

Monitoramento por espectroscopia Raman da reação de hidratação da ezetimiba

Frederico L. F. Soares^{1*} (PG), Jorge A. Ardila¹ (PG) Renato L. Carneiro¹ (PQ)¹

Universidade Federal de São Carlos-Departamento de Química, Rod. Washington Luis, Km 235, CEP-13.565-905-São Carlos-SP-Brazil. * fredfsoares@gmail.com

Palavras Chave: MCR-ALS, Monitoramento, Espectroscopia Raman, Fármaco

Introdução

No estado sólido uma mesma substância pode se apresentar de diversas formas cristalinas, sejam elas polimorfos, sais, cocrystalis ou hidratos. Os hidratos são estruturas cristalinas onde é possível observar moléculas de água ligadas ao motivo cristalográfico do composto. Cada forma cristalina, polimorfo ou hidrato, possui propriedades físico-químicas diferentes, tais como a solubilidade, e no caso dos fármacos isso pode definir sua biodisponibilidade. Ezetimiba (EZT) é um fármaco usado para a redução dos níveis de colesterol e lipídios no sangue, este princípio ativo atua inibindo a absorção intestinal de colesterol¹. Dependendo de sua forma cristalina, sua disponibilidade pode ser alterada². Neste trabalho se apresentam os estudos da reação de hidratação em estado sólido da ezetimida, realizados por espectroscopia Raman aliada com Resolução de Multivariadas de Curvas (MCR-ALS).

Resultados e Discussão

Inicialmente foi coletado um espectro Raman de EZT em pó colocada dentro de uma placa de Petri. A placa de Petri foi deixada aberta durante 50 minutos e a cada minuto foi coletado um espectro Raman da amostra. A umidade relativa ambiente encontrava-se ao redor de 75%. Como apresentado na Figura 1, o espectro inicial (ezetimiba anidra) e final (ezetimiba hidratada) apresentam diferenças espectrais (deslocamento de picos e mudanças de intensidade) indicando que a estrutura da EZT sofreu transição durante os 50 minutos em contato com o ambiente. Com os dados obtidos foi realizado um estudo por MCR-ALS que permitiu realizar o monitoramento da reação de hidratação.

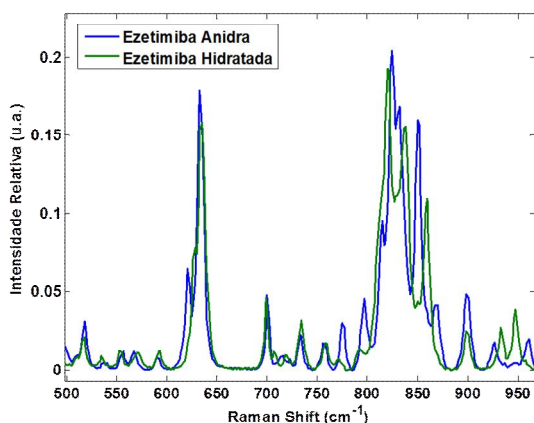


Figura 1. Espectros Raman da ezetimiba anidra e hidratada

O MCR-ALS permitiu obter os perfis de concentração apresentado na figura 2.

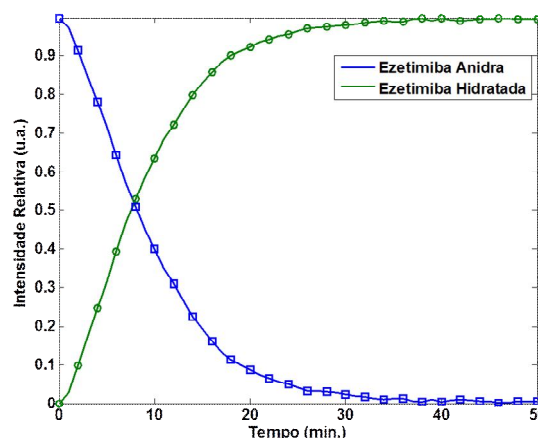


Figura 2. Perfil de concentração obtido por MCR-ALS da ezetimiba anidra e da ezetimiba hidratada durante a reação de hidratação.

É possível observar que inicialmente a amostra só continha EZT na forma anidra, mas uma vez em contato com o ambiente, esta absorve umidade e passa à forma hidratada. Passados 30 minutos, quase toda a EZT encontra-se na forma hidratada, com propriedades físico-químicas diferentes da esperada pelo princípio ativo.

Conclusões

Foi possível realizar o monitoramento da reação de hidratação da EZT por espectroscopia Raman. As diferenças espectrais entre a forma anidra e a forma hidratada permitiram realizar o estudo por MCR-ALS e construir um gráfico do perfil de concentração de cada espécie presente na amostra. A reação de hidratação da EZT é rápida, só 30 minutos de exposição ao ar são suficientes para hidratar grande parte da amostra indicando que o princípio ativo requer de cuidados especiais para sua manipulação e evitar a hidratação que poderia alterar as propriedades físicas do medicamento.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP (proc. 2010/16520-5).

¹Melone, M.; Davis, H. R.; Ai, X.; et al, Canadian Journal Of Cardiology . 2013, 29, S370

²TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. Judith Aronhime. Ezetimibe Polymorphs. WO/2006/060808, 08 jun. 2006. Disponível em: < http://patentscope.wipo.int/>. Acessado em: 22/01/2014