

EMPREGO DO ELETRODO DE DIAMANTE PARA O DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO VOLTAMÉTRICO PARA CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS PARA O TRATAMENTO DE DISPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Erica B. SCHERLOWSKI^{1,*}, Yasmin M. SILVA¹, Renan N. SANTOS¹, Gustavo FIX¹, Bruna COLDIBELI¹, Elen R. SARTORI¹

erica.brehmer.scherlowski@uel.br*, elensartori@uel.br

¹Universidade Estadual de Londrina, PR - Brasil

Resumo

Este estudo descreve o comportamento voltamétrico do fármaco doxazosina (DOX) baseado na sua oxidação na superfície do eletrodo de diamante dopado com boro pré-tratado anodicamente (EDDB-PTA), bem como o desenvolvimento de um procedimento analítico para aplicação em controle de qualidade de medicamentos que contenham este fármaco em sua formulação. A DOX apresentou um pico de oxidação irreversível em +0,91 V (vs Ag/AgCl (KCl 3,0 mol L⁻¹)). As medidas foram realizadas em solução tampão Britton-Robinson (pH 5,0) e no estudo da velocidade de varredura verificou-se que a oxidação da DOX ocorre por difusão das espécies na superfície do EDDDB-PTA. A curva analítica apresentou linearidade no intervalo de concentração de 0,10 – 1,28 µmol L⁻¹ com limite de detecção de 0,022 µmol L⁻¹. O procedimento analítico desenvolvido pode ser aplicado em controle de qualidade de medicamentos, sem interferência de excipientes presentes na matriz das amostras (comprimidos).

Palavras-chave: determinação analítica, doxazosina, voltametria, eletrodo de carbono.

Introdução

A hiperplasia prostática benigna é uma doença que afeta a qualidade de vida de muitos homens acima dos 50 anos de idade. Ela consta de um tumor benigno que aumenta de forma lenta e gradual, dificultando o ato de urinar dos homens, pois bloqueia a passagem de urina pela uretra, provocando o pressionamento da bexiga e consequentemente aumento da vontade de urinar (Pool, 1996). Esta doença deve ser tratada para evitar danos ao sistema renal do homem. Um método não cirúrgico bastante empregado para o tratamento dos sintomas relacionados a esta doença é a administração do fármaco mesilato de doxazosina (DOX), de forma contínua. Este age de forma eficaz e segura auxiliando na urodinâmica e de sintomas associados. Os medicamentos que contêm DOX estão disponíveis na forma de comprimidos na dosagem de 2 mg e 4 mg, de referência e genéricos.

O fármaco DOX também é utilizado como agente inicial para o controle da pressão sanguínea, podendo ser administrado em associação a outros medicamentos para pressão alta, como diuréticos e betabloqueadores (Young; Brogden, 1988).

Em vista da importância deste fármaco para o tratamento da hiperplasia prostática benigna e hipertensão arterial, é importante e necessário a utilização de método analítico simples,

I Seminário de Gestão Integrada em Qualidade - 1 e 2 de agosto de 2024, UEL – Paraná

ambientalmente mais amigável e rápido para o controle de qualidade de medicamentos contendo DOX disponíveis para o consumo humano, uma vez que maiores ou menores teores deste fármaco no medicamento pode prejudicar o tratamento dos pacientes.

Vários trabalhos da literatura reportam o emprego da cromatografia líquida de alta eficiência para a determinação deste fármaco em medicamentos (Shrivastava, 2012; Shrivastava; Jain; Varshneya, 2014). Entretanto, a voltametria associada a eletrodos de carbono, como o eletrodo de diamante dopado com boro (EDDB) pode ser empregada como alternativa para o controle de qualidade de medicamentos que contêm este fármaco em sua composição. O emprego desta técnica e eletrodo em procedimentos analíticos desenvolvidos para controle de qualidade de fármacos proporcionam preparo simples de amostras, nenhum uso de solventes orgânicos durante as análises e simplicidade de operação. O EDDB tem sido amplamente utilizado em determinações voltamétricas de fármacos devido a sua estabilidade, baixa corrente de fundo e ampla janela de potencial de trabalho (Baluchová et al., 2019).

Em vista disso, este trabalho descreve o desenvolvimento de um procedimento voltamétrico individual para a determinação de DOX em comprimidos para aplicação em controle de qualidade de medicamentos disponíveis para consumo humano.

Material e Métodos

Todas as soluções foram preparadas empregando água ultrapura. A DOX foi adquirida da Sigma-Aldrich e preparada em eletrólito suporte contendo 50% dimetilsulfóxido (DMSO). A solução tampão Britton-Robinson foi utilizada como eletrólito suporte para as medidas voltamétricas.

Todas as medidas voltamétricas foram realizadas em uma célula eletroquímica de vidro contendo três eletrodos, o EDDB (8000 ppm de boro; 0,25 cm² de área geométrica; Adamant Technologies AS, Suíça) como eletrodo de trabalho, o Ag/AgCl (KCl 3,0 mol L⁻¹) como eletrodo de referência e uma placa de platina (0,5 cm² de área geométrica) como eletrodo auxiliar. A célula eletroquímica foi acoplada ao potenciostato AUTOLAB PGSTAT 101 (Metrohm Autolab B.V., Holanda) controlado pelo programa NOVA 2.1. O EDDB foi pré-tratado anodicamente pela aplicação de +0,25 A cm⁻² durante 60 s em solução de ácido sulfúrico 0,5 mol L⁻¹.

Resultado e Discussões

Inicialmente, pela voltametria cíclica, observou-se que a DOX apresentou um pico de oxidação em +0.91 V (*vs* Ag/AgCl (KCl 3,0 mol L⁻¹)) e um pico de redução em -0,84 V, em solução tampão Britton-Robinson (pH 4,0) com o EDDB pré-tratado anodicamente (EDDB-PTA). A dependência do pico de oxidação com o pico de redução foi estudada, observando-se que o pico de redução é dependente do pico de oxidação. Também, no estudo no qual a varredura de potencial foi

revertida para o sentido anódico após a obtenção do pico de redução, outro processo de oxidação próximo de +0,67 V foi observado, sendo este dependente de pico de redução. Sendo assim, foram observados 3 processos eletroquímicos da DOX sobre o EDDB-PTA em solução tampão BR (pH 4,0). No entanto, o desenvolvimento do procedimento analítico para a determinação de DOX foi realizado apenas para o pico de oxidação observado em +0.91 V, uma vez que é o único processo independente.

No estudo comparativo entre os dois tipos de pré-tratamentos eletroquímicos do EDDB, PTA e pré-tratamento catódico (PTC), notou-se que o EDDB-PTA apresentou um melhor desempenho, em termos de maior intensidade de corrente e melhor repetibilidade (menor valor de desvio padrão relativo) entre as medidas.

Em seguida, a resposta voltamétrica da DOX em diversos valores de pH, foi avaliada empregando-se solução tampão BR com valores de pH de 2,0 a 10,0 e a voltametria de pulso diferencial (VPD). Com base nos resultados obtidos, foi possível observar que em pH 5,0 a DOX apresentou maior intensidade de corrente e melhor repetibilidade (menor valor de desvio padrão relativo) entre as medidas, e por isso, foi selecionado para a continuidade dos experimentos.

No estudo da velocidade de varredura usando voltametria cíclica realizado de 5 mV s^{-1} a 300 mV s^{-1} , verificou-se que a oxidação da DOX ocorre por difusão das espécies na superfície do EDDB-PTA em solução tampão BR (pH 5,0).

Os parâmetros instrumentais da voltametria de onda quadrada (VOQ) foram otimizados, selecionando os valores de 50 mV, 30 Hz e 4 mV, respectivamente para amplitude, frequência e incremento de varredura. Em seguida, empregando-se as condições experimentais e instrumentais selecionadas, a curva analítica para DOX foi construída. Ela apresentou linearidade no intervalo de concentração de $0,10 - 1,28 \mu\text{mol L}^{-1}$ em solução tampão BR (pH 5,0) e EDDB-PTA. O limite de detecção (LD) foi calculado pela equação $3,3\sigma/\alpha$, onde σ é o desvio padrão de 10 medidas do branco e α é o coeficiente angular da curva analítica, obtendo-se o valor de $0,022 \mu\text{mol L}^{-1}$.

Os excipientes comumente encontrados nos comprimidos foram avaliados. A resposta voltamétrica da DOX foi avaliada na ausência e presença dos compostos potencialmente interferentes. Verificou-se nesse estudo que não houve diferença em termos de intensidade de corrente e potencial de oxidação da DOX na presença desses compostos.

Por fim, a precisão do procedimento analítico desenvolvido foi avaliada pela repetibilidade e precisão intermediária, resultando em valores de desvio padrão relativo $< 3,0\%$, o que indica excelente repetibilidade entre as medidas obtidas no mesmo dia e em dias distintos.

Conclusões

Em vista dos resultados obtidos verifica-se que a VOQ em conjunto com o EDDB-PTA



proporciona uma determinação analítica rápida, simples, sem uso de reagentes orgânicos de considerável toxicidade e com reduzido descarte de resíduos prejudiciais ao meio ambiente, além, de apresentar seletividade e sensibilidade e não necessidade de renovação da superfície do eletrodo. Por fim, o método desenvolvido se mostra uma ótima alternativa para análises de rotina de DOX em indústrias farmacêuticas.

Referências

BALUCHOVÁ, Simona; DAŇHEL, Aleš; DEJMKOVÁ, Hana; OSTATNÁ, Veronika; FOJTA, Miroslav; SCHWARZOVÁ-PECKOVÁ, Karolina. Recent progress in the applications of boron doped diamond electrodes in electroanalysis of organic compounds and biomolecules – A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 1077, p. 30–66, 2019.

POOL, J. DOXAZOSIN: A NEW APPROACH TO HYPERTENSION AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. **International Journal of Clinical Practice**, v. 50, n. 3, p. 154–163, 1996.

SHRIVASTAVA, Alankar. Stability-Indicating RP-HPLC Method for the Simultaneous Determination of Prazosin, Terazosin, and Doxazosin in Pharmaceutical Formulations. **Scientia Pharmaceutica**, v. 80, n. 3, p. 619–631, 2012.

SHRIVASTAVA, Alankar; JAIN, Manali; VARSHNEYA, Rakhee. Determination of doxazosin in different matrices: a review. **International Journal of Advanced Chemistry**, v. 2, n. 2, 2014.

YOUNG, Ronald A.; BROGDEN, Rex N. Doxazosin: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Mild or Moderate Hypertension. **Drugs**, v. 35, n. 5, p. 525–541, 1988.

AGRADECIMENTOS: Os autores agradecem ao CNPq (30576/2022-5), CAPES (88887.674846/2022-00 88887.830330/2023-00) e Fundação Araucária pelo suporte financeiro.

