

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Comparação de métodos de determinação de umidade em
matérias-primas de uso farmacêutico**

Daniela Silveira da Silva

Porto Alegre, novembro de 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Comparação de métodos de determinação de umidade em
matérias-primas de uso farmacêutico**

Daniela Silveira da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Profa. Dra. Ana Maria Bergold
Orientadora**

Porto Alegre, novembro de 2010.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Técnica do Farmacêutico da Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais, apresentadas em anexo.

Comparação de métodos de determinação de umidade em matérias-primas de uso farmacêutico

SILVA, D. S. *, BERGOLD, A. M.

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

A umidade possibilita a ação enzimática e a contaminação microbiológica, sendo indicativo das condições de armazenamento da matéria-prima. Apesar de não ser obrigatória a determinação da umidade nas farmácias magistrais, o teste é indicado para acompanhar a conservação da matéria-prima, proporcionando maior confiabilidade ao produto. O objetivo deste trabalho foi determinar pelo método gravimétrico o índice de umidade de matérias-primas, para as quais a FB IV preconiza o método volumétrico (aciclovir, cloreto de cálcio diidratado, lactose monoidratada, manitol, cloridrato de metoclopramida, paracetamol, sulfato de salbutamol, sulfato ferroso e cloridrato de tiamina). Da mesma forma foi determinada a umidade de matérias-primas vegetais, como *Agarista mexicana*, *Erythrina mulungu*, *Ginkgo biloba*, *Hepagophytum procumbens*, *Passiflora Alata*, *Peumus boldus* e *Piper methysticum*, normalmente analisadas por dessecação sob radiação infravermelha. Os índices de umidade obtidos por ambos os métodos de dessecação apresentaram diferenças sem maior significado prático para todas as amostras de matérias-primas vegetais. O índice de umidade das amostras sintéticas encontrou-se dentro das especificações farmacopéicas para a maioria das amostras. Há semelhança nos resultados obtidos pelos métodos gravimétrico e volumétrico, em todas as amostras, exceto para o cloreto de cálcio diidratado e lactose monoidratada, sendo para estas o índice encontrado pelo método gravimétrico inferior ao do volumétrico.

Unitermos: índice de umidade, perda por dessecação, farmácias magistrais.

ABSTRACT

The humidity makes possible the enzymatic action and microbiological contamination, being indicative of storage conditions of raw material. Despite the non mandatory fulfillment of the humidity index de* termination in greater pharmacies, the test is indicated to accomplish the conservation of raw material storage and greater product reliability. This paper's goal was to determine, by gravimetric method, the humidity index of raw material in which FB IV advocates the volumetric method (acyclovir, dihydrated calcium chloride, monohydrated lactose, mannitol, metoclopramide hydrochloride, paracetamol, salbutamol sulfate, ferrous

* Email: daniela.daniss@gmail.com

sulfate, and thiamine hydrochloride). Following the same parameters the humidity of vegetable raw materials, such as: *Agarista mexicana*, *Erythrina mulungu*, *Ginkgo biloba*, *Hepagophytum procumbens*, *Piper methysticum*, *Passiflora Alata*, *Peumus boldus* was determined; normally they are analyzed under infra-red radiation drying. The moisture contents obtained by both methods of desiccation showed no differences greater practical significance for all samples of raw vegetables. The humidity index of the synthetic samples, obtained by the volumetric method, is, for the majority of the samples, in the range of the pharmacopeia specifications. There are some similarities on the obtained results by the gravimetric and volumetric methods in all the samples, except for dihydrated calcium chloride and the monohydrated lactose; in these cases the obtained index for volumetric method was bigger than the one for gravimetric method.

Keywords: humidity index, loss on drying, pharmacies

INTRODUÇÃO

O excesso de água em matérias-primas possibilita a ação enzimática, pode propiciar o desenvolvimento de fungos e bactérias, além de ocasionar erros de pesagem devido à diminuição do teor do ativo (Farias, M.R. 2003). O índice de umidade é também indicativo das condições de armazenamento da matéria-prima (Ortofarma, 2007).

Segundo a RDC 67/2007, as farmácias magistrais não têm a obrigatoriedade de realizar o índice de umidade nos próprios laboratórios, provavelmente em função dos equipamentos específicos requeridos pelas variadas técnicas. Porém, o controle de umidade é indicado para um melhor monitoramento da conservação da matéria-prima, o que proporciona maior confiabilidade ao produto acabado. Então, uma alternativa seria determinar a umidade através do método gravimétrico, devido à sua simplicidade técnica e de equipamentos.

A Farmacopéia Brasileira 4ª edição (FB IV) preconiza a determinação de água para matérias-primas vegetais no item V.4.2.3 “Determinação de água em drogas vegetais”, no qual indica três métodos: o gravimétrico (estufa), a destilação azeotrópica e o volumétrico (Karl Fischer). Para matérias-primas sintéticas, os métodos são encontrados no item V.2.20 “Determinação de água”, o qual preconiza os mesmos métodos citados para matérias-primas vegetais, porém com modificações na quantidade de amostra e no tempo de análise.

O método da destilação azeotrópica é indicado para matérias-primas com componentes voláteis de natureza múltipla, como óleos voláteis e água, pois permite a separação dos conteúdos de água e óleo extraídos da amostra. Porém, este método não foi realizado neste

trabalho devido à grande quantidade de solvente orgânico utilizado. No trabalho de Pimentel e colaboradores (2008), o método é empregado na determinação de umidade de plantas aromáticas, substituindo o tolueno por ciclohexano e diclorometano, solventes menos tóxicos que o tolueno, obtendo-se índices de umidade semelhantes.

Apesar da existência de métodos oficiais, atualmente, também são utilizadas balanças acopladas a sistemas de secagem por radiação infravermelha, especialmente para amostras vegetais. Um exemplo de utilização destas balanças é encontrado no trabalho de Borges e colaboradores (2005), o qual justifica seu emprego em função do longo período de tempo requerido para a realização das análises, através das técnicas clássicas. Porém, esse método requer uma grande quantidade de amostra, ocasionando perda de matéria-prima, além de utilizar aparelhagem específica.

O objetivo deste trabalho foi determinar, através do método gravimétrico, o índice de umidade de matérias-primas, para as quais a FB IV preconiza o método volumétrico. A determinação de umidade na estufa também foi utilizada para avaliar a umidade de matérias-primas vegetais, as quais são normalmente analisadas por dessecação sob a radiação infravermelha, possibilitando a realização das análises nas próprias farmácias.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais:

Matérias-primas vegetais: Foram analisadas as espécies: *Agarista mexicana* (ágar), *Erythrina mulungu* (mulungu), *Ginkgo biloba* (ginkgo), *Hepagophytum procumbens* (garra do diabo), *Passiflora alata* (maracujá), *Peumus boldus* (boldo do Chile) e *Piper methysticum* (kawa-kawa). As amostras (20g) foram fornecidas pela empresa Importadora Química Delaware, na forma pulverizada. Os critérios de escolha das matérias-primas vegetais foram sua utilização em farmácias magistrais e disponibilidade das mesmas pelo fornecedor.

Matérias-primas sintéticas: Foram analisadas amostras (20g) de cloreto de cálcio diidratado, lactose monoidratada, manitol, sulfato ferroso e cloridrato de tiamina, fornecidas pela empresa Importadora Química Delaware. As amostras de aciclovir, cloridrato de metoclopramida, paracetamol e sulfato de salbutamol foram cedidas pelo Laboratório de Produção de Padrões Secundários (LAPPS), da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Os critérios de seleção dos fármacos foram a utilização em farmácias magistrais, a disponibilidade das mesmas pelos fornecedores e a indicação, pela FB IV, do método volumétrico para a determinação do índice de umidade.

Métodos:

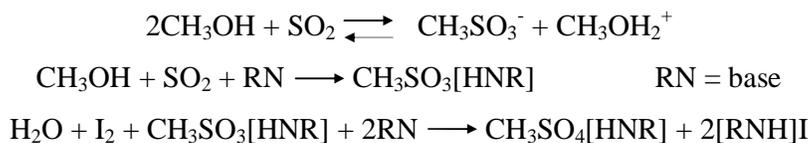
1) Gravimétrico:

a) *Em estufa*: determina a quantidade de substância volátil, de qualquer natureza, eliminada nas condições especificadas na monografia. A pesagem das amostras das matérias-primas procedeu-se conforme o item V.2.9, referente aos métodos de análise da FB IV. As amostras de matérias-primas vegetais foram secas em estufa Tecnal TE 395[®] a 105 °C por 3 horas, visto que o método farmacopéico (V.4.2.3) preconiza secagem de matérias-primas vegetais por 5 horas, até peso constante, para amostras de 2-5g. As amostras de matérias-primas sintéticas foram secas sob as mesmas condições, porém inicialmente por 2 horas. Todas as amostras foram pesadas em balança analítica Denver Instrumental APX 200[®], em ambiente com umidade controlada, após o resfriamento do pesa-filtro, à temperatura ambiente, em dessecador com sílica. Após a pesagem, as amostras foram levadas novamente à estufa, por mais 1 hora e pesadas após resfriamento. O ciclo aquecimento-resfriamento-pesagem foi repetido até que fosse alcançado o peso constante (diferença de 0,5mg, entre duas pesagens sucessivas, para amostras sintéticas e de 5mg para amostras vegetais). As análises foram realizadas em duplicata, fazendo-se a média do teor de umidade encontrado.

b) *Sob radiação infravermelha*: neste método é utilizado um aparelho que permite a obtenção da porcentagem de umidade através de um gerador de funções acoplado a uma balança digital. A amostra é colocada em um prato de alumínio, sob uma câmara que protege a balança do calor gerado através de um colchão de ar, para que a leitura da balança não seja perturbada pelos vapores liberados da amostra. No presente trabalho, as amostras de matérias-primas vegetais foram analisadas por este método no laboratório de controle de qualidade do fornecedor, a empresa Importadora Química Delaware.

2) Método volumétrico (Karl Fischer):

Recomendado para substâncias que liberam lentamente seu conteúdo de água, este método consiste na reação quantitativa entre a água, presente na amostra, e a solução anidra de iodo e dióxido de enxofre, dissolvidos em metanol e em meio básico, conforme o esquema:



Segundo a reação, o íon monometilsulfito é oxidado pelo reagente de Karl Fischer. O meio deve ser básico para que seja acelerada a decomposição do reagente. Tradicionalmente, utilizava-se piridina para alcalinizar o meio, porém, esta base vem sendo substituída por

acetato de sódio, por exemplo, que além de ser menos tóxico, apresenta maior capacidade tamponante (Nordin-Andersson e Cedergren, 1987).

Neste trabalho, o índice de umidade das amostras sintéticas foi determinado em aparelho Karl Fischer Schott Titroline[®], por titulação simples, na qual o iodo é dissolvido na solução titulante e o teor de umidade é determinado pela quantidade de iodo consumida na reação com a água presente na amostra, conforme indicação da FB IV. A análise foi realizada em duplicata para cada amostra, fazendo-se a média entre os dois índices encontrados. Na Tabela 1 estão relacionados os métodos de determinação de umidade preconizados pelas farmacopeias mais utilizadas atualmente. Pode-se observar que para algumas matérias-primas não há indicação de método de determinação de umidade nas monografias.

Tabela 1: Métodos para determinação de umidade preconizados pelas Farmacopéias Brasileira 2006 4ª edição (FB IV), Americana 2008 31ª edição (USP 31) e Britânica 2008 (BP):

Matéria-prima	FB IV	USP 31	BP
Aciclovir	Volumétrico	Volumétrico	Volumétrico
Cloreto de Cálcio 2H ₂ O	Não há indicação	Não há indicação	Não há indicação
Lactose H ₂ O	Volumétrico	Estufa a vácuo 60°C /4h	Volumétrico
Manitol	Volumétrico	Estufa a 105°C/4h	Volumétrico
Metoclopramida HCl	Volumétrico	Volumétrico	Volumétrico
Paracetamol	Volumétrico	Volumétrico	Estufa
Sulfato de salbutamol	Volumétrico	Não há indicação	Estufa
Sulfato ferroso	Não há indicação	Não há indicação	Não há indicação
Tiamina HCl	Volumétrico	Volumétrico	Volumétrico

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

1) Método gravimétrico

a) *Em estufa:* Os resultados obtidos por dessecação em estufa realizada para as matérias primas vegetais encontram-se na Tabela 2. Foi encontrado peso constante após a segunda hora adicional de secagem, portanto depois de 5 horas na estufa, para todas as amostras, exceto para a garra do diabo, a qual necessitaria de maior tempo de secagem.

Os resultados obtidos por dessecação em estufa realizada para as matérias-primas sintéticas encontram-se na Tabela 3. A maioria das amostras apresentou peso constante após a primeira hora adicional, portanto, após 3 horas na estufa. Porém, as amostras de cloreto de

cálcio diidratado e lactose monoidratada necessitariam de mais tempo de secagem. Contudo, a lactose degrada quando submetida a altas temperaturas. Sendo assim, uma alternativa seria a utilização de estufas a vácuo com redução de temperatura, conforme indicado na USP 31.

b) *Dessecação sob radiação infravermelha*: Os índices de umidade das matérias-primas vegetais obtidos através da perda por dessecação sob radiação infravermelha encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2: Comparação entre os resultados de índice de umidade das amostras de origem vegetal obtidos em estufa e sob radiação infravermelha.

Matéria-prima	Indicação do fornecedor	Dessecação sob radiação infravermelha (%)	Dessecação em estufa (%)*
Agar-ágar especial pó	Máximo 14,0%	9,73	9,53
Boldo pó	Máximo 10,0%	8,91	7,94
Garra do diabo	Maximo 14,0%	9,19	8,60
Ginkgo biloba ext seco	Máximo 10,0%	5,35	5,70
Kawa-kawa pó	Maximo 11,0%	9,37	9,11
Maracujá pó	Máximo 14,0%	3,65	4,17
Mulungu pó	Máximo 14,0%	6,39	5,94

*Média de duas determinações

Na Tabela 2 pode-se observar que os índices de umidade obtidos pelos dois métodos de dessecação foram semelhantes para as amostras de ágar, ginkgo e kawa-kawa. Para a garra do diabo o índice de umidade obtido por dessecação em estufa foi inferior ao da dessecação sob radiação infravermelha, contudo, se fosse elevado o tempo de secagem, como indicado anteriormente, os índices se aproximariam. A maior diferença entre os índices de umidade foi encontrada na amostra de boldo (8,91 % sob radiação infravermelha e 7,94 % em estufa). Este resultado pode ser explicado, provavelmente, pela presença de óleos essenciais na amostra (Barbosa *et al*, 2001); porém, essa diferença não apresenta maior significado prático.

2) Método volumétrico

Os resultados obtidos através do método volumétrico de determinação de umidade encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Comparação entre os resultados de índice de umidade das amostras de origem sintética obtidos em estufa e pelo método volumétrico.

Matéria-prima	Limite de umidade FB IV	Método gravimétrico (%) *	Método volumétrico (%) *
Aciclovir	Máximo 6,0%	6,17	6,09
Cloreto de cálcio 2H ₂ O	-	15,02	25,06
Lactose H ₂ O	Maximo 5,0%	0,55	4,77
Manitol	Maximo 0,3%	0,13	0,11
Metoclopramida HCl	Entre 4,5 e 5,5%	5,16	5,15
Paracetamol	Maximo 0,5%	0,11	0,11
Sulfato de salbutamol	Máximo 0,5%	0,55	0,58
Sulfato ferroso	-	1,36	1,25
Tiamina HCl	Máximo 5,0%	2,65	2,79

*média de duas determinações

Pode-se observar que índices encontrados para as amostras sintéticas por ambos os métodos foram semelhantes para todas as amostras, exceto para as de cloreto de cálcio diidratado e lactose monoidratada. A dessecação do cloreto de cálcio diidratado apresentou resultado distante do encontrado pelo método volumétrico. Essa diferença deve-se à água de hidratação presente na molécula, a qual é perdida lentamente durante a dessecação. Se considerarmos o índice encontrado por dessecação, a amostra seria monoidratada, enquanto que por Karl Fischer a mesma seria diidratada. O mesmo ocorreu com a lactose monoidratada, por dessecação a amostra seria anidra, enquanto que por Karl Fischer foi monoidratada, ou seja, de acordo com o laudo do fornecedor.

Pode-se afirmar que o índice de umidade da maioria das amostras analisadas está dentro das especificações farmacopéicas, exceto das amostras de aciclovir e sulfato de salbutamol. Estas encontravam-se no almoxarifado do LAPPS com o prazo de validade expirado, armazenadas para descarte. Verifica-se então a importância da determinação do índice de umidade, especialmente em amostras armazenadas há mais tempo, uma vez que abrir a embalagem muitas vezes faz com que a umidade do ar seja adsorvida na amostra.

CONCLUSÕES:

A determinação do índice de umidade presente em matérias-primas vegetais pode ser realizada através da perda por dessecação em estufa, para a maioria das amostras em estudo,

sendo assim uma alternativa às balanças com infravermelho e à destilação azeotrópica, no caso das farmácias magistrais, proporcionando um melhor monitoramento da conservação da matéria-prima. Já, nos casos de matérias-primas sintéticas, deve-se observar o grau de hidratação das moléculas. No caso de matérias-primas que possuem água de hidratação, o método mais recomendado é o volumétrico, conforme preconizado pela FB IV.

REFERÊNCIAS:

1. Anvisa 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil, Leis, decretos, etc. Resolução nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília.
2. Barbosa, M.C.S., Belletti, K.M. da S. Correa, T.F., Santos, C.A. de M. Avaliação da qualidade de folhas de boldo-do-Chile (*Peumus boldus*) comercializadas em Curitiba, PR. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.11, n.1, p.1-4, 2001
3. British Pharmacopoeia 2008. London : The Stationery office, 2008.
4. Borges D.B., M.R. Farias, C.M.O. Simões, E.P. Schenkel. Comparação das metodologias da Farmacopéia Brasileira para determinação de água em matérias-primas vegetais, e validação da determinação de água em analisador de umidade para *Calendula officinalis* L., *Foeniculum vulgare* Miller, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek e *Passiflora alata* Curtis. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.15, n.3, p. 229-236, 2005
5. Farias, M.R. 2003. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais In: Simões, C.M.O. et al (Org.) 2003. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5.ed. Porto Alegre / Florianópolis: Ed. Universidade - UFRGS/ Ed. da UFSC.
6. Farmacopéia Brasileira 2006. 4 ed. São Paulo: Atheneu.
7. Nordin-Andersson, I., Cedergren, A. Coulometric determination of trace water in active carbonyl compounds using modified Karl Fischer reagents. Analytical Chemistry, v.59, p. 749-753. 1987.
8. Ortofarma Laboratório de Controle da Qualidade. Artigos Técnicos - Ensaio de Pureza. 2007.
9. Pimentel, F. A. Cardoso, M. G. Salgado, A. P. S. P. Aguiar, P. M. Silva, V. F. Morais, A. R. Nelson, D. L. Embrapa - Comunicado Técnico online 136, 2008.
10. United States Pharmacopoeia 2008. 31 ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convection.