

Análise qualitativa de lomefloxacino HCl em matéria-prima e comprimidos revestidos de 400mg

Analytical methods using lomefloxacin reference and coated tablets 400mg

Greici Cristiani Gomes¹ & Hérica Regina Nunes Salgado¹

RESUMO – Foram desenvolvidos métodos qualitativos para análise de lomefloxacino HCl em matéria-prima e em comprimidos revestidos de 400mg. Foram realizadas as determinações da solubilidade, ponto de fusão, resíduo pela incineração, umidade, reações de identificação, espectrofotometria no ultravioleta e infravermelho e cromatografia em camada delgada.

PALAVRAS-CHAVE – Análise qualitativa, fluoroquinolonas, controle de qualidade, lomefloxacino.

SUMMARY – This project aimed to develop analytical methods using lomefloxacin reference substance and coated tablets 400mg; using UV-spectrophotometry, the spectrophotometry in the region of the infra-red ray, thin layer chromatography and other methods in quality control were used for the characterization of this drug: solubility, loss on drying, melting point.

KEYWORDS – Qualitative analysis, fluoroquinolones, quality control, lomefloxacin.

INTRODUÇÃO

O lomefloxacino (DCB 3518.01-09) (Pereira, 2002), fluorquinolona de terceira geração, é uma 1-etil-6,8-difluór-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolona (Figura 1). O lomefloxacino foi liberado em 1992 e usado em única dose diária em infecções do trato urinária causada por *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (Korolkovas et al., 1992). O lomefloxacino, usado na forma de cloridrato, apresenta dois átomos de flúor e é altamente eficaz e seguro no tratamento de infecções dos tratos urinário e respiratório, bem como outros tipos de infecção, tem ação limitada contra estreptococos e muitos anaeróbios (Silva, 2002). O lomefloxacino é comercializado no Brasil pelo nome de Meflox[®], pelo Laboratório Klinger do Brasil Ltda e sob o nome Maxaquim[®], pelo Laboratório Pfizer-Pharmacia. Apesar da comprovada eficácia e segurança no seu tratamento, este fármaco não possui uma metodologia de análise padronizada em compêndios oficiais e em periódicos de circulação internacional. Este fato justifica novas pesquisas nessa área para desenvolvimento de metodologia analítica para esta fluorquinolona.

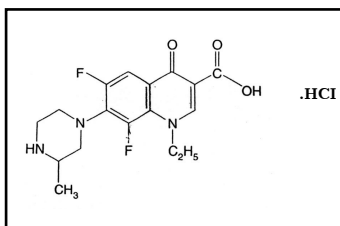


FIG. 1 - Estrutura química de cloridrato de lomefloxacino

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras

• Lomefloxacino HCl (matéria-prima), gentilmente doado pelo Laboratório Pfizer-Pharmacia do Brasil Ltda.

• Comprimidos revestidos gentilmente doados pelo Laboratório Pfizer-Pharmacia do Brasil Ltda, contendo 400mg (teor rotulado), sob o nome comercial de Maxaquim[®]. Fórmula unitária: cloridrato de lomefloxacino (441,6mg que equivalem a 400mg de lomefloxacino), lactose mono-hidratada, carboximetilcelulose cálcica, estearato de magnésio, hidroxipropilcelulose, estearato de polioxil-40, hidroxipropilmetilcelulose, opaspray M-7111-B, polietilenoglicol 400.

Caracterização da matéria-prima

Caracteres físicos

O lomefloxacino HCl matéria-prima foi avaliado em relação ao aspecto, cor e odor.

Solubilidade

O ensaio foi realizado a 25,0°C e a solubilidade indicada de acordo com o descrito na Farm. Bras. (1988). Os solventes utilizados foram: acetato de etila, ácido acético, ácido clorídrico 0,1M, água, diclorometano, clorofórmio, etanol, hidróxido de sódio 0,1M, metanol, acetona e éter etílico. Os reagentes utilizados foram todos de grau analítico.

Ponto de fusão

O ponto de fusão foi determinado para lomefloxacino HCl (matéria-prima) utilizando equipamento automático Stuart Cientific SMP1. A amostra, previamente dessecada em estufa a 105,0°C durante 2 horas, foi colocada em tubos capilares com 1mm de espessura e 6cm de comprimento que foram introduzidos horizontalmente no equipamento. Foi possível realizar a determinação simultânea utilizando-se até três capilares.

Umidade

O lomefloxacino HCl (matéria-prima) foi exatamente

Recebido em 12/7/2004

¹Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas -UNESP

te pesado em pesa-filtros previamente tarados e dessecados em estufa Quimis 702.780 e o ensaio realizado conforme técnica preconizada pela Farm. Bras. (1988). As análises foram realizadas em triplicata utilizando-se cerca de 1,0g em cada determinação.

Reações de identificação

Sais de ferro III

Considerando que os derivados quinolônicos são capazes de formar complexos com sais de ferro III (Fratini, 1993; Souza, 1995; EV, 1997), utilizou-se cloreto de ferro SR para identificação e padronização de lomefloxacino HCl (matéria-prima). Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico. Com o objetivo de padronizar metodologia de análise espectrofotométrica na região do visível, procurou-se realizar a varredura entre os comprimentos de onda de 400 à 700nm.

Sais de cobre

Considerando que os compostos poliaminados e aminoácidos são capazes de formar complexos com metais de transição, especialmente sais de cobre (Marona, 2000) obtiveram-se os seguintes resultados. Foi utilizado sulfato de cobre SR na identificação e padronização de lomefloxacino HCl (matéria-prima). Todos os reagentes Com o objetivo de padronizar metodologia de análise espectrofotométrica na região do visível, procurou-se realizar a varredura entre os comprimentos de onda de 400 à 700nm.

Caracterização da matéria-prima e comprimidos

Espectrofotometria ultravioleta

A espectrofotometria na região do ultravioleta foi realizada utilizando-se espectrofotômetro UV-VIS JAS.CO 7800. As leituras foram feitas entre 200 e 400nm. Os solventes utilizados foram de grau analítico. Foram preparadas soluções de lomefloxacino HCl à 20,0µg/mL em diferentes solventes, tais como: água deionizada, metanol e NaOH 0.1N⁴ para a determinação dos máximos de absorção e posterior comparação de seus espectros de absorção.

Espectrofotometria infravermelho

Os espectros foram obtidos com lomefloxacino HCl (matéria-prima) e comprimidos utilizando Espectrofotômetro FTIR Shimadzu 3000.

Cromatografia em camada delgada

Foram preparadas soluções de lomefloxacino HCl, matéria-prima e comprimidos na concentração de 1,0 mg/mL. Os sistemas solventes utilizados: Diclorometano: metanol: hidróxido de amônio: acetonitrila (4 : 4 : 2 : 1) (V/V/V/V); Diclorometano: metanol: acetonitrila: ácido acético 5% (6 : 4 : 2 : 2) (V/V/V/V); Diclorometano: metanol: acetonitrila: ácido acético 5% (6 : 4 : 4 : 2) (V/V/V/V); Clorofórmio: metanol: ácido fórmico (18 : 7 : 1) (V/V/V); Clorofórmio: metanol: ácido acético: água (33 : 7 : 3 : 0,5) (V/V/V/V); Clorofórmio: metanol: ácido acético: água (16 : 7 : 3 : 0,5) (V/V/V/V); foram testados somente com solução matéria-prima e a solução-comprimidos de lomefloxacino HCl. Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico. As placas foram reveladas sob vapores de iodo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização da matéria-prima

Caracteres físicos

O lomefloxacino HCl apresentou-se sob a forma de pó, inodoro e branco. A descrição foi condizente com a citada pelo fabricante. Não foram encontradas referências descritas para a caracterização organoléptica de lomefloxacino HCl.

Solubilidade

A expressão *partes* refere-se à dissolução de 1,0g de um sólido ou 1,0mL de um líquido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de *partes* (Farm. Bras., 1988). A **Tabela I** apresenta os resultados obtidos no teste de solubilidade para o lomefloxacino matéria-prima. Não foram encontradas referências descritas para a solubilidade de lomefloxacino HCl (matéria-prima).

Ponto de fusão

A taxa de aquecimento utilizada foi de 1,0°C por minuto a partir de 10,0°C antes do valor esperado para a faixa de fusão prosseguindo até 10,0°C após este valor. Foram realizadas três determinações para a substância química de referência (Tabela II). O pó apresentou ponto de fusão em cerca de 295,8°C. Na literatura consultada (The Merck Index, 2001) a faixa de fusão está especificada entre 290,0 – 300,0°C.

Umidade

O teor de água foi estudado pelo método gravimétrico (Farm. Bras., 1988). Tal método consiste em secar o fármaco até peso constante, em temperatura apropriada de 105,0 a 150,0°C, durante várias horas. As determinações foram conduzidas de acordo com a técnica preconizada pela Farm. Bras. (1988) e os resultados são apresentados na **Tabela III**.

Reações de Identificação

Sais de ferro III

Em 10,0mg de lomefloxacino matéria-prima foram adicionados 1,0mL de solução de FeCl₃ SR, observando que a solução produziu coloração inicialmente laranja passando para vermelho intenso. Foi preparada uma solução inicial de concentração de 100,0µg/mL. Desta solução foi preparada solução de concentração de 20,0µg/mL, que foi utilizada para a leitura na região do visível, contudo não foi possível observar a existência de um pico de absorção máxima nesta faixa, conforme pode ser visto na **Figura 2**.

Sais de cobre

A 10,0mg de lomefloxacino matéria-prima foram adicionados 1,0mL de solução de CuSO₄ SR, observando que a solução produziu coloração verde. Foi preparada uma solução inicial de concentração de 100,0µg/mL. Desta solução foi preparada solução de concentração de 20,0µg/mL, que foi utilizada para a leitura na região do visível, contudo não foi possível observar a existência de um pico de absorção máxima nesta faixa, conforme pode ser visto na **Figura 3**.

TABELA I
Solubilidade de cloridrato de lomefloxacino em diferentes solventes a 25,0°C

Solventes	Termo descritivo
ácido acético	praticamente insolúvel
hidróxido de sódio 0,1M	solúvel
ácido clorídrico 0,1M	ligeiramente solúvel
água	solúvel
metanol	ligeiramente solúvel
etanol	praticamente insolúvel
acetato de etila	praticamente insolúvel
clorofórmio	praticamente insolúvel
diclorometano	praticamente insolúvel
acetona	praticamente insolúvel
éter etílico	praticamente insolúvel

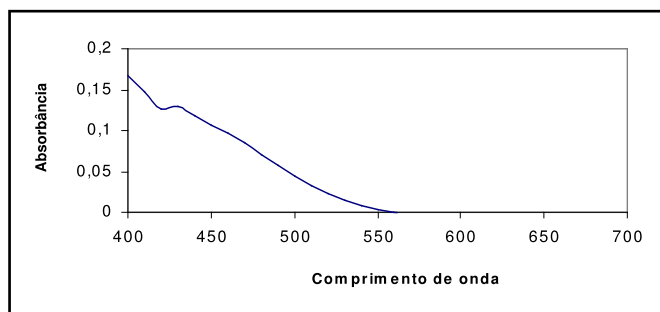


FIG. 2 - Espectro da região visível de 400 à 700nm da solução aquosa de cloridrato de lomefloxacino substância de referência à 20,0µg/mL em cloreto férrico SR.

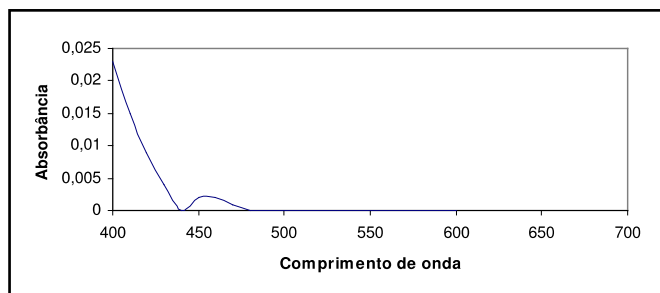


FIG. 3 - Espectro da região visível de 400 à 700nm da solução aquosa de cloridrato de lomefloxacino substância de referência à 20,0 µg/mL em sulfato de cobre SR.

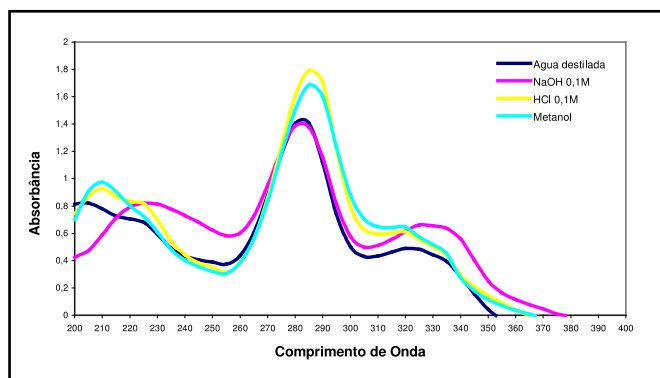


FIG. 4 - Espectro na região ultravioleta da solução de cloridrato de lomefloxacino substância de referência a 20,0µg/mL em HCl 0,1M, NaOH 0,1M, metanol e água destilada.

TABELA II
Valores de ponto de fusão obtidos para cloridrato de lomefloxacino substância de referência

Ensaio	Ponto de fusão (°C)*
1	295,5
2	296,1
3	295,8
média	295,8 ± 0,2

* Cada valor é a média de três determinações

TABELA III
Teor de umidade de cloridrato de lomefloxacino determinado pelo método gravimétrico

Ensaio	Umidade (%)*
1	0,30
2	0,34
3	0,35
média	0,33

* Cada valor é a média de três determinações em dias diferentes

TABELA IV
Absorção de cloridrato de lomefloxacino substância de referência e comprimidos no espectro de infravermelho em pastilha de KBr

cm ⁻¹	Grupamento responsável
3446,6	Deformação axial dos grupamentos N-H e O-H
2939,3	Deformação axial de C-H de CH ₃ e piperazina
2925,8	
1724,2	Deformação axial de grupamentos C = O da piridona
1728,1	
1614,3	Deformação axial dos grupamentos C = O da carboxila
1542,9	Deformação axial de C-N e C-C do anel quinolinico
1525,6	
1253,6	Deformação axial de C-F e C-O

TABELA V
Valores de R_f obtidos nos cromatogramas de cloridrato de lomefloxacino substância de referência e amostra

Sistemas	R _f
clorofórmio: metanol: ácido fórmico (18 : 07 : 01) (V/V/V)	0,37
diclorometano: metanol: hidróxido de amônia: acetonitrila (4 : 4 : 2 : 1) (V/V/V/V)	0,13
clorofórmio: metanol: ácido acético: água (33 : 07 : 03 : 0,5) (V/V/V/V)	0,37
clorofórmio: metanol: ácido acético: água (16 : 07 : 03 : 0,5) (V/V/V/V)	0,71
diclorometano: metanol: acetonitrila: ácido acético 5% (6 : 4 : 4 : 2) (V/V/V/V)	0,62
diclorometano: metanol: acetonitrila: ácido acético 5% (6 : 4 : 2 : 2) (V/V/V/V)	0,60

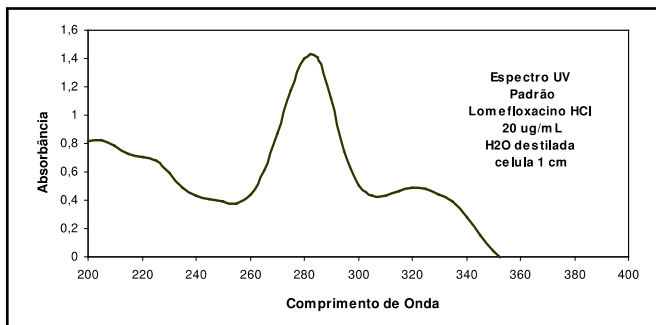


FIG. 5 - Espectro na região de ultravioleta da solução de cloridrato de lomefloxacino substância de referência a 20,0µg/mL em água destilada.

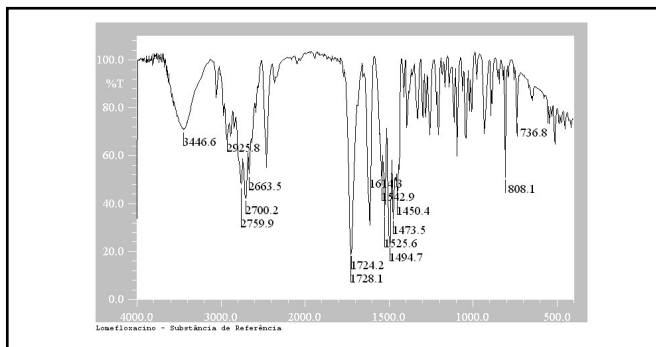


FIG. 6 - Espectro na região de infravermelho de cloridrato de lomefloxacino substância de referência em pastilhas de KBr.

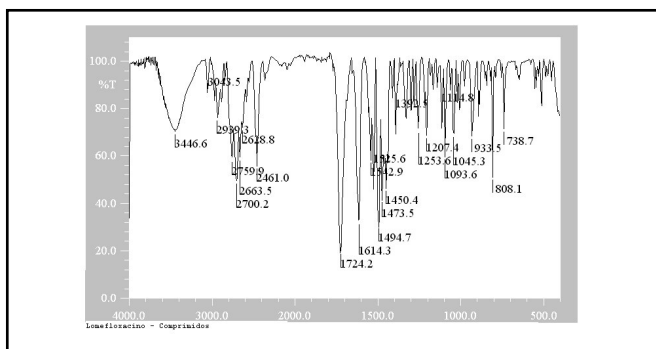


FIG. 7 - Espectro na região de infravermelho de cloridrato de lomefloxacino comprimidos em pastilha de KBr.

Caracterização da matéria-prima e comprimidos

Espectrofotometria na região ultravioleta

As soluções de lomefloxacino HCl matéria-prima foram preparadas a 20,0 µg/mL, utilizando-se como solvente NaOH 0,1M, metanol, HCl0,1M e água destilada. O espectro na região ultravioleta destes solventes é apresentado na **Figura 4**, onde obtivemos máximos de absorção em 280nm. Em virtude na melhor solubilidade do lomefloxacino em água e ser este solvente de baixo custo e toxicidade, realizou-se a varredura do espectro ultravioleta para lomefloxacino comprimidos para determinação de seu λ_{máx} de absorção e identificá-lo frente à matéria-prima (**Figura 5**).

Espectrofotometria infravermelho

Através das análises efetuadas em lomefloxacino matéria-prima e amostras de comprimidos (**Figuras 6 e 7**) foram obtidos os resultados expressos na **Tabela IV**. Estes resultados foram comparados com dados apresentados por Marona, 2000.

Cromatografia em camada delgada

A cromatografia em camada delgada foi desenvolvida para identificar e semi-quantificar o lomefloxacino HCl matéria-prima e comprimidos. Dentre as fases móveis utilizadas somente a diclorometano: metanol: hidróxido de amônia: acetonitrila (4:4:2:1) (V/V/V/V) não demonstrou ser adequada, uma vez que o lomefloxacino apresentou R_f equivalente a 0,13. Os valores de R_f obtidos com as diferentes fases móveis estão apresentados na **Tabela V**.

CONCLUSÕES

As análises qualitativas permitiram caracterizar o lomefloxacino HCl matéria-prima e comprimidos pelos seguintes métodos: espectrofotometria na região do infravermelho; espectrofotometria na região de ultravioleta; cromatografia em camada delgada utilizando vários sistemas solventes que demonstraram boa resolução sendo apenas um sistema analisado por cromatografia em camada delgada para identificação de lomefloxacino substância de referência e amostra não foi adequado: diclorometano: metanol: hidróxido de amônio: acetonitrila (4 : 4 : 2 : 1, V/V/V/V). A determinação do ponto de fusão, umidade, resíduo pela incineração, solubilidade, caracteres físicos realizados caracterizam adequadamente o lomefloxacino HCl matéria-prima. As reações com sulfato de cobre e cloreto férrico permitiram realizar a identificação de lomefloxacino matéria-prima, porém não apresentaram resultados adequados para o emprego como métodos físico-químicos de doseamento de lomefloxacino HCl, nas condições experimentais estudadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, a CAPES, ao PADCF - UNESP, ao INTECQ-Instituto Técnico de Controle de Qualidade, pelo apoio financeiro, e ao Laboratório Pfizer-Pharmacia do Brasil Ltda, pela doação de lomefloxacino HCl matéria-prima e comprimidos.

REFERÊNCIAS

1. Ev, L. S. Estudo da estabilidade do ofloxacino em forma farmacêutica injetável. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997.
2. Farmacopéia Brasileira. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
3. Fratini, L. Estudo de métodos físico-químicos e microbiológicos para a análise de ciprofloxacino. 1993. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
4. Korolkovas, A.; Lopez, M.L.L.; Marangoni, A.L. Fluoroquinolonas: gênese, mecanismo de ação e uso terapêutico. Rev. Bras. Med., v.49, n.6, p.267-284, 1992.
5. Marona, H.R.N. Esparfloxacino: estudo químico-farmacêutico e caracterização de mutantes resistentes. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000.
6. Pereira, O.A. Substâncias Farmacêuticas Comerciais. Rio de Janeiro: Abiquif, 2002.
7. Silva, P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
8. Souza, F. M. B. Métodos físico-químicos e microbiológico para controle de qualidade e estudo de estabilidade da pefloxacina. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1995.
9. Index. 13ª ed. Whitehouse Station, 2001.

Endereço para Correspondência

Greici Cristiani Gomes

Departamento de Fármacos e Medicamentos – FCF-Unesp

Rodovia Araraquara-Jaú, km 1, CEP 14801-902-

Araraquara – SP

e-mail: gomesgc@fcfar.unesp.br