

INTRODUÇÃO

A agomelatina (Figura 1) é um fármaco antidepressivo, com ação no tratamento de transtorno depressivo maior. Caracteriza-se por ser um análogo estrutural da melatonina. Apresenta mecanismo de ação não monoaminérgico, mas ação combinada de efeito agonista seletivo dos receptores melatonérgicos MT1/MT2 com antagonismo seletivo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}, resultando num aumento dos níveis extracelulares de dopamina e noradrenalina no córtex frontal. Em termos de controle de qualidade, pouco são os trabalhos relatados na literatura para o desenvolvimento analítico voltado a este fármaco em forma farmacêutica, em especial para técnicas espectrofotométricas que permitam a quantificação do fármaco em rotina, com menor custo e simplicidade de análise.

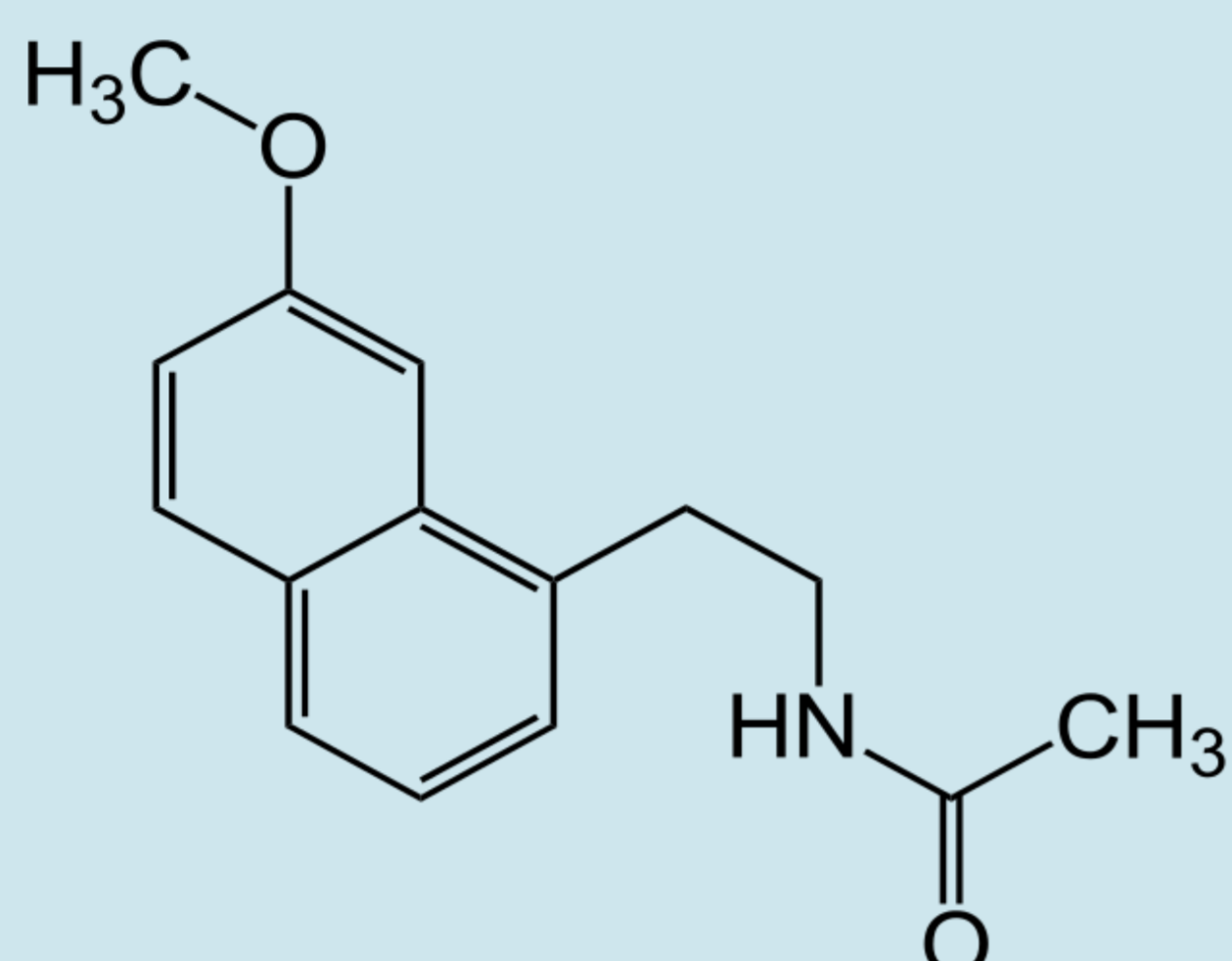


Figura 1. Estrutura química da Agomelatina.

OBJETIVO

No presente estudo objetiva-se validar método quantitativo por espectrofotometria no UV para a agomelatina em comprimidos revestidos. A agomelatina não é descrita em farmacopeias, o que indica a necessidade de desenvolvimento de métodos para o controle de qualidade e indicativos de estabilidade.

MATERIAL E MÉTODOS

- A substância química de referência (SQR) utilizada para o desenvolvimento deste trabalho foi a agomelatina com teor de 99,91%, adquirida da BOC Sciences (EUA);
- Os ensaios foram realizados em equipamento espectrofotômetro UV-Vis UV1800 Shimadzu, em comprimento de onda de 230 nm;
- Foram testadas as técnicas de extração do fármaco por agitação magnética e por banho de ultrassom, com uso de solventes acetonitrila e metanol, em diferentes tempos (15, 30 e 45 minutos);
- O método analítico foi desenvolvido em espectrofotômetro UV-Vis UV1800 Shimadzu (Kioto, Japão), de duplo feixe. Os experimentos foram realizados fazendo uso de cubetas de quartzo, e os resultados foram processados em software UV Probe;
- A validação do método envolveu determinação dos parâmetros linearidade, precisão, exatidão, especificidade e robustez.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preliminarmente, observou-se que o tempo de 30 minutos é suficiente para que a agomelatina seja extraída, sendo possível o uso do ultrassom sem necessidade da agitação magnética (Tabela 1). Utilizando o metanol como solvente de extração, observa-se um teor de 97,71 % de agomelatina após a extração, considerando uma solução concentrada de 50,0 µg/mL, com diluição posterior a 2,0 µg/mL. O método mostrou-se específico a partir da análise do placebo e sobreposição de espectro com a amostra e o padrão (Figura 2). A linearidade do método foi estabelecida na faixa de 0,5 a 2,5 µg/mL. Os parâmetros precisão e exatidão foram trabalhados (Tabela 2), e os dados indicam que cumprimento dos respectivos parâmetros, indicando exatidão na determinação do fármaco, e reprodutibilidade no ensaio. A precisão inter-dia foi de 104,03 %, e a percentagem média de recuperação foi de 100,58%.

Método extrativo	Tempo de extração (min)	Acetonitrila	Metanol
		Teor de agomelatina (%)*	Teor de agomelatina (%)*
Método extrativo: ultrassom	15	-**	94,67
	30	97,72	97,71
	45	99,24	101,99
Método extrativo: agitação magnética + ultrassom	15	-**	96,39
	30	-**	104,37
	45	-**	103,89

*média de 2 determinações
** não executado

Tabela 1. Resultados de teor de agomelatina após testes de extração do fármaco a partir de comprimidos, com avaliação da técnica, tempo e solvente extrator.

	Teor % de agomelatina		
	Dia 1	Dia 2	Dia 3
	104,47	103,92	106,03
Precisão intra-dia	103,50	101,78	103,89
	103,30	104,41	104,96
Média	103,76	103,37	104,96
DPR (%)	0,005724	1,27	0,01177
CV	0,5517	1,2343	1,1219
Teor % inter-dia (DPR %)	104,03 (1,2113)		

	Teor % de recuperação de agomelatina				
	Sol 1	Sol 2	Sol 3	Média	CV
Solução Amostra 2,2µg/ml	98,89	99,54	98,89	99,11	0,3801
Solução Amostra 2,4µg/ml	102,91	100,37	102,91	102,06	1,4365

Tabela 2. Resultados de teor de agomelatina após testes de precisão e exatidão.

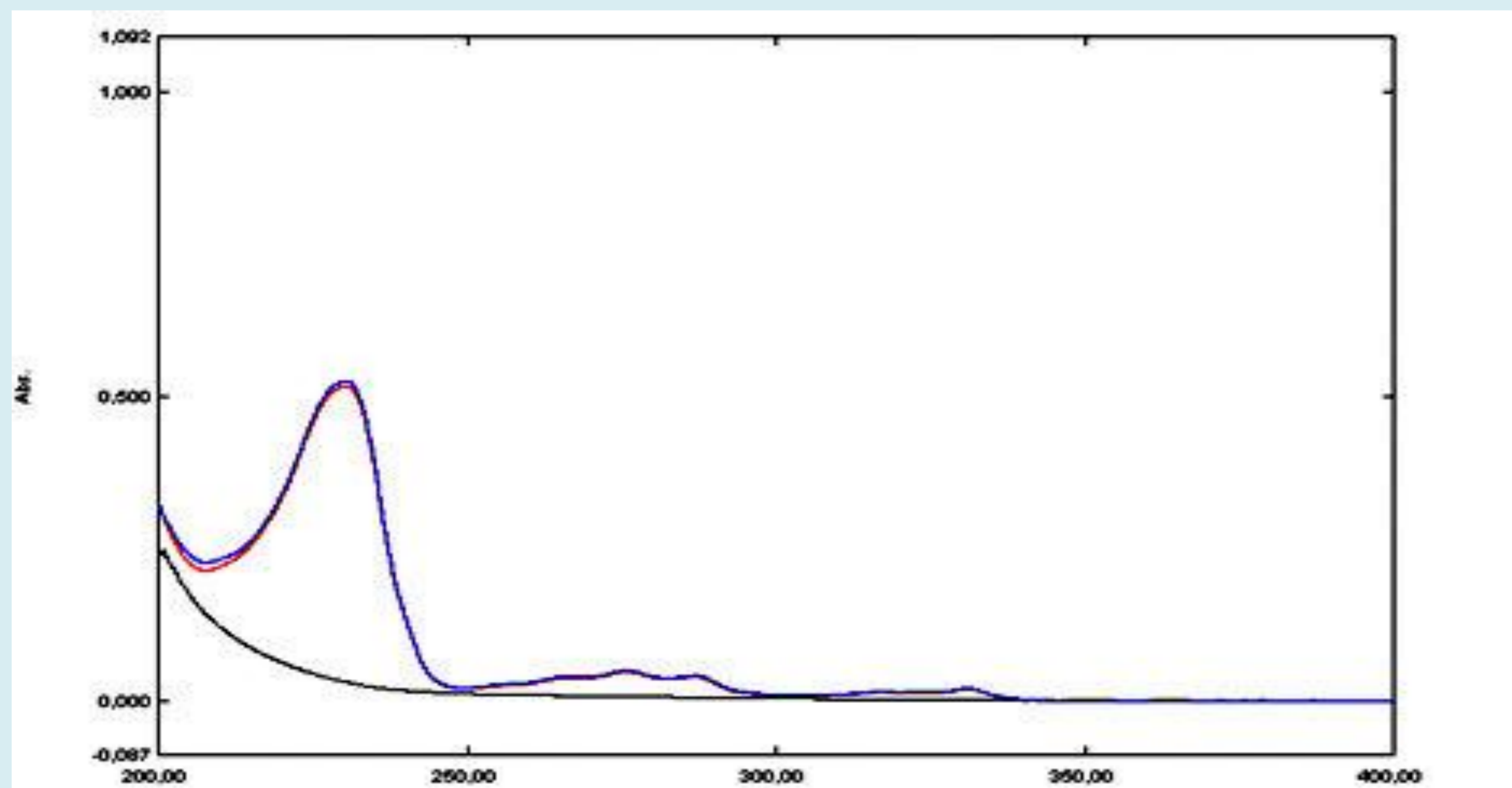


Figura 1. Espectros de absorção no UV para agomelatina SQR, amostra e solução placebo. Para o SQR e a amostra de fármaco, máximo de absorção a 230 nm.

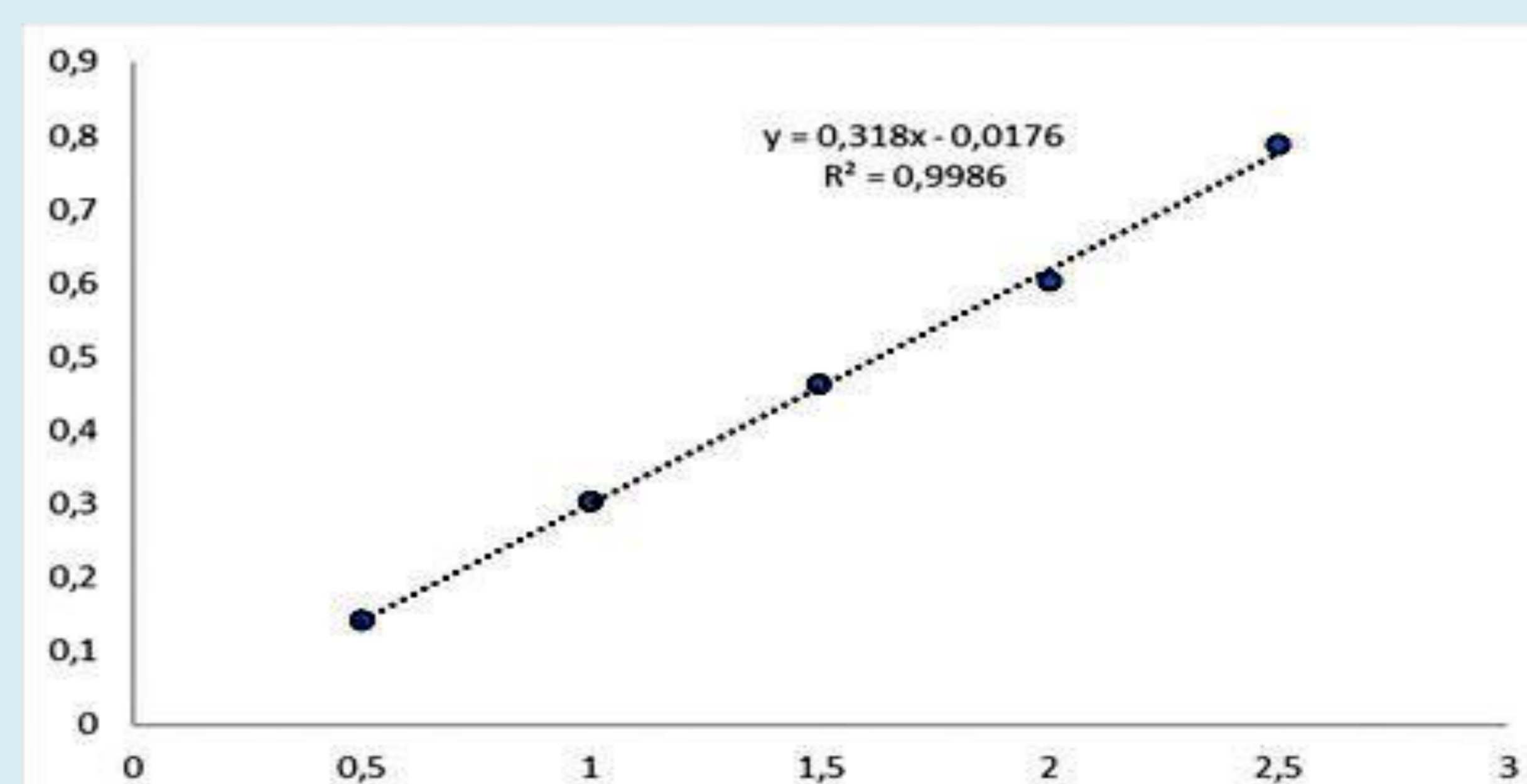


Figura 2. Curva padrão obtida no estudo de linearidade de método espectrofotométrico no UV para agomelatina em comprimidos. Eixo das abscissas: concentração (µg/mL); Eixo das ordenadas: absorbância.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos através da avaliação dos parâmetros analíticos especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez, considera-se o método espectrofotométrico no UV validado, e passível de uso em rotina na análise da agomelatina no produto farmacêutico.

REFERÊNCIAS:

AGUIAR, CCT.; ALMEIDA, A.B.; ARAÚJO, PV.P.; VASCONCELOS, G.S.; CHAVES, E.M.C.; DO VALE, O.C.; MACÊDO, D. S.; DE SOUSA, F.C.F.; VIANA, G.S.B.; VASCONCELOS, S. M.M. Anticonvulsant effects of agomelatine in mice. *Epilepsy & Behavior*, v. 24, p. 324-328, 2012.
BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução- RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003ª.

AGRADECIMENTOS: BIC-PROPESQ (UFRGS); LCQFar UFRGS.