ÁREA DE SUBMISSÃO: CONTROLE DE QUALIDADE E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA-
CQIF10

ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA DA HIDROCLOROTIAZIDA

M. S. L. CORREIA¹, B. A. DOS SANTOS², J. V. RIBEIRO², S. GRANGEIRO Jr² E T.Q.
ROCHA DA COSTA², A. K. M. SANTANA^{1,2}.

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde

² Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE)
E-mail para contato: aila.santana@lapepe.pe.gov.br

RESUMO – Neste trabalho, o insumo farmacêutico ativo (IFA) hidroclorotiazida e o comprimido de hidroclorotiazida LAFEPE 25mg foram submetidos à degradação forçada: aquecimento, hidrólise (ácida, neutra e alcalina), oxidação, fotólise e exposição a íons metálicos com o objetivo de atender as normas da ANVISA para obtenção de um método específico e seletivo para estudos de estabilidade. O método proposto está descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição usando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Observou-se que sete produtos de degradação foram eluídos em diferentes tempos de retenção no cromatograma e nenhum deles se sobrepôs ao pico do ativo. O IFA e o comprimido foram estáveis durante a termólise e fotólise. Os agentes degradantes oxidação e hidrólise alcalina foram os que geraram maior número de produtos, por outro lado, a hidrólise neutra produziu maior porcentagem de degradação. Essa metodologia analítica apresentou especificidade e seletividade para análise de hidroclorotiazida.

Palavras chave: estudo de estabilidade, quantificação de fármaco, LAFEPE.

ABSTRACT - In this study, the active pharmaceutical ingredient (IFA) hydrochlorothiazide and the hydrochlorothiazide 25 mg LAFEPE tablet were subjected to forced degradation: heating, hydrolysis (acid, neutral and alkaline), oxidation, photolysis and exposure to metallic ions in order to meet the standards of ANVISA to obtain a specific and selective method for stability studies. The proposed method is described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition using high performance liquid chromatography (HPLC). It was observed that seven degradation products were eluted at different retention times in the chromatogram and none of them overlapped the active peak. The drug and tablet were stable during thermolysis and photolysis. The degrading agents oxidation and alkaline hydrolysis were the ones that generated the greatest number of products. On the other hand, neutral hydrolysis produced a higher percentage of degradation. This analytical methodology presented specificity and selectivity for analysis of hydrochlorothiazide.

Key words: stability study, quantification of drug, LAFEPE.

1. INTRODUÇÃO

A hidroclorotiazida, protótipo dos diuréticos tiazídicos, é indicada, em baixas doses

orais, como primeira escolha no tratamento de hipertensão arterial sistêmica. Possui fórmula química $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, e como impurezas a benzotiadiazina e a clorotiazida com limites preconizados de 1,0 e 0,5% respectivamente. Estudos de estabilidade de medicamentos devem ser conduzidos de acordo com a RE nº1/2005 da ANVISA, onde está previsto, a quantificação de produtos de degradação e o método analítico correspondente (BRASIL, 2005). A RDC nº53/2015 da ANVISA, estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas; descreve que o insumo farmacêutico ativo (IFA), placebo e produto acabado devem ser submetidos a condições de estresse. Estes testes devem promover uma degradação superior a 10% e inferior àquela que levaria à degradação completa da amostra (BRASIL, 2015). Este estudo permite o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade (MIE) com especificidade e seletividade adequada. O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um MIE por cromatografia líquida de alta eficiência para o medicamento hidroclorotiazida 25mg comprimido do LAFEPE®.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada está descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição para hidroclorotiazida comprimidos (BRASIL, 2010). Utilizou-se o cromatógrafo Hitachi® modelo Elite LaChrom, com detector DAD e software Ezchrom Elite®. Como fase estacionária utilizou-se uma coluna C18 (250 mm x 4,6 mm; 5µm), com fluxo de $2,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ e comprimento de onda de 254nm. O volume de injeção foi de 20µL e a temperatura do forno de 25°C. Como fase móvel, foi empregada uma mistura de uma solução fosfato de potássio 0,1 M e acetonitrila (9:1), com pH = 3; eluindo no modo isocrático.

As amostras utilizadas foram LAFEPE Hidroclorotiazida 25mg comprimido lote 15050268 e Hidroclorotiazida SUZHOU LIXIN lote 20151109 e o placebo LAFEPE 1604LBS001. As substâncias químicas de referência (SQR) foram hidroclorotiazida, clorotiazida e benzotiadiazina, ambas da USP. As soluções utilizadas para as degradações forçadas foram: água ultrapura; HCl 5,0M; NaOH 0,2M; H_2O_2 30% e $CuSO_4$ 0,01M. Para degradação térmica as amostras foram acondicionadas em estufa de calor seco a 60 °C.

Para fotoestabilidade as amostras e os controles foram acondicionadas em placas de Petri, sendo submetidos no mesmo momento a exposição de 1,2 milhões de lux·horas + 200 watt·horas/m² (UV) em câmara de fotoestabilidade. O software Ezchrom Elite foi utilizado para avaliação da pureza (deve superior a 0,99) e similaridade dos picos formados (deve superior a 0,999) com o objetivo de avaliar a presença de picos sobrepostos ao pico de hidroclorotiazida. Na figura 1 segue esquema de preparação das amostras e tempos de coleta.

Figura 1 - Preparação das amostras

	Padrão	Pesou-se	(5 min)	Completa Balão	Retira	
		15 mg HCTZ Balão 10 mL	1 mL ACN	Fase móvel	5 mL Balão 50 mL	Completa Balão com fase móvel
Amostras	Foto e térmica	75 mg HCTZ Balão 100 mL	10 mL ACN	Fase móvel	5 mL Balão 25 mL	Concentração final 0,15 mg/mL
	Hidrólises, Oxidação e íons			Agente de degradação		

Hidrólises, Oxidação e Íons - Tempo de Coleta do 1º balão 0h, 24h, 48h, 72h, 7 dias, 15 dias e 30 dias

Térmica - Tempo de Coleta da estufa 0h, 24h, 48h, 72h, 7 dias e 15 dias

Fotoestabilidade - Coleta do material da câmara após indicação da conclusão da exposição indicada pelo equipamento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos testes de degradação forçada os cromatogramas obtidos das soluções do IFA, produto acabado e placebo submetidos a diferentes condições de estresse e períodos de coleta foram comparados aos cromatogramas das soluções padrão e com os cromatogramas obtidos no tempo inicial do teste para verificar o decaimento da área do pico principal e o surgimento de picos de produtos de degradação. Foram obtidos 10 produtos de degradação, nomeados de acordo com o tempo de retenção relativo (TRR). Não houve aparecimento de picos de degradação no tempo de retenção da hidroclorotiazida sendo utilizado o software para testes de pureza de pico e similaridade que apresentaram resultados próximos a 0,999 demonstrando especificidade do método. Todos os estudos foram testados com placebos que não também não apresentaram picos nas áreas relacionadas ao padrão ou a picos de degradação. O maior decaimento foi na hidrólise neutra, enquanto o maior número de picos de degradação foi na condição de hidrólise básica com 7 picos de degradação.

Figura 2 – Padrão Misto benzotiadiazina, clorotiazida e hidroclorotiazida

Figura 3 – Degradação forçada: Overlay dos cromatogramas da hidrólise neutra tempos 0h (azul), 30 dias (verde) e diluente (preto).

4. CONCLUSÃO

A partir dos resultados de estresse por hidrólise, oxidação, térmica e fotolítica verificou-se que o método consegue detectar produtos de degradação no comprimido de Hidroclorotiazida 25mg, além de demonstrar especificidade e seletividade a partir da análise de pureza e similaridade de pico.

5. REFERÊNCIAS

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RE n° 01, de 29.07.2005. Guia para realização dos estudos de estabilidade.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n° 53, de 04.12.2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

ANVISA. Farmacopeia Brasileira. Brasília, DF, 5ª ed., v. 2, p. 1035-1036, 2010.

6. AGRADECIMENTOS

Ao LAFEPE que possibilitou todas as condições para a realização deste trabalho.