

## CARACTERÍSTICAS DA BUCLIZINA E DETERMINAÇÃO POR TITULAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS \*

Waldomiro PREGNOLATTO \*\*  
Narcildo Luiz PISSATTO \*\*\*

RIAL-A/401

PREGNOLATTO, W. & PISSATTO, N.L. — Características da buclizina e determinação por titulação espectrofotométrica em produtos farmacêuticos. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 34: 69-77, 1974.

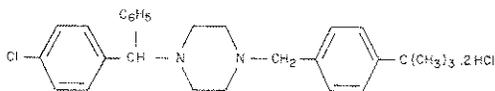
**RESUMO:** Descrevem-se neste artigo algumas características do dicloridrato de buclizina, um tranquilizante e anti-histamínico usado em composições farmacêuticas. Curvas de titulação e espectros de absorção da substância pura são apresentados.

Descreve-se, também, uma técnica para determinação da substância, quando livre, por simples titulação em meio não aquoso, com ácido perclórico e cristal violeta como indicador, e técnica para determinação por titulação espectrofotométrica, com ou sem purificação prévia por lavagem com éter dietílico, e por cromatografia em camada delgada e com leitura espectrofotométrica a 239 nm, em solução clorofórmica, ou 274 nm, em benzeno.

**DESCRITORES:** dicloridrato de buclizina, características; dicloridrato de buclizina, determinação espectrofotométrica em medicamentos; medicamentos, dicloridrato de buclizina.

### I N T R O D U Ç Ã O

A buclizina é uma substância tranquilizante e anti-histamínica, cujo nome químico é 1-(p-tert-Butilbenzil)-4-(p-cloro  $\alpha$ -fenilbenzil)piperazina. Comercialmente apresenta-se sob a forma de dicloridrato, com a seguinte fórmula estrutural:



Esta substância foi sintetizada inicialmente por MORREN<sup>1</sup> e, mais recentemente, por CHUAN-MING *et alii*<sup>2</sup>. Suas propriedades físicas e químicas são muito pouco conhecidas; está inscrita no Index Merck, 8a ed., p. 172, onde encontramos que o ponto de fusão do dicloridrato é de 230 a 240°C e o da base livre é de 217 a 220°C, como descrito por MORREN, em sua patente.

Em relação aos métodos de dosagem, também pouco registra a literatura; CIACCIO *et alii*<sup>3</sup> e RINK *et alii*<sup>7</sup> verificaram que a substância é titulável em meio não

\* Realizado no Departamento de Controle de Qualidade da Laboratil S.A. — Indústria Farmacêutica, São Paulo, S.P.

\*\* Do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, S.P.

\*\*\* Da Laboratil S.A. — Indústria Farmacêutica.

aquoso por ácido perclórico, verificando o primeiro que a buclizina apresenta um ponto de viragem em meio acético e dois em acetônitrila, comportando-se, em meio acético, como substância dibásica; apresenta, em seu trabalho, curvas de neutralização determinadas potenciométricamente. Rink *et alii* descrevem uma técnica para a mesma dosagem potenciométrica, e outra usando o cristal violeta como indicador, com o ponto de viragem para o azul, em meio benzeno-acético.

BLAZEK *et alii*<sup>1</sup> separaram a buclizina de outros anti-histamínicos por cromatografia em coluna, depois de extrair a mistura, de preparados farmacêuticos, com álcool a quente, e titulação da base livre potenciométricamente com ácido clorídrico 0,1 N.

Uma tentativa de dosagem da buclizina por cromatografia em fase gasosa é descrita por SMITH & CARLSON<sup>8</sup>, que transformaram a buclizina em éter trimetil-sílico, que é facilmente volatilizável e estável.

A literatura registra métodos para separação e identificação deste e de outros anti-histamínicos por cromatografia em camada delgada, em trabalhos elaborados por FIKKE<sup>4</sup>, FIKKE & SUNSHINE<sup>5</sup>, SUNSHINE *et alii*<sup>9</sup> & ZINGALES<sup>10</sup>. Todos esses autores descrevem técnicas para a separação de uma série de anti-histamínicos, incluindo a buclizina, através de vários solventes. Reagentes para identificação e os R<sub>f</sub> também são descritos.

Descrevemos em nosso trabalho algumas características e métodos para o controle do produto comercial e uma técnica para a determinação da buclizina em produtos farmacêuticos, tais como comprimidos, cápsulas e suspensões.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 1. Características da buclizina

O produto comercial apresenta-se sob a forma de dicloridrato, o que é comprovado pela dosagem do cloro potenciométrica-

mente; é praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em álcool e em benzeno, solúvel em álcool a quente, e muito solúvel em clorofórmio. Purificada por recristalização em álcool-água, ou álcool-água em meio clorídrico, apresenta-se sempre como monocloridrato. A fig. 1 reproduz a curva de titulação do cloro no produto comercial e no recristalizado, onde se observa claramente a composição dos respectivos cloridratos\*.

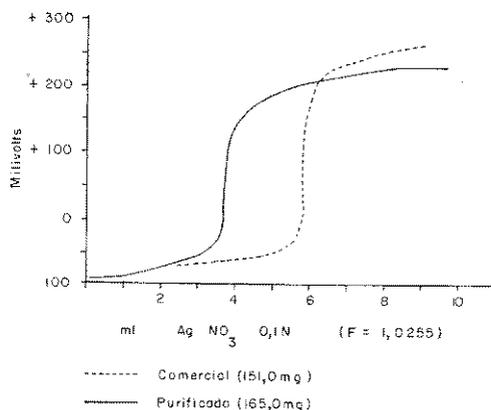


Fig. 1 — Dosagem de cloretos no dicloridrato de buclizina na amostra comercial e na purificada.

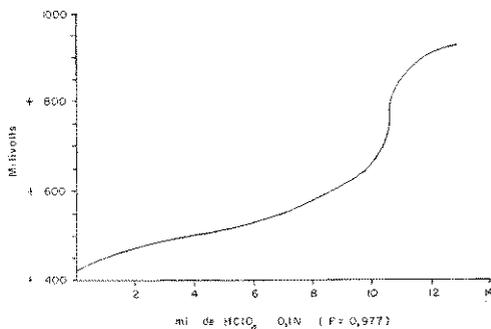


Fig. 2 — Titulação do dicloridrato de buclizina com ácido perclórico 0,1N (265,4 mg).

\* Combi-titulador Methron.

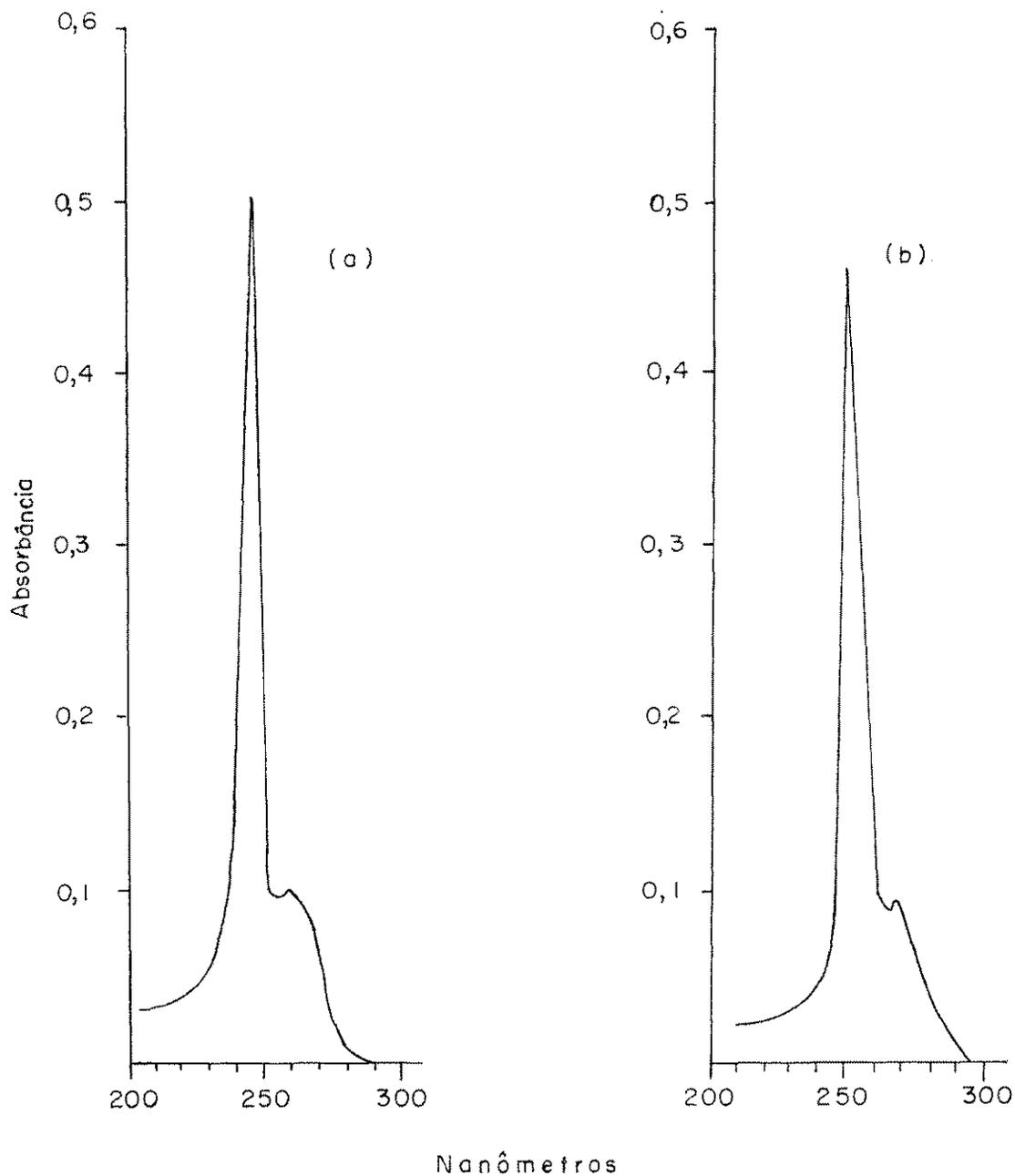


Fig. 3 — Absorbância do dicloridrato de buclizina (a) e monoclórídrico de buclizina purificada (b) em clorofórmio (50  $\mu\text{g/ml}$ ).

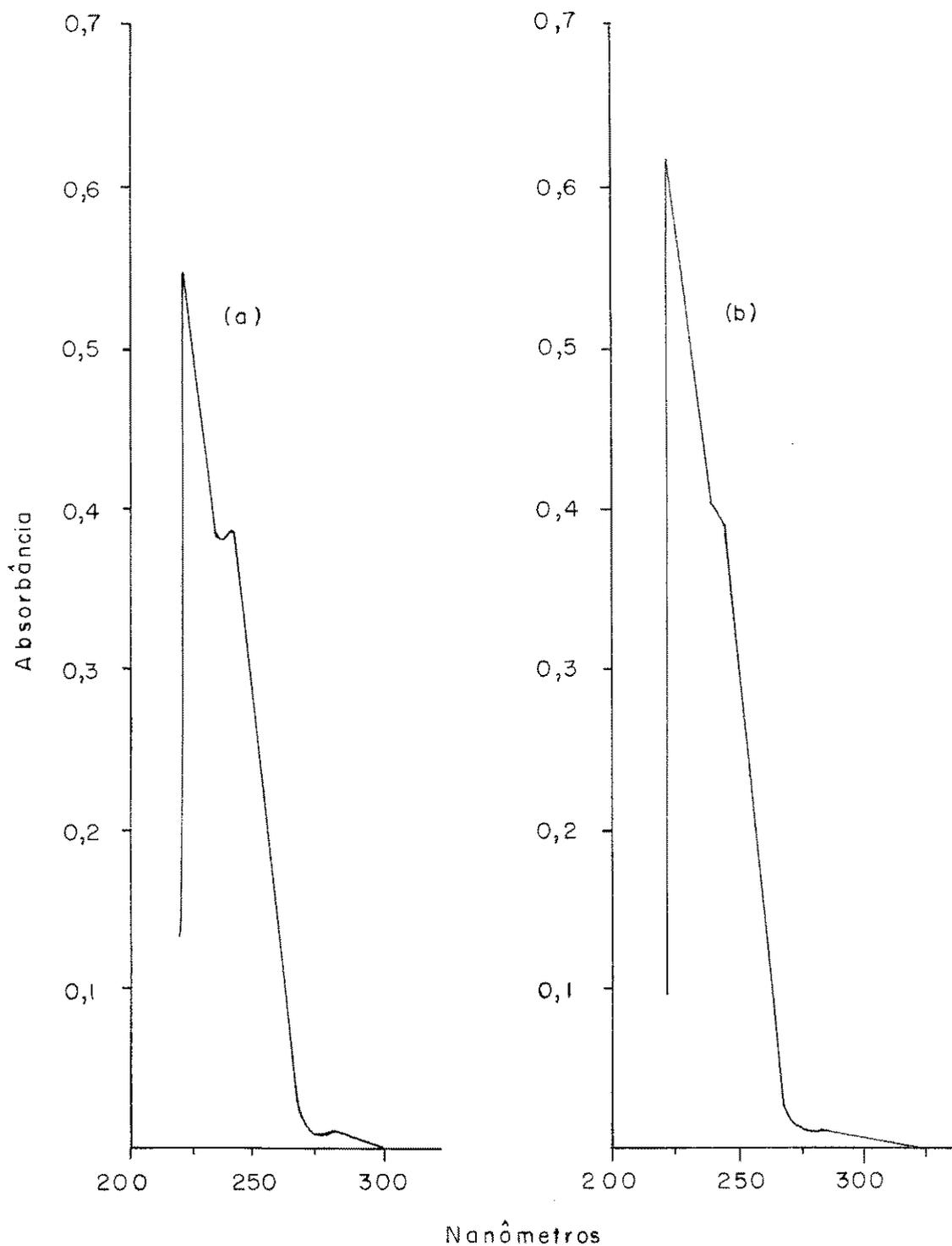


Fig. 4 — Absorbância do monoclórídato de buclizina (a) e do diclorídato de buclizina comercial (b) em álcool absoluto (25 µg/ml).

## 2. Métodos de determinação

A buclizina pode ser determinada por volumetria (titulação em meio não aquoso por ácido perclórico) ou por métodos espectrofotométricos; a fig. 2 reproduz a curva de titulação em meio não aquoso com ácido perclórico e a fig. 3 reproduz os espectros de absorção, em clorofórmio, do produto comercial e do recristalizado; ambos apresentaram máximo em 260 e 239 nm e mínimo em 225 nm, com  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 103,6$  e  $95,6$  a 260 e 239 nm, respectivamente.

A fig. 6 reproduz o espectro no infravermelho do produto comercial, obtido em espectrofotômetro\*, pastilha de Kbr. O ponto de fusão do produto comercial situa-se entre 210-225°C e o do purificado entre 232,5-247,5°C.

### 2.1 Determinação por titulação com ácido perclórico

Pese cerca de 0,250 g do produto, transfira para frasco de 300 ml, dissolva em 100 ml de ácido acético glacial previamente tratado com anidrido acético, adicione 10 ml de solução de acetato de mercúrio a 6% p/v em ácido acético, e 3 gotas do indicador cristal violeta a 1% p/v em ácido acético glacial.

Titule com ácido perclórico 0,1 N em solução acética até viragem para verde. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 25,297 mg de dicloridrato de buclizina.

### 2.2 Determinação espectrofotométrica em comprimidos, cápsulas e suspensões.

#### a) Em comprimidos e cápsulas

O teor de buclizina em especialidades farmacêuticas na forma de comprimidos e cápsulas contendo, além de buclizina, vitaminas B1, B2, B6, carnitina e nicotinamida, foi facilmente determinado por processo di-

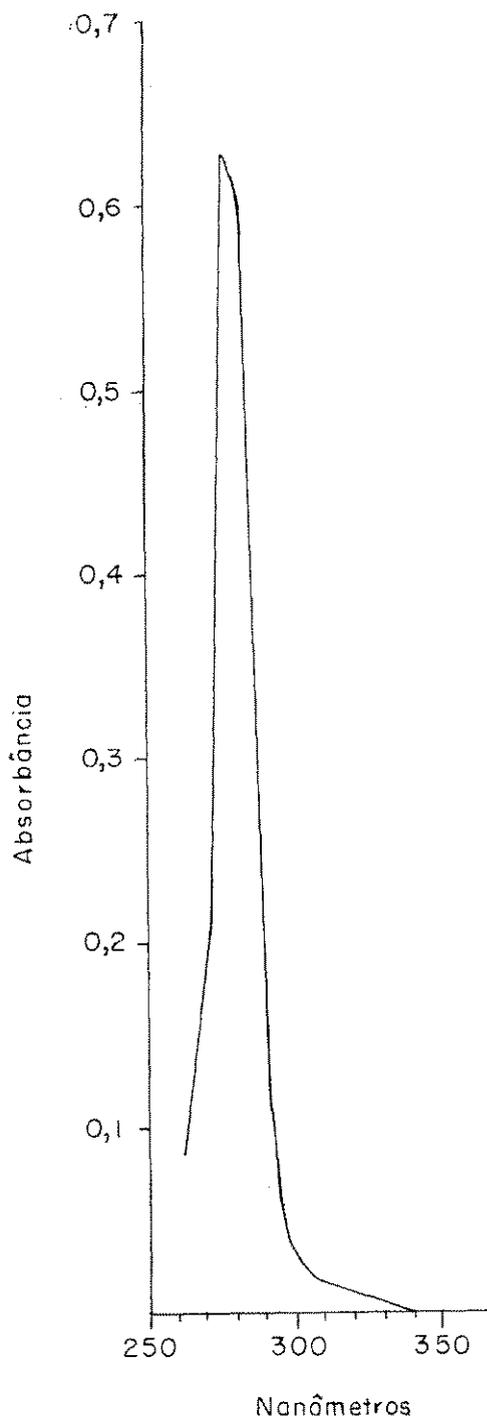


Fig. 5 — Absorbância da buclizina em benzeno (50 µg/ml).

\* Perkin Elmer 187-B.

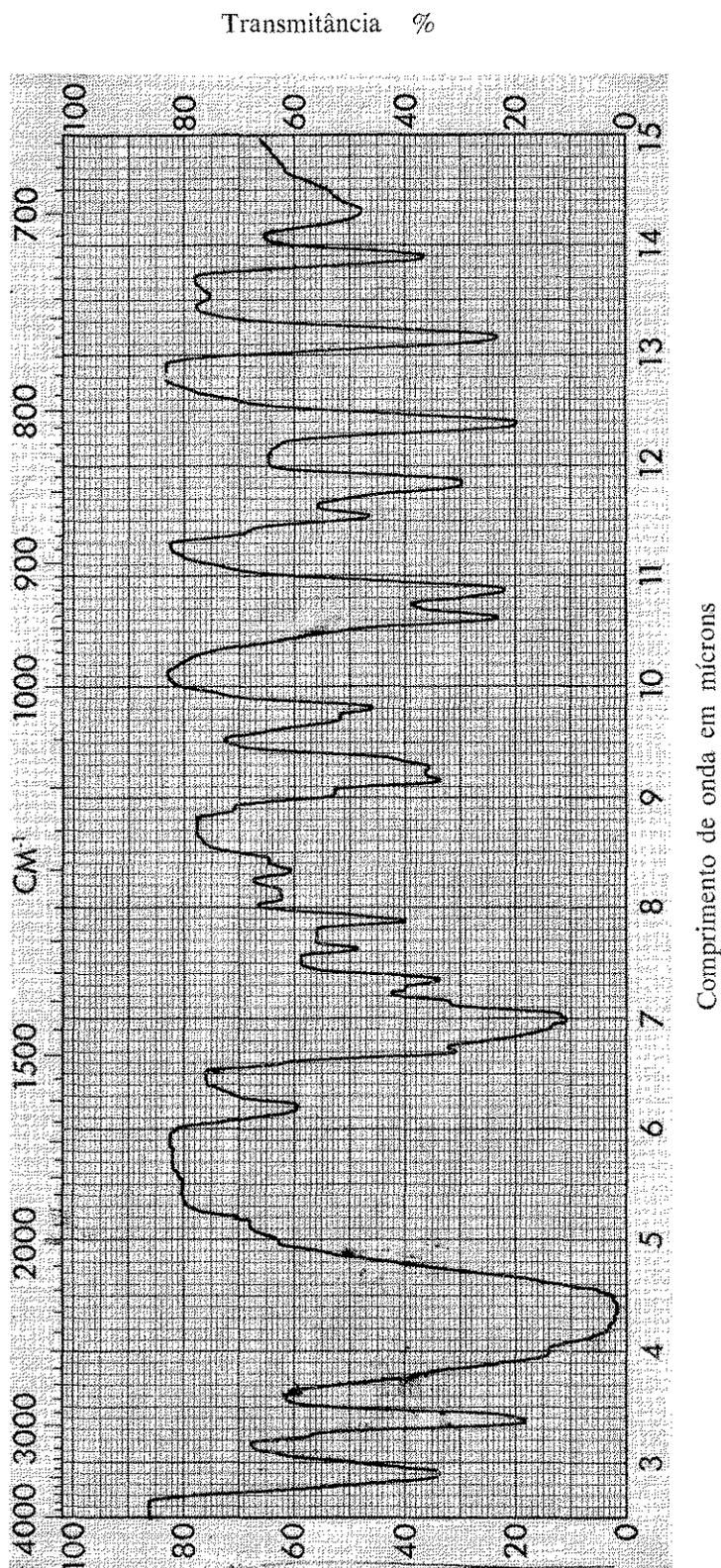


Fig. 6 — Espectro no I.V. do dicloridrato de buclizina (pastilhas de KBr).

reto de extração da buclizina com clorofórmio e leitura em espectrofotômetro\*.

Foram triturados em almofariz 10 comprimidos de buclizina, ou o conteúdo de 10 cápsulas (12,5 mg de buclizina por unidade). Uma alíquota do pó contendo teoricamente 5 mg de buclizina foi transferida para balão volumétrico de 100 ml e juntaram-se 50 ml de clorofórmio. Agitou-se fortemente o balão por cinco minutos, completou-se o volume com clorofórmio e homogeneizou-se. A solução foi, em seguida, filtrada por papel e a absorbância determinada em 239 nm, em cuba de 1 cm, e clorofórmio como branco.

Uma prova em branco foi inicialmente feita com a mistura das mesmas substâncias nas mesmas concentrações. A fig. 7 reproduz o perfil do extrato clorofórmico dessa mistura nas condições anteriormente descritas.

#### b) *Em suspensões*

Os preparados analisados continham, além da buclizina, carnitina, vitaminas B1, B2, B6, nicotinamida, ácido glutâmico, glicerofosfato de cálcio, conservadores, cloreto férrico. Nesse caso, o solvente ideal para a extração da buclizina foi o benzeno, por ser seletivo. Nenhuma purificação prévia foi necessária.

Uma alíquota do produto que continha teoricamente 5 mg de buclizina foi transferida para balão volumétrico de 100 ml, juntaram-se 50 ml de benzeno e agitou-se fortemente por 10 minutos, completou-se o volume com benzeno, homogeneizou-se e filtrou-se. Determinou-se a absorbância a 274 nm, usando cuba de 1 cm e benzeno como branco. Cuidado especial foi tomado com as cubas, que devem ser do tipo de fechamento perfeito.

Em alguns casos de suspensões com fórmulas completamente desconhecidas, uma purificação prévia foi necessária. Umaz vezes, uma simples purificação por extração com éter dietílico foi suficiente; outras, purificação cromatográfica em camada delgada tornou-se necessária.

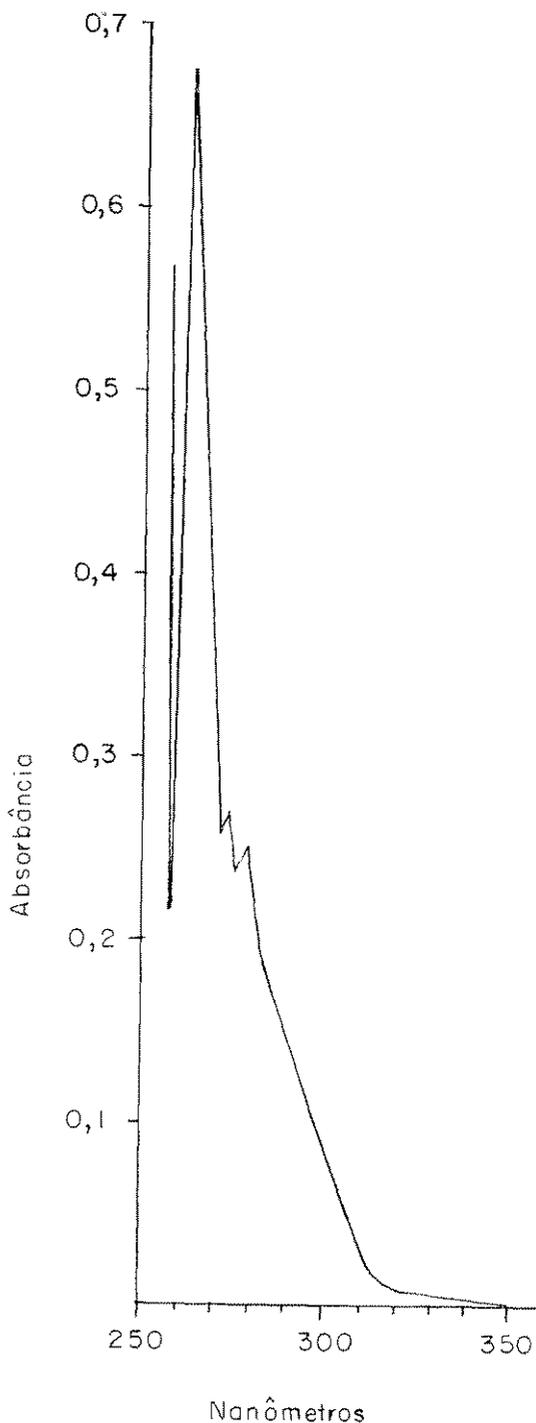


Fig. 7 — Absorbância do dicloridrato de buclizina em medicamentos (50 µg/ml).

\* Varian, mod. 635 com registrador.

### 2.3 Purificação por cromatografia em camada delgada

A buclizina foi separada por cromatografia em camada delgada, usando-se o sistema IV, descrito por Zingales. A placa foi observada sob luz ultra-violeta e a mancha que apareceu a um Rf 0,89 foi raspada, eluída em clorofórmio e determinada espectrofotometricamente, como já descrito para comprimidos. Provas de recuperação por adição de quantidades conhecidas de buclizina em produtos desta classe foram feitas e a recuperação ficou situada ao redor de 98%.

### RESULTADOS E DISCUSSÕES

A buclizina, quando pura, pode ser facilmente dosada por titulação em meio acético com ácido perclórico, usando-se cristal violeta como indicador, tomando-se como ponto de equivalência a viragem para o verde. Essa afirmação se baseia em provas que efetuamos titulando a substância potenciométrica-mente em presença do indicador. Vê-se, na fig. 2, que o ponto de equivalência corresponde a 10,6 ml de ácido perclórico 0,1 N (F. 0,9779) para uma amostra de 265,4 mg e, exatamente neste ponto, o indicador virou para o verde.

Em misturas, a buclizina pode ser dosada por extração direta em benzeno ou clorofórmio e determinada espectrofotometrica-

mente ou, às vezes, a dosagem depende de uma prévia purificação, que tanto pode ser uma simples extração de interferentes com éter dietílico, ou separação cromatográfica.

Tentativas foram por nós feitas para a extração da buclizina, contida em produtos farmacêuticos, com etanol absoluto e posterior determinação espectrofotométrica. Apesar de trabalharmos com pequenas quantidades de substância, a extração etanólica nunca se mostrou quantitativa, quando comparada com as extrações clorofórmica ou benzênica. Devemos ainda acrescentar que, para misturas complexas, o benzeno, seguido do clorofórmio, mostraram-se sempre agentes de extração muito mais seletivos.

Usando a técnica descrita, determinamos a buclizina em uma série de produtos com ou sem fórmula completa conhecida, sempre com resultados satisfatórios. Na tabela abaixo estão relacionadas as diferentes classes desses medicamentos; os da classe A são produtos cuja composição completa não era conhecida e dos quais a buclizina foi extraída e determinada diretamente em clorofórmio, não necessitando purificação prévia cromatográfica; os da classe B são os mesmos produtos da classe A, mas que necessitam uma prévia purificação por cromatografia. Os da classe C são de fórmula completa conhecida, dos quais a buclizina foi extraída e determinada em benzeno. Os da classe D são de fórmula completa conhecida, nos quais a buclizina foi extraída e determinada diretamente em clorofórmio.

*Teores de dicloridrato de buclizina em diferentes classes de medicamentos*

Classe do produto	N.º de amostras	Teor de dicloridrato de buclizina		
		declarado mg/dose	médio encontrado mg/dose	Variação máximo-mínimo mg/dose
A	5	5,0	5,09	5,27 — 4,93
B	12	10,0	10,10	10,22 — 9,84
C	25	5,0	4,94	5,01 — 4,75
D	5	12,5	13,14	13,9 — 12,50

RIAL-A/401

PREGNOLATTO, W. & PISSATTO, N.L. — On the characteristics of buclizine dihydrochloride and its detection through spectrophotometric titration. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 34: 69-77, 1974.

**SUMMARY:** Some characteristics of the buclizine dihydrochloride, a tranquilizer and anti-histaminic agent used in pharmaceuticals, are described in this work. Titration curves and absorption spectra of the plain substance are also shown herein.

It is described as well a technic for detecting the substance, when free, through a simple titration with perchloric acid in a non-aqueous medium and violet crystal as indicator. Further it is described a technic for detecting the substance through spectrophotometric titration with or without previous purification by diethyl ether washing, and through thin-layer chromatography, with absorbance readings either at 239 nm in chloroformic solution or at 274 nm, in benzene.

**DESCRIPTORS:** buclizine dihydrochloride, characteristics; buclizine dihydrochloride, spectrophotometric determination in pharmaceuticals; pharmaceuticals, buclizine dihydrochloride.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLÁZEK, J.; MARES, V. & STEJSKAL, Z. — Determination of some new antihistamines by a chromatographic ion-exchange method. *Ceskosl. Farm.*, 6 (3): 150-1, 1957 apud *Analyt. Abstr.*, 5: 1683, 1958.
2. CHUAN-MING, L.; I-CHENG, Y. LIN-YING, L. — Preparation of buclizine hydrochloride. *Ydo Hsueh Hsueh Pao*, 18 (8): 317-20, 1964 apud *Chem. Abstr.*, 62: 2776b, 1965.
3. CIACCIO, L.L.; MISSAN, S.R.; McMULLEN, W.H. & GRENFELL, T.C. — Non-aqueous titration of 1,4-disubstituted piperazines. *Analyt. Chem.*, 29: 1670-3, 1957.
4. FIKE, W. — Structure-Rf correlation in the thin layer chromatography of some basic drugs. *Analyt. Chem.*, 38: 1697-1702, 1966.
5. FIKE, W.W. & SUNSHINE, I. — Identification of antihistamines in extracts of biological materials using thin layer chromatography. *Analyt. Chem.*, 37: 127-9, 1965.
6. MORREN, H.G. — Analkyperazines, apud *Chem. Abstr.*, 49: 2527h, 1955.
7. RINK, M. & RIEMHOFER, M. apud KUCHARSKY, J. & SAFARIK, L. — *Titrations in non aqueous solvents*. Translation Karel Sumbera. Amsterdam, Elsevier, 1965. p. 187.
8. SMITH, B. & CARLSON, O. — Gas chromatographic analysis of polyhydric organic compounds. *Acta chem. scand.*, 17: 455-60, 1963 apud *Chem. Abstr.* 59: 3294a, 1963.
9. SUNSHINE, I.; FIKE, W.W. & LANDESMAN, H. — Identification of therapeutically significant organic bases by thin-layer chromatography. *J. forens. Sci.*, 11 (3): 428-39, 1966 apud *Chem. Abstr.* 66: 16972s, 1967.
10. ZINGALES, I. — Sistematic identification of psychotropic drugs by thin-layer chromatography. Part I. *J. Chromat.*, 31: 405-19, 1967.

Recebido para publicação em 17 de junho de 1974.

