

ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA GASOSA DE ANFETAMINAS E BENZODIAZEPINAS EM FORMULAÇÕES PARA EMAGRECIMENTO. ESTUDO I: DETERMINAÇÃO DE DIETILPROPIONA E FEMPROPOREX

Luz Marina TRUJILLO*
Maria Auxiliadora CHAVES*
Amélia Shioko AKATUKA*
Maria Helena IHA**

RIALA 6/857

TRUJILLO, L.M.; CHAVES, M.A.; AKATUKA, A.S. & IHA, M. H. - Análise por Cromatografia Gasosa de Anfetaminas e Benzodiazepinas em Formulações para Emagrecimento. Estudo I: Determinação de Dietilpropiona e Femproporex. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 58 (1): 91-96, 1999.

RESUMO: Este trabalho descreve o estudo de um método de análise por cromatografia gasosa para determinação simultânea de dietilpropiona e femproporex presentes em formulações indicadas para regime de emagrecimento. Este método foi aplicado em 03 (três) fórmulas diferentes, constituídas de fármacos em quantidades que variam dentro da faixa mais comumente prescrita. O método consistiu da extração dos fármacos com diclorometano em meio alcalino, seguida da análise por cromatografia gasosa usando a fenilpropanolamina como padrão interno. Foi observada a separação das substâncias, dietilpropiona e femproporex, com tempo de retenção de 3,7 e 4,3 minutos, respectivamente. O coeficiente máximo de variação do método para dietilpropiona foi 2,28% e para femproporex 2,41%.

DESCRITORES: Cromatografia gasosa; dietilpropiona; femproporex; formulações para regime de emagrecimento.

INTRODUÇÃO

As formulações para regime de emagrecimento, comumente utilizadas no tratamento da obesidade, são consumidas de forma abusiva por certos indivíduos. O uso indevido destas formulações demanda de prescrições médicas incorretas¹⁰ (associação não recomendada dos princípios ativos ou quantidade excessiva dos mesmos), período de tratamento prolongado e, abuso de drogas, como, por exemplo, a automedicação. A saúde dos pacientes ficará seriamente comprometida pelos danos ocasionados quando da utilização indiscriminada dos chamados produtos "moderadores de apetite". Decorre-se, então, o grande empenho de profissionais da Saúde, preocupados com a ação eficaz e segura destes produtos

farmacêuticos⁸, no desenvolvimento de métodos analíticos que assegurem a qualidade dos mesmos.

Aos dezenove de Maio de 1998, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 344, que no Artigo 48 resolve o seguinte: "Proibir, em todo Território Nacional, a fabricação, dispensação e comercialização de associações medicamentosas, contendo em sua formulação as substâncias: dietilpropiona ou anfepramona, d-fenfluramina, d,l-fenfluramina, femproporex e mazindol, quando associadas entre si e /ou a outras substâncias de ação no sistema nervoso central (inclusive as benzodiazepinas) e/ou substâncias com ação no sistema endócrino".³

Dentre as anfetaminas citadas na Portaria nº. 344/98, as mais comumente prescritas são dietilpropiona

* Seção de Química Farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo SP.

** Instituto Adolfo Lutz - Laboratório I de Ribeirão Preto.

e femproporex, na forma de cloridrato, associadas entre si e/ou com ansiolíticos, diuréticos e laxativos.

Os princípios ativos dietilpropiona e femproporex são substâncias anorexígenas que atuam, em nível de sistema nervoso central, com ação de supressão do apetite^{6, 9, 12} e da sensação de fome^{9, 12}. O uso de anfetaminas deve ser rigorosamente controlado por serem consideradas drogas de abuso, causando dependência física e psíquica^{1, 6, 9, 11}; os efeitos adversos constituem desde pequenos agravos à saúde, como leves transtornos gastro-intestinais, até reações capazes de provocar danos irreversíveis, como colapso circulatório e morte, no caso de super-dosagem⁹.

Vistos tais aspectos, tornou-se de suma importância o desenvolvimento de um método analítico de separação e determinação do teor de anfetaminas em quaisquer formulações farmacêuticas para avaliar a qualidade dos produtos consumidos durante o tratamento da obesidade.

CHAVES et al⁴ apresentou um método analítico para determinação quantitativa de dietilpropiona, fem-

proporex, diazepam e fenolftaleína, constituintes de uma única formulação. Porém, a dietilpropiona e o femproporex não foram identificados separadamente, somente na totalidade, por procedimentos volumétricos e espectrofotométricos.

O presente trabalho tem por objetivo descrever um método de análise por cromatografia gasosa que permita separar e quantificar dietilpropiona e femproporex, simultaneamente, em presença de diazepam.

MATERIAL E MÉTODO

O método analítico estudado foi aplicado em 03 (três) fórmulas diferentes, constituídas de princípios ativos em quantidades que variam dentro da faixa mais comumente prescrita, sendo, estas fórmulas, manipuladas pelos autores no laboratório.

As três fórmulas estudadas estão apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1

Quantidade (em miligramas) dos princípios ativos segundo a fórmula

Princípio ativo	Fórmula (mg)		
	A	B	C
Dietilpropiona, cloridrato	75	50	25
Femproporex, cloridrato	40	20	10
Diazepam	5	5	5
Excipiente q.s.p.	200	150	100

Nota: as substâncias utilizadas como excipientes foram sulfato de sódio e talco (para análise), guardada a proporção 1:1.

Equipamentos

Cromatógrafo à gás com detector de ionização de chama - CG 500-A
Integrador - Processador - CG 300
Rotaevaporador - Fisaton 802

Reagentes

Diclorometano pa
Etanol pa
Substância de referência de cloridrato de dietilpropiona
Substância de referência de cloridrato de femproporex
Substância de referência de cloridrato de fenilpropanolamina
Substância de referência de diazepam
Solução de hidróxido de sódio 10% (p/v)
Sulfato de sódio anidro pa
Talco grau farmacêutico

Material

Balão de fundo chato de 300 mL
Balões volumétricos de 10 e 100 mL
Funil de separação de 250 mL
Funil de vidro
Pipeta graduada de 5 mL
Pipeta volumétrica de 5 mL
Proveta de 50 mL

O método consistiu na extração dos princípios ativos com diclorometano em meio alcalino seguida de análise por cromatografia gasosa (método do padrão interno).

Procedimento Geral

1^ª. Etapa: Preparação das soluções padrão

a) Solução de padrão interno de cloridrato de fenilpropolanolamina

Preparou-se uma solução padrão de cloridrato de fenilpropolanolamina de concentração de, aproximadamente, 1mg/mL em etanol.

b) Solução padrão de diazepam

Preparou-se uma solução padrão de diazepam de concentração exata de, aproximadamente, 1 mg/mL em solução de padrão interno.

c) Solução padrão de dietilpropiona e femproporex

Para cada formulação, pesou-se exatamente uma quantidade de cloridrato de dietilpropiona e cloridrato de femproporex, guardada a proporção de cada fórmula, transferiu-se para um funil de separação com auxílio de 5 mL de água e adicionou-se 3 mL de solução de hidróxido de sódio 10%. Extraíu-se os fármacos, sucessivamente, com 04 (quatro) porções de 30 mL de diclorometano. Recolheu-se os extratos em balão de fundo chato, após filtração por meio de 1 g de sulfato de sódio anidro sobre algodão previamente lavados com o solvente. Evaporou-se o solvente em rotaevaporador, à temperatura de 40 ± 5 °C, até volume de aproximadamente 2 mL, e com o auxílio de nitrogênio até *secura*. Dissolveu-se o resíduo em 5 mL de solução padrão de diazepam.

2ª. Etapa: Preparação da solução amostra

Pesou-se exatamente uma quantidade de amostra correspondente a cada fórmula. Procedeu-se a extração como o descrito no item c da 1ª etapa do procedimento geral até a evaporação do solvente. Dissolveu-se o resíduo em 5 mL de solução de padrão interno.

3ª. Etapa: Análise cromatográfica

Procedeu-se a análise cromatográfica^{4, 7} utilizando-se coluna capilar de sílica fundida SE 30 de 0,25 mm x 25 m de acordo com a seguinte programação de temperatura: injetor, 285°C; detector, 295°C; forno, temperatura inicial de 190°C, mantida por 5 minutos e temperatura final de 280°C, mantida por 4 minutos. O gás de arraste utilizado foi o hidrogênio com fluxo de 30 mL/min.

Injetou-se três vezes a solução padrão para calibração do integrador.

Injetou-se duas vezes cada solução da amostra.

4ª. Etapa: Análise estatística

Os resultados estão apresentados em média e desvio padrão. O coeficiente de variação do método foi calculado para cada substância analisada.

RESULTADOS

Para cada fórmula estudada foram executadas 06 (seis) determinações de cada etapa do procedimento geral descrito.

Os resultados obtidos, apresentados na Tabela 2, foram submetidos a tratamento estatístico e as medidas de variabilidade destes resultados estão apresentados na Tabela 3.

A partir dos dados da Tabela 3, calculou-se a recuperação do método, apresentada na Tabela 4.

Os cromatogramas das substâncias de referência da formulação reconstituída estão representados na Figura 1.

TABELA 2

Quantidade (em miligramas) dos princípios ativos segundo a fórmula

Princípio ativo	Fórmula		
	A	B	C
Dietilpropiona, cloridrato	77,09	51,27	25,66
	76,61	51,16	25,45
	75,41	51,14	25,44
	74,50	50,45	24,74
	73,73	50,09	24,72
	72,63	48,89	24,39
Femproporex, cloridrato	30,58	20,21	10,27
	30,32	20,21	9,91
	29,64	20,13	9,91
	29,53	19,97	9,88
	29,02	19,62	9,76
	28,90	19,60	9,54

TABELA 3

Medidas de variabilidade da quantidade (em miligramas, miligramas ao quadrado e percentagem) dos princípios ativos dietilpropiona e femproporex segundo a fórmula

Medida de variabilidade	Fórmula		
	A	B	C
Dietilpropiona cloridrato			
X	75,00	50,50	25,07
S	2,92	0,84	0,27
s	1,71	0,92	0,52
CV	2,28	1,82	2,06
Femproporex cloridrato			
X	29,66	19,96	9,88
S	0,46	0,08	0,06
s	0,68	0,28	0,24
CV	2,28	1,42	2,41

Nota: X = Média aritmética (mg)
 S = Variância (mg²)
 s = Desvio padrão(mg)
 CV = Coeficiente de variação (percentagem)

TABELA 4

Média (em percentagem) da recuperação do método para cada princípio ativo segundo a fórmula.

Princípio Ativo	Fórmulas		
	A	B	C
Dietilpropiona, cloridrato	100,00	101,00	102,67
Femproporex, cloridrato	98,87	99,80	98,80

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O método por cromatografia gasosa apresentado neste trabalho permite a separação e quantificação das

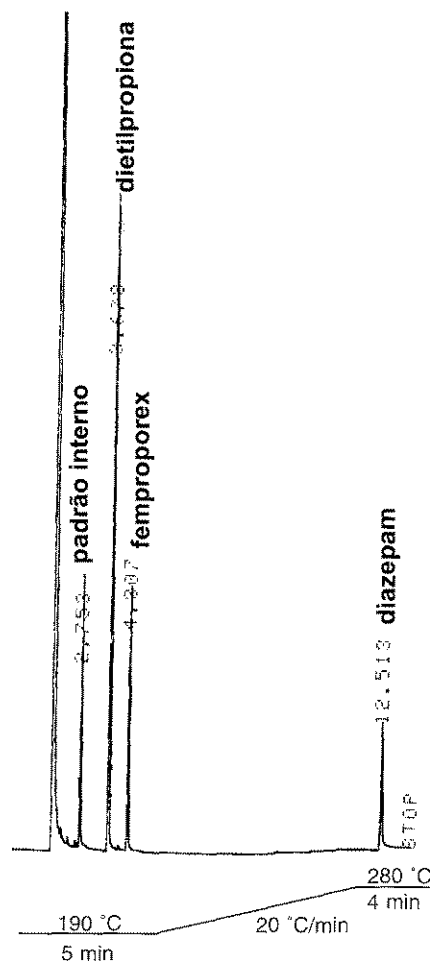


FIGURA 1 — Cromatograma de uma fórmula reconstituída com os padrões, dietilpropiona, femproporex e diazepam. Condições cromatográficas: coluna capilar SE 30 (25m x 0,25 mm), temperaturas do detector 295 °C e do injetor 285 °C, detector de ionização de chama.

anfetaminas, dietilpropiona e femproporex, de modo satisfatório, como mostram os cromatogramas da Figura 1. Nestes cromatogramas pode-se observar que houve a separação entre os picos da dietilpropiona e do femproporex com tempos de retenção de 3,7 e 4,3 minutos, respectivamente.

Anteriormente CHAVES et al,⁴ descreveram um método por volumetria e espectrofotometria na região do UV para o doseamento destes princípios ativos em formulações para regime de emagrecimento; porém, devido às características químicas semelhantes, estas substâncias foram determinadas concomitantemente, identificando-se apenas a dietilpropiona. A aquisição de um cromatógrafo gasoso acoplado a um integrador - processador e a crescente necessidade de aprimoramento no con-

trole de qualidade de fórmulas manipuladas motivaram os autores para o desenvolvimento deste método.

O método possibilitou a separação e a quantificação de dietilpropiona e femproporex por cromatografia gasosa, simultaneamente, em formulações com proporções diferentes dos princípios ativos.

Observando-se a Tabela 3, os valores máximos de coeficientes de variação para dietilpropiona e femproporex foram 2,28% e 2,41%, respectivamente. Sendo o coeficiente de variação, em termos estatísticos, uma medida de dispersão, definida com o desvio padrão expresso em porcentagem da média³, conclui-se que no método apresentado para cada um dos princípios ativos, a variabilidade relativa dos resultados não excede o limite percentual de 2,41.

Na Tabela 4, observou-se que a recuperação dos princípios ativos nas 03 (três) fórmulas estudadas com-

preendeu um intervalo entre 100,00 - 102,67% e 98,80 - 99,80 para dietilpropiona e femproporex, respectivamente. Estatisticamente, são considerados satisfatórios os resultados compreendidos entre 90 e 110% em relação ao valor real dos princípios ativos em produtos acabados. Este intervalo de recuperação do método garante sua aplicabilidade nesta faixa de dosagem de princípios ativos.

A eficiência e confiabilidade do procedimento analítico apresentado podem ser confirmados por meio dos resultados de coeficiente de variação e porcentagem de recuperação do método.

O método estudado neste trabalho pode ser aplicado nos serviços de laboratório de controle de qualidade de medicamentos e na análise de formulações para regime de emagrecimento.

RIALA 6/857

TRUJILLO, L. M. ; CHAVES, M. A.; AKATUKA, A. S. & IHA, M. H. – Gas chromatography analysis of amphetamines and benzodiazepines in formulas for slim Study I: determination of diethylpropion and fenproporex. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 58 (1): 91-96, 1999.

ABSTRACT: This present study describes a gas chromatography method for simultaneous determination of diethylpropion and fenproporex that are present in formulas indicated for weight losing diets. This method was applied in three different formulas, consisting of drugs, in a range of quantities most commonly prescribed. The method consisted of amphetamines extraction with methylene chloride, followed by gas chromatography analysis, using phenylpropanolamine as an internal standard. The separation between the two substances was observed, with a retention time of 3,7 minutes for diethylpropion and 4,3 minutes for fenproporex. The maximum variation coefficient for the diethylpropion method was 2,28% and for the fenproporex it was 2,41%.

DESCRIPTORS: Gas chromatography; diethylpropion; fenproporex; formulas for slim.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASHTON, H. - Brain function and psychotropic drugs. Oxford University Press, 1992. p. 55-68, 75-77, 105.
2. BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P. & GOTLIEB, S.L.D. - Bioestatística. 1ª ed. rev., São Paulo, Editora Pedagógica e Universitária Ltda. 1981, p. 69-98.
3. BRASIL. Leis, Decretos etc - Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, 19 de maio de 1998. Seção I, p. 37. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.
4. CHAVES, M.A.; AKATUKA, A.S. & TRUJILLO, L.M. - Dietilpropiona, femproporex, diazepam e fenoltaleína: determinação em formulações para emagrecimento. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 54(1):36-43, 1994.
5. CLARKE'S - Isolation and identification of drugs. 2nd ed., London, The Pharmaceutical Press, 1986, p. 526-527, 538-539, 617.
6. GOODMAN AND GILMAN'S - The Pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., New York, Pergamon Press, 1990, p. 187-218, 428-429, 920-921.
7. LEACH, H & RAMSEY, J.D. Gas chromatography. In: CLARKE'S. Isolation and identification of drugs. 2nd ed. London, The Pharmaceutical Press, 1986, p. 178-200.

8. MANSON, J.E. & FAICH, G.A. - Pharmacotherapy for obesity - Do the benefits outweigh the risks? *The New England Journal of Medicine*, **335**(9): 659-660, 1996.
9. MARTINDALE - The extra pharmacopeia. 31st ed., London, Royal Pharmaceutical Society, 1996. p. 700-707, 1549-1550, 1552.
10. MEDEIROS NETO, G. - Tratamento farmacológico da obesidade: a necessidade de uma revisão científica e filosófica. *Rev. Ass. Med. Brasil*, **39**(4):257-259, 1993.
11. SCHVARTSMAN, S. - Intoxicações agudas. 4ª ed., São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1991, p. 34, 75-76, 84-85.
12. WILSON, C.O.; GISVOLD, O. & DOERG, R.F. - Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1977, p. 374-377, 416-420, 952-954.

Recebido para publicação em 21/05/98