

SUSPENSÃO ORAL DE SULFADIAZINA PARA USO PEDIÁTRICO: DESENVOLVIMENTO E ESTUDO PRELIMINAR DE ESTABILIDADE¹

Micheline Silva Dias², Amanda Maccangnan Zamberlan³, Rebeca Lino Lourenço⁴,
Julya Sarmiento Neis⁵, Luana Mota Ferreira⁶, Andrea Inês Horn Adams⁷

¹ Projeto de pesquisa de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria

² Aluna de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

³ Aluna de Iniciação Científica, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

⁴ Aluna de Iniciação Científica, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

⁵ Aluna de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

⁶ Pós-doutoranda, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

⁷ Professora orientadora, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

Introdução A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial e de ocorrência endêmica no Brasil, sendo este um dos países com maior prevalência de toxoplasmose congênita do mundo. A sulfadiazina, juntamente com a pirimetamina e o ácido fólico, é utilizada no tratamento de neonatos acometidos pela infecção. Entretanto, este antibiótico está disponível comercialmente apenas na forma de comprimidos (Sulfazina® 500 mg). **Objetivo** Frente à necessidade do uso de sulfadiazina para o tratamento da toxoplasmose em neonatos e crianças, o objetivo do trabalho foi desenvolver suspensão oral líquida de sulfadiazina e avaliá-la quanto à estabilidade química, física e microbiológica. **Metodologia** Preparou-se suspensão de sulfadiazina, na concentração de 100 mg/mL, a partir da matéria-prima. Foram adicionados à formulação um agente espessante, edulcorantes, conservante, solvente e co-solvente. O pH final das formulações foi ajustado para 7,0, conforme definido em estudo prévio. A formulação foi armazenada sob refrigeração (5°C ± 3°C) durante 14 dias e em tempos pré-determinados foram realizadas análises físicas, químicas e microbiológicas. Nos dias 0 e 14 foi avaliada a distribuição do tamanho de partículas em suspensão por difração a laser, assim como a morfologia das partículas, por microscopia óptica. Adicionalmente, foi realizada a análise reológica em viscosímetro de Brookfield, utilizando diferentes velocidades de rotação (1,5, 3, 6, 12, 30, 60 e 100 rpm). Nos tempos 0, 7 e 14 dias foram avaliados o pH, teor de fármaco e estabilidade microbiológica, assim como as características organolépticas (cor, odor, formação de cake ou grumos). A determinação do pH foi realizada empregando potenciômetro previamente calibrado e o teor de sulfadiazina por cromatografia a líquido de ultra eficiência (CLUE), utilizando método previamente desenvolvido e validado. A avaliação da carga microbiana da formulação foi realizada pelo método de contagem em placas e pela pesquisa de *Escherichia coli*. Foi necessária a validação do ensaio, a fim de garantir que a ação

antimicrobiana da sulfadiazina e do conservante da formulação não interferissem nos resultados. Para tal, foram adicionados neutralizantes durante a execução da técnica (PABA e polissorbato 80) e avaliou-se a recuperação microbiana, que deveria ser de, no mínimo, 50%. **Resultados** A análise de tamanho de partícula mostrou que as partículas variaram de 40,4 μm no tempo inicial a 30,2 μm no tempo final (14 dias) de análise, resultado adequado para formulações que apresentam-se como dispersão grosseira (partículas < 50 μm). Foi possível evidenciar a presença de cristais e aglomerados na análise microscópica da suspensão nos tempos 0 e 14 dias, entretanto, não houve influência destes na estabilidade físico-química da formulação, bem como, não houve alteração perceptível nestas características ao longo do tempo avaliado. Com relação à reologia, evidenciou-se o decaimento da viscosidade com o aumento da velocidade de cisalhamento, indicando um comportamento não-newtoniano, sem tixotropia. Os valores absolutos de viscosidade obtidos ao final do estudo foram muito semelhantes aos valores iniciais, demonstrando que não houve alteração desta característica durante o período do teste. O pH da formulação manteve-se constante ao longo do estudo, apresentando valores de 7,04, 7,07 e 7,04 para os tempos 0 (zero), 7 e 14 dias, respectivamente. Em relação ao teor de sulfadiazina, a formulação apresentou teor percentual de $101,30 \pm 0,39$, $98,95 \pm 2,18$ e $96,23 \pm 0,53$ para os tempos 0, 7 e 14 dias, respectivamente, mantendo-se dentro da faixa de variação farmacopeica para comprimidos (95 – 105%). Foi validada, por meio de recuperação microbiana de mais de 70% dos micro-organismos, a adequação do ensaio microbiológico, comprovando a eficácia e a ausência de toxicidade dos neutralizantes. Em relação à carga microbiana, não foi verificada contaminação por *E. coli*, a contagem aeróbia microbiana total, bem como, a contagem total de bolores/leveduras ficou <10 UFC/mL durante 14 dias, resultados que atendem os requisitos farmacopeicos. **Conclusão** O conjunto de resultados indica que a formulação cumpre os requisitos oficiais de qualidade e que apresenta estabilidade físico-química e microbiológica de 14 dias, se armazenada sob refrigeração. Este resultado é importante, pois a formulação desenvolvida poderá ser utilizada como alternativa viável para o tratamento de neonatos e crianças acometidas pela toxoplasmose congênita. **Palavras-chave:** Formulação pediátrica; Suspensão; Toxoplasmose congênita; Neonatos. **Agradecimentos** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE).