

## Determinação de bromexina e ambroxol em amostras farmacêuticas e biológicas utilizando eletroforese capilar (CE-C<sup>4</sup>D)

\*Fabiana S. Felix (PG), Lúcia H.G. Coelho (PG), Ivano G.R. Gutz (PQ), Lúcio Angnes (PQ)

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-900, São Paulo

(ffelix@iq.usp.br)

Palavras Chave: bromexina, ambroxol, eletroforese capilar, produtos farmacêuticos, amostras biológicas.

### Introdução

Bromexina (N-(2-amino-3,5-dibromobenzil)-N-metilciclohexanamina) e ambroxol (trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzil)amino]ciclohexanol) são agentes mucolíticos comumente utilizados no tratamento de doenças respiratórias. Vários métodos analíticos foram propostos para a determinação de cada fármaco, incluindo a espectrofotometria e HPLC. Há poucos trabalhos descrevendo a quantificação simultânea destes compostos. A eletroforese capilar (CE) surge como uma alternativa interessante na análise de fármacos por sua rapidez e seletividade. O presente trabalho descreve a determinação de bromexina e ambroxol em produtos farmacêuticos, bem como a quantificação simultânea destes fármacos em amostras biológicas utilizando eletroforese capilar com detecção condutométrica sem contato (CE-C<sup>4</sup>D) [1]. A separação dessas espécies torna-se interessante em amostras biológicas uma vez que o ambroxol é um metabólito da bromexina.

### Resultados e Discussão

Os experimentos foram realizados em um aparelho de eletroforese desenvolvido por outros integrantes do grupo de pesquisa [1]. O detector condutométrico foi operado a 600 kHz e a separação foi promovida sob potencial de + 15 kV, utilizando o tampão acetato de sódio/ácido acético 10 mmol L<sup>-1</sup>. O efeito das condições operacionais bem como o eletrólito de corrida e a posição do detector condutométrico foram avaliados para ambos os fármacos. Na melhor condição, uma série de experimentos, em triplicata, foi realizada utilizando soluções padrão de bromexina em diferentes concentrações para o levantamento da curva analítica numa faixa compreendida entre 50 e 500 μmol L<sup>-1</sup> (LD = 3,6 μmol L<sup>-1</sup>). Estudo de repetibilidade realizado com solução de bromexina 400 μmol L<sup>-1</sup> (n = 10) apresentou desvio padrão relativo de 7,3 %. Para as amostras farmacêuticas do analito, aplicou-se o teste estatístico t-Student para a comparação de uma média experimental obtida através CE com o valor encontrado pelo fabricante (análise por HPLC). Como o valor crítico de t ( $t_{crit} = 4,3$ , p = 0,05, 3 graus de liberdade) é maior do que o valor calculado ( $t_{calc} = 2,92$ ) não há evidência de diferenças estatisticamente

significativas entre os valores comparados. Para o ambroxol, a faixa linear de calibração foi obtida entre 0,01 e 1,4 mmol L<sup>-1</sup> (LD = 2,0 μmol L<sup>-1</sup>). Para 10 injeções consecutivas de uma solução do analito 0,1 mmol L<sup>-1</sup>, o desvio padrão relativo foi de 3,7 %. Quanto às análises de ambroxol em produtos farmacêuticos, os resultados obtidos por CE foram comparados com o método recomendado pela farmacopéia britânica [2] e as diferenças relativas ficaram situadas entre -0,9 e +1,4 %. Estudos de recuperação do ambroxol foram realizados em amostras biológicas (sangue, urina, saliva e suor) e os valores encontrados variaram de 97 até 101 %. A quantificação simultânea dos fármacos foi possível na presença de 10 % de acetoneitrila, como mostra a Figura 1. Para 10 injeções consecutivas das soluções de bromexina e ambroxol, 200 μmol L<sup>-1</sup> cada uma, os desvios padrões relativos foram 5,5 e 2,8 % respectivamente.

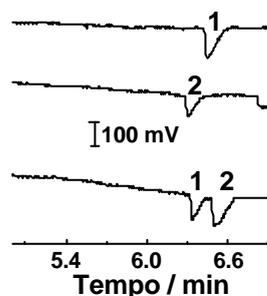


Figura 1. Eletroferogramas de soluções padrão de (1) bromexina e (2) ambroxol. Condições experimentais: capilar de sílica fundida ( $d_i = 50 \mu\text{m}$ ,  $d_o = 375 \mu\text{m}$ ,  $L = 10 \text{ cm}$ ), injeção hidrodinâmica (30 s e 10 cm).

### Conclusões

O Método proposto baseado em CE-C<sup>4</sup>D mostrou-se adequado para a determinação de bromexina e ambroxol em produtos farmacêuticos, e os estudos preliminares mostraram que a técnica é promissora para análises simultâneas em amostras biológicas.

### Agradecimentos

CNPq, FAPESP.

<sup>1</sup> Fracassi da Silva, J.A., Lago, C.L., Anal. Chem. **1998**, 70, 4339.

<sup>2</sup> British Pharmacopoeia, Vol I, London, **2005**.