

Caren Gobetti, Cássia V. Garcia

UFRGS – Faculdade de Farmácia – LCQFar /LEPCQ – Porto Alegre – RS- Brasil

INTRODUÇÃO

❖ O ticagrelor (Figura 1) é um fármaco que inibe a agregação plaquetária e tem seu efeito atribuído à inibição da ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y₁₂. O fármaco é indicado para a prevenção de eventos cardiovasculares caracterizados por trombose, infarto do miocárdio ou angina instável em pacientes com síndrome coronariana aguda.

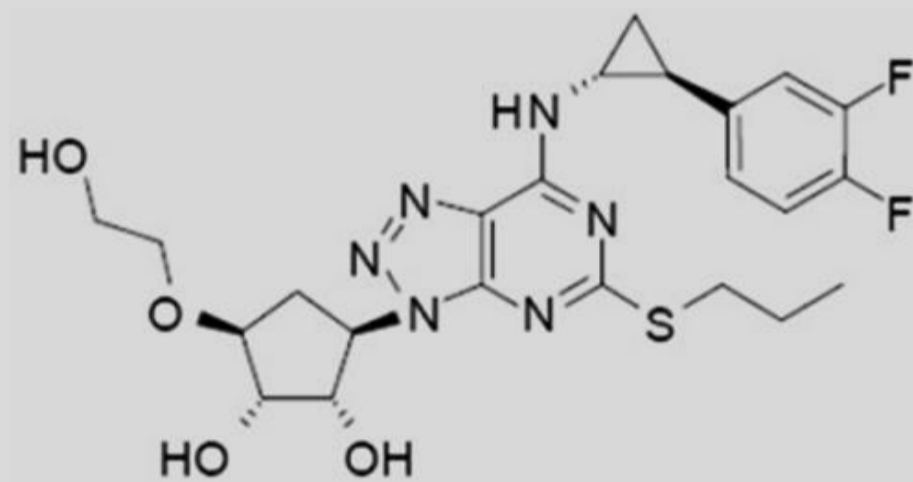


Figura 1. Estrutura química de ticagrelor.

❖ Este fármaco foi aprovado pela Comissão Europeia em dezembro de 2010, aprovado nos Estados Unidos pelo FDA (Food and Drug Administration) em julho de 2011, e pela ANVISA no mesmo ano. No Brasil, apenas um laboratório detém a comercialização de ticagrelor (Brilinta® - AstraZeneca), sob apresentação de comprimidos revestidos.

❖ A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma técnica que possibilita realizar separações e análises quantitativas de uma grande variedade de compostos presentes em diversos tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com eficiência, resolução e detectabilidade. Além disso, é o método mais comumente utilizado na análise farmacêutica e fornece resultado preciso, exato e robusto para a análise quantitativa dos produtos farmacêuticos.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi desenvolver e validar metodologia analítica indicativa de estabilidade por CLAE para determinação quantitativa de ticagrelor em comprimidos revestidos.

MÉTODO ANALÍTICO

No desenvolvimento da técnica por CLAE, diferentes condições experimentais foram testadas. As condições cromatográficas do método são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Condições cromatográficas empregadas na validação do método.

Parâmetro	Descrição
Coluna	coluna Phenomenex® C18 Luna (250x4,6mm, 5,0 µm)
Temperatura	25 °C
Fase móvel	acetonitrila:água:triethylamina (57:43:0,5 v/v/v), pH 7,0
Vazão	0,7 mL/min
Detecção	255 nm
Volume de Injeção	20 µL

ESPECIFICIDADE

Verificou-se que não há interferência dos excipientes da formulação, bem como dos produtos de degradação formados.

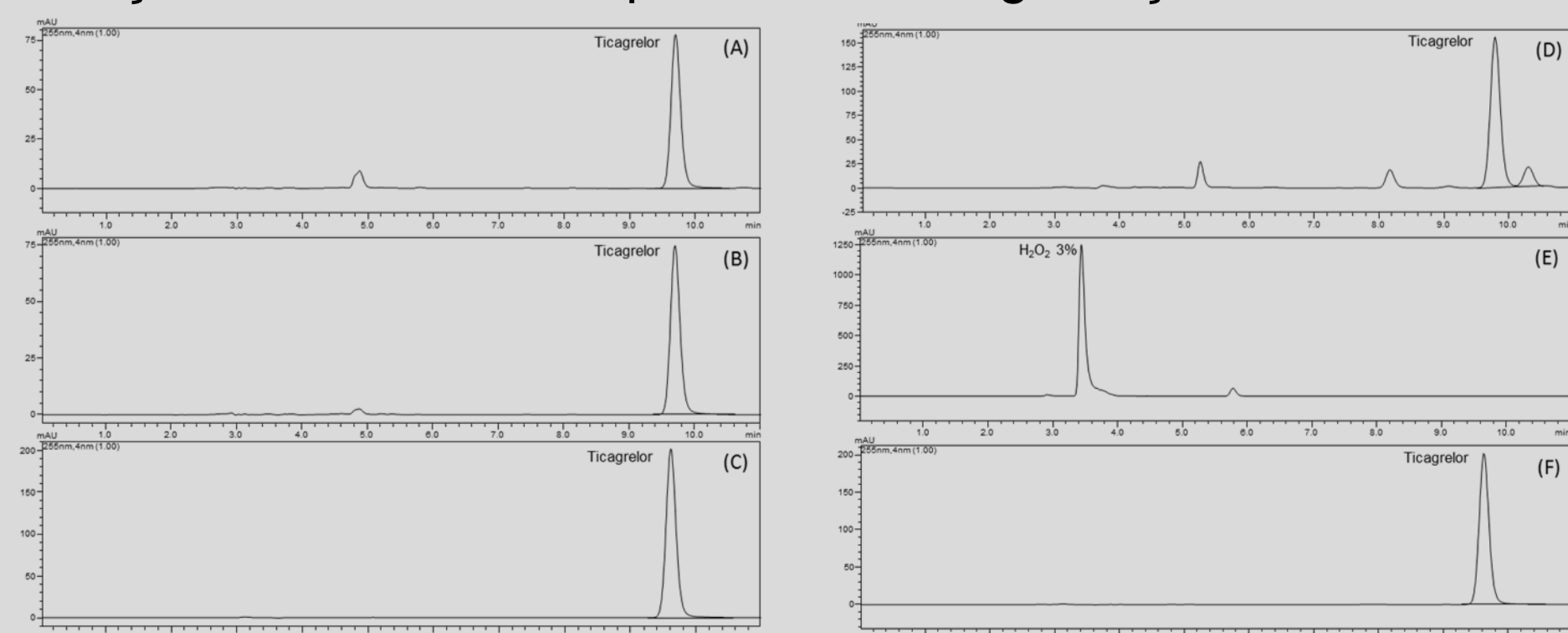


Figura 2. Cromatogramas obtidos de ticagrelor após degradações: ácida (3A); básica (3B); em luz UV-A (3C); em luz UV-C (3D); oxidativa (3E) e térmica (3F).

LINEARIDADE

A curva padrão mostrou-se linear na faixa de 45,0 -105,0 µg/mL ($r = 0,9990$). A inclinação e intercepto da curva de calibração foram de 44,58 e 178,78, respectivamente. Os resultados indicaram a linearidade do método.

PRECISÃO

Resultados de repetibilidade (precisão intradia) e precisão intermediária (precisão interdia) foram expressos em DPR. Os valores, apresentados na Tabela 2, foram menores do que 2,0%.

Tabela 2. Precisão intradia e interdia

	Precisão intradia (%)	DPR (%)
Dia 1	102,78	0,38
Dia 2	102,88	0,82
Dia 3	104,09	0,66
	Precisão interdia (%)	DPR (%)
	103,25	0,71

EXATIDÃO

A exatidão foi determinada pela recuperação de quantidades conhecidas do padrão adicionadas às amostras. Para cada nível (10, 20 e 40%), a análise foi realizada em triplicata. O método desenvolvido demonstrou ser exato, exibindo percentual de recuperação médio de 99,61%.

ROBUSTEZ

A robustez foi avaliada por pequenas modificações nas condições cromatográficas estabelecidas, tais como: variação no valor de pH da fase móvel, proporção da fase orgânica, fluxo e comprimento de onda.

Tabela 3. Robustez do método analítico.

Varição	Varição investigada	Simetria	Pratos teóricos	Tempo de retenção (min)	Doseamento (%)
pH	6,5	1,13	18120	9,7	102,58
	7,5	1,13	17698	9,6	102,77
Fluxo (mL/min)	0,6	1,12	19001	11,1	101,35
	0,8	1,13	16659	8,4	101,90
% Fase orgânica	56%	1,13	18993	9,9	102,34
	58%	1,12	16448	9,3	103,43
Comprimento de onda (nm)	253	1,13	17887	9,6	102,50
	257	1,13	17896	9,6	102,59

Pequenas variações não afetaram a quantificação do fármaco e não há alterações significativas nos parâmetros de performance como pratos teóricos e simetria, com exceção dos tempos de retenção, que variaram de 8,4 a 11,1 minutos.

CONCLUSÃO

O método por CLAE indicativo de estabilidade foi desenvolvido e validado com sucesso para a análise de ticagrelor em comprimidos revestidos.

REFERÊNCIAS

- [1] Huber, K.; Hamad, B.; Kirkpatrick, P.; Nat. Rev. Drug Discovery. 2011, 10, 255.
- [2] Nawarskas, J. J.; Clark, M. S.; New Therapy Update. 2011, 19, 95.
- [3] Collins, C. H.; Braga, G. L.; Bonato, P. S.; Fundamentos de Cromatografia, 1ª ed., Editora Unicamp: Campinas, 2006.
- [4] Watson, G. D.; Pharmaceutical Analysis: A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists, 2ª ed., Churchill Livingstone: London, 2005.
- [5] ICH. Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical methods text and methodology Q2(R1). In: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2005.
- [6] USP 35. THE UNITED STATES Pharmacopoeia. 35th ed. Rockville: USP Convention, 2012.
- [7] ANVISA. Resolução nº899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União, 2003.