

Bruna Piccoli, Amanda T. Barden, Martin Steppe

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico – Faculdade de Farmácia

Introdução

Diabetes Mellitus tipo 2 é uma doença crônica que ocorre quando a insulina não é produzida corretamente pelo pâncreas ou não possui uma utilização eficaz¹.

Atuando no controle da glicemia dos pacientes, a vildagliptina (VLG) (Figura 1) é um potente e seletivo inibidor da dipeptidilpeptidase-4, sendo utilizado atualmente na terapêutica dessa doença² e associado ao fármaco metformina (MET) (Figura 2). Esse, por sua vez, tem efeito de diminuição da gliconeogênese hepática e potencialização da ação periférica da insulina³.

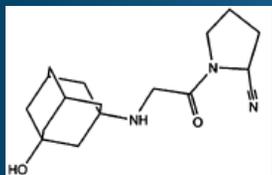


Figura 1. Estrutura química da vildagliptina.

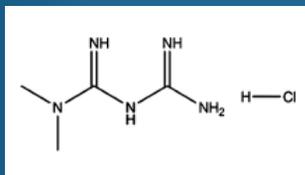


Figura 2. Estrutura química da metformina.

Dentre as técnicas analíticas de separação que podem ser utilizadas objetivando-se a análise de uma ou mais substâncias está a Eletroforese Capilar (EC) que constitui-se fundamentalmente da separação por aplicação de campo elétrico. É uma técnica extremamente útil para analisar pequenas moléculas, especialmente compostos farmacêuticos⁴.

Objetivos

Desenvolver e validar método analítico por eletroforese capilar para determinação de comprimidos contendo associação de vildagliptina e cloridrato de metformina.

Materiais e Métodos

- Vildagliptina (Substância Química de Referência), com pureza de 99,5%, foi adquirida por importação pela empresa Sequoia Research Products (Reino Unido);
- Cloridrato de metformina (Substância Química de Referência), com pureza de 98,5%, foi gentilmente cedida pelo Laboratório de Produção de Padrões Secundários (LAPPS) da UFRGS;
- Comprimidos revestidos de GalvusMet® (Novartis Biotecnologia S.A.) foram adquiridos no comércio local;
- Padrão interno utilizado: cloridrato de ranitidina (USP).

As condições finais para a análise foram estabelecidas utilizando-se solução de tetraborato de sódio decahidratado 25mM pH 9,0, voltagem de 25 Kv, capilar de 72,5 cm (64 cm efetivo) e temperatura de análise de 25 °C.

Resultados

- **Especificidade:** Nenhum dos adjuvantes presentes na formulação de vildagliptina e metformina interferiu nos picos eletroforéticos dos fármacos analisados. Os produtos de degradação encontrados nas condições ácida, básica, oxidativa e fotolítica também não interferiram.
- **Linearidade:** Foi construída curva analítica para ambos os fármacos da associação de vildagliptina e metformina. Para vildagliptina a linearidade foi avaliada no intervalo de 30-60 µg/mL (Figura 3) e de 300-600 µg/mL para a metformina (Figura 4). O teste ANOVA demonstrou regressão linear significativa e desvio da linearidade não significativo ($p < 0,05$) em ambos os casos.

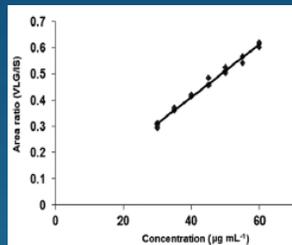


Figura 3. Curva concentração x relação de áreas dos picos para VLG.

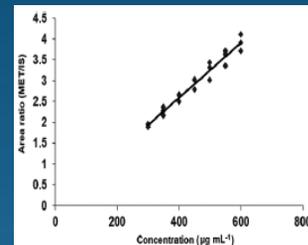


Figura 4. Curva concentração x relação de áreas dos picos para MET.

- **Limite de detecção e quantificação:** O limite de detecção para a substância VLG foi de 2,82 µg/mL e o limite de quantificação foi de 8,55 µg/mL. Já para a substância MET, o limite de detecção foi de 0,83 µg/mL e o de quantificação foi de 2,50 µg/mL.

- **Precisão:** A precisão foi avaliada utilizando uma concentração nominal de 50 µg/mL e 500 µg/mL para VLG e MET, respectivamente. Os testes realizados mostraram adequada precisão do procedimento analítico com valores de desvio padrão relativo abaixo de 2%.

- **Exatidão:** A exatidão do foi avaliada pelo teste de recuperação. A faixa percentual de recuperação para a VLG foi de $98,40 \pm 1,31$ à $103,37 \pm 0,25$, e de $100,11 \pm 1,67$ à $100,75 \pm 0,31$ para MET, demonstrando que o método é exato dentro do intervalo desejado.

- **Robustez:** Para avaliar a robustez utilizou-se um delineamento experimental por Plackett-Burman. Os Gráficos de Pareto demonstram que as modificações realizadas não afetam significativamente os teores percentuais dos analitos (Figura 5).

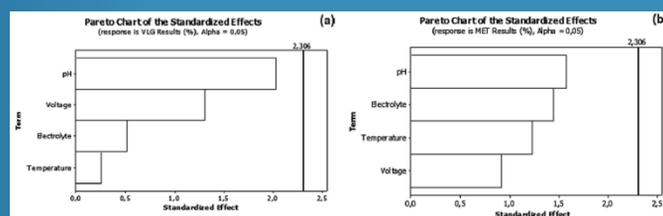


Figura 5. Diagrama de Pareto representando os efeitos das variações na VLG (a) e MET (b) para análise da robustez do método.

Conclusão

Os resultados obtidos demonstraram que o método é específico, linear na faixa de 30-60 µg/mL para VLG e 300-600 µg/mL para MET, preciso, exato e robusto. Dessa forma, o método desenvolvido e validado por eletroforese capilar constitui ferramenta analítica adequada para o controle de qualidade dos comprimidos revestidos contendo a associação.

Referências

- [1] JONES, R. M.; LEONARD, J. N.; BUZARD, D. J.; LEHMANN, J. GPR119 agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, v. 19, n. 10, p. 1339 - 1359, 2009.
- [2] PI-SUNYER, F. X.; SCHWEIZER, A.; MILLS, D.; DEJAGER, S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research Clinical Practice*, v. 76, p.132-138, 2007.
- [3] Solano M., González C., Álvarez M., Llorente B., Echegaray M. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. *An Med Interna*. 2004; 21:288-90.
- [4] VON BROCKE, A.; NICHOLSON, G.; BAYER, E. Recent advances in capillary electrophoresis/electrospray-mass spectrometry. *Electrophoresis*, v. 22, p. 1251-1266, 2001.