulações farmacêuticas comerciais pelo método proposto e pelos métodos oficiais

Amostras	Método proposto ^c	t (2,78) ^d	F(19,00) ^d	Método oficial ^{21,22}
A ^a	10,1±0,3	0,19	0,11	10,1±0,1
B ^a	10,1±0,4	0,12	0,63	10,1±0,1
C ^a	9,9±0,1	2,74	1,00	9,7±0,1
D ^b	10,0±0,3	0,82	0,11	9,8±0,1
E ^b	10,1±0,3	0,75	0,11	10,2±0,1

^aValor nominal: 10 mg de metoclopramida/comprimido; ^bvalor nominal: 10 mg de metoclopramida/2 mL solução; ^cmédia ± desvio padrão (mg), n = 3; ^dvalores tabelados de t e F no nível de confiança de 95%.

aplicando-se o teste t e o teste F, em um nível de confiança de 95%. Em todos os casos, os valores de t e de F calculados não excederam os valores tabelados indicando que não existe diferença significativa com respeito à exatidão e precisão entre o método proposto e os métodos oficiais, em um nível de confiança de 95% (Tabela 4).

CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou a viabilidade de se empregar a espectroscopia de reflectância difusa combinada com *spot test* na determinação de metoclopramida em formulações farmacêuticas. O método proposto apresenta grande vantagem sobre os métodos oficiais por espectrofotometria no UV descritos nas Farmacopeias Brasileira e Britânica, pois não tem interferência de excipientes e, portanto, não necessita de extrações prévias com clorofórmio, solvente nocivo ao operador e ao ambiente. Adicionalmente, também apresenta vantagens sobre outros métodos descritos na literatura como simplicidade, rapidez, portabilidade e, principalmente, o baixo consumo de solventes e reagentes. Trata-se, portanto, de um método mais atrativo e ambientalmente mais amigável.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à FAPESP pelo suporte financeiro deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*, 29th ed., The Pharmaceutical Press: London, 1989.
- Herrero, M. R.; Romero, A. M.; Calatayud, J. M.; *Talanta* **1998**, *47*, 223.
- Omran, A. A.; *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1498.
- Shah, J.; Jan, M. R.; Khan, M. A.; Amin, S.; *J. Anal. Chem.* **2005**, *60*, 633.
- Abdel-Gawad, F. M.; El-Guindi, N. M.; *Anal. Lett.* **1995**, *28*, 1437.
- El-Gendy, A. E.; *Spectrosc. Lett.* **1992**, *25*, 1297.
- Sastry, C. S. P.; Kumari, P. L.; Rao, B. G.; *Chem. Anal.* **1985**, *30*, 461.
- Revanasiddappa, H. D.; Manju, B. J.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2001**, *25*, 631.
- Moussa, B. A.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2000**, *23*, 1045.
- Amin, A. S.; Ragab, G. H.; *Anal. Sci.* **2003**, *19*, 747.
- Buna, M.; Aaron, J. J.; Prognon, P.; Mahuzier, G.; *Analyst* **1996**, *121*, 1551.
- Venkateshwaran, T. G.; Kimng, D. T.; Stewart, J. T.; *J. Liq. Chromatogr.* **1995**, *18*, 117.
- Foda, N. H.; *Anal. Lett.* **1994**, *27*, 549.
- El-Sayed, Y. M.; Khidr, S. H.; Naizy, E. M.; *Anal. Lett.* **1994**, *27*, 55.
- Díaz, C.; Vidal, J. C.; Galban, J.; Lanaja J.; *J. Electroanal. Chem.* **1989**, *258*, 295.
- Badawy, S. S.; Shoukry A. F.; Issa, Y. M.; *Analyst* **1986**, *111*, 1363.
- Badwan, A. A.; Jawan, O. A.; Owais, L.; *Int. J. Pharm.* **1986**, *28*, 41.
- Mostafa, G. A. E.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, *31*, 515.
- Hanna, G. M.; Lau-Cam, C. A.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1991**, *17*, 975.
- Norouzi, P.; Ganjali, M. R.; Matloobi, P.; *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 333.
- Farmacopéia Brasileira*, 4^a ed., Atheneu: São Paulo, 2003.
- British Pharmacopoeia*; British Pharmacopoeia Commission, H.M.S.O: London, 2001, vol. II.
- The United States Pharmacopoeia*, 24th ed., The United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2000.
- Anastas, P. T.; *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1999**, *29*, 167.
- Tubino, M.; Rossi, A. V.; Magalhães, M. E. A.; *Anal. Lett.* **1997**, *30*, 271.
- Matias, F. A. A.; Vila, M. M. D. C.; Tubino, M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 327.
- Gotardo, M. A.; Gigante, A. C.; Pezza, L.; Pezza, H. R.; *Talanta* **2004**, *64*, 361.
- Ribeiro, P. R. S.; Pezza, L.; Pezza, H. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 679.
- Ghauch, A.; Turnar, C.; Fachinger, C.; Rima, J.; Charef, A.; Suptil, J.; Mantin-Bouyer, M.; *Chemosphere* **2000**, *40*, 1327.
- Matias, F. A. A.; Vila, M. M. D. C.; Tubino, M.; *Sens. Actuators B* **2003**, *88*, 60.
- Arena, M. P.; Porter, M. D.; Fritz, J. S.; *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 185.
- Gazda, D. B.; Fritz, J. S.; Porter, M. D.; *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 4881.
- Gotardo, M. A.; Tognolli, J. O.; Pezza, H. R.; Pezza, L.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2008**, *69*, 1103.
- Weinert, P. L.; Pezza, L.; Pezza, H. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 846.
- Tubino, M.; Souza, R. L.; *Talanta* **2006**, *68*, 776.
- Thompson, M.; Ellison, S. L. R.; Wood, R.; *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 835.
- Saeed, A.; Haque, S.; Qureshi, S. Z.; *Talanta* **1993**, *40*, 1867.
- El Sherif, Z. A.; Walash, M. I.; El-Tarras, M. F.; Osman, A. O.; *Anal. Lett.* **1997**, *30*, 1881.
- Zawilla, N. H.; Mohammad, M. A. A.; El Kousy, N. M.; El-Moghazy, A. S. M.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2002**, *27*, 243.
- Wendlandt, W. W.; Hecht, H. G.; *Reflectance spectroscopy*, Interscience Publishers: New York, 1966.
- Barros Neto, B.; Scarminio, I. S.; Bruns, R. E.; *Como fazer experimentos: Pesquisa e desenvolvimento na ciência e indústria*, 2^a ed., Ed. da Unicamp: Campinas, 2003.
- Long, G. L.; Winefordner, J. D.; *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 712.