Artigo Original

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

## Analitycal methods using lomefloxacin reference and coated tablets 400mg

*Greici Cristiani Gomes[1] & Hérida Regina Nunes Salgado[1]*

**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, fluorquinolonas, 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 caracterization 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-diflúor-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 Maxaquin®, 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.

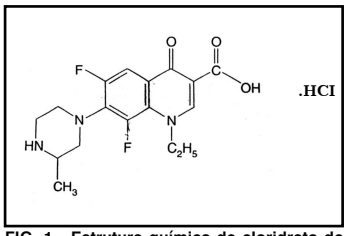


**FIG. 1 - Estrutura química de cloridrato de lomefloxacino**

## 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, hidropropilmetilcelulose, 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 25,0ºC e a solubilidade indicada de acordo com o descrito na Farm. Bras. (1988). Os solventes utilizados foram: acetato de etila, ácido acético, ácido clorídrico 0,1*M*, água, diclorometano, clorofórmio, etanol, hidróxido de sódio 0,1*M*, 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 105,0ºC 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 exatamen-

Recebido em 12/7/2004
[1]Departamento 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 0.1*N*[4] 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); 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 1,0ºC por minuto a partir de 10,0ºC antes do valor esperado para a faixa de fusão prosseguindo até 10,0ºC após este valor. Foram realizadas três determinações para a substância química de referência (Tabela II). O pó apresentou ponto de fusão em cerca de 295,8ºC. Na literatura consultada (The Merck Index, 2001) a faixa de fusão está especificada entre 290,0 – 300,0ºC.

#### *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 150,0ºC, 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 $FeCl_3$ 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 0,1*M* | solúvel |
| ácido clorídrico 0,1*M* | 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 |

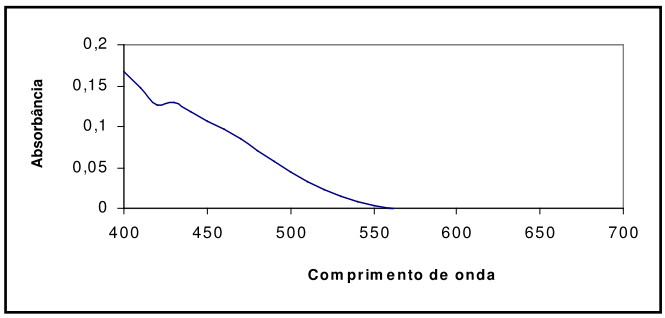


**FIG. 2 - Espectro da região visível de 400 à 700nm da solução aquosa de cloridrato de lomefloxacino substância de referência à 20,0µg/mL em cloreto férrico SR.**

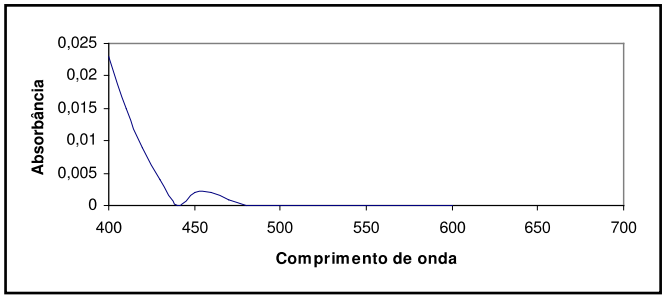


**FIG. 3 - Espectro da região visível de 400 à 700nm da solução aquosa de cloridrato de lomefloxacino substância de referência à 20,0 µg/mL em sulfato de cobre SR.**

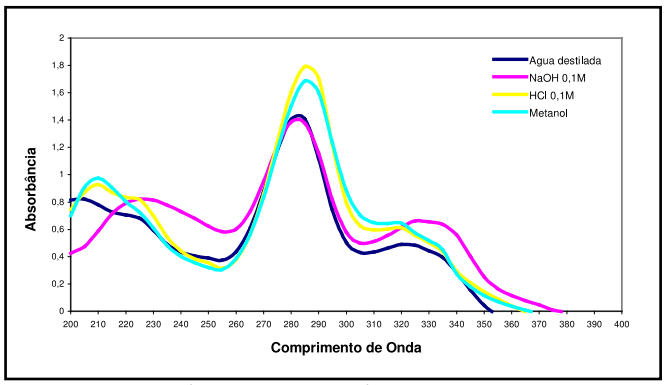


**FIG. 4 - Espectro na região ultravioleta da solução de cloridrato de lomefloxacino substância de referência a 20,0 µg/mL em HCl 0,1*M*, NaOH 0,1*M*, metanol e água destilada.**

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

| Ensaio | Ponto de fusão (ºC)* |
|---|---|
| 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 quinolínico |
| 1525,6 | |
| 1253,6 | Deformação axial de C-F e C-O |

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

| Sistemas | Rf |
|---|---|
| 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 |

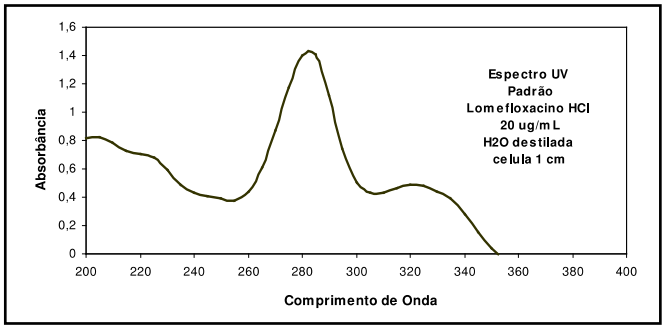


**FIG. 5 - Espectro na região de ultravioleta da solução de cloridrato de lomefloxacino substância de referência a 20,0µg/mL em água destilada.**

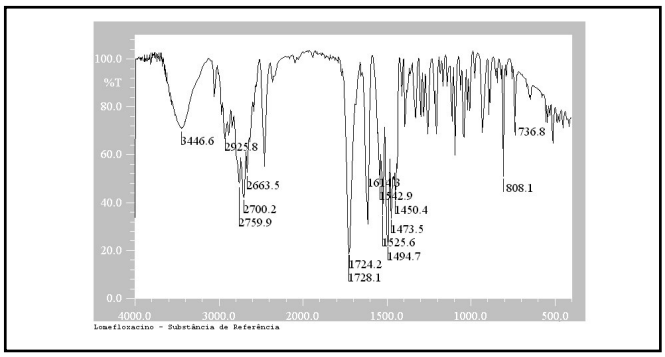


**FIG. 6 - Espectro na região de infravermelho de cloridrato de lomefloxacino substância de referência em pastilhas de KBr.**

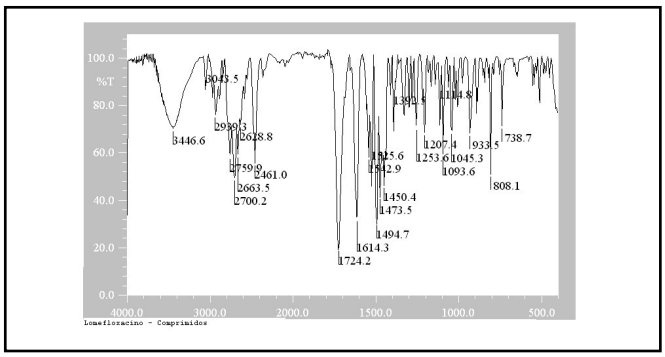


**FIG. 7 - Espectro na região de infravermelho de cloridrato de lomefloxacino comprimidos em pastilha de KBr.**

## Caracterização da matéria-prima e comprimidos

### *Espectrofotometria na região ultravioleta*

As soluções de lomefloxacino HCl matéria-prima foram preparadas à 20,0 µg/mL, utilizando-se como solvente NaOH *0,1M*, metanol, HCl*0,1M* 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 λmáx 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 Rf equivalente a 0,13. Os valores de Rf 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 demostraram 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 PADC–FCF – 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. Fluorquinolonas: 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