

AVALIAÇÃO QUÍMICA E VISUAL DE FORMULAÇÕES DE AGENTES EMAGRECEDORES APREENDIDAS NA REGIÃO SUL DO BRASIL

TAÍS POLETTI¹; LUCAS MORAES BERNEIRA¹; LUAN FERREIRA PASSOS¹;
JEANIFER TEIXEIRA CAMACHO¹; CAROLINA FERREIRA VERGARA¹;
CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA²

¹Universidade Federal de Pelotas – taispoletti@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – claudiochemistry@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A obesidade e o excesso de peso são preocupações sérias de saúde pública em todo o mundo as quais estão ligadas a vários fatores de risco que podem diminuir a qualidade e a extensão da vida (CARVALHO, 2012). A fim de tratar essas condições, drogas de emagrecimento como sibutramina têm sido extensivamente empregadas terapeuticamente (CSUPOR, 2013). Esses medicamentos são controlados para evitar o uso ilícito e indiscriminado, porém existe um mercado ilegal paralelo que se utiliza da Internet e de farmácias irregulares para distribuir essas formulações (DECONINCK, 2014).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um produto farmacêutico pode ser caracterizado como falsificado quando é fraudulentamente rotulado, tem compostos diferentes na formulação ou concentrações distintas do indicado no recipiente. Essas formulações são perigosas para a saúde do usuário pois podem conter substâncias que podem levar a vários efeitos colaterais desconhecidos (ZENG, 2016).

Para fins forenses, os produtos farmacêuticos apreendidos precisam passar por um processo de identificação química que pode ser dificultada devido à sua matriz complexa (ZENG, 2016). Nesse sentido, a aplicação de processos de extração alternativos empregando irradiação de micro-ondas, por exemplo, pode ser um método promissor para aumentar a extração das moléculas-alvo da amostra (VINATORU, 2017). Além disso, há uma necessidade de determinar procedimentos rápidos, de baixo custo e sensíveis para detectar seus ingredientes ativos ou possíveis adulterações. Nesse sentido, uma possível ferramenta é a Calorimetria Exploratória Diferencial (CED) o qual é pouco utilizado como ferramenta forense para analisar drogas (BERNEIRA, et al. 2019).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi de avaliar extração sólido-líquido (ESL) e assistida por micro-ondas (EAM) aplicadas a formulações para emagrecimento apreendidas pela Polícia Federal em Pelotas (RS) assim como identificar as amostras por meio de inspeção visual, Espectroscopia no Infravermelho, CED e Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM).

2. METODOLOGIA

As amostras (Produto #1 e Produto #2) foram fornecidas pela Polícia Federal de Pelotas apreendidas em junho de 2017. Todas as análises foram realizadas em triplicatas após uma combinação de três ou mais cápsulas ou comprimidos de cada formulação. A avaliação dos resultados foi realizada a partir da comparação com um material de referência contendo cloridrato de sibutramina.

2.1 AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DE EXTRAÇÃO

Para a ESL, 500 mg do conteúdo das cápsulas foi extraído em 10 mL de metanol sob agitação de 1 minuto e injetadas em um equipamento de CG-EM.

Por sua vez, para EAM seguiram-se as condições experimentais similares utilizando um tempo de extração de 10 min sob 200 W de potência e 55 °C de temperatura. O sobrenadante dos extratos da ESL e de EAM foram analisados por CG-EM.

2.2 AVALIAÇÃO VISUAL E INSTRUMENTAL

As amostras foram avaliadas por meio de inspeção visual ao passo que 5 mg do seu conteúdo foi analisado por meio de Espectroscopia no Infravermelho ou de CED.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da inspeção visual do Produto #1 e #2 se pode verificar que os seus respectivos recipientes não estavam adequadamente lacrados expondo as cápsulas ao ambiente. Além disso, foram encontradas imprecisões no rótulo como falta de endereço do fabricante, holograma, nome comercial, forma farmacêutica e número de lote. Cabe também salientar que o alegado princípio ativo (sibutramina) foi grafado incorretamente e escrito em língua estrangeira o que é proibido na legislação brasileira. Dessa forma, os Produto #1 e #2 foram caracterizados falsificados. Deve-se notar que a inspeção visual é uma ferramenta complementar e que a assinatura química das amostras deve ser determinada a fim de confirmar a contrafeição do material (KOVACS, 2014).

A comparação do espectro de infravermelho do material de referência contendo cloridrato de sibutramina com o conteúdo do Produto #1 revelou várias discrepâncias entre os espectros resultantes. Vibrações moleculares típicas da sibutramina como N-H (3418 cm^{-1}), C-N (1406 cm^{-1}) e C-Cl (1010 cm^{-1}) não foram encontradas no Produto #1 indicando que o material não continha sua substância química ativa. Por outro lado, a comparação do Produto #2 com o material de referência revelou uma semelhança entre as bandas espectroscópicas possivelmente indicando a presença do suposto ingrediente ativo sibutramina.

Para fins forenses, a CED pode ser utilizada como uma avaliação rápida para determinar a presença ou ausência do princípio ativo uma vez que requer pouca preparação da amostra e menor custo de análise quando comparada a técnicas cromatográficas convencionais (CLAS, 1999). Nesse sentido, a análise por CED do material de referência revelou a presença de um evento endotérmico ($117,6\text{ °C}$) relacionado à desidratação do sólido seguido por outro evento endotérmico ($197,3\text{ °C}$) que correspondia ao ponto de fusão da sibutramina.

Nesse contexto, o perfil calorimétrico do Produto #1 (**Figura 1a**) indicou dois eventos exotérmicos relacionados a transições sólido-sólido ($73,4\text{ °C}$ e $88,5\text{ °C}$) no material sem a presença do ponto de fusão da sibutramina indicando sua ausência na formulação. Para o Produto #2 (**Figura 1b**), houve dois eventos endotérmicos que também não estavam associados a presença de sibutramina indo de encontro aos resultados preliminares da Espectroscopia de Infravermelho que indicava a presença de sibutramina no Produto #2. Dessa forma, a análise por CED indicou a ausência de sibutramina em ambas as amostras.

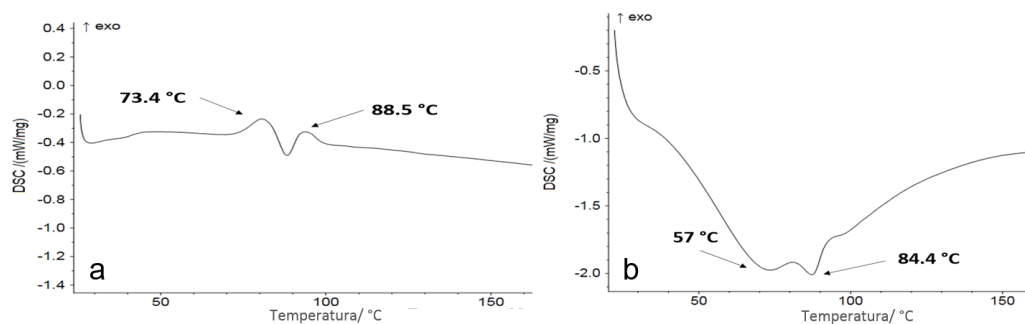


Figura 1. Termograma por CED do conteúdo das cápsulas do Produto #1 (a) e do Produto #2 (b).

A análise por CG-EM do conteúdo do Produto #1 utilizando ESL (**Figura 2a**) confirmou a ausência de sibutramina e a presença de cafeína na amostra. Por outro lado, utilizando EAM, se pode extrair outros adulterantes como fenoltaleína e ácido benzoico sendo assim, mais eficiente quando comparada a ESL. No caso do Produto #2 (**Figura 2b**) houve um aumento no sinal cromatográfico para o contaminante sulfuro e também a confirmação da ausência de sibutramina como anteriormente indicado pela análise por CED. O aumento do rendimento da extração utilizando irradiação de micro-ondas decorre da potencialização do contato entre o solvente e a amostra através da rotação dipolar e mecanismos de condução iônica (VINATORU, 2017).

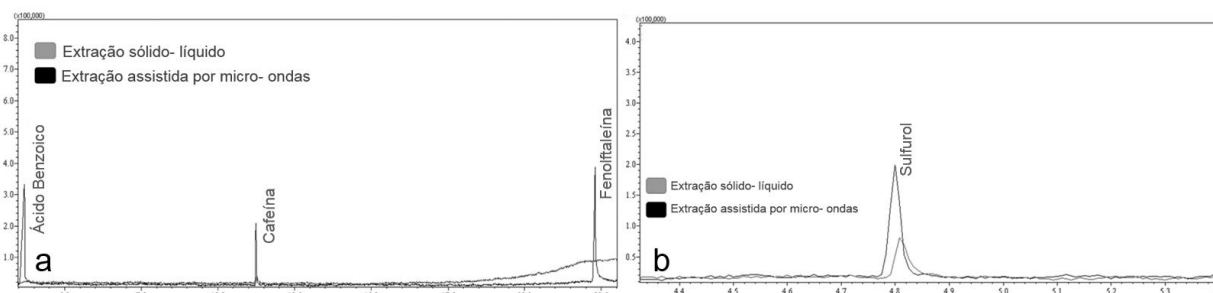


Figura 2. Comparação de métodos de extração aplicada ao Produto #1 (a) e Produto #2 (b).

As formulações ilícitas analisadas de agentes emagrecedores apresentavam considerável quantidade de adulterantes ou contaminantes na forma de cafeína, sulfuro, ácido benzoico ou fenoltaleína. Estas substâncias não declaradas no rótulo foram relatadas em trabalhos anteriores que analisaram alegadas formulações farmacêuticas de agentes de emagrecimento (REBIERE, 2012). Cabe salientar que esses compostos podem estar ligados a uma série de riscos à saúde para a qualidade de vida de seus usuários (CARVALHO, 2012).

Com base nos resultados, se pode verificar que a identificação de agentes emagrecedores deve ser utilizada através de uma sequência analítica compreendendo duas ou mais técnicas a fim de obter resultados adequados e confiáveis. Isso se deve principalmente devido a influência de excipientes, adulterantes e contaminantes que podem estar presentes na amostra dificultando o processo de análise e uma interpretação correta dos resultados (DECONINCK, 2014).

No Brasil, a sibutramina, é um fármaco controlado por lei presente na lista B2 (substâncias anoréxicas psicotrópicas) da Agência Nacional de Vigilância

Sanitária que é a autarquia pública responsável pela regulação da distribuição de drogas farmacêuticas no país (ANVISA, 2019). De acordo com a legislação brasileira, a produção, distribuição e comercialização de produtos farmacêuticos falsificados ou adulterados como observado nas amostras são classificados como crime punível por até 15 anos de reclusão e/ou multa (BERNEIRA, et al. 2019).

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, as amostras analisadas eram falsificadas compostas de adulterantes ou contaminadas. Além disso, se mostrou necessária a aplicação de uma sequência analítica para se obter resultados adequados. Quanto aos procedimentos de extração, a EAM mostrou-se mais eficiente que ESL sendo uma ferramenta alternativa para a análise de agentes emagrecedores.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), Resolução - RDC N° 192 de 11 de dezembro de 2017. Acessado em 3 de set. 2019. Online. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/lista-de-substancias-sujeitas-a-controle-especial>.

BERNEIRA, L. M., FREITAS, S. C., SILVA, C. C., MACHADO, A., PEREIRA, C. M. P., SANTOS, M. A. Z. Application of differential scanning calorimetry in the analysis of apprehended formulations of anabolic androgenic steroids. **Forensic Science International**, v.296, p.15-21, 2019.

CARVALHO, L.M.; COHEN, P.A.; SILVA, C. V.; MOREIRA, A.P.L.; FALCÃO, T.M.; DAL MOLIN, T.R.; ZEMOLIN, G.; MARTINI, M. A new approach to determining pharmacologic adulteration of herbal weight loss products, **Food Additives & Contaminants: Part A**, v.29, n.11, p.1661-1667, 2012.

CLAS, S.; DALTON, C.; HANCOCK, B. Differential scanning calorimetry: applications in drug development, **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.2, p.311–320, 1999.

CSUPOR, D.; BOROS, K.; DANKÓ, B.; VERES, K.; SZENDREI, K.; HOHMANN, J. Rapid identification of sibutramine in dietary supplements using a stepwise approach, **Die Pharmazie**, v.68, n.1, p. 15-18, 2013.

DECONINCK, E.; CAUWENBERGH, T.; BOTHY, J.L.; CUSTERS, D.; COURSELLE, P.; DE BEER J.O. Detection of sibutramine in adulterated dietary supplements using attenuated total reflectance-infrared spectroscopy, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.100, p. 279–283, 2014.

KOVACS, S.; HAWES, S.E.; MALEY, S.N.; MOSITES, E.; WONG, L.; STERGACHIS, A. Technologies for detecting falsified and substandard drugs in low and middle-income countries, **PLoS ONE**, v.9, 2014.

REBIERE, H.; GUINOT, P.; CIVADE, C.; BONNET, P.A.; NICOLAS, A. Detection of hazardous weight-loss substances in adulterated slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection, **Food Additives & Contaminants: Part A**, v.29, p.161–171, 2012.

VINATORU, M.; MASON, T.J.; CALINESCU, I. Ultrasonically assisted extraction (UAE) and microwave assisted extraction (MAE) of functional compounds from plant materials, **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.97, p.159–178, 2017.

ZENG, Y.; Xu, Y.; KEE, C.L.; LOW, M.Y.; GE, X. Analysis of 40 weight loss compounds adulterated in health supplements by liquid chromatography quadrupole linear ion trap mass spectrometry: Analysis of 40 weight loss compounds adulterated in health supplements by LC-MS/MS, **Drug Testing and Analysis**, v.9, 2016.