

Desenvolvimento de método analítico para determinação de dapagliflozina em comprimidos e avaliação de seu perfil de impurezas

Lionel Salem Aza-Gnandji, Elfrides Eva Scherman Schapoval

Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico, Faculdade de Farmácia-UFRGS

Introdução

A dapagliflozina (Forxiga®) é o primeiro fármaco de uma nova classe de agentes utilizados no tratamento de pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 2. A inibição da proteína co-transportadora de glicose SGLT2 nos rins pela dapagliflozina reduz a reabsorção de glicose, levando a um aumento em sua excreção urinária e consequente redução em seus níveis séricos [1]. Os estudos de desenvolvimento de métodos analíticos para avaliação da dapagliflozina, bem como de suas substâncias relacionadas, ainda são escassos frente a sua importância para o controle de qualidade de medicamentos

Objetivo

O objetivo desse trabalho foi desenvolver e validar método analítico indicativo de estabilidade para quantificação da dapagliflozina em comprimidos que viabilize a identificação e quantificação de impurezas orgânicas do fármaco.

Materiais e métodos

- **Sistema cromatográfico:**
 - Equipamento UPLC, marca Waters, modelo Acquity H Class
 - Coluna cromatográfica Zorbax fenil (50 x 3,0mm, 1,8 µm)
 - Fase móvel : Água e acetonitrile
- **Amostras**
 - **Amostras:** comprimidos revestidos contendo 10 mg de dapagliflozina adquiridos em comercio local
 - **Padrão:** Substância química de referência da dapagliflozina e suas impurezas foram adquiridas junto a empresa de síntese química, por importação

A validação seguiu os parâmetros preconizados pela RDC 166/17 (ANVISA), ICH Q2(R1) /2005, USP 41/2018.

Resultados e discussão

Um cromatograma dos quatro analitos, obtido a partir das condições padrão estabelecidas para a validação do método está mostrado na Figura 1.

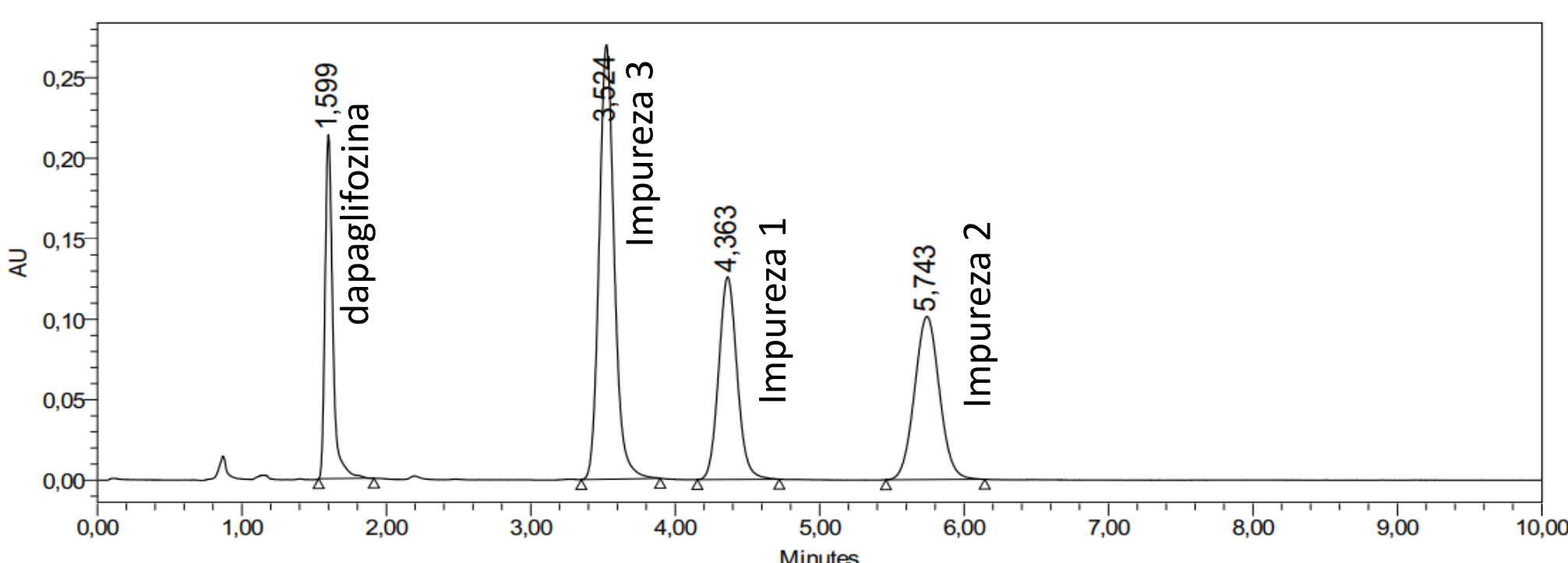


Figura 1. Cromatograma obtido para os quatro analitos nas condições do método: padrão (dapagliflozina) e impurezas (1,2 e 3)

- **Seletividade:** Os estudos de estabilidade demonstraram que o fármaco é suscetível às degradações em meio ácido, alcalino, oxidativo e radiação UVC, levando à formação de produtos de degradação em diferentes magnitudes. No entanto, tais produtos não interferem na quantificação da dapagliflozina e suas impurezas de síntese, uma vez que todos apresentaram diferentes tempos de retenção. Sob as condições de calor e radiação UVA, o fármaco se mostrou estável durante o período de tempo avaliado.
- **Linearidade e limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ):** os resultados estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 Dados estatísticos de parâmetros de linearidade e limites de detecção e quantificação

	Dapagliflozina	Impureza 1	Impureza 2	Impureza 3
Faixa de linearidade (µg/ml)	30.0 – 70.0	1.0 – 10.0	1.0 – 10.0	1.0 – 10.0
Coefficiente de determinação (r ²)	0.9996	0.9999	0.9999	0.9977
LOD (µg/ml)	1.7	0.07	0.09	0.4
LOQ (µg/ml)	5.7	0.25	0.3	1.31

- **Precisão:** A precisão foi avaliada através da repetibilidade e precisão intermediária. Os valores de DPR% encontrados para todos os analitos foram ≤ 3%, os quais são considerados satisfatórios para método de determinação de impurezas.
- **Exatidão:** Os resultados encontrados no teste de exatidão estão dentro dos critérios de aceitação usual para análises de fármaco e também de impurezas.

Conclusão

O método desenvolvido mostrou-se adequado e atendeu os requisitos estabelecidos, sendo considerado validado, e podendo ser utilizado para monitoramento de impurezas em comprimidos de dapagliflozina

Referências

1. Jabbour, S. A.; Goldstein, B. J. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *International journal of clinical practice*, v. 62, n. 8, p. 1279-1284, 2008.

Agradecimentos

