



DESENVOLVIMENTO E OTIMIZAÇÃO DE MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE DO HALOPERIDOL POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA COM ABORDAGEM AQBD.

**Naomi Gerzvolff
Allan Junkert**

Resumo

O haloperidol é um antipsicótico utilizado para tratar os sintomas da esquizofrenia. Garantir a estabilidade dos medicamentos é crucial para assegurar a qualidade e eficácia do tratamento. Uma forma de monitorar essa estabilidade é através de um método indicativo de estabilidade, no qual é capaz de quantificar o fármaco mesmo na presença de produtos de degradação e excipientes, livre de interferências. Usualmente, o desenvolvimento e a otimização de métodos analíticos são conduzidos de maneira empírica, considerando os parâmetros que influenciam a análise. Contudo, essa abordagem apresenta desvantagens, pois demanda numerosos testes e não avalia completamente os efeitos das variáveis. Nesse contexto, surge a abordagem Qualidade Analítica Baseada no Desenho (AQbD), que une análise de risco com planejamento multivariado para o desenvolvimento de um método robusto e de qualidade. Com o objetivo de aprimorar o monitoramento da estabilidade da solução oral de haloperidol, foi proposto o desenvolvimento de um método indicativo de estabilidade utilizando a abordagem AQbD na cromatografia líquida alta eficiência com detector de arranjo de diodo (CLAE-DAD). A solução oral de haloperidol (2 mg/mL) foi submetida a várias condições de degradação forçada. A amostra resultante, composta por haloperidol, excipientes e seus produtos de degradação, foi empregada no desenvolvimento analítico. As etapas de implementação do AQbD envolveram a definição do perfil analítico alvo e dos atributos críticos do método, análise de risco para identificação e seleção dos parâmetros cruciais, uso de planejamento multifatorial para seleção dos fatores e otimização experimental, bem como a delimitação da região operacional do método. Os resultados obtidos indicaram que a solução de haloperidol, quando exposta a condições ácidas, gera dois produtos de degradação. Durante a análise de risco, foi possível estabelecer os atributos e parâmetros relevantes, revelando efeitos significativos nos parâmetros relacionados à fase estacionária, solvente orgânico, tipo de tampão, fluxo da fase móvel, variação da fase orgânica por minuto, temperatura do forno da coluna e pH. A combinação de parâmetros que melhor atendeu ao perfil analítico alvo foi aquela que empregou a coluna Waters Symmetry C18 (3,9 x 150 mm, 5 µm), utilizando uma fase móvel de tampão formiato pH 3,8 e acetonitrila em um gradiente de 0 min - 10% B, 4 min - 50% B, com um fluxo de 1,3 mL.min⁻¹ a 15 °C. Adicionalmente, a região operacional do método demonstrou robustez ao longo do intervalo testado, permitindo variações no pH da fase móvel (de 3,3 a 4,3), no fluxo da fase móvel (de 1,2 a 1,35 mL.min⁻¹) e na temperatura (de 8 °C a 20 °C). Em conclusão, a abordagem AQbD revelou-se como uma ferramenta poderosa para um desenvolvimento analítico mais robusto, demonstrando vantagens quando comparada à abordagem univariada.

Palavras-chave: AQbD; haloperidol; desenvolvimento; estabilidade; CLAE.