

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde
2006

**NANOSISTEMAS DE PENICILINA G BENZATINA PARA TRATAMENTO PROFILÁTICO
DA FEBRE REUMÁTICA: ESTUDO ANALÍTICO**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito

Co-Orientador: Prof. Dr. Luis Alberto Lira Soares

**Natal/RN
2006**

S586n

Silva, Katty Gyselle de Holanda e.

Nanosistemas de penicilina G benzatina para tratamento profilático da febre reumática: estudo analítico / Katty Gyselle de Holanda e Silva. – Natal, 2006.

43 f.: il.

Orientador: Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito.

Co-orientador: Luis Alberto Lira Soares.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2006.

1. Fármacos – Análise - Dissertação. 2. Curva de calibração – Dissertação. 3. Penicilina G Benzatina – Dissertação. I. Egito, Eryvaldo Sócrates Tabosa do. II. Soares, Luis Alberto Lira. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Professor Dr. Aldo da Cunha Medeiros

Kattya Gyselle de Holanda e Silva

**NANOSISTEMAS DE PENICILINA G BENZATINA PARA TRATAMENTO PROFILÁTICO
DA FEBRE REUMÁTICA: ESTUDO ANALÍTICO**

Presidente da Banca (Orientador): Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito (UFRN)

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito (UFRN)

Profa. Dra. Nereide Stella Santos Magalhães (UFPE)

Profa. Dra. Ivonete Batista de Araújo (UFRN)

Aprovada em: 17 / 08 / 2006

Agradecimento

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde que possibilitou a implementação deste trabalho;

A CAPES pelo concedimento da bolsa de estudos que custeou minhas despesas nesse período;

Ao BNB pelo financiamento deste trabalho e a FUNPEC pela seriedade na administração destes recursos;

A Patrícia e Danielle, funcionárias do PPGCSA, pela dedicação e paciência ao longo desses dois anos;

Ao Prof. Luis Alberto, pela co-orientação com paciência nos esclarecimentos das dúvidas;

A Lourena Mafra, Vanessa Menezes e Andrezza Assis, verdadeiras amigas, pela amizade, companheirismo e incentivo nos momentos mais difíceis;

A Alberto Canen, pela companhia e apoio incondicionais;

A Amanda Andriola, pelo exemplo de dedicação e desprendimento, além da ajuda fundamental na confecção do artigo;

A Ana Maria Souza, pela ajuda com as análises estatísticas;

A Profa. Ivonete Batista pelo exemplo de disciplina e dignidade;

À Equipe PenGB, pelo esforço em todos os momentos, incondicional, para realização deste trabalho;

Aos Companheiros do LASID, pela cumplicidade e reciprocidade dispensadas durante toda essa caminhada.

Agradecimento

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde que possibilitou a implementação deste trabalho;

A CAPES pelo concedimento da bolsa de estudos que custeou minhas despesas nesse período;

Ao BNB pelo financiamento deste trabalho e a FUNPEC pela seriedade na administração destes recursos;

A Patrícia e Danielle, funcionárias do PPGCSA, pela dedicação e paciência ao longo desses dois anos;

Ao Prof. Luis Alberto, pela co-orientação com paciência nos esclarecimentos das dúvidas;

A Lourena Mafra, Vanessa Menezes e Andrezza Assis, verdadeiras amigas, pela amizade, companheirismo e incentivo nos momentos mais difíceis;

A Alberto Canen, pela companhia e apoio incondicionais;

A Amanda Andriola, pelo exemplo de dedicação e desprendimento, além da ajuda fundamental na confecção do artigo;

A Ana Maria Souza, pela ajuda com as análises estatísticas;

A Profa. Ivonete Batista pelo exemplo de disciplina e dignidade;

À Equipe PenGB, pelo esforço em todos os momentos, incondicional, para realização deste trabalho;

Aos Companheiros do LASID, pela cumplicidade e reciprocidade dispensadas durante toda essa caminhada.

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Epigrafe.....	vii
Lista de figuras.....	viii
Lista de abreviaturas e siglas.....	ix
Resumo	x
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	3
1.1.1 Objetivo geral.....	3
1.1.2 Objetivos específicos	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Penicilina G Benzatina.....	4
2.1.1 Considerações gerais.....	4
2.1.2 Características Físico-químicas.....	6
2.1.3 Características Farmacológicas.....	8
2.2 Estudos de pré-formulação.....	9
2.3 Métodos químicos analíticos	9
2.2.1 Métodos analíticos para Penicilina G Benzatina.....	10
2.2.2 Análise por Espectrofotometria de Absorção Atômica.....	11
2.3 Validação de métodos para análise de fármacos.....	12
2.3.1 Linearidade	13
2.3.2 Robustez.....	13
3 ANEXAÇÃO DO ARTIGO.....	14
3.1 – Artigo 1- A new insight about pharmaceutical dosage forms for Penicillin G Benzathine.....	15
3.2 – Artigo 2 - Cubeta estacionária: Uma técnica para produzir curvas de calibração.....	34
4 COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E CONCLUSÕES.....	56
5 REFERÊNCIAS.....	58

Abstract

Listas de Figuras

Figura 1 - Cultura do fungo *Penicillium*..... 4

Figura 2 - Exemplos de duas penicilinas. Em evidência o anel β -lactâmico e a cadeia lateral. (A) penicilina G e (B) amoxicilina..... 5

Figura 3 - Estrutura química da Penicilina G Benzatina..... 6

Figura 4 - Estrutura tridimensional da PenGB..... 7

Figura 5 - Reação ordinária de catálise dos derivados de PenG pela penicilina G acilase..... 7

1000	Penicilina G Benzatina
1001	Penicilina G
1002	Penicilina G Benzatina
1003	Penicilina G Benzatina
1004	Penicilina G Benzatina
1005	Penicilina G Benzatina
1006	Penicilina G Benzatina
1007	Penicilina G Benzatina
1008	Penicilina G Benzatina
1009	Penicilina G Benzatina
1010	Penicilina G Benzatina
1011	Penicilina G Benzatina
1012	Penicilina G Benzatina
1013	Penicilina G Benzatina
1014	Penicilina G Benzatina
1015	Penicilina G Benzatina
1016	Penicilina G Benzatina
1017	Penicilina G Benzatina
1018	Penicilina G Benzatina
1019	Penicilina G Benzatina
1020	Penicilina G Benzatina
1021	Penicilina G Benzatina
1022	Penicilina G Benzatina
1023	Penicilina G Benzatina
1024	Penicilina G Benzatina
1025	Penicilina G Benzatina
1026	Penicilina G Benzatina
1027	Penicilina G Benzatina
1028	Penicilina G Benzatina
1029	Penicilina G Benzatina
1030	Penicilina G Benzatina
1031	Penicilina G Benzatina
1032	Penicilina G Benzatina
1033	Penicilina G Benzatina
1034	Penicilina G Benzatina
1035	Penicilina G Benzatina
1036	Penicilina G Benzatina
1037	Penicilina G Benzatina
1038	Penicilina G Benzatina
1039	Penicilina G Benzatina
1040	Penicilina G Benzatina
1041	Penicilina G Benzatina
1042	Penicilina G Benzatina
1043	Penicilina G Benzatina
1044	Penicilina G Benzatina
1045	Penicilina G Benzatina
1046	Penicilina G Benzatina
1047	Penicilina G Benzatina
1048	Penicilina G Benzatina
1049	Penicilina G Benzatina
1050	Penicilina G Benzatina

Lista de abreviaturas e siglas

6-APA	Ácido 6-aminopenicilâmico
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCDAE	Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência
CG	Cromatografia a Gás
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CIM	Concentração Inibitória Mínima
FR	Febre Reumática
MS	Espectrometria de Massa
η E	Nanoemulsões
PBPs	Proteínas Ligadoras de Penicilinas
PenG	Penicilina G
PenGB	Penicilina G Benzatina
S β -HA	Estreptococos β -hemolíticos do grupo A
UI	Unidades Internacionais
UV-Vis	Ultravioleta e Visível
SLC	Sistemas de liberação controlada
FDA	Food and Drug Administration
USP	United States Pharmacopeia

As investigações no campo do controle de qualidade e da análise de fármacos requerem procedimentos analíticos com boas características de desempenho. A calibração é uma das etapas mais importantes na análise química, apresentando a relação direta aos parâmetros tais como linearidades. Este trabalho consistiu no desenvolvimento de uma metodologia nova para obter curvas de calibração para a análise de fármaco: a cubeta estacionária. Foi comparado à metodologia atualmente usada, e as fontes possíveis da variação entre elas foram avaliadas. Os resultados demonstraram que a técnica proposta apresentou parâmetros semelhantes à metodologia tradicional. Além de algumas vantagens como facilidade na execução, baixo custo, exatidão, precisão e robustez. Conseqüentemente, a metodologia da cubeta estacionária pode ser considerada como metodologia de escolha para obter curvas de calibração para a análise de fármacos por espectrofotometria.

Abstract

Investigations in the field of pharmaceutical analysis and quality control of medicines require analytical procedures with good performance characteristics. Calibration is one of the most important steps in chemical analysis, presenting direct relation to parameters such as linearity. This work consisted in the development of a new methodology to obtain calibration curves for drug analysis: the stationary cuvette one. It was compared to the currently used methodology, and possible sources of variation between them were evaluated. The results demonstrated that the proposed technique presented similar reproducibility compared to the traditional methodology. In addition to that, some advantages were observed, such as user-friendliness, cost-effectiveness, accuracy, precision and robustness. Therefore, the stationary cuvette methodology may be considered the best choice to obtain calibration curves for drug analysis by spectrophotometry.

Key-words: calibration curve, validation, ruggedness, stationary cuvette, pharmaceutical analysis, spectrophotometry.