**ADEQUABILIDADE DE METODOLOGIA ANALÍTICA DO
HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA 200 mg**

L.X. de SOUZA¹, J. W. V. SILVA¹, E.K.S. MELO¹, M.N¹. de MELO², M.S.L.B. da PAZ²

¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia

² Laboratório Farmacêutico do estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes
E-mail para contato: Larix98@gmail.com

RESUMO – *A quetiapina é um antipsicótico atípico usado no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar. O medicamento genérico hemifumarato de quetiapina é disponibilizado pelo SUS, e a sua produção por laboratórios oficiais é um passo importante na política de acesso ao medicamento. Dentro desse contexto, a garantia de qualidade das análises nos processos de controle de qualidade, através da validação e adequação de metodologias analíticas, se mostram essenciais. Com isso, a adequabilidade da metodologia de dissolução, e sua quantificação, para o hemifumarato de quetiapina 200 mg avaliou os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade, segundo a RE 899/2003 da ANVISA, empregando a análise estatística t de Student. Os resultados apresentaram-se favoráveis, de acordo com os parâmetros avaliados, demonstrados por valores de “t” calculado inferiores a seus valores tabelados correspondentes, assim como uma correlação linear superior a 0,99, em consonância com as especificações da legislação.*

Palavras-chave: Adequação. Validação. Hemifumarato de quetiapina.

ABSTRACT – *Quetiapine is an atypical antipsychotic used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. The generic drug quetiapine hemifumarate is available from the SUS and its production by official laboratories is an important step in the drug access policy. However, the quality assurance of the analysis in the control processes through the validation and adequacy of analytical methodologies are essential. Therefore, the suitability of the dissolution and quantification methodology for quetiapine hemifumarate 200 mg evaluates parameters of precision, specificity, linearity according to RE 899/2003 of ANVISA, through the statistical analysis of Student's t. The results were shown to be favorable according to the evaluated parameters demonstrated by calculated "t" values lower than their corresponding tabulated values, as well as the linear correlation superior to 0.99, in agreement with the specifications of the legislation.*

Keywords: Adequacy. Validation.. Quetiapine Hemifumarate.

1. INTRODUÇÃO

O Hemifumarato de Quetiapina é classificado farmacologicamente como um antipsicótico atípico (SHAH, 2016) utilizado no tratamento da esquizofrenia, distúrbio mental marcado por delírios e alucinações (RAJU et al., 2009). Esse é um medicamento genérico que encontra-se disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e tem como referência a quetiapina (Seroquel®) (LIFSHITZ-LIRON et al., 2003; BRASIL, 2015)

De um modo geral, a quetiapina tem um alto custo. Isso evidencia a necessidade de participação dos laboratórios oficiais na produção desses medicamentos, de forma a obter reduções significativas de gastos e facilitar o acesso. Para garantir a qualidade desses produtos, o desenvolvimento e validação de métodos analíticos são essenciais para a indústria como forma de evidenciar a segurança e eficácia exigida. (APOSTOL et al., 2012; GADELHA; COSTA, 2012; BRASIL, 2015).

Logo, ao aplicar qualquer metodologia analítica, é necessário verificar sua adequação (BRASIL, 2003). Dessa forma, este trabalho visou realizar um estudo de adequabilidade de metodologia analítica para avaliação da dissolução, e de sua quantificação, em comprimidos de hemifumarato de quetiapina 200mg a fim de demonstrar a qualidade das análises que serão aplicadas na avaliação das especificações deste produto, o qual passará a ser produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A adequabilidade do método analítico de dissolução, e sua quantificação, seguiu as orientações RE nº 899/2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA (BRASIL, 2003). Para o teste dissolução o padrão secundário de hemifumarato de quetiapina foi pesado em triplicata e foram utilizados 6 comprimidos de 200 mg. Ao final do teste, as amostras e o padrão foram diluídos com meio de dissolução para uma concentração final de 0,0133 mg/mL.

Para este ensaio foram testados os parâmetros de precisão (repetibilidade e precisão intermediária). Para o teste de quantificação da dissolução, as amostras e o padrão secundário foram preparados conforme descrito para o teste de dissolução, avaliando os parâmetros de precisão (repetibilidade e precisão intermediária), linearidade e especificidade. Os resultados dos ensaios foram avaliados através da análise estatística T de *Student*. As condições do ensaio de dissolução estão descritas no quadro 1.

A repetibilidade do método foi verificada com 6 determinações a 100% da concentração do teste. Já para precisão intermediária, as análises foram realizadas no mesmo laboratório por analistas diferentes, com 4 determinações a 100% da concentração do teste. A especificidade foi avaliada frente à varredura de placebos e padrões de hemifumarato de quetiapina empregando-se comprimentos de onda entre 200-400 nm. A linearidade foi determinada analisando-se 07 diferentes concentrações (50%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120% e 150%) do padrão, em triplicata, a fim de se obter 3 curvas. Cada curva foi tratada por Análise de Variância (ANOVA) para obtenção da equação de reta.

Quadro 1 - Condições gerais de análise do ensaio de dissolução.

Características	Descrição
Técnica	Espectrofotometria
Meio de Dissolução	Água Purificada (900 mL)
Aparato	Pás
Rotação	50 rpm
Tempo	45 minutos
Comprimento de Onda	254 nm
Cubeta	Quartzo com 10 mm de caminho óptico
Temperatura	40 ° C

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A precisão da dissolução avaliada através da repetibilidade atendeu a resolução então vigente, visto que o coeficiente de variação 1,24% está inferior ao requisitado pela RE nº 899, que é de no máximo 5 %. Na precisão intermediária, após aplicação do teste t Student, o t calculado para Quetiapina foi de 2,60, valor inferior ao t tabelado de 2,77, com 95% de confiança. Portanto, pode-se concluir que o método foi preciso para a dissolução do hemifumarato de quetiapina 200 mg.

Na quantificação da dissolução, para especificidade, foi verificado que no comprimento de onda 254 nm não houve interferência na absorbância de detecção referente ao hemifumarato de quetiapina. Através do ensaio de especificidade, foi possível demonstrar a capacidade do método de identificar e mensurar a quantidade fármaco na presença de interferentes dos excipientes da formulação.

Somado a isso, a curva de calibração demonstrou que o método é linear no intervalo de 50% a 150% da concentração do padrão (6,7 – 20,0 µg/mL). A equação da reta obtida foi $y = 0,0274x - 0,0287$. Verificou-se que o R de 0,998 está dentro do especificado pela RE nº 899, de no mínimo 0,99. Sendo assim, o método foi considerado linear.

Na avaliação do parâmetro de repetibilidade pode-se observar que o teste atende a resolução vigente, visto que o coeficiente de variação (CV%) de 1,01% está inferior ao requisitado pela RE 899, que é de no máximo 5%. Após aplicação do teste t Student, o t calculado foi de 1,217, valor inferior ao t tabelado de 2,45, com 95% de confiança. Portanto, pode-se concluir que o método foi preciso para a quantificação do hemifumarato de quetiapina 200mg no ensaio de quantificação da dissolução.

4. CONCLUSÃO

Os estudos de adequabilidade para dissolução e sua quantificação apresentaram precisão requeridas para categoria I (testes quantitativos para a determinação de princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas) e III (Teste de performance), bem

como especificidade e linearidade adequados, que também são requeridos para metodologias de classe I.

5. REFERÊNCIAS

APOSTOL, I; KRULL, I; KELNER, D. Analytical method validation for biopharmaceuticals. In: KRULL, I.S. **Anal. chem.**. Intech, p.115-134, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução (RE) nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar. Relatório de Recomendação, Nº 140, 2015.

GADELHA, C. A. G.; COSTA, L. S. Saúde e desenvolvimento no Brasil: avanços e desafios. **Rev. Saúde Públ**, vol. 46, p.13-20, 2012.

LIFSHITZ-LIRON, R. et al. **Crystalline forms of quetiapine hemifumarate**. U.S. Patent Application n. 10/393, 929, 2003.

RAJU, I. S.; RAGHURAM, P.; SRIRAMULU, J. Development and validation of a new analytical method for the determination of related components in quetiapine hemifumarate. **Chromatographia**, vol. 70, p. 545-550, 2009.

SHAH, B. et al. Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting: Formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration. **Eur. J. Pharm. Sci.**, vol. 91, 2016.

6. AGRADECIMENTOS

A toda equipe do Laboratório Farmacêutico do estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes.