

INTRODUÇÃO

Os distúrbios tromboembólicos são caracterizados pela obstrução de artérias ou veias por coágulos formados localmente ou por trombos liberados na circulação sistêmica¹. Os inibidores diretos da trombina (IDT), enzima chave na cascata de coagulação sanguínea e trombogênese, são a nova classe de agentes antitrombóticos^{2,3}. O etxilato de dabigatrana (ED) é um novo IDT, que possui poucas publicações, sendo estas relacionadas a estudos farmacológicos.

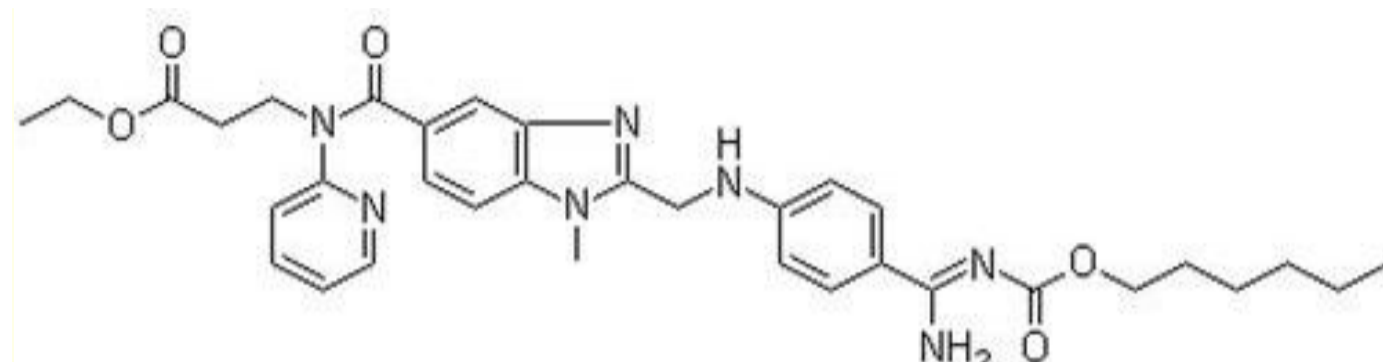


Figura 1: Fórmula estrutural do etxilato de dabigatrana.

Objetivo: ✓ Desenvolver a determinação qualitativa e quantitativa do ED em cápsulas, através da espectrofotometria na região do ultravioleta.

METODOLOGIA

Instrumentação e Condições Analíticas:

- **Substância química de referência (99,5%):** Sequoia Research Products ;
- **Amostra:** cápsulas de etxilato de dabigatrana 110mg (Pradaxa®);
- **Equipamento:** espectrofotômetro UV-Vis (Shimadzu UV-1601PC);
- **Deteção:** 340 nm;
- **Diluíente:** metanol : água destilada (pH 4,0; com ácido acético glacial) (1:1);
- **Concentração:** 10 µg.mL⁻¹.

Etapas do Desenvolvimento:

ICH⁴, ANVISA⁵

- ✓ especificidade
- ✓ linearidade
- ✓ precisão
- ✓ recuperação

RESULTADOS

Identificação:

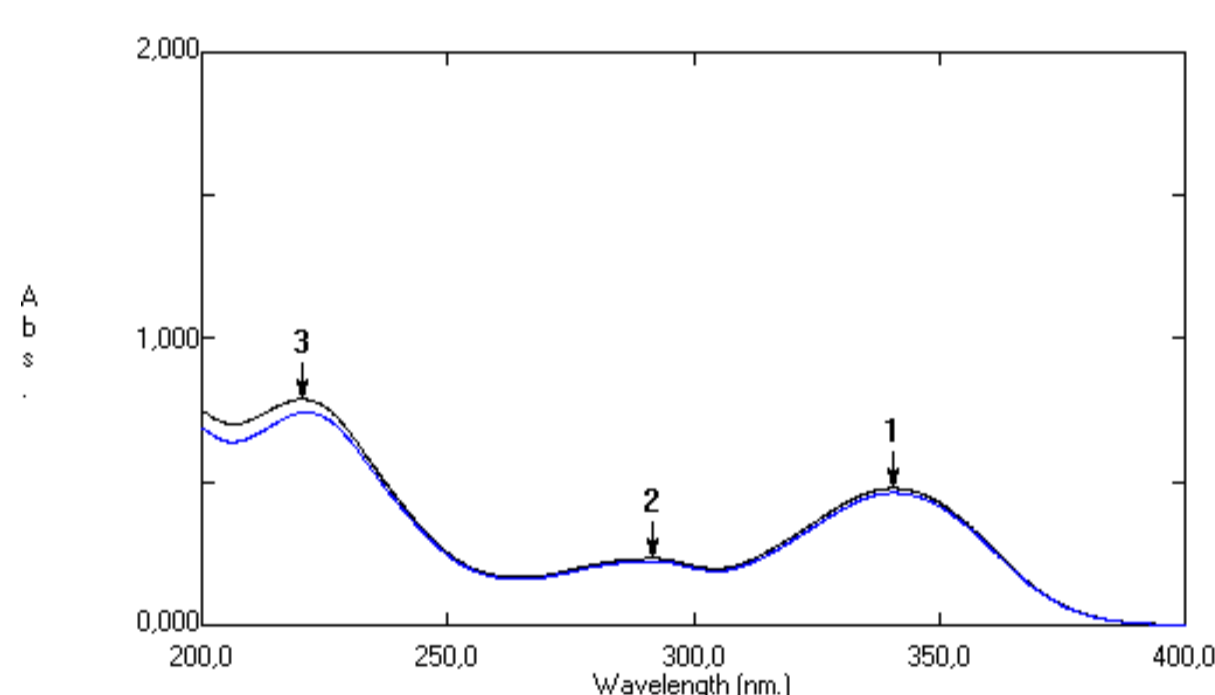


Figura 2: Comparação entre os espectros obtidos por espectrofotometria na região do UV para ED (10 µg.mL⁻¹) em metanol: H₂O pH4 (1:1): SQR (—) e amostra (---); 400 a 200nm.

Especificidade:

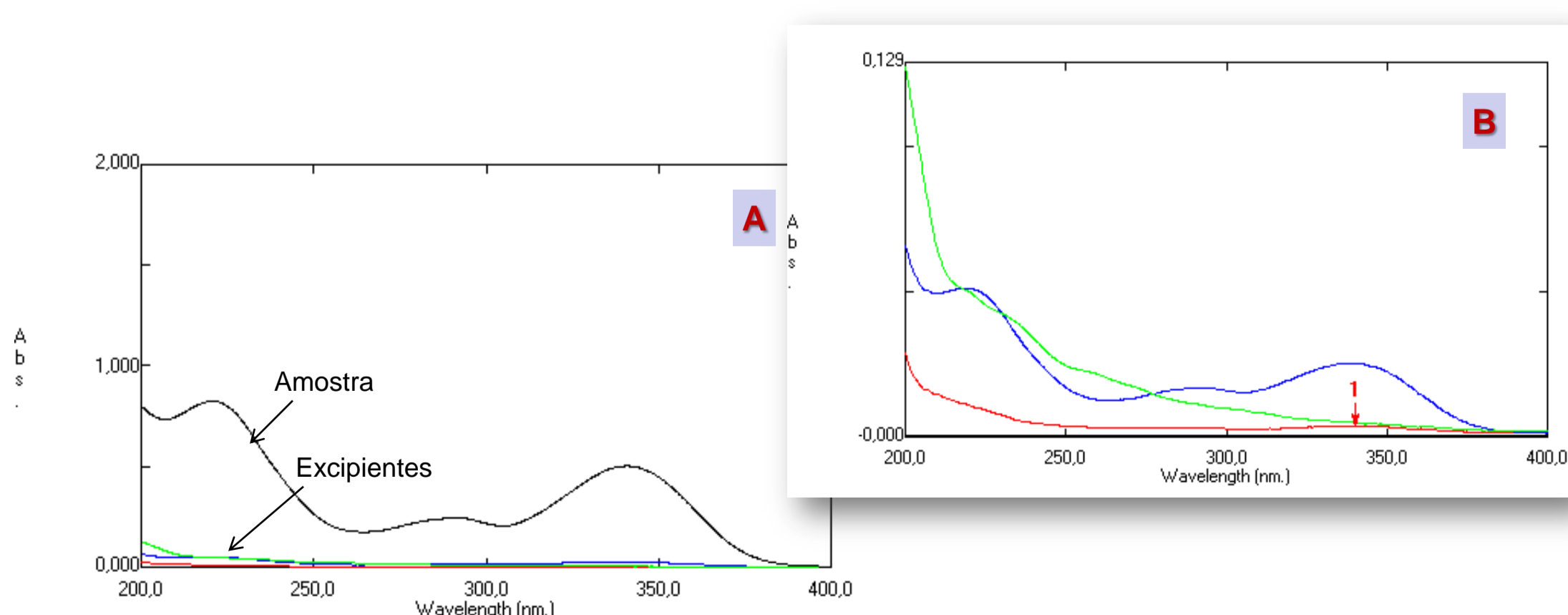


Figura 3: **A-** Espectros obtidos por espectrofotometria no UV para soluções em metanol: H₂O pH4 (1:1) de excipientes e amostra 10 µg.mL⁻¹ de ED; **B-** Detalhe do espectro obtido para a solução em metanol: H₂O pH4 (1:1) de excipientes em diferentes operações de separação: filtração (vidro sinterizado G4) (—), centrifugação (5000 rpm/ 5 min) (—), filtração (0,45 µm) (—); 400 a 200 nm.

Linearidade:

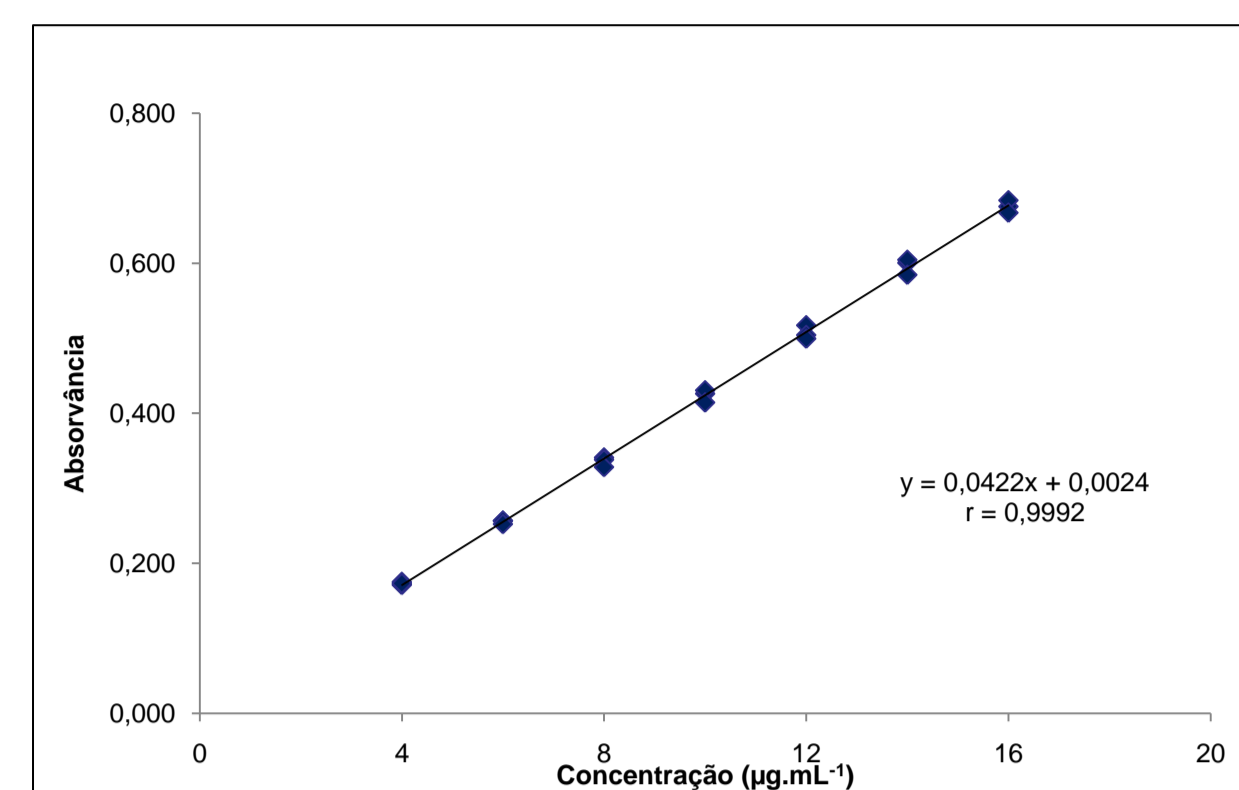


Figura 4: Representação gráfica da curva padrão média do etxilato de dabigatrana na faixa de 4 a 16 µg.mL⁻¹; 340 nm.

➤ O método não apresenta desvio da linearidade, apresentando regressão linear significativa (p < 0,05) e coeficiente de correlação de 0,9992.

Precisão:

Tabela 1: Comparação de valores experimentais obtidos na determinação de etxilato de dabigatrana em cápsulas por espectrofotometria no UV, utilizando diferentes operações de separação sólido-líquido, para avaliação da precisão (340 nm).

µg.mL ⁻¹	Centrifugação		Filtração (0,45µm)	
	Teor (%)*	DPR*(%)*	Teor (%)*	DPR(%)*
7,5	103,9	2,15	108,5	1,10
10,0	122,9	1,75	128,9	0,02
12,5	125,2	1,20	134,2	3,33

* Média para n=3.

➤ As duas operações empregadas não apresentaram repetibilidade adequada, bem como teores discordantes com as especificações preconizadas para formas farmacêuticas (90,0 a 110,0%).

Recuperação:

• Filtração (0,45 µm),
• 10 µg.mL⁻¹ ED amostra
• 340 nm

110% (n=3)

CONCLUSÕES

- O método se mostrou adequado para a identificação do etxilato de dabigatrana na forma farmacêutica comercializada;
- Embora o método tenha se apresentado linear e os estudos de especificidade tenham indicado contribuição não significativa, utilizando tanto centrifugação quanto filtração em filtro 0,45µm, foi detectada interferência dos excipientes, a qual ocorre, possivelmente, devido à interação dos insumos no processo de peletização;
- Os resultados obtidos indicam que a metodologia proposta não pode ser empregada para análises de doseamento do fármaco em estudo na forma farmacêutica comercializada.

1. SOARES, T. H.; REZENDE, S. M. Distúrbio Tromboembólicos. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 68, p. 89-97, 2011.
2. EZEKOWITZ, M. D.; REILLY, P. A.; NEHMIZ, G.; SIMMERS, T.; NAGARAKANTI, R.; PARCHAM-AZAD, K.; PEDERSEN, K. E.; LIONETTI, D. A.; STANGIER, J.; WALLENTIN, L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *The American Journal of Cardiology*, v. 100, p. 1419 - 1426, 2007.
3. STANGIER, J.; RATHGEN, K.; STAHL, H.; GANSSER, D.; ROTH, W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, p. 292-303, 2007.
4. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R), 2005.
5. BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 jun. 2003.