



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG
Coordenadoria Geral de Pesquisa – CGP
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga
Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 215-5564 – Fone/Fax (86) 215-5560
E-mail: pesquisa@ufpi.br; pesquisa@ufpi.edu.br

Resumo Projeto

ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA À BASE DE IVERMECTINA

Soane Kaline Moraes Chaves (Bolsista PIBIT/UFPI), Maria Pereira de Queiroga Aguiar (Pós-graduanda, UFPI), Rivelilson Mendes de Freitas (coordenador do projeto, UFPI), Larissa Araújo Rolim (coordenadora do projeto, UFPE), Luíse Lopes Chaves (coordenadora do projeto, UFPE), José Lamartine Soares-Sobrinho (coordenador do projeto, UFPI), Pedro José Rolim-Neto coordenador do projeto, UFPE).

Introdução

Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável e biodisponível é necessário conhecer as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes isoladamente e quando combinados. Este estudo para cada formulação é, portanto, denominado de estudo de pré-formulação (Lieberman et al., 1989). A ivermectina, uma lactona macrocíclica, é um agente anti-helmíntico aprovado para tratamento da oncocercose, filariose linfática e estrogiloidíase humana, sendo bastante seguro e bem tolerado. (Pimenta, 2009). A análise do teor de ativos utilizando espectroscopia com detecção em ultravioleta (UV) é menos onerosa, mais facilmente exequível no controle de qualidade de matéria-prima e produtos farmacêuticos, além de estudos de cinética de liberação de fármacos. (Moura et al., 2008) Nos últimos anos, a necessidade de se mostrar a qualidade de medições químicas através de sua comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade vem sendo cada vez mais reconhecida e exigida (Paula & Sena, 2007). O conhecimento das propriedades físico-químicas de fármacos é fator indispensável durante o desenvolvimento de medicamentos. O planejamento racional de uma forma farmacêutica deve, portanto, iniciar com a caracterização do princípio ativo em questão, de modo a otimizar parâmetros de qualidade da forma farmacêutica final (Rodrigues et. al, 2005).

Material e Método

O método de quantificação de ivermectina por espectrofotometria UV-Vis foi desenvolvido a partir da solubilização da ivermectina em álcool etílico com posterior diluição no sistema de solventes álcool etílico:água (80:20) para quantificação em ultravioleta ($\lambda = 245 \text{ nm}$), com amostras numa concentração de 12mg/mL. A confiabilidade dos parâmetros estudados foi observada pelo coeficiente

de variação (CV%) ou desvio padrão relativo inferior a 5% e, para cada parâmetro analisado, foram realizadas análises estatísticas através da ANOVA One-Way. Avaliou-se a robustez variando de onda, a influência da luz e o fabricante do solvente; linearidade; exatidão; precisão (repetitividade e intermediária). Para a caracterização da molécula, amostras da matéria-prima foram submetidas a teste de solubilidade nos seguintes solventes a 25° C: éter etílico, diclorometano, acetona, acetato de etila, álcool etílico, álcool metílico, hexano, HCL a 0,2M e NaCl a 0,2M, H₂O₂ 3%, Infravermelho por Transformada de Fourier (IV-TF), Espectroscopia de Massas, Termogravimetria e Difração de Raios-X (DR-X).

Resultado e Discussão

Com relação à validação e desenvolvimento do método analítico, a robustez foi avaliada variando o comprimento de onda, a influência da luz e o fabricante do solvente apresentando os respectivos valores de F, F calc. 0.0745 (F tab. 5.1432); F calc. 1,1239 (F tab. 3,1058) e F calc. 4.8037 (F tab. 7.7086). A linearidade (4, 10, 11, 12, 13, 14 e 20 µg/mL) apresentou coeficiente de correlação linear de 0.9998 e equação $y = 0.0352 - 0.0023 * X$, com os seguintes valores de LD e LQ, 0.0098 µg/mL e 0.3265 µg/mL. A exatidão foi demonstrada pelo F calculado de 0.2250, 0.0893 e 0.0476 para 80, 100 e 120%, respectivamente (F tab. 2.7764). A precisão foi determinada através dos métodos de repetitividade (CV%=0.1437) e precisão intermediária com F calculado de 0,479244 (F tab.=18,51). Os resultados apresentados atendem a todos os requisitos testados. Para a caracterização da molécula, verificou-se a solubilidade nos diferentes solventes e optou-se pela utilização do álcool etílico para o desenvolvimento do método, pois este apresentou boa solubilidade com relação aos outros solventes testados e menos toxicidade, além de baixo custo. A análise dos diferentes lotes de matéria prima (que possuem diferentes proporções de H₂B1a e H₂B1b) demonstrou-se semelhante sem variação significativa das principais bandas características da molécula de IVC. O nível de significância foi calculado com 5% de confiabilidade nos resultados obtidos em equipamento qualificado pelo fornecedor. O espectro de massas da ivermectina é bem peculiar, não foi possível detectar a massa bruta do fármaco, 874 m/z (CH₂CH₃ – H₂B1a) e 860 m/z (CH₃ – H₂B1b), como picos característicos, o pico mais intenso é detectado em 897 m/z correspondente a um dímero de H₂B1a + Na⁺, seguido de picos secundários em 284 m/z. A partir da avaliação das curvas de TG do fármaco, observou-se o comportamento térmico da ivermectina, que apresentou dois eventos térmicos característicos, a primeira perda de massa entre 141 a 174 °C e o segundo entre um estágio de decomposição entre 244.31 a 274.49 °C ($\Delta m = 77.49 \%$), seguido de carbonização. No ensaio de difração de Raios-X foi estabelecido o padrão de difração do pó da ivermectina revelando a presença de uma série de picos, podendo ser observada a presença de um pico distinto a 2 θ em torno de 9,32°; além de outros secundários de menor intensidade em 9,04°, 12,36°, 13,16°, 13,56°, 18,12°, 18,7° e 27,32° ; evidenciando o comportamento tipicamente cristalino do fármaco que possui influência relevante na sua solubilização e fluidez.

Conclusão

O desenvolvimento do método de quantificação da ivermectina provou que este apresenta confiabilidade de resultados, seguindo as normas da RE nº 899/03 para o desenvolvimento e validação do método. Este demonstrou reprodutibilidade, exatidão, precisão, linearidade e robustez. Os resultados logrados mostram que o método atende as exigências das Boas Práticas Laboratoriais, pois apresenta reprodutibilidade, exatidão, precisão, linearidade e robustez. Os resultados obtidos através da caracterização realizada foram de fundamental importância, pois permitiram a determinação das principais características físico-químicas da IVC, fornecendo informações relevantes em relação à qualidade da matéria prima utilizada, assim como de seu comportamento frente a diferentes técnicas.

Referências

LIEBERMAN, HA, LACHMAN L, SCHARTZ, JB. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 2.ed. New York: Marcel Dekker; 1989. v.1, p.1-69 Ribani M, Bottoli CBG, Collins CH, Jardim ICSF. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Quím Nova* 2004; 27(5):771-80.

PAULA NK, SENA MM. Validação de metodologia analítica para o doseamento simultâneo de mebendazol e tiabendazol por cromatografia líquida de alta eficiência. *Quím Nova* 2007;30(5):1359-61.

PIMENTA, Paulo Henrique Cotrim. Investigação Farmacológica da Ivermectina e Análogos semi-sintéticos em ATPases dp tipo P. Disponível em:<http://www.farmac.ufrj.br/posgraduacao/resumos_2009/dissert_paulocotrim.pdf>. Acesso em: Fevereiro, 2011.

RODRIGUES, Patrik Oening; CARDOSO Teófilo Fernando Mazon; SILVA Marcos Antonio Segatto; MATOS Jivaldo do Rosário. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT). Disponível em:<http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_1_10_5KKROD77DN.pdf>. Acesso em: Agosto, 2011.

Palavras Chave: Desenvolvimento; Caracterização; Ivermectina.