

## DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ESPECTROFOTOMÉTRICA PARA DOSEAMENTO DE MEBENDAZOL EM SUSPENSÃO ORAL

**SOUSA**, Andrezza Lopes<sup>1</sup>; **SILVA**, Ezequiane Machado<sup>1</sup>; **DUARTE**, Livia Teixeira<sup>1</sup>;  
**MARTINS**, Daniella Ramos<sup>2</sup>; **SOBRINHA**, Luiza Maura Campos do Amaral<sup>2</sup>; **BARA**,  
Maria Teresa Freitas<sup>3</sup>.

Palavras-chave: Validação, mebendazol, doseamento, suspensão.

### 1. INTRODUÇÃO

O mebendazol é um derivado benzimidazólico sintético, utilizado como anti-helmíntico por possuir amplo espectro de atividade e baixa incidência de efeitos adversos (KATZUNG, 1998). Apresenta eficácia contra cestóides (*Taenia solium* e *Taenia saginata*) e nematóides (*A. lumbricoides*, *Trichocephalus trichiurus*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*) (SILVA, 2006).

A Farmacopéia Brasileira 4ª Edição, 2005 descreve duas técnicas analíticas por espectrofotometria para suspensão oral de mebendazol. Porém as técnicas propostas pela farmacopéia utilizam concentrações muito altas de ácido fórmico, o que torna a técnica insalubre e de alta periculosidade para o analista, além disso, possui etapas de extrações líquido-líquido, a qual aumenta as possibilidades de interferências (extração e aquecimento). Outra desvantagem é o uso de solventes orgânicos como isopropanol e clorofórmio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2005). Deste modo, observa-se ser um método que gera resíduo para o laboratório, o que aumenta custos para tratamento dos mesmos por incineração e devido a questões ambientais e de segurança no trabalho, estimula a busca de métodos analíticos alternativos.

A validação analítica tem o objetivo de demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida (BRASIL, 2003). Os parâmetros avaliados para quantificação do analito em formas farmacêuticas, de acordo com a RE 899 de 2003, são: especificidade, linearidade, intervalo, precisão, exatidão e robustez. Todo método analítico desenvolvido e não descrito em farmacopéia ou formulários oficiais deve ser validado (BRASIL, 2003), o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento e validação de uma metodologia espectrofotométrica para o doseamento de mebendazol em suspensão oral.

### 2. METODOLOGIA

#### 2.1. Material

Para o desenvolvimento e validação do método analítico, foi utilizado: substância química de referência mebendazol fornecida pela Farmacopéia Brasileira, lote 1013, e suspensão oral de mebendazol manipulada em farmácia com manipulação parceira deste projeto, seguindo a formulação descrita por Ferreira e Sousa, 2006. Os reagentes utilizados foram: ácido fórmico 99% (Vetec) e etanol absoluto grau

UV/HPLC (JT Baker). Toda vidraria utilizada é calibrada de acordo com as normas RBC (Rede Brasileira de Calibração).

## 2.2 . Equipamentos e condições analíticas

Para a validação foram utilizados dois espectrofotômetros: Cary 50 e B582 das marcas Varian e Micronal, respectivamente. O comprimento de onda utilizado foi 310 nm, utilizando etanol absoluto para ajuste do zero. As amostras foram preparadas em ácido fórmico e etanol.

## 2.3 . Preparo do padrão e amostra

As soluções amostras e padrão devem ser preparadas na concentração final de 0,001 mg/mL. Foram pesados o equivalente à 100 mg de mebendazol (padrão e amostra) e transferido para balão volumétrico de 100 mL. Em seguida, 12 mL de ácido fórmico 99% é acrescentado para a solubilização do mebendazol, completou-se o volume com etanol absoluto. Diluições sucessivas foram realizadas, em etanol, para atingir a concentração desejada (0,001 mg/mL).

## 2.4 . Estudo da validação

Os parâmetros avaliados foram: Especificidade, Linearidade, Intervalo, Precisão, Exatidão e Robustez.

### 2.4.1 . Especificidade

Foi realizada uma varredura das soluções branco (matriz), amostra (suspensão de mebendazol 20 mg/mL) e padrão (Farmacopéia Brasileira), na faixa de 200 a 800 nm, para verificar possíveis interferências dos demais componentes da amostra.

### 2.4.2 . Linearidade

A curva de calibração foi construída com cinco pontos: 50%, 75%, 100%, 125% e 150% em relação à concentração de trabalho (0,01mg/mL), para verificar a correspondência entre as absorvâncias e as respectivas concentrações das soluções amostra expressa pelo coeficiente de correlação. Considerou-se satisfatório um  $r > 0,99$ .

### 2.4.3 . Intervalo

O intervalo para quantificação foi obtido através do estudo da linearidade.

### 2.4.4 . Precisão

A precisão foi avaliada nos níveis de repetibilidade e de precisão intermediária e expressa através de coeficiente de variação. A repetibilidade foi verificada em 6 réplicas com concentração de 0,01mg/mL. A precisão intermediária foi realizada da mesma forma, em dois dias diferentes por analistas diferentes. Considerou-se a DPR de até 5% (BRASIL, 2003).

### 2.4.5 . Exatidão

A exatidão foi avaliada através da análise de recuperação nas concentrações baixa (50%), média (100%) e alta (150%), sendo cada concentração realizada em triplicata. Como procedimento interno considera-se satisfatória uma recuperação entre 95% a 105%.

### 2.4.6. Robustez

A robustez foi testada variando-se a marca e o modelo do espectrofotômetro e o comprimento de onda de leitura da solução amostra em  $\pm 2$  nm.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método apresentou-se específico, pois foram observados picos de absorvância no comprimento de onda 311 nm para o padrão e a amostra, não sendo observado pico significativo na varredura da matriz (Figura 1).

Estabeleceu-se um intervalo linear entre as concentrações de 0,005mg/mL a 0,0151mg/mL (Figura 2), obtendo-se um coeficiente de correlação (r) de 0,9998.

O método mostrou-se preciso, obtendo-se DPR de 2,12 para a repetibilidade e 2,27 para a precisão intermediária.

A exatidão do método foi comprovada através dos percentuais de recuperação nas três concentrações analisadas. A recuperação foi de 95,71%, 100,09% e 100,69%, para as concentrações baixa, média e alta respectivamente. E o DPR das triplicatas foi 1,30% (baixa), 0,71% (média) e 1,35% (alta).

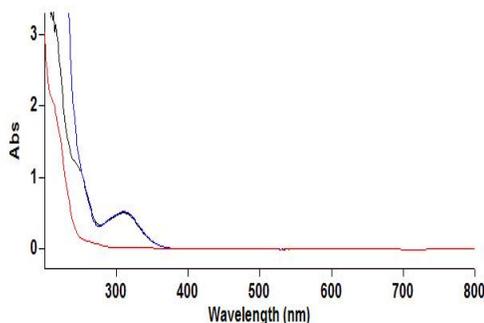


Figura 1: Varredura do matriz (vermelho), amostra (azul) e padrão (preto) de mebendazol.

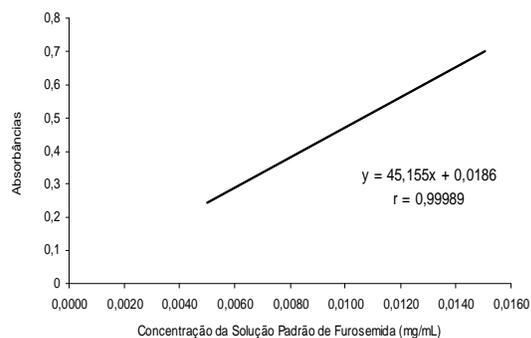


Figura 2: Curva de calibração para mebendazol.

O método mostrou-se robusto em resposta às variações propostas. A análise de robustez apresentou DPR de 1,16% quando se variou o comprimento de onda (308, 310, 312 nm), e DPR de 1,07% quando se variou o equipamento (Tabela 1)

Tabela 1: Robustez do método de análise de mebendazol.

Parâmetro	Absorbância	Média	DP	DPR	
(nm)	308	0,4765			
	310	0,4833	0,477367	0,005551	1,162833
	312	0,4723			
Equipamento	Espectrof. 1	0,4833			
	Espectrof. 2	0,476	0,47965	0,005162	1,076176

#### 4. CONCLUSÃO

O método proposto é válido para o doseamento de mebendazol suspensão oral, para a formulação estabelecida, por apresentar especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez adequadas à análise em questão, sendo uma alternativa aos métodos propostos pela Farmacopéia Brasileira, 2005. Além disso, apresenta como vantagens a utilização de quantidades 10 vezes menor de ácido fórmico, não tem a etapa de partição líquido-líquido (o que poderia diminuir a precisão) e emprega somente etanol como solvente orgânico, que é menos agressivo ao ambiente e à saúde do analista.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Resolução RE Nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos; fica revogada a Resolução RE nº 475 de 19 de março de 2002. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/e-legis/index.htm>. Acesso em 06 set. 2007.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, Parte II, Sexto Fascículo, 4. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2005.

FERREIRA, A. O.; SOUSA, G. F. *Preparações líquidas orais*. São Paulo: Editora Pharmabooks, 2006.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1998.

SILVA, P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

<sup>1</sup>Farmacêutica do LCQM . FF . UFG . [andrezza@farmacia.ufg.br](mailto:andrezza@farmacia.ufg.br)

<sup>2</sup>Bolsita do Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos . Faculdade de Farmácia . Universidade Federal de Goiás

<sup>3</sup>Coordenadora do LCQM . FF . UFG . [lcqm@farmacia.ufg.br](mailto:lcqm@farmacia.ufg.br)