

**ESTUDO DA METODOLOGIA PARA QUANTIFICAÇÃO  
DE CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA EM CÁPSULAS MANIPULADAS EM  
DIFERENTES FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE JUNDIAÍ - SP.**

**STUDY OF METHODS FOR QUANTIFICATION  
OF AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE CAPSULES IN PHARMACIES  
MANIPULATED IN DIFFERENT HANDLING JUNDIAÍ-SP.**

**Fernanda Caroline Aleixo<sup>1</sup>, Sabrina de Almeida Marques<sup>2</sup>, Patrícia Gisela Sampaio<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Farmacêutica graduada pelo Centro Universitário Padre Anchieta

<sup>2</sup>Profa. Doutora em Bioquímica do Curso de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta

<sup>3</sup>Profa. Mestre em Química do Curso de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta

Autora Responsável: Patrícia G. Sampaio – email: [patriciagsampaio@gmail.com](mailto:patriciagsampaio@gmail.com)

**Palavras-Chave:** amitriptilina, titulação, cápsulas, manipulação, doseamento

**Keywords:** amitriptyline, titling, capsules, manipulation, assay

## **RESUMO**

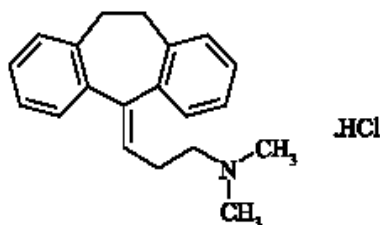
O cloridrato de amitriptilina é um fármaco antidepressivo da classe dos tricíclicos, também indicado para o tratamento de enurese noturna e em alguns casos de dores neuropáticas. Seu mecanismo de ação baseia-se em inibir a recaptura de noradrenalina e 5-HT (5-hidroxitriptamina ou serotonina) aumentando a quantidade desses neurotransmissores na sinapse. A dosagem deve ser individualizada para cada paciente, considerando o grau da doença e a idade. Uma das preparações disponíveis do cloridrato de amitriptilina é a cápsula manipulada em farmácias de manipulação. O controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação é de fundamental importância para assegurar a qualidade microbiológica e físico-química das matérias-primas e produtos acabados, garantindo eficácia, segurança e credibilidade dos medicamentos dispensados à população. Este trabalho objetivou o doseamento de cloridrato de amitriptilina de cápsulas manipuladas, contendo 10 mg de princípio ativo, em 5 diferentes farmácias da cidade de Jundiaí, Estado de São Paulo, utilizando a técnica de titulação, conforme descrito pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição, Parte II, Fascículo 6. A partir do método previsto na literatura, que apresentou dificuldade em detecção do ponto final, foram realizados alguns testes envolvendo alterações de algumas variáveis. A quantificação das cápsulas ocorreu, possivelmente, no décimo teste. A massa de cloridrato de amitriptilina encontrada foi de 10,4 mg, teor aproximado de 104 %, estando dentro do limite proposto pela Farmacopéia Brasileira de 90 a 110 % do valor fornecido no rótulo. Porém, seriam necessárias replicatas para garantir a precisão e eficiência do método que não ocorreram por falta de amostra devido aos vários testes realizados e a necessidade de receituário de controle especial para a aquisição de novas cápsulas.

## ABSTRACT

Amitriptyline hydrochloride is an antidepressant drug of the class of tricyclic antidepressants and is also indicated for the treatment of nocturnal enuresis and in some cases of neuropathic pain. Its mechanism is based on blocking the reuptake of norepinephrine and 5-HT (5-hydroxytryptamine or serotonin) increasing the amount of neurotransmitters in the synapse. Dosage should be individualized for each patient, considering the degree of disease and age. One of the available preparations of amitriptyline hydrochloride capsule is manipulated in drugstores. The Quality Control performed in these pharmacies are of extreme importance to ensure microbiological and physical-chemical quality of raw materials and finished products, ensuring efficacy, safety and reliability of medications dispensed to the population. This study aimed to assay hydrochloride amitriptyline for manipulated capsules containing 10 mg of active ingredient in 5 different pharmacies in Jundiá, São Paulo, using the titration technique, as described by the Brazilian Pharmacopoeia 4th edition, Part II, Volume 6. [Due to difficulty of performing the described method, some changes were made in order to have better results.](#) The mass of amitriptyline hydrochloride was found to be 10.4 mg content of approximately 104 %, being within the limit proposed by the Brazilian Pharmacopoeia 90 to 110% of the value provided on the label. However, replicates would be needed to ensure the accuracy and efficiency of the method. These were not possible due to the lack of samples since many tests were performed and that amitriptyline is a controlled medication and need special prescription according to Brazilian law.

## INTRODUÇÃO

A amitriptilina é um antidepressivo da classe dos tricíclicos, devido ao núcleo característico com três anéis, comercializado na forma do seu sal, cujo nome oficial é Cloridrato de 3-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Sua fórmula molecular é  $C_{20}H_{23}N.HCl$ , apresentando massa molar igual a 313,91 g/mol e ponto de fusão entre 196 - 197 °C. A fórmula estrutural da amitriptilina está representada na Figura 1 (RANG *et al*, 2007; BRASIL, 2005).



**Figura 1.** Fórmula estrutural do cloridrato de amitriptilina (BRASIL, 2005).

O cloridrato de amitriptilina apresenta-se como um pó branco, ou quase branco, ou cristais incolores. É facilmente solúvel em água, cloreto de metileno e etanol (BRASIL, 2005). A 25 °C, apresenta pKa 9,45 e uma solubilidade mínima em água de  $2,0 \times 10^{-3}$  mg/mL. Esta solubilidade altera-se com o pH, sendo que quanto mais ácido o meio, maior a solubilidade (ALMEIDA, 2009).

Em 1960, ocorreram ensaios clínicos utilizando a amitriptilina em doentes deprimidos que comprovaram seus efeitos positivos e, em 1961, foi introduzida no mercado (ALMEIDA, 2009).

A amitriptilina é administrada na forma inativa e sofre metabolismo significativo de primeira passagem, produzindo um metabólito farmacologicamente ativo, a nortriptilina. O mecanismo de ação da amitriptilina é o bloqueio da recaptura de aminas - noradrenalina e 5-HT (5-hidroxitriptamina ou serotonina) - aumentando a quantidade desses neurotransmissores na sinapse, sendo não-seletiva. O aumento da transmissão de 5-HT promove a melhora de sintomas emocionais, já da noradrenalina, os sintomas biológicos (RANG *et al*, 2007).

A depressão é um transtorno afetivo caracterizado por uma alteração psíquica e orgânica com conseqüentes modificações na maneira de avaliar a realidade e a vida. Os antidepressivos são medicamentos que ajudam a restaurar o equilíbrio químico no cérebro, aumentando a concentração de neurotransmissores na sinapse no sistema nervoso central (TOLEDO *et al*, 2005). Já a enurese noturna é a falta de controle da micção na idade em que a criança já deveria ter obtido esse controle (OLIVEIRA, 2010).

Conforme mencionado anteriormente, o cloridrato de amitriptilina é indicado no tratamento de depressão moderada a grave, para a enurese noturna a curto prazo (RANG *et al*, 2007). A substância também é indicada para tratamento de dores neuropáticas, sendo um analgésico altamente eficaz para aliviar essas dores, cuja incidência aumenta com a idade (CUNHA JÚNIOR *et al*, 2009).

A dosagem deve ser individualizada para cada paciente. No tratamento de manutenção, a dose diária pode ser reduzida para, em geral, apenas uma dose ao deitar, durante seis meses a um ano. Em pacientes de idade avançada, adolescentes ou pacientes com doença cardiovascular é preferível fracionar a dose (PORTAL EDUCAÇÃO, 2011; DEG, 2007; MEDLEY, 2007).

Quando usados em doses excessivas, os antidepressivos tricíclicos podem ser nocivos à saúde, podendo levar até ao óbito do paciente (SILVEIRA E TARLEY, 2008). Os efeitos colaterais vão desde sedação, confusão, falta de coordenação motora, boca seca, constipação, retenção urinária, sonolência e dificuldade para se concentrar à sedação excessiva, crises convulsivas, confusão mental, arritmias cardíacas e morte súbita, em caso de toxicidade. Por isso, o controle do teor do medicamento administrado

é importante para o sucesso do tratamento e minimização dos efeitos colaterais (RANG *et al*, 2007).

O cloridrato de amitriptilina está disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, sendo o medicamento de referência o Tryptanol (de propriedade da Merck Sharp & Dohme, nas concentrações 25 e 75 mg), na forma líquida (via parenteral) na dose de 10 mg/ml para injeção intramuscular e na forma de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais. As doses via oral disponíveis em comprimido são de 10, 25, 50, 75, 100 e 150 mg (POTTER E HOLLISTER, 2005; ANVISA, 2010).

Segundo a RDC Nº 21 DE 17 DE JUNHO DE 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a amitriptilina é um medicamento controlado, ou seja, uma substância sujeita à receita de controle especial em duas vias, constando na Lista C1 (ANVISA RDC 21, 2010).

Cada cápsula de cloridrato de amitriptilina, assim como cada comprimido, deve conter, no mínimo, 90,0 % e, no máximo, 110,0 % da dose fornecida no rótulo do fabricante segundo a Farmacopéia Brasileira, 4ª edição, Parte II, Fascículo 6, Monografia 129, 2005 (BRASIL, 2005).

As técnicas para quantificar o cloridrato de amitriptilina mais descritas na literatura pesquisada são: Titulação, Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e determinação Turbidimétrica, sendo as três primeiras citadas, as técnicas descritas na Farmacopéia Brasileira, 4ª edição, Parte II, Fascículo 6, Monografia 129, 2005 (BRASIL, 2005; SILVEIRA E TARLEY, 2008).

A técnica que será utilizada neste trabalho será a titulação, que baseia-se na adição do titulante, solução colocada na bureta, ao titulado, solução colocada em um erlenmeyer, até se detectar uma variação brusca de uma propriedade física ou química, resultante da reação completa, entre o titulante e o titulado (HARRIS, 2005).

A titulação potenciométrica envolve a medida do potencial de um eletrodo indicador em função do volume de titulante utilizado. O eletrodo indicador é aquele cujo potencial é dependente da concentração do íon analisado, tem resposta rápida e deve ser combinado com um eletrodo de referência, de potencial constante (MENDHAM *et. al*, 2002). A detecção do ponto final da titulação é revelada por uma abrupta modificação do potencial em função do volume de titulante adicionado. Assim, para medir essa variação de potencial, denominada de força eletromotriz (f.e.m.), pode-

se utilizar um eletrodo funcionando como medidor de pH ou em milivolts. Para uma maior facilidade de detecção do ponto final da titulação deve-se construir uma curva de titulação, gráfico da variação do potencial em função do volume de titulante adicionado, onde se espera encontrar o ponto final localizado no ponto de inflexão da curva (MENDHAM *et al*, 2002).

A importância dos medicamentos manipulados é dada pelas necessidades diferenciadas de cada paciente, sendo o medicamento manipulado desenvolvido exclusivamente para atender à quantidade e à dosagem ideais para o tratamento, evitando desperdícios e diminuindo o custo do tratamento. Para garantir sua qualidade, é necessário que as farmácias cumpram as determinações propostas pela ANVISA, sendo que as últimas obrigatoriedades estão definidas pela RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 67, de 08 de outubro de 2007 (MARKMAN *et al*, 2009; FERRAZ E SILVA, 2008).

As farmácias de manipulação apresentam limitações técnicas para a realização do controle de qualidade de matéria-prima, do processo de manipulação e do produto acabado, devido ao alto custo do investimento em equipamentos e em analistas qualificados. Sendo assim, a credibilidade do medicamento manipulado exige qualificação do profissional farmacêutico, garantindo eficácia terapêutica e funcional, além da segurança, evitando riscos sanitários como intoxicações, reações adversas e até mesmo a falta de atividade farmacológica. (FERRAZ E SILVA, 2008; MARKMAN *et al*, 2009; MARTINELLI *et al*, 2005).

Há uma preocupação dos órgãos de vigilância no sentido de estabelecer normas de qualidade para os produtos manipulados, uma vez que não são raros os casos de erros importantes, observados nos medicamentos manipulados, inclusive com óbitos (FERRAZ E SILVA, 2008).

## **OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho foi o estudo da metodologia para a análise quantitativa de cloridrato de amitriptilina de cápsulas manipuladas em diferentes farmácias da cidade de Jundiaí, Estado de São Paulo, utilizando a técnica de titulação, visando a qualidade desses medicamentos, quanto a perda ou excesso de princípio ativo na manipulação de cápsulas.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Amostras:

Foram escolhidas 5 farmácias de manipulação da cidade de Jundiaí, Estado de São Paulo, em localidades distintas. Foram analisadas cápsulas contendo 10 mg de cloridrato de amitriptilina cada, obtidas com receita especial, sendo 20 cápsulas de cada farmácia, codificadas em A, B, C, D e E.

### Preparo da Amostra:

Foram pesadas, em balança analítica Shimadzu AY220, as 20 cápsulas de cada amostra para cálculo da massa média e seu respectivo desvio padrão. Para o cálculo de massa média, retiraram-se os conteúdos das cápsulas gelatinosas, verificaram-se suas respectivas massas e estas foram homogeneizadas em um almofariz.

### Procedimento:

Para quantificar o cloridrato de amitriptilina nas cápsulas manipuladas, inicialmente, foi realizada a técnica de titulação, conforme descrito pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição, Parte II, Fascículo 6, Monografia 129, 2005. No entanto, devido a problemas inerentes à técnica, como, por exemplo, a dificuldade de visualização do ponto final em titulação não aquosa, optou-se em realizar testes variando-se concentrações e volumes de reagentes, quantidade de amostra, dentre outras variáveis, na tentativa de manter sempre o mais próximo possível do procedimento previsto na Farmacopéia Brasileira, 2005 (BRASIL, 2005).

O procedimento descrito na literatura envolve a dissolução de 1 g da amostra em 30 mL de ácido acético glacial. Quando necessário, realizar um leve aquecimento e deixar a solução resfriar até temperatura ambiente. Em seguida, deve-se adicionar 10 mL de acetato mercúrico e titular com ácido perclórico 0,1 mol/L, utilizando cloreto de metilrosanilínio (cristal violeta) como indicador, até coloração verde. Cada mL de ácido perclórico 0,1 mol/L equivale a 31,391 mg de cloridrato de amitriptilina (BRASIL, 2005).

A partir desse método, foram realizados alguns testes, conforme mostra a Tabela 1, utilizando-se sempre a técnica de titulação.

Tabela 1. Metodologias testadas para a quantificação de amitriptilina em cápsulas manipuladas.

TESTE	METODOLOGIA UTILIZADA	QUANTIDADE E/OU CONCENTRAÇÃO	AMOSTRA	MASSA	OBSERVAÇÕES
-------	-----------------------	------------------------------	---------	-------	-------------

		<b>O DOS REAGENTES</b>			
1º Teste	Titulação (Farmacopéia)	- 15 mLác. acético glacial - 5 mL acetato mercúrico - Titulante: ác. perclórico 0,1 mol/L - 3 gotas de indicador	Farmácia A Triplicata	1) 0,5014 g 2) 0,5015 g 3) 0,5473 g	
2º Teste	Titulação (Farmacopéia)	- 15 mL ác. acético glacial - 5 mL acetato mercúrico para amostra 1 e 10 mL para amostra 2 - Titulante: ác.perclórico 0,1 mol/L - 1 gota de indicador	Farmácia A Duplicata	1) 0,5006 g 2) 0,5001 g	Diluição do indicador a 50 % em álcool etílico.
3º Teste	Titulação (Farmacopéia)	Quantidades proporcionais segundo a Farmacopéia, idem 1º teste.	Farmácia A (última amostra)	1) 0,3971 g	Filtração da amostra dissolvida em ácido acético (turbidez nos testes anteriores).
4º Teste	Titulação (Farmacopéia)	Quantidades proporcionais segundo a Farmacopéia, idem 1º teste.	Farmácia B Triplicata	1) 0,2035 g 2) 0,2003 g	Troca do indicador para vermelho de metila
				3) 0,4991 g	E aquecimento em Banho-Maria
5º Teste	Titulação (Farmacopéia)	- 50mLác. acético glacial - 5 mL acetato mercúrico - Titulante: ác. perclórico0,1 mol/L - 2 gotas de indicador	Farmácia B	1) 0,2039 g	Novo preparo do indicador (cristal violeta): dissolvido em água e ácido acético.
6º Teste	Titulação Potenciométrica	- 30 mL ác. acético glacial - 5 mL acetato mercúrico - Titulante: ác. perclórico 0,1 mol/L	Farmácia B Triplicata	1) 0,5007 g 2) 0,5007 g 3) 0,5002 g	Agitador magnético; tabela para a construção da curva de calibração.
7º Teste	Titulação Potenciométrica	Quantidades proporcionais segundo a Farmacopéia, idem	Farmácia B	1) 3,5164 g	Adição de indicador; troca do eletrodo.

		1º teste.			
8º Teste	Titulação Potenciométrica	Quantidades proporcionais segundo a Farmacopéia, idem 1º teste. * Titulante: ác.perclórico 0,05 mol/L	Farmácia C	1) 3,0051 g	Diluição do titulante; novo preparo do acetato mercúrico 6 % em água destilada; sem indicador.
9º Teste	Titulação Potenciométrica	Quantidades proporcionais segundo a Farmacopéia, idem 1º teste. *Titulante: ác. perclórico 0,01 mol/L	Farmácia D	1) 3,4854 g	Diluição do titulante; novo preparo do acetato mercúrico 6 % em água destilada e ác. acético glacial; sem indicador.
10º Teste	Titulação Potenciométrica	Quantidades proporcionais segundo a Farmacopéia, idem 1º teste. * 35 mL de benzeno *Titulante: ác. perclórico 0,05 mol/L	Farmácia E	1) 2,2034 g	Diluição do titulante; novo preparo do acetato mercúrico 6 % em ác. acético glacial; adição de benzeno; com indicador cristal violeta.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No procedimento de preparo das amostras, determinou-se um tempo de agitação de 10 minutos para dissolução do cloridrato de amitriptilina em ácido acético, pois a solução ficou levemente turva, devido a não solubilização dos excipientes em ácido acético. Dessa forma, tentou-se garantir total solubilização do fármaco no solvente utilizado, já que visualmente a detecção dessa total solubilização foi prejudicada pela turbidez da solução (BACCAN *et al*, 1985).

A titulação realizada nesse trabalho é em meio não-aquoso, cujo conceito baseia-se na definição ácido-base de Bronsted-Lowry. Segundo esses autores, ácido é a substância que tem a capacidade de doar prótons e, base é aquela que tem a capacidade de receber prótons. Assim, substâncias potencialmente ácidas podem funcionar como ácidos somente em presença de base à qual possam doar próton e vice-versa. Portanto, o solvente desempenha um papel muito importante na determinação do caráter ácido-básico de uma substância, já que dele depende o meio necessário para que um ou outro



caráter seja ressaltado (MENDHAM, 2002; BACCAN *et al*, 1985). A água deveria ser o solvente de escolha, pela fácil disponibilidade. No entanto, por seu caráter anfótero – ácido e básico – pode competir com a base ou com o ácido a ser determinado pela captação ou doação do próton se tais compostos forem mais fracos do que a água. Tais substâncias não seriam, portanto, tituláveis em meio aquoso, que é o caso do cloridrato de amitriptilina, um fármaco com caráter básico fraco (BRASIL, 2005).

Os solventes empregados na titulação em meio não-aquoso devem satisfazer certas exigências, como não sofrer reações secundárias com a substância, nem com o titulante. Eles devem dissolver o produto da titulação e permitir com facilidade a visualização do ponto final, seja este medido mediante o uso de indicadores, ou mediante potenciômetro. Também devem ser de baixo custo (MENDHAM, 2002).

Para a titulação de substâncias de caráter básico, como as aminas, empregam-se solventes de natureza relativamente neutra ou ácida, sendo o ácido acético glacial o mais empregado. Tem igualmente a finalidade de evitar o excesso de água eventualmente presente como umidade absorvida ou de hidratação do fármaco (BRASIL, 2005).

É importante a adição de acetato mercúrico em titulações de cloridratos para evitar a interferência dos halogênios na titulação: quando se trata de sais de ácidos halogenados – cloridrato, bromidrato e iodidrato – deve-se adicionar acetato mercúrico, que não se dissocia em solução de ácido acético. O íon haleto, base demasiadamente fraca para reagir quantitativamente com ácido perclórico em ácido acético, é substituído quantitativamente pelo íon acetato, que em ácido acético é base forte (BRASIL, 2005).

As massas médias das amostras de medicamentos analisadas, assim como seus respectivos desvios padrão encontram-se na Tabela 2.

**Tabela 2.** Dados de massa média, desvio padrão e desvio padrão relativo das amostras de cápsulas manipuladas de cloridrato de amitriptilina\*.

	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	Farmácia E
Massa Média (g)	0,1566	0,3240	0,1508	0,1751	0,1128
Desvio Padrão	0,0067	0,0127	0,0034	0,0042	0,0021
Desvio Padrão Relativo (%)	4,2489	3,9083	2,2261	2,4196	1,8326

\* Os valores de massa média referem-se aos conteúdos das 20 cápsulas de cada amostra, ou seja, princípio ativo e excipiente.

Como mostra a Tabela 2, os valores referentes às massas médias das cápsulas manipuladas pelas farmácias A, C e D encontram-se muito próximos (em especial as das farmácias A e C). A farmácia B possui uma massa média superior em relação às outras, isso se deve à cápsula utilizada que era maior em comparação às cápsulas usadas pelas outras farmácias. Dessa maneira, provavelmente a farmácia B utilizou uma maior quantidade de excipiente para ter o total preenchimento das cápsulas.

Já a massa média e o desvio padrão das cápsulas manipuladas pela farmácia E apresentaram-se inferiores comparando-se aos valores das outras cápsulas.

Segundo a monografia oficial da United States Pharmacopeia (USP) o desvio padrão relativo das massas de comprimidos e cápsulas não pode ser superior a 5 % (USP XXIII, 1995). Dessa forma, os resultados encontrados para as cinco amostras estão de acordo com as exigências, no entanto, as cápsulas manipuladas pela farmácia A foram as que apresentaram o desvio padrão relativo maior (4,2489 %), mostrando menor precisão.

Para as análises quantitativas de cloridrato de amitriptilina nas cápsulas manipuladas das farmácias codificadas em A, B, C, D e E de Jundiaí, foram realizados alguns testes de métodos descritos na parte experimental desse trabalho, utilizando-se sempre a técnica de titulação, baseados no procedimento previsto pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2005).

**1º Teste:** No primeiro teste, em que se manteve o procedimento da Farmacopéia, observou-se que a coloração inicial, violeta, permaneceu durante toda a titulação. Não foi possível visualizar o ponto final da titulação, que deveria ser com o aparecimento da cor verde.

**2º Teste:** No segundo teste, se fez uso do indicador diluído na tentativa de melhorar a visualização da mudança de coloração. Obteve-se uma coloração mais clara (lilás e não violeta), no entanto, também não foi observada mudança de coloração para verde. Em uma das replicatas utilizou-se o acetato mercúrico em maior quantidade, já que este acentua o caráter básico do fármaco e isso poderia facilitar a visualização do ponto final da titulação (VIEIRA *et al*, 2088). Porém, não se obteve visualização da viragem do indicador.

**3º Teste:** Nos testes anteriores, foi observada uma turvação nas soluções das amostras, o que poderia prejudicar a visualização do ponto final da titulação. Isso justificaria uma etapa prévia de filtração da solução da amostra (BACCAN *et al*, 1985). No entanto,

novamente não foi possível observar o ponto final da titulação, pois não ocorreu mudança de coloração.

**4º Teste:** A maior parte das titulações em meios não-aquosos é feita com um número reduzido de indicadores. Alguns exemplos típicos são: cristal violeta (utilizado pelo procedimento da Farmacopéia para doseamento do cloridrato de amitriptilina), vermelho de metila, 1-naftolbenzeína, vermelho de quinaldina e azul de timol (MENDHAM, 2002).

Com a dificuldade de visualização do ponto final da titulação, optou-se no quarto teste em utilizar outro indicador, o vermelho de metila. A solução deveria passar de amarela para rosa. No entanto, já iniciou em rosa, tornando-se o uso desse indicador impróprio para essa titulação. A replicata seguinte envolveu uma etapa de aquecimento da solução de cloridrato de amitriptilina, pois houve uma suposição de que o princípio ativo não teria se dissolvido totalmente, o que justificaria a solução não ter ficado amarela. Porém, não houve mudança, ficando a solução inicial com cor rosa.

**5º Teste:** No quinto teste, o indicador cristal violeta foi preparado utilizando-se uma mistura de solventes, sendo que um deles, o ácido acético, é o mesmo solvente utilizado para dissolver a amostra, o que poderia garantir um menor número de interferentes. Variaram-se também as quantidades dos solventes no preparo da amostra, mas, novamente a mudança de coloração não ocorreu, reprovando este teste.

**6º Teste:** Como foi relatado houve uma grande dificuldade em visualização da mudança de cor do indicador no ponto final das titulações, assim, iniciaram-se os testes envolvendo titulação potenciométrica. A detecção do ponto final da titulação potenciométrica poderá ser revelada por uma abrupta modificação do potencial, denominada de força eletromotriz (f.e.m.), em função do volume de titulante adicionado. Para medir essa variação de potencial, optou-se em utilizar um eletrodo de vidro combinado no modo milivolts (mV) por ser uma titulação em meio não aquoso, já que as medidas em pH ficariam em uma faixa muito estreita de valores (MENDHAM *et al*, 2002; SKOOG *et al*, 2002).

De modo geral, o ponto final de uma titulação potenciométrica pode ser detectado mais facilmente pelo exame da curva de titulação e de sua primeira derivada. A curva de titulação possui um formato de S, chamada de curva sigmóide. O ponto final da titulação gera um ponto médio da parte da curva em que há uma brusca elevação no valor do potencial, chamado de ponto de inflexão, que deve coincidir com o ponto de equivalência. Para estimar o ponto final, utilizam-se métodos analíticos, como a

determinação da primeira derivada da curva de titulação original. O máximo da primeira derivada corresponde ao ponto de inflexão da curva de titulação, ou seja, no ponto final que deve coincidir com o ponto de equivalência (teórico) (MENDHAM *et al*, 2002; SKOOG *et al*, 2002).

A construção da curva de titulação envolvida nesse trabalho é dada por potencial, em mV, em função do volume de ácido perclórico adicionado (mL). Nesse teste, obteve-se um resultado totalmente inesperado, com valores de variação de potencial diminuindo ao longo da titulação, o que não se justifica com a adição de um ácido forte ao meio, como o ácido perclórico. Assim, não se obteve um perfil de curva de titulação desejado, não sendo possível quantificar a amostra.

**7º Teste:** No sétimo teste, também realizado por titulação potenciométrica, utilizou-se uma maior quantidade de massa, supondo que a quantidade de cloridrato de amitriptilina estaria muito baixa para ser quantificada por titulação e, conseqüentemente, estaria dificultando a visualização do ponto final da titulação. Por esse mesmo motivo, simultaneamente adicionou-se o indicador cristal violeta. Diferentemente do teste anterior, devido à troca do eletrodo, a variação do potencial, em mV, foi aumentando ao longo da titulação. No entanto, ao construir a curva de titulação, esta não foi satisfatória, pois não apresentou um perfil adequado de uma curva de titulação, impossibilitando a detecção do ponto de equivalência da titulação. Além disso, a viragem de cor do indicador também não foi visualizada, com permanência da coloração inicial.

**8º Teste:** No oitavo teste, diluiu-se o titulante para 0,05 mol/L na tentativa de possibilitar a adição de um maior volume de ácido perclórico, que permitiria minimizar o erro de detecção do ponto final, já que espera-se um salto abrupto de uma determinada variável, como na variação do potencial, em milivolt. A partir dos resultados obtidos, fez-se a construção da curva de titulação e esta novamente foi insatisfatória para a quantificação da amostra, apresentando comportamento semelhante ao do sétimo teste.

**9º Teste:** No nono teste, com a nova diluição do titulante, para a concentração de 0,01 mol/L, e garantindo a diluição do titulante no mesmo solvente da amostra, ácido acético, construiu-se uma curva de titulação com os resultados provenientes da titulação potenciométrica, e esta obteve-se o mesmo comportamento dos testes 7 e 8, porém, com maior número de pontos analisados, devido à diluição do titulante.

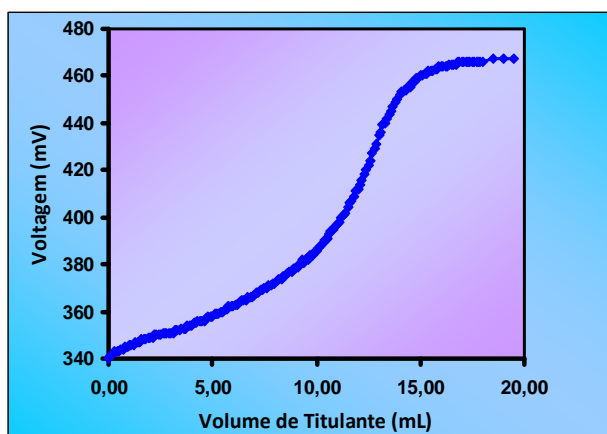
**10º Teste:** Nesse teste, os resultados obtidos na titulação potenciométrica permitiram a construção de uma curva de titulação satisfatória, sendo possível a detecção do ponto final da titulação. No entanto, seriam necessários replicatas de maneira a dar confiabilidade e precisão ao método.

O sucesso dos resultados para a quantificação do cloridrato de amitriptilina de cápsulas manipuladas, possivelmente se deu por uma série de fatores. Dentre eles, vale ressaltar que os reagentes utilizados estavam todos em ácido acético, o mesmo solvente da amostra, o que minimizou efeitos interferentes e garantiu que a água, não estando presente, não estaria competindo com o princípio ativo pelo titulante.

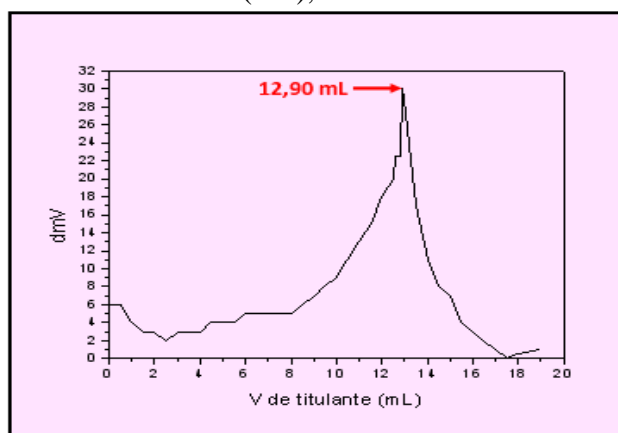
Segundo a Farmacopéia Brasileira, 2005, é recomendada a utilização de alguns solventes relativamente neutros de constante dielétrica baixa, tais como benzeno, clorofórmio ou dioxana, junto a qualquer solvente ácido ou básico, a fim de aumentar a sensibilidade dos pontos de viragem de titulação. Então, fez-se uso neste teste de benzeno, o que também teria auxiliado na detecção do ponto final da titulação (BRASIL, 2005).

Quanto ao uso do indicador cristal violeta neste teste simultaneamente ao uso do potenciômetro, observou-se que não ocorreu a mudança de coloração, permanecendo a cor lilás durante toda a titulação. Tendo conhecimento de que a viragem da titulação ocorreu neste teste, pode-se dizer que em titulações em meio não-aquoso, a visualização do ponto final da titulação é dificultada quando se utiliza indicadores visuais, independente de sua intensidade de cor (MENDHAM *et al*, 2002).

A partir dos dados obtidos experimentalmente, foi possível a construção da curva de titulação e sua respectiva primeira derivada, possibilitando a detecção do ponto final de cada titulação, como mostram as Figuras 2 e 3.



**Figura 2.** Curva de titulação, mostrando a variação do potencial (mV) em função do volume de titulante adicionado (mL), da amostra da Farmácia E (10º teste).



**Figura 3.** Gráfico da primeira derivada da curva de titulação da amostra da Farmácia E (10º teste).

A partir da análise do pico máximo do gráfico da primeira derivada da curva de titulação, foi possível encontrar o volume de titulante utilizado e realizar os cálculos para determinar o teor de cloridrato de amitriptilina nas cápsulas manipuladas pela farmácia E.

Para a determinação do teor de cloridrato de amitriptilina nas cápsulas manipuladas pela farmácia E, considerou-se inicialmente o volume de 12,90 mL do ácido perclórico 0,05 mol/L utilizado na titulação, o que equivale a 0,00065 mol de titulante.

Como a reação tem proporção de 1:1, em mol, tem-se que a quantidade de cloridrato de amitriptilina também é de 0,000645 mol. A partir da massa molar do cloridrato de amitriptilina (313,91 g/mol), calculou-se a massa da amostra titulada e obteve-se 0,2025 g. Em seguida, realizou-se o cálculo da massa de cloridrato de amitriptilina por cápsula, considerando-se a massa média das cápsulas da Farmácia E.

A massa de cloridrato de amitriptilina encontrada por cápsula manipulada da Farmácia E foi de 10,4 mg, ou seja, um teor de aproximadamente 104 % (considerando-se o valor fornecido no rótulo, de 10 mg, como 100 % para fins comparativos), estando dentro do limite aceitável pela Farmacopéia Brasileira, que é de 90 a 110 % do valor fornecido no rótulo (BRASIL, 2005). Porém, seriam necessárias mais replicatas da análise a fim de se concretizar um resultado real. Isto não foi possível, devido a falta de amostras causadas pelas várias tentativas analíticas já descritas. O fato do analito ser de controle especial impossibilitou a aquisição de mais amostras para os experimentos.

## **5. CONCLUSÃO**

Conclui-se que os métodos analíticos descritos na literatura necessitam ser estudados para que se obtenham resultados seguros. As informações fornecidas são objetivas, sendo necessário um estudo aprofundado do método para que este seja efetivo.

Deve-se ter a iniciativa de levantar alternativas para modificar o método até este tornar-se apropriado para a análise desejada. Isso necessita um comprometimento do analista em estudar e conhecer os dados disponíveis para realizar as modificações. Alguns pontos são importantes para o sucesso de uma pesquisa analítica: utilizar a literatura como referência; conhecer a técnica utilizada, assim como o princípio do método utilizado; conhecer as propriedades físico-químicas da amostra e reagentes utilizados; conhecer a reação química envolvida.

Pode-se observar neste trabalho, a dificuldade de visualização do ponto final de uma titulação em meio não-aquoso utilizando indicadores visuais, método descrito pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2005). Apenas foi possível obter um resultado satisfatório utilizando a titulação potenciométrica, visto que, em mesmas condições, de quantidades e preparo de reagentes, a visualização do ponto final não foi possível com o uso do indicador visual.

Pelos dados obtidos no décimo teste, leva-se a concluir que foi possível quantificar as cápsulas da Farmácia E. A massa de cloridrato de amitriptilina encontrada foi de 10,4 mg, teor aproximado de 104 %, estando dentro do limite proposto pela Farmacopéia Brasileira de 90 a 110 % do valor fornecido no rótulo. Porém, seriam necessárias replicatas para garantir a precisão e eficiência do método. O fato de terem sido realizados muitos testes até o estabelecimento da metodologia analítica e de as amostras necessitarem de receituário de controle especial não foi possível a aquisição de mais unidades.

A titulação potenciométrica mostrou-se uma técnica relativamente simples, segura, de fácil execução, sendo uma alternativa para laboratórios de pequeno e médio porte que realizam análises de rotina para controle de qualidade.

## **6. REFERÊNCIAS**

ANVISA. Lista de medicamentos de referência. Brasília: ANVISA, 2010. Disponível

em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0fed7180402d4a9985e38754e035b7cb/121110\\_a.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0fed7180402d4a9985e38754e035b7cb/121110_a.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 23 nov. 2010.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 21 de 17 de junho de 2010. Brasília: ANVISA, 2010. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/54a57e80480482e1aedbe70623c4ce6/RDC\\_21\\_de\\_17\\_06\\_2010.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/54a57e80480482e1aedbe70623c4ce6/RDC_21_de_17_06_2010.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 28 ago. 2012.

ALMEIDA, F. P. P. C. P. Determinação de tramadol e amitriptilina em saliva por LC-MS. Sua aplicação em amostras de condutores no âmbito de um projecto de investigação europeu. 2009. Dissertação (Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra. Disponível em:

<[https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/13022/1/Dissert\\_mestrado\\_FAlmeida.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/13022/1/Dissert_mestrado_FAlmeida.pdf)>. Acesso em: 29 nov. 2010.

BACCAN, N.; ANDRADE, J.C.; GODINHO, O.E.S.; BARONE, J.S. Química Analítica Elementar. 2ª Ed. São Paulo: Edgard Blucher, 1985.

BRASIL. Decretos e Leis. Farmacopéia brasileira. 4.ed. Parte 1 e 2. São Paulo: Atheneu; 2005.

CUNHA JÚNIOR, R. J.; BARRUCAND, L.; VERÇOSA, N. Estudo das alterações eletrocardiográficas com o uso de antidepressivos tricíclicos em pacientes com dor crônica. Rev Bras Anesthesiol. 59(1): 46-55, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942009000100007](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942009000100007)>. Acesso em: 28 ago. 2012.

DEG, Informe Técnico Farmacêutico, Cloridrato de Amitriptilina. V 01 Abril, 2007. Disponível em: <<http://www.fagron.com.br/Literaturas/LITERATURAS%20FARMACEUTICAS%5CA%5CAMITRIPTILINE%20HCL.PDF>>. Acesso em: 07 set. 2012.

FERRAZ, C. C.; SILVA, M. L. O. Avaliação do controle de qualidade em farmácias com manipulação na cidade de Sorocaba, SP. Revista de Estudos Universitários. 34, 2008. Disponível em: <<http://periodicos.uniso.br/index.php/reu/article/viewFile/87/50>>. Acesso em: 08 set. 2012.

HARRIS, D. C. Análise Química Quantitativa. 6.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005. p.128-147.

MARKMAN, B. E. O. et al. Identificação de antifúngicos azólicos em produtos manipulados por CLAE-UV. Boletim Epidemiológico Paulista. 63(6), 2009. Disponível em: <[http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa63\\_antifungicos.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa63_antifungicos.htm)>. Acesso em: 02 dez. 2010.

MARTINELLI, H. K. et al. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias



de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná. Acta Scientiarum. Health. 27(2): 137-143, 2005. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/viewFile/1378/788>>. Acesso em: 16 nov. 2010.

MEDLEY: Bula de Medicamento: CLORIDRATO de amitriptilina. Campinas: 2007. Disponível em: <[http://www.medley.com.br/bula/cloridrato\\_de\\_amitriptilina\\_comp\\_rev.pdf](http://www.medley.com.br/bula/cloridrato_de_amitriptilina_comp_rev.pdf)>. Acesso em: 22 set. 2010.

MENDHAM, J. et al. Vogel – Análise Química Quantitativa, Rio de Janeiro, Editora LTC, 2002.

OLIVEIRA, E. Enurese na criança e no adulto. 2010. Disponível em: <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?601>. Acesso em: 29 nov. 2010.

PORTAL EDUCAÇÃO, Artigos de Farmácia: AMITRIPTILINA. 2011. Disponível em: <<http://www.portaleducacao.com.br/farmacologia/artigos/36/amitriptilina>>. Acesso em: 07 set. 2012.

POTTER, W. Z.; HOLLISTER, L. E. Fármacos antidepressivos. In: KATZUNG, B.G. (Coord.). Farmacologia básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 404-415.

RANG, H. P. et al. Farmacologia. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 368- 384, 560-574.

SHELLACK, G. Farmacologia na prática clínica da área de saúde. São Paulo: Fundamento Educacional, 2006. p. 92-107.

SILVEIRA, G., TARLEY, C. R. T. Determinação turbidimétrica do antidepressivo amitriptilina em sistema fia explorando a formação do par iônico com lauril sulfato de sódio. Química Nova. 31(7): 1653-1659, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000700010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000700010&script=sci_arttext)>. Acesso em: 28 ago. 2012.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T. A. Princípios de Análise Instrumental, 5ª ed., Porto Alegre: Bookman, 2002.

TOLEDO, R. A. et al. Estudo eletroquímico e químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico amitriptilina. Química Nova. 28(3): 456-461, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422005000300017](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000300017)>. Acesso em: 28 ago. 2012.

USP - United States Pharmacopeia, XXIII. The United States Pharmacopeia Convention. Ed. Rockville, 1995.

VIEIRA, C. A.; ALVEZ, R. S.; BARBIERI, R. S. Doseamento de fármacos pela técnica de volumetria de neutralização em meio não aquoso. Associação Brasileira de Química. 48º Congresso Brasileiro de Química. Rio de Janeiro, 2008.