

## Determinação da estabilidade química de antibiótico carbapenêmico de última geração através de método analítico por CLAE.

Fábio Barbosa<sup>\*1,2</sup> (PG), José P. E. Cassol<sup>1,2</sup> (PG), Luiz A. Batista<sup>1</sup> (IC), Fávero R. Paula<sup>1,2</sup> (PQ), Cássia V. Garcia<sup>3</sup> (PQ), Martin Steppe<sup>3</sup> (PQ), Elfrides E. S. Schapoval<sup>3</sup> (PQ), Andreas S.L. Mendez<sup>1,2</sup> (PQ).

\*fabio.farmacia90@gmail.com

<sup>1</sup>Laboratório de Pesquisa em Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Medicamentos – Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana-RS; <sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana-RS; <sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS

Palavras Chave: CLAE, estabilidade química, doripenem.

### Introdução

Os antibióticos carbapenêmicos são os derivados  $\beta$ -lactâmicos dotados de maior espectro de ação e resistência bacteriana, características estas que os tornam uma importante alternativa terapêutica para tratamentos de infecções graves<sup>1,2</sup>. A reconhecida instabilidade química desta classe, em especial quando em exposição térmica e à umidade, leva à necessidade de estudos analíticos aplicados à avaliação da sua estabilidade. No presente trabalho, o antibiótico doripenem, de última geração, foi estudado quanto à estabilidade térmica e oxidativa, com foco na aplicação de técnica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para monitoramento da decomposição, avaliação cinética e monitoramento de produtos de degradação.

O método por CLAE utilizou sistema de fase reversa, com fase móvel composta por mistura de tampão fosfato de sódio (pH 4,8) e acetonitrila (96:04, v/v), coluna C18, fluxo de 1,0 mL/min e detecção por UV-DAD a 298 nm. Para a determinação da estabilidade térmica, o fármaco foi reconstituído em água a 4,5 mg/mL, simulando as condições de uso clínico, e submetido à decomposição à 25, 35 e 45°C. Aliquotas foram coletadas em sete tempos, compreendendo a faixa de zero a 144 h. Na decomposição oxidativa, as amostras foram reconstituídas em água até concentração de 100,0  $\mu$ g/mL e diluídas a 50  $\mu$ g/mL utilizando peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a 10% e a 3%. Neste caso, alíquotas foram coletadas em 5, 10, 20, 30, 45, 60 e 75 min.

### Resultados e Discussão

O método analítico por CLAE mostrou-se eficiente na determinação da estabilidade do doripenem, possibilitando a quantificação precisa do fármaco sem interferência dos produtos de degradação. O método permitiu também a visualização dos produtos de degradação majoritários (Figura 1). Para a estabilidade térmica, o doripenem apresentou decomposição acentuada. Após 48 h na temperatura de 35 °C, o teor teve decaimento de

aproximadamente 42,0%. A 45 °C, o fármaco degradou cerca de 45,0%, ressaltando a instabilidade nesta condição de estresse. No estudo de cinética química, o fármaco apresentou degradação em reação de primeira ordem. Para a estabilidade oxidativa, o doripenem apresentou uma cinética de degradação de segunda ordem. Em tempo de 75 min, o teor inicial do fármaco decaiu cerca de 30,0%. Foram observados dois produtos de degradação majoritários em ambas as condições de estresse empregadas. Os mesmos se encontram bem separados na corrida cromatográfica e passíveis de posterior isolamento e identificação.

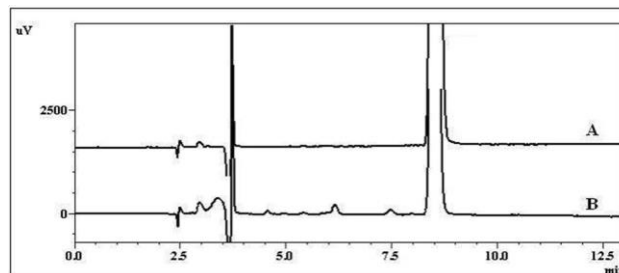


Figura 1. Cromatograma de análise do doripenem submetido à decomposição térmica a 45°C. Doripenem SQR (A); Amostra degradada (B).

### Conclusões

A técnica analítica por CLAE demonstrou ser adequada para a avaliação da estabilidade térmica e oxidativa do antibiótico doripenem, possibilitando uma análise precisa e sem interferências. Os dados analíticos obtidos são úteis para prever e estabelecer as melhores condições de manipulação e armazenamento do fármaco após sua reconstituição para uso clínico.

### Agradecimentos

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq; PBDA-UNIPAMPA.

<sup>1</sup> Martinez, M. J. F.; Garcia, M. G.; Sanchez, E. G.; Sanchez, J. E. G. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2010**, *28*, 56.

<sup>2</sup> Keel, R. A.; Sutherland C. A.; Crandon J. L.; Nicolau D. P. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *37*, 174.