

Validação de método cromatográfico indicador de estabilidade para determinação de alprazolam em comprimidos

Paulo César Pires Rosa ^{(PG)*}, Isabel C. S. F. Jardim ^(PQ) - prosa@iqm.unicamp.br

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Caixa Postal 6154, CEP 13084-971, Campinas, SP, Brasil

Palavras Chave: Alprazolam, validação, fase estacionária, grupo polar, CLAE.

Introdução

O Alprazolam é um importante antidepressivo utilizado no tratamento de distúrbios do pânico, depressão e insônia. A estabilidade de um medicamento pode ser definida como a capacidade do produto manter as mesmas propriedades e características iniciais para garantir a eficácia do tratamento. O método indicador de estabilidade é importante para avaliar o comportamento do fármaco durante o prazo de validade e também para identificação de possíveis produtos de degradação. O método oficial (USP¹) para determinação do alprazolam por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) utiliza uma fase móvel (FM) composta de tampão, THF e metanol e não determina impurezas e produtos de degradação.

O objetivo deste trabalho foi propor um método cromatográfico indicador de estabilidade para determinação de alprazolam e seus compostos de degradação em comprimidos e matéria-prima, utilizando uma fase estacionária (FE) com grupo polar embutido e FM sem tampão para minimizar o desgaste da coluna. Os parâmetros de validação utilizados neste trabalho estão de acordo com a USP 29 e os guias do ICH.

Resultados e Discussão

Amostras de comprimidos de uma formulação de alprazolam de 2 mg de ativo, placebo contendo todos os excipientes, diluente e padrão de alprazolam foram expostos às condições de estresse de temperatura, luz e hidrólise ácida, básica e oxidativa para verificar possíveis interferências de algum excipiente, bem como para avaliar se o método é capaz de separar impurezas e produtos de degradação. As amostras foram analisadas em um cromatógrafo líquido Merck com detector de arranjo de diodos, utilizando uma coluna C8-uréia de dimensões de 125 x 3,9 mm e 5 µm, preparada com a FE sintetizada em nosso laboratório. A FM consistiu de mistura de acetonitrila/água 40:60, v/v, a uma vazão de 0,6 mL min⁻¹, temperatura de 25 °C e detecção a 254 nm. O método foi validado pela avaliação dos parâmetros de seletividade, linearidade, limites de detecção e 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

quantificação, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), exatidão (recuperação), robustez, estabilidade e recuperação de filtros.

O método mostrou-se linear na faixa de 1,25 a 40 µg mL⁻¹ (r = 0,9998), com uma distribuição homogênea dos resíduos, caracterizando um comportamento aleatório do erro. O coeficiente de variação encontrado para as análises de repetibilidade foi de 0,37 %, enquanto que para a precisão intermediária foi de 1,35 %. A recuperação obtida no teste de exatidão apresentou valores de 98 % a 99 % com estimativa de desvio padrão relativo (DPR) máximo de 0,5% para os três níveis de concentração estudados. O método apresentou variação de 98,9 % a 99,5 % no estudo de robustez no qual foram avaliadas alterações nos parâmetros de composição e vazão de FM, temperatura, dimensões da coluna e sistema de CLAE. O limite de detecção e quantificação foram de 0,47 µg mL⁻¹ e 1,25 µg mL⁻¹, respectivamente. As amostras mantiveram estáveis pelo período de 48 horas e apresentaram valores de 98,9 % a 101,2 % na avaliação de recuperação de filtros de 0,45 µm.

No meio oxidativo houve maior degradação com a formação de picos adicionais. A análise dos espectros de absorção no ultravioleta dos picos dos produtos de degradação mostrou diferenças no perfil espectral em relação ao alprazolam. O pico referente ao alprazolam permaneceu com elevada pureza, > 0,995, em todas as determinações, com valores de assimetria entre 1,0 a 1,1, número de pratos de 6200 e fator de retenção de 4,0. Os resultados mostraram que o método é aplicável na separação do alprazolam e dos compostos de degradação, impurezas e excipientes.

Conclusões

O método proposto foi validado de acordo com as normas oficiais e permitiu a determinação de alprazolam em meio aos compostos originados no estudo de degradação forçada, garantindo que o método é aplicável na avaliação da estabilidade de comprimidos de alprazolam.

Agradecimentos

À Medley Indústria Farmacêutica e ao Instituto de Química da Unicamp pelos equipamentos e reagentes disponibilizados.

¹The United States Pharmacopoeia, 29^a rev., Rockville, 2006.