

VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE DISSOLUÇÃO PARA A ASSOCIAÇÃO ANTI-HIPERTENSIVA DELAPRIL E MANIDIPINO EM COMPRIMIDOS COM BASE NO PERFIL DE ABSORÇÃO DO MANIDIPINO

Goelzer G.K.¹, Todeschini V.², Volpato N.M.³

1 Gustavo K. Goelzer, faculdade de Farmácia, UFRGS (gustavokgkg@gmail.com)

2 Vítor Todeschini, faculdade de Farmácia, UFRGS

3 Nádia Maria Volpato, faculdade de Farmácia, UFRGS



UFRGS
PROFESQ

XXV SIC
Salão Iniciação Científica

CS - Ciências da Saúde

INTRODUÇÃO

A combinação de delapril (DEL), um inibidor da enzima conversora de angiotensina e manidipino (MAN), um antagonista de canais de cálcio - cujas estruturas estão representadas abaixo (Figura 1) - apresenta capacidade de produzir um efeito anti-hipertensivo sinérgico de longa duração, sendo considerada uma adequada alternativa no

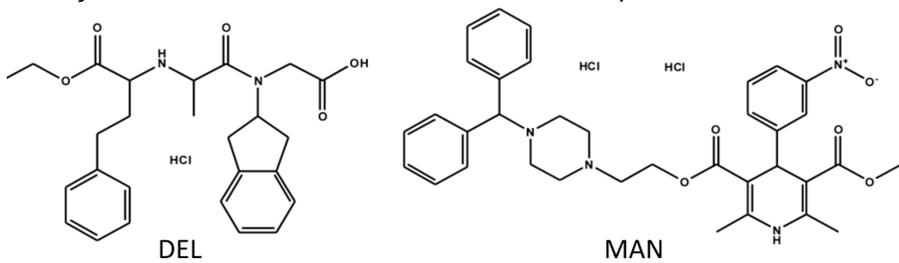


FIGURA 1. Estruturas das moléculas de DEL e MAN, respectivamente.

OBJETIVOS

O teste de dissolução é uma ferramenta muito importante utilizada pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de produtos, no controle de qualidade de rotina e na avaliação da bioequivalência entre medicamentos, entretanto, há diversos fatores que podem influenciar o processo de dissolução e também interferir na reprodutibilidade dos resultados do teste, sendo necessário realizar a sua validação. Portanto, este trabalho teve por objetivo avaliar criteriosamente as condições no desenvolvimento de metodologia potencialmente discriminativa, que possibilite detectar mudanças na formulação, no processo de fabricação e nas características físico-químicas dos fármacos, realizando a sua validação de acordo com parâmetros estabelecidos na legislação vigente.

MATERIAL E MÉTODOS

- Padrões (materiais de referência): Delapril e Manidipino, Chiesi
- Hipertil® comprimidos, contendo 30 mg de DEL e 10 mg de MAN



Dissolutor Varian VK 7010

As amostras foram filtradas em membrana de 0,45 µm e posteriormente analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência - método anteriormente validado.

- Coluna Shim-pack C8 (250 x 4,6 mm, 5 µm), SHIMADZU
- Fase móvel trietilamina 0,3% (v/v) pH 3,0 e acetonitrila (45:55, v/v)
- Temperatura de 35°C
- Vazão de 1,2 mL/min
- Volume de injeção de 50 µL
- Detecção DAD em 220 nm
- Tempo de análise 7 min.

- Dispositivo 2 (pás)
- Velocidade de 75 rpm
- Tampão citrato, pH 3,2
- Volume do meio: 900 mL
- Temperatura de 37 ± 0,5°C
- Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos



Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência, SHIMADZU

Para a validação da metodologia foram avaliados os parâmetros: especificidade, linearidade, precisão e exatidão, obtendo-se os seguintes resultados:

ESPECIFICIDADE: Amostras foram preparadas com os adjuvantes presentes no comprimido comercial, em suas concentrações usuais, e submetidas à dissolução sob a metodologia em análise. O resultado está representado no cromatograma abaixo, mostrando que não há coeluição entre padrões e amostra:

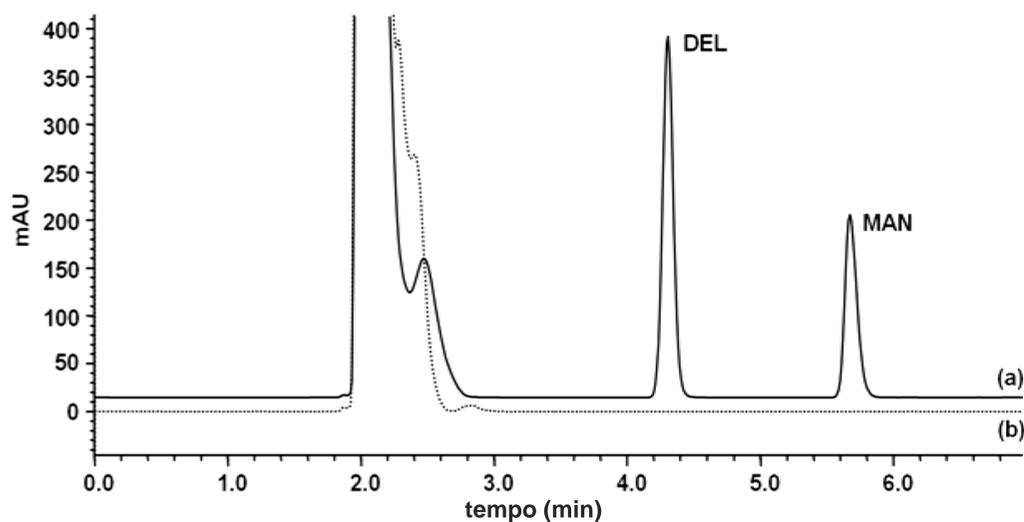


FIGURA 2. Sobreposição de cromatogramas para: padrão de DEL e MAN (a); amostra de adjuvantes (b).

LINEARIDADE: Três curvas analíticas com as concentrações entre 0,75 – 45,0 µg mL⁻¹ e 0,25 – 15,0 µg mL⁻¹ para DEL e MAN, respectivamente, foram construídas de forma independente. Os resultados foram submetidos à análise de regressão linear e pela análise de variância (ANOVA). Os resultados encontrados estão dentro do requeridos, com coeficientes de determinação (R²) para DEL de 0,9985 e para MAN de 0,9956. E não apresentando desvio de linearidade ($p > 0,05$).

PRECISÃO E EXATIDÃO: Foi realizada a recuperação dos fármacos em três diferentes concentrações (20%, 100% e 120% da concentração nominal do ensaio), obtendo-se valores entre 95-105% e desvio-padrão relativo inferior a 5%. As mesmas soluções foram utilizadas para a precisão do método, sendo realizados testes intra-dia e inter-dia. O baixo desvio-padrão relativo ($\leq 2,85\%$ para ambos fármacos) demonstram a precisão do método.

CONCLUSÃO

Complementarmente, o método proposto alcançou correlação entre a porcentagem dissolvida do fármaco no estudo in vitro e a porcentagem absorvida do fármaco in vivo para o MAN, indicando biorrelevância para as condições de teste propostas. Portanto o método desenvolvido mostra-se adequado para a avaliação da liberação simultânea dos fármacos do produto farmacêutico e constitui-se em um procedimento importante para o controle de qualidade de produtos acabados contendo DEL e MAN, garantindo a eficácia dos medicamentos disponíveis no País, podendo, inclusive, favorecer a previsão de estudos de bioequivalência para o manidipino.



MODALIDADE
DE BOLSA

PROBIC-FAPERGS/UFRGS