

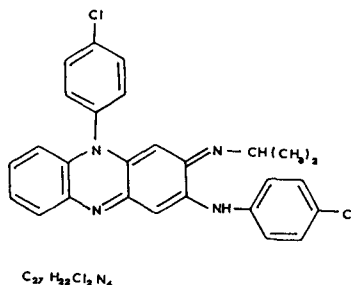
MÉTODO MODIFICADO PARA AVALIAÇÃO DE CLOFAZIMINA EM CÁPSULAS.

MIRANDA, V.L.; STEPPE, M.; DEXHEIMER, M.A.; SCHAPOVAL, E.E.S.
FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A clofazimina (2-p-cloroanilino-5-p-clorofenil-3,5-dihidro-3-isopropilimino fenazina (figura 1), fármaco eficaz no tratamento da forma virchowiana da hanseníase, integra a lista modelo de drogas essenciais da Organização Mundial da Saúde. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 1984). A literatura não oferece métodos farmacopêicos alternativos para a análise da sua forma farmacêutica, cápsulas. O ácido sulfúrico é indicado em testes de identificação da clofazimina (MOFFAT, 1986). Empregando ácido sulfúrico 20 % v/v como reagente de cor, o presente trabalho tem por objetivo propor uma modificação no método farmacopêico para a determinação do teor de clofazimina, em cápsulas, usando solventes de menor toxicidade como diclorometano e etanol, em substituição ao clorofórmio preconizado pela BRITISH Pharmacopoeia, 1988.

FIGURA 1:

Fórmula molecular e estrutural da clofazimina



MATERIAL E MÉTODOS: Todos os reagentes foram de grau analítico. Reagente de cor: solução de ácido sulfúrico 20% v/v. O aparelho utilizado foi o espectrofotômetro ultravioleta/visível, modelo Varian 634 com cubetas de 1 cm e registrador Linear. Clofazimina, substância de referência e cápsulas, foram doadas pela Ecadil Indústria Química S/A e pela Secretaria de Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul, respectivamente. Prepararam-se duas curvas-padrão: uma de acordo com o método preconizado pela BRITISH Pharmacopoeia, 1988 para análise de cápsulas, nas concentrações de 3,0, 4,5, 6,0, 7,5 e 9,0 $\mu\text{g/ml}$; a outra curva-padrão, para o método modificado, foi realizada dissolvendo 50 mg de clofazimina substância de referência em 50 ml de diclorometano. A seguir, quantitativamente, 5,0 ml desta solução foram transferidos para balões volumétricos de 50,0 ml e tratados com 2,0 ml de ácido sulfúrico 20% v/v e o volume foi completado com etanol, de modo a obter concentrações finais de 2,0, 3,0, 5,0, 7,0 e 9,0 $\mu\text{g/ml}$. As absorvâncias foram medidas a 491 nm, e os resultados foram plotados em gráficos (absorvância x concentração). As equações da reta e seus coeficientes de correlação foram calculados.

Amostras de clofazimina em cápsulas foram analisadas pelos dois métodos e os resultados foram plotados nas respectivas curvas-padrão. As concentrações foram calculadas e expressas em porcentagens. Para o método modificado realizou-se os ensaios de recuperação e o de estabilidade da cor. Os resultados obtidos pelos dois métodos foram comparados estatisticamente, pelo teste "t" de Student, $p = 5\%$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A curva-padrão, realizada de acordo com o método da BRITISH Pharmacopoeia, 1988, apresentou a equação: $Y = 0,098 + 0,067.x$ com o coeficiente de correlação igual a 0,9955; para o método modificado a equação foi $Y = 0,015 + 0,064.x$ e o coeficiente de correlação igual a 0,9977. Observou-se a obediência à lei de Lambert-Beer, nas concentrações usadas, independente do método.

A tabela 1 sumariza os resultados da avaliação do teor de substância ativa na forma farmacêutica obtidos pelos dois métodos. Sua análise indica que o método modificado mostrou-se reprodutivo. A diferença mínima significativa sugere para o mesmo método uma sensibilidade para concentrações menor que 1,0 µg. A tabela 2 mostra a faixa de recuperação do método, a qual se situa fora do erro do mesmo. A tabela 3 ilustra que a coloração da solução é estável no período de 60 minutos. A análise comparativa apresentou diferenças estatisticamente não significativas, indicando que a substituição dos solventes é viável.

TABELA 1: Concentração (%) da clofazimina nas amostras, avaliadas pelos métodos da BRITISH Pharmacopoeia, 1988 A (n=21) e Modificado B (n=24).

A		B	
$\bar{X} \pm s$	CV%	$\bar{X} \pm s$	CV%
98,06 \pm 1,56	0,41	97,71 \pm 0,40	0,19
95,45 \pm 1,05	0,82	95,02 \pm 2,29	1,56
93,76 \pm 2,74	1,19	96,91 \pm 0,40	1,58
97,40 \pm 0,90	1,31	97,61 \pm 0,30	0,29
95,56 \pm 0,06	1,62	97,31 \pm 0,00	0,54
97,27 \pm 0,77	1,01	98,21 \pm 0,30	0,10
96,95 \pm 0,45	0,11	97,21 \pm 0,10	0,46
-	-	98,51 \pm 1,20	0,27
$\bar{X} = 96,50 \pm 1,34$	0,013	$\bar{X} = 97,33 \pm 0,99$	1,02

TABELA 2: Resultados do ensaio da eficiência empregando solução clofazimina referência (2 µg/ml).

A	B	C	D(%)*
3,00	5,00	4,76	97,41
5,00	7,00	6,82	95,09
7,00	9,00	8,60 *	95,22

A - Quantidade adicionada da amostra em µg/ml.
 B - Concentração teórica em µg/ml.
 C - Quantidade encontrada em µg/ml.
 D - Porcentagem de recuperação.

* - Cada valor é média de 3 determinações.

TABELA 3: Avaliação da estabilidade da cor da solução de clofazimina, forma farmacêutica.

Tempo (min)	0	15	30	45	60
Absorvância (nm)*	0,325	0,319	0,321	0,321	0,321

* Média de 3 determinações.

Os métodos são baseados na teoria eletrônica da valência e nos princípios de mesomeria (KLAGES, 1968). A clofazimina, de natureza insaturada, apresenta um sistema de elétrons π , que pode originar o aparecimento de mesomeria. Quando da adição do ácido sulfúrico, a clofazimina ioniza-se formando o respectivo sal. Estas formas iônicas estabilizam-se por estruturas de ressonância, intensificando a mesomeria, ocasionando um efeito batocrômico. A clofazimina, também, apresenta dois centros de ionização, um em pH 6,0 e outro em pH próximo de 1,0 (BARRY, 1960), o que favorece a utilização do etanol, pois com a ionização ocorre um aumento de solubilidade. A substituição dos solventes pode ser justificada pelo fato do diclorometano não apresentar propriedades carcinogênicas e o etanol ser menos tóxico (THE MERCK Index, 1983).

CONCLUSÕES: A modificação do método farmacopéico apresentou-se reproduzível, preciso, sensível, de menor toxicidade e mais econômica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - ABDEL-MONEM, M.M.; HENKEL, J.G. Essentials of Drug Product quality-concepts and Methodology. Saint Louis: C.V. Mosby, 1978. p.127-163.
- 2 - BARRY, V.C.; BUGGLE, K.; BYRNE, J.; CONALTY, M.L.; WINDER, F. Absorption, distribution and retention of the rimino-compounds in the experimental animals. Irish. J. Med. Sci., v.416, p.345-352, 1960.
- 3 - BRITISH Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1988. p.145 e 630.
- 4 - DILL, W.A., CHUCOT, L.; GLAZKO, A.J. A new analytical procedure for B 663 Int. J. Leor., v.38, p.356, 1970.
- 5 - KLAGES, R. Tratado de Química Orgânica. Reverté: Espanha, 1968. p.27-90. v.3.
- 6 - LANYI, Z. S.; DIETERLE, W.; DUBOIS, J.P.; THEOBALD, W.; WISCHER, W. Pharmacokinetics of clofazimine in healthy volunteers. Int. J. Lepr, v.55, p.9-14, 1987.
- 7 - MOFFAT, A.C. (Ed.) Clarke's Isolation and Identification of Drugs. London: Pharmaceutical Press, 1986. p. 1020.
- 8 - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Quimioterapia da Lepra para Programas de Controle: relatório de um Grupo de Estudo da O.M.S. Washington, 1984. 33p. (Publicação Científica nº 465).
- 9 - PETERS, J.H.; HAMME, K.J.; GORDON, R. Determination of clofazimine in plasma by high performance liquid chromatography. J. Chromatog., v. 229, p.503-508, 1982.
- 10- THE MERCK Index. 10. ed. Rahway: Merck, 1983. p. 337.