

Avaliação da estabilidade dos enantiômeros da nisoldipina empregando a eletroforese capilar

Tatiana Okura Ajimura¹ (PG), Fernando Armani Aguiar¹ (PG), Cristiane Masetto de Gaitani¹ (PQ), Keyller Bastos Borges² (PQ)*. keyller@ufs.edu.br

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 14040-903, Ribeirão Preto-SP, Brasil

² Departamento de Ciências Naturais, Universidade Federal de São João del Rei, Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio 74, Fábricas, 36301-160, São João del Rei-MG, Brasil.

Palavras Chave: Nisoldipina, Eletroforese Capilar, Enantioseparação, Estabilidade

Introdução

Nisoldipina é um fármaco quiral derivado da 1,4 diidropirina, usado no tratamento da hipertensão e doenças cardiovasculares. Seu efeito terapêutico consiste na inibição da recaptção de cálcio pelas células do músculo liso vascular, reduzindo a resistência vascular e a pressão sanguínea¹.

Para garantir a estabilidade de um fármaco ou analito é necessário conhecer a natureza e extensão da decomposição, o mecanismo e a cinética da degradação², pois o resultado da decomposição pode ser a perda da potência do fármaco ou mudanças nas suas propriedades físico-químicas que podem levar a efeitos adversos.

Nos últimos anos, tem sido observado um interesse cada vez mais acentuado na avaliação da atividade farmacológica de fármacos quirais tendo em vista que as propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas de seus enantiômeros podem diferir significativamente.

Neste contexto, a análise de compostos quirais por eletroforese capilar ganha uma atenção especial por proporcionar um resultado bastante satisfatório em se tratando da separação de enantiômeros, permitindo estudos de estabilidade, determinação da pureza enantiomérica e avaliação das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos enantiômeros isolados.

Resultados e Discussão

Após a otimização, os melhores resultados foram obtidos utilizando tampão borato 50 mM, pH 9,0 com 15 % de metanol e 5 mM carboximetil- β -ciclodextrina, como seletor quiral. A tensão aplicada foi de +20 kV, e a injeção da amostra foi realizada a 40 mbar por 10 s. Todas as análises foram realizadas em capilar de sílica fundida não revestido com um ID de 50 μ m e comprimento total de 64,5

cm. Sob essas condições, uma separação completa entre enantiômeros da NSD foi alcançado em menos de 18 min.

Linearidade foi obtida no intervalo de 100 - 600 μ g/mL para ambos os enantiômeros ($r \geq 0,9984$). O RSD (%) e erros relativos (%) obtidos em estudos de precisão e exatidão (intra-dia e inter-dia) foram inferiores a 7 %. Portanto, esse método mostrou-se adequado para ao controle de formulações farmacêuticas contendo enantiômeros NSD e o ensaio foi considerado como indicativo da estabilidade. O fármaco foi submetido a variações de pH, temperatura e fotólise. Apenas quando submetido à fotólise o fármaco apresentou degradação considerável (> 37 %) quando comparada com uma amostra fresca (tempo zero).

Conclusões

Eficiente método estereosseletivo foi desenvolvido e validado, apresentando a capacidade de separar o fármaco de seus produtos de degradação e pode ser aplicado para a análise de amostras obtidas durante os experimentos de estabilidade acelerada.

Dentre os testes de estabilidade, pode-se concluir que a temperatura e o pH tiveram pouca influência sobre a estabilidade do fármaco durante os estudos, mas as precauções contra a exposição à luz devem ser tomadas quando se trabalha com dihidropiridinas, uma vez que esta classe de medicamentos tem uma alta taxa de degradação sob luz.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, FAPEMIG, CNPq, CAPES pelo apoio financeiro e pela concessão de bolsas de pesquisa.

¹ M. P. Marques, N. A. G. Santos, E. B. Coelho, P. S. Bonato and V. L. Lanchote, J. Chromatogr. B, 2001, 762, 87-95.

² H. H. Tonnesen, Int. J. Pharm., 2001, 225, 1-14.