



Evento	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2013
Local	Porto Alegre - RS
Título	Validação de método de dissolução para a associação anti-hipertensiva de lapril e manidipino em comprimidos com base no perfil de absorção do manidipino
Autor	GUSTAVO KRUMEL GOELZER
Orientador	NADIA MARIA VOLPATO

A associação entre os fármacos delapril (DEL) e manidipino (MAN) apresenta um efeito anti-hipertensivo sinérgico de longa duração. Sendo o primeiro um inibidor da angiotensina e o segundo um antagonista dos canais de cálcio, sua associação consiste em uma importante alternativa no tratamento e controle da hipertensão arterial. O teste de dissolução é uma ferramenta muito importante utilizada pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de produtos, no controle de qualidade de rotina e na avaliação da bioequivalência entre medicamentos, entretanto, há diversos fatores que podem influenciar o processo de dissolução e também interferir na reprodutibilidade dos resultados do teste, principalmente relacionados ao fármaco, forma farmacêutica e à metodologia do teste, sendo necessário realizar a sua validação. Portanto, este trabalho teve por objetivo avaliar criteriosamente as condições no desenvolvimento de metodologia potencialmente discriminativa, que possibilite detectar mudanças na formulação, no processo de fabricação e nas características físico-químicas dos fármacos, realizando a sua validação de acordo com parâmetros estabelecidos na legislação vigente. Para o estudo, utilizou-se o equipamento de dissolução Varian VK 7010, com amostrador automático e equipado com 8 cubas. Dentre diversos meios de dissolução testados, selecionou-se o tampão citrato, pH 3,2 na temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, sob agitação de 75 rpm com o dispositivo 2 (pás). As coletas foram realizadas em 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos. As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência. O método, previamente validado, foi realizado em cromatógrafo a líquido Shimadzu equipado com controlador de sistema SCL10-ADvp e operado pelo programa Class VP 6.12 SP2. As condições e parâmetros definidos para a quantificação foram: coluna Shim-pack[®] C8 (250 x 4,6 mm, 5 μm); temperatura de 35°C ; fase móvel trietilamina 0,3% (v/v) pH 3,0 e acetonitrila (45:55, v/v); vazão de 1,2 mL/min; detecção DAD em 220 nm; volume de injeção de 50 μl e tempo de análise de 7 min. A validação foi realizada levando em conta a especificidade, linearidade, precisão e exatidão. A especificidade foi realizada pela dissolução dos excipientes farmacêuticos no método proposto, demonstrando que não há interferência no tempo de retenção de DEL e MAN. Para a linearidade, foram utilizadas concentrações de 0.75 a 45 $\mu\text{g/mL}$ para DEL, sendo o coeficiente de determinação calculado - R^2 - de 0.9985 e de 0.25 a 15 $\mu\text{g/mL}$ para MAN, obtendo R^2 de 0.9956 e não apresentando desvio de linearidade ($p > 0,05$). A exatidão e precisão do método foram comprovadas através da recuperação dos fármacos em três diferentes concentrações, obtendo-se valores entre 95-105% e desvio-padrão relativo inferior a 5%. Complementarmente, o método proposto alcançou correlação entre a porcentagem dissolvida do fármaco no estudo *in vitro* e a porcentagem absorvida do fármaco *in vivo* para o MAN, indicando biorrelevância para as condições de teste propostas. Portanto o método desenvolvido mostra-se adequado para a avaliação da liberação simultânea dos fármacos do produto farmacêutico e constitui-se em um procedimento importante para o controle de qualidade de produtos acabados contendo DEL e MAN, garantindo a eficácia dos medicamentos disponíveis no País, podendo, inclusive, favorecer a previsão de estudos de bioequivalência para o manidipino.