



**Centro Universitário de Lavras  
Curso De Graduação Em Farmácia**

**CLÓVIS MONTELO LUCINDA**

**ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE DA  
IVERMECTINA MANIPULADA**

LAVRAS-MG  
2022

**CLÓVIS MONTELO LUCINDA**

**ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE DA IVERMECTINA  
MANIPULADA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário de Lavras como requisito obrigatório à conclusão do curso de Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Wanderley José Mantovani Bittencourt

LAVRAS-MG  
2022

Ficha Catalográfica preparada pelo Setor de Processamento Técnico  
da Biblioteca Central do UNILAVRAS

L938a Lucinda, Clóvis Montelo.  
Análise do controle de qualidade da ivermectina manipulada /  
Clóvis Montelo Lucinda. – Lavras: Unilavras, 2022.  
32 f.; il.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Unilavras, Lavras,  
2022.

Orientador: Prof.º Wanderley José Mantovani Bittencourt.

1. Covid. 2. Qualidade de medicamento. 3. SARS-CoV-2. 4.  
Doseamento. I. Bittencourt, Wanderley José Mantovani  
(Orient.). II. Título.

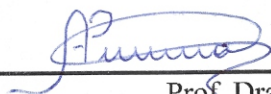
Centro Universitário de Lavras - UNILAVRAS

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE DA IVERMECTINA MANIPULADA", de autoria do graduando **Clóvis Montelo Lucinda**, aprovado em 04/11/22 pela banca examinadora constituída pelos seguintes profissionais:



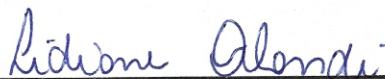
---

Prof. Dr. Wanderley José Mantovani Bittencourt  
Orientador



---

Prof. Dra. Aline Pereira Castro  
Presidente da Banca



---

Prof. Dra. Lidiane Orlandi  
Membro da Banca

*Dedico esse trabalho aos meus pais, Celi Vânia e Ronaldo (in memória), que infelizmente não puderam estar ao meu lado fisicamente nessa conquista. Mas sei que estão muito orgulhosos! Gratidão sempre!*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus que me deu a dádiva da vida e sabedoria para ultrapassar todos os obstáculos ao longo do curso.

Aos meus pais Celi Vânia e Ronaldo, que já não estão conosco fisicamente, mas sempre estarão em meu coração, por sempre acreditarem em mim e me incentivarem, tenho que certeza que estão orgulhosos por esta conquista.

Aos meus irmãos **Edgar, Icaro e Marcus Vinicius**, que mesmo de longe sempre me apoiaram.

A minha vó **Maria**, que sempre entendeu minhas ausências durante o curso.

Ao meu avô **José Lucinda** (*in memória*), por sempre me apoiar e ser um exemplo de pessoa para nós.

Ao meu sogro **Zezé** e sogra **Aparecida**, que me acolheram com filho, acreditando e confiando em meu potencial e que entenderam toda minha ausência durante todo o curso.

A minha esposa **Fernanda** e filha **Eduarda**, que estão do meu lado sempre me incentivando, confiando em minha capacidade e tendo paciência comigo, e me dando força nesses últimos anos que tem sido tão difícil para nossa família, essa conquista também é de vocês!

A todos os meus colegas de sala em especial **Bianca e Isabella** pela parceria de sempre.

Aos meus professores pela dedicação e carinho em nos transmitir o conhecimento ao longo do curso, em especial o Prof. **Dr. Wanderley José Mantovani Bittencourt** que acreditou em minha capacidade e se dispôs a me orientar para a realização deste trabalho, me ajudando sempre quando necessário.

A professora **Dra. Angela Dayana Barrera de Brito** do departamento de Física da Universidade Federal de Lavras pelo apoio e auxílio durante a pesquisa.



## RESUMO

Com o surgimento de uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que ocasionou em uma pandemia global, pesquisadores de todo o mundo começaram uma grande corrida em busca de um tratamento para o Covid 19 (doença causada pelo coronavírus), com isso foi estudado vários medicamentos e um deles foi a ivermectina, que se trata de um antiparasitário, que se demonstrou eficaz em teste *in vitro*, diante disso houve um aumento da procura desse medicamento nas farmácias magistrais, levando assim a um aumento na produção do mesmo. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de Ivermectina produzidas em farmácias de manipulação. Para a realização dessa avaliação foram feitos os ensaios de determinação de peso, perfil de HPLC-DAD (cromatografia líquida de alta eficiência), perfil químico por espectroscopia de Raman e confirmação por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier. A realização desse trabalho traz como importância identificar o impacto no aumento da produção do medicamento na qualidade de produção. Os espectros de absorção no UV não puderam elucidar com clareza a presença de ivermectina nas amostras. Na tentativa de elucidação segura, foram utilizados espectroscopia de Raman no infravermelho, confirmando assim que em todas as amostras analisadas nesse trabalho contém o insumo ivermectina. Devido ao polimorfismo, sugere-se que em algumas amostras a ivermectina se encontra em sua forma cristalina e em outras na forma molecular amorfa. Para a confirmação do polimorfismo é necessário que se realize a análise pelo método de Difração de Raio X.

**Palavras-chave:** Covid, Qualidade de medicamento, SARS-CoV-2, Doseamento, Cromatografia



## ABSTRACT

With the emergence of an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), which caused a global pandemic, researchers around the world began a great race in search of a treatment for Covid 19 (disease caused by the coronavirus) , with this, several drugs were studied and one of them was ivermectin, which is an antiparasitic, which was shown to be effective in an *in vitro* test, before that there was an increase in demand for this drug in magistral pharmacies, thus leading to an increase in production the same. In this context, this study aimed to evaluate the quality of Ivermectin capsules produced in compounding pharmacies. To carry out this evaluation, weight determination tests, HPLC-DAD (high performance liquid chromatography) profile, chemical profile by Raman spectroscopy and confirmation by infrared spectroscopy with Fourier transform were performed. The realization of this work is important to identify the impact of increased drug production on production quality. The UV absorption spectra could not clearly elucidate the presence of ivermectin in the samples. In an attempt to elucidate it safely, infrared Raman spectroscopy was used, thus confirming that all samples analyzed in this work contain the input ivermectin. Due to the polymorphism, it is suggested that in some samples ivermectin is found in its crystalline form and in others in its amorphous molecular form. To confirm the polymorphism it is necessary to perform the analysis by the X-Ray Diffraction method.

**Keywords:** Covid, drug quality, SARS-Cov-2, dosing, Cromatography.

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 – OBJETIVOS</b> .....	12
2.1 OBJETIVO GERAL .....	12
2.2 ESPECÍFICOS .....	12
<b>3 – JUSTIFICATIVA</b> .....	13
<b>4 – REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
4.1 IVERMECTINA .....	14
4.2 FARMACODINÂMICA .....	14
4.3 ESTRUTURA .....	14
4.4 CONTROLE DE QUALIDADE .....	15
4.5 REAÇÕES ADVERSAS NO USO DE IVERMECTINA .....	16
<b>5 – MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	17
5.1 MATERIAIS .....	17
5.2 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO .....	17
5.3 PERFIS HPLC-DAD .....	18
5.4 IDENTIFICAÇÃO POR RAMAN .....	18
5.5 IDENTIFICAÇÃO POR IRTF .....	19
<b>6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	20
<b>7 – CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	30

## 1 – INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na China mais especificamente cidade de Wuhan, província de Hubei, houve um grande surto de pneumonia de origem desconhecida, que posteriormente foi constatado que essa doença infecciosa se tratava do novo coronavírus (SARS-CoV-2), que rapidamente se espalhou na China e em outros países próximos, ainda em janeiro de 2020 a OMS (Organização Mundial de Saúde) declarou estado de emergência de saúde global devido ao grande número de casos registrados de contágio pelo vírus na China e em outros países. Logo em abril de 2020 o SARS-CoV-2, já havia sido responsável por mais de 49.180 mortes em 180 países (PEDERSEN E HO, 2020). O novo coronavírus é um tipo de vírus de RNA de fita simples, possui proteínas virais em sua superfície e são subdivididos em alfa-coronavírus, beta-coronavírus, gama-coronavírus e delta-coronavírus. O SARS-Cov-2 é o do tipo beta-coronavírus, que infecta as células epiteliais respiratórias dos pulmões pela interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2), causando uma diminuição na expressão das ACE2, permeabilidade celular e acúmulo de líquido extracelular. Essa enzima também está presente em vários sistemas de órgãos como: sistema cardiovascular, renal, pulmonar e cerebral, por esse motivo, muitos pacientes que são contraídos pelo SARS – CoV – 2, quando não chegam ao óbito, ficam com sequelas, muitas vezes graves (FRANK *et al.*, 2021).

Por se tratar de um vírus novo, ainda não existe tratamento comprovado para o Covid-19 (doença causada pelo SARS-Cov-2), mas pesquisadores de várias partes do mundo não estão medindo esforços em busca de um tratamento farmacológico eficaz para o Covid-19. Pelo fato do SARS-CoV-2 possuir proteínas virais, pesquisadores testaram tratamento com antivirais e medicamentos que bloqueiam a replicação do RNA (HOLANDA, 2020). Como: Cloroquina que possui um grande efeito antiviral, inibindo a ligação do vírus com receptores (ACE2); Ribavirina e Remdesivir que impedem a síntese e replicação do RNA viral e a Ivermectina que impede a ligação do vírus ao heterodímero IMP $\alpha$ / $\beta$ 1, impedindo assim a entrada do vírus na célula (DIAS *et al.*, 2020).

A ivermectina é um medicamento antiparasitário muito usado para tratamento de infecções causadas por estrogiloidíase intestinal (*Strongyloides stercoralis*), oncocercose (*Onchocerca volvulus*), filariose (*Wuchereria bancrofti*), ascaridíase (*Ascaris lumbricoides*), escabiose (*Sarcoptes scabiei*) e pediculose (*Pediculus humanus capitis*) aprovado pela FDA (Food and Drug Administration). Estudos demonstram que a

ivermectina possui atividade antiviral contra diversos vírus *in vitro* (WAGSTAFF *et al.*, 2012). Seu uso contra o coronavírus e outros vírus pertencentes de RNA (ácido ribonucleico), está relacionado com a capacidade da ivermectina em inibir receptores de importinas  $\alpha/\beta$  (IMP  $\alpha/\beta$ ), impedindo assim a entrada das proteínas virais para o núcleo das células hospedeiras, porém essa atividade é comprovada *in vitro*, com uma dose 35 vezes maior que a aprovada para uso em humanos (PEDROSO *et al.*, 2020).

Para o desenvolvimento dessa pesquisa, a ivermectina foi o medicamento de escolha devido a sua alta procura diante do contexto atual (Covid), que levou ao aumento na produção desse medicamento nas farmácias de manipulação. Pelo grande aumento na comercialização desse medicamento, cabe questionar se com o aumento na produção desse medicamento as farmácias de manipulação continuam mantendo sua.

Este trabalho teve como objetivo analisar a qualidade das capsulas manipuladas de ivermectina 6mg em farmácias no Sul de Minas Gerais por meio dos testes de peso médio, cromatografia líquida de alta eficiência, espectroscopia no Raman e FITR (Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier). Através desses testes foi possível analisar se mesmo com o aumento da demanda de pedidos desse medicamento, as farmácias de manipulação mantiveram a qualidade na produção do mesmo.

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a qualidade de cápsulas de Ivermectina manipuladas em farmácias magistrais da região de Lavras (MG).

### **2.2 Específicos**

- ✓ Determinar peso médio, para avaliação de uniformidade do peso das cápsulas e comprimidos.
- ✓ Para separar, identificar e quantificar a ivermectina, foi usado a técnica de HPLC (High-performance liquid chromatography).
- ✓ Com o objetivo confirmatório da presença da ivermectina nas amostras, foi usado a técnica de RAMAN e IRTF (Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier).

### **3 – JUSTIFICATIVA**

Diante do contexto na época em que se teve grande consumo com eficiência não comprovada de ivermectina como um dos principais tratamentos para COVID, esse trabalho buscou analisar a qualidade dos medicamentos produzidos em farmácias de manipulação.

O controle de qualidade em farmácias de manipulação é simples, mais voltado para aspectos físicos, com esse trabalho analisamos se de fato o medicamento que está sendo ofertado para a população, encontra-se dentro dos parâmetros mínimos para seu uso.

Este trabalho é de grande importância, visto que, se trata de um assunto relacionado à saúde dos consumidores. Mesmo que ainda não é comprovado a eficácia da ivermectina para tratamento do COVID, as farmácias e indústria tem o dever de entregar um medicamento de qualidade para os consumidores.

## 4 – REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Ivermectina

A ivermectina é um antiparasitário muito eficaz contra infecções helmínticas. Nos últimos anos estudos mostram que a ivermectina apresenta também um efeito antiviral nas famílias de DNA e RNA, evitando a entrada do vírus nas células, ou seja, inibindo o complexo transportador mediado pela importinas  $\alpha/\beta$  e conseqüentemente a replicação viral. O sucesso de atividade inibitória para o SARS -CoV-2 é comprovada *in vitro* após 48hs as células infectadas em laboratório tiveram uma redução de 5000 vezes no RNA viral, quando tratadas com ivermectina comparando com células controle, embora a ivermectina ter tido sucesso em testes *in vitro*, existem outros fatores que impedem o uso da mesma para o combate contra o COVID-19. Em 1º lugar, a concentração usada em *in vitro* (5 $\mu$ M) é muito superior (35x) a concentração aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) de 200  $\mu$ g/kg. Em 2º lugar seria a concentração plasmática. Concentração de aproximadamente 93% da ivermectina estão ligadas em proteínas plasmáticas, limitando assim sua captação por células endoteliais, com isso, a concentração necessária para reduzir a replicação viral deveria ser de 250 vezes maior (PEÑA-SILVA *et al.*, 2021).

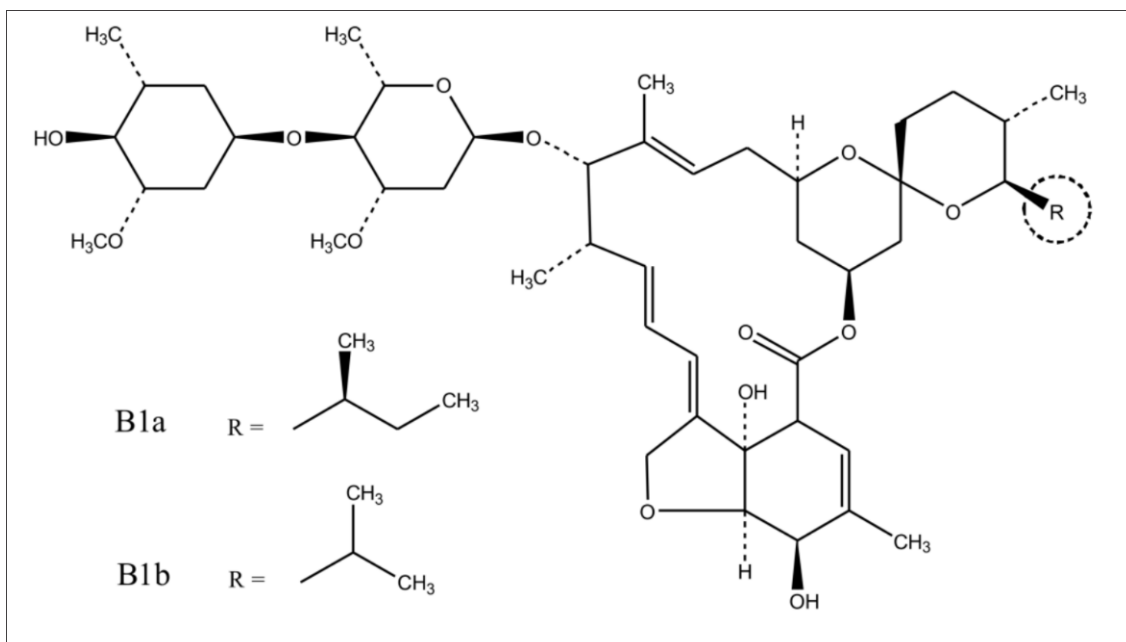
### 4.2 Farmacodinâmica

Em seu efeito antiparasitário, ela age imobilizando os vermes causando uma paralisia muscular, esta paralisia ocorre devido a potencialização e/ou ativação de dos canais de Cl<sup>-</sup> dependente de glutamato sensíveis a ivermectina. Esses canais estão presentes somente nos nervos e células musculares de invertebrados e quando hiperpotencializados acarretam um aumento na permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, conseqüentemente uma hiperpolarização, resultando assim a paralisia e morte do parasita (MATHACHAN *et al.*, 2021).

### 4.3 Estrutura

A ivermectina é formada por o 90% de 5-O-dimetil-22,23-diidroavermectina A1a e menos de 10% de 5-Odimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-diidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 diidroavermectina B1a e B1b ou

H2B1a e H2B1b, respectivamente (MATHACHAN *et al.*, 2021). As diferenças podem ser observadas na **Figura 1**.



**Figura 1:** Estrutura Química da Ivermectina (SANTOS, 2013)

#### 4.4 Controle de Qualidade

Segundo a farmacopeia Brasileira, controle de qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade (BRASIL, 2019).

A escolha por usar um medicamento feito em uma farmácia de manipulação tem como atrativo a personalização do medicamento de acordo com a necessidade do paciente, além do custo que na maioria das vezes é menor, quando comparado com medicamentos industrializados. Porém tem muitos pacientes que ainda não fazem o uso de medicamentos manipulados em farmácia magistral, por acreditar que existe uma suposta falta de um rígido controle de qualidade (POZZA *et al.*, 2009).

Com isso o controle de qualidade é um processo indispensável para fornecer ao consumidor um produto de qualidade de acordo com a farmacopeia brasileira e as boas práticas de manipulação. Segundo a RDC 67/2007, as farmácias magistrais devem realizar os seguintes ensaios nas preparações sólidas (capsulas): descrição, aspectos, características organolépticas e peso médio. Porém no controle de qualidade do produto



final, não tem como saber se realmente em cada capsula possui a concentração correta de princípio ativo, assim fica a acuidade dos colaboradores da manipulação determinar o grau de qualidade do manipulado e é responsabilidade do farmacêutico monitorar todo o processo de manipulação desde a aquisição dos insumos até a dispensação do medicamento com as devidas orientações ao paciente promovendo atividades de treinamento operacional e de aperfeiçoamento quando necessário para os colaboradores (BRASIL, 2007).

#### **4.5 Reações adversas no uso de Ivermectina**

Na literatura, os efeitos colaterais associados à ivermectina podem ser bastante diversos:

“As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. Durante o tratamento com ivermectina podem ocorrer raramente as seguintes reações: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos. Relacionadas ao sistema Nervoso Central podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem e tremor. As reações epidérmicas incluem: prurido, erupções e urticária”. (MATHACHAN *et al.*, 2021).

## 5 – MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Materiais

Como padrão analítico, foi adquirido o insumo da ivermectina do laboratório Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S. Para serem analisadas, foram compradas 30 capsulas de ivermectina em 10 farmácias magistrais diferentes na região de Lavras (MG), juntamente com os laudos da matéria prima (ivermectina) avaliado pelo controle de qualidade interno de cada farmácia.

### 5.2 Determinação de Peso Médio

Para a determinação de peso das cápsulas de ivermectina manipulada na farmácia magistral, foi feito como preconiza-se a Farmacopeia Brasileira 6<sup>o</sup> ed. (2019). Foram pesadas individualmente 20 capsulas de ivermectina, removeu-se o conteúdo de cada uma e foi pesada novamente. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, foi calculado o peso médio do conteúdo. É permitido a tolerância, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados na **Tabela 1**, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (BRASIL, 2019).

<b>Tabela 1 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.</b>		
<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 10,0% ± 7,5%
Fonte: Tabela adaptada da Farmacopeia Brasileira 6 <sup>a</sup> ed. (2019).		

### 5.3 Perfis HPLC-DAD

A quantificação e identificação dos fármacos foram realizadas no Departamento de Física da UFLA, em cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC-DAD/UV-Vis) modelo Shimadzu (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) equipado com quatro bombas de alta pressão (modelo LC-20AT), com um detector de arranjo de diodos (modelo SPD-M20A), degaseificador (modelo DGU-20A5), interface de CBM-20A, forno CTO-20AC e amostrador automático (modelo SIL-20A). As separações foram realizadas usando uma coluna Shimadzu Shim-pack ODS GVP-C18 (4,6 x 250 mm, 5 mm) ligada a uma pré-coluna (Shimadzu-pack ODS GVP-C18, 4,6 x 10 mm, 5 $\mu$ m). A fase móvel consistiu de água deionizada e ácido fosfórico 0,01% (v/v) (Fase móvel A) e acetonitrila e ácido fosfórico 0,01% (v/v) (Fase móvel B), a uma taxa de fluxo de 1,0 mL.min<sup>-1</sup> com um programa de eluição de gradiente (0,01min - 5%B; 60min - 95%B; 65min - 95%B; 70min - 5%B; 75min - stop) e tempo de execução de 75 minutos. O volume de injeção foi de 10  $\mu$ L. As análises foram realizadas a 40°C. Os fármacos foram detectados a 210nm. Padrão analítico (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.) foi injetado e os cromatogramas contendo os medicamentos manipulados foram comparados com o espectro de absorção no UV do padrão para fins de identificação da Ivermectina nesses medicamentos.

### 5.4 Identificação por Raman

No presente trabalho, as medidas de espectroscopia Raman foram realizadas em parceria com Departamento de Física da UFLA, utilizando-se um espectrômetro Raman modelo LabRAM HR Evolution da marca Horiba Scientific. O equipamento é equipado com um monocromador Czerny-Turner, um detector CCD e um microscópio confocal Olympus, o qual foi usado para focalizar o laser. As medidas dos espectros Raman foram realizadas utilizando-se uma fonte de laser de 532 nm, potência de 100 mW, grade de 600 linhas/mm e a objetiva 100X para focalizar a amostra. Foram realizadas 3 acumulações de 10 segundos para a aquisição dos espectros. Todas as medidas foram realizadas sob condições de pressão e temperatura ambiente e na região espectral compreendida entre 100 e 2000cm<sup>-1</sup>. O software LabSpec6 (Horiba Scientific) foi empregado na operação do equipamento e na aquisição dos espectros. O ajuste da linha de base, a remoção do background e a normalização dos espectros foi feito usando-se o software origin 8.0.

### **5.5 Identificação por IRTF.**

As avaliações comparativas entre amostra padrão e amostras comerciais foram medidas pelo espectrofotômetro Thermo Scientific Nicolet 6700 equipado com um detector KBr-DTGS e um divisor de feixe KBr (Vernon Hills, Illinois, USA). Amostras foram utilizadas para a realização de 64 varreduras na faixa média do infravermelho (4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ ), com resolução espectral de  $4\text{ cm}^{-1}$  para obtenção dos espectros. As análises foram executadas em parceria com Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras.

## 6 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante dos resultados do peso médio descritos na **tabela 2**, observou-se que as amostras analisadas estão dentro dos limites de aceitabilidade da Farmacopeia Brasileira 6° edição.

Amostras	peso médio ± desvio	resultado
ALQUIMIA	0,109 ± 0,005	de acordo
BIODERME	0,101 ± 0,005	de acordo
BIOÉTICA	0,114 ± 0,003	de acordo
COLONIAL	0,131 ± 0,004	de acordo
EQUILIBRIUM	0,148 ± 0,002	de acordo
FARMA & FÓRMULAS	0,100 ± 0,003	de acordo
MACADÂMIA	0,082 ± 0,002	de acordo
MELISSA	0,105 ± 0,005	de acordo
NECTAR	0,106 ± 0,002	de acordo

**Tabela 1:** Peso médio das capsulas de Ivermectina

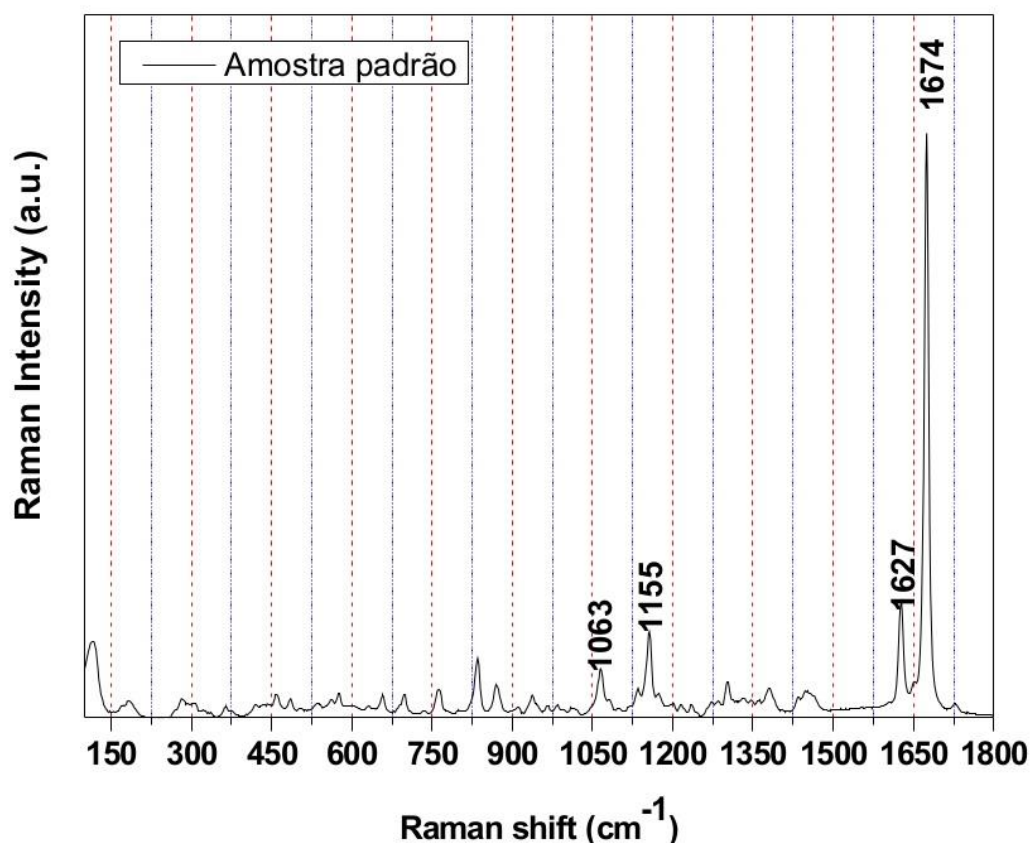
Na tentativa de se identificar a presença da ivermectina nos medicamentos foi realizado o método de HPLC, porém não foi possível fazer a identificação, por meio dos espectros de absorção no UV uma vez não são condizentes com o espectro encontrado no padrão analítico (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.).

Avaliado os laudos fornecidos pelas farmácias onde os medicamentos foram adquiridos, havia a comprovação da existência do ativo em questão, as farmácias magistrais ao adquirirem um insumo farmacêutico deve realizar teste de controle de qualidade como: características organolépticas, densidade, solubilidade, ponto de fusão e pH. Dessa forma, um ponto que poderia ser de fato avaliado nesses medicamentos seria a possibilidade de polimorfismos, ou seja, a existência de moléculas de ivermectina na forma cristalina e amorfa. Vale ressaltar que a forma padrão utilizada no estudo foi a forma cristalina (SANTOS, 2013).

Na tentativa de elucidar essa possível teoria, a espectroscopia de Raman foi utilizada e os resultados confirmados por meio de Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier.

Na Figura 2 é apresentado o espectro Raman da Ivermectina (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.). Este espectro foi utilizado como comparação para identificar possíveis mudanças nas bandas presentes nos espectros das amostras. Analisando o espectro padrão observam-se a banda em  $1674\text{ cm}^{-1}$  destaca-se em intensidade quando

comparadas com as outras bandas do espectro. As bandas em  $1674\text{ cm}^{-1}$  e  $1627\text{ cm}^{-1}$  são atribuídos ao estiramento C=O, característico das lactonas insaturadas que apresentam uma dupla ligação adjacente ao grupo – O – (LU *et al.*, 2017). Também se observam bandas de baixa intensidade em aproximadamente em  $1063\text{ cm}^{-1}$   $1155\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes à deformação axial assimétrica das ligações C – O – C dos éteres alifáticos.



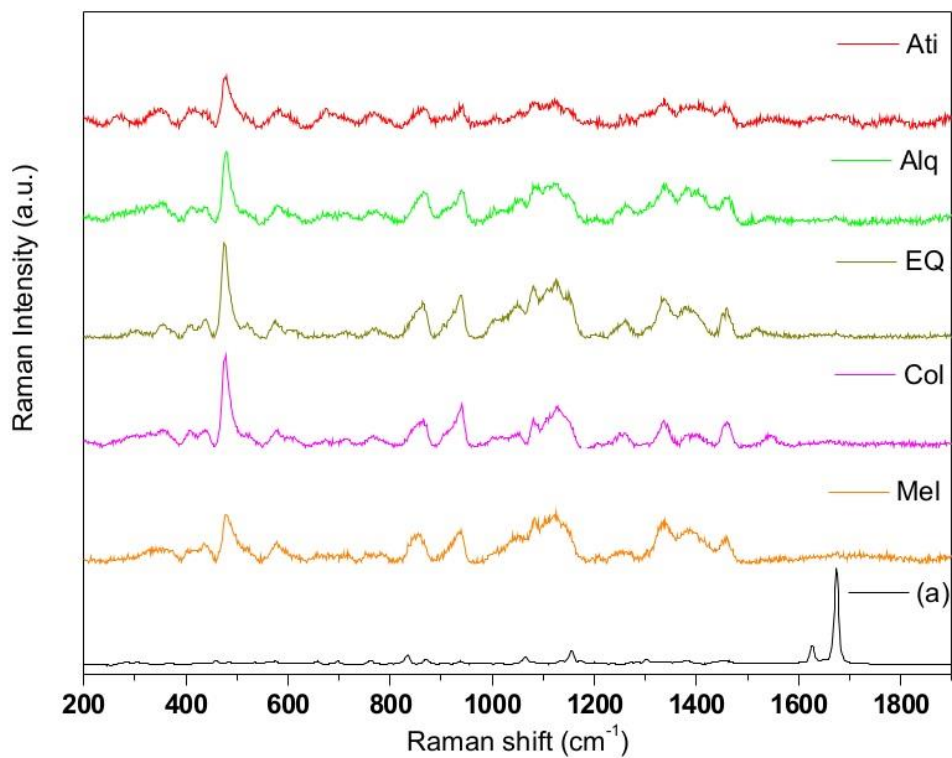
**FIGURA 2:** Espectro Raman da Ivermectina comercial (amostra padrão)

Os espectros correspondentes às amostras analisadas foram separados em dois grupos de acordo com as bandas similares identificadas nos espectros. Assim, os espectros Raman das amostras identificadas como Ati, Alq, EQ, Col e Mel, correspondentes às farmácias de manipulação Ativa (São João del Rei/MG), Alquimia (Lavras/MG), Equilibrium (Campo Belo/MG), Colonial (São João del Rei/MG e Melissa (Lavras/MG), são mostrados na **Figuras 3**, e as amostras identificadas como FAR, MAC, BIO, NEC e DER correspondentes às farmácias Farma e Fórmulas (Lavras/MG), Macadâmia (Perdões/MG), Bioética (Varginha/MG), Néctar (Três Corações/MG) e Bioderme (Lavras/MG), são mostrados na **FIGURAS 4**. Em ambas as figuras também

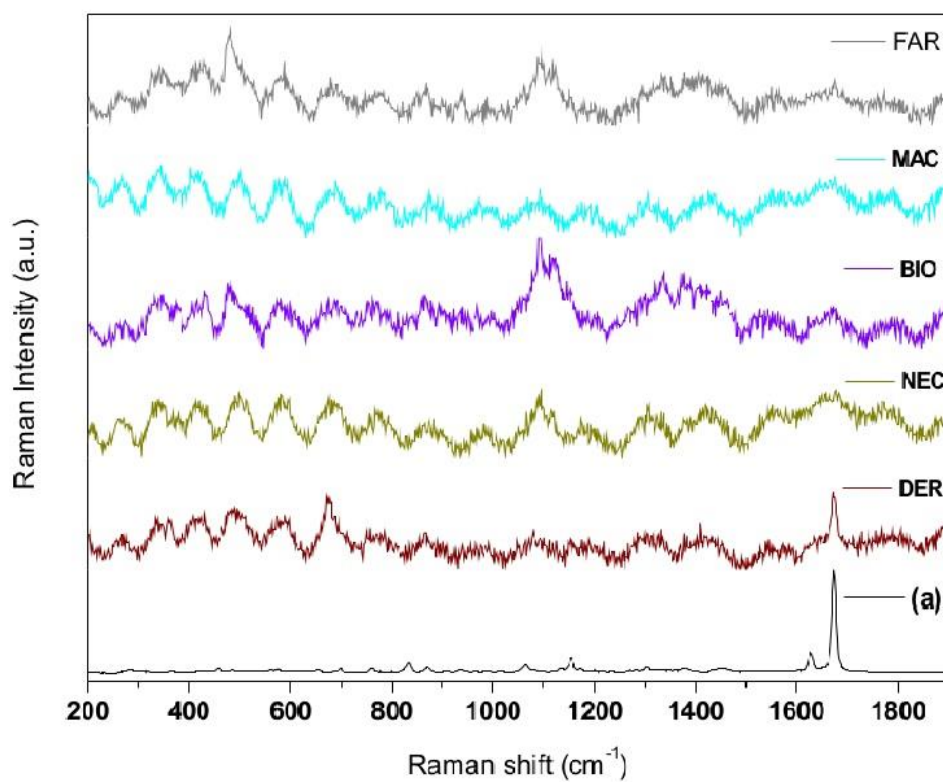
foi ilustrado o espectro correspondente à amostra padrão. Estes resultados mostraram diferenças óbvias entre as amostras da **FIGURA 3** e da **FIGURA 4** quando comparadas com o espectro Raman da amostra padrão. As diferenças ocorreram principalmente nas bandas em  $1674\text{ cm}^{-1}$  e  $1627\text{ cm}^{-1}$ , ao estiramento C=O, característico das lactonas insaturadas. Analisando aos espectros do primeiro grupo de amostras (**FIGURA 3**), observa-se que eles não apresentam as bandas características das lactonas insaturadas. Já no segundo grupo (**FIGURA 4**), observa-se uma banda fina e mais pronunciada em  $1674\text{ cm}^{-1}$  no espectro da amostra identificada como DER. Nos espectros correspondentes às outras amostras, essa banda é larga e de baixa intensidade.

Segundo a literatura, através da espectroscopia Raman é possível a verificação das diferentes formas cristalinas e/ou amorfas de compostos farmacêuticos (LANGKILDE *et al.*, 1997; AHMED *et al.*, 2013). Particularmente, na ivermectina a largura e intensidade das bandas Raman em  $1674\text{ cm}^{-1}$  e  $1627\text{ cm}^{-1}$  estão associadas à forma cristalina ou amorfas do composto (AHMED *et al.*, 2013). Baseado neste argumento, os resultados sugerem que as amostras do primeiro grupo se encontram na sua forma amorfa, enquanto as amostras do segundo grupo são semicristalinas.

Por outro lado, quando comparamos os espectros de todas as amostras com o espectro da amostra padrão observamos que foram detectadas outras bandas indicando a presença de outros compostos presentes nas amostras. Sabendo-se que, na maioria dos casos, o amido é utilizado na composição da Ivermectina, os picos adicionais do primeiro grupo de amostras podem ser atribuídos à presença do mesmo em todos os espectros da **FIGURA 3**. Assim por exemplo podemos mencionar a presença da banda intensa entre  $475\text{-}485\text{ cm}^{-1}$  a qual é usada para identificar a presença dos polissacarídeos (amilose e amilopectina), os quais são constituintes do amido (ALMEIDA *et al.*, 2010).



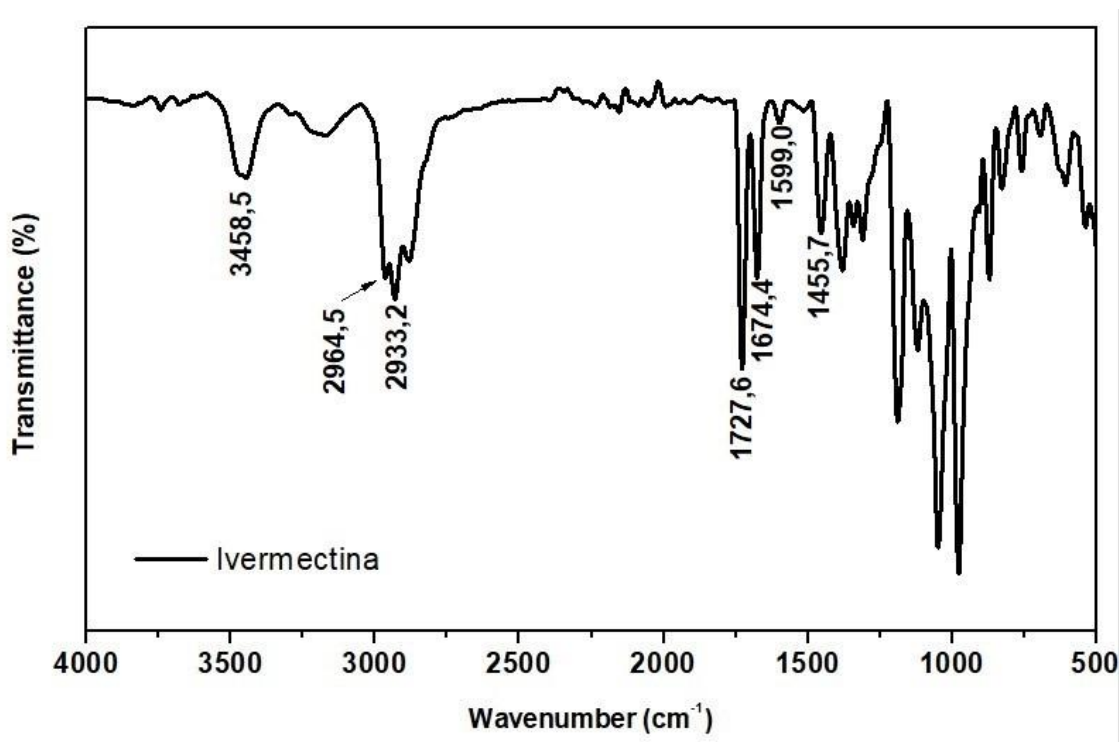
**FIGURA 3:** Espectros Raman das amostras ATI, ALQ, EQ, COL, Mel e amostra padrão (a)



**FIGURA 4:** Espectros Raman das amostras FAR, MAC, BIO, NEC, DER e amostra padrão (a)



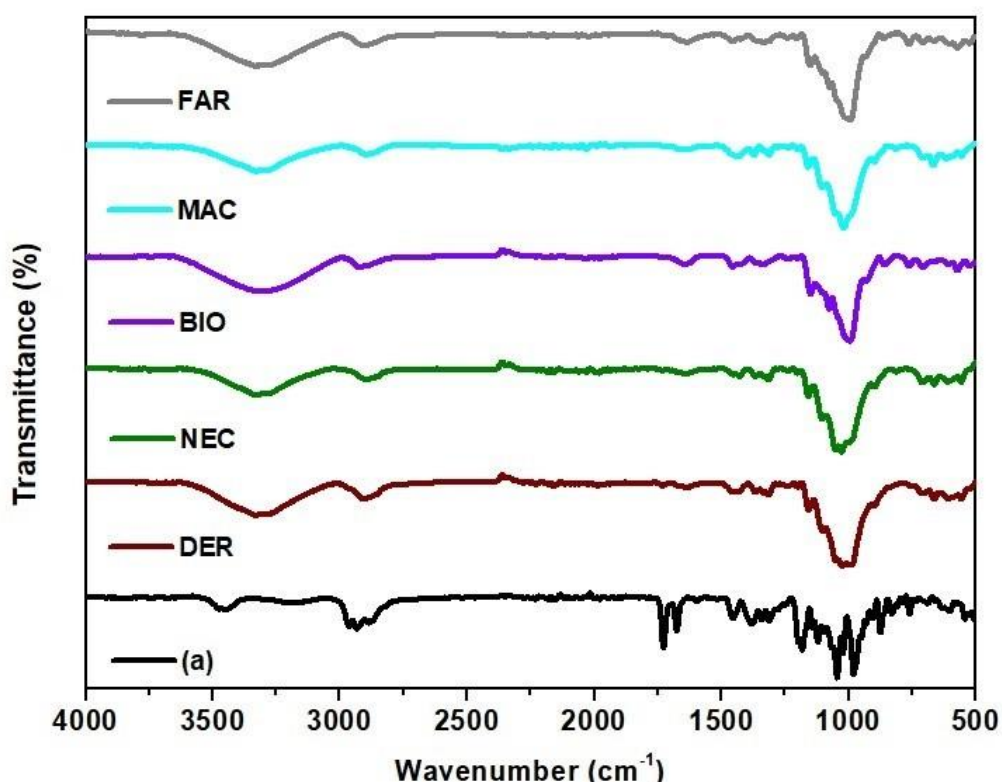
O espectro FTIR da ivermectina (amostra padrão) é apresentado **FIGURA 5**. As principais bandas de absorção da ivermectina comercial foram encontradas em  $3458,5\text{cm}^{-1}$ ;  $2964,5\text{cm}^{-1}$ ;  $2933,2\text{cm}^{-1}$ ;  $1727,6\text{cm}^{-1}$ ;  $1674,4\text{cm}^{-1}$ ;  $1599,0\text{cm}^{-1}$  e  $1455,7\text{cm}^{-1}$ . A banda de absorção centrada em  $3458,5\text{cm}^{-1}$  é associada à deformação axial do grupo O-H (livre). Em  $2964,5\text{cm}^{-1}$  observa-se a banda correspondente às vibrações de estiramento assimétrico dos grupos C-H e em  $2933,2\text{cm}^{-1}$  a banda de absorção relacionada à deformação axial de C-H, ambas bandas características dos grupos metil., é registrada em  $2933,2\text{cm}^{-1}$ . Em  $1727,6\text{cm}^{-1}$  observa-se a banda característica do estiramento de ligação C=O devido à presença da cetona alifática saturada no composto. A banda em  $1674,4\text{cm}^{-1}$  é referente a vibração de estiramento da ligação C=C, característica dos ésteres insaturados presentes no composto. As bandas na faixa de  $1382\text{cm}^{-1}$  e  $1313,6\text{cm}^{-1}$  correspondem às vibrações axiais e angulares das cetonas, enquanto que, na faixa entre em  $1240\text{cm}^{-1}$  e  $1040\text{cm}^{-1}$  observam-se as bandas mais características dos éteres alifáticos, devido à deformação axial assimétrica do C-O-C. Este resultado está de acordo com os descritos na literatura (LANGKILDE *et al.*, 1997; LU *et al.*, 2017).



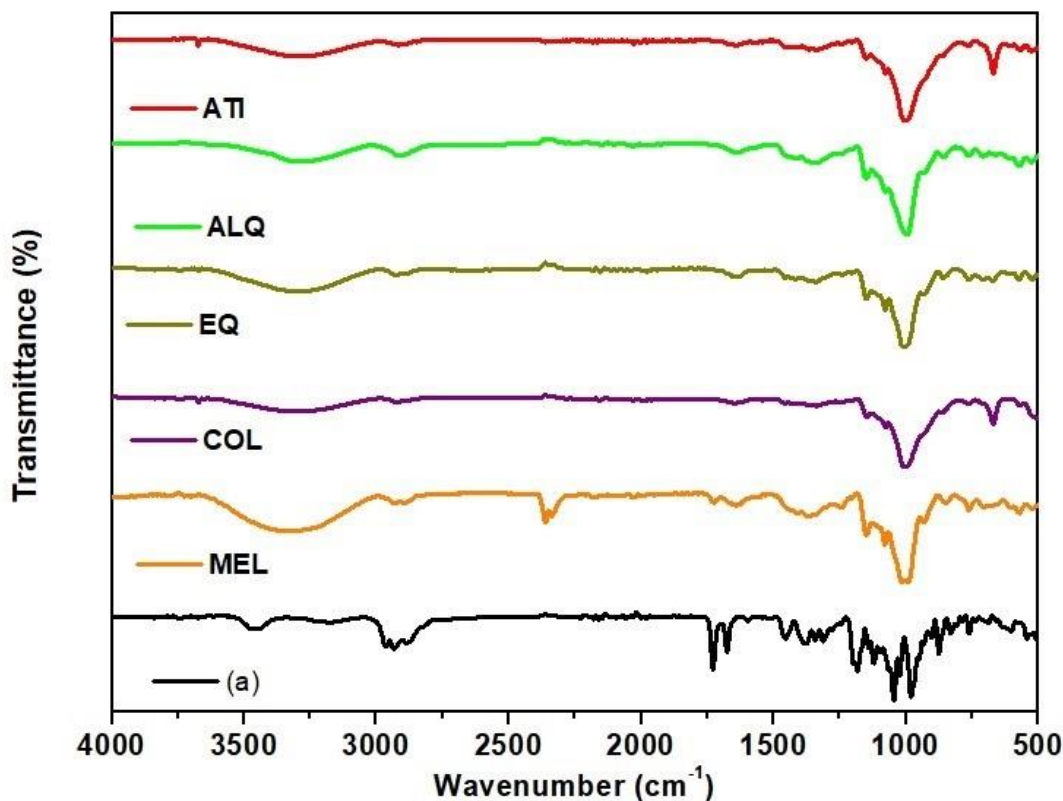
**FIGURA 5:** espectro do padrão analítico da ivermectina (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S)

Comparando o espectro da ivermectina comercial com os espectros das amostras (**FIGURA 6 e 7**) pode-se observar mudanças significativas no perfil das bandas bem como na posição das mesmas. Em todas as amostras observa-se uma banda larga centrada em torno  $3330\text{cm}^{-1}$  associada ao grupo OH. Além disso, fica aparente uma alteração significativa nas bandas de absorção na região entre  $1200\text{cm}^{-1}$  a  $900\text{cm}^{-1}$ . Este resultado sugere uma forte interação entre os aditivos usados na formulação com a ivermectina. No entanto, através de FTIR não é possível afirmar que as propriedades farmacológicas da ivermectina foram modificadas.

Vale apenas ressaltar que a banda em  $1674,4\text{cm}^{-1}$ , associada à vibração de estiramento da ligação C=C, é identificada tanto nos espectros FTIR e Raman da amostra padrão. No entanto, essa banda não é identificada nos espectros Raman das amostras obtidas nas farmácias de manipulação e por FTIR essa banda aparece de forma muito discreta. Esse perfil pode indicar a presença de ivermectina nas amostras considerando a pequena fração utilizada na manipulação quando comparada à massa de excipiente utilizada na manipulação dos produtos.



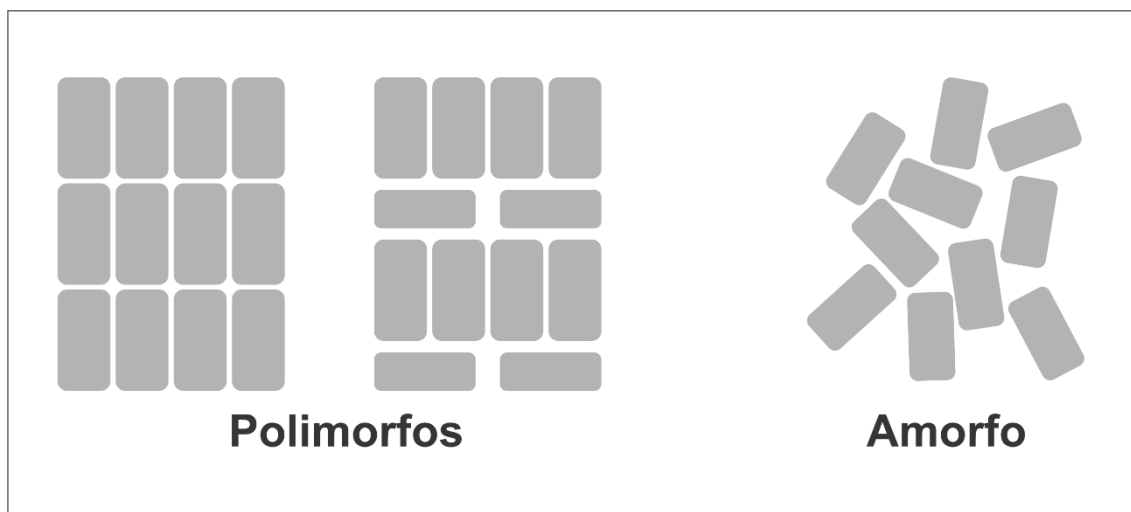
**FIGURA 6:** espectro das amostras (FAR, MAC, BIO, NEC, DER) e do padrão analítico no FTIR



**FIGURA 7:** espectro das amostras (ATI, ALQ, EQ, COL, MEL) e do padrão analítico no FTIR

Com os resultados do espectro de Raman, podemos dizer que todas as amostras têm a presença da ivermectina, algumas em sua forma cristalina e em outras possivelmente em sua forma semicristalina ou amorfa quando comparadas com o espectro da amostra padrão, o mesmo pode ser confirmado a respeito dos resultados do FTIR.

A característica da molécula química (cristalina ou amorfa) se dá devido ao arranjo da molécula, onde nos cristalinos se tem um arranjo mais organizado, regulares, já a molécula amorfa apresenta com um arranjo mais desorganizado (**FIGURA 8**) (PRADO E ROCHA, 2015), fenômeno esse que não altera as propriedades química da molécula, mas interfere nas propriedades físicas, como estabilidade, solubilidade, dissolução e compressibilidade do princípio ativo. Sendo as amorfas, mais solúveis, com maior velocidade de dissolução, menos estáveis e as vezes com melhor compressibilidade, consequentemente interferindo na absorção pelo organismo e biodisponibilidade no mesmo (NARDINO, 2018).



**Figura 8:** figura esquemática de formas cristalina, polimórfica e amorfa.

Com isso o polimorfismo deve ser levado em consideração na escolha do insumo para a preparação farmacêutica, devendo ser observado por exemplo, a escala de fabricação visto que insumos amorfos tem a capacidade de se cristalizarem quando submetidos a estresse mecânico e térmico se tornando muito suscetível a absorção de umidade afetando assim sua estabilidade e biodisponibilidade (SILVA, 2010)

Um exemplo de polimorfismo é do medicamento antirretroviral inibidor da enzima prótese viral, usado por pacientes HIV-1 positivos, o ritonavir fabricado pelo laboratório Abbott. Esse medicamento quando lançado em 1996 em sua formulação continha apenas a forma polimorfa em sua composição, mas em 1998 em estudos laboratoriais o insumo do ritonavir apresentou uma outra forma polimórfica, com falhas em dissolução, menor biodisponibilidade e maior estabilidade, afetando diretamente na farmacodinâmica do fármaco, trazendo um prejuízo a saúde dos pacientes, uma vez que, com a diminuição da biodisponibilidade o tratamento fica comprometido (DA SILVEIRA *et al.*, 2019).

O polimorfismo tem impacto direto nas características físicas do fármaco, conseqüentemente nos efeitos farmacológico medicamento, essas alterações físicas levam a interferências na terapia medicamentosa do paciente, como na intensidade do efeito terapêutico esperado, aumento de toxicidade e até mesmo na inatividade do medicamento (COSTA, 2005). Fato esse que nos esclarece sobre a intercambialidade entre medicamentos (referência, genérico e similar), em 1999 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – (ANVISA), permitiu a intercambialidade entre medicamentos de referência e genéricos, visto que o genérico possuir estudo de bioequivalência garantindo assim a

mesma biodisponibilidade que um medicamento de referência (BRASIL, 1999), já em 2014 a ANVISA publicou a RDC 58/2014, permitindo também a intercambialidade dos medicamentos de referências com os similares, mas apenas os que tenha realizados estudos de bioequivalência (BRASIL, 2014).

## 7 – CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados é possível concluir que todas as amostras analisadas apresentaram ivermectina em sua composição, sendo as amostras manipuladas pelas farmácias: Farma e Fórmulas (Lavras/MG), Macadâmia (Perdões/MG), Bioética (Varginha/MG), Néctar (Três Corações/MG) e Bioderme (Lavras/MG), possuem a ivermectina em sua forma cristalina. Já as farmácias: Ativa (São João del Rei/MG), Alquimia (Lavras/MG), Equilibrium (Campo Belo/MG), Colonial (São João del Rei/MG) e Melissa (Lavras/MG), possuem a ivermectina possivelmente em sua forma amorfa, porém para a confirmação é necessário que seja realizado o ensaio de difração de raio x nas amostras avaliadas.

## REFERÊNCIAS

AHMED, S. A.; HANIF, S.; IFTKHAR, T. Phytochemical profiling with antioxidant and antimicrobial screening of *Amaranthus viridis* L. leaf and seed extracts. **Open Journal of Medical Microbiology**, v. 2013, 2013.

ALMEIDA, M. R. et al. Determination of amylose content in starch using Raman spectroscopy and multivariate calibration analysis. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 397, n. 7, p. 2693-2701, 2010.

BRASIL. **Lei nº 9787**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 1999.

\_\_\_\_\_. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2007.

\_\_\_\_\_. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 58**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2014.

\_\_\_\_\_. **Nota Técnica 01/2017**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2017.

\_\_\_\_\_. **Farmacopeia Brasileira**. SANITÁRIA, A. N. D. V. Brasília 2019.

COSTA, L. L. Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para produção de medicamentos genéricos no Brasil. 2005.

DA SILVEIRA, A. A. et al. Polimorfismo de fármacos no controle de qualidade de medicamentos: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 29, p. e791-e791, 2019.

DIAS, V. et al. Atualizações sobre Tratamento da COVID-19. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 2, p. 102-121, 2020.

FRANK, C. H. M. et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient. **Journal of tropical pediatrics**, v. 67, n. 3, p. fmaa044, 2021.

HOLANDA, V. N. Pandemia de COVID-19 e os esforços da ciência para combater o novo coronavírus. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 1, p. 360-361, 2020.

LANGKILDE, F. W. et al. Quantitative FT-Raman analysis of two crystal forms of a pharmaceutical compound. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 15, n. 6, p. 687-696, 1997.

LU, M. et al. Sustained release ivermectin-loaded solid lipid dispersion for subcutaneous delivery: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **Drug delivery**, v. 24, n. 1, p. 622-631, 2017.

MATHACHAN, S. R.; SARDANA, K.; KHURANA, A. Current use of ivermectin in dermatology, tropical medicine, and COVID-19: An update on pharmacology, uses,

proven and varied proposed mechanistic action. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 12, n. 4, p. 500, 2021.

NARDINO, D. **Preparo e caracterização dos diferentes polimorfos do cloridrato de metformina utilizando técnica de recristalização por evaporação de solventes**. 2018. Universidade Tecnológica Federal do Paraná

PEDERSEN, S. F.; HO, Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, p. 2202-2205, 2020.

PEDROSO, L. A. et al. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 11-20, 2020.

PEÑA-SILVA, R. et al. Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. **British journal of clinical pharmacology**, 2021.

POZZA, V. M.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CHÁ VERDE MANIPULADOS. **Revista Salus**, v. 3, n. 1, p. 15-19, 2009.

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, 2015.

SANTOS, F. C. M. D. **Estudo de Pré-formulação da Ivermectina: Caracterização e Estabilidade do Fármaco**. 2013. Universidade Federal de Pernambuco

SILVA, C. C. P. D. **Caracterização de estado sólido de insumos farmacêuticos ativos: clorpropamida, nevirapina e dietilcarbamazina**. 2010. Universidade de São Paulo

WAGSTAFF, K. M. et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. **Biochemical Journal**, v. 443, n. 3, p. 851-856, 2012.