

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE DA EMPAGLIFLOZINA

Andressa Tassinari da Silva¹

Gabriela Rossi Brabo²

Clesio Soldateli Paim³

Resumo:

A empagliflozina é um fármaco inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2 que pode ser usado para diabetes tipo 2. Pode ser utilizado inclusive para pessoas com doença renal crônica. Porém, para que este e todos os outros fármacos possam exercer seus efeitos de forma eficaz e evitem o aparecimento de efeitos indesejados, é de suma importância avaliar a qualidade destes. Essa característica pode ser estudada através de estudos de estabilidade com condições de degradação forçada que mimetizam as condições, de forma exacerbada, que podem ocorrer, principalmente, durante o armazenamento dos medicamentos. Os testes com a empagliflozina foram feitos com condições de degradação ácida (com ácido clorídrico 1 mol/L) e alcalina (com hidróxido de sódio 1 mol/L) sem e com aplicação de temperatura (70°C), oxidativa (com peróxido de hidrogênio 30%) e fotolítica (com lâmpada UVC de 254 nm). Foi utilizada uma solução-estoque do fármaco de 1 mg/mL, feita a partir de comprimidos de 25 mg da empagliflozina em acetonitrila, de onde foram retiradas as alíquotas para o estudo. Os tempos em que as amostras foram deixadas em repouso nas condições de estresse foram de 15, 60 e 180 minutos. As amostras foram avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O fármaco mostrou-se estável nas condições ácida e alcalina, enquanto que demonstrou porcentagem de degradação em relação às condições oxidativa e fotolítica, sendo que picos dos possíveis produtos de degradação não foram encontrados.

Palavras-chave: Empagliflozina, estabilidade, produto de degradação, impurezas

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE DA EMPAGLIFLOZINA

¹ Aluno de graduação. tassinaridessa@gmail.com. Autor principal

² Aluno graduação. gabrielarossibrabo@gmail.com. Co-autor

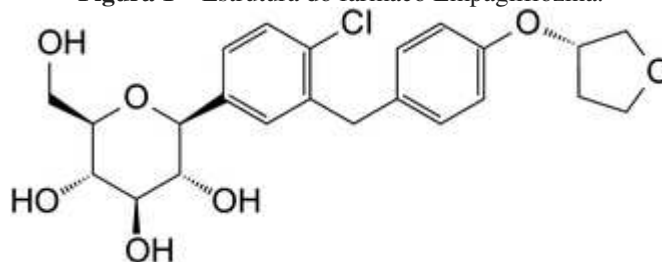
³ Docente. clesiopaim@unipampa.edu.br. Orientador

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE DA EMPAGLIFLOZINA

1 INTRODUÇÃO

A empagliflozina (Figura 1) é um inibidor seletivo do cotransportador de sódio e glicose 2 que foi aprovado para o uso em casos de diabetes tipo 2. Pode ser administrada como monoterapia ou como terapia adjuvante, colaborando na redução dos níveis de hemoglobina glicada em pacientes com diabetes tipo 2, podendo ser utilizada inclusive nos pacientes com doença renal crônica. (BERNARD ZINMAN, *et al.*, 2015)

Figura 1 – Estrutura do fármaco Empagliflozina.



Fonte: disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-014-0063-1> >

Para que se possa assegurar a eficácia dos medicamentos e diminuir a ocorrência de efeitos indesejados que podem decorrer da presença de impurezas e/ou produtos de degradação, avaliar a qualidade dos medicamentos é um fator fundamental (GABRIELA F. MOREIRA, *et al.*, 2010). Por isso, é essencial verificar a estabilidade dos medicamentos.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estabilidade farmacêutica é a capacidade do produto farmacêutico de manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (WHO, 1996 apud. ENEIDA GAGLIARDI LEITE, 2005).

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de alguns fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação e propriedades dos materiais de embalagem (ANVISA, 2004).

Devido a isso, o objetivo deste trabalho foi realizar o estudo de estabilidade acelerada do fármaco nos comprimidos, o qual, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), são “estudos projetados para acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico pelo uso de condições de estocagem forçadas”. Neste trabalho, o fármaco empagliflozina foi exposto a condições de estresse para mimetizar, de forma mais exacerbada, condições que podem ocorrer durante sua produção, transporte e, principalmente, armazenamento.

2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi de degradação forçada e foram executadas condições de estresse, como: degradações ácida e alcalina, degradação oxidativa, degradação em temperatura e degradação fotolítica.

As amostras para os testes de degradação forçada foram preparadas a partir de comprimidos de 25mg de empagliflozina. Estes foram triturados e foi pesado o equivalente a 10mg do fármaco, que foram diluídos em acetonitrila, para obter a concentração de 1mg/mL. Após os testes de degradação forçada, todas as amostras em concentração de 100µg/mL foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Para a degradação alcalina, foi retirada uma alíquota 1,0 mL da solução-estoque (1mg/mL) e 2,0 mL de hidróxido de sódio 1 mol/L que foram colocados em balão volumétrico de 10,0 mL. Essas amostras foram deixadas em repouso por 15, 60 e 180 minutos

para ocorrer a reação química. Após os tempos, as amostras foram neutralizadas com 2,0 mL de ácido clorídrico 1 mol/L e o volume do balão foi completado com a fase móvel utilizada no método de análise.

Para a degradação ácida, foi retirada também a alíquota de 1,0 mL da solução-estoque (1mg/mL) e colocada em 2,0 mL do ácido clorídrico a 1 mol/L em balão volumétrico de 10,0 mL. As amostras foram também deixadas em repouso pelos mesmos tempos que a degradação alcalina, sendo feita, posteriormente, a neutralização com hidróxido de sódio 1 mol/L e o volume do balão foi completo.

Na degradação oxidativa, foi utilizado 1,0 mL da mesma solução-estoque de empagliflozina com 2,0 mL de peróxido de hidrogênio a 30%. As amostras foram deixadas em repouso pelos mesmos tempos de 15, 60 e 180 minutos. Após o tempo decorrido, o volume do balão volumétrico foi completo com a fase móvel.

Na degradação em temperatura, foi utilizado um banho-maria que foi aquecido a 70°C. Nessa temperatura, foram testadas amostras com 1 mL da solução-estoque mais 2 mL de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio a 1 mol/L. Foram deixadas em repouso pelos mesmos tempos das outras condições, sendo que as amostras com ácido ou base foram neutralizadas após os tempos.

A empagliflozina foi testada também na degradação fotolítica, ou seja, com a exposição à radiação ultravioleta de comprimento de onda curto (UVC 254 nm). As amostras foram preparadas com 1,0 mL da solução de empagliflozina em cubetas apropriadas. Essas cubetas foram fechadas e colocadas expostas na câmara com a lâmpada UVC. Após os mesmos tempos das condições anteriores, as amostras foram retiradas da câmara e diluídas com a fase móvel em balão volumétrico de 10,0 mL. Todas as condições foram também testadas no tempo de 24 horas.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

É de suma importância que a estabilidade dos medicamentos seja estudada, pois ela está diretamente relacionada com a perda de eficácia destes e formação de produtos de degradação, os quais podem ser tóxicos (Kommanaboyina e Rhodes, 1999 apud. ENEIDA GAGLIARDI LEITE, 2005). Isso pode afetar a saúde pública, sendo uma das principais razões para realizar estes estudos. (ENEIDA GAGLIARDI LEITE, 2005). Além disso, é de suma importância o desenvolvimento de métodos analíticos indicativos da estabilidade do fármaco, ou seja, com capacidade de determinar o fármaco e os produtos de degradação que podem estar presentes.

Os estudos demonstraram que o fármaco empagliflozina mostrou-se estável nas condições de estudo realizadas em meio ácido e básico, com presença e ausência de calor (70° C).

Em relação à degradação oxidativa, nos últimos tempos (3 e 24 horas) foram obtidas porcentagens de degradação inferiores 5%, no entanto não foram detectados picos extras no método por CLAE desenvolvido.

Em condições fotolíticas, o fármaco demonstrou degradação significativa (em torno de 26%) quando exposto por 24 horas às condições de estudo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados, pode-se concluir que o fármaco se demonstrou estável na maioria das condições de estresse testadas, com exceção da condição fotolítica. No entanto, não foi possível verificar a formação de produtos de degradação nas condições cromatográficas experimentais.

REFERÊNCIAS

BERNARD ZINMAN, M.D. *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 22, p. 2.117–2.128, nov. 2015.

BRASIL. Consulta Pública nº 43, de 7 de julho de 2004. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B7760-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 02 set. 2018.

LEITE, E.G. **Estabilidade:** importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. 2005. 199f. Dissertação (Mestrado Profissionalizante – Produção e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

MOREIRA, G.F. *et al.* Aplicação de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para Determinação da Pureza de Fármacos. **Produto & Produção**, v. 11, n. 1, p. 22–29, fev. 2010.