

Ensaio preliminar por CLAE para quantificação de agomelatina em comprimidos revestidos e caracterização da substância química de referência

Vanise Coty Rodrigues(IC) e Andreas Sebastian Loureiro Mendez(PQ)
Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico– Faculdade de Farmácia- UFRGS

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.

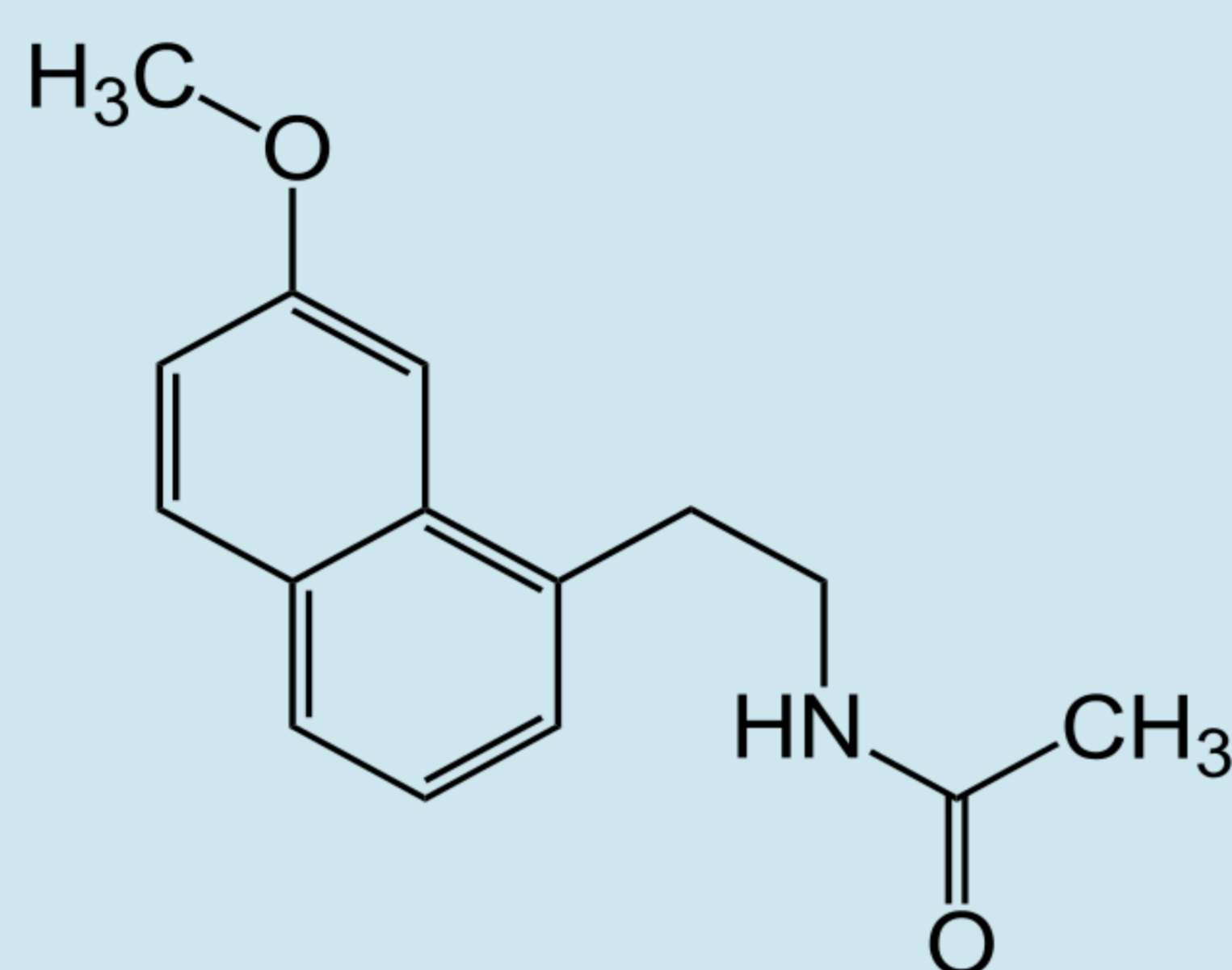


Figura 1. Estrutura química da Agomelatina.

OBJETIVO

No presente estudo objetiva-se validar metodologia analítica para a determinação de agomelatina por cromatografia líquida de alta eficiência e sua caracterização.

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).
- A caracterização foi realizada com calorímetro diferencial exploratório por fluxo de calor shimadzu DSC 60 dotado de controlador de fluxo para gás de purga (N₂) FC 60A .
- Na caracterização por IV, utilizou-se espectrofotômetro infravermelho shimadzu DR-8001 com transformações de Fourier Infrared FTIR-8300 dotado de feixe laser de He-Ne a 633nm (0,5m w) e prensa hidráulica Perkin Elmer com pressão aplicada a 600 MPa².
- Os experimentos de cromatografia foram realizados em cromatógrafo a líquido Agilent 1200 series (Agilent, Santa Clara, EUA), em sistema de fase reversa, eluição isocrática e detecção em comprimento de onda de 230 nm (Tabela 2).
- O experimento preliminar por cromatografia envolveu determinação dos parâmetros linearidade e precisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o ensaio preliminar por CLAE, o método apresentou-se linear com coeficiente de correlação (r) de 0,9999. O tempo de retenção do fármaco foi de 7,0 minutos, demonstrando rapidez de análise, conforme cromatograma ilustrativo da Figura 2. Na precisão intra-dia, o teor de 84,27% (Tabela 1) pode representar necessidade de adequação da metodologia ou do processo extrativo. Na análise da SQR, os valores de endoterma relacionados à fusão do fármaco estão apresentados na Tabela 3, havendo coerência com o relatado na literatura.

Na Figura 3, observam-se os picos referentes aos eventos de espectrofotometria no IV, permitindo a identificação da agomelatina na SQR.

Tabela 1: Resultados obtidos na avaliação da precisão do método durante estudo por cromatografia líquida de alta eficiência, para análise de agomelatina em comprimidos.

Teor % de agomelatina	
média	84,27
DPR (%)	0,6692
Teor % inter-dia (DPR %)	0,7942

Tabela 3. Valores de endoterma obtidos na análise de agomelatina SQR por ensaio DSC.

Amostra (mg)	Atribuições		
	Evento endotérmico		
	T _{onset} (°C)	T _{max} (°C)	ΔH(J/g)
Agomelatina (1,0)	105,58	109,12	-138,41

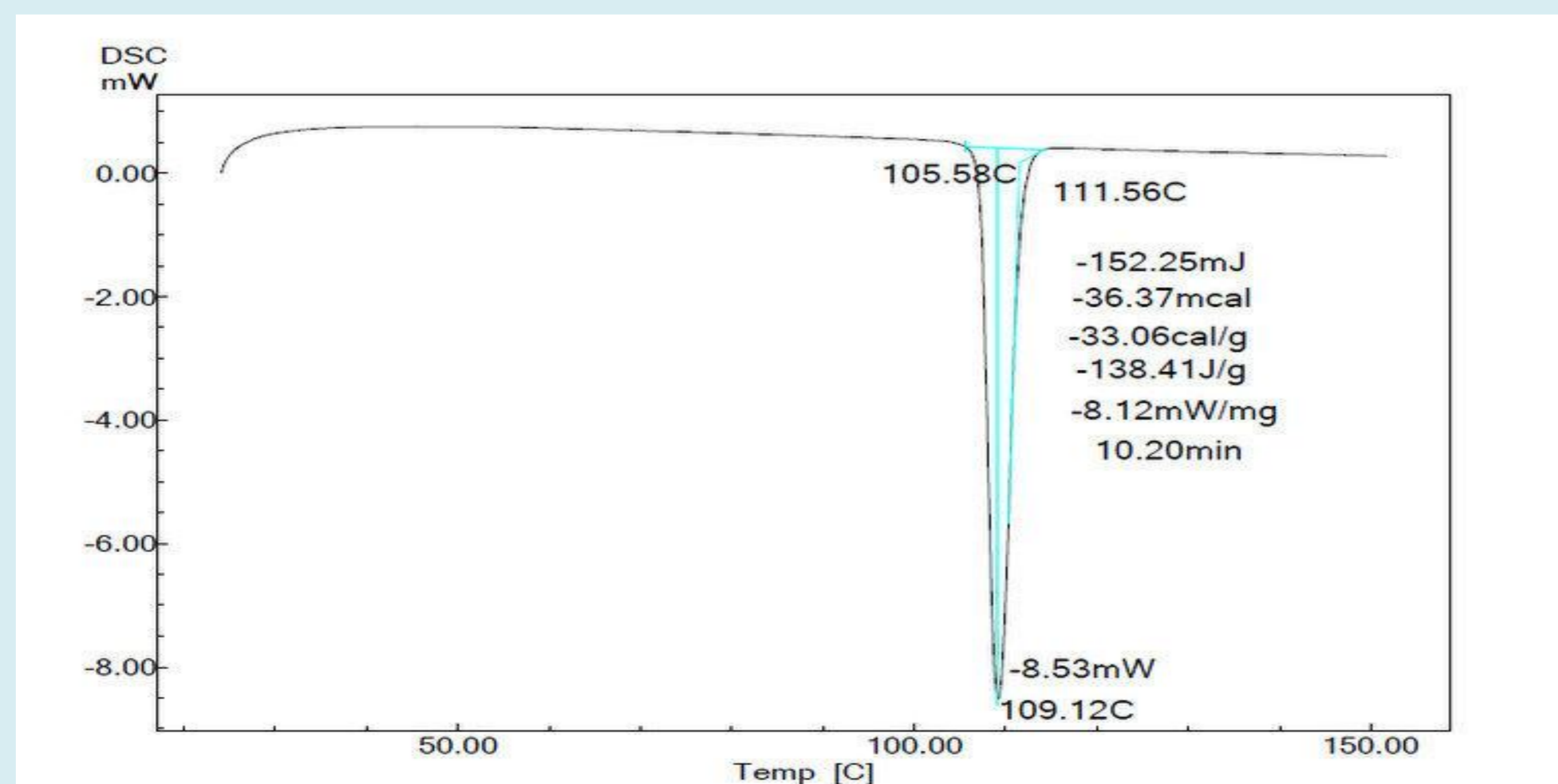


Tabela 2. Condições cromatográficas empregadas para a validação do método de análise da agomelatina.

Parâmetro	Descrição
Coluna	coluna shimadzu® C18
Temperatura	25 °C
Fase móvel	Ac.fórmico:acetonitrila (55:45:0,05% v/v), pH 3,8
Vazão	1,0 mL/min
Detecção	230nm
Volume de Injeção	20 µl
Tempo de retenção	6,62

Figura 2. Cromatograma obtido a partir da análise da agomelatina comprimidos por CLAE.

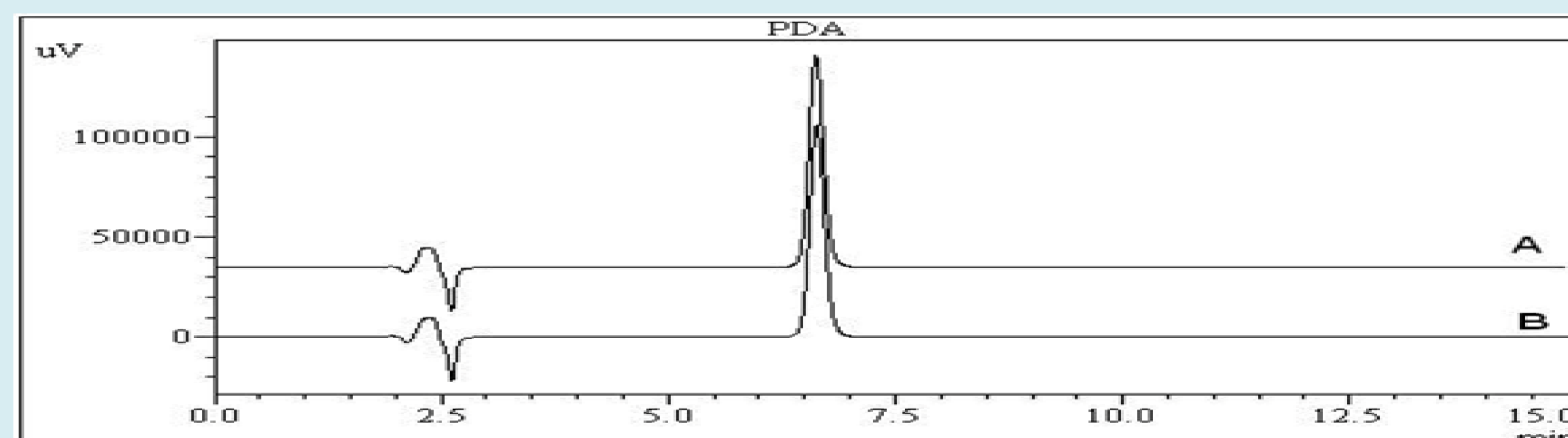
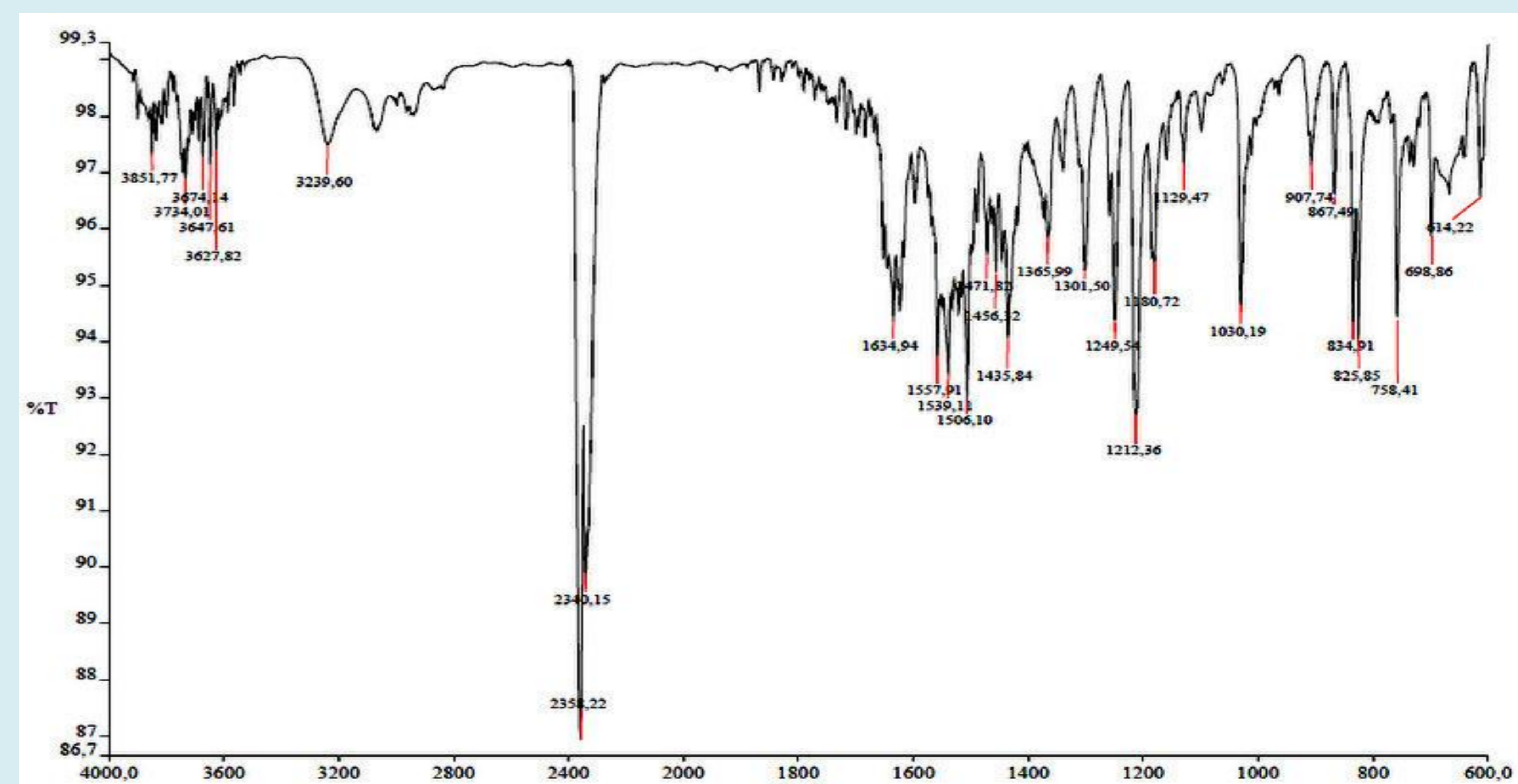


Figura 3. Espectro de Infravermelho obtido na análise de agomelatina SQR.



CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, observa-se que a substância química de referência refere-se ao fármaco agomelatina, podendo haver incoerência de seu teor declarado, ou mesmo variações na extração aplicada aos comprimidos, o que leva à variações na análise por CLAE. Desta forma, novos ensaios devem ser conduzidos para aprofundamento do trabalho.

REFERÊNCIAS:

AGUIAR, CCT.; ALMEIDA, A.B.; ARAÚJO, P.V.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.