

# DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR ELETROFORESE CAPILAR PARA CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE MILNACIPRANA

Pâmela Cristina Lukasewicz Ferreira<sup>1</sup>, Carolina Lupi Dias<sup>2</sup>, Pedro Eduardo Fröhlich<sup>3</sup>

## INTRODUÇÃO

O cloridrato de milnaciprana (MNC) (Figura 1) é um fármaco com atividade antidepressiva da classe dos inibidores não seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), quimicamente denominado cloridrato de (±)-[1RS, 2SR]-2-(aminometil)-N,N-dietil-1-fenil-ciclopropano carboxamida. Na literatura existem métodos para determinação de MNC em fluidos biológicos por eletroforese capilar (EC), no entanto, não há método devidamente validado para quantificação em cápsulas

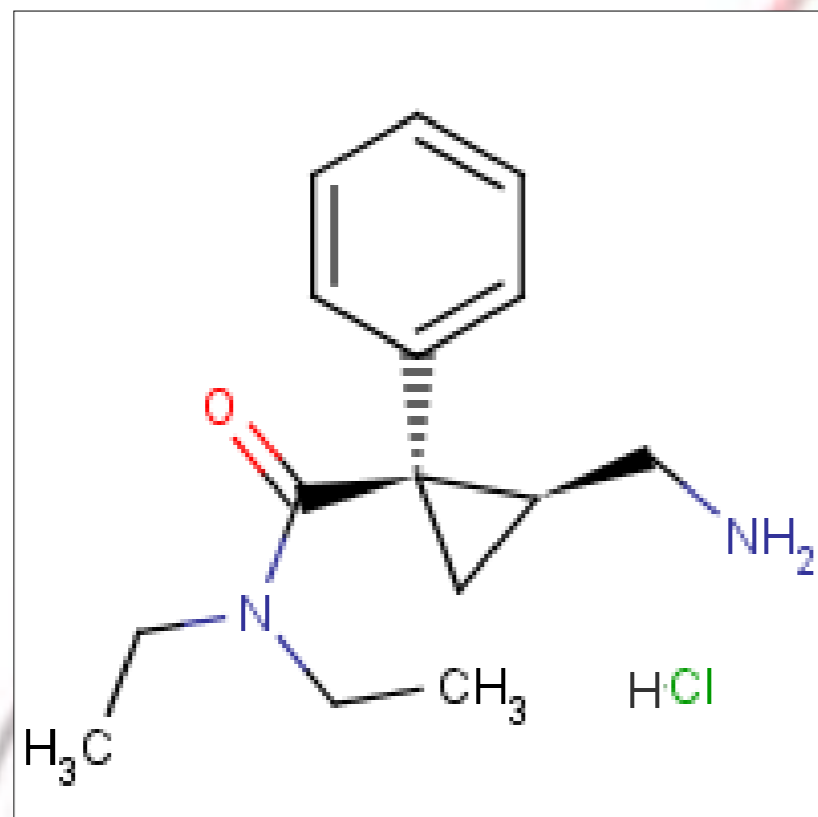


Figura 1: Estrutura molecular do cloridrato de milnaciprana

## OBJETIVO

• Desenvolver e validar um método por eletroforese capilar com detector de arranjo de diodo (DAD) para controle de qualidade do cloridrato de milnaciprana cápsulas.

## MÉTODOS

O método desenvolvido foi validado de acordo com a legislação vigente, sendo avaliados os seguintes parâmetros: especificidade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária) e exatidão.

Tabela 1: Condições eletroforéticas para método de Eletroforese Capilar.

Parâmetro	Descrição
Eletrólito de corrida	Ácido bórico + SDS 20,0 mM pH 8,8
Tensão aplicada	30 kV
Injeção por pressão	50 mBar
Tempo de injeção	5 segundos
Comprimento de onda de detecção	210 nm
Temperatura de análise	± 30 °C
Ativação do capilar	NaOH (30 minutos)
Condicionamento diário	NaOH (20 min) água (20 min) eletrólito de corrida (30 min)
Condicionamento entre as injeções	NaOH (1,5 min) água (1,5 min) eletrólito de corrida (2 min)

## RESULTADOS

### ESPECIFICIDADE

Não foram observadas interferências dos reagentes e excipientes utilizados como pode ser observado na Figura 2.

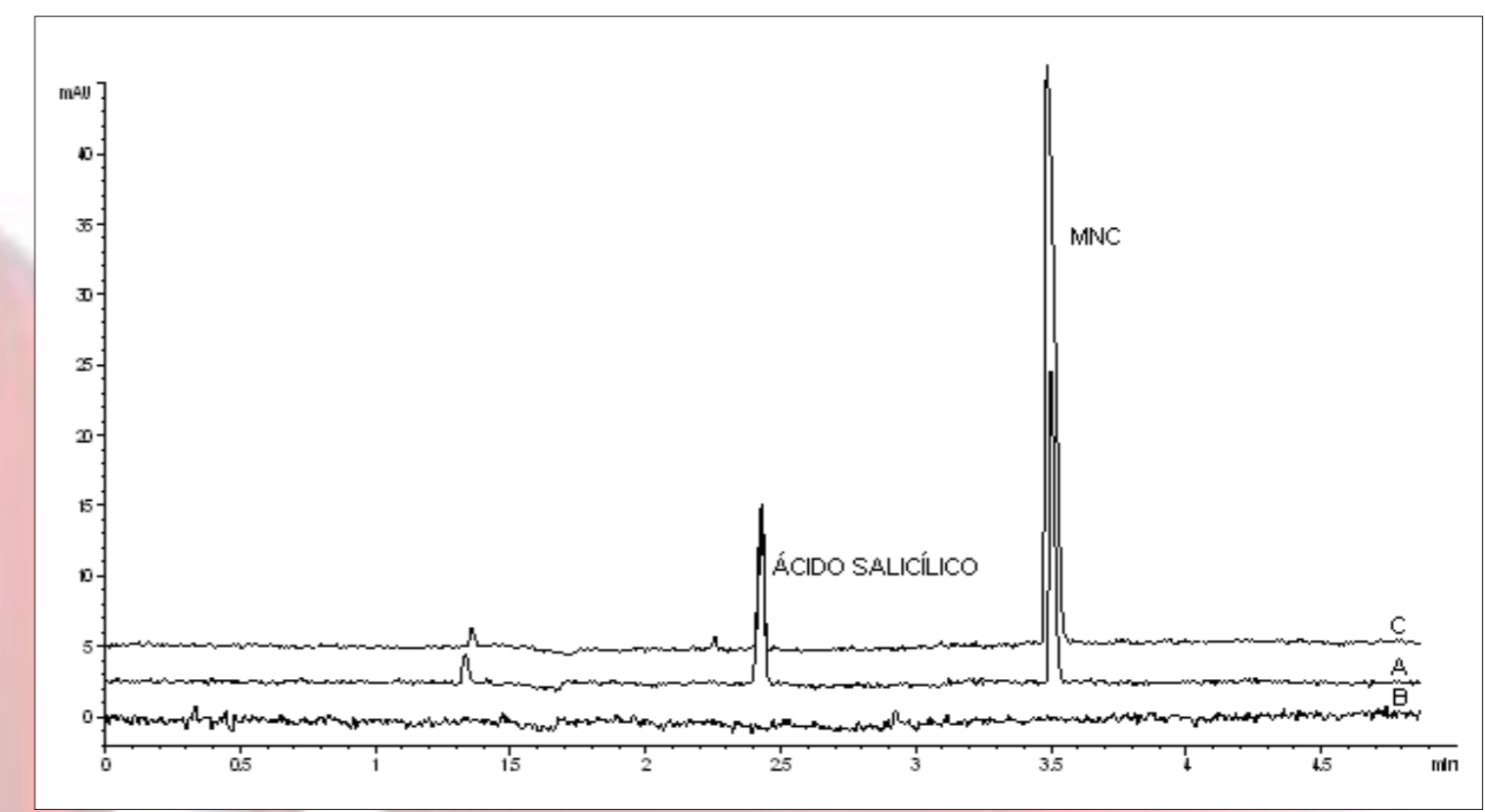


Figura 2—Eletroferogramas obtidos através da análise por EC das soluções em ácido bórico (pH 8,0): (A) MNC SQR (25 µg/ml), (B) placebo, (C) MNC cápsulas (50 µg/ml). PI: ácido salicílico (20 µg/ml).

### LINEARIDADE

O método apresentou linearidade na faixa de concentração de 20,0 a 60,0 µg/ml ( $p < 0,05$ ).

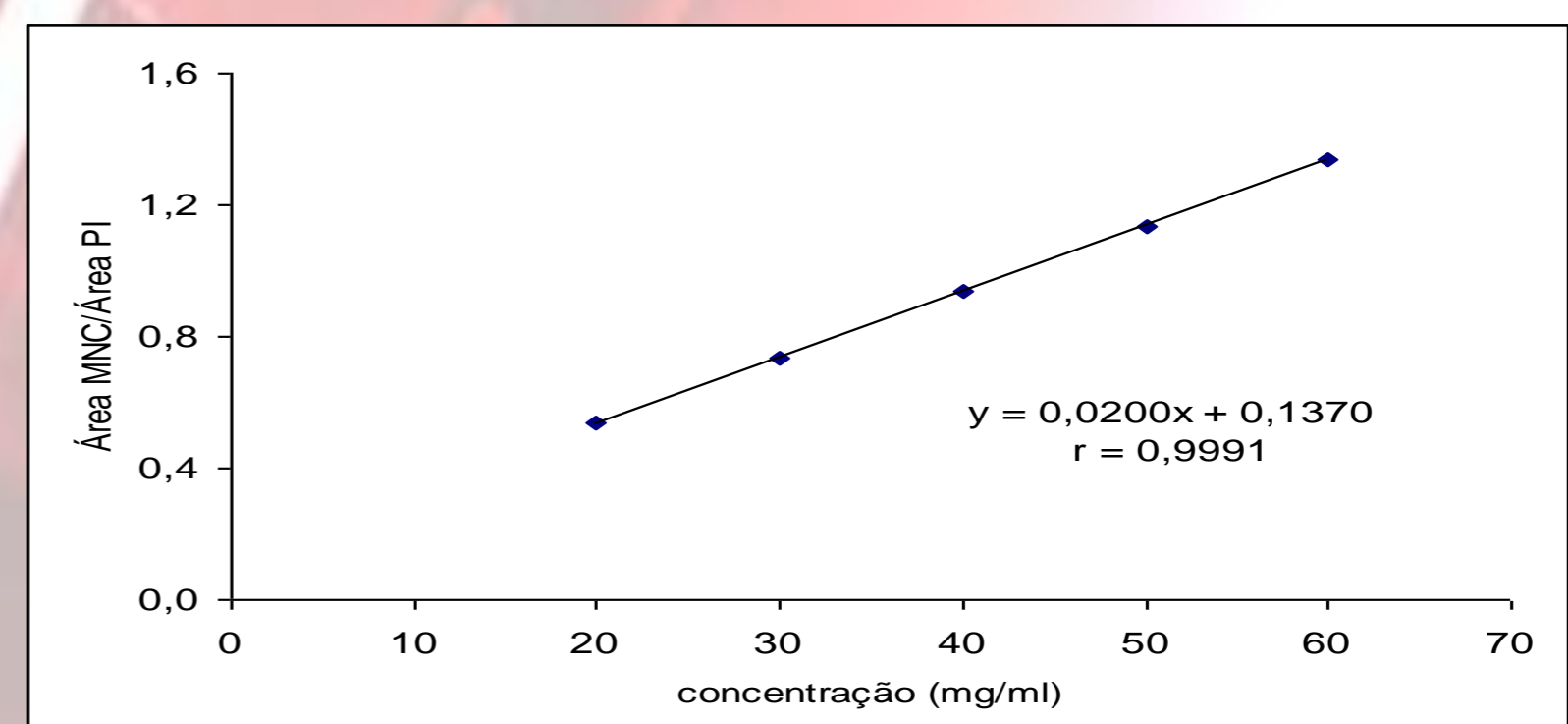


Figura 3: Curva analítica do cloridrato de milnaciprana (20,0-60,0 µg/ml).

### PRECISÃO E EXATIDÃO

- Repetibilidade (n=6; 40,0 µg/ml):
  - 102,40 ± 0,37% (média ± DPR)
- Precisão intermediária (n=6; 40,0 µg/ml; 2 dias)
  - 102,9 ± 0,62 e 101,9 ± 0,36 (média ± DPR).
- Exatidão (n=3; 10,0, 20,0 e 30,0 µg/ml)
  - 99,4-101,7 % (10,0 µg/ml); 100,9-101,8% (20,0 µg/ml) e 99,2-102,2 % (30,0 µg/ml)

### CONSIDERAÇÕES

- O método de eletroforese capilar desenvolvido para MNC, utilizando ácido salicílico como padrão interno, foi validado quanto a especificidade, linearidade, precisão e exatidão.
- A eletroforese capilar apresentou como vantagem, em relação às técnicas analíticas existentes, o baixo consumo de reagentes e amostras, além de apresentar elevada especificidade e sensibilidade. Assim sendo, o método desenvolvido pode ser utilizado como alternativa na quantificação do MNC na forma farmacêutica cápsulas.

#### Referências:

ANDERSON, I.M.; FERRIER, I.N.; BALDWIN, R.C.; COWEN, P.J.; HOWARD, L.; LEWIS, G.; MATTHEWS, K.; MCALLISTER-WILLIAMS, R.H.; PEVELER, R.C.; SCOTT, J. e TYLEE, A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, v. 22(4), pp 343-396, 2008. DOI: 10.1177/0269881107088441

BALDESSARINI, R.J. Fármacos com ações no sistema nervoso central – Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos da ansiedade In: GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, cap.17, 2006.

RAUTIO, J.; KUMPULAINEN, H.; HEIMBACH, T.; OLIYAI, R.; SAVOLAINEN, J. Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, p 1-16, 2008.

ICH – Harmonized Tripartite Guideline, Validation of analytical methods text and methodology Q2(R1) International Conference on Harmonization of technical for registration of Pharmaceuticals for Human use, 2005.

Resolução RE n°1 de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, 01.08.2005.

<sup>[1]</sup> Aluno IC.

<sup>[2]</sup> Doutoranda PPGCF

<sup>[3]</sup> PQ