UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos

**ANÁLISE QUÍMICO-FARMACÊUTICA DA
BUSPIRONA**

TOSHIO HARAGUCHI

**Tese para obtenção do título de
DOUTOR**

Orientador:

Prof. Titular ANDREJUS KOROLKOVAS

São Paulo
1990

*À minha esposa Eiko,
pela dedicação e estímulo
na realização deste trabalho.*

*Ao Prof. Titular Dr. Andrejus Korolkovas,
meu profundo agradecimento pela orientação,
apoio, incentivo e amizade sincera sem os
quais não seria possível a realização deste
trabalho.*

*A mui estimada Profa. Dra. Elizabeth I.
Ferreira, pela espontânea e eficiente
colaboração na orientação, interpretação
dos espectros e análise estatística.*

AGRADECIMENTOS

- À Profa. Dra. Maria Amélia B. da Silveira, pela amizade, sugestões e ativa colaboração em todas as ocasiões.
- À Profa. Dra. Veni Felli Nakasone, pela obtenção dos espectros no infravermelho e ressonância magnética nuclear.
- À Dra. Maria Inês de A. Gonçalves, pela orientação e interpretação dos espectros.
- Aos amigos Prof. Dr. Michael S. Nothenberg, Profa. Mestra Maria Luíza Cruz, Mestre Lousã Lopes e Acadêmico Leonardo T. Shima, pelas sugestões durante o andamento deste trabalho.
- Ao Prof. Mestre Bronisław Polakiewicz, pela colaboração na obtenção do cloridrato de buspirona e Ansítec junto a Libbs.
- Ao Prof. Dr. Elcio Rogério Barrak, pela obtenção das curvas de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial.
- Aos laboratórios farmacêuticos Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica e Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese, pelo fornecimento das matérias-primas e especialidades farmacêuticas.
- Ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela análise elementar e obtenção dos espectros.
- Ao Prof. Dr. Lúcio Agnes, pela orientação na análise potenciométrica.

- À secretária Laura Ribeiro da Silva, pelo trabalho paciente de datilografia.
- À bibliotecária Leda Maria Brunelli, pela revisão das referências bibliográficas e normalização das mesmas.
- À secretária Celi Rabelo de Jesus, pela amizade e paciente cooperação no trabalho datilográfico nas fórmulas estruturais.
- Ao amigo de sempre Raimundo G. da Silva, pelos trabalhos tipográficos e encadernação deste trabalho.
- Às funcionárias Helena Rafael Correia e Maria Benedita de Oliveira, pela colaboração no bom desempenho laboratorial.
- Ao amigo Oscar Della Paschoa, presidente do Centro Acadêmico de Farmácia e Bioquímica da USP, pela contribuição espontânea na obtenção das amostras para a realização deste trabalho.
- A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho.

ÍNDICE

	Pág.
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Aspectos gerais	1
1.2. Descrição	2
1.3. Farmacologia	3
1.3.1. Ação	3
1.3.2. Emprego terapêutico	3
1.3.3. Dose	3
1.3.4. Interações com outros fármacos	3
1.3.5. Contra-indicações	4
1.3.6. Intoxicação por superdose	4
CAPÍTULO II	5
2. OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO	5
CAPÍTULO III	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1. Histórico	6
3.2. Atividade farmacológica	7
3.3. Mecanismo de ação	9
3.4. Relações estrutura-atividade	11
3.5. Farmacocinética	12
3.6. Efeitos adversos	14
3.7. Estrutura cristalina	15
3.8. Síntese da buspirona	15
3.8.1. Síntese proposta por Wu <u>et al.</u>	16
3.8.2. Síntese proposta pela Bristol-Myers Co.	16

	Pág.
3.8.3. Síntese proposta por Coll Pallares . . .	19
3.8.4. Síntese proposta por Vila Casas e Julia Arechaga	19
3.8.5. Síntese proposta por Borrel Bilbao <u>et al.</u>	22
3.8.6. Síntese proposta por Aguirre Ormaza . .	22
3.8.7. Síntese proposta por Izquierdo San- jose <u>et al.</u>	25
3.8.8. Síntese proposta por Kairisalo e Honkanen	25
3.9. Determinação quantitativa	28
CAPÍTULO IV	29
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1. Material	29
4.1.1. Cloridrato de buspirona	29
4.1.2. Solventes, reagentes e indicadores . . .	29
4.1.3. Aparelhos	31
4.2. Métodos	32
4.3. Parte experimental	32
4.3.1. Caracterização	32
4.3.1.1. Ponto de fusão	32
4.3.1.2. Análise elementar	32
4.3.1.3. pH	33
4.3.1.4. Umidade	33
4.3.1.4.1. Umidade na estufa	33
4.3.1.4.2. Umidade no Karl-Fischer . . .	33
4.3.1.5. Solubilidade	33

	Pág.
4.3.2. Identificação	34
4.3.2.1. Cromatografia	34
4.3.2.2. Precipitação com nitrato de prata em meio ácido	35
4.3.2.3. Espectrofotometria no infra vermelho	36
4.3.2.4. Espectrofotometria no ultra violeta	36
4.3.2.5. Espectroscopia de ressonân- cia magnética protônica	37
4.3.2.6. Espectrometria de massa	37
4.3.2.7. Espectroscopia de carbono-13	37
4.3.2.8. Termogravimetria (TG)	38
4.3.2.9. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	38
4.3.2.10. Cromatografia líquida de al- ta resolução (HPLC)	38
4.3.3. Doseamento	39
4.3.3.1. Determinação do nitrogênio pelo método de micro- Kjeldahl	39
4.3.3.1.1. Na matéria-prima	39
4.3.3.1.2. No comprimido	39
4.3.3.2. Gravimétrico	40
4.3.3.3. Por potenciometria com ni- trato de prata 0,01 <u>M</u>	40
4.3.3.4. Em meio não-aquoso com áci- do perclórico 0,01 <u>M</u>	41

	Pág.
4.3.3.4.1. Na matéria-prima	41
4.3.3.4.1.1. Por volumetria	41
4.3.3.4.1.2. Por potenciometria	42
4.3.3.4.2. No comprimido	43
4.3.3.4.2.1. Por volumetria e poten- ciometria	43
4.3.3.5. Espectrofotometria no ultra- violeta	43
4.3.3.5.1. Construção da curva padrão ..	43
4.3.3.5.2. Determinação do cloridra- to de buspirona em compri- midos	44
CAPÍTULO V	46
5. RESULTADOS	46
5.1. Testes de caracterização	46
5.1.1. Faixa de fusão	46
5.1.2. Análise elementar	46
5.1.3. pH	47
5.1.4. Umidade	47
5.1.4.1. Na estufa	47
5.1.4.2. No Karl-Fischer	48
5.1.5. Solubilidade	48
5.2. Provas de identificação	50
5.2.1. Análise cromatográfica	50
5.2.2. Ensaio de cloreto por precipitação com nitrato de prata 0,1 <u>M</u>	50

	Pág.
5.2.3. Espectro no infravermelho	51
5.2.4. Espectro no ultravioleta	51
5.2.5. Espectro de ressonância magnética protônica	51
5.2.6. Espectro de massa	57
5.2.7. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C	57
5.2.8. Curva de termogravimetria (TG)	60
5.2.8.1. Curva de termogravimetria em ar comprimido	60
5.2.8.2. Curva de termogravimetria em atmosfera de nitrogênio	63
5.2.9. Curva de calorimetria exploratória diferencial (DSC)	66
5.2.10. Curva de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)	69
5.3. Determinação quantitativa	70
5.3.1. Pelo método de micro-Kjeldahl	70
5.3.1.1. Para cloridrato de buspiro na em matéria-prima	70
5.3.1.2. Para cloridrato de buspiro na em comprimidos	72
5.3.2. Por gravimetria	73
5.3.2.1. Para cloridrato de buspiro na na matéria-prima	73
5.3.3. Por potenciometria com nitrato de prata 0,01 M	74

5.3.3.1. Para cloridrato de buspiro na na matéria-prima	74
5.3.4. Por volumetria com ácido perclórico em meio acético 0,01 <u>M</u>	75
5.3.4.1. Para cloridrato de buspiro na na matéria-prima	75
5.3.4.2. Para cloridrato de buspiro na em comprimidos	77
5.3.5. Por potenciometria com ácido percló rico em meio acético 0,01 <u>M</u>	79
5.3.5.1. Para cloridrato de buspiro na na matéria-prima	79
5.3.5.2. Para cloridrato de buspiro na em comprimidos	80
5.3.6. Por espectrofotometria no ultravio- leta	81
5.3.6.1. Em ácido clorídrico 0,1 <u>M</u> . . .	81
5.3.6.1.1. Reta de calibração	81
5.3.6.1.2. Doseamento comparativo do cloridrato de buspirona em comprimidos de 10 mg com ácido clorídrico 0,1 <u>M</u> em três especialidades de pro cedências diferentes	85
5.3.6.1.2.1. Especialidade Buspar comprimidos	85
5.3.6.1.2.2. Especialidade Ansitec comprimidos	86

5.3.6.1.2.3. Especialidade Buspanil comprimidos	87
5.3.6.2. Em meio metanólico	88
5.3.6.2.1. Reta de calibração	88
5.3.6.2.2. Doseamento comparativo de cloridrato de buspirona em comprimidos de 10 mg com metanol em três especiali dades diferentes	90
5.3.6.2.2.1. Especialidade Buspar com primidos	90
5.3.6.2.2.2. Especialidade Ansitec comprimidos	92
5.3.6.2.2.3. Especialidade Buspanil comprimidos	93
5.3.6.3. Em água destilada	94
5.3.6.3.1. Reta de calibração	94
5.3.6.3.2. Doseamento comparativo do cloridrato de buspirona em comprimidos de 10 mg com água destilada em três especialidades diferentes ..	96
5.3.6.3.2.1. Especialidade Buspar com primidos	96
5.3.6.3.2.2. Especialidade Ansitec com primidos	98
5.3.6.3.2.3. Especialidade Buspanil comprimidos	99

	Pág.
CAPÍTULO VI	100
6. DISCUSSÃO	100
6.1. Testes de caracterização	100
6.1.1. Faixa de fusão	100
6.1.2. Análise elementar	101
6.1.3. pH	101
6.1.4. Umidade	101
6.1.5. Solubilidade	101
6.2. Provas de identificação	102
6.2.1. Análise cromatográfica em camada del gada	102
6.2.2. Ensaio de íon cloreto	102
6.2.3. Análise espectrofotométrica por ul- travioleta	102
6.2.4. Análise espectrofotométrica por ul- travioleta	103
6.2.5. Análise espectroscópica por ressonân- cia magnética protônica	104
6.2.6. Análise espectrométrica por espectro- metria de massa	105
6.2.7. Análise espectroscópica por ressonân- cia magnética nuclear de ^{13}C	105
6.2.8. Curva de termogravimetria em ar com- primido	107
6.2.9. Curva de termogravimetria em atmosfe- ra de nitrogênio	108
6.2.10. Curva de calorimetria exploratória diferencial	108
6.2.11. Curva de cromatografia líquida de al- ta resolução	109

	Pág.
6.3. Determinação quantitativa	109
6.3.1. Pelo método de micro-Kjeldahl	109
6.3.2. Por gravimetria	109
6.3.3. Por potenciometria com nitrato de prata 0,01 <u>M</u>	110
6.3.4. Por doseamento em meio não-aquoso com ácido perclórico	110
6.3.4.1. Por volumetria com ácido perclórico 0,01 <u>M</u>	110
6.3.4.2. Por potenciometria com <u>âci</u> do perclórico 0,01 <u>M</u>	111
6.3.5. Por espectrofotometria no ultravio- leta	111
6.3.5.1. Em ácido clorídrico 0,1 <u>M</u>	111
6.3.5.2. Em meio metanólico	111
6.3.5.3. Em água destilada	112
CAPÍTULO VII	113
7. CONCLUSÕES	113
RESUMO	115
SUMMARY	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS GERAIS

A buspirona é o primeiro membro da segunda geração de ansiolíticos. Diverge dos principais membros da primeira geração desta classe de fármacos, benzodiazepínicos, por não apresentar, como estes, ações sedativa, anticonvulsivante e miorrelaxante, mas apenas efeito ansiolítico, além de outras vantagens sobre os mesmos.

A comercialização da buspirona iniciou-se nos Estados Unidos, em 1987, onde foi lançada, pela Bristol-Meyers, sob o nome registrado de BuSpar. Atualmente, ela é vendida em várias partes do mundo. No Brasil recebeu também o nome comercial de Buspar, ao ser lançada inicialmente pela Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica. Mais recentemente foram lançados o Ansitec (Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese) e o Buspanil (Biogalênica Produtos Ciba-Geigy).

Por apresentar propriedades superiores, ela tende a suplantiar os benzodiazepínicos no controle da ansiedade.

1.2. DESCRIÇÃO

Estrutura:

Nome químico: cloridrato de 8-[4-[(2-pirimidinil)-1-piperazini]butil]-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona.

Sigla: MJ 9022-1

Fórmula: $C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$

Peso molecular: 422,0

Faixa de fusão: 201,5 - 202,5 °C

Propriedades físico-químicas: Pó cristalino branco, inodoro e de sabor amargo.

Umidade: 0,20% na estufa a 105 °C e 0,43% no Karl-Fischer

pH: 5,08 em água destilada e 5,25 em água desionizada

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 537,45 em ácido clorídrico 0,1 M
544,87 em metanol
534,33 em água destilada

ϵ molar: 21.766 em ácido clorídrico 0,1 M
21.918 em metanol
21.548 em água destilada

1.3. FARMACOLOGIA

1.3.1. Ação

A buspirona atua como ansiolítico, sem causar sedação acentuada nem provocar efeitos anticonvulsivantes e miorrelaxantes.

1.3.2. Emprego terapêutico

O cloridrato de buspirona é indicado para o tratamento da ansiedade ou no alívio a curto prazo dos sintomas de ansiedade.

1.3.3. Dose

Por via oral, 5 mg três vezes por dia é a dose inicial. Esta dose pode ser aumentada 5 mg a cada dois ou três dias, até no máximo 60 mg diários. Usualmente, a dose é de 20 a 30 mg por dia, divididos em até três tomadas.

1.3.4. Interações com outros fármacos

A buspirona pode deslocar a digoxina ligada a proteínas plasmáticas. Por outro lado, inibidores da monoamino oxidase tomados concomitantemente com a buspirona aumentam a pressão arterial.

1.3.5. Contra-indicações

A buspirona é contra-indicada nos seguintes casos: hipersensibilidade ao fármaco, miastenia gravis, glaucoma de ângulo fechado, gestação, lactação e insuficiência hepática ou renal grave.

1.3.6. Intoxicação por superdose

Intoxicação por dose excessiva é caracterizada pelos seguintes sintomas: náusea, vômito, tontura, sonolência, miose e distúrbio gástrico. Não se conhece antídoto específico para a buspirona. Em caso de superdose, deve-se proceder imediatamente à lavagem gástrica e submeter o paciente a tratamento sintomático.

CAPÍTULO II

2. OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO

Conforme se viu no Capítulo I (1.1. Aspectos gerais), o cloridrato de buspirona é comercializado em muitos países, inclusive no Brasil. Nas farmácias e drogarias brasileiras, ele é vendido na forma de comprimidos. É muito provável que será incluído na 4^a edição da Farmacopéia Brasileira.

O presente trabalho visa a fornecer subsídios à elaboração da monografia deste fármaco, tanto na forma livre quanto na de especialidade farmacêutica, particularmente no que diz respeito aos métodos de caracterização, identificação e doseamento.

Para lograr este objetivo, a amostra do cloridrato de buspirona, fornecida graciosamente por Laborterápica-Bristol e Libbs, será analisada por métodos físico-químicos e químicos, tanto clássicos quanto instrumentais, para determinar as suas características, a sua identidade e o seu grau de pureza. O cloridrato de buspirona, adquirido em farmácia, será igualmente analisado, segundo os métodos prescritos por farmacopéias modernas.

CAPÍTULO III

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. HISTÓRICO

A buspirona, quimicamente correspondente a 8-[4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona ou N-[4-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-1,1-ciclopentanodiacetamida (Figura 1), foi sintetizada por Wu et al. em 1972⁷⁸. Sua ação ansiolítica foi descoberta por Goldberg e Finnerty em 1979³². Apresenta eficácia clínica comparável à do diazepam, mas é destituída de atividade anticonvulsivante e não causa sedação nem relaxamento muscular.

A descoberta de atividade ansiolítica na buspirona incentivou a síntese e ensaio biológico de análogos, congêneres e homólogos (Figura 2)⁷⁹.

FIGURA 1. Estrutura do cloridrato de buspirona⁷⁸.

FIGURA 2. Estrutura dos análogos derivados da buspirona⁷⁹.

3.2. ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

A buspirona é utilizada como ansiolítico, isto é, para o controle da ansiedade, que tem sido muito estudada, conforme provam as várias recentes revisões sobre o assunto^{17,24,31,36,47,49,62,68}.

A ansiedade pode apresentar-se sob duas formas: estados de ansiedade e distúrbios fóbicos. Os estados de ansiedade podem ser distúrbio pânico, distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de tensão pós-traumático e ansiedade atípica. Os distúrbios fóbicos são agorafobia, fobia social e fobia simples.

Diversas hipóteses foram aventadas para explicar a causa da ansiedade. Contudo, a base neurofisiológica está ainda sendo investigada.

O controle da ansiedade não requer necessariamente o emprego de fármacos. Muitos pacientes podem ser auxiliados quer por aconselhamento médico no consultório quer por terapias de comportamento. Mas aqueles que recusam tais tratamentos ou não respondem a eles podem precisar de farmacoterapia com agente ansiolítico.

Ansiolíticos, também chamados tensiolíticos e antigamente conhecidos impropriamente como tranquilizantes menores, são usados para controlar neuroses e tensões. Em doses altas podem auxiliar no tratamento de excitabilidade psicomotora grave, tal como delirium tremens (é o caso dos benzodiazepínicos). Manifestaram utilidade em determinados sintomas de psicoses tóxicas.

Costuma-se hoje em dia dividir os ansiolíticos em duas gerações. Os de primeira geração são constituídos pelos benzodiazepínicos e carbamatos de propanodiol. Menos usados desta mesma geração são certos derivados de difenilmetano e determinados β -bloqueadores⁴⁵.

Os ansiolíticos da segunda geração são formados pela buspirona e seus derivados⁴⁹. Em doses terapêuticas, a buspirona não causa sedação nem relaxamento muscular^{16,31,47,49}. Não apresenta as propriedades hipnóticas, anticonvulsivante e miorrelaxante dos benzodiazepínicos. Parece ser desprezível o potencial para uso abusivo nem

levar à dependência física ou psíquica. Não potencializa de forma significativa os efeitos depressores do álcool nem altera a capacidade de dirigir veículos ou operar maquinário complexo⁵¹.

3.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação dos psicofármacos^{45,46,52} e, particularmente, dos ansiolíticos³⁸ foi revisado recentemente. Também o mecanismo de ação da buspirona, especialmente, tem sido muito estudado^{15,18,20,21,29,57}. Verificou-se que ela não tem nenhuma afinidade pelo receptor dos benzodiazepínicos. Julgava-se, de início, que sua atividade ansiolítica se devia à interação com o receptor dopaminérgico³⁸ (Figura 3). Por isso, Humber et al.³⁸ propuseram um modelo desta interação (Figura 4).

Hoje, todavia, sabe-se que o mecanismo da ação ansiolítica da buspirona é outro. Ela atua como antagonista competitivo seletivo da serotonina no sítio de reconhecimento do receptor 5-HT_{1A}, também chamado S_{1A}, ao qual se liga com alta afinidade^{14,30}. Para esta interação não se propôs, ainda, uma topografia. É provável, porém, que os átomos envolvidos serão os mesmos na suposta interação vista na Figura 4.

Por sua importância na ação de certos psicofármacos, os receptores da serotonina, conhecida também por 5-hidroxitriptamina, vêm merecendo pesquisas profundas, conforme indica a revisão de Glennon³⁰.

FIGURA 3. Representação do local ligante acessório lipofílico e dos locais ligantes primários do receptor da dopamina³⁸.

FIGURA 4. Ligação da buspirona ao receptor da dopamina³⁸.

3.4. RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE

Os efeitos ansiolíticos da buspirona dependem de dois farmacóforos subestruturais distintos integrantes do arcabouço molecular⁵⁵: a imida azaspirodecanodiona e o grupamento arilpiperazínico encontrado no seu fragmento pirimidinilpiperazina.

Estudos das relações da estrutura química com a atividade biológica da buspirona e compostos relacionados indicaram o seguinte:

- 1) Para a atividade máxima, a cadeia alquilênica que une a porção imídica ao anel arílico deve ser de quatro átomos de carbono;
- 2) A porção imídica da molécula desempenha papel importante. Dos vários grupamentos imídicos avaliados⁷⁹, a azaspirodecanodiona é o que possibilita maior afinidade pelos sítios ligantes dopaminérgicos e também a seletividade mais favorável para com o bloqueio α -adrenérgico;
- 3) O anel arílico está relacionado com o bloqueio do receptor α -adrenérgico. Esta atividade parece depender da natureza eletrônica do referido anel. Assim, nos compostos que apresentam um grupo 3-ciano, que repele elétrons, esta atividade é diminuída. Por outro lado, é ela aumentada nos compostos com substituinte 3-metoxi, que doa elétrons.

3.5. FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética da buspirona tem sido muito estudada^{12,31,67}.

Verificou-se que, quando administrada por via oral, a absorção é rápida e quase completa; por via intravenosa, penetra rapidamente no cérebro. Por via oral, atinge concentrações plasmáticas máximas em 60 a 90 minutos. Cerca de 95% de uma dose são ligados a proteínas plasmáticas. O volume médio de distribuição é de 5,3 L/kg.

A buspirona sofre extensiva biotransformação de primeiro passo por hidroxilação e rompimento da cadeia lateral pirimidilpiperazínica, dando principalmente 5-hidroxibuspirona e seu glicuronídeo, que são inativos, e 1-(2-pirimidinil)-piperazina, metabólito que tem 20% da potência da buspirona^{9,10,11,27} (Figura 5).

A meia-vida da buspirona é de 2,1 a 2,7 horas e a da 1-(2-pirimidinil)-piperazina, seu metabólito ativo, de 3,8 a 28,1 horas (média = 5,7 horas).

A buspirona é rapidamente eliminada do plasma, à velocidade de cerca de 2 a 3,5 L/h/kg. A eliminação do cérebro é bifásica, com um componente de meia-vida de 24,8 minutos e um segundo componente de meia-vida de 96 minutos⁶⁷. Em 24 horas, 29% a 63% de uma dose são excretadas na urina (menos de 1% como fármaco íntegro) e 18% a 38% nas fezes.

Em trabalho de 1988, Sciacca et al.⁶⁶ obtiveram, para um paciente que recebeu buspirona por via oral, a farmacocinética representada na Figura 6.

FIGURA 5. Vias metabólicas da buspirona²⁷.

FIGURA 6. Cinética da buspirona e de seu metabólito ativo⁶⁶.

3.6. EFEITOS ADVERSOS

Vários estudos foram realizados para comparar os efeitos adversos da buspirona com aqueles produzidos por outros ansiolíticos, sobretudo benzodiazepínicos^{48,58,64,65}. A Tabela 1 arrola alguns destes efeitos³¹.

TABELA 1. Sumário da incidência dos efeitos adversos mais comuns da buspirona em comparação com placebo, diazepam e clorazepato em experiências clínicas³¹

Efeitos Adversos	Incidência (%)			
	placebo	buspirona	diazepam	clorazepato
Sonolência	10	9	32	26
Tontura	2	9	7	4
Cefaléia	2	7	5	4
Náusea	4	6	3	2
Fadiga	4	5	12	17
Nervosismo	1	4	1	2
Obnubilação	<1	4	2	2
Diarréia	<1	3	<1	2
Secura da boca	2	3	3	5
Taquicardia	2	2	<1	0
Fraqueza	1	2	5	1
Parestesia	<1	2	<1	0
Depressão	2	2	7	7

3.7. ESTRUTURA CRISTALINA

A estrutura cristalina do cloridrato de buspirona determinada por difração de raios X é a indicada na Figura 7. As distâncias encontradas são as seguintes: 1) entre o centro do anel pirimidínico e o nitrogênio piperazínico protonizado — $5,55 \text{ \AA}$; 2) entre o nitrogênio básico e o carbono espiro, englobando a cadeia tetrametilênica na conformação estendida — $9,03 \text{ \AA}$ ⁷⁹.

FIGURA 7. Estrutura cristalina do cloridrato de buspirona⁷⁹.

3.8. SÍNTESE DA BUSPIRONA

A literatura científica registra diversas sínteses da buspirona.

3.8.1. Síntese proposta por Wu et al.

A buspirona foi sintetizada pela primeira vez por Wu et al.⁷⁷. Esta síntese consiste na condensação de 1-(2-pirimidinil)piperazina (I) com 3-cloro-1-cianopropano (II) por meio de carbonato de sódio em n-butanol. A 4-(2-pirimidinil)-1-(3-cianopropil)piperazina (III) assim obtida é reduzida com hidreto de lítio e alumínio ou com hidrogênio e níquel de Raney, fornecendo a 4-(2-pirimidinil)-1-(4-aminobutil)piperazina (IV). Esta, condensada com 8-oxaspiro[4.5]decano-7,9-diona(anidrido 3,3-tetrametilenoglutárico) (V) em piridina, resulta na buspirona (VI) (Figura 8).

3.8.2. Síntese proposta pela Bristol-Myers Co.

Bristol-Myers Co. patenteou outro processo de síntese da buspirona⁸. Refluxando 32,8 g de 1-(2-pirimidinil)piperazina (I) com 76,2 g de $\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$ em acetonitrila contendo carbonato de sódio durante 12 horas obtêm-se o composto de amônio II, com rendimento de 70 a 90%. Refluxando o composto II com 3,3-tetrametilenoglutarimida em butanol contendo carbonato de potássio durante 21 horas chega-se à buspirona, com rendimento de 66,5% (Figura 9).

FIGURA 8. Síntese da buspirona proposta por Wu et al.⁷⁷.

FIGURA 9. Síntese da buspirona proposta pela Bristol-Myers Co.⁸.

3.8.3. Síntese proposta por Coll Pallares

Outro meio de preparar a buspirona, de Coll Pallares¹³, consiste, inicialmente, em fazer reagir o cloreto de acila (I) com a amina (II), a 5-20 °C em solvente inerte, na presença de acceptor de ácido; obtêm-se, assim, o intermediário (III). Uma solução de II em dioxana é adicionada lentamente a uma solução de III em dioxana a temperatura de 10 a 15 °C. Agita-se a mistura a noite toda; em seguida, é ela tratada com carbonato de potássio, refluxando durante 4 horas, misturada e acidificada para fornecer o cloridrato de buspirona (IV), com o rendimento de 69,5% (Figura 10).

3.8.4. Síntese proposta por Vila Casas e Julia Arechaga

Vila Casas e Julia Arechaga sintetizaram a buspirona para o Laboratório Funk, da Espanha⁷⁴. Mistura de anidrido 3,3-tetrametilenoglutárico (I) e $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}_2\text{CMe}_3$ em tolueno é refluxada e evaporada, e a azaspirodecanodiona resultante (II) é hidrolisada por HCl 3 N em acetato de etila para dar o composto III. Refluxa-se a mistura deste último composto com 2-bis(2-cloroetil)amino-pirimidina, carbonato de sódio e brometo de potássio em álcool isopropílico e obtêm-se, após acidificação, o cloridrato de buspirona, com rendimento de 57% (Figura 11).

FIGURA 10. Síntese do cloridrato de bupirone proposta por Coll Pallares¹³.

FIGURA 11. Síntese do cloridrato de buspirona proposta por Vila Casas e Julia Arechaga⁷⁴.

3.8.5. Síntese proposta por Borrel Bilbao et al.

Outra síntese deve-se a Borrel Bilbao et al.⁶, para os Servicios y Suministros Farmaceuticos S. A., da Espanha. Condensa-se a 2-cloropirimidina com $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ em etanol absoluto a refluxo, obtendo-se derivados da aminopirimidina ($\text{R} = \text{OH}$) (I), com rendimento de 90%. Este composto é clorado com cloreto de tionila em clorofórmio para dar o cloridrato de I ($\text{R} = \text{Cl}$) (II), com rendimento de 95%. A imidação do anidrido 3,3-tetrametilenoglutárico (III) com putrescina resulta em tetrametilenoglutarimida(IV), com rendimento de 91%. O composto IV sofre ciclocondensação com II em tolueno a refluxo contendo trietilamina e fornece a buspirona (V), com rendimento de 80%, ou o cloridrato de buspirona (VI), com rendimento de 92% após acidificação da mistura reativa (Figura 12).

3.8.6. Síntese proposta por Aguirre Ormaza

Aguirre Ormaza, do Laboratório Veris S. L., da Espanha², relata a síntese da buspirona mediante a reação da 8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona(I) com $\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$ na presença de base e, em seguida, com etilenodiamina (II), também na presença de base. Faz-se o composto I reagir sucessivamente com RCl ($\text{R} = 2\text{-pirimidinil}$) e $\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$ na presença de base, obtendo-se o composto III. Trata-se uma solução de 16,7 g do composto I em etanol absoluto com carbonato de potássio e 21,6 g de $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$, refluxando-se por 6

FIGURA 12. Síntese do cloridrato de buspirona proposta por Borrel Bilbao et al.⁶.

horas. A mistura é tratada com mais carbonato de potássio e 6 g de II e refluxada novamente durante 5 horas. O resíduo da destilação e extração é aquecido com carbonato de potássio e 8 g de 2-cloropirimidina em butanol a 120 °C. Trata-se a mistura filtrada com mais carbonato de potássio e 15 g de dibrometo de etileno e refluxa-se; obtêm-se, após mistura e acidificação, 29 g de cloridrato de bupirone (Figura 13).

FIGURA 13. Síntese do cloridrato de bupirone proposta por Aguirre Ormazá².

3.8.7. Síntese proposta por Izquierdo Sanjose et al.

Izquierdo Sanjose et al. prepararam a buspirona para o Laboratório Farmacêutico Químico-Lafarquim S. A.³⁹. Por redução de 231,5 g de derivado da pirimidinil-piperazina (I) com $\text{NaH}_2\text{Al}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$ em tolueno a 70 °C, se obtêm 210 g do composto II. Este é refluxado com 150 g de anidrido 3,3-tetrametilenoglutárico em tolueno-piridina durante 8 horas, resultando em 300 g de buspirona que, acidificada com ácido clorídrico em álcool isopropílico, fornece 300 g de cloridrato de buspirona (Figura 14).

3.8.8. Síntese proposta por Kairisalo e Honkanen

Para o laboratório finlandês Orion-Yhtymä Oy, Kairisalo e Honkanen⁴⁰ sintetizaram a buspirona da maneira descrita a seguir. Uma solução em N,N-dimetilformamida de 0,63 mol do composto I e 0,63 mol de tosilato de 4-clorobutila é aquecida a 80 °C durante duas horas, obtendo-se a 8-(4-clorobutil)-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona (II), com o rendimento de 85 a 90%. Tratando-se o composto II com 1-(2-pirimidinil)piperazina chega-se à buspirona, com rendimento de 85% (Figura 15).

FIGURA 14. Síntese do cloridrato de bupiriona proposta por Izquierdo Sanjose et al.³⁹.

FIGURA 15. Síntese da buspirona proposta por Kairisalo e Honkanen⁴⁰.

3.9. DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA

Usando cromatôgrafo a gás acoplado a espectrômetro de massa, Gammans et al., em 1985²⁶, determinaram a concentração da buspirona no plasma, e Sciacca et al., em 1988⁶⁶, tanto no plasma quanto na urina. Pelo mesmo método, Kerns et al., em 1986⁴², determinaram a concentração da 1-(2-pirimidinil)-piperazina, metabólito ativo da buspirona. Em todos os casos a recuperação foi aproximadamente 100%. O espectro de massa da buspirona obtido está representado na Figura 16.

Em 1988, Bianchi e Caccia⁵, usando cromatografia líquida de alta resolução, analisaram simultaneamente buspirona, gepirona e ipsapirona, bem como seu metabólito comum, a 1-(2-pirimidinil)-piperazina, no plasma e no cérebro de rato. Verificaram que este metabólito tende a concentrar-se no cérebro e retém alguns dos efeitos farmacológicos de seus compostos originais.

FIGURA 16. Espectro de massa do cloridrato de buspirona no plasma²⁶.

CAPÍTULO IV

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. Cloridrato de buspirona

O cloridrato de buspirona foi graciosamente cedido pela Laborterápica Bristol Química Farmacêutica Ltda. e pelo Laboratório Industrial Brasileiro de Biologia e Síntese Ltda.

4.1.2. Solventes, reagentes e indicadores

Empregaram-se os de grau pró-análise, que foram obtidos dos seguintes fornecedores:

acetato de etila (Merck)
acetona (Merck)
acetonitrila (Merck)
ácido acético glacial (Merck)
ácido bórico (Reagen)
ácido clorídrico 37% (Merck)
ácido nítrico (Carlo Erba)
ácido perclórico (Merck)

ácido picrolônico (Carlo Erba)
ácido silicotúngstico (Merck)
ácido sulfúrico (Merck)
ácido sulfúrico 1M (Merck)
álcool benzílico (Fisher)
álcool etílico (Merck)
alfa-naftolbenzeína
anidrido acético (Merck)
benzeno (Reagen)
n-butanol (Merck)
cicloexano (Merck)
cloreto de metileno (Synth)
clorofórmio (Merck)
dimetilformamida (Riedel)
dioxana (Merck)
éter etílico (Reagen)
etilenoglicol (Reagen)
n-hexano (Mallinkrodt)
hidróxido de amônio (Merck)
hidróxido de sódio (Merck)
iodo metálico (Merck)
isopropanol (Reagen)
metanol (Merck)
peróxido de hidrogênio (Reagen)
piridina (Merck)
propilenoglicol (Carlo Erba)
reineckato de amônio (Merck)
sílica-gel G-60 (Merck)
sulfato de cobre (Baker)
sulfato de potássio (Merck)

tampão pH 4 (Merck)
tampão pH 7 (Merck)
tetracloreto de carbono (Merck)
tolueno (Merck)
vermelho de quinaldina (Riedel)
vermelho de metila (Riedel)

4.1.3. Aparelhos

Utilizaram-se aparelhos normalmente encontrados em laboratórios de análise farmacêutica, além dos seguintes:

analisador Perkin-Elmer, modelo 240-A
espectrofotômetro Beckman, modelo DU-70
espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo FTIR-1750
espectroscópio de ressonância magnética 80 MHz Bruker, para próton, modelo AC-80
espectroscópio de ressonância 20 MHz Bruker, para ^{13}C , modelo AC-80
espectrômetro de massa Hewlett-Packard, modelo GC/MS HP 5890-A
dosímetro Metrohm, modelo 665
microanalisador Perkin-Elmer, 240-A
potenciômetro Metrohm, modelo E-516
ponto de fusão Büchi, modelo 510390
cromatôgrafo líquido (HPLC) Hewlett-Packard, modelo HP-5730-A
aparelho de Karl-Fischer, modelo Q-348-1
estufa Fanem, modelo 315-SE
aparelho de termogravimetria Perkin-Elmer, modelo Delta Series TGA7.

4.2. MÉTODOS

Os métodos utilizados neste trabalho são, em geral, conhecidos, muito empregados em análise farmacêutica e amplamente descritos na literatura. Por esta razão, apenas serão citados as obras e trabalhos que tratam de tais métodos, omitindo-se a descrição das técnicas usadas nesta pesquisa, a não ser quando foram adaptadas ou modificadas ou haver justificativa para tanto.

4.3. PARTE EXPERIMENTAL

4.3.1. Caracterização

4.3.1.1. Ponto de fusão

Determinou-se a faixa de fusão do cloridrato de buspirona no aparelho para ponto de fusão da marca Büchi, modelo 510390. A temperatura foi medida em termômetro da marca Incoterm. O aparelho foi previamente aferido com padrão tolnaftato, dando variação de $+ 0,5^{\circ}\text{C}$.

4.3.1.2. Análise elementar

Foi realizada no microanalisador Perkin-Elmer, modelo 240-A.

4.3.1.3. pH

O pH da solução de cloridrato de buspirona foi determinado no potenciômetro da marca Beckman, modelo PHI-71, previamente calibrado com tampões Titrisol de pHs 4 e 7. Usou-se solução aquosa a 1%.

4.3.1.4. Umidade

4.3.1.4.1. Umidade na estufa

Determinou-se a umidade em estufa de marca Fanem 315-SE, munida de termostato. A amostra de cloridrato de buspirona, em pesa-filtros previamente tarados, foi mantida na estufa a 105 °C, durante 3 horas, dessecada a vácuo em dessecador por uma hora. Fizeram-se seis determinações.

4.3.1.4.2. Umidade no Karl-Fischer

Determinou-se a umidade no aparelho de Karl-Fischer, Quimis modelo Q-348-1. Fizeram-se cinco determinações.

4.3.1.5. Solubilidade

Tomadas de ensaio de 0,1 g de cloridrato de buspirona foram transferidas para 28 balões volumétricos de 10 mL. A cada balão adicionaram-se, respectivamente: acetato de etila, acetona, acetonitrila, ácido acético

glacial, ácido clorídrico 1 M, ácido nítrico 1 M, ácido sulfúrico 1 M, água destilada, álcool benzílico, benzeno, n-butanol, cicloexano, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilformamida, dioxana, etanol, éter etílico, etilenoglicol, n-hexano, hidróxido de amônio, hidróxido de sódio 10%, isopropanol, metanol, piridina, propilenoglicol, tetracloreto de carbono e tolueno. Os balões foram agitados para dissolução da amostra, completando em seguida o volume com o solvente respectivo. A experiência foi realizada a 25 °C.

4.3.2. Identificação

4.3.2.1. Cromatografia

Seguiu-se a técnica descrita na literatura^{4,22,59,61,71}.

Preparo de placas - Prepararam-se placas de 20 x 20 cm de sílica-gel G-60, de 250 μ de espessura. Estas placas foram em seguida ativadas na estufa, a 105 °C, durante 30 minutos.

Preparo de soluções eluentes - Prepararam-se as seguintes misturas: cloreto de metileno-isopropanol (10:10); metanol-isopropanol-hidróxido de amônio (5:20:1); metanol-isopropanol-acetato de etila (3:10:10); metanol-clorofórmio-tetracloreto de carbono (3:5:20); metanol-n-butanol-hidróxido de amônio (10:15:1).

Preparo da solução amostra - Amostra de 50 mg de cloridrato de buspirona foi colocada em balão volumétrico de 100 mL e dissolvida em metanol, completando-se em

seguida o volume. Alíquotas de 10 mL desta solução foi transferida para balão de 50 mL, perfazendo-se o volume em metanol. Obteve-se assim solução contendo 100 µg/mL de cloridrato de buspirona.

Preparo de placas com cloridrato de buspirona - Marcou-se a linha de partida a 2 cm da base das placas e, a linha da frente do solvente, a 15 cm acima desta linha. Com auxílio de tubos capilares, fizeram-se 5 toques com solução de cloridrato de buspirona. As placas assim preparadas foram secas em estufa a 105 °C, por 10 minutos e, em seguida, retiradas e esfriadas à temperatura ambiente.

Determinação do R_f do cloridrato de buspirona - Introduziram-se as placas contendo o cloridrato de buspirona em 5 cubas saturadas cada qual com mistura de eluentes diferentes. O volume da mistura de eluentes usado foi o suficiente para cobrir apenas 1cm das placas de modo a não atingir a linha de partida. Vedadas as cubas, deixaram-se os eluentes subir lentamente, até a linha de frente. A seguir, as placas foram retiradas das cubas e levadas à estufa 105 °C, por 10 minutos. Uma vez resfriadas, foram colocadas em cubas de revelação, usando-se iodo metálico como agente revelador. Transcorridos 2 minutos, surgiram manchas de cor amarela, que se intensificou com o decorrer do tempo.

4.3.2.2. Precipitação com nitrato de prata em meio ácido

Utilizou-se o método descrito na literatura^{23,44}.

Amostra de 100 mg de cloridrato de buspirona foi transferida para um tubo de ensaio e dissolvida em 5 mL de água destilada. A seguir adicionaram-se 1 mL de ácido nítrico concentrado e 2 mL de nitrato de prata 0,1 M. Formou-se um precipitado branco indicando a presença de íon cloreto. A experiência foi repetida por duas vezes. No processo ocorreu a seguinte reação:

4.3.2.3. Espectrofotometria no infravermelho

Seguiu-se o método descrito na literatura^{4,19,22,54,56,69,70,72}.

O espectro no infravermelho foi obtido no espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo FTIR-1750, com pastilha de 1 mg da amostra em 100 mg de KBr.

4.3.2.4. Espectrofotometria no ultravioleta

Empregou-se o método descrito na literatura^{4,19,22,53,56,59,69,70,72}.

Obteve-se o espectro de ultravioleta no espectrofotômetro Beckman, modelo DU-70, usando solução de cerca de 10 µg/mL de cloridrato de buspirona dissolvido em ácido clorídrico 0,1 M em cubetas de quartzo de 1 cm de espessura.

4.3.2.5. Espectroscopia de ressonância magnética protônica

Utilizou-se o método descrito na literatura^{4,7,19,22,53,56,59,69,70,72}.

Obteve-se o espectro de ressonância magnética protônica no espectroscópio de 80 MHz Bruker, modelo AC-80, usando amostra em DMSO-d₆ contendo tetrametilsilano a 1% como referência interna.

4.3.2.6. Espectrometria de massa

Seguiu-se o método descrito na literatura^{4,22,53,56,59,69,70,72}.

Obteve-se o espectro de massa no espectrômetro Hewlett-Packard, modelo GS/MS HP 5890-A, usando amostra em metanol.

4.3.2.7. Espectroscopia de carbono-13

Seguiu-se o método descrito na literatura^{1,53,70,72}.

Obteve-se o espectro de carbono-13 no espectroscópio de 20 MHz Bruker, modelo AC-80, usando amostra em CDCl₃.

4.3.2.8. Termogravimetria (TG)

Empregou-se o método descrito na literatura^{25,28,73,76}.

Obteve-se a curva de termogravimetria no aparelho de Perkin-Elmer, modelo Delta Series TGA-7.

4.3.2.9. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Utilizou-se o método descrito na literatura^{43,50}.

Obteve-se a curva de calorimetria exploratória diferencial no aparelho de Perkin-Elmer, modelo DSC-7.

4.3.2.10. Cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)

Seguiu-se o método descrito na literatura^{3,35,60,63}.

Obteve-se a curva de cromatografia líquida de alta resolução no aparelho Hewlett-Packard, modelo HP-5730-A.

4.3.3. Doseamento

4.3.3.1. Determinação do nitrogênio pelo método de micro-Kjeldahl

4.3.3.1.1. Na matéria-prima

O método empregado está descrito na literatura^{4,23,33,41,44,75}.

Usou-se amostra de exatamente cerca de 15 mg de cloridrato de buspirona, realizando-se a digestão em 3 horas. O destilado foi recolhido em ácido bórico a 4% e titulou-se o borato de amônio formado com ácido clorídrico 0,02 M. Realizaram-se dez determinações, empregando como oxidantes o ácido sulfúrico e peróxido de hidrogênio. Como indicador usou-se o vermelho de metila.

Efetuuou-se em paralelo o ensaio em branco.

4.3.3.1.2. No comprimido

Pesaram-se 20 comprimidos para obter o valor médio de cada comprimido. Os comprimidos foram triturados a pō fino. Deste pō pesaram-se exatamente cerca de 300 mg, realizando-se a digestão durante três horas. O destilado foi recolhido em ácido bórico a 4% e titulou-se o borato de amônio formado com ácido clorídrico 0,02 M. Realizaram-se dez determinações, empregando-se como oxidantes o ácido sulfúrico e peróxido de hidrogênio. Como indicador usou-se o vermelho de metila.

Efetuuou-se em paralelo o ensaio em branco.

4.3.3.2. Gravimétrico

Seguiu-se o método descrito na literatura^{4,37,44,59,75}.

Prepararam-se três tubos de ensaio contendo 42,2 mg de cloridrato de buspirona em cada tubo e dissolvidos em 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M.

Como agentes precipitantes empregaram-se, separadamente, 10 mL dos seguintes compostos: ácido picrolônico, ácido silicotúngstico e reineckato de amônio, todos na concentração de 10% em água.

Os precipitados obtidos foram filtrados em cadinho de Gooch de porosidade G-4, previamente limpos, secos e tarados, lavados com um pouco de água contendo o respectivo reagente precipitante, secos em estufa a 105 °C durante 5 horas, dessecados a vácuo por uma hora e pesados.

Ao mesmo tempo fizeram-se ensaios em branco.

4.3.3.3. Por potenciometria com nitrato de prata 0,01 M

Seguiu-se o método descrito na literatura^{22,75}.

Prepararam-se cinco copos graduados de 250 mL contendo 42,2 mg de cloridrato de buspirona e dissolvidos em 50 mL de água destilada. Adicionou-se em cada copo 1 mL de ácido nítrico concentrado. Como agente titulante empregou-se o nitrato de prata 0,01 M.

O ponto de equivalência foi determinado no potenciômetro de marca Metrohm, modelo E-516, fixando a voltagem em 200 mV.

O ponto final de equivalência foi acusado no aparelho, gotejando o nitrato de prata sobre a solução da amostra contida no copo graduado em constante agitação até ocorrer a variação brusca de potencial. Após anotar os dados do potencial-volume de nitrato de prata 0,01 M, construiu-se a curva padrão, cujo ponto de inflexão indicou o ponto final da titulação.

4.3.3.4. Em meio não-aquoso com ácido perclórico 0,01 M

4.3.3.4.1. Na matéria-prima

Empregou-se o método descrito na literatura^{4,22,34,37,44,59,75}.

4.3.3.4.1.1. Por volumetria

Pesaram-se exatamente cerca de 21,1 mg de cloridrato de buspirona, que foram dissolvidos em 50 mL de ácido acético glacial, 5 mL de anidrido acético e 5 mL de

acetato de mercúrio a 10% em um frasco de 250 mL rigorosamente seco. Juntaram-se 5 gotas de solução indicadora (vermelho de quinaldina ou alfa-naftolbenzeína) a 0,1% em ácido acético e titulou-se com ácido perclórico 0,01 M, com auxílio de agitador magnético, até a viragem do indicador: vermelho de quinaldina -- de rosa para incolor; alfa-naftolbenzeína -- de marron claro para amarelo esverdeado. Anotaram-se os volumes gastos e fizeram-se os cálculos correspondentes. Executaram-se dez determinações à temperatura de 25 °C.

Efetuuou-se em paralelo o ensaio em branco.

4.3.3.4.1.2. Por potenciometria

Pesaram-se exatamente cerca de 21,1 mg de cloridrato de buspirona, que foram dissolvidos em 50 mL de ácido acético glacial, 5 mL de anidrido acético e 5 mL de acetato de mercúrio a 10% em um bēquer de 400 mL rigorosamente seco e sem adicionar o indicador. Titulou-se no potenciômetro com eletrodo de vidro e calomelano com dosímetro automático contendo ácido perclórico 0,01 M. Anotaram-se as diferenças de potenciais e os volumes gastos até obter o ponto de equivalência e depois fizeram-se os cálculos correspondentes. Executaram-se cinco determinações à temperatura de 25 °C.

Efetuuou-se em paralelo o ensaio em branco.

4.3.3.4.2. No comprimido

4.3.3.4.2.1. Por volumetria e potenciometria

Pesaram-se 20 comprimidos para obter o valor médio de cada comprimido. Os comprimidos foram triturados até obter um pó fino e deste foram pesados exatamente cerca de 422 mg, que foram dissolvidos em 50 mL de ácido acético glacial. Procedeu-se, em seguida, como foi realizado na matéria-prima.

4.3.3.5. Espectrofotometria no ultravioleta

4.3.3.5.1. Construção da curva padrão

Utilizou-se o método descrito na literatura^{4,59,69}.

Amostras de exatamente 100 mg de cloridrato de buspirona foram dissolvidas ou em ácido clorídrico 0,1 M, ou em metanol, ou em água destilada, em balões volumétricos de 1000 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente. Aliquotas de 1 mL, 2 mL, 3 mL e assim sucessivamente até 10 mL destas soluções foram transferidas para balões volumétricos de 100 mL e completadas com os respectivos solventes. Desta maneira, obtiveram-se soluções com concentrações desde 1 µg/mL até 10 µg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro Beckman, modelo DU-70, nos comprimentos de onda 200 a 400 nm, obtendo-se assim a curva padrão.

Como branco usaram-se os solventes ácido clorídrico 0,1 M, ou metanol, ou água destilada.

4.3.3.5.2. Determinação do cloridrato de bupirona em comprimidos

Preparo do padrão - Dissolveram-se 10 mg de cloridrato de bupirona com ácido clorídrico 0,1 M, ou metanol, ou água destilada em balões volumétricos de 100 mL, completando-se o volume com solvente. Alíquotas de 10 mL destas soluções foram transferidas para balões volumétricos de 100 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente. Desta maneira, obtiveram-se soluções com concentrações finais de 10 µg/mL.

Preparo da amostra - Pesaram-se 20 comprimidos para avaliar o peso médio de cada comprimido. Estes foram triturados num gral a pó fino. Deste pesaram-se exatamente cerca de 200 mg do pó contendo 10 mg de cloridrato de bupirona, que foram dissolvidos em ácido clorídrico 0,1 M, ou metanol, ou água destilada em balões volumétricos de 100 mL. Alíquotas de 10 mL desta solução foram transferidas para balões volumétricos de 100 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente. Desta maneira, obtiveram-se soluções com concentrações finais de 10 µg/mL.

Em cada cubeta de quartzo de 1 cm de espessura fizeram-se as leituras no espectrofotômetro Beckman, modelo DU-70, nos comprimentos de onda 234 nm para ácido clorídrico 0,1 M, 242,5 nm para metanol e 238 nm para água destilada.

Como branco, usaram-se os seguintes solventes: ácido clorídrico 0,1 M, ou metanol, ou água destilada.

CAPÍTULO V

5. R E S U L T A D O S

5.1. TESTES DE CARACTERIZAÇÃO

5.1.1. Faixa de fusão

A faixa de fusão da amostra foi de 201,5 a 202,5 °C. Ao ser recristalizada de solventes diferentes, forneceu as seguintes faixas de fusão: 198 a 200 °C, de isopropanol; 199 a 201 °C, de etanol.

5.1.2. Análise elementar

Na análise elementar foram obtidos os seguintes valores:

<u>obtidos por análise</u>	<u>calculados</u>
C = 60,29%	C = 59,71%
H = 7,76%	H = 7,76%
N = 16,03%	N = 16,03%
Cl = 8,63%	Cl = 8,40%
O = 7,29%	O = 7,58%

5.1.3. pH

Os pHs encontrados foram de 5,08 em solução de água destilada e 5,23 em solução de água desionizada.

5.1.4. Umidade5.1.4.1. Na estufa

A umidade encontrada nas seis determinações em estufa a 105 °C está exposta na Tabela 2. O seu valor médio é, pois, 0,20%.

TABELA 2. Teor de umidade do cloridrato de bupiriona na estufa.

Peso da amostra, em mg	umidade, em %
206,1	0,2046
272,8	0,2014
253,9	0,1998
367,3	0,2120
303,5	0,2021
356,4	0,2231

5.1.4.2. No Karl-Fischer

A umidade do cloridrato de buspirona encontrada em cinco determinações em Karl-Fischer está exposta na Tabela 3. O seu valor médio é de 0,43%.

TABELA 3. Teor de umidade do cloridrato de buspirona determinado no Karl-Fischer

Peso da amostra, em mg	umidade, em %
305,2	0,4248
280,7	0,4407
238,6	0,4173
307,5	0,4609
308,8	0,4304

5.1.5. Solubilidade

O cloridrato de buspirona submetido ao teste de solubilidade com solventes diversos, segundo a Farmacopéia Brasileira 19 vol. 4^a ed., realizado a temperatura de 25 °C, forneceu os resultados relacionados na Tabela 4.

TABELA 4. Teste de solubilidade do cloridrato de buspirona
a 25 °C

Solvente	Solubilidade
acetato de etila	praticamente insolúvel
acetona	muito pouco solúvel
acetonitrila	levemente solúvel
ácido acético R	facilmente solúvel
ácido clorídrico 1 <u>M</u>	facilmente solúvel
ácido nítrico 1 <u>M</u>	facilmente solúvel
ácido sulfúrico 1 <u>M</u>	facilmente solúvel
água destilada	facilmente solúvel
álcool benzílico	facilmente solúvel
benzeno	praticamente insolúvel
<u>n</u> -butanol	levemente solúvel
cicloexano	praticamente insolúvel
cloreto de metileno	facilmente solúvel
clorofórmio	facilmente solúvel
dimetilformamida	solúvel
dioxana	solúvel
etanol	pouco solúvel
éter etílico	praticamente insolúvel
etilenoglicol	solúvel
<u>n</u> -hexano	praticamente insolúvel
hidróxido de amônio	praticamente insolúvel
hidróxido de sódio a 10%	praticamente insolúvel
isopropanol	muito pouco solúvel
metanol	facilmente solúvel
piridina	solúvel
propilenoglicol	solúvel
tetracloreto de carbono	praticamente insolúvel
tolueno	praticamente insolúvel

5.2. PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO

5.2.1. Análise cromatográfica

Os valores de R_f obtidos estão expostos na Tabela 5.

TABELA 5. Valores de R_f da amostra de cloridrato de buspiro na determinados em sistemas de solventes diferentes

Sistema de solventes	Proporção	R_f
cloreto de metileno:isopropanol	10:10	0,65
metanol:isopropanol:hidróxido de amônio	5:20:1	0,67
metanol:isopropanol:acetato de etila	3:10:10	0,59
metanol:clorofórmio:tetracloreto de carbono	3:5:20	0,68
metanol:n-butanol:hidróxido de amônio	10:15:1	0,66

5.2.2. Ensaio de cloreto por precipitação com nitrato de prata 0,1 M

Nas duas experiências realizadas, com nitrato de prata 0,1 M em meio ácido, obteve-se precipitado branco.

5.2.3. Espectro no infravermelho

O espectro no infravermelho (Figura 17) forneceu as seguintes bandas características:

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr, cm^{-1}): 1723,6; 3031,9; 1588,3; 1445,4 a 1486,0;
641,75 a 753,21.

5.2.4. Espectro no ultravioleta

Os espectros do cloridrato de buspirona obtidos no ultravioleta estão reproduzidos nas Figuras 18a, 18b, 18c.

$\lambda_{\text{máx}}$: 234 nm em ácido clorídrico 0,1 M
242,5 nm em metanol
238 nm em água destilada

5.2.5. Espectro de ressonância magnética protônica

O espectro de ressonância magnética protônica do cloridrato de buspirona, representado na Figura 19, apresenta as seguintes características:

δ (80 MHz, DMSO- d_6): 6,61-6,67 (t, 1H)
8,30-8,36 (d, 2H)
3,70-3,88 (t, 4H)
2,99-3,10 (m, 4H)
2,62 (s, 4H)
2,30-1,49 (m, 16H)

FIGURA 17. Espectro de infravermelho do cloridrato de buspirona.

FIGURA 18a. Espectro de ultravioleta do cloridrato de buspi_rona em ácido clorídrico.

FIGURA 18b. Espectro de ultravioleta do cloridrato de buspi_rona em meio metanólico.

FIGURA 18c. Espectro de ultravioleta do cloridrato de buspirona em água destilada.

FIGURA 19. Espectro de ressonância magnética protônica do cloridrato de bupiriona.

5.2.6. Espectro de massa

O espectro de massa do cloridrato de buspirona aparece na Figura 20. Os picos assinalados, cujas porcentagens são indicadas, correspondem aos seguintes fragmentos:

m/e (intensidade relativa - %):

80 = C ₄ H ₄ N ₂	162 = C ₈ H ₁₄ N ₄
108 = C ₅ H ₆ N ₃	148 = C ₈ H ₁₀ N ₃
277 = C ₁₆ H ₂₅ N ₂ O ₂	251 = C ₁₄ H ₂₃ N ₂ O ₂
290 = C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	134 = C ₇ H ₈ N ₃
205 = C ₁₁ H ₁₇ N ₄	122 = C ₆ H ₆ N ₃
177 = C ₉ H ₁₃ N ₄	265 = C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₂
222 = C ₁₃ H ₂₀ N ₁ O ₂	385 = C ₂₁ H ₃₁ N ₅ O ₂

5.2.7. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C

O espectro de ¹³C do cloridrato de buspirona, que aparece na Figura 21, apresenta as seguintes características.

δ(20 MHz, CDCl): C₁: 40,22; C₂-C₅: 37,26; C₃-C₄: 23,86;
 C₆-C₉: 44,47; C₇-C₈: 171,99; C₁₀: 39,14;
 C₁₁-C₁₂: 24,77; C₁₃: 37,54; C₁₄-C₁₆: 56,51;
 C₁₅-C₁₇: 51,25; C₁₈: 160,55; C₁₉-C₂₁: 157,58;
 C₂₀: 111,05.

FIGURA 20. Espectro de massa do cloridrato de bupirone.

FIGURA 21. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C do cloridrato de bupirone.

5.2.8. Curva de termogravimetria (TG)

5.2.8.1. Curva de termogravimetria em ar comprimido

As curvas de termogravimetria do cloridrato de buspirona como tal e recristalizado em isopropanol, que aparecem nas Figuras 22a e 22b, apresentam as características representadas nas Tabelas 6 e 7.

TABELA 6. Valores de temperatura inicial, porcentagem de perda e massa molecular correspondente (Figura 22a) do cloridrato de buspirona como tal obtidos na termogravimetria em ar comprimido.

Perda de massa	Temperatura inicial	Porcentagem de perda	Massa molecular correspondente
1 ^a	479,3 K	83,28%	351,41
2 ^a	683,0 K	6,18%	26,08
3 ^a	805,0 K	10,54%	44,48

TABELA 7. Valores de temperatura inicial, porcentagem de perda e massa molecular correspondente (Figura 22b) do cloridrato de buspirona recristalizado em isopropanol obtidos na termogravimetria em atmosfera de ar comprimido.

Perda de massa	Temperatura inicial	Porcentagem de perda	Massa molecular correspondente
1 ^a	436,82 K	78,63%	331,84
2 ^a	671,00 K	6,48%	27,34
3 ^a	781,05 K	14,50%	61,20

FIGURA 22a. Curva de termogravimetria em ar comprimido do cloridrato de bupiriona como tal.

FIGURA 22b. Curva de termogravimetria em ar comprimido do cloridrato de bupiriona recristalizado em isopropanol.

5.2.8.2. Curva de termogravimetria em atmosfera de nitrogênio

As curvas de termogravimetria do cloridrato de buspirona como tal e recristalizado em isopropanol, que aparecem nas Figuras 23a e 23b, apresentam as características representadas nas Tabelas 8 e 9.

TABELA 8. Valores de temperatura inicial, porcentagem de perda e massa molecular correspondente (Figura 23a) do cloridrato de buspirona como tal obtidos na termogravimetria em atmosfera de nitrogênio

Perda de massa	Temperatura inicial	Porcentagem de perda	Massa molecular correspondente
1 ^a	479,30 K	96,58%	407,53
2 ^a	683,00 K	3,49%	14,71

TABELA 9. Valores de temperatura inicial, porcentagem de perda e massa molecular correspondente (Figura 23b) do cloridrato de buspirona recristalizado em isopropanol obtidos na termogravimetria em atmosfera de nitrogênio

Perda de massa	Temperatura inicial	Porcentagem de perda	Massa molecular correspondente
1 ^a	478,20 K	97,64%	412,06
2 ^a	656,17 K	1,99%	8,39

FIGURA 23a. Curva de termogravimetria em atmosfera de nitrogênio do cloridrato de bupirona como tal.

FIGURA 23b. Curva de termogravimetria em atmosfera de nitrogênio do cloridrato de buspirona recristalizado em isopropanol.

5.2.9. Curva de calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de calorimetria exploratória diferencial do cloridrato de buspirona como tal e recristalizado em isopropanol, que aparecem nas Figuras 24a e 24b, apresentam as características representadas nas Tabelas 10 e 11.

TABELA 10. Valores de temperatura inicial, natureza de transição e fenômeno atribuído correspondentes à Figura 24a do cloridrato de buspirona como tal obtidos na calorimetria exploratória diferencial em atmosfera de argônio

Transição	Temperatura inicial	Natureza de transição	Fenômeno atribuído
1 ^a	458,55 K	endotérmica	fusão
2 ^a	464,75 K	exotérmica	cristalização parcial
3 ^a	471,10 K	endotérmica	nova fusão
4 ^a	739,86 K	exotérmica	estabilização térmica

TABELA 11. Valores de temperatura inicial, natureza de transição e fenômeno atribuído correspondentes à Figura 24b do cloridrato de buspirona recristalizado em isopropanol obtidos na calorimetria exploratória diferencial em atmosfera de argônio

Transição	Temperatura inicial	Natureza de transição	Fenômeno atribuído
1 ^a	470,55 K	endotérmica	fusão
2 ^a	747,54 K	exotérmica	estabilização térmica

FIGURA 24a. Curva de calorimetria exploratória diferencial em atmosfera de argônio do cloridrato de buspirona como tal.

FIGURA 24b. Curva de calorimetria exploratória diferencial em atmosfera de argônio do cloridrato de buspirona recristalizado em isopropanol.

5.2.10. Curva de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC)

A curva de cromatografia líquida de alta resolução do cloridrato de bupiriona, que aparece na Figura 25, apresenta as características reproduzidas na Tabela 12.

TABELA 12. Valores dos picos e áreas do cloridrato de bupiriona obtidos na cromatografia líquida de alta resolução

FIGURA 25. Curva de cromatografia líquida de alta resolução do cloridrato de bupiriona.

5.3. DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA

5.3.1. Pelo método de micro-Kjeldahl5.3.1.1. Para cloridrato de bupirone em
matéria-prima

Os valores obtidos para o nitrogênio no doseamento do cloridrato de bupirone pelo método de micro-Kjeldahl estão arrolados na Tabela 13.

TABELA 13. Valores experimentais relativos ao nitrogênio no doseamento do cloridrato de bupirone, pelo método de micro-Kjeldahl, usando ácido sulfúrico e peróxido de hidrogênio como agentes oxidantes — tratamento estatístico.

Amostra	x	$d = x - \bar{x}$	d^2
1	98,46	0,28	0,0784
2	98,79	0,61	0,3721
3	97,92	0,26	0,0676
4	98,82	0,64	0,4096
5	97,88	0,30	0,0900
6	99,12	0,94	0,8836
7	98,56	0,38	0,1444
8	97,27	0,91	0,8281
9	98,08	0,10	0,0100
10	96,94	1,24	1,5376
$\Sigma x = 981,84$		$\Sigma d = 5,66$	$\Sigma d^2 = 4,4214$
$\bar{x} = 98,18$		$\bar{d} = 0,566$	
$(\Sigma d)^2 = 32,0356$			

x = % de cloridrato de bupirone na matéria-prima.

Variância

$$s^2(d) = \frac{\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}}{n-1} = \frac{4,4214 - \frac{32,0356}{10}}{9} = 0,1353$$

$$s^2(\bar{d}) = \frac{s^2(d)}{n} = 0,0135$$

Desvio padrão

$$s(d) = \sqrt{s^2(d)} = \sqrt{0,1353} = 0,3678$$

$$s(\bar{d}) = \sqrt{s^2(\bar{d})} = \sqrt{0,0135} = 0,1161$$

Limites de confiança da média

$$\bar{x} \pm t.s(\bar{d})$$

Segundo a tabela de distribuição de t:

para $P = 0,05$

graus de liberdade = $n - 1 = 9$

t = 2,26

Portanto, os limites de confiança da média são:

$$98,18 \pm 2,26(0,1161)$$

Observação: Os valores de variância, desvio padrão, teste t e limites de confiança da média dos ensaios de doseamento titulométrico que se seguem foram obtidos através dos mesmos cálculos.

5.3.1.2. Para cloridrato de buspirona em comprimidos

Os valores obtidos para o nitrogênio no doseamento do cloridrato de buspirona em comprimidos pelo método de micro-Kjeldahl estão arrolados na Tabela 14.

TABELA 14. Valores experimentais relativos ao nitrogênio no doseamento do cloridrato de buspirona em comprimidos, pelo método de micro-Kjeldahl, usando ácido sulfúrico concentrado e peróxido de hidrogênio como oxidantes — tratamento estatístico

Amostra	x	$d = x - \bar{x}$	d^2
1	95,75	0,61	0,3721
2	95,84	0,52	0,2704
3	96,36	0,02	0,0004
4	96,59	0,23	0,0529
5	96,53	0,17	0,0289
6	97,26	0,90	0,8100
7	96,07	0,29	0,0754
8	97,06	0,70	0,4900
9	95,60	0,76	0,5776
10	96,56	0,20	0,0400
$\Sigma x = 963,62$		$\Sigma d = 4,40$	$\Sigma d^2 = 2,7177$
$\bar{x} = 96,36$		$\bar{d} = 0,440$	
$(\Sigma d)^2 = 19,36$			

x = % de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos.

VariânciaDesvio padrão

$$s^2(d) = 0,0868$$

$$s(d) = \sqrt{s^2(d)} = \sqrt{0,0868} = 0,2947$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,00868$$

$$s(\bar{d}) = \sqrt{s^2(\bar{d})} = \sqrt{0,00868} = 0,0931$$

Limite de confiança da média

$$96,36 \pm 2,26 (0,0931)$$

5.3.2. Por gravimetria

5.3.2.1. Para cloridrato de bupirona na matéria-prima

A determinação gravimétrica do cloridrato de bupirona, empregando como reagentes ácido picrolônico, ácido silicotúngstico e reineckato de amônio, forneceu os resultados expostos na Tabela 15.

TABELA 15. Valores experimentais obtidos na determinação gravimétrica do cloridrato de bupirona

Amostra 42,2 mg em 10 mL de HCl 0,1 M	Reagentes (sol. 10% em água)	Proporção (amostra:reagente) (mL)	Resíduo do composto (g)
1	ácido picrolônico	42,2 mg:20 mL	0,0638
2	ácido silicotúngstico	42,2 mg:20 mL	0,2978
3	reineckato de amônio	42,2 mg:20 mL	0,1076

5.3.3. Por potenciometria com nitrato de prata

5.3.3.1. Para cloridrato de buspirona na matéria-prima

O doseamento do cloridrato de buspirona com nitrato de prata 0,01 M em meio ácido forneceu os resultados expostos na Tabela 16.

TABELA 16. Valores experimentais obtidos na determinação potenciométrica do cloridrato de buspirona nas condições estipuladas — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	101,71	0,98	0,9604
2	100,57	0,26	0,0256
3	100,49	0,24	0,0576
4	99,83	0,90	0,8100
5	101,08	0,35	0,1225
$\Sigma x = 503,68$		$\Sigma d = 1,775$	$\Sigma d^2 = 1,9761$
$\bar{x} = 100,73$		$\bar{d} = 0,355$	
$(\Sigma d)^2 = 3,1506$			

x = % do cloridrato de buspirona na matéria-prima.

Variância

Desvio padrão

$$s^2(d) = 0,3365$$

$$s(d) = 0,5801$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,0673$$

$$s(\bar{d}) = 0,2594$$

Limites de confiança da média

$$100,73 \pm 2,78 (0,2594)$$

5.3.4. Por volumetria com ácido perclórico 0,01 M
em meio acético

5.3.4.1. Para cloridrato de bupirona
matéria-prima

O doseamento do cloridrato de bupirona com ácido perclórico em meio acético, realizado a temperatura de 25 °C, forneceu os resultados expostos nas Tabelas 17 e 18.

TABELA 17. Valores experimentais obtidos no doseamento do cloridrato de bupirona em meio acético com ácido perclórico, usando vermelho de quinaldina como indicador — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	98,52	1,32	1,7424
2	99,20	0,64	0,4096
3	101,22	1,38	1,9044
4	100,61	0,77	0,5929
5	99,30	0,54	0,2916
6	101,42	1,58	2,4964
7	98,36	1,48	2,1904
8	101,95	2,11	4,4521
9	99,34	0,50	0,2500
10	98,92	0,92	0,8464
$\Sigma x = 998,84$		$\Sigma d = 10,16$	$\Sigma d^2 = 15,1762$
$\bar{x} = 99,84$		$\bar{d} = 1,016$	
$(\Sigma d)^2 = 103,22$			

x = % de cloridrato de bupirona na matéria-prima.

VariânciaDesvio padrão

$$s^2(d) = 0,5393$$

$$s(d) = 0,7344$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,05393$$

$$s(\bar{d}) = 0,2322$$

Limites de confiança da média

$$99,84 \pm 2,26 (0,2323)$$

TABELA 18. Valores experimentais obtidos no doseamento do cloridrato de buspirona em meio acético com ácido perclórico usando alfa-naftolbenzeína como indicador — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	100,11	0,03	0,0009
2	99,09	0,99	0,9801
3	100,52	0,44	0,1936
4	101,18	1,10	1,2100
5	99,42	0,66	0,4356
6	99,66	0,42	0,1764
7	100,21	0,13	0,0169
8	99,93	0,15	0,0225
9	99,81	0,27	0,0729
10	100,88	0,80	0,6400
$\Sigma x = 1000,85$		$\Sigma d = 4,99$	$\Sigma d^2 = 3,7489$
$\bar{x} = 100,08$		$\bar{d} = 0,499$	
$(\Sigma d)^2 = 24,9001$			

x = % de cloridrato de buspirona na matéria-prima.

<u>Variância</u>	<u>Desvio padrão</u>
$s^2(d) = 0,1398$	$s(d) = 0,3740$
$s^2(\bar{d}) = 0,01398$	$s(\bar{d}) = 0,1182$

Limites de confiança da média

$$100,08 \pm 2,26 (0,1182)$$

5.3.4.2. Para cloridrato de bupirona em comprimidos

O doseamento do cloridrato de bupirona em comprimidos com ácido perclórico em meio acético, realizado à temperatura de 25 °C, forneceu os resultados expostos nas Tabelas 19 e 20.

TABELA 19. Valores experimentais obtidos no doseamento do cloridrato de bupirona em comprimidos em meio acético com ácido perclórico, usando vermelho de quinaldina como indicador — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	97,69	1,42	2,0164
2	98,21	0,90	0,8100
3	99,16	0,05	0,0025
4	99,14	0,03	0,0009
5	98,55	0,56	0,3136
6	99,26	0,15	0,0225
7	100,05	0,94	0,8836
8	99,36	0,25	0,0625
9	100,42	1,31	1,7161
10	99,30	0,19	0,0361
$\Sigma x = 991,14$		$\Sigma d = 5,80$	$\Sigma d^2 = 5,8642$
$\bar{x} = 99,11$		$\bar{d} = 0,58$	
$(\Sigma d)^2 = 33,64$			

x = % de cloridrato de bupirona em Buspar comprimidos.

<u>Variância</u>	<u>Desvio padrão</u>
$s^2(d) = 0,2778$	$s(d) = 0,5270$
$s^2(\bar{d}) = 0,02778$	$s(\bar{d}) = 0,1667$

Limites de confiança da média

$$99,11 \pm 2,26 (0,1667)$$

TABELA 20. Valores experimentais obtidos no doseamento do cloridrato de buspirona em comprimidos em meio acético com ácido perclórico, usando alfa-naftol benzeína como indicador — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	102,03	0,97	0,9409
2	100,45	0,61	0,3721
3	100,34	0,72	0,5184
4	101,08	0,02	0,0004
5	100,51	0,55	0,3025
6	101,28	0,22	0,0484
7	101,32	0,26	0,0676
8	99,88	1,18	1,3924
9	101,47	0,41	0,1681
10	102,23	1,17	1,3689
$\Sigma x = 1010,60$		$\Sigma d = 6,11$	$\Sigma d^2 = 5,1797$
$\bar{x} = 101,06$		$\bar{d} = 0,611$	
$(\Sigma d)^2 = 37,33$			

x = % de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos.

<u>Variância</u>	<u>Desvio padrão</u>
$s^2(d) = 0,1609$	$s(d) = 0,4021$
$s^2(\bar{d}) = 0,0161$	$s(\bar{d}) = 0,1268$

Limites de confiança da média

$$101,06 \pm 2,26 (0,1268)$$

5.3.5. Por potenciometria com ácido perclórico 0,01 M
em meio acético

5.3.5.1. Para cloridrato de bupirona
matéria-prima

O doseamento por potenciometria do cloridrato de bupirona com ácido perclórico em meio acético, realizado a temperatura de 25 °C, forneceu os resultados expostos na Tabela 21.

TABELA 21. Valores experimentais obtidos no doseamento do cloridrato de bupirona matéria-prima em meio acético com ácido perclórico, por potenciometria e sem indicador — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	100,58	1,07	1,1449
2	98,46	1,05	1,1025
3	99,43	0,08	0,0064
4	99,87	0,36	0,1296
5	99,23	0,28	0,0784
$\Sigma x = 497,57$		$\Sigma d = 2,84$	$\Sigma d^2 = 2,4618$
$\bar{x} = 99,51$		$\bar{d} = 0,568$	
$(\Sigma d)^2 = 8,0656$			

x = % de cloridrato de bupirona na matéria-prima.

<u>Variância</u>	<u>Desvio padrão</u>
$s^2(d) = 0,2121$	$s(d) = 0,4606$
$s^2(\bar{d}) = 0,0424$	$s(\bar{d}) = 0,2059$

Limites de confiança da média

$$99,51 \pm 2,776 (0,2059)$$

5.3.5.2. Para cloridrato de bupirona em comprimidos

O doseamento por potenciometria do cloridrato de bupirona em comprimidos com ácido perclórico em meio acético, realizado à temperatura de 25 °C, forneceu os resultados expostos na Tabela 22.

TABELA 22. Valores experimentais obtidos no doseamento do cloridrato de bupirona comprimidos em meio acético com ácido perclórico por potenciometria e sem indicador — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	100,46	0,22	0,0484
2	99,34	0,90	0,0081
3	99,68	0,56	0,3136
4	100,55	0,31	0,0961
5	101,19	0,95	0,9025
$\Sigma x = 501,22$		$\Sigma d = 2,94$	$\Sigma d^2 = 1,3687$
$\bar{x} = 100,24$		$\bar{d} = 0,58$	
$(\Sigma d)^2 = 8,6436$			

x = % de cloridrato de bupirona em Buspar comprimidos.

<u>Variância</u>	<u>Desvio padrão</u>
$s^2(d) = 0,0900$	$s(d) = 0,3000$
$s^2(\bar{d}) = 0,0180$	$s(\bar{d}) = 0,3411$

Limites de confiança da média

$$100,24 \pm 0,9468 (0,3411)$$

5.3.6. Por espectrofotometria no ultravioleta

5.3.6.1. Em ácido clorídrico 0,1 M

5.3.6.1.1. Reta de calibração

Os valores utilizados nos cálculos para traçar a reta de calibração (Figura 26) com base nos mínimos quadrados estão expostos na Tabela 23.

TABELA 23. Valores experimentais obtidos na determinação quantitativa do cloridrato de buspirona em solução ácida por espectrofotometria no ultravioleta — tratamento estatístico

Amostra	x	y	x^2	y^2	xy
1	1	0,0299	1	0,000894	0,0299
2	2	0,0773	4	0,005975	0,1546
3	3	0,1224	9	0,014982	0,3672
4	4	0,1788	16	0,031969	0,7152
5	5	0,2220	25	0,049284	1,1100
6	6	0,2804	36	0,078624	1,6824
7	7	0,3316	49	0,109958	2,3212
8	8	0,3770	64	0,142129	3,0160
9	9	0,4290	81	0,184041	3,8610
10	10	0,4723	100	0,223067	4,7230
<hr/>					
	$X = \Sigma x$	$Y = \Sigma y$	Σx^2	Σy^2	Σxy
	55	2,5207	385	0,840923	17,9805

x = concentração de cloridrato de buspirona em HCl 0,1 M, µg/mL.
y = absorvância.

Cálculo do valor de b

$$b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

$$\text{em que } S_{xy} = \Sigma xy - \frac{XY}{n} = 17,9805 - \frac{138,6385}{10} = 4,3420$$

$$\text{e } S_{xx} = \Sigma x^2 - \frac{(X)^2}{n} = 385 - \frac{3025}{10} = 82,5$$

$$\text{Portanto: } b = \frac{4,3420}{82,5} = 0,0526$$

Cálculo do valor de a

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \quad \text{em que } \bar{y} = \frac{Y}{n} = \frac{2,5207}{10} = 0,2507$$

$$\text{e } \bar{x} = \frac{X}{n} = \frac{55}{10} = 5,5$$

$$\text{assim: } a = 0,2507 - (0,0526 \cdot 5,5) = 0,0386$$

Cálculo da significância do valor de a empregando o teste t

$$t = \frac{a}{s(a)} \quad \text{em que } s(a) = \frac{s \cdot \Sigma x^2}{n \cdot S_{xx}}$$

$$\text{Mas } s = \sqrt{\frac{S}{n-2}} = \sqrt{\frac{S}{8}} = \sqrt{\frac{0,0171}{8}} = \sqrt{0,0021} = 0,0458$$

$$\text{Sabe-se que: } S = S_{yy} - (b^2 \cdot S_{xx})$$

$$\text{em que: } S_{yy} = \Sigma y^2 - \frac{(Y)^2}{n} = 0,8409 - \frac{6,3539}{10} = 0,2056$$

$$b^2 = (0,0526)^2 = 0,0027$$

$$S_{xx} = 82,5$$

$$\text{Logo: } S = 0,2056 - (0,0027 \cdot 82,5) = 0,0171$$

Assim, substituindo-se os valores:

$$s(a) = \frac{0,0458 \cdot 385}{10 \cdot 82,5} = 0,0213$$

$$t = \frac{a}{s(a)} = \frac{0,0232}{0,0143} = 1,8122$$

Comparando-se o valor de t obtido com o tabelado — para $P = 0,05$ com probabilidade de 95% e $n-2$ graus de liberdade, o valor é igual a 2,306 — conclui-se que o valor de a não é significativo. A reta passa, portanto, pela origem, obedecendo à equação $y' = b' \cdot x$.

Cálculo de b' pela expressão:

$$b' = \frac{\Sigma xy}{\Sigma x^2} = \frac{17,9805}{385} = 0,0467$$

Cálculo da precisão absoluta

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0,00014} = 0,0118$$

$$s^2 = \frac{\Sigma y^2 - (b' \cdot \Sigma xy)}{n-1} = \frac{0,8409 - (0,0467 \cdot 17,9805)}{9} = 0,00014$$

Cálculo da precisão relativa

$$V = 100 \cdot \frac{s}{\bar{x}} = 100 \cdot \frac{0,0118}{5,5} = 0,21\%$$

Coeficiente de correlação

$$r = 0,9997$$

λ	ABS	SOURCE	10:00	CELL	TEMP
234.0	0.2805	UV/VIS	28-03-90	1	25.1

FIGURA 26. Reta de calibração do cloridrato de buspirona em ácido clorídrico no ultravioleta.

5.3.6.1.2. Doseamento comparativo do cloridrato de bupiriona em comprimidos de 10 mg com ácido clorídrico 0,1 M em três especialidades de procedências diferentes

5.3.6.1.2.1. Especialidade de Buspar comprimidos

Os valores obtidos para o doseamento de cloridrato de bupiriona em Buspar comprimidos pelo método espectrofotométrico em ácido clorídrico 0,1 M estão arrolados na Tabela 24.

TABELA 24. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de bupiriona em Buspar comprimidos pelo método espectrofotométrico em ácido clorídrico 0,1 M no comprimento de onda 234 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	$d = x - \bar{x}$	d^2
1	101,35	1,05	1,1025
2	99,90	0,40	0,1600
3	101,43	0,80	0,6400
4	100,14	0,49	0,2401
5	100,33	0,30	0,0900
$\Sigma x = 503,15$		$\Sigma d = 3,04$	$\Sigma d^2 = 2,2326$
$\bar{x} = 100,63$		$\bar{d} = 0,304$	
$(\Sigma d)^2 = 9,2416$			

x = % de cloridrato de bupiriona em Buspar comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 0,0961 \quad s(d) = 0,3100$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,0192 \quad s(\bar{d}) = 0,1385$$

$$\bar{x} = 100,63 \pm 0,3845$$

5.3.6.1.2.2. Especialidade Ansitec comprimidos

Os valores obtidos para o doseamento de cloridrato de buspirona em Ansitec comprimidos pelo método espectrofotométrico em ácido clorídrico 0,1 M estão arrolados na Tabela 25.

TABELA 25. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de buspirona em Ansitec comprimidos pelo método espectrofotométrico em ácido clorídrico 0,1 M no comprimento de onda 234 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	108,09	0,95	0,9025
2	108,61	0,43	0,1849
3	108,44	0,60	0,3600
4	110,23	1,19	1,4161
5	109,84	0,80	0,6400
$\Sigma x = 545,4$		$\Sigma d = 3,97$	$\Sigma d^2 = 3,5035$
$\bar{x} = 109,04$		$\bar{d} = 0,794$	
$(\Sigma d)^2 = 15,7509$			

x = % de cloridrato de buspirona em Ansitec comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$\begin{aligned} s^2(d) &= 0,0883 & s(d) &= 0,2971 \\ s^2(\bar{d}) &= 0,0176 & s(\bar{d}) &= 0,1326 \\ \bar{x} &= 109,04 \pm 0,3682 \end{aligned}$$

5.3.6.1.2.3. Especialidade Buspanil comprimidos

Os valores obtidos no doseamento de cloridrato de bupirona em Buspanil comprimidos pelo método espectrofotométrico em ácido clorídrico 0,1 M estão arrolados na Tabela 26.

TABELA 26. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de bupirona em Buspanil comprimidos pelo método espectrofotométrico em ácido clorídrico 0,1 M no comprimento de onda 234 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	100,41	0,79	0,6241
2	98,96	0,66	0,4356
3	99,23	0,39	0,1521
4	100,53	0,91	0,8281
5	98,97	0,65	0,4225
$\Sigma x = 498,1$		$\Sigma d = 3,40$	$\Sigma d^2 = 2,4623$
$\bar{x} = 99,62$		$\bar{d} = 0,68$	
$(\Sigma d)^2 = 11,56$			

x = % de cloridrato de bupirona em Buspanil comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$\begin{aligned} s^2(d) &= 0,0376 & s(d) &= 0,1939 \\ s^2(\bar{d}) &= 0,0075 & s(\bar{d}) &= 0,0866 \\ \bar{x} &= 99,62 \pm 0,2404 \end{aligned}$$

5.3.6.2. Em meio metanólico

5.3.6.2.1. Reta de calibração

Os valores utilizados nos cálculos para traçar a reta de calibração (Figura 27) com base nos mínimos quadrados estão expostos na Tabela 27.

TABELA 27. Valores experimentais obtidos na determinação quantitativa do cloridrato de buspirona em solução metanólica por espectrofotometria no ultravioleta — tratamento estatístico

Amostra	x	y	x^2	y^2	xy
1	1	0,0570	1	0,003249	0,0570
2	2	0,1066	4	0,011363	0,2132
3	3	0,1713	9	0,029343	0,5139
4	4	0,2167	16	0,046958	0,8668
5	5	0,2744	25	0,075295	1,3720
6	6	0,3360	36	0,112896	2,0160
7	7	0,3866	49	0,149459	2,7062
8	8	0,4557	64	0,207662	3,6456
9	9	0,5025	81	0,252506	4,5225
10	10	0,5566	100	0,309803	5,5660
<hr/>					
	$X = \Sigma x$	$Y = \Sigma y$	Σx^2	Σy^2	Σxy
	55	3,0634	385	1,198534	21,4792

x = concentração de cloridrato de buspirona em metanol, $\mu\text{g/mL}$

y = absorvância.

λ	ABS	SOURCE	09:24	CELL	TEMP
242.5	0.3355	UV/Vis	29/03/90	1	25.1

FIGURA 27. Reta de calibração do cloridrato de buspirona em meio metanólico no ultravioleta.

Os cálculos dos valores de b , a , significância de $\underline{a}$ pelo teste $\underline{t}$, b' , precisão absoluta (s), precisão relativa (v) e coeficiente de correlação (r) seguem o modelo no item 5.3.6.1.1.

$$b = 0,0561$$

$$a = 0,0022$$

$$\underline{t} = 0,2115$$

Comparando o valor de $\underline{t}$ obtido com o tabelado — para $P = 0,05$ com probabilidade de 95% e $n-2$ graus de liberdade, o valor é 2,306 — conclui-se que o valor de $\underline{a}$ não é significativo. A reta passa, portanto, pela origem, obedecendo à equação $y' = b' \cdot x$, para a qual $b' = 0,0557$.

$$s = 0,0469$$

$$v = 0,85\%$$

$$r = 0,9996$$

5.3.6.2.2. Doseamento comparativo de cloridrato de bupiriona em comprimidos de 10 mg com metanol em três especialidades diferentes

5.3.6.2.2.1. Especialidade Buspar comprimidos

Os valores obtidos para o doseamento de cloridrato de bupiriona em Buspar comprimidos pelo método espectrofotométrico em meio metanólico estão arrolados na Tabela 28.

TABELA 28. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos pelo método espectrofotométrico em metanol no comprimento de onda 242,5 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	99,01	0,47	0,2209
2	99,29	0,75	0,5625
3	97,49	1,05	1,1025
4	97,17	1,37	1,8769
5	99,76	1,22	1,4884
$\Sigma x = 492,72$		$\Sigma d = 4,86$	$\Sigma d^2 = 5,2512$
$\bar{x} = 98,54$		$\bar{d} = 0,972$	
$(\Sigma d)^2 = 23,6196$			

x = % de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 0,0181 \quad s(d) = 0,1345$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,0036 \quad s(\bar{d}) = 0,0600$$

$$\bar{x} = 98,54 \pm 0,1665$$

5.3.6.2.2.2. Especialidade Ansitec comprimidos

Os valores obtidos no doseamento de cloridrato de buspirona em Ansitec comprimidos pelo método espectrofotométrico em meio metanólico estão arrolados na Tabela 29.

TABELA 29. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de buspirona em Ansitec comprimidos pelo método espectrofotométrico em metanol no comprimento de onda 242,5 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	109,24	2,63	6,9169
2	107,61	1,00	1,0000
3	107,71	1,10	1,2100
4	104,38	2,23	4,9729
5	104,13	2,48	6,1504
$\Sigma x = 533,07$		$\Sigma d = 9,44$	$\Sigma d^2 = 20,2602$
$\bar{x} = 106,61$		$\bar{d} = 1,888$	
$(\Sigma d)^2 = 89,1136$			

x = % de cloridrato de buspirona em Ansitec comprimidos.

Os cálculos dos valores de variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 0,6093 \quad s(d) = 0,7805$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,1218 \quad s(\bar{d}) = 0,3491$$

$$\bar{x} = 106,61 \pm 0,9691$$

5.3.6.2.2.3. Especialidade Buspanil comprimidos

Os valores obtidos no doseamento de cloridrato de bupirone em Buspanil comprimidos pelo método espectrofotométrico em meio metanólico estão arrolados na Tabela 30.

TABELA 30. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de bupirone em Buspanil comprimidos pelo método espectrofotométrico em metanol no comprimento de onda 242,5 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	99,46	1,74	3,0276
2	96,86	0,86	0,7396
3	97,08	0,64	0,4096
4	97,19	0,53	0,2809
5	98,05	0,33	0,1089
$\Sigma x = 488,64$		$\Sigma d = 4,1$	$\Sigma d^2 = 4,5666$
$\bar{x} = 97,72$		$\bar{d} = 0,82$	
$(\Sigma d)^2 = 16,81$			

x = % de cloridrato de bupirone em Buspanil comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 0,3011 \quad s(d) = 0,5487$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,0602 \quad s(\bar{d}) = 0,2454$$

$$\bar{x} = 97,72 \pm 0,6812$$

5.3.6.3. Em água destilada5.3.6.3.1. Reta de calibração

Os valores utilizados nos cálculos para traçar a reta de calibração (Figura 28) com base nos mínimos quadrados estão expostos na Tabela 31.

TABELA 31. Valores experimentais obtidos na determinação quantitativa do cloridrato de buspirona em água destilada por espectrofotometria no ultravioleta — tratamento estatístico

Amostra	x	y	x^2	y^2	xy
1	1	0,0505	1	0,002550	0,0505
2	2	0,0976	4	0,009584	0,1952
3	3	0,1706	9	0,029104	0,5118
4	4	0,2011	16	0,040441	0,8044
5	5	0,2584	25	0,066770	1,2920
6	6	0,3097	36	0,095914	1,8582
7	7	0,3588	49	0,128737	2,5116
8	8	0,4216	64	0,177746	3,3728
9	9	0,4607	81	0,212244	4,1463
10	10	0,5140	100	0,264196	5,1400
<hr/>					
	$X = \Sigma x$	$Y = \Sigma y$	Σx^2	Σy^2	Σxy
	55	2,8430	385	1,027286	19,8828

x = concentração de cloridrato de buspirona em água, $\mu\text{g/mL}$

y = absorvância

λ	ABS	SOURCE	08:05	CELL	TEMP
238.0	-0.0682	UV/Vis	29/03/90	1	25.1

FIGURA 28. Reta de calibração do cloridrato de buspirona em meio aquoso no ultravioleta.

Os cálculos dos valores de b , a , significância de a pelo teste t , b' , precisão absoluta (s), precisão relativa (v) e coeficiente de correlação (r) seguem o modelo no item 5.3.6.1.1.

$$b = 0,0514$$

$$a = 0,0223$$

$$t = 0,7272$$

Comparando-se o valor de t obtido com o tabelado — para $P = 0,05$ com probabilidade de 95% e $n-2$ graus de liberdade, o valor é 2,306 — conclui-se que o valor de a não é significativo. A reta passa, portanto, pela origem, obedecendo à equação $y' = b' \cdot x$, para a qual $b' = 0,0516$.

$$s = 0,0118$$

$$v = 0,21\%$$

$$r = 0,9991$$

5.3.6.3.2. Doseamento comparativo do cloridrato de buspirona em comprimidos de 10 mg com água destilada em três especialidades diferentes

5.3.6.3.2.1. Especialidade Buspar comprimidos

Os valores obtidos para o doseamento de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos pelo método espectrofotométrico em água destilada estão arrolados na Tabela 32.

TABELA 32. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos pelo método espectrofotométrico em água destilada no comprimento de onda 238 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	89,03	1,01	1,0201
2	89,87	1,85	3,4225
3	84,04	3,98	15,8404
4	86,75	1,27	1,6129
5	90,44	2,42	5,8564
$\Sigma x = 440,13$		$\Sigma d = 10,53$	$\Sigma d^2 = 28,7523$
$\bar{x} = 88,02$		$\bar{d} = 2,106$	
$(\Sigma d)^2 = 110,8809$			

x = % de cloridrato de buspirona em Buspar comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 1,6441 \quad s(d) = 1,2822$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,3288 \quad s(\bar{d}) = 0,5734$$

$$\bar{x} = 88,02 \pm 1,5917$$

5.3.6.3.2.2. Especialidade Ansitec comprimidos

Os valores obtidos para doseamento de cloridrato de bupiriona em Ansitec comprimidos pelo método espectrofotométrico em água destilada estão arrolados na Tabela 33.

TABELA 33. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de bupiriona em Ansitec comprimidos pelo método espectrofotométrico em água destilada no comprimento de onda 238 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	101,48	0,73	0,5329
2	99,28	1,47	2,1609
3	100,38	0,37	0,1369
4	100,58	0,17	0,0289
5	102,05	1,30	1,6900
$\Sigma x = 503,77$		$\Sigma d = 4,04$	$\Sigma d^2 = 5,5496$
$\bar{x} = 100,75$		$\bar{d} = 0,808$	
$(\Sigma d)^2 = 16,3216$			

x = % de cloridrato bupiriona em Ansitec comprimidos.

Os cálculos dos valores da variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 0,5713 \quad s(d) = 0,7558$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,1142 \quad s(\bar{d}) = 0,3380$$

$$\bar{x} = 100,75 \pm 0,9266$$

5.3.6.3.2.3. Especialidade Buspanil comprimidos

Os valores obtidos para doseamento de cloridrato de bupirone em Buspanil comprimidos pelo método espectrofotométrico em água destilada estão arrolados na Tabela 34.

TABELA 34. Valores experimentais obtidos no doseamento de cloridrato de bupirone em Buspanil comprimidos pelo método espectrofotométrico em água destilada no comprimento de onda 238 nm — tratamento estatístico

Amostra	x	d = x - $\bar{x}$	d ²
1	84,21	2,76	7,6175
2	87,55	0,58	0,3364
3	83,25	3,72	13,8384
4	89,61	2,64	6,9696
5	90,25	3,28	10,7584
$\Sigma x = 434,87$		$\Sigma d = 12,98$	$\Sigma d^2 = 39,5203$
$\bar{x} = 86,97$		$\bar{d} = 2,596$	
$(\Sigma d)^2 = 168,4804$			

x = % de cloridrato de bupirone em Buspanil comprimidos.

Os cálculos dos valores de variância (s^2), desvio padrão (s) e limites de confiança da média seguem o modelo 5.3.1.1.

$$s^2(d) = 1,4560 \quad s(d) = 1,2066$$

$$s^2(\bar{d}) = 0,2912 \quad s(\bar{d}) = 0,5396$$

$$\bar{x} = 86,97 \pm 1,4979$$

CAPÍTULO VI

6. D I S C U S S Ã O

Neste trabalho, investigaram-se os caminhos para os testes de caracterização, identificação e métodos adequados para a determinação quantitativa do cloridrato de buspirona em matéria-prima e na especialidade farmacêutica na forma de comprimidos.

6.1. TESTES DE CARACTERIZAÇÃO

O cloridrato de buspirona é pó branco, inodoro e de sabor amargo.

6.1.1. Faixa de fusão

As faixas de fusão do cloridrato de buspirona determinadas neste trabalho - 201,5 a 202,5 °C e 198 a 200 °C - se devem às formas de polimorfismo, pois por processos de recristalização, com solventes diferentes, as faixas de fusão também foram diferentes. As faixas de fusão mais baixas correspondem aos produtos de recristalização.

6.1.2. Análise elementar

A análise elementar correspondeu à estrutura do cloridrato de buspirona, pois os valores encontrados na prática estão dentro dos valores teóricos. Os valores práticos, em porcentagem, foram: C: 60,28, H: 7,76, N: 16,03, Cl: 8,63 e O: 7,29.

6.1.3. pH

O pH do cloridrato de buspirona em solução aquosa a 1% é levemente ácido, em decorrência da própria estrutura química, apresentando variações segundo o solvente empregado: 5,08 em água destilada e 5,23 em água desionizada. Estando a buspirona na forma de cloridrato, que é uma base fraca com ácido forte (ácido clorídrico), na hidrólise em solução aquosa prevalece a força do ácido, daí o pH do cloridrato de buspirona ser levemente ácido.

6.1.4. Umidade

Os teores de umidade encontrados para o cloridrato de buspirona, de 0,20% e 0,43%, obtidos, respectivamente, na estufa a 105 °C e método de Karl-Fischer, são relativamente baixos. A umidade no Karl-Fischer é maior, provavelmente, devido à presença de carbonila.

6.1.5. Solubilidade

As diferenças de solubilidade do cloridrato de buspirona em solventes diferentes poderão consti-

tuir teste útil de caracterização deste fármaco. Verificou-se maior solubilidade em solventes polares, como água e metanol, e menor solubilidade em solventes apolares, como benzeno e hexano.

6.2. PROVAS DE IDENTIFICAÇÃO

6.2.1. Análise cromatográfica em camada delgada

Neste trabalho, a cromatografia em camada delgada foi a operação mais empregada na identificação do cloridrato de buspirona para obter os diferentes R_fs, em solventes diferentes, misturados em proporções variadas, a fim de obter fases móveis diferentes. Com mistura de solventes adequados, foi possível identificar o cloridrato de buspirona.

6.2.2. Ensaio de Íon cloreto

Trata-se de ensaio em que ocorre a precipitação de Íon cloreto com nitrato de prata 0,1 M em ácido nítrico. Este ensaio, que tem valor de identificação qualitativa, tem por finalidade verificar a presença de Íon cloreto no cloridrato de buspirona.

6.2.3. Análise espectrofotométrica por infravermelho

No espectro no infravermelho do cloridrato de buspirona obtido nesta investigação (Figura 17) distinguem-se as bandas de estiramento e deformação correspondentes aos grupos funcionais da molécula.

Em $1723,6\text{ cm}^{-1}$ aparece a banda característica do estiramento $\text{C}=\text{O}$ das carbonilas.

As bandas em $1588,3$, $1445,4$ e $1486,0\text{ cm}^{-1}$ correspondem ao estiramento $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático.

Em $641,75$ e $753,21\text{ cm}^{-1}$ são observadas as bandas de deformação angular do anel aromático.

A banda em $3031,9\text{ cm}^{-1}$ corresponde ao estiramento $\text{C}=\text{H}$ do anel aromático.

6.2.4. Análise espectrofotométrica por ultravioleta

Os valores de absorção nas regiões dos comprimentos de onda 234 nm , $242,5\text{ nm}$ e 238 nm , correspondentes aos comprimentos de onda de absorção máxima do cloridrato de buspirona, nos respectivos solventes — ácido clorídrico $0,1\text{ M}$, metanol e água destilada — obtidos neste trabalho, estão reproduzidos nas Figuras 18a, 18b e 18c, cujas características são:

$$\lambda = 234\text{ nm}, \epsilon \text{ molar} = 21.766, E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 537,$$

$$\lambda = 242,5\text{ nm}, \epsilon \text{ molar} = 21.918, E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 544,$$

$$\lambda = 238\text{ nm}, \epsilon \text{ molar} = 21.548, E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 534,$$

em que se pode observar o deslocamento batocrômico em metanol e deslocamento hipsocrômico em ácido clorídrico $0,1\text{ M}$.

6.2.5. Análise espectroscópica por ressonância magnética protônica

As bandas características do espectro de ressonância magnética protônica do cloridrato de buspirona obtido nesta pesquisa (Figura 19) mostram os deslocamentos químicos de prótons.

O tripleto observado em 6,61 a 6,67 δ ($J = 6$ Hz) pode ser atribuído ao próton da posição para no anel pirimidínico, que acopla com os prótons que aparecem em 8,30 a 8,36 δ na forma de duplete correspondente aos outros prótons do anel pirimidínico, com constante de acoplamento de 6 Hz.

Em 3,70 a 3,88 δ aparece um tripleto correspondente a quatro prótons metilênicos da cadeia alquílica da molécula. Os outros prótons desta cadeia aparecem na superposição de bandas na região de 2,30 a 1,49 δ .

Quanto aos prótons da piperazina, estes são identificados em 2,99 a 3,10 δ , na forma de multipleto e na superposição de bandas entre 2,30 a 1,49 δ .

Os quatro prótons próximos às carbonilas do anel azaspiro aparecem na forma de singleto em 2,62 δ .

Na região onde há superposição de bandas em 2,30 a 1,49 δ também aparecem os demais prótons do anel azaspiro.

6.2.6. Análise espectrométrica por espectrometria de massa

O espectro de massa do cloridrato de buspirona, obtido nesta investigação, está registrado na Figura 20. Este permite a interpretação dos grupos de fragmentação. Os principais picos observados no referido espectrograma são relacionados com massa e energia.

O espectro não apresenta o pico relativo ao íon molecular (m/e 422), devido à perda imediata de HCl.

O primeiro pico relativo à buspirona aparece em m/e 385. Admite-se, a partir daí, a ocorrência de fragmentação, com perda de um ou mais radicais e também de rearranjos.

Os principais picos de relação massa/energia registrados são os mesmos que aparecem na literatura²⁶, como podemos observar no esquema a seguir, Figura 29.

6.2.7. Análise espectroscópica por ressonância magnética nuclear de ^{13}C

O espectro de ressonância magnética protônica nuclear de ^{13}C do cloridrato de buspirona (Figura 21) mostra as bandas de absorção com deslocamentos químicos, em que é possível distinguir os sinais dos prótons de ^{13}C .

O deslocamento químico a 171,99 δ corresponde ao carbono carbonílico.

FIGURA 29. Grupos de fragmentação do cloridrato de buspirona por espectrometria de massa.

Na região de absorção dos carbonos aromáticos, aparecem os sinais em 160,55 δ ; 157,58 δ ; 111,05 δ , correspondentes ao carbono ligado ao nitrogênio, aos dois carbonos iguais do anel pirimidínico e ao carbono em posição para do mesmo anel, respectivamente.

Os carbonos pertencentes ao núcleo azaspiro são encontrados em 40,22 δ — o carbono quaternário; 37,26 δ e 23,86 δ — carbonos do anel de 5 membros.

Os carbonos vizinhos ao carbono quaternário aparecem em campo mais baixo⁷⁰.

Os sinais relativos aos carbonos alquílicos aparecem em 24,77 δ (carbonos 2 e 3 do grupo buti-la), 37,54 δ e 39,14 δ (carbonos ligados ao nitrogênio).

Em 56,51 δ e 51,25 δ aparecem os picos dos carbonos do anel piperazínico.

Os carbonos vizinhos à carbonila aparecem em 44,47 δ .

6.2.8. Curva de termogravimetria em ar comprimido

As curvas de termogravimetria em ar comprimido do cloridrato de buspirona como tal e recristalizado de isopropanol (Figuras 22a e 22b) apresentam as diferenças características de porcentagem de perda de massa molecular correspondentes aos fragmentos em função da elevação da temperatura em graus Kelvin, podendo assim diferenciar o cloridrato de buspirona como tal e do recristalizado em isopropanol.

6.2.9. Curva de termogravimetria em atmosfera de nitrogênio

As curvas de termogravimetria em atmosfera de nitrogênio do cloridrato de buspirona como tal e do rescrystalizado de isopropanol (Figuras 23a e 23b), apresentam as diferenças características de porcentagens de perda de massa molecular correspondentes aos fragmentos do cloridrato de buspirona como tal e do rescrystalizado de isopropanol em função da temperatura em graus Kelvin. Neste processo aparecem dois fragmentos correspondentes às perdas de massa molecular.

6.2.10. Curva de calorimetria exploratória diferencial

As curvas de calorimetria exploratória diferencial em atmosfera de argônio do cloridrato de buspirona como tal e do rescrystalizado de isopropanol estão expostas nas Figuras 24a e 24b. No cloridrato de buspirona como tal aparecem quatro formas de natureza de transição: endotérmica, exotérmica, endotérmica e exotérmica, correspondentes aos fenômenos: fusão, cristalização parcial, nova fusão e estabilização térmica, respectivamente. Já no cloridrato de buspirona rescrystalizado de isopropanol aparecem duas formas de natureza de transição: endotérmica e exotérmica, correspondentes aos fenômenos: fusão e estabilização térmica, respectivamente.

6.2.11. Curva de cromatografia líquida de alta resolução

A curva de cromatografia líquida de alta resolução do cloridrato de buspirona na matéria-prima, representada na Figura 25, apresenta os seguintes picos característicos: 2,61 e 3,71, com as respectivas áreas: 158960 e 361590.

6.3. DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA

6.3.1. Pelo método de micro-Kjeldahl

Analizando os valores dos limites de confiança das médias, obtidos no doseamento do cloridrato de buspirona por este método, observa-se que o procedimento fornece resultado preciso tanto para a matéria-prima quanto para o fármaco na forma de comprimidos.

6.3.2. Por gravimetria

Tentou-se desenvolver o método gravimétrico adequado mediante emprego de reagentes diversos, como ácido picrolônico, ácido silicotúngstico e reineckato de amônio. Em todos os ensaios obtiveram-se precipitados.

Por insuficiência de elementos para determinação do peso molecular dos produtos das reações, não foi possível obter os fatores gravimétricos para fins quantitativos.

6.3.3. Por potenciometria com nitrato de prata

0,01 M

Por este método obteve-se resultado preciso apenas na matéria-prima.

6.3.4. Por doseamento em meio não-aquoso com ácido perclórico

6.3.4.1. Por volumetria com ácido perclórico

0,01 M

O doseamento desenvolvido para o cloridrato de buspirona em meio não-aquoso com ácido perclórico baseou-se na possível protonização dos nitrogênios básicos da piperazina. Sendo base fraca na forma de cloridrato, foi preciso adicionar o acetato de mercúrio para transformar o cloreto do cloridrato em cloreto de mercúrio, sal não ionizável em meio acético, e assim liberar a base livre para ser doseada em meio não-aquoso com ácido perclórico 0,01 M em meio acético. Forneceu resultados semelhantes com dois indicadores usados. Entretanto, o ponto de viragem é mais nítido quando se emprega, como indicador, o vermelho de quinaldina. Este método forneceu resultados precisos tanto na matéria-prima quanto em comprimidos.

6.3.4.2. Por potenciometria com ácido perclórico 0,01 M

O doseamento do cloridrato de buspirona por potenciometria foi desenvolvido com ácido perclórico 0,01 M em meio acético. Obteve-se o ponto de equivalência por diferença de potencial, usando o potenciômetro, na ausência do indicador.

6.3.5. Por espectrofotometria no ultravioleta

6.3.5.1. Em ácido clorídrico 0,1 M

Trata-se de método de fácil execução, embora não registrado na literatura.

O coeficiente de correlação (0,9997) permite concluir pela existência de correlação linear entre as duas variáveis consideradas, a saber, concentração do cloridrato de buspirona e absorvância. A Figura 26 comprova linearidade. Este método apresentou boa precisão e exatidão no doseamento do cloridrato de buspirona em comprimidos. O teor de porcentagem obtido nos comprimidos Ansithec foi maior do que nos comprimidos Buspar e Buspanil, devido ao excesso de princípio ativo adicionado pela indústria farmacêutica para prevenir possível perda do mesmo.

6.3.5.2. Em meio metanólico

Igualmente de fácil execução, tal como o método anterior, apresentou precisão satisfatória e coe

ficiente de correlação 0,9996. Há, pois, relação linear entre as duas variáveis, concentração do cloridrato de buspirona e absorvância, o que pode ser observado à Figura 27.

Este método apresentou boa precisão e exatidão no doseamento do cloridrato de buspirona em comprimidos.

6.3.5.3. Em água destilada

Igualmente de fácil execução, como os anteriores, apresentou boa precisão e coeficiente de correlação 0,9991. Há, pois, relação linear entre as duas variáveis, concentração do cloridrato de buspirona e absorvância, o que pode ser observado à Figura 28.

Ao contrário dos anteriores, este método não apresentou exatidão satisfatória no doseamento do cloridrato de buspirona em comprimidos, embora apresente boa precisão.

CAPÍTULO VII

7. CONCLUSÕES

- 7.1. O cloridrato de buspirona pode ser caracterizado pelos seguintes testes: faixa de fusão, ~~análise elementar~~, pH, ^{um . e aspecto} e ~~solubilidade~~. Destes, o mais indicado é a faixa de fusão.
- 7.2. Entre as provas de identificação do cloridrato de buspirona, recomenda^m-se, pela simplicidade de execução, a espectrofotometria no infravermelho. Outras provas passíveis de serem utilizadas são a análise cromatográfica, a precipitação com nitrato de prata, a espectrofotometria no ultravioleta, a espectroscopia de ressonância magnética protônica, a espectrometria de massa, a termogravimetria, a calorimetria exploratória diferencial e a cromatografia líquida de alta resolução.
- 7.3. Para a determinação quantitativa do cloridrato de buspirona, mais prático é o doseamento por volumetria com ácido perclórico em meio acético. O método gravimétrico não se mostrou satisfatório em razão da insuficiência de dados. Outros métodos, como doseamento de nitrogênio por micro-Kjeldahl, potenciometria com nitrato de prata, potenciometria com ácido perclórico, e espectro-

fotometria no ultravioleta, podem ser satisfatoriamente empregados. A variante do método espectrofotométrico com ácido clorídrico 0,1 M, utilizada no presente trabalho, representa, face aos resultados obtidos, alternativa útil para o doseamento do cloridrato de buspirona na matéria-prima e em comprimidos.

R E S U M O

A buspirona, ansiolítico da segunda geração usada no tratamento de ansiedade, foi analisada físico-química e quimicamente, com o objetivo de fornecer subsídios para a respectiva monografia. Fizeram-se os seguintes testes de caracterização deste fármaco: faixa de fusão, análise elementar, pH, umidade e solubilidade. Realizaram-se igualmente as provas de identificação constante de: análise cromatográfica, ensaio de cloreto, espectro no infravermelho, espectro no ultravioleta, espectro de ressonância magnética protônica, espectro de massa, espectro de carbono-13, termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e cromatografia líquida de alta resolução. Efetuaram-se, também, determinações quantitativas pelos seguintes métodos: micro-Kjeldahl, gravimétrico, potenciométrico com nitrato de prata, doseamento com ácido perclórico em meio acético por volumetria e potenciometria e espectrofotométrico no ultravioleta. Concluiu-se que: 1) o teste de caracterização mais indicado é o ponto de fusão; 2) das provas de identificação, as mais simples e rápidas são as seguintes: identificação de cloreto, infravermelho e ultravioleta; 3) dos métodos de determinação quantitativa, mais prático é o doseamento com ácido perclórico em meio acético, usando como indicador o vermelho de quinaldina.

S U M M A R Y

Buspirone, a new non-benzodiazepine anxiolytic agent which is effective in the treatment of anxiety, was analyzed by physicochemical and chemical methods, having in mind a monograph of this drug. The following characterization tests of this drug were performed: melting range, elementary analysis, pH, loss in drying, solubility. The following identification tests were also carried out: chromatographic analysis, identification of chloride, infrared absorption, ultraviolet absorption, protonic magnetic resonance spectra, mass spectrum, carbon ^{13}C NMR spectroscopy, thermogravimetry and high performance liquid chromatography. Quantitative determinations were obtained through the following methods: micro-Kjeldahl, gravimetry, potentiometry, non-aqueous titration with perchloric acid and ultraviolet spectrometry. The following conclusions were reached: 1) the best characterization test is the melting range; 2) the simplest and quickest tests of identification are: identification of chloride, infrared and ultraviolet spectrophotometry; 3) the most practical method is the non-aqueous assay with perchloric acid.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ABRAHAM, R. J. & LOFTUS, P. - Proton and carbon-13 NMR spectroscopy, Chichester, Wiley & Sons, 1987.
2. AGUIRRE ORMAZA, V. - Process for the preparation of heterocyclyl-substituted piperaziny1 - and perhydro-diazepiny1-alkylazaspirodecanediones. Span. ES 549,690, 1986. 9p. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 108:6045p, 1988.
3. BECHARA, E. J. H. - Cromatografia líquida sob alta pressão, São Paulo, Multitec, 1979.
4. BECKETT, A. H. & STENLAKE, J. E. - Practical pharmaceutical chemistry, 2 vols., 4th ed., London, Athlone Press, 1988.
5. BIANCHI, G. & CACCIA, S. - Simultaneous determination of buspirone, gepirone, ipsapirone and their common metabolite 1-(2-pyrimidinyl)piperazine in rat plasma and brain by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr., Amsterdam, 431(2):477-80, 1988.

* De acordo com NB-66/78 aconselhado pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI), 1990.

6. BORREL BILBAO, J.I.; ROCAS SOROLLA, J. & FERNANDEZ GUERRA, E. - Process for the preparation of buspirone and its hydrochloride. Span. ES 549,014, 1986. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 107:23360j, 1987.
7. BOVEY, F. A. - Nuclear magnetic resonance spectroscopy, New York, Interscience, 1967.
8. BRISTOL-MEYERS CO. - Quaternaty ammonium compounds and n||N-(2-pyrimidinyl)piperaziny||alkyl|azaspiroalkane-diones. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 82 24,384, 1982. 6p. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 96:162739g, 1982.
9. CACCIA, S.; BALLABIO, M.; SAMANIN, R.; ZANINI, M. G. & GARATTINI, S. - (-)-m-Chlorophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist, is a metabolite of trazodone. J. Pharm. Pharmacol., London, 33(7):477-8, 1981.
10. CACCIA, S.; CONTI, I.; VIGANÒ, G. & GARATTINI, S. - 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of buspirone in man and rat. Pharmacology, Basel, 33(1):46-51, 1986.
11. CACCIA, S.; GARATTINI, S.; MANCINELLI, A. & MUGLIA, M. - Identification and quantitation of 1-(2-pyrimidinyl piperazine, an active metabolite of the anxiolytic agent buspirone, in rat plasma and brain. J. Chromatogr., Amsterdam, 252:310-4, 1982.
12. CACCIA, S.; VINGANÒ, G. L.; MINGARDI, G.; GARATTINI, S.; GAMMANS, R. E.; PLACCHI, M.; MAYOL, R. F. & PFEFFER, M. - Clinical pharmacokinetics of oral buspirone in

- patients with impaired renal function. Clinical Pharmacokinetics, Auckland, 14(3):171-7, 1988.
13. COLL PALLARES, R. - (Pyrimidinylpiperazinylalkyl)azaspirodecanediones. Span. ES 543,456, 1986. 7p. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 106:18622w, 1987.
14. CONN, P. J. & SANDERS-BUSH, E. - Central serotonin receptors: effector systems, physiological roles and regulation. Psychopharmacology, Basel, 92:267-77, 1987.
15. COSTALL, B.; KELLY, M. E.; NAYLOR, R. J. & ONAIVI, E. S. - Actions of buspirone in a putative model of anxiety in the mouse. J. Pharm. Pharmacol., London, 40(7): 494-500, 1988.
16. DOMMISSE, C. S. & DE VANE, C. L. - Buspirone: A new type of anxiolytic. Drug Intell. Clin. Pharm., Hamilton, Ill., 19(9):624-8, 1985.
17. DOMMISSE, C. S. & HAYES, P. E. - Current concepts in clinical therapeutics: Anxiety disorders, part 2. Clin. Pharm., 6(3):196-215, 1987.
18. DOMPert, W. U.; GLASER, T. & TRABER, J. - ^3H -TVXQ 7821: Identification of 5-HT₁ binding sites as target for a novel putative anxiolytic. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Berlin, 328(4):467-70, 1985.
19. DYER, J. R. - Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos, São Paulo, Editora Edgard Blücher Ltda., 1969.

20. EISON, A. S.; EISON, M. S.; STANLEY, M. & RIBLET, L. A.
- Serotonergic mechanism in the behavioral effects of
buspirone and gepirone. Pharmacol. Biochem. Behav.,
Phoenix, 24(3):701-7, 1986.
21. ENGEL, G.; GÖTHERT, M.; HOYER, D.; SCHLICKER, E. & HILLEN-
BRAND, K. - Identity of inhibitory presynaptic 5-hy-
droxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain
cortex with 5-HT_{1B} binding sites. Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Pharmacol., Berlin, 332(1):1-7, 1986.
22. EWING, G. W. - Métodos instrumentais de análise quími-
ca, 2 vols., São Paulo, Editora Edgard Blücher Ltda.
e Editora da Universidade de São Paulo, 1972.
23. FARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. - 4^a ed., vol.
1, São Paulo, Atheneu Editora São Paulo, 1988.
24. FEIGHNER, J. P. - Impact of anxiety therapy on patients'
quality of life. Am. J. Med., New York, 82, (Suppl.
5-A):14-9, 1987.
25. FORD, J. L. & TIMMINS, P. - Pharmaceutical thermal
analysis: Techniques and applications, Ellis Horwood,
Chichester, 1989.
26. GAMMANS, R. E.; KERNS, E. H. & BULLEN, W. W. - Capillary
gas chromatographyc-mass spectrometric determination
of buspirone in plasma. J. Chromatogr., Amsterdam,
345(2):285-97, 1985.

27. GAMMANS, R. E.; MAYOL, R. F. & LABUDDE, J. A. - Metabolism and deposition of buspirone. Am. J. Med., New York, 80, (Suppl. 3B):41-51, 1986.
28. GARN, P. D. - Thermoanalytical methods of investigation. New York, Academic Press, 1965.
29. GLASER, T. & TRABER, J. - Buspirone: Action on serotonin receptors in calf hippocampus. Eur. J. Pharmacol., Amsterdam, 88(1):137-8, 1983.
30. GLENNON, R. A. - Central serotonin receptors as targets for drug research. J. Med. Chem., Washington, 30(1): 1-12, 1987.
31. GOA, K. L. & WARD, A. - Buspirone: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. Drugs, Aukland, 32 (2): 114-29, 1986.
32. GOLDBERG, H. L. & FINNERTY, R. J. - The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. Am. J. Psychiatry, Washington, 123(9): 1184-7, 1979.
33. GUSTIN, G. M. & OGG, C. L. - Organic analysis: In Kolthoff, I. M. & Elving, P. J., Treatise on analytical chemistry, part II, vol. 11, New York, Interscience, 1965.
34. GYENES, I. - Titration in nonaqueous media, London, Iliffe Book Ltd., 1967.

35. HAMILTON, R. J. & SEWELL, P. A. - Introduction to high liquid chromatography, 2nd ed., London, Chapman and Hall, 1982.
36. HAYES, P. E. & DOMMISSE, C. S. - Current concepts in clinical therapeutics: Anxiety disorders, part-1. Clin. Pharm., Bethesda, 6(2):140-7, 1987.
37. HIGUCHI, T. & BROCHMANN-HANSEN, E., Eds. - Pharmaceutical analysis, New York, Interscience, 1961.
38. HUMBER, L. G.; BRUDERLEIN, F. T.; PHILIPP, A. H. & GÖTZ, M. - Mapping the dopamine receptor. 1. Features derived from modifications in ring E of the neuroleptic butaclamol. J. Med. Chem., Washington, 22(7):761-7, 1979.
39. IZQUIERDO SANJOSE, M.; MARTIN ESCUDERO, U. & GARCERAN GOMEZ, R. - Process for the preparation of 8-|4-|4-(2-pyrimidinyl)-1-p-perazinyl|butyl|-8-azaspiro|4.5|-decane-7,9-dione and its salts. Span. ES 544,446, 1986. 7p. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 108:6046q, 1988.
40. KAIRISALO, P. J. & HONKANEN, E. J. - A method for preparation of 8-|4-|4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl|-butyl|-8-azaspiro-(4.5)-decane-7,9-dione. Finn. FI 72,975, 1987. 10p. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 109:93059h, 1988.
41. KAYE, I. A. & WEINER, N. - Semimicro-Kjeldahl nitrogen determination. Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., Washington, 17:397-8, 1945.

42. KERNS, E. H.; BULLEN, W. W. & GAMMANS, R. E. - Quantitative analysis of 1-(2-pyrimidinyl)piperazine in plasma by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr., Amsterdam, 377:195-203, 1986.
43. KHATTAB, F. I. - Thermal analysis of pharmaceutical compounds. V. The use of differential scanning calorimetry in the analysis of certain pharmaceuticals. Thermochim. Acta, Amsterdam, 61:253-68, 1983.
44. KOROLKOVAS, A. - Análise farmacêutica, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Dois, 1984.
45. KOROLKOVAS, A. - Essentials of medicinal chemistry, 2nd ed., New York, Wiley-Interscience, 1988, p. 284-328.
46. KOROLKOVAS, A. & SILVEIRA, M. A. B. - Psychopharmacologicals: Mechanism of action. Ciênc. Cult., São Paulo, 40(10):946-56, 1988.
47. LADER, M. - Psychological effects of buspirone. J. Clin. Psychiatry, Memphis, 43(12) (sec. 2):62-7, 1982.
48. LADER, M. - Assessing the potential for buspirone dependence or abuse and effects of its withdrawal. Am. J. Med., New York, 82, (Suppl. 5-A):20-6, 1987.
49. LLOYD, K. G.; DEPOORTERE, H.; SCATTON, B.; SCHOEMAKER, H.; ZIVKOVIC, B.; MANOURY, P. H.; LANGER, S. Z.; MORSELLI, P. L. & BARTHOLINI, G. - Non-benzodiazepine anxiolytics: Potential activity of phenylpiperazines without ³H-diazepam displacing action. Pharmacol. Biochem. Behav., Phoenix, 23(4):645-52, 1985.

50. MACKENZIE, R. - Differential thermal analysis, 2 vols., London, Academic Press, 1972.
51. MATTILA, M. J.; ARANKO, K. & SEPPALA, T. - Acute effects of buspirone and alcohol on psychomotor skills. J. Clin. Psychiatry, Memphis, 43(12) (Sec. 2):56-60, 1982.
52. MENNINI, T.; CACCIA, S. & GARATTINI, S. - Mechanism of action of anxiolytic drugs. Progr. Drug. Res., Basel, 31:315-47, 1987.
53. MORRISON, R. T. & BOYD, R. N. - Organic chemistry, 5th ed., Boston, Allyn and Bacon, Inc., 1987.
54. NAKANISHI, K. & SOLOMON, P. H. - Infrared absorption spectroscopy, 2nd ed., San Francisco, Holden-Day, 1977.
55. NEW, J. S.; YEVICH, J. P.; EISON, M. S.; TAYLOR, D. P.; EISON, A. S.; RIBLET, L. A.; VANDER-MAELEN, C. P. & TEMPLE, JR., D. L. - Buspirone analogues. 2. Structure-activity relationships of aromatic imide derivatives. J. Med. Chem., Washington, 29(8):1476-82, 1986.
56. PECSOK, R. L. & SHIELDS, L. D. - Métodos modernos de análisis químicos, México, Editorial Limusa, 1983.
57. PEROUTKA, S. J. - Selective interaction of novel anxiolytics with 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors. Biol. Psychiatr., New York, 20(9):971-9, 1985.
58. PERRY, P. J. - Assessment of addiction liability of benzodiazepines and buspirone. Drug Intell. Clin. Pharm., Hamilton, Ill., 19(9):657-9, 1985.

59. PICKERING, N. F. - Modern Analytical Chemistry, New York,
Marcel Dekker, 1971.
60. PRYDE, A. & GILBERT, M. T. - Applications of high performance liquid chromatography, London, Chapman and Hall, 1979.
61. RANDERATH, K. - Thin-layer chromatography, New York,
Academic Press, 1966.
62. RICKELS, K.; WEISMAN, K.; NORSTAD, N.; SINGER, M.; STOLTZ, D.; BROWN, A. & DANTON, J. - Buspirone and diazepam in anxiety: A controlled study. J. Clin. Psychiatry, Memphis, 43(12):(Sec. 2):81-6, 1982.
63. SAVOIA, F. - Cromatografia liquida ad alta pressione,
Milano, Medico Farmaceutica, 1980.
64. SCHAFFLER, K. & KLAUSNITZER, W. - Single dose study on buspirone versus diazepam in volunteers. Arzneim. Forsch. Drug Res., Munich, 38(I)(2):282-7, 1988.
65. SCHNABEL, T., Jr. - Evaluation of the safety and side effects of antianxiety agents. Am. J. Med., New York, 82, (Suppl. 5-A):7-13, 1987.
66. SCIACCA, M. A.; DUNCAN, G. F.; SHEA, J. P.; FAULKNER III, H. C.; FARMEN, R. H. & PITTMAN, K. A. - Simultaneous quantitation of buspirone and 1-(2-pyrimidinyl)piperazine in human plasma and urine by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr., Amsterdam, 428(2):265-74, 1988.

67. SETHY, V. H. & FRANCIS, J. W. - Pharmacokinetics of buspirone as determined by ex vivo (3H)-DPAT binding. Life Sci., Tucson, 42(10):1045-48, 1988.
68. SEIDEL, W. F.; COHEN, S. A.; BLIWISSE, N. C. & DERMENT, W. C. - Buspirone: An anxiolytic without sedative effect. Psychopharmacology, Amsterdam, 87(3):371-3, 1985.
69. SIGGIA, S. - Quantitative organic analysis via functional groups, 4th ed., New York, 1979.
- *70. SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G. C. & MORRILL, T. C. - Spectrometric identification of organic compounds, 4th ed., New York, Wiley, 1981.
71. STAHL, E. - Thin-layer chromatography: A laboratory handbook, New York, Springer-Verlag, 1969.
72. STERNHELLS, S. & KALMAN, J. R. - Organic structures from spectra, Chichester, Wiley & Sons Ltd., 1987.
73. VALLET, P. - Thermogravimétrie, Paris, Gauthier-Villars Editeur, 1972.
74. VILA CASAS, A. & JULIA ARECHAGA, S. - Process for the preparation of 8-||4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl|-alkyl|-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones. Span. ES 549,507, 1986. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 107: 7215k, 1987.
75. VOGEL, A. I. - Química analítica cuantitativa, 2^a ed., vol. I, Editorial Kapelusz, Buenos Aires, 1960.

76. WENDLANDT, W. W. - Thermal methods of analysis. 2nd ed., New York, Wiley, 1974.
77. WU, Y. H. & RAYBURN, J. W. - N-|(4-Pyridyl-piperazine)-alkyl|- azaspiroalkanediones, U.S. 3,907,801, 1975. 11p. Apud: Chem. Abstr., Columbus, 84:17428c, 1976.
78. WU, Y. H.; RAYBURN, J. W.; ALLEN, L. E.; FERGUSON, H. C. & KISSEL, J. W. - Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinyllalkyl)-8-azaspiro|4.5|decane-7,9-diones. J. Med. Chem., Washington, 15(5):477-9, 1972.
79. YEVICH, J. P.; TEMPLE, Jr., D. L.; NEW, J. S.; TAYLOR, D. P. & RIBLET, L. A. - Buspirone analogues. 1. Structure-activity relationships in a series of N-aryl and heteroaryl-piperazine derivatives. J. Med. Chem., Washington, 26(2):194-203, 1983.