Doutoranda: Karla Regina Warszawski de Oliveira
Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Domingues Nazário

Desenvolvimento de técnicas miniaturizadas para extração e quantificação de fármacos empregados no tratamento de síndrome metabólica em amostras de plasma e urina humanos

A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de doenças como hipertensão, diabetes e dislipidemias que de forma simultânea atingem a saúde de um indivíduo. Estes pacientes geralmente têm a indicação do uso de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes, que juntos a dieta e atividades físicas, visam o controle da pressão arterial e dos níveis plasmáticos de açucares e frações lipídicas. Contudo, considerando o perfil do uso crônico destes medicamentos nos protocolos terapêuticos, o que pode levar com o tempo, a perda da eficácia e até mesmo danos a órgãos por sub ou superdosagens. Faz-se necessário o monitoramento destes nos principais fluidos biológicos associados a farmacocinética destes medicamentos, que são o plasma associado ao processo de absorção e a urina associada ao processo de excreção. Na literatura é possível encontrar métodos de quantificação destes fármacos em amostras farmacêuticas e biológicas, porém não de forma simultânea, e para o processo de preparo de amostras, não fora encontrado métodos que contemplasse o uso de técnicas miniaturizadas de extração utilizando fases extratoras de custo acessível, que permitissem seu emprego em rotinas terapêuticas clínicas. A introdução direta de fluidos biológicos ao sistema cromatográfico, pode causar o entupimento e gerar resultados sem precisão/exatidão. Nesse contexto, o presente estudo teve o objetivo de desenvolver métodos empregando cromatografia líquida de alta eficiência, e na etapa de preparo de amostras as técnicas de Microextração com sorbente empacotado (MEPS) e Extração em fase sólida em ponta de ponteira (PT-SPE), utilizando como fases extratoras derivados do grafeno e sílica em amostras de plasma e urina humanos. O métodos cromatográficos desenvolvidos para a determinação dos 5 analitos nas faixas de concentrações de 17,0-85,0 μg mL^{-1}(metformina), 0,1-0,5 μg mL^{-1}(anlodipino), 1,0-5,0 μg mL^{-1} (losartana), 0,1-0,5 μg mL^{-1} (glibenclamida) e 0,4-2,0 μg mL^{-1} (sinvastatina), para as amostras de urina, e plasma nas faixas de concentrações de 85,0-425,0 μg mL^{-1}(metformina), 0,5-2,5 μg mL^{-1}(anlodipino), 5,0-25,0 μg mL^{-1} (losartana), 0,5-2,50 μg mL^{-1} (glibenclamida) e 2,0-10,0 μg mL^{-1} (sinvastatina). Na otimização do preparo de amostras foi realizada a determinação dos solventes de condicionamento e lavagem por análise univariada, e as condições de extração por MEPS e PT-SPE foram determinadas por meio de análise multivariada. Os parâmetros cromatográficos que permitiram a separação foram fase móvel água ultrapura pH 3,0 e metanol pH 4,0, em modo gradiente com fluxo de 0,3 a 0,5 mL min^{-1} a 35°C. A fase que apresentou melhor fator de recuperação foi a de grafeno reduzido ancorado a sílica de fase reversa (Gor-C18), com um percentual de recuperação na faixa de 81,1-96,7 % na urina e 90,5 - 93,1 % no plasma por MEPS e por PT-SPE 77,4 - 88,4 % na urina e 87,8 - 89,4 % no plasma. Com isso os métodos foram validados utilizando o Gor-C18 como fase extratora nos parâmetros de linearidade, sensibilidade, seletividade, precisão, exatidão, robustez e efeito matriz, utilizando como protocolo os recomendados pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Os métodos foram considerados lineares, sensíveis, precisos, exatos e robustos segundo os parâmetros do FDA e nenhum efeito matriz significativo foi encontrado. Com isso os métodos desenvolvidos permitiram a quantificação destes fármacos, sendo promissores candidatos a métodos para rotinas clínicas para verificação da eficácia terapêutica desses medicamentos.

Palavras-chave: HPLC; MEPS; PT-SPE; Síndrome metabólica