

## Desenvolvimento de Métodos Analíticos Rápidos e de Baixo Custo para o Controle de Qualidade de Medicamentos Antidiabéticos Utilizados no Brasil pelo Sistema Único de Saúde

### Development of Rapid and Low Cost Analytical Methods for the Quality Control of Antidiabetic Medications Used in Brazil in the Unified Health System

Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Núcleo de Pesquisas em Ciências Farmacêuticas e Química Analítica Aplicada (NUPFARQ), Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia (CCSST), Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 65.900-410, Imperatriz, Maranhão, Brasil.

#### Correspondência

Paulo Roberto da Silva Ribeiro. Endereço: Rua Urbano Santos, s/n, Centro, Imperatriz – MA – CEP: 65.900-410. E-mail: pauloufma@ufma.br. Telefone: (99) 3529-6068

#### RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) configura-se como uma epidemia mundial, traduzindo-se em um grave desafio para o sistema de saúde pública. Uma das medidas para a manutenção do nível glicêmico normal e redução da morbimortalidade decorrentes do DM consiste no uso de medicamentos antidiabéticos, como a glibenclamida (GLB) e a gliclazida (GLZ). Este trabalho objetivou o desenvolvimento de métodos analíticos inéditos, simples, rápidos, confiáveis e de baixo custo para a determinação espectrofotométrica do teor de GLB e de GLZ em formulações farmacêuticas. Testes qualitativos foram realizados a partir da reação da GLB e da GLZ com a Eosina (EOS). Observou-se a formação de compostos coloridos, opticamente estáveis com absorção máxima em 545 e 543 nm, respectivamente. Sob as condições experimentais otimizadas, curvas analíticas foram obtidas relacionando-se as concentrações de GLB e de GLZ com as absorbâncias equivalentes, contra os brancos de reagentes correspondentes. Os métodos propostos baseiam-se na formação de complexos binários, coloridos e altamente estáveis entre os fármacos investigados e a EOS. Quando aplicados para o doseamento de GLB e de GLZ contidas em amostras comerciais, os resultados obtidos mostraram que não houve diferenças significativas entre os métodos propostos e os métodos oficiais. A realização deste trabalho foi de suma importância, pois permitiu o desenvolvimento de métodos analíticos inéditos, precisos, exatos, confiáveis mais simples, rápidos, versáteis e com maior viabilidade econômica (baixo custo). Estes métodos apresentam potencial para utilização em análises de rotina para o controle de qualidade de fármacos antidiabéticos (GLB e GLZ) presentes em medicamentos consumidos no Brasil.

**Palavras-Chaves:** Métodos Analíticos, Controle de Qualidade, Medicamentos Antidiabéticos, Sistema Único de Saúde.

**ABSTRACT:**

Diabetes Mellitus (DM) is a global epidemic, which represents a serious challenge for the public health system. One of the measures to maintain the normal glycemic level and reduce morbidity and mortality due to DM is the use of antidiabetic medicines such as glibenclamide (GLB) and gliclazide (GLZ). This work aimed at the development of unpublished, simple, fast, reliable and low cost analytical methods for the spectrophotometric determination of GLB and GLZ content in pharmaceutical formulations. Qualitative tests were performed from GLB and GLZ with Eosin (EOS). The formation of optically stable colored compounds with maximum absorption at 545 and 543 nm, respectively, was observed. Under optimized experimental conditions, analytical curves were obtained by relating the GLB and GLZ concentrations to the equivalent absorbances against the corresponding reagent blank. The proposed methods are based on the formation of binary, colored and highly stable complexes between investigated drugs and EOS. When applied to the GLB and GLZ assay contained in commercial samples, the results showed that there were no significant differences between the proposed methods and the official methods. The accomplishment of this work was of paramount importance, since it allowed the development of unpublished, precise, accurate, reliable, simpler, faster, more versatile analytical methods with greater economic feasibility (low cost). These methods can be used in routine analyzes for the quality control of antidiabetic drugs (GLB and GLZ) present in medicines consumed in Brazil.

**Keywords:** Analytical Methods, Quality Control, Antidiabetic Medicines, Unified Health System.

**INTRODUÇÃO**

O diabetes mellitus (DM) é a mais comum das doenças metabólicas. Estima-se que 366 milhões de indivíduos no mundo tenham diabetes. Projeções indicam que o número de indivíduos que serão afetados pela doença em 2030 será de 552 milhões. Na população brasileira entre 20 e 79 anos, a prevalência do DM é cerca de 9% e em 2030 as cifras podem atingir 12,3% da população<sup>1</sup>.

Uma das medidas para a redução da morbidade e mortalidade decorrentes do DM consiste no uso de medicamentos antidiabéticos. Os medicamentos utilizados na terapia antidiabética fazem parte dos programas governamentais de assistência farmacêutica. Entretanto, para que a terapêutica medicamentosa possa ser eficaz no controle

do nível glicêmico de pacientes diabéticos, os medicamentos devem apresentar qualidade e segurança adequadas ao uso. Desvios de qualidade dos medicamentos podem significar a perda da sua eficácia terapêutica, expondo o consumidor a um risco desnecessário.

Uma das formas de se avaliar a qualidade e a eficácia de medicamentos é através dos testes de doseamento dos fármacos presentes nos medicamentos. Estes testes fornecem informações sobre a quantidade do princípio ativo presente em matérias-primas e em formulações farmacêuticas, que estará disponível para absorção e, conseqüentemente, apresentar efeito terapêutico adequado. O controle de qualidade de produtos farmacêuticos se apresenta como atividade de extrema relevância para o adequado tratamento do

DM, não apenas levando em consideração aspectos de produção, mas também outros importantes aspectos relacionados com confiabilidade e segurança dos medicamentos.

Alguns métodos analíticos foram desenvolvidos para análises farmacêuticas de antidiabéticos. Entretanto, a maioria destes métodos não é simples para análises de rotina e requerem instrumentos sofisticados e de elevado custo. Paralelamente a esta tendência do uso de instrumentação sofisticada nestes métodos, há uma busca pela simplificação instrumental como pode ser vista em alguns métodos analíticos baseados em métodos espectrofotométricos simples, rápidos e de baixo custo.

Diante deste contexto, este trabalho contribuiu para o desenvolvimento de métodos analíticos inéditos para o controle de qualidade de medicamentos antidiabéticos (glibenclamida e gliclazida) consumidos no Brasil por pacientes diabéticos, com ênfase naqueles que são distribuídos pelo SUS, em níveis municipal, estadual e nacional.

## METODOLOGIA

O desenvolvimento dos métodos analíticos para o doseamento dos antidiabéticos Glibenclamida (GLB) e Gliclazida (GLZ) em medicamentos foi realizado conforme os procedimentos metodológicos a seguir.

Foram realizados testes qualitativos através das reações da GLB e da GLZ com a eosina (EOS). A partir destas reações, observou-se a formação de complexos (de GLB:EOS e de GLZ:EOS) coloridos (cor laranja-avermelhada e cor laranja, respectivamente), opticamente estáveis e com absorvâncias máximas em 545 e 543 nm, respectivamente. Sob as condições experimentais otimizadas, curvas analíticas foram realizadas relacionando-se as concentrações de GLB e de GLZ

com as absorvâncias correspondentes aos seus respectivos complexos e obtidas nos comprimentos de onda máximos, contra os brancos de reagentes correspondentes. Posteriormente, os dois métodos analíticos desenvolvidos foram aplicados para a determinação do teor dos antidiabéticos em medicamentos comerciais e os resultados foram comparados com aqueles obtidos pelo método oficial.

## RESULTADOS

Os métodos analíticos propostos baseiam-se na formação de complexos binários, coloridos e altamente estáveis entre os fármacos (GLB e GLZ) e a eosina<sup>2</sup>. O método desenvolvido para a determinação de GLB em medicamentos apresentou boa linearidade, pois a Lei de Lambert-Beer foi obedecida entre  $8,09 \times 10^{-9}$  a  $2,42 \times 10^{-9}$  de mol L<sup>-1</sup> de GLB, com um bom coeficiente de determinação ( $R^2 = 0,9998$ ) e os limites de detecção e de quantificação foram  $1,80 \times 10^{-10}$  e  $1,45 \times 10^{-9}$  mol L<sup>-1</sup> de GLB, respectivamente. No método para a determinação de GLZ, a linearidade foi obedecida entre  $1,86 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> a  $4,96 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> de GLZ, com um bom coeficiente de correlação linear ( $R^2 = 0,9959$ ). Os limites de detecção e de quantificação foram  $1,80 \times 10^{-5}$  e  $5,40 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup> de GLZ, respectivamente.

Em todos os métodos analíticos desenvolvidos, interferências não foram observadas na presença de excipientes encontrados nos medicamentos. Conforme a Tabela 1, quando aplicados no doseamento de GLB (Amostras A e B) e de GLZ (Amostras C e D) contidos em amostras comerciais, eles mostraram boa precisão e exatidão, pois a análise estatística (t-teste e o teste F-Fisher) dos resultados obtidos mostrou que não houve diferença significativa entre os métodos propostos e os métodos oficiais descritos na Farmacopeia Brasileira (2010)<sup>3</sup>, com 95% de nível de confiança.

**TABELA 1. DETERMINAÇÃO DE GLB E DE GLZ EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS COMERCIAIS**

Amostra	Conteúdo nominal <sup>a</sup>	Método Proposto				Método Oficial <sup>1</sup>	
		Encontrado (mg unid <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	CV (%) <sup>c</sup>	t-valor (4,303) <sup>d</sup>	F-valor (9,552) <sup>d</sup>	Encontrado (mg unid <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	CV (%) <sup>e</sup>
A	5,0	5,3 ± 0,1	1,9	0,232	1,00	5,1 ± 0,1	2,0
B	5,0	4,9 ± 0,2	4,1	2,123	2,25	5,2 ± 0,3	5,8
C	60,0	59,3 ± 0,5	0,8	0,832	3,523	58,7 ± 0,9	1,5
D	80,0	81,5 ± 1,2	1,5	1,155	1,174	79,8 ± 1,3	1,6

a Conteúdo declarado pelo fabricante (mg unid<sup>-1</sup>).

c Coeficiente de variação (CV) de quatro determinações;

e Coeficiente de variação (CV) de quatro determinações;

b Valor médio (mg) ± desvio padrão (SD) de quatro determinações.

d Os valores entre parênteses são valores tabelado de t e F para P = 0,05.

1 Método oficial descrito na Farmacopeia Brasileira (2010).

## CONCLUSÃO

Os métodos analíticos desenvolvidos neste estudo demonstraram-se simples, rápidos, muito sensíveis, de baixo custo relativo e com boa precisão e exatidão para o doseamento GLB e de GLZ em medicamentos antidiabéticos. Eles também não requerem etapas de extração para a remoção de excipientes comumente encontrados nestas formulações farmacêuticas. Dessa forma, eles mostraram-se altamente vantajosos para o controle de qualidade de medicamentos contendo estes fármacos.

Este estudo vem contribuir para a disponibilização de métodos analíticos inéditos para o controle de qualidade de medicamentos antidiabéticos amplamente consumidos no Brasil, com ênfase naqueles que são distribuídos pelo SUS, em níveis municipal, estadual e nacional. Assim, será possí-

vel atender às demandas analíticas para avaliar a qualidade de medicamentos distribuídos pelo SUS. No caso dos antidiabéticos, é de grande interesse a realização deste tipo de estudo, pelo fato do DM ser considerado um problema de saúde pública e ser uma das patologias que mais merece acompanhamento, uma vez que é grande o número de falhas no tratamento medicamentoso do DM. A repercussão econômico/social do trabalho se relaciona com a disponibilização de procedimentos inéditos que podem facilitar operações de controle de qualidade de produtos farmacêuticos antidiabéticos, contribuindo para: a) qualificação de fornecedores, garantindo qualidade dos produtos adquiridos e distribuídos pelo SUS; b) obtenção de subsídios para estudos de atenção farmacêutica em pacientes diabéticos, pois se descarta a possibilidade dos medicamentos não apresentarem a ação desejada por desvio da qualidade.

## REFERÊNCIAS

1. Hisham EA. Spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for the determination of ramipril in its pure and dosage form. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2007; 66(3): 701-6.
2. IDF – International Diabetes Federation. *Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes*. Brussels: IDF Belgium; 2013.
3. *Farmacopeia Brasileira*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, Fundação Oswaldo Cruz., 5ª Ed., v. 2, 2010.