

INVESTIGAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO DA OXACILINA EM SOLUÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO 0,9% VOLPATO, N.M.; SCHAPOVAL, E.E.S.

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, RJ, BRASIL. FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: Como parte de um estudo da estabilidade da oxacilina, uma penicilina semi-sintética, incorporada a determinadas soluções injetáveis de grande volume utilizadas como veículo de medicamentos injetáveis, foram investigados os produtos de degradação do antibiótico na solução de cloreto de sódio 0,9% (5).

MATERIAL E MÉTODOS: A partir de matéria-prima de oxacilina, foram obtidos, através de hidrólise alcalina ou ácida sob condições padronizadas, três produtos de degradação: ácido oxalílico, ácido oxalóico e ácido oxacilênico. Essas substâncias foram caracterizadas pelo ponto de fusão, pela espectroscopia no UV, pelo comportamento cromatográfico em camada delgada e pelo tempo de retenção em HPLC (1, 2). A oxacilina utilizada, o sal sódico monohidratado, encontrava-se na forma de pó para uso injetável em frasco-ampola de 500mg, não contendo substâncias tamponantes. A penicilina foi incorporada à solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9% na concentração de 4mg/ml do ácido livre. As soluções foram mantidas em estufa termostaticada a 40°C e analisadas, por meio de HPLC, logo após sua preparação e após 6, 24, 30 e 48 horas, condições estas selecionadas a partir de estudo anterior da estabilidade da oxacilina. A análise foi em coluna de fase reserva, Lichrospher 100 RP-18 com fase móvel KH_2PO_4 0,05M pH4,5: CH_3CN (80:20). Empregou-se cromatógrafo WATERS modelo 6000A, injetor U6K, detector espectrofotométrico Lambda Max 481, ajustado a 220nm, registrador Intralab modelo 2020.(3, 4).

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A caracterização dos produtos de degradação da oxacilina obtidos pode ser apreciada na tabela 1.

TABELA 1: Caracterização dos Produtos de Degradação da Oxacilina

Produto	Aspecto	Ponto de fusão(°C)	Relação de frente-OD	Tempo de retenção(min)	λ máx (nm)
Ácido oxalílico	sólido branco cristalino	108-118	0,40	2,3	220 232(sh)
Ácido oxalóico	sólido branco forma agulhas	135-137	0,63	5,1 e 5,5	220 232(sh)
Ácido oxacilênico	pó fino amarelo claro	105-108	0,71	12	220 337

O cromatograma em HPLC do ácido oxalóico apresentou 2 picos de intensidades semelhantes e tempo de retenção próximos, acredita-se que possam referir-se aos estereoisômeros α e β do ácido penilóico (2). A solução em estudo, analisada por HPLC, apresentou vários produtos de degradação, cujo número e concentração aumentaram ao longo das 48h de armazenamento. Foi detectada a presença do ácido oxalóico, na solução, através do seu tr, entretanto a maioria dos picos não foi identificada (Figura 1). Através de uma avaliação da altura dos picos nos cromatogramas obtidos nos diferentes tempos de análise, observa-se que alguns tiveram grande aumento de intensidade, enquanto outros tiveram aumento menor. É provável que os picos 2,6 e 9 correspondam a alguns produtos finais majoritários da degradação das penicilinas em meio ácido, como o ácido penílico, a peni-

cilamina e o penilaldeído, além do ácido penilóico caracterizado.

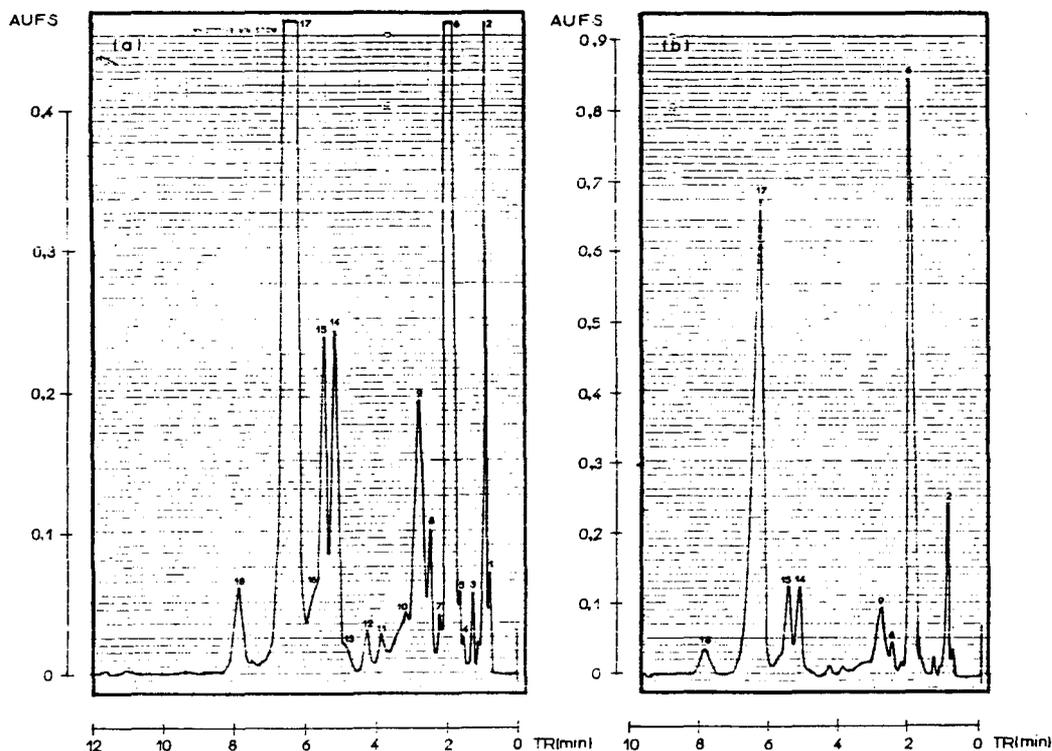


FIGURA 1: Cromatogramas da solução de oxacilina em NaCl 0,9%, 4mg/ml, armazenada a 40°C, após 48 horas da preparação. $\lambda = 220$ nm; (a) SD = 0,05 AUFS e (b) SD = 0,20 AUFS. 17 = oxacilina 14 e 15 = ácido oxalóico.

CONCLUSÕES: A solução de oxacilina em NaCl 0,9%, 4mg/ml, apresentou vários produtos de degradação ao longo das 48 horas de armazenamento a 40°C, sendo que praticamente todos apresentaram-se mais polares que a oxacilina. Foi detectada a presença do ácido oxalóico na solução em estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- HOU, J.P.; POLLE, J.W. β -Lactam antibiotics: their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. *J.Pharm. Sci.*, V. 60, p.503-32,1971.
- 2- LAHL, H. *Zur Stabilität von Dicloxacillin-Lösungen in Gegenwart von Kohlenhydraten.* Münster: Westfälischen Wilhelms-Universität, 1981. Tese de Doutorado em Ciências Naturais na Área de Química.
- 3- LAURIAULT, G. et al. High-performance liquid chromatographic determination of cloxacillin in pharmaceutical dosage forms. *J. Chromatogr.*, V. 246, p. 157-60, 1982.
- 4- LAURIAULT, G. et al. High-performance liquid chromatographic determination of dicloxacillin in presence of its degradation products. *J. Chromatogr.*, V. 283, p.449-52,1984.
- 5- VOLPATO, N.M. *Avaliação da estabilidade da oxacilina em soluções injetáveis de grande volume.* Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Farmácia da UFRGS, 1989. Dissertação (Mestrado em Farmácia).