

Caren Gobetti, Leticia 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.

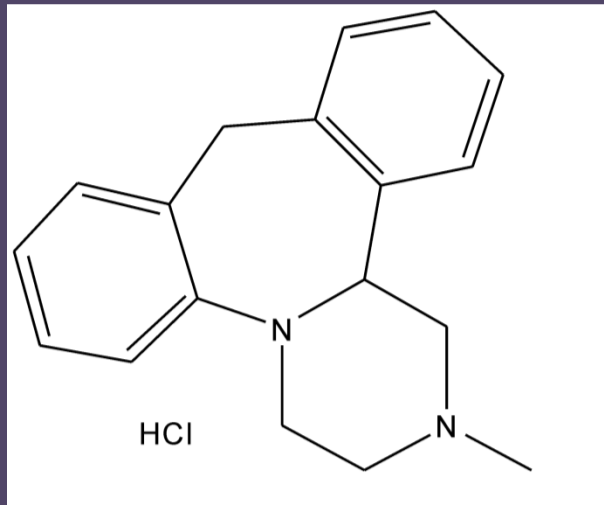


Figura 1. Estrutura química de cloridrato de mianserina

❖ No Brasil, mianserina é utilizada com o nome comercial Tolvon® sob apresentação de comprimidos revestidos de 30 mg. O desenvolvimento e a comercialização do produto são de responsabilidade da Indústria Farmacêutica Organon (Schering-Plough).

❖ A dissolução de medicamentos pode ser definida como o fenômeno em que um fármaco no estado sólido se libera de sua forma farmacêutica de administração e entra em solução. Uma vez solubilizado, o fármaco está pronto para ser absorvido pelo organismo. Para medicamentos de administração oral, os parâmetros fundamentais que controlam a taxa e a extensão da absorção são a sua solubilidade aquosa e sua permeabilidade gastrointestinal.

❖ A literatura pesquisada não apresenta um método de dissolução para comprimidos de cloridrato de mianserina. Diante disso, justifica-se o ensaio de dissolução para realização do controle de qualidade do fármaco em comprimidos revestidos.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi desenvolver e validar o ensaio de dissolução para os comprimidos revestidos de cloridrato de mianserina.

MATERIAIS E MÉTODOS

INSTRUMENTAÇÃO: O ensaio de dissolução dos comprimidos de cloridrato de mianserina foi desenvolvido e otimizado utilizando o equipamento de dissolução VANKEL VK 8000, com amostrador automático, composto por oito cubas, dispositivo pá e velocidade de agitação 50 rpm. A temperatura foi mantida $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

MATERIAL E REAGENTES: A substância química de referência (SQR) de cloridrato de mianserina foi gentilmente cedida pela Indústria Farmacêutica Organon (São Paulo-SP), com teor declarado de 99,90% e os comprimidos (Tolvon®) foram adquiridos no comércio local. A água foi purificada utilizando sistema Millipore®. Todos os outros reagentes eram de grau analítico e as soluções tampão foram preparadas de acordo com a Farmacopéia Americana (USP, 2011).

CONDIÇÕES DO ENSAIO: As condições mais adequadas para o ensaio de dissolução foram 900 mL de HCl 0,1 M, dispositivo 2 (pás) e velocidade de agitação de 50 rpm. Para quantificação da quantidade de fármaco dissolvida foi empregado o método analítico por espectrofotometria no UV com detecção em 278nm.

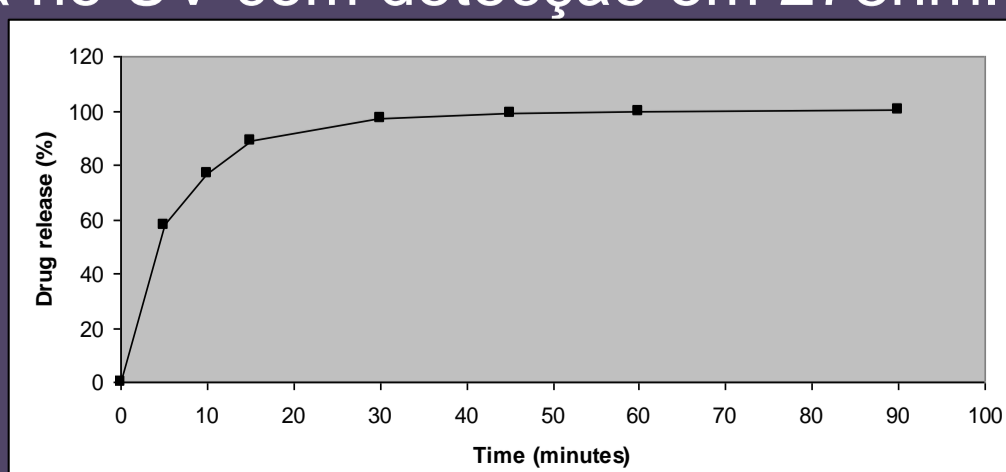


Figura 2. Perfil de dissolução de comprimidos em HCl 0,1 M e pás a 50 rpm

ESPECIFICIDADE

A análise por UV demonstra que os excipientes dos comprimidos revestidos não absorvem em 278 nm, quando filtrados em membrana de $0,45 \mu\text{m}$ (Figura 3).

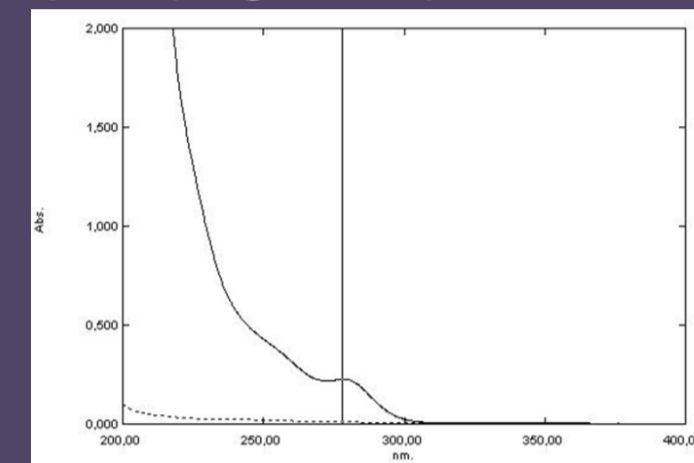


Figura 3. Espectro de UV dos excipientes da formulação (---) e da amostra (—)

LINEARIDADE

Três curvas padrão foram construídas, mostrando boa linearidade na faixa de $5,0 - 40,0 \mu\text{g/mL}$. A equação linear obtida foi $y = 0,0111 + 0,0073x$ e o coeficiente de correlação $r = 0,9998$. Os dados foram validados por meio da análise de variância (ANOVA), que demonstrou regressão linear significativa sem desvio da linearidade significativa ($p < 0,05$).

PRECISÃO

Resultados de repetibilidade (precisão intradia) e precisão intermediária (precisão interdia) foram expressos em desvio padrão relativa (DPR). Os baixos valores de DPR obtidos para a repetibilidade (1,32% e 1,05%) e precisão intermediária (1,77%) demonstraram precisão adequada do método analítico.

Tabela 1. Precisão intradia e interdia

Amostras	Ensaio (%)	
	Dia 1	Dia 2
1	102,73	99,40
2	104,77	101,80
3	101,47	99,78
Média	102,99	100,33
DPR (%)	1,32	1,05
Média/DPR Inter-dia	101,66 / 1,77%	

EXATIDÃO

A exatidão foi determinada pela recuperação de quantidades conhecidas do padrão adicionadas aos excipientes. A média de recuperação obtida foi 100,51%, demonstrando a exatidão do método proposto.

ROBUSTEZ

Na avaliação da robustez, a presença de possíveis bolhas de ar no meio de dissolução não mostrou interferência no perfil de dissolução do cloridrato de mianserina em comprimidos.

CONCLUSÃO

O método foi desenvolvido e validado com sucesso para análise de cloridrato de mianserina nos comprimidos revestidos. As melhores condições para o ensaio de dissolução foram: 900 mL de HCl 0,1 M, dispositivo 2 (pás) a 50 rpm e $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

REFERÊNCIAS

- [1] AMIDON, G. L.; LENNERNÁS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- [2] ICH. Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical methods text and methodology Q2(R1). In: *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 2005.
- [3] USP 34 THE UNITED STATES Pharmacopoeia. 34th ed. Rockville: USP Convention, 2011.
- [4] ANVISA. Resolução nº899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial da União*, 2003.