

AVALIAÇÃO QUÍMICA E VISUAL DE FORMULAÇÃO HERBAL PARA EMAGRECIMENTO ADULTERADA COM SIBUTRAMINA

JEANIFER TEIXEIRA CAMACHO¹; LUCAS BERNEIRA MORAES²; NATHALIA PEREIRA KOLTZ DE LIMA³; TAIS POLETTI⁴; THAIS FIGUEIREDO RODECHIERO⁵; CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – jeanifertm@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – lucas.berneira@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – nathaliaalima2102@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – taispoletti@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – thaisfigueiredor@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – claudiochemistry@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a obesidade e o sobrepeso estão entre os grandes desafios da saúde pública visto que levam ao desenvolvimento de doenças crônicas (YANOVSKI, 2000). Nesse sentido, existe uma crescente procura por medicamentos emagrecedores os quais atuam na estimulação do sistema nervoso, supressão de apetite e aumento do metabolismo (WHO, 2011). Entretanto, vários compostos como, por exemplo, fentermina, fenfluramina, amfepramona, clobenzorex e sibutramina foram retiradas de inúmeros mercados incluindo o dos Estados Unidos, do Brasil e da União Europeia devido aos seus efeitos colaterais que podem ser semelhantes aos efeitos tóxicos da anfetamina. (WHO, 2011; IOANNIDES-DEMOS et al. 2011).

Com a proibição no mercado legal, estes medicamentos vêm sendo distribuídos ilegalmente sendo, muitas vezes, encontrados como adulterantes em formulações a base de extratos vegetais (DE FREITAS, 2019). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um produto farmacêutico rotulado fraudulentamente ou com concentrações e composição diferentes do indicado no rótulo pode ser definido como uma formulação falsificada (ZENG et al, 2017). Estes produtos são extremamente perigosos ao usuário, pois podem conter substâncias desconhecidas acarretando graves efeitos colaterais como midríase acentuada, pele pálida (devido à contração dos vasos sanguíneos) e taquicardia podendo levar à degeneração de células do cérebro (DECONINCK, 2013).

Assim, a aplicação de técnicas analíticas para a análise de formulações é de extrema importância para identificar drogas falsificadas e controlar sua distribuição ilícita. De acordo com literatura, existem várias técnicas para a determinação de sibutramina e de outros agentes emagrecedores incluindo ferramentas cromatográficas, espectroscópicas e espectrométricas (DE FREITAS, 2019). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi de identificar possíveis adulterações em uma formulação herbal para emagrecimento através de inspeção visual, Espectroscopia no Infravermelho, Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM).

2. METODOLOGIA

As análises de avaliação química e visual foram realizadas em uma formulação herbal na forma de cápsulas obtida através da Internet em maio de 2019. O conteúdo de três cápsulas foi combinado previamente às análises. Para a CG-EM, a quantificação foi realizada através de uma curva analítica utilizando cloridrato de sibutramina como material de referência nas concentrações de 0,5,

1, 2, 3 e 4 mg.mL⁻¹. Os resultados representam a média \pm desvio padrão de triplicatas do conteúdo das cápsulas.

2.1 INSPEÇÃO VISUAL

A inspeção visual foi realizada utilizando como base a lista de verificação de medicamentos suspeitos disponibilizado pelo Department of Quality Assurance and Safety of Medicines (QSM) avaliando parâmetros como informações contidas no rótulo, integridade de cápsulas e estado do recipiente.

2.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

Aproximadamente 5 mg do conteúdo das cápsulas da formulação herbal foi inserida em um espectrometro e analisadas de 4000 cm⁻¹ para 600 cm⁻¹

2.3 EXTRAÇÃO ASSISTIDA POR BANHO ULTRASONICO

Em um microtubo, 20 mg do conteúdo da formulação herbal foram extraídos em 1 mL de metanol sob banho ultrasônico à temperatura ambiente durante 10 min. Ao fim desse período, as amostras foram centrifugadas por 5 min e uma alíquota da camada superior foi analisada por CG-EM e CCD. O método de extração seguiu o proposto por CSUPOR et al. (2013).

2.4 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

A solução extraída da formulação herbal e o material de referência foram introduzidos separadamente em placas de sílica (10x5 cm) e analisada utilizando como fase móvel hexano:acetona (10:1, v/v). Os resultados foram visualizados através de vapores de iodo. O método de análise seguiu o proposto por ARIBURNU et al. (2012).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi avaliada inicialmente pela aparência, embalagem e rótulo de acordo com as diretrizes para a detecção de produtos falsificados. De acordo com os parâmetros propostos, várias informações não foram encontradas no rótulo da formulação herbal incluindo registro comercial, nome do fabricante, endereço do fabricante e número do lote. Além disso, se verificou a ilegibilidade de alguns princípios ativos que foram descritos de forma errônea ou em língua inglesa o que é proibido na legislação brasileira.

A análise visual do conteúdo das cápsulas indicou uma composição não uniformes em forma, tamanho e cor das partículas. Cabe salientar que se verificou a presença de grânulos não característicos no conteúdo vegetal. Além disso, se observou que não haviam marcações, quebras ou capsulas vazias. Com base na inspeção visual, se pode indicar que a formulação herbal continha vários sinais de falsificações sendo, assim, potencialmente um produto contrafeito.

Em relação à Espectroscopia de Infravermelho, foram observadas bandas que possibilitaram o indício da presença de sibutramina na formulação herbal como, por exemplo, N-H (3398 cm⁻¹), =C-H (3036 cm⁻¹), C=C (1669 cm⁻¹), C-Cl (1013 cm⁻¹), Ar-H (821 cm⁻¹). Isso se deve a presença de bandas que também estavam presentes no espectro de infravermelho no material de referência. No entanto, a confirmação de adulterante não foi possível visto que a matriz herbal interferiu nos resultados obtidos.

A aplicação da amostra em CCD revelou a presença de um ponto na cromatoplaça com um fator de retenção de 0,475 que foi bastante similar ao valor de 0,5 encontrado para o material de referência que continha cloridrato de

sibutramina. Dessa forma, se pode indicar com maior clareza a presença deste adulterante na formulação herbal.

A análise por CG-EM (**Figura 1**) indicou a presença de um pico no tempo de retenção de 18 min o qual correspondia à sibutramina. A presença deste composto pode ser confirmada através de sua fragmentação característica apresentando os fragmentos de m/z 164 e m/z 114 que correspondem a quebras na estrutura da sibutramina. Visto que essa substância não estava descrita no rótulo e visto a sua ação emagrecedora, a sibutramina encontrada na formulação pode ser caracterizada como um adulterante. Cabe também salientar que o fabricante não possui registro para a distribuição de sibutramina que atualmente só pode comercializada pelos laboratórios Aché e Torrent Brasil. Dessa forma, se pode concluir que a formulação herbal é falsificada.

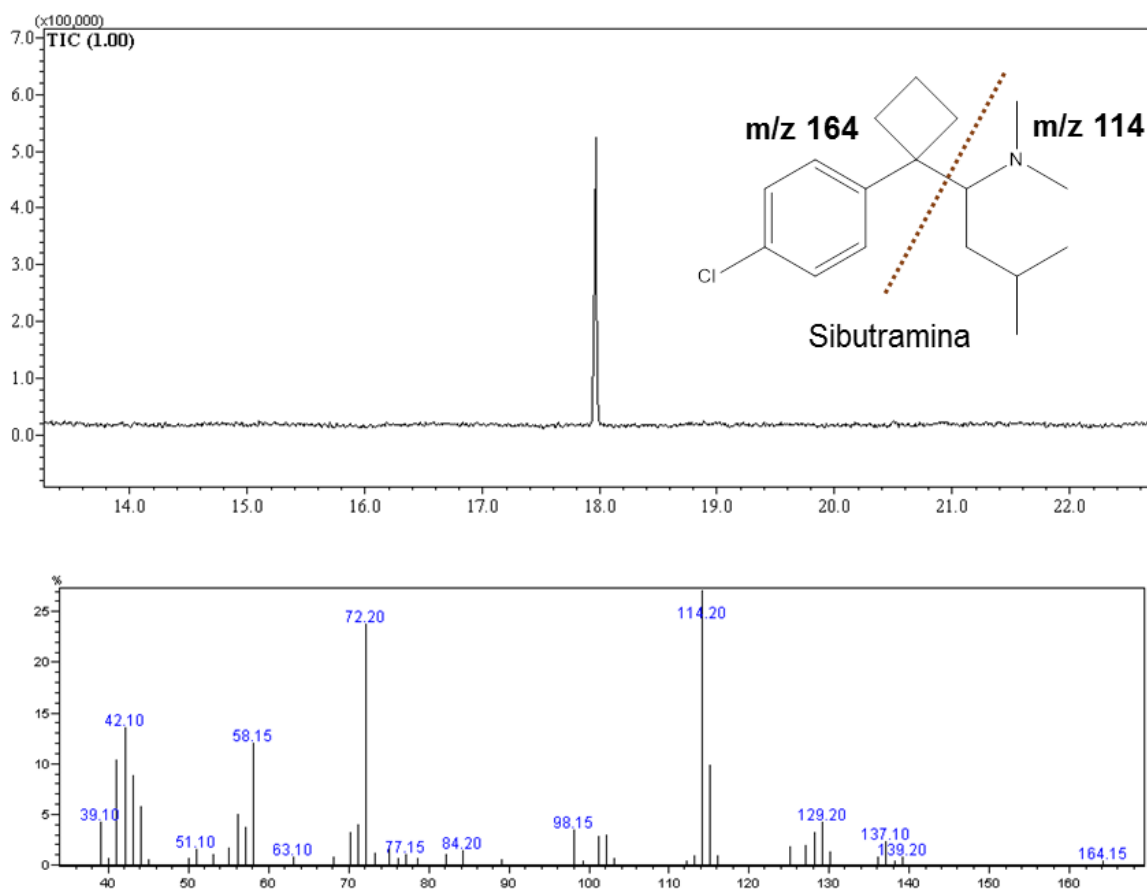


Figura 1. Cromatograma e espectro de massas do conteúdo extraído das cápsulas da formulação herbal.

Através da curva de calibração com o material de referência sibutramina foi possível identificar a quantidade de adulterante nas cápsulas cujo valor foi de $22,49 \pm 0,33$ mg/cápsulas. De acordo com a ANVISA, a dose diária máxima de sibutramina é de 15 mg. Nesse sentido, o usuário da formulação herbal adulterada com sibutramina estaria consumindo uma superdosagem do adulterante resultando em efeitos adversos como taquicardia, hipertensão, cefaleia e tontura. Além disso, a sibutramina é contraindicado em pacientes com massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m^2 , doenças cardiovasculares, diabéticos mellitus do tipo 2.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados, a amostra apresentou falsificação com alta concentração de sibutramina utilizada como adulterante neste produto. Assim, o consumo da formulação herbal pode ocasionar sérios riscos à saúde do usuário. Cabe salientar que as técnicas utilizadas são de suma importância para a detecção satisfatória do composto já que existem vários interferentes que podem conduzir a falsas interpretações.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIBURNU, E., ULUDAG, M. F., YALCINKAYA, H., YESILADA, E. Comparative determination of sibutramine as an adulterant in natural slimming products by HPLC and HPTLC densitometry. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 64, p. 77-81, 2012.

ANVISA, **Cloridrato de sibutramina monoidratado**, 2016. Acessado em 03 de Set de 2019. **Disponível em:** http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23798272016&pIdAnexo=3947313.

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., SACRÉ, P. Y., COURSELLE, P., DE BEER, J. O. Chromatography in the detection and characterization of illegal pharmaceutical preparations. **Journal of Chromatographic Science**, v. 51, n. 8, p. 791-806, 2013.

DE FREITAS, S. C., DOS SANTOS, M. A., BERNEIRA, L. M., ORTIZ, R. S., DE PEREIRA, C. M. P. Microwave-assisted extraction and differential scanning calorimetry in the chemical identification of slimming agents apprehended in the south region of Brazil. **Science & Justice**, v. 59, n. 2, p. 190-198, 2019.

IOANNIDES-DEMOS, L. L., PICCENNA, L., MCNEIL, J. J. Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. **Journal of Obesity**, v. 2011, 2010.

YANOVSKI, S. Z. Overweight, obesity, and health risk: National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. **Archives of International Medicine**, v. 160, n. 7, p. 898-904, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION ATC/DDD Index, **Antiobesity Preparations, Diet Products 2018-12-13**. Acessado em 03 de Set de 2019. **Disponível em:** https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=a08aa&showdescription=yes.

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. **Drug Testing and Analysis**, v. 8, n. 3-4, p. 351-356, 2016.