



XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil

25 anos

2017



Planejamento experimental combinado para a modelagem da retenção e separação de fármacos da classe das estatinas em cromatografia líquida de alta eficiência de acordo com a estratégia de Quality by Design

Victor Augusto Licio Garcia Vilela*, Prof^a Dr^a Márcia Cristina Breitkeitz .

Resumo

A técnica analítica mais utilizada na área farmacêutica para análises é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, que, aliada a iniciativa de Quality by Design (QbD), vem sendo desenvolvida. Isso é possível graças ao uso de métodos de Planejamento e Otimização experimental, que visa alcançar um maior entendimento entre as variáveis experimentais e as propriedades de interesse do método analítico, por meio de modelos matemáticos que descrevam esta relação. Para este estudo, foram selecionados os fármacos pertencentes à classe das estatinas devido à sua grande importância comercial e similaridade estrutural, representando uma mistura complexa para separação por Cromatografia Líquida.

Palavras-chave:

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, Quality by Design, Estatinas

Introdução

O desenvolvimento de um medicamento depende da disponibilidade de métodos analíticos capazes de informar de maneira rápida e exata acerca da pureza e estabilidade dos fármacos. Atualmente a cromatografia líquida de alta eficiência é a técnica mais utilizada na indústria farmacêutica. Para o desenvolvimento da técnica, existem muitas variáveis experimentais que podem ser otimizadas, aplicando o conceito de QbD, que tem por objetivo o entendimento multivariado de como fatores de formulação e de processo afetam o desempenho do produto, garantindo a sua qualidade final.

Resultados e Discussão

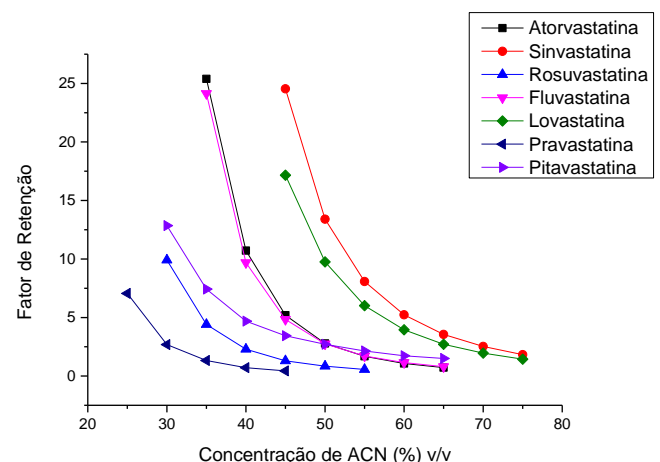
Inicialmente, realizou-se o estudo da dissolução das estatinas em diversos meios, apresentando a melhor solubilidade em metanol, que, posteriormente foi diluída na fase móvel estudada.

Primeiro foi estudado as estatinas ácidas (atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina), posteriormente as neutras (sinvastatina e lovastatina). Para todos os casos, o estudo foi feito utilizando as mesmas condições:

- Composição da fase móvel: ACN:água, variando a concentração de ACN de 25% a 75% (v/v).
- Composição da fase estacionária: Coluna C18
- Dissolução dos analitos: Metanol
- Diluição da solução alcoólica: ACN:água (45:55 v/v)
- Vazão da fase móvel: 1,2 mL/min
- pH fase móvel: 3 (fase aquosa acidificada com ácido fosfórico.)

Através da análise do gráfico da Figura 1, nota-se que algumas estatinas possuem retenções parecidas, enquanto outras se diferem. No caso das estatinas neutras (sinvastatina e lovastatina), temos uma maior interação desses compostos com a coluna, uma vez que os grupos silanóis residuais presentes na coluna (grupos ácidos) possuem uma afinidade maior com grupos neutros com tendências básicas. Logo, o mesmo raciocínio pode explicar a baixa retenção das estatinas ácidas (pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e atorvastatina), uma vez que não há interação entre dois grupos ácidos. No caso de estatinas

com pK_a 's próximos, a diferença na retenção ocorre devido a diferenças nos valores de $\log P$, que demonstra a afinidade do composto em um meio (polar / apolar). Como o estudo foi realizado usando cromatografia de fase reversa e, portanto, uma coluna apolar frente a uma fase móvel polar, a ordem de eluição respeitou o valor de $\log P$ de cada substância (conforme Tabela 2), sendo que estatinas com menor $\log P$ eluíram primeiro.



Conclusões

Ao longo desses quatro meses de projeto, conseguimos observar a retenção de todos os compostos de interesse. Após isso, seria realizado o planejamento experimental, levando em consideração as misturas (ACN, THF e Metanol). Além disso, a influência de outras variáveis, como a vazão, o pH e a temperatura seriam investigadas, a fim de otimizar o processo de separação das estatinas.

¹ M. R. Siddiqui, Z.A. AlOthman, N. Rahman Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. Arab. J Chem. 1 (2013) 1-13.

² B. Dejaegher e Y. V. Heyden Experimental designs and their recent advances in set-up, data interpretation, and analytical applications, J. Pharm. Biomed. Anal. 56 (2011) 141- 158.

³ E. Rozet, P. Lebrun, B. Debrus, B. Boulanger, P. Hubert Design Spaces for analytical methods. TrAC - Trends in Anal. Chem. 42 (2013) 157-167.