



CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS DE USO VETERINÁRIO: PENICILINA G E PENICILINA G PROCAÍNA



Rafael S. Porto (IC)*, Lais S. R. Morais (PQ), Susanne Rath (PQ) Instituto de Química – Departamento de Química Analítica

*rafaelsporto@gmail.com

Agência Financiadora: PIBIC/CNPq

Palavras-chave: Penicilinas – HPLC – Validação

INTRODUÇÃO

Um medicamento deve apresentar ação farmacológica preservada e toxicidade em níveis aceitáveis. Para garantir esses objetivos ele deve possuir estabilidade física e química dentro de seu prazo de validade. Alterações nas concentrações declaradas dos princípios ativos em medicamentos veterinários podem ocasionar prejuízos para a indústria de alimentos de origem animal.

As penicilinas constituem um grupo importante de antibióticos β -lactâmicos usados na medicina veterinária. Estes antibióticos compartilham uma estrutura e um mecanismo de ação comum – a inibição da síntese da parede celular bacteriana formada por peptidoglicanos.

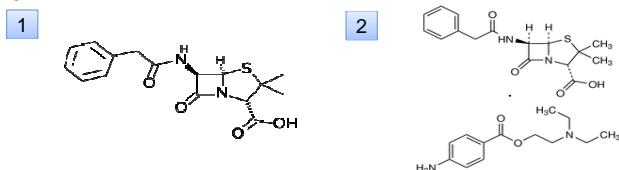


Figura 1 – Estruturas químicas da PGPO (1) e da PGPRO (2).

OBJETIVOS

- Realização de ensaios de identificação de penicilinas em amostras de fármacos.
- Estabelecimento e validação de métodos para análise quantitativa de penicilina G potássica (PGPOT) e penicilina G procaína (PGPRO) utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).
- Análise de amostras de medicamentos veterinários a base de penicilinas (formulações injetáveis).

EXPERIMENTAL

Ensaios de Identificação

- Reação para potássio
- Cromatografia em camada delgada (TLC)
- Ensaio colorimétrico (reagente de Marquis)

Ensaios de Quantificação

- Seletividade
- Curvas analíticas
- Precisão
- Exatidão (recuperação e adição de padrão)
- Análise de amostras

Condições cromatográficas

Cromatógrafo líquido de alta eficiência modelo 1525 Waters
Fase Estacionária: ACE C18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m)
Fase Móvel: MeOH/tampão fosfato (0,05 mol L⁻¹, pH 3,5)
Modo de Eluição: gradiente
Detector: DAD (λ = 220 nm)
Vazão: 1 mL min⁻¹
Volume de injeção: 50 μ L

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ensaios de Identificação

Tabela 1 - Resultados obtidos para os ensaios de identificação.

Ensaio	Objetivos Presença de	Medicamentos			
		1	2	3	4
Reação para potássio	potássio	-	na	na	+
Ensaio colorimétrico	penicilinas	+	na	+	+
TLC	penicilina	+	na	na	na
	procaína	+	na	na	np

na: não avaliado; np: não possui.

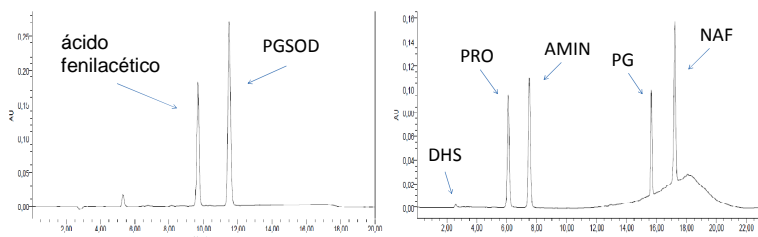


Figura 1 - Cromatograma obtido para os padrões de penicilina G sódica (PGSOD) (60 μ g mL⁻¹) e ácido fenilacético (50 μ g mL⁻¹) empregando HPLC-DAD. Figura 2 - Cromatograma obtido para uma solução de PGPRO, AMIN*, NAF** e DHS*** empregando HPLC-DAD.

* AMIN = ácido 4-aminobenzóico; ** NAF = nafcilina; *** DHS = dihidroestreptomicina

Tabela 2 – Parâmetros de conformidade obtidos para os picos do padrão de PGSOD e de ácido fenilacético no cromatograma da Figura 1.

Composto	t _R (min)	k	Resolução	Fator de Assimetria	Nº de pratos teóricos
Ácido fenilacético	9,7	2,5	-	1,02	24700
PGSOD	11,5	3,1	6,73	1,16	26200

Tabela 3 – Parâmetros de conformidade obtidos para os picos dos padrões de PGPRO, AMIN, DHS e NAF no cromatograma da Figura 2.

Composto	t _R (min)	k	Resolução	Fator de Assimetria	Nº de pratos teóricos
PRO	6,1	1,2	-	1,11	10100
PENG	15,7	4,6	38,0	1,09	140000

Tabela 4 – Parâmetros de regressão linear, coeficientes de correlação (r) e intervalos de linearidade das curvas analíticas de trabalho obtidas para as penicilinas.

Composto	Curva analítica			Intervalo de Linearidade (μ g mL ⁻¹)
	a (intercepto)	b (inclinação)	r	
PGPOT	18548	50647	0,9997	12 – 18
PGPRO	-23433	31290	0,9997	20 – 30

Tabela 5 – Valores de recuperação para as soluções da amostra do medicamento 4 nos dois níveis de fortificação adotados.

Nível de fortificação (%)	Recuperação média (%) (n = 3)
33	97,1
66	97,7

Tabela 6 – Repetitividade e precisão intermediária para as amostras do medicamento 4 contendo PGPOT.

Repetitividade CV (%)	Precisão Intermediária CV (%)
0,6	1,0

Tabela 7 – Quantidade de PGPOT (em UI) por frasco do medicamento 4 a partir de uma análise por adição de padrão.

Amostra 4	Quantidade de PGPOT (UI* no frasco)
Nominal	10.000.000
Experimental (n=3)	10.127.933

*1 mg de PGPOT = 1560 UI (Unidades Internacionais)

CONCLUSÃO

Foram estabelecidos e validados dois métodos cromatográficos para a determinação de PGPOT e PGPRO em formulações injetáveis. Os parâmetros de validação estabelecidos ficaram em conformidade com a ANVISA.

A formulação injetável analisada apresentou um teor de penicilina dentro da faixa aceitável de 90 a 120% recomendada pela farmacopéia americana e, portanto, está em conformidade com a especificação.

AGRADECIMENTOS



Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico