Otimização de metodologia analítica para determinação de sinvastatina em formulações farmacêuticas

Denise Santinon (PIBIC/Fundação Araucária/UEPG), Patricia Los Weinert (Orientadora), e-mail: patilos@yahoo.com.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa/ Departamento de Química - Bacharelado em Química Tecnológica

Química Analítica- Métodos Óticos de Análise

Palavras-Chave: Planejamento de experimentos, espectrofotometria, análise de medicamentos.

Resumo

A metodologia proposta neste trabalho envolve a oxidação da sinvastatina por permanganato de potássio em dois meios reacionais de pH diferentes. No método A, a reação é realizada em meio alcalino ocorrendo a formação do íon manganato (MnO_4^{2-}) de coloração verde com absorbância máxima em 610 nm. O segundo método (B) o meio reacional é ácido e neste ocorre a redução do ânion permanganato (MnO_4^-) a íons Mn^{2+}. A metodologia de superfície de resposta foi empregada na otimização da reação entre permanganato e sinvastatina em meio alcalino utilizando um planejamento composto central. Para o método em meio ácido a otimização foi realizada de modo univariado. Para o método em meio alcalino não foi possível quantificar adequadamente os teores de sinvastatina nas formulações analisadas devida a forte interferência de matriz dos excipientes. O método em meio ácido foi aplicado na análise das mesmas amostras fornecendo bons resultados demonstrando que está condição pode ser empregada como método de análise com resultados adequados.

Introdução

As estatinas são substâncias capazes de reduzir os níveis plasmáticos de colesterol sanguíneo, o qual é considerado um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da arteriosclerose e das doenças coronarianas. Entre as estatinas comercializadas estão a sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, pravastatina e a rosuvastatina. A sinvastatina foi a molécula selecionada para estudo neste projeto pois apresenta a vantagem de ser muito efetiva e com preço mais acessível aos consumidores, consequentemente é uma das mais utilizadas.

No Brasil o uso de medicamentos é regulamentado pela ANVISA a qual recomenda o controle de qualidade a ser realizado de acordo metodologias oficiais descritas na Farmacopeia Brasileira. Entretanto, para a sinvastatina ainda não foi proposta uma monografia na Farmacopeia supracitada, seja para análise do princípio ativo puro ou para determinação em formulações. Entre os

métodos instrumentais de análise a espectrofotometria é muito utilizada pela indústria farmacêutica devido a simplicidade, robustez e por utilizar equipamento de baixo custo. Neste projeto propomos o emprego da ferramenta planejamento de experimentos para otimização de um método espectrofotométrico baseado na reação da sinvastatina com permanganato de potássio. Os experimentos planejados representam uma forma mais eficiente de se extrair a maior quantidade de informações sobre um determinado sistema com um número mínimo de ensaios (BARROS et al., 2001).

Materiais e Métodos

Substâncias Químicas e amostras utilizadas

Sinvastatina matéria-prima fornecida por Purifarma (São Bernardo do Campo, SP), lote SV135092014, (procedência Chipre; origem Índia) e sinvastatina amostras comerciais de diferentes laboratórios: Clinflar® (Merck S/A, Rio de Janeiro, RJ), lote BR71350, Sinvalip® (EMS S/A, Hortolândia, SP), lote 815168 e Sinvastacor® (Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, Cambé, PR), lote GA8190. NaOH, $KMnO_4$, água deionizada, ácido acético glacial (3:2 (v/v)).

Equipamentos utilizados

Espectrofotômetro UV-Vis Shimadzu modelo Multispec 1501; Balança analítica Shimadzu modelo AUY 220; Micropipetas Kasvi; Agitador magnético com ajuste de temperatura.

Resultados e Discussão

A metodologia proposta neste trabalho envolve a oxidação da sinvastatina por permanganato de potássio em dois meios reacionais de pH diferentes. No método A, a reação é realizada em meio alcalino ocorrendo a formação do íon manganato (MnO_4^{2-}) de coloração verde com absorbância máxima em 610 nm.

O segundo método (B) o meio reacional é ácido e neste ocorre a redução do ânion permanganato (MnO_4^-) a íons Mn^{2+}. O íon permanganato confere uma coloração púrpura intensa a suas soluções aquosas, entretanto, na presença de redutores apropriados, no caso a sinvastatina, a reação ocorre rapidamente e é caracterizada pelo descoramento da coloração purpura.

Estudos de otimização

Método A - reação em meio alcalino: Inicialmente foram realizados alguns testes qualitativos para avaliar quais fatores alteravam significativamente a reação química envolvida nos diferentes meios reacionais. Verificou-se que para a reação em meio alcalino e a temperatura ambiente a formação dos íons manganato de coloração verde era lenta. A mesma reação quando submetida a aquecimento ocorria em tempo bem menor. Sabe-se que os íons manganato são obtidos em soluções cujo pH esteja levemente alcalino e neste trabalho

observamos que com volumes de 2,00 a 3,00 mL de NaOH a reação ocorria sem a formação de dióxido de manganês e em um curto intervalo de tempo se aquecida. Volumes superiores a 4,00 mL resultaram na formação do dióxido de manganês precipitado no fundo do recipiente e a coloração verde rapidamente desaparecia. Diante destas observações iniciais optamos por fixar o volume de NaOH em 3,00 mL para estudos posteriores de otimização.

Neste planejamento a variação na absorbância foi investigada em função das variáveis: volume de permanganato de potássio (8,4 x 10^{-3} mol L^{-1}) e tempo de aquecimento. A temperatura foi mantida fixa em aproximadamente 85ºC. Em todos os experimentos a reação foi realizada com a adição de 0,50 mL de solução de sinvastatina 9,55 x 10^{-5} mol L^{-1}. De acordo com os resultados deste planejamento os maiores valores de absorbância foram obtidos quando o volume de permanganato de potássio (8,4 x 10^{-3} mol L^{-1}) é de 1,55 mL e o tempo de aquecimento de 488 segundos ou 8 minutos e 13 segundos. Nas condições otimizadas o produto colorido se manteve estável por uma hora. A faixa linear foi de 9,55 x 10^{-7} mol L^{-1} a 6,68 x 10^{-6} mol L^{-1}

Método B – reação em meio ácido. Como relatado por THARPA (2010) a sinvastatina reage com permanganato de potássio em meio alcalino formando íons manganato de coloração verde e também reage com este mesmo reagente em pH ácido produzindo íons manganês (II) o que é observado pelo descoramento da coloração púrpura dos íons permanganato. O método descrito por THARPA (2010) propõem o uso da mistura de ácido acético:água (3:2) v/v) como solvente para a dissolução da sinvastatina e como diluente do meio reacional. Neste sentido uma possível modificação avaliada foi a substituição desta mistura por outro ácido para a dissolução e ou diluição do meio reacional. A Sinvastina apresenta solubilidade limitada em meio aquoso e o uso de ácido sulfúrico foi testado com e sem aquecimento e sem sucesso. Diante deste resultado a mistura inicial de ácido acético:água foi mantida como solvente para dissolução da sinvastatina.no que se refere ao uso da mistura como diluente do meio reacional foi observado que a mesma pode ser substituída apenas por água sem prejuízos na sensibilidade e com aumento da estabilidade ótica da coloração da solução. Nas condições otimizadas o produto colorido se manteve estável por uma hora e apresentou faixa de concentração onde uma relação linear entre a concentração e a absorbância foi de 7,77 x 10^{-6} mol L^{-1} a 1,87 x 10^{-4} mol L^{-1}. O método foi aplicado na análise de amostras comerciais com resultados satisfatórios. As porcentagens médias de recuperação em relação ao valor descrito no rótulo pelo fabricante foram de 103,7 a 104,3 para as amostras de sinvastatina.

Conclusão

Para o método em meio alcalino não foi possível quantificar adequadamente os teores de sinvastatina nas formulações analisadas devida a forte interferência

de matriz dos excipientes. O método em meio ácido é simples, rápido, fácil de ser executado, apresenta ótima sensibilidade analítica (LD = 1,75 x 10^{-6} mol L^{-1}), não requer etapas de pré-tratamento da amostra, apresenta baixo consumo de reagentes e requer o uso de equipamento de menor custo quando comparado a cromatografia líquida de alta eficiência. O método foi aplicado com sucesso na determinação de sinvastatina em formulações farmacêuticas, com excelentes resultados em termos de precisão e exatidão, sendo uma boa alternativa para a determinação em formulações farmacêuticas com resultados de elevada confiabilidade.

Agradecimentos

A Fundação Araucária pela bolsa concedida e a UEPG.

Referências

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 899, de 29 de maio de 2003. "**Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**". Diário Oficial da União, 2003. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 16/08/2017

BASAVAIAH, K.; TRARPA, K. "**The Development and Validation of Visible Spectrophotometric Methods for Simvastatin Determination in Pure and The Tablet Dosage Forms**". Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly, v. 14, n. 3, p. 205-210, 2008. BARROS, B, N.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria. Campinas: Ed. Unicamp, 2001.

THARPA, K.; BASAVAIAH, K.; RAJEDRAPRASAD, N.; VINAY, K. B.; HIRIYANNA, S. G. "**Sensitive spectrophotometric assay of simvastatin in pharmaceuticals using permanganate**". Brasilian Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 46, n.1, p. 91- 98, 2010.