

IV SEMANA DO CONHECIMENTO

COMPARTILHANDO E FORTALECENDO REDES DE SABERES

6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017



Marque a opção do tipo de trabalho que está inscrevendo:

Resumo

Relato de Caso

Método indicativo de estabilidade por CLAE para a quantificação de midazolam insumo farmacêutico ativo e em formulações farmacêuticas.

AUTOR PRINCIPAL: Bádila Regina Dalla Costa

CO-AUTORES: Daiane Anzilaggo, Nathan Motter

ORIENTADOR: Charise Dallazem Bertol

UNIVERSIDADE: Universidade de Passo Fundo - UPF.

INTRODUÇÃO:

O midazolam (MDZ) é um dos fármacos mais utilizados nos procedimentos anestésicos hospitalares. Denominado quimicamente como 8-cloro-6-(2fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]-benzodiazepina, apresenta atividade anticonvulsivante, ansiolítico, relaxante muscular e sedativo (Marçon et al., 2009). Além disso, é usado no transtorno do sono ou na indução de anestesia, por via oral, intravenosa ou intramuscular. Já são descritos vários métodos por HPLC para a quantificação de MDZ e seus metabólitos em matrizes biológicas como plasma de humanos, ratos e coelhos. No entanto, não há métodos disponíveis para comprimidos de MDZ. O ICH (2005) recomenda que um método deve ser capaz de detectar produtos de degradação gerados a partir dos testes de estresse. Desta forma, o objetivo do trabalho foi desenvolver e validar um método de indicativo de estabilidade por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para a quantificação de MDZ e sua aplicação em comprimidos e injeções.

DESENVOLVIMENTO:

O sistema cromatográfico foi constituído de uma coluna de fase reversa Brownlee C18 (250mm x 4,6mm, 5µm) e como fase móvel: metanol: acetonitrila: água (45:35:20 v/v/v) com 0,4% de trietilamina e pH ajustado para 6,5 com H3PO4. A validação incluiu testes de especificidade, linearidade, exatidão, precisão e robustez (ICH, 2005). Para especificidade, as soluções foram submetidas a degradação forçada. A amostra de MDS foi submetida à degradação ácida, alcalina e neutra por 6 dias à temperatura ambiente. A degradação oxidativa foi induzida na amostra de MDZ utilizando 30% de H2O2 à temperatura ambiente por 6 dias, protegida da luz. Para estabilidade do fármaco sob o estresse térmico, a solução foi mantida em estufa a 80°C por 3 dias. A degradação fotolítica foi obtida após a exposição de solução de MDZ sob luz UV a 254

IV SEMANA DO CONHECIMENTO

COMPARTILHANDO E FORTALECENDO REDES DE SABERES

6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017



nm por 7, 12 e 25 dias. A linearidade foi definida a partir de 3 curvas de calibração contendo 5 concentrações de MDZ cada. A exatidão foi avaliada a partir do percentual de recuperação, pela análise de 3 concentrações no intervalo da curva em triplicata (n=9). A precisão intradia foi avaliada após análise de 6 soluções de amostras MDZ de 250,0 µg.mL⁻¹ no mesmo dia. A precisão interdia foi avaliada após análise das soluções em 3 dias diferentes. A robustez foi estabelecida pela mudança no fluxo e pH da fase móvel. Para a quantificação de MDZ nos comprimidos e nas ampolas usou-se 20 comprimidos com conteúdo equivalente de 5 mg diluídos em metanol e, 20 formulações injetáveis de MDZ (50,0 µg.mL⁻¹). Os comprimidos e injetáveis foram submetidos aos ensaios de doseamento e uniformidade de conteúdo. RESULTADOS: Na otimização do método, a melhor assimetria de pico foi obtida com fluxo de 1,0 mL.min⁻¹. Os resultados de hidrólise ácida, básica, neutra e oxidação durante 6 dias, resultou na diminuição da concentração de MDZ. O estresse térmico reduziu em 50,38% a concentração de MDZ. Sob luz UV, a degradação foi de 32,9%, 47,3% e 85,3% após 7, 12 e 25 dias de exposição. Sendo o fármaco mais sensível à hidrólise térmica e fotólise. O método foi linear na faixa de 50,0 a 250,0 µg.mL⁻¹. O LOQ e o LOD calculados foram 11,73 µg.mL⁻¹ e 3,87 µg.mL⁻¹, respectivamente, indicando a alta sensibilidade do método. A exatidão indicou uma recuperação média de 99,61%. Na repetibilidade e precisão intermediária, o desvio padrão relativo em todas as repetições foi menor que 2% em todas as análises, de acordo com a legislação. Os comprimidos e injetáveis foram aprovadas no ensaio de doseamento, com valores próximos a 98%, e foram aprovados na uniformidade de conteúdo, com valores de aceitação dentro das especificações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O método foi validado e apresentou linearidade, precisão, exatidão, robustez e alta sensibilidade e especificidade. A técnica é indicativa de estabilidade e capaz de quantificar MDZ na presença de seus produtos de degradação. O método é apropriado para avaliação do fármaco em comprimidos e injetáveis, capaz de ser usado no controle de qualidade de rotina e passível de adoção pelas Farmacopeias.

REFERÊNCIAS:

ICH Q2 (R1) Validation of Analytical procedures: text and methodology. International Conference on Harmonization, Geneva, 2005.

Marçon F, Mathiron D, Pilard S, Lemaire-Hurtel A S, Duballe J M, Djedaini-Pilard F. Development and formulation of a 0.2% oral solution of midazolam containing γ -cyclodextrin. Int J Pharm, 2009; 279(2):244-50.

IV SEMANA DO CONHECIMENTO

COMPARTILHANDO E FORTALECENDO
REDES DE SABERES

6 A 10 DE NOVEMBRO DE 2017



NÚMERO DA APROVAÇÃO CEP OU CEUA (para trabalhos de pesquisa): Número da aprovação.

ANEXOS:

Poderá ser apresentada somente uma página com anexos (figuras e/ou tabelas), se necessário.