

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA A LÍQUIDO DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) PARA DOSEAMENTO DE BACLOFENO EM SUSPENSÃO ORAL

Santos J¹, Adams AIH¹

¹Departamento de Farmácia Industrial, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 1000, 97105-900, Brasil.

INTRODUÇÃO

O baclofeno (figura 1) é um relaxante muscular, considerado a primeira opção para o tratamento da espasticidade e dos espasmos musculares nos pacientes com lesões medulares decorrentes de esclerose múltipla ou de mielopatias de origens diversas ^{1,2}.

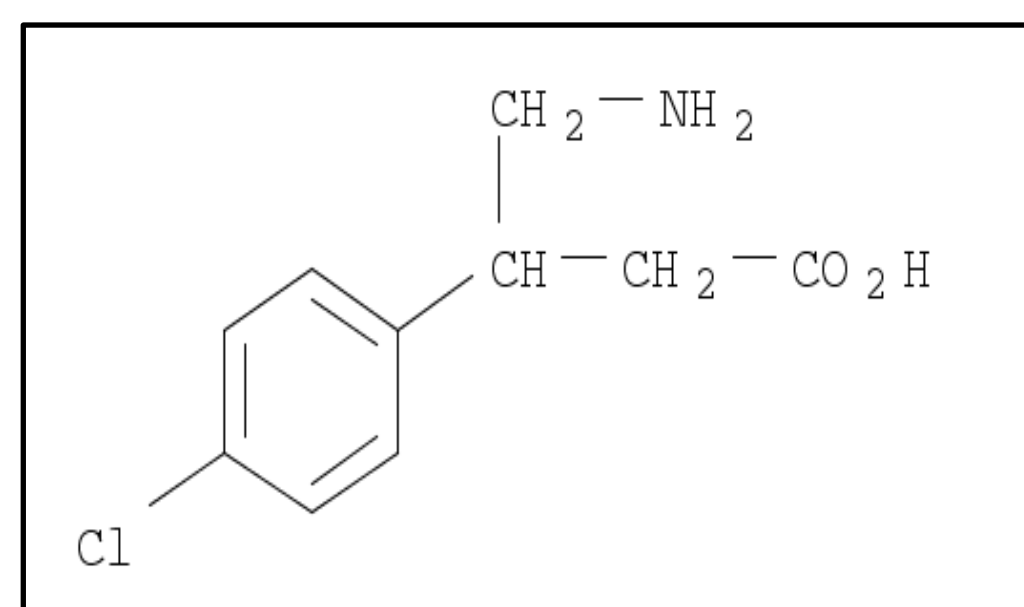


Figura 1 – Estrutura química do baclofeno

No Brasil, é comercializado na forma de comprimidos de 10 mg (Lioresal®). Estudos realizados em hospitais brasileiros apontaram a necessidade de forma farmacêutica líquida de uso oral, destinada a pacientes com dificuldades de deglutição, como idosos e crianças ^{3,4}.

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi desenvolver e validar método analítico por CLAE para o doseamento do baclofeno em suspensão oral a 5 mg/mL, desenvolvida por nosso grupo de pesquisa.

MÉTODOS

O método foi validado seguindo parâmetros de especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez ^{5,6}.

Empregou-se sistema cromatográfico Shimadzu (bomba LC-20AT, detector DAD SPD-M20A, auto injetor SIL-20A HT), fase móvel composta por trietilamina 10 mM, pH 7,0: metanol: acetonitrila (80:15:5), em vazão de 1,0 mL.min⁻¹, coluna C18 (Phenomenex Luna®150 x 4,6 mm; 5µm), volume de injeção de 20 µL e detecção em 220 nm.

RESULTADOS

ESPECIFICIDADE

Após a submissão de alíquotas de amostra a condições de estresse, o pico do analito demonstrou-se puro em todas as condições utilizadas (radiações, temperatura elevada, hidrólise ácida e básica, e oxidação).

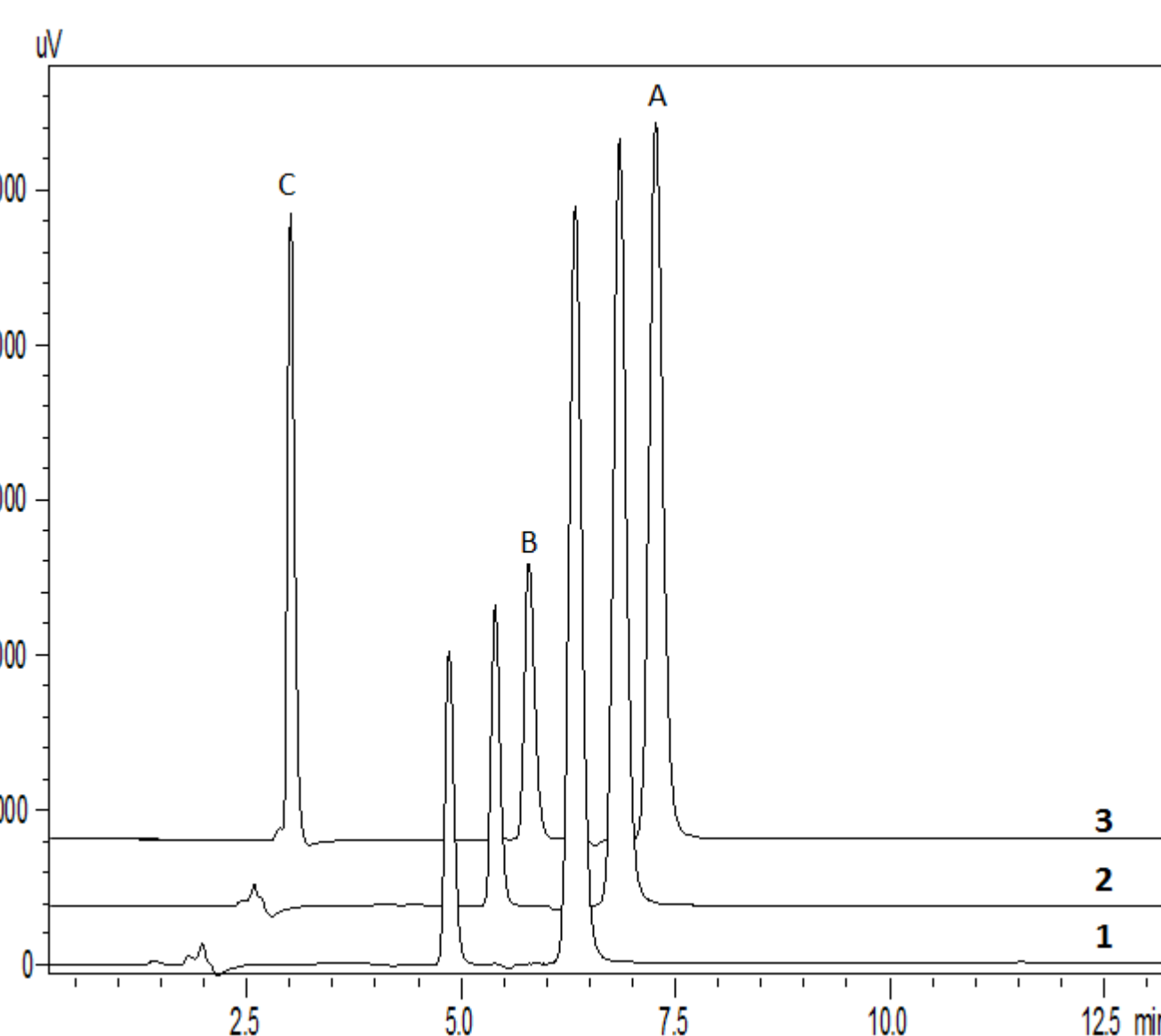


Figura 2 – (1) Amostra íntegra; (2) Degradação térmica; (3) Degradação em peróxido. (A) Baclofeno; (B) Sorbato de potássio; e (C) Peróxido de hidrogênio

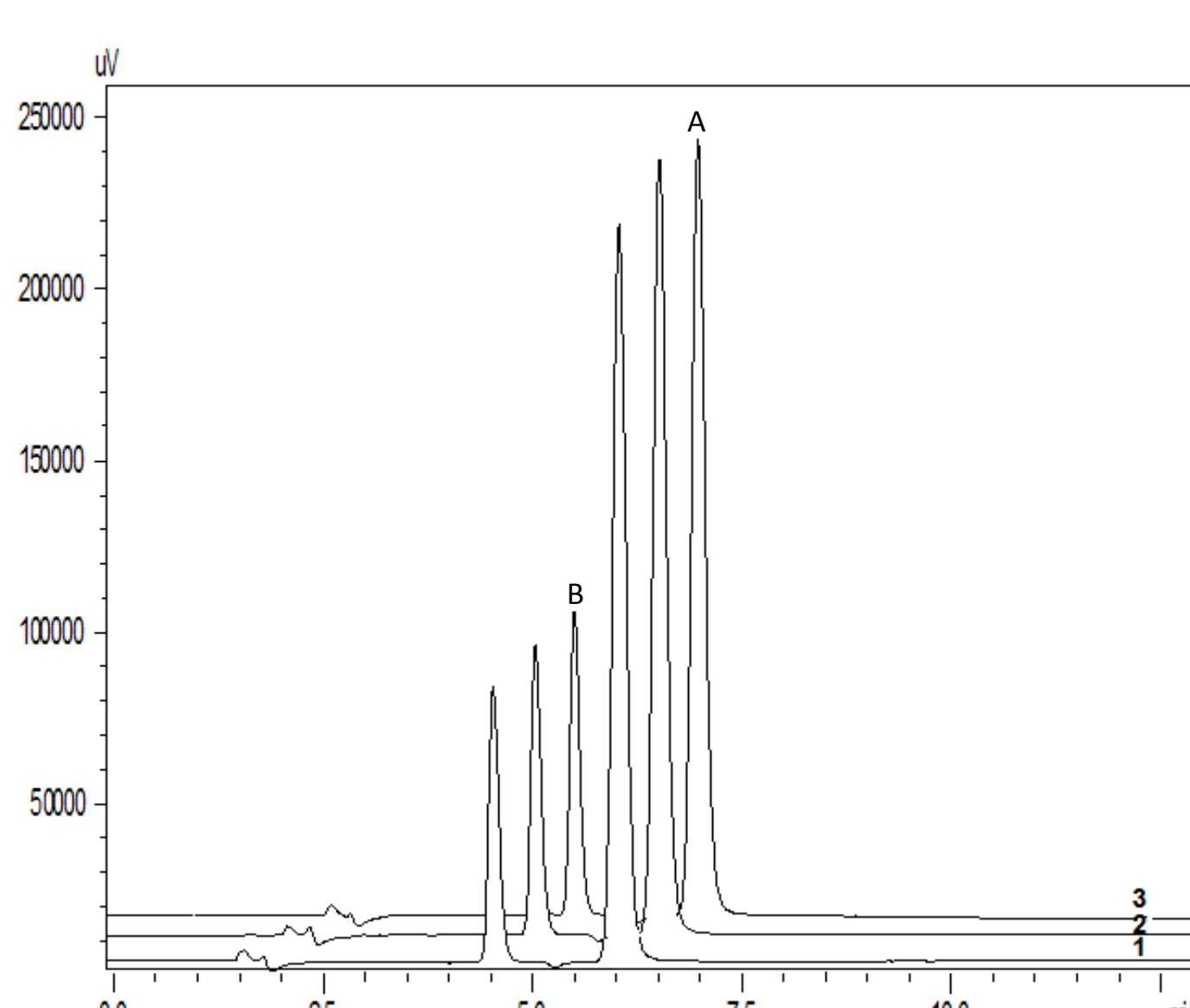


Figura 3– (1) Degradação básica; (2) Degradação ácida; (3) Degradação em luz UVA. (A) Baclofeno; (B) Sorbato de potássio.

LINEARIDADE

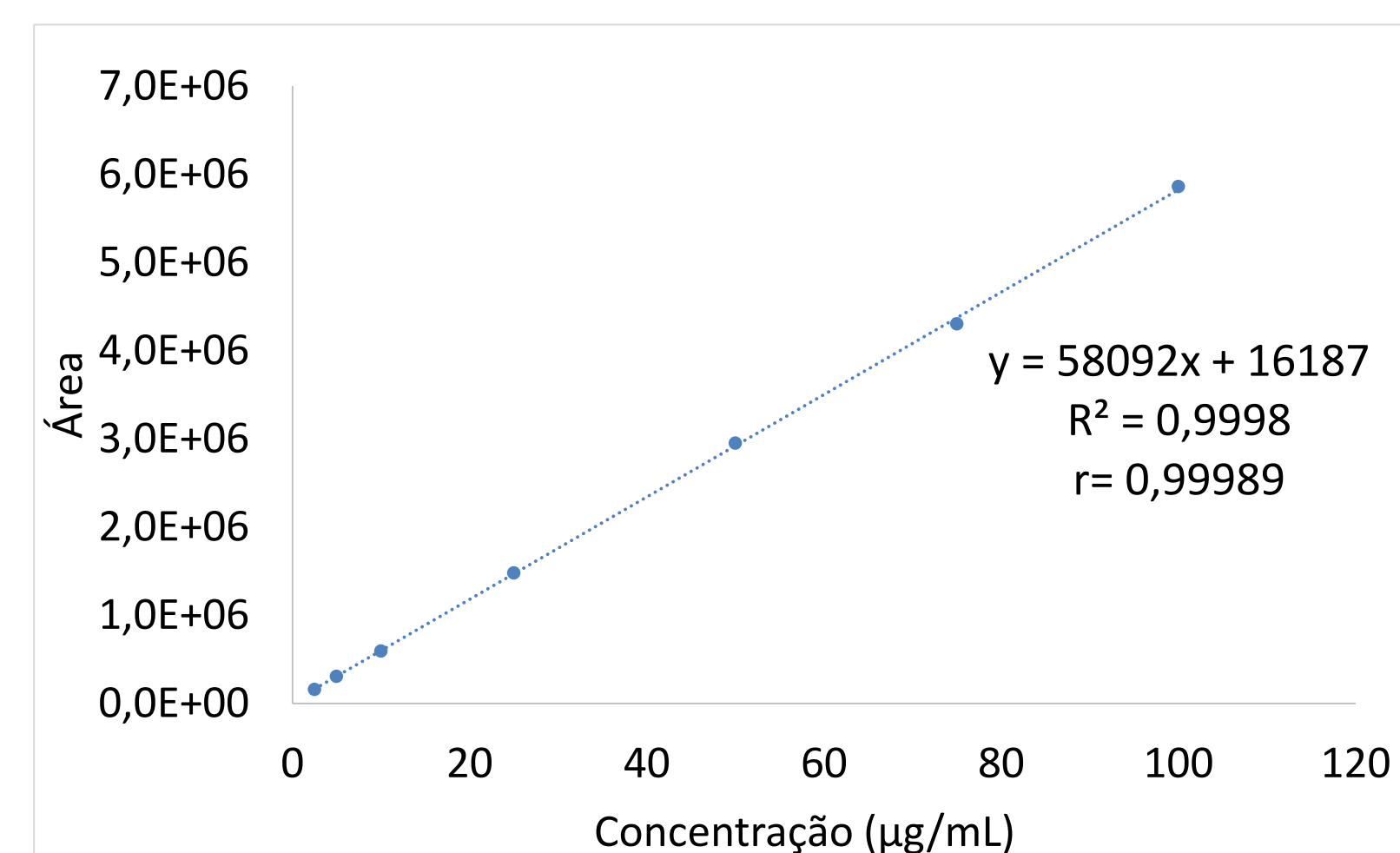


Figura 4 – Curva concentração x área para a linearidade

A análise de três curvas analíticas demonstrou a linearidade do método na faixa de concentração de 2,5 a 100 µg/mL, regressão significativa e ausência de desvio de linearidade, $p < 0,05$, avaliados por ANOVA.

PRECISÃO

A repetibilidade apresentou DPR = 1,23 (n = 6, dia 1 e analista 1) e DPR = 0,77 (n = 6, dia 2 e analista 2). Para a precisão intermediária, DPR = 1,12. A análise desses dados demonstrou a precisão do método.

EXATIDÃO

De acordo com o ICH, a exatidão pode ser inferida, uma vez que os parâmetros de especificidade, linearidade e precisão foram atingidos ^{5,6}.

ROBUSTEZ

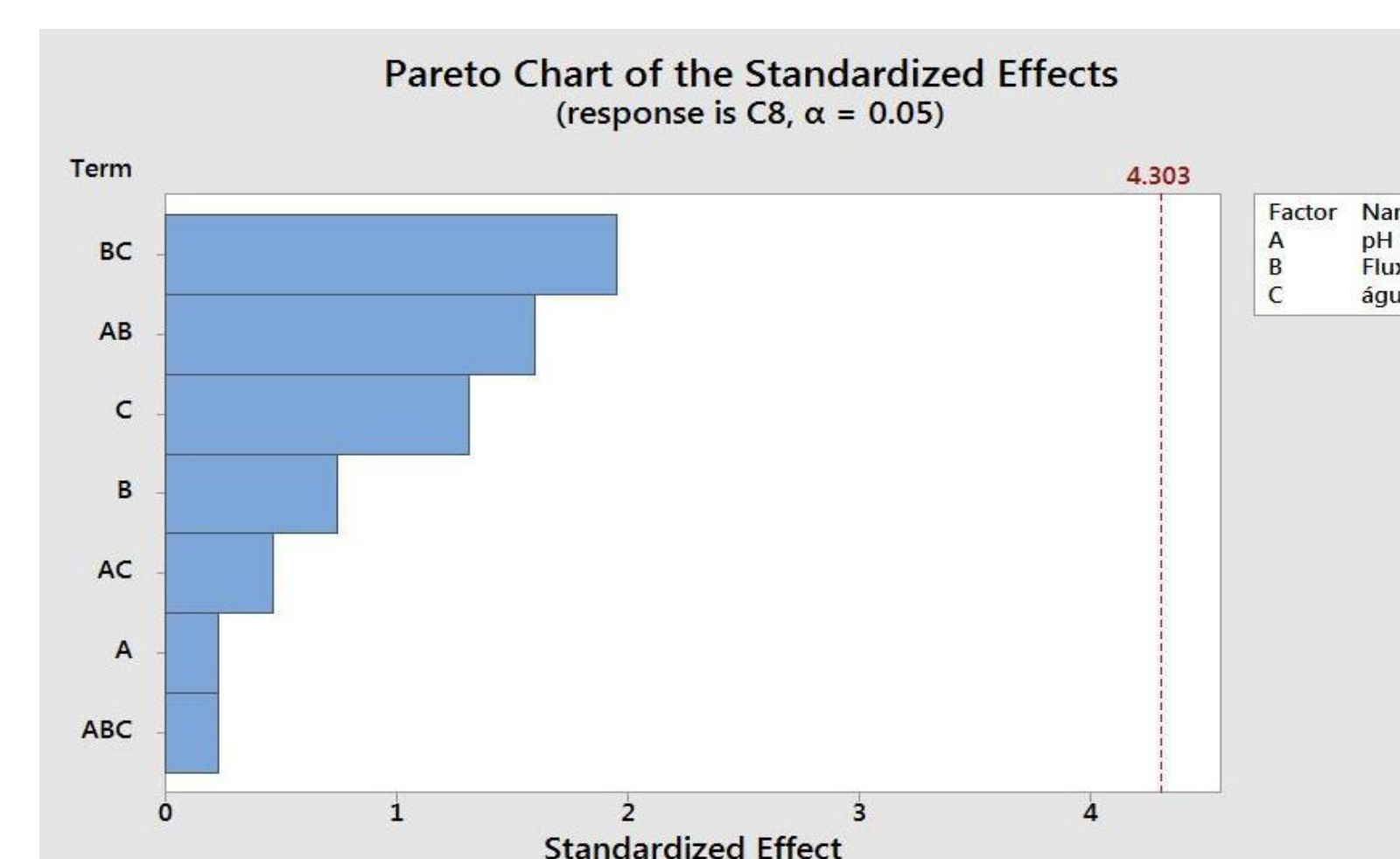


Figura 5 – Gráfico de Pareto para avaliação da robustez.

A avaliação da robustez por meio de planejamento fatorial completo permitiu verificar ausência de efeito significativo dos fatores estudados individualmente e de sua interação.

CONCLUSÃO

O método desenvolvido atende os requisitos vigentes, sendo um método indicativo de estabilidade, adequado para o doseamento do baclofeno em suspensão oral.

REFERÊNCIAS

1. ORSNES, G.B. et al. Acta Neurologica Scandinava, v. 101, p. 244-283, 2000.
2. QUAGLIATO, E. et al. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/21-Espasti.pdf.
3. SANTOS, L.; HEINECK, I. Latin American Journal of Pharmacy, v. 30, n. 5, p. 996-1000, 2011.
4. STORPIRTIS, S. et al. Ciências Farmacêuticas: Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
5. ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Q2R1: Guideline on Validation of Analytical Procedure – Methodology, 2005.
6. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003a.