

AVALIAÇÃO DO FUMARATO DE FESOTERODINA POR ELETROFORESE CAPILAR

Bárbara F. Salamon, Maximiliano S. Sangoi, Martin Steppe

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Controle de Qualidade (LEPCQ) - Faculdade de Farmácia - UFRGS

INTRODUÇÃO

A fesoterodina (FESO) é um antiespasmódico urinário que atua como pró-fármaco no tratamento dos sintomas de pacientes portadores da síndrome da bexiga hiperativa (SBH). Sob o nome comercial de Toviaz® (Pfizer), apresenta-se na forma de fumarato de fesoterodina (Figura 1) em comprimidos de liberação prolongada em doses de 4mg e 8mg.

Considerando que a SBH é uma patologia crônica que atinge 10% dos adultos, pretende-se, através deste trabalho, desenvolver e validar um método analítico rápido e seletivo para a determinação de FESO, em sua forma farmacêutica, por eletroforese capilar (EC).

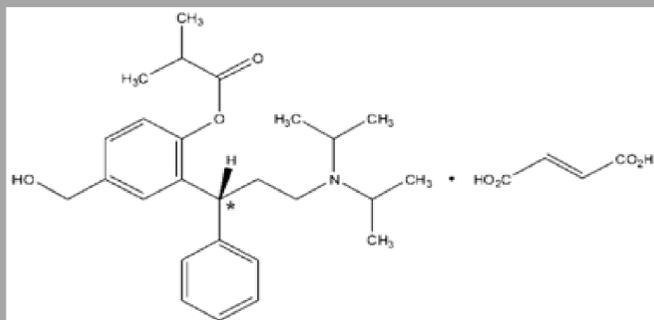


Figura 1. Fumarato de Fesoterodina

MATERIAL E MÉTODOS

O método analítico desenvolvido foi validado de acordo com o ICH, onde foram analisados os parâmetros: especificidade, linearidade, exatidão, precisão, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ) e robustez. As condições eletroforéticas estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Condições eletroforéticas empregadas na validação do método analítico.

Parâmetro	Descrição	Parâmetro	Descrição
Capilar de sílica fundida	80,5cm comprimento (72cm efetivo x 50 µm diâmetro interno)	Ativação do capilar	20 min NaOH 0,1M 15 min H2O 20 min
Eletrólito	Tampão fosfato de sódio (10mM; pH 6,5)	Pré-condicionamento	2 min NaOH 0,1M 1 min H2O 2 min eletrólito
Voltagem	30kV	Tempo de injeção	5s
Comprimento de onda	208nm	Temperatura de análise	25 °C
Pressão	50mBar	Padrão Interno	Epinastina (25µg/mL)
Corrente	21µA	Deteção	Detector de arranjos de fotodiodos (PDA)

ESPECIFICIDADE

A especificidade foi avaliada frente a interferência dos excipientes, pela comparação da solução placebo com a solução placebo + FESO (50µg/mL), e através da degradação forçada em condições de degradação ácida, básica, térmica, oxidativa e fotolítica. Os eletroferogramas estão apresentados na figura 2.

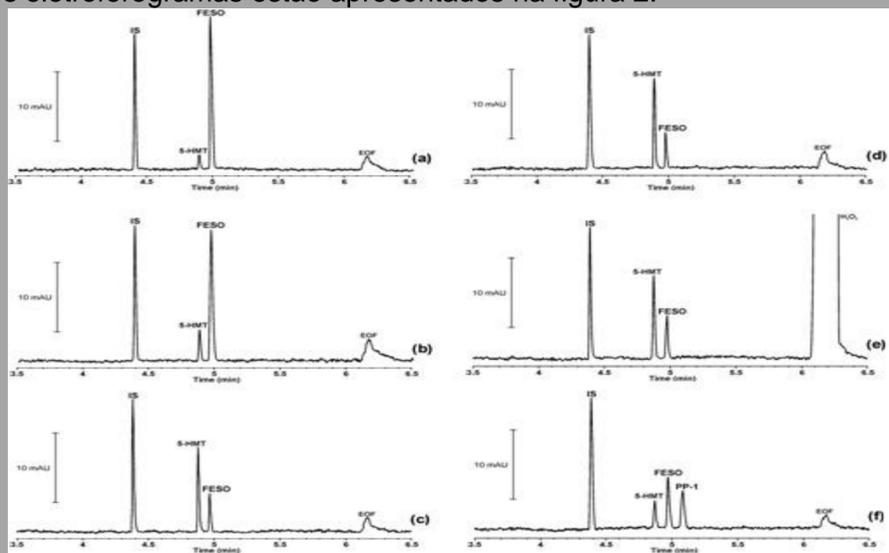


Figura 2.: (A) Solução de FESO (50 µg/mL) e de Epinastina (PI, 25 µg/mL); (B) degradação com HCl 0,01M (72h - 19%); (C) Degradação com NaOH 0,02M (40min - 65%); (D) Degradação fotolítica (UV-C 60 min - 61%); (E) Degradação com H2O2 (2h30min - 64%); (F) Degradação térmica (60°C, 30h - 72%).

LINEARIDADE

A linearidade do método foi avaliada através da construção de curva padrão da FESO substância química de referência (SQR) (Figura 3) na faixa de concentração de 2 a 100 µg/ml (n=7), em triplicata. O coeficiente de determinação obtido foi de 0,9998 e a análise da variância (ANOVA) demonstrou regressão linear e desvio não significativo de linearidade.

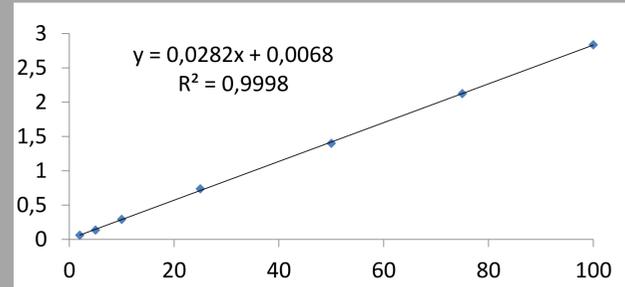


Figura 2: Curva padrão de Fumarato de Fesoterodina SQR por CLAE.

PRECISÃO

Foram verificadas a repetibilidade (intra-dia) e a precisão intermediária (inter-dias), através da análise de seis amostras com concentração de 50µg/ml. Os resultados foram expressos em termos dos desvios padrão relativos (DPR).

A repetibilidade do método resultou em um DPR de 1,48% e a precisão intermediária apresentou valor médio de 99,27% do teor declarado, com valor de DPR de 1,07%.

EXATIDÃO

A exatidão do método foi determinada através do teste de recuperação, pela adição de SQR às soluções de placebo equivalente a 80, 100 e 120% da concentração nominal. As análises foram feitas em triplicata e obteve-se uma média de recuperação de 100,03% com DPR de 0,31% (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados do teste de recuperação do método analítico por EC.

Concentração Nominal (µg/mL)	Média das concentrações (µg/mL)	DPR (%)	Exatidão (%)
40	40,12	0,45	100,29
50	50,05	0,57	100,10
60	59,81	0,68	99,69

ROBUSTEZ

A robustez foi avaliada por um delineamento experimental, onde foram avaliados 4 fatores (pH do tampão fosfato, concentração do tampão fosfato, temperatura do capilar e tempo de injeção) em 2 níveis (Tabela 3). As modificações analisadas não tiveram valores significativos, sendo todos inferiores ao valor de t crítico ($\alpha = 0.05$).

Tabela 3. Variáveis selecionadas para avaliação da robustez.

Fatores	Ótimo	Nível baixo	Nível alto
pH do tampão	6,5	6,3	6,7
Concentração do tampão (mM)	10	8	12
Temperatura do capilar (°C)	35	33	37
Tempo de injeção (s)	5	4	6

LD E LQ

O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram determinados pela curva e pelo DPR do intercepto de 3 curvas padrão, modelo de regressão linear, onde os valores obtidos foram 0,57 (LD) e 1,90 µg/mL (LQ). O LQ também foi avaliado pela relação sinal - ruído, tendo um valor de 2,0µg/mL.

CONCLUSÃO

O método desenvolvido e validado por EC para a análise do fumarato de fesoterodina demonstrou ser específico, linear, preciso, exato, sensível e robusto nas condições estudadas. Constituindo ferramenta analítica alternativa para controle de qualidade do fumarato de fesoterodina.

REFERÊNCIAS

- TOVIAZ® (Fesoterodine fumarate). *Full Prescribing Information*, Pfizer Inc., New York, USA, 2007.
- ICH Q2 (R1) (2005) *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical for Human Use, Geneva, Switzerland.