

Caren Gobetti, Letícia L. Sfair, Martin Steppe, Elfrides E. S. Schapoval
UFRGS – Faculdade de Farmácia – LCQFar – LEPCQ – Porto Alegre – RS- Brasil

INTRODUÇÃO

❖ O cloridrato de mianserina (Figura 1) é um fármaco utilizado no tratamento da depressão e ansiedade. Seu efeito antidepressivo é atribuído ao bloqueio dos receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos e à atividade antagonista nos receptores de serotonina.

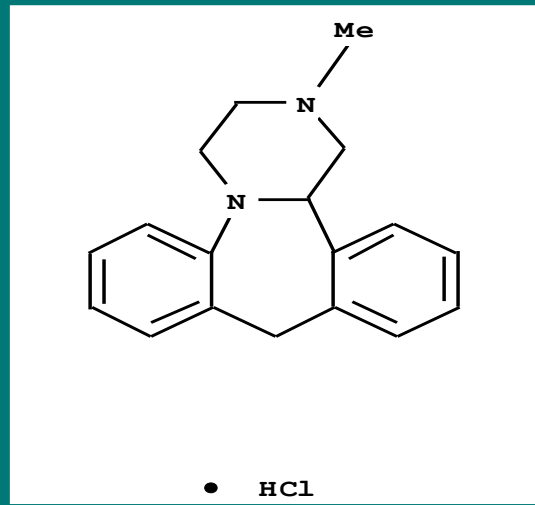


Figura 1. Estrutura química de cloridrato de mianserina

❖ No Brasil, mianserina é utilizada com o nome comercial Tolvon® sob apresentação de comprimidos revestidos. O desenvolvimento e a comercialização do produto são de responsabilidade da Indústria Farmacêutica Organon.

❖ A eletroforese capilar (EC) encontra-se bem estabelecida como técnica analítica, apresentando características como: alta eficiência de separação, baixo consumo de amostras e reagentes e, principalmente, baixo volume de resíduos.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi desenvolver e validar metodologia analítica por EC para determinação quantitativa de cloridrato de mianserina em comprimidos revestidos.

MÉTODO ANALÍTICO POR EC

No desenvolvimento da técnica de eletroforese capilar, diferentes condições experimentais foram testadas. As condições eletroforéticas do método são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Condições eletroforéticas empregadas na validação do método.

Parâmetro	Descrição	Característica	Descrição
Capilar	48,5 cm de comprimento (40,0 cm de comprimento efetivo e 50 µm d.i.)	Tempo de injeção	5 s
Eletrólito	TRIS:SDS (50 mM: 50 mM) pH 10,6	Ativação do capilar	40 min NaOH 1,0 M
Tensão aplicada	25 kV	Pré- condicionamento	1,5 min NaOH 0,1 M 1,5 min água 2,0 min eletrólito
Comprimento de onda	220 nm	Análise de temperatura	25 °C
Injeção hidrodinâmica	50 mBar	Padrão interno	Tetraciclina

ESPECIFICIDADE

Verificou-se que não há interferência dos excipientes da formulação, bem como dos prováveis produtos de degradação formados.

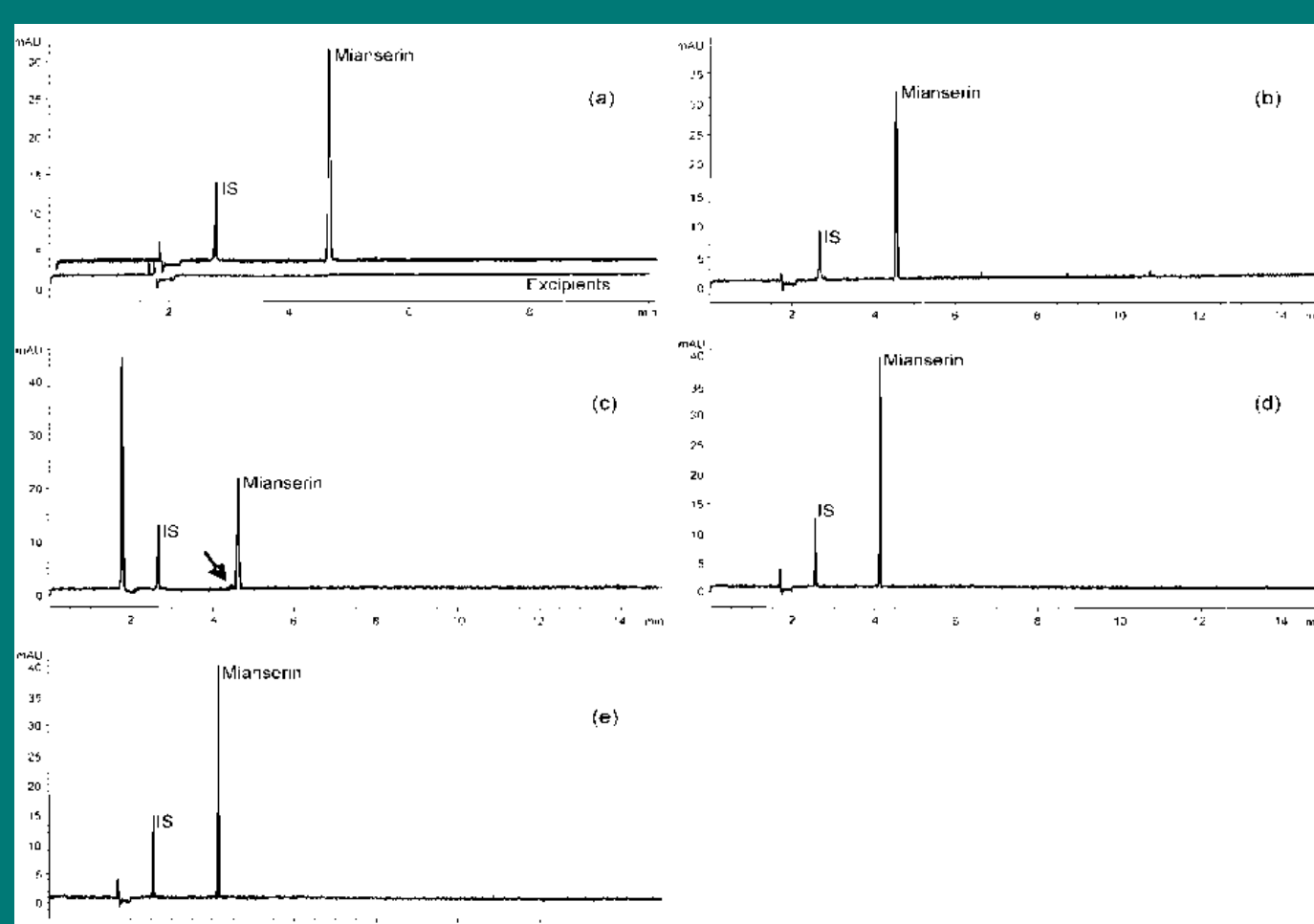


Figura 2. Eletroferogramas da amostra com padrão interno e excipientes (a), após degradação na luz UV-C- 120 min (b), após a oxidação - 90 min (c) e após degradação ácida (d) e básica (e).

LINEARIDADE

A curva padrão mostrou-se linear na faixa de 50,0 -130,0 µg/mL ($r = 0,9987$). A inclinação e intercepto da curva foram de 0,035 e 0,172, respectivamente. Os resultados indicaram a linearidade do método.

PRECISÃO

Resultados de repetibilidade (precisão intradia) e precisão intermediária (precisão interdia) foram expressos em DPR. Os valores, apresentados na Tabela 2, foram menores do que 2,0%.

Tabela 2. Precisão intradia e interdia

Analito	Intradia Média dos valores (%), n= 6			Interdia Média dos valores (%), n=18
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	
Cloridrato de mianserina	100,16	100,86	100,93	100,65
DPR (%)	0,87	0,95	1,09	0,98

EXATIDÃO

A exatidão foi determinada pela recuperação de quantidades conhecidas do padrão adicionadas às amostras. Para cada nível (25, 50 e 75% de 50,0 µg/mL), a análise foi realizada em triplicata. O método desenvolvido demonstrou ser exato, exibindo uma faixa de recuperação de 98,16 a 102,80%.

ROBUSTEZ

O desenho experimental de Plackett-Burman foi utilizado para a avaliação da robustez do método analítico. No experimento foram avaliados seis fatores: as concentrações de pH, TRIS e SDS, temperatura, comprimento de onda e tensão.

Tabela 3. Delineamento experimental Plackett-Burman

Exp n	pH	DUMMY	[TRIS]	[SDS]	DUMMY	DUMMY	DUMMY	Temperatura	A	Tensão	DUMMY	Teor
1	1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	99,32
2	-2	2	2	-2	2	2	2	-2	-2	-2	2	98,81
3	3	-3	3	3	-3	3	3	3	-3	-3	-3	100,87
4	-4	4	-4	4	4	-4	4	4	4	-4	-4	99,34
5	-5	-5	5	-5	5	5	-5	5	5	5	-5	99,89
6	-6	-6	-6	6	-6	6	6	-6	6	6	6	99,13
7	7	-7	-7	-7	7	-7	7	7	-7	7	7	101,99
8	8	8	-8	-8	-8	8	-8	8	8	-8	8	99,34
9	9	9	9	-9	-9	-9	9	-9	9	9	-9	99,10
10	-10	10	10	10	-10	-10	-10	10	-10	10	10	97,66
11	11	-11	11	11	11	-11	-11	-11	11	-11	11	98,40
12	-12	-12	-12	-12	-12	-12	-12	-12	-12	-12	-12	101,64
TOTAL	0	-10	2	-8	-18	-28	-16	-4	8	-2	10	
Efeito (+)	99,84	98,93	99,12	99,12	99,63	99,56	99,87	99,85	99,20	99,52	99,22	
Efeito (-)	99,41	100,32	100,13	100,13	99,62	99,69	99,38	99,40	100,05	99,73	100,03	
Efeito	0,42	-1,39	-1,01	-1,01	0,002	-0,13	0,50	0,45	-0,85	-0,22	-0,81	
Erro	0,75											
t calc	0,56		-1,33	-1,34				0,59	-1,12	-0,29		
t crit	2,57											

Após o cálculo dos efeitos para cada parâmetro, a interpretação estatística pelo teste "t", permitiu definir quais fatores influenciam de forma significativa. Nenhum dos fatores estudados foi significativo, uma vez que os valores t calculados foram menores do que o valor de t crítico ($\alpha = 0,05$).

CONCLUSÃO

O método de EC indicativo de estabilidade foi desenvolvido e validado com sucesso para a análise de cloridrato de mianserina em comprimidos revestidos.

REFERÊNCIAS

- [1] Pawlowska, J.; Czarnocki, Z.; Wojtasiewicz, K.; Maurin, J. Stereoselective synthesis of (R)-(-)-mianserin. *Tetrahedron Asym.*, 14, p. 3335-3342 (2003).
- [2] Altria, K., Marsh, A., Griend, C. S., Capillary electrophoresis for the analysis of small-molecule pharmaceuticals. *Electrophoresis*, 27, 2263-2282 (2006).
- [3] ICH. Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical methods text and methodology Q2(R1). In: Internacional Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005.
- [4] USP 32. THE UNITED STATES Pharmacopoeia. 32th ed. Rockville: USP Convention, 2009.
- [5] ANVISA. Resolução n 899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, 2003.