

Determinação de AZT+3TC em dose fixa combinada utilizando a espectrometria derivativa e calibração multivariada.

Severino Grangeiro Jr.^{1,3}*(PG), Maria Fernanda Pimentel² (PQ), Simone S. Simões^{2,3} (PQ),
Miracy M. Albuquerque¹ (PQ), Davi P. Santana^{1,2}(PQ), Reniere H. da Silva²(IC)

juniorgrangeiro@yahoo.com.br

¹Universidade Federal de Pernambuco – Departamento de Ciências Farmacêuticas – NCQMC

²Universidade Federal de Pernambuco – Departamento de Engenharia Química – LAC.

³Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco –LAFEPE

Palavras Chave: Calibração multivariada, zidovudina, lamivudina, espectrometria derivativa.

Introdução

A lamivudina(3TC) e zidovudina(AZT) são análogos de nucleosídeos e potentes inibidores seletivos para o vírus HIV. Neste trabalho foram desenvolvidas, validadas e comparadas duas metodologias para determinação de AZT + 3TC em dose fixa combinada em preparações farmacêuticas de diferentes fabricantes, utilizando a espectrometria na região do ultravioleta. A primeira envolve a espectrometria derivativa. A segunda trata da calibração multivariada empregando regressão por mínimos quadrados parciais (PLS).

Materiais e métodos

Foram usados padrões USP (United States Pharmacopoeia) de AZT e 3TC. A partir desses padrões foram preparadas soluções estoque nas concentrações 0,25 mg.ml⁻¹ e 0,50 mg.ml⁻¹ de 3TC e AZT, respectivamente. Os comprimidos comerciais analisados foram cedidos por cinco laboratórios farmacêuticos. Para as análises utilizando espectrometria UV-VIS derivativa e PLS, as amostras comerciais foram preparadas a partir de diluição. Para a construção do modelo UV-VIS/PLS foram preparadas 31 misturas binárias de calibração de AZT+3TC. Os espectros de absorção na região do ultravioleta (UV) foram registrados utilizando um espectrofotômetro UV-VIS de feixe duplo da Shimadzu®, modelo UV-2401 PC, na região de 200 a 300 nm. Todas as amostras foram analisadas pelo método de referência (CLAE).

Resultados e Discussão

Para solucionar o problema de sobreposição espectral mostrada na **Figura 1A**, duas estratégias foram adotadas: espectrometria derivativa e calibração multivariada. Os métodos foram validados de acordo a RE n° 899/2003.

Após aplicação da primeira (**Figura 1B**) e da segunda derivada foi possível determinar o sinal de absorbância no comprimento de onda em que a contribuição de um dos componentes é nula. Registraram-se espectros das soluções de AZT na faixa de concentração de 1-100 µg.ml⁻¹ e de 3TC de 1-50 µg.ml⁻¹, obtendo-se para a primeira derivada

um R² 0,9999 e 0,9996, para o AZT e 3TC respectivamente. A repetitividade (n=6) na concentração teórica de 100% para o 3TC foi de 98,2±1,1 e de 99,8±1,2 para o AZT, apresentado um desvio padrão relativo (DPR) de 1,6% e 1,4%, respectivamente. Foram obtidos resultados semelhantes para a primeira e segunda derivada.

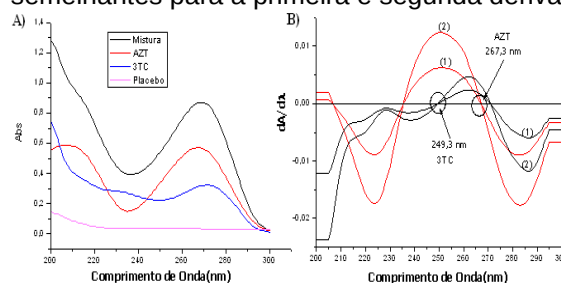


Figura 1 – Espectros UV do AZT (15µg.ml⁻¹), 3TC (7,5 µg.ml⁻¹), mistura dos fármacos e do placebo em solução, (A) espectro original, (B) primeira derivada com 3TC (-) (1) 7,5 µg.ml⁻¹ e (2) 10 µg.ml⁻¹ e AZT (-) (1) 15 µg.ml⁻¹ e (2) 20 µg.ml⁻¹.

O modelo PLS foi construído com 31 amostras sintéticas de AZT+3TC. Na previsão de amostras externas, foram obtidos um R² 0,9989 e R² 0,9990 e um erro médio quadrático de previsão (RMSEP) de 0,16 e 0,37 µg.ml⁻¹, para o AZT e 3TC respectivamente. A repetitividade (n=6) na concentração teórica de 100% foi de 97,98%±0,88% (3TC) e 99,11%±0,86% (AZT), com DPR de 0,89% (3TC) e 0,87% (AZT).

A exatidão em ambos os métodos foi comprovada através do teste-t (95% de confiança) para três amostras com diferentes teores. A análise de comprimidos de 5 fabricantes distintos, por ambos os métodos, mostrou resultados equivalentes aos obtidos pelo método por CLAE.

Conclusões

Os métodos propostos foram aplicados com sucesso aos comprimidos, AZT+3TC, dose fixa combinada, de diferentes fabricantes e permitiram determinações simples, rápidas e de baixo custo quando comparados ao método de referência.

Agradecimentos

CNPq, LAFEPE, NCQMC e LAC.