



Valproato de Magnesio: validación de una nueva metodología para su determinación en formas farmacéuticas

Eduardo E. López[§], Leonardo Nardini[§], Pablo D. Rouge[§], José Gallo[#]
§: CEQUIPE, #: MEDIPHARMA S.A. Av. 143 N°2025, La Plata (1900)

INTRODUCCION:

El ácido valproico es un agente antiepiléptico empleado en el tratamiento de varias formas de epilepsia. Su acción terapéutica no está totalmente dilucidada pero se sabe que involucra una modificación del comportamiento del ácido γ -aminobutírico a nivel cerebral. Puede utilizarse tanto en su forma ácida, como la amida, el éster, la sal sódica y en algunos casos la sal de magnesio. Para este último caso, por no hallarse descrita en las distintas farmacopeas la determinación de valproato de magnesio en comprimidos, se desarrolló un método ad hoc. El mismo consiste en aplicar la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en las siguientes condiciones:

Columna : C-18 standard
Fase móvil: buffer fosfato / metanol a pH = 3
Detector : UV-VISIBLE (210 nm)

La cuantificación se realizó contra materia prima cuyo título se halló mediante titulación con ácido perclórico en ácido acético glacial.

Debido a ser éste un método novedoso se hace imperiosa su validación, para lo cual se estudiaron los siguientes parámetros:

Rango de comportamiento lineal del método
Precisión
Exactitud (recuperación)
Fortaleza (ruggedness)
Robustez (robustness)



Valproato de magnesio :

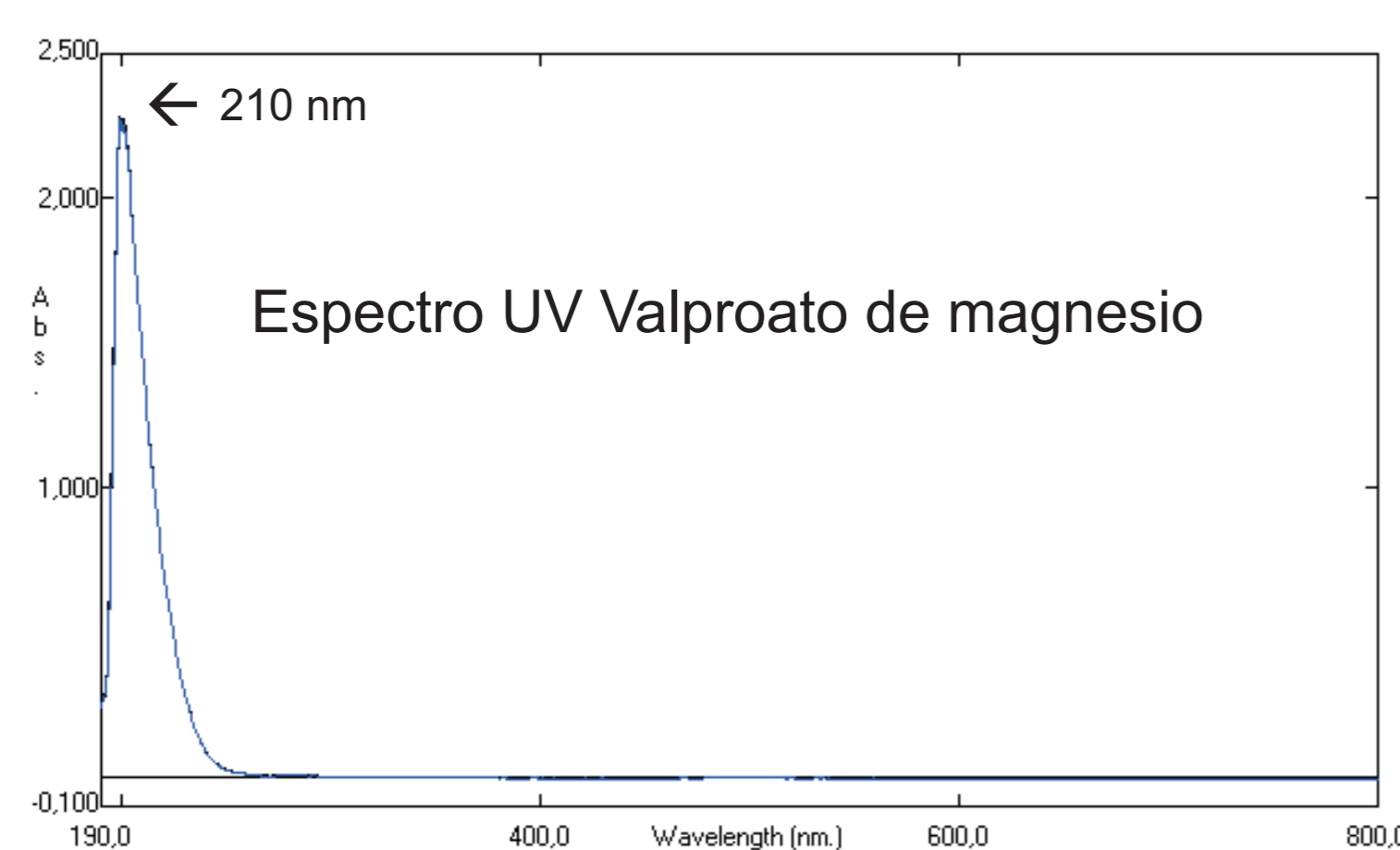
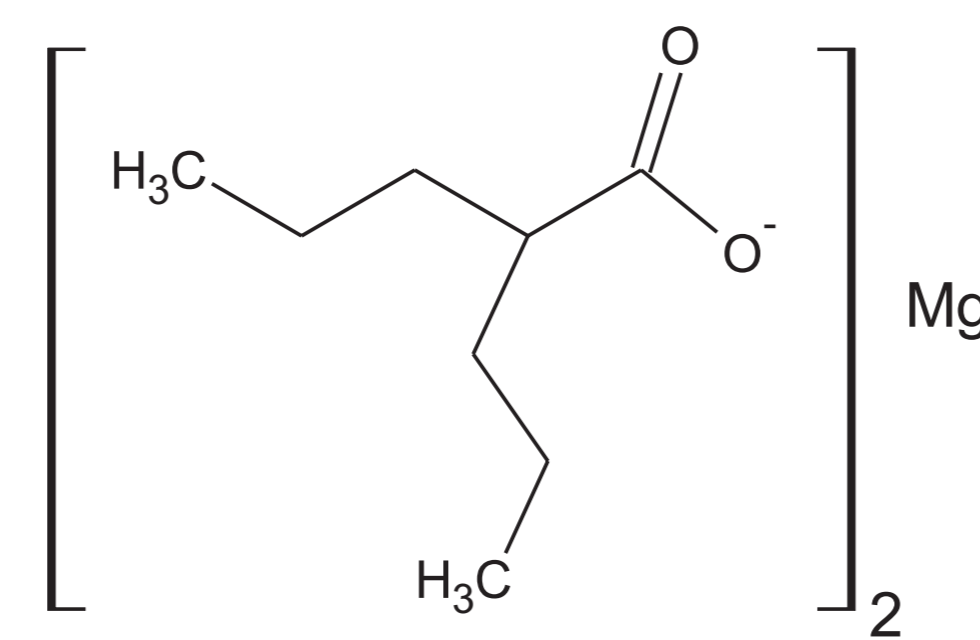


Figura 1 : Espectro UV-visible de valproato de magnesio.

RESULTADOS DE LA VALIDACION:

- Linealidad : $R^2 = 0,9998$
(Ver cromatogramas y curva de linealidad)
- Precisión : RSD% < 2%
- Exactitud : 97 %
- Robustez : RSD% < 2%
- Fortaleza : RSD% < 2%

En el ensayo de precisión se realizaron tres inyecciones consecutivas de cinco preparados distintos, todos provenientes del mismo pool de muestra.

En cuanto a la exactitud del método esta fue evaluada realizando agregados precisamente medidos del analito a soluciones de la muestra.

La robustez se evaluó provocando cambios intencionales en algunas de las variables que podrían influenciar al sistema cromatográfico empleado para la cuantificación del principio activo. Alguno de estos cambios se ven ilustrados en la tabla presentada en la figura 4.

CONCLUSION:

Como conclusión podemos decir que los valores obtenidos para dichos parámetros están dentro de los límites aceptados por las distintas farmacopeas, por lo cual resulta una metodología analítica adecuada para la determinación de valproato de magnesio en la forma farmacéutica de comprimidos.

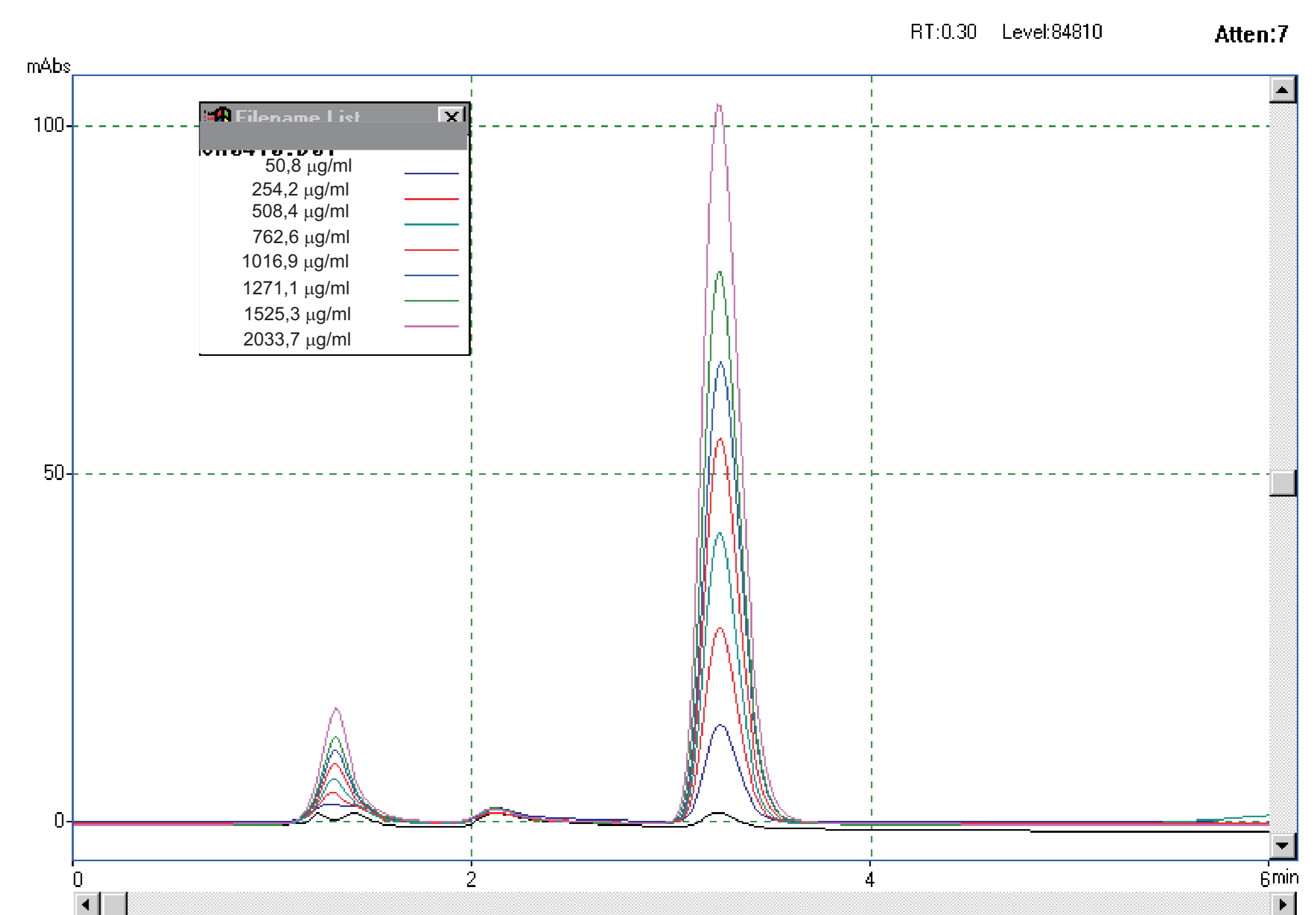


Figura 2: Cromatogramas tipo de valproato de magnesio obtenidos en el ensayo de linealidad.

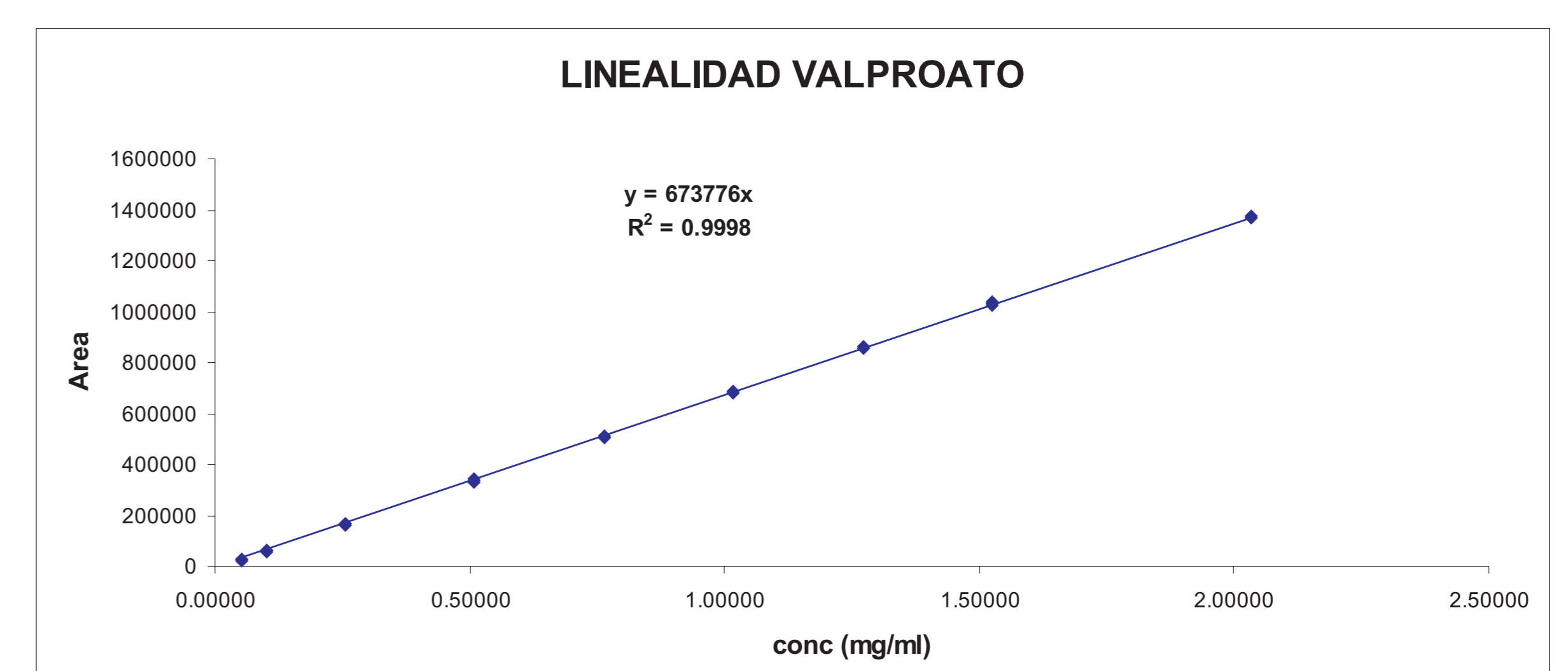


Figura 3: Curva de linealidad.

Modificación	Peso (mg)	Factor de dilución	Areas	Area/masa	Promedio y RSD%
Columna N°41 Temp. = 25°C pH = 2,5	51.9	0.02	676414	13033	12903 0.61
Columna N°41 Temp. = 25°C pH = 3,5	51.9	0.02	669751	12905	
Columna N°41 Temp. = 20°C pH = 3.0	51.9	0.02	665729	12827	
Columna N°41 Temp. = 30°C pH = 3.0	51.9	0.02	668960	12889	
Columna N°52 Temp. = 25°C pH = 3.0	51.9	0.02	667411	12860	

Figura 4 : Tabla de valores obtenidos en el ensayo de robustez