DETERMINAÇÃO DE ARSÊNIO EM MEDICAMENTOS POR ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM GERAÇÃO DE HIDRETOS

Patricia Mattiazzi [1]

Gabriela Camera Leal [2]

Denise Bohrer do Nascimento [3]

Resumo:

A presença de impurezas elementares em medicamentos normalmente está associada à sua presença na matéria-prima e/ou ao próprio processo de produção do medicamento. Para garantir a qualidade dos medicamentos o Capítulo da Farmacopeia Americana (USP) especifica a lista de elementos e seus limites de toxicidade, definidos como doses máximas diárias para as diferentes categorias de medicamentos. Por conhecer os efeitos de toxicidade e o potencial de contaminação em ingredientes farmacêuticos o arsênio (As) está entre as impurezas elementares listadas pela USP. Já o Capítulo da USP trata do procedimento analítico, da preparação da amostra e o método instrumental para avaliar os elementos, incluindo a escolha de duas técnicas espectroquímicas à base de plasma. No presente trabalho, é proposta a utilização da técnica de Espectrometria de Absorção Atômica com Geração de Hidretos (HGAAS) como uma alternativa as técnicas espectroquímicas à base de plasma. O objetivo do trabalho foi desenvolver um método analítico utilizando a técnica de HGAAS como uma alternativa ao capítulo da USP, para a determinação de As em medicamentos de uso crônico (losartana potássica, omeprazol e sinvastatina). Além de verificar se as concentrações encontradas estão de acordo com o limite estipulado pelo Capítulo . Para a realização do trabalho foram selecionados três medicamentos de uso contínuo: omeprazol, sinvastatina e losartana potássica. As amostras foram digeridas por digestão ácida e a determinação de As foi realizada pela técnica de HGAAS. Para se tornar um procedimento alternativo para a quantificação de impurezas elementares, é necessário cumprir os parâmetros de validação estipulados pelo Capítulo da USP, que são: exatidão, precisão, limite de quantificação, linearidade, faixa linear e especificidade. O método proposto atendeu os requisitos, tornando-se assim, equivalente ao procedimento proposto pelo compêndio. O método possibilitou determinar As em 14 das 15 amostras analisadas. As concentrações encontradas variaram de 1,6 a 225,6 g/kg. Para demonstrar que as amostras estão em conformidade com o limite estipulado pelo Capítulo aplicou-se a fórmula: dose diária PDE valor medido (g/g) x dose diária máxima (g/dia). Os resultados demonstraram que todas as amostras cumpriram a exigência da USP. É possível concluir que o método proposto cumpriu todas as exigências estipuladas pelo Capítulo da USP, tornando-se assim, equivalente ao procedimento proposto pelo compêndio. Foi possível determinar As em 14 das 15 amostras analisadas, sendo que os níveis

encontrados não ultrapassaram os limites estipulados pelo Capítulo da USP.

Palavras-chave: Espectrometria de Absorção Atômica com Geração de Hidretos, arsênio, medicamentos, Capítulo , Capítulo , Farmacopeia Americana

Modalidade de Participação: Pós-Graduação

DETERMINAÇÃO DE ARSÊNIO EM MEDICAMENTOS POR ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM GERAÇÃO DE HIDRETOS

[1] Aluno de pós-graduação. patriciamattiazzi@gmail.com. Autor principal

[2] Aluno de pós-graduação. gabicamera.leal@gmail.com. Co-autor

[3] Docente. bohrer.denise@gmail.com. Orientador

DETERMINAÇÃO DE ARSÊNIO EM MEDICAMENTOS POR ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA COM GERAÇÃO DE HIDRETOS

1 INTRODUÇÃO

A presença de impurezas elementares em medicamentos normalmente está associada à sua presença na matéria-prima e/ou ao próprio processo de produção do medicamento. Para garantir a qualidade dos medicamentos o Capítulo <232> da Farmacopeia Americana (USP) especifica a lista de elementos e seus limites de toxicidade, definidos como doses máximas diárias para as diferentes categorias de medicamentos. Por conhecer os efeitos de toxicidade e o potencial de contaminação em ingredientes farmacêuticos o arsênio (As) está entre as impurezas elementares listadas pela USP (ABERNETHY et al., 2010; USP, 2015a).

Já o Capítulo <233> da USP trata do procedimento analítico, da preparação da amostra e o método instrumental para avaliar os elementos, incluindo a escolha de duas técnicas espectroquímicas à base de plasma. No presente trabalho, é proposta a utilização da técnica de Espectrometria de Absorção Atômica com Geração de Hidretos (HGAAS) como uma alternativa as técnicas espectroquímicas à base de plasma, uma vez que a técnica de AAS apresenta algumas vantagens quando comparada a essas técnicas, tais como, menor custo do equipamento, menor custo operacional, facilidade de operação, além do reduzido número de linhas espectrais, o que reduz a possibilidade de interferências por sobreposição de linhas, além de ser adaptado a realidade de um maior número de laboratórios analíticos (USP, 2015b).

O objetivo do trabalho foi desenvolver um método analítico utilizando a técnica de HGAAS como uma alternativa ao capítulo <233> da USP, para a determinação de As em medicamentos de uso crônico (losartana potássica, omeprazol e sinvastatina). Além de verificar se as concentrações encontradas estão de acordo com o limite estipulado pelo Capítulo <232>.

2 METODOLOGIA

Para a realização do trabalho foram selecionados três medicamentos de uso contínuo: losartana potássica, omeprazol e sinvastatina. Um total de 15 amostras foi adquirido, sendo 5 de cada medicamento. O tratamento das amostras foi realizado por digestão ácida, com a combinação de HNO_3, HCl e H_2O_2. Ao fim da digestão as amostras foram diluídas a 20 mL em tubos cônicos com água ultrapura. As amostras controle foram preparadas em um frasco Kjedahl com todos os reagentes, porém sem a adição da amostra.

Após o tratamento das amostras, as mesmas foram determinadas utilizando espectrômetro de absorção atômica novAA 300 (Analytik Jena, Jena, Alemanha), equipado com gerador de hidretos HS60 e amostrador automático modelo As52S. Foi utilizado lâmpada de cátodo oco mono elementar de arsênio (Photron, Austrália) no comprimento de onda de 193,7 nm, fenda de 0,8 nm e corrente da lâmpada de 10,0 mA. A temperatura da célula de quartzo utilizada foi de 920°C. Como agente redutor utilizou-se uma solução de $NaBH_4$ 0,8% (m/v) em NaOH 0,1 mol/L.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Para se tornar um procedimento alternativo para a quantificação de impurezas elementares, é necessário cumprir os parâmetros de validação estipulados pelo Capítulo <233> da USP, que são: exatidão, precisão, limite de quantificação, linearidade, faixa linear e

especificidade. O método proposto utilizando a técnica de HGAAS atendeu os requisitos, tornando-se assim, equivalente ao procedimento proposto pelo compêndio. A Tabela 1 mostra os resultados da validação do método.

Tabela 1 - Resultados dos parâmetros de validação do método proposto para determinação de arsênio por HGAAS.

Faixa linear (µg/L)	Equação da reta (y=a+bx)	Coeficiente de correlação	LOQ (µg/L)	Precisão Intradia (RSD)	Precisão interdia (RSD)	Exatidão (%)
0 - 20	y=0,0046+0,1115x	0,9997	1,3	4,4	5,1	81,4 – 107,6

LOQ: limite de quantificação.
RSD: desvio padrão relativo.
Fonte: do autor, 2018.

Após a validação do método, foram determinadas as concentrações de As nas amostras. A Tabela 2 demonstra os resultados obtidos. Apenas na amostra de losartana potássica fabricada pela Medley o elemento não foi detectado (Limite de detecção: 0,4 µg/L), nas demais amostras de losartana as concentrações variaram de 38,2 a 74,0 µg/kg. Já nas amostras de sinvastatina os níveis encontrados foram de 1,6 a 10,6,9 µg/kg. Nas amostras de omeprazol foram encontradas as maiores concentrações de As, de 81,5 a 225,6 µg/kg.

Tabela 2 - Resultados obtidos para arsênio em medicamentos genéricos e referência de losartana potássica, sinvastatina e omeprazol. As concentrações (µg/kg) são expressas como a média ± desvio padrão (n = 3).

Medicamento	Fabricante	As (µg/kg)
Losartana potássica	Cozaar®	50,1 ± 0,01
	Neo química	38,2 ± 0,8
	Medley	nd
	Teuto	74,0 ± 0,3
	EMS	51,9 ± 0,3
Sinvastatina	Zocor®	20,8 ± 0,2
	Medley	31,1 ± 0,1
	EMS	34,7 ± 0,1
	Sandoz	106,9 ± 0,4
	Novartis	1,6 ± 0,6
Omeprazol	Peprazol®	156,4 ± 0,4
	Neo química	130,1 ± 0,07
	Medley	81,5 ± 0,4
	Teuto	93,7 ± 0,05
	EMS	225,6 ± 0,08

nd: não detectado.
Fonte: do autor, 2018.

Quando comparado, o medicamento de referência com os seus respectivos genéricos, observa-se que os níveis de As encontrados são semelhantes entre todas as amostras. Para o omeprazol, o Peprazol® apresentou a segunda maior concentração de As. Já para losartana

potássica o Cozaar® demonstrou a terceira maior concentração. No caso da sinvastatina, o Zocor® foi a segunda amostra com o menor nível de As encontrado.

Para demonstrar que as amostras estão em conformidade com o limite estipulado pelo Capítulo <232> aplicou-se a fórmula: dose diária PDE ≥ valor medido (µg/g) x dose diária máxima (g/dia), essa é representada pelo peso do medicamento que deve ser consumido por dia. A Tabela 3 mostra os resultados obtidos após a aplicação da fórmula. Os resultados demonstraram que todas as amostras cumpriram a exigência da Farmacopeia Americana, uma vez que os resultados obtidos são menores do que a dose diária PDE estipulada pela USP, que é de 15 µg/dia.

Tabela 3 - Demonstração de conformidade das amostras em estudo.

Medicamento	Fabricante	As (Limite: 15 µg/dia)
Losartana potássica	Cozaar®	0,008
	Neo química	0,007
	Medley	–
	Teuto	0,01
	EMS	0,01
Sinvastatina	Zocor®	0,009
	Medley	0,01
	EMS	0,01
	Sandoz	0,06
	Novartis	0,001
Omeprazol	Peprazol®	0,05
	Neo química	0,04
	Medley	0,03
	Teuto	0,03
	EMS	0,07

–: não detectado.
Fonte: do autor, 2018.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que o método proposto para a determinação de arsênio cumpriu todas as exigências estipuladas pelo Capítulo <233> da USP, tornando-se assim, equivalente ao procedimento proposto pelo compêndio. Foi possível determinar As em 14 das 15 amostras analisadas, sendo que os níveis encontrados não ultrapassaram os limites estipulados pelo Capítulo <232> da USP.

REFERÊNCIAS

ABERNETHY, D. R. et al. Metal Impurities in Food and Drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 5, p. 750-755, mai. 2010.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). General Chapter <232> Elemental Impurities – Limits. Second Supplement to USP 38–NF 33. Chemical Tests. March 27, 2015a.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). General Chapter <233>, Elemental Impurities – Procedures. Second Supplement to USP 38–NF 33. Chemical Tests. March 27, 2015b.