DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE SUSPENSÃO ORAL DE PIRIMETAMINA PARA USO PEDIÁTRICO¹

Amanda Maccangnan Zamberlan², Luana Mota Ferreira³, Micheline Silva Dias⁴,
Andrea Inês Horn Adams⁵

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

² Aluna de Iniciação Científica, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

³ Pós-doutoranda, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

⁴ Aluna de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

⁵ Professora orientadora, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

Introdução: A pirimetamina é um dos antibióticos de primeira escolha utilizados no tratamento da toxoplasmose congênita, porém este fármaco é comercializado apenas na forma de comprimidos (Daraprim[®] 25 mg). A falta de medicamentos para pacientes pediátricos induz o uso de protocolos *off label* e exige adaptação das formulações existentes para obtenção de formas líquidas, sendo comum na prática hospitalar a trituração de comprimidos ou abertura de cápsulas com posterior diluição em água ou outros veículos, para facilitar a administração de fármacos em neonatos e crianças.

Objetivos: Diante da necessidade do uso de pirimetamina no tratamento de toxoplasmose em crianças e neonatos, somada à ausência de formulações líquidas do fármaco, este estudo objetivou desenvolver suspensões orais de pirimetamina planejada para uso pediátrico e avaliar a estabilidade da formulação por um período de 30 dias de armazenamento, a 4°C. **Metodologias:** As suspensões de pirimetamina foram preparadas (n=3) a partir do pó de comprimidos triturados, juntamente com um agente espessante, edulcorante, um conservante e o veículo (água), na concentração final de 2 mg/mL. As formulações foram armazenadas em frasco de vidro âmbar sob refrigeração por 30 dias e, em tempos pré-determinados, foram analisadas em relação ao teor de pirimetamina, pH, viscosidade, tamanho de partícula e morfologia. O teor de fármaco foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) a partir da extração do fármaco em solvente adequado, nos dias 0, 7, 14 e 30, assim como o pH, o qual foi determinado diretamente nas formulações utilizando um potenciômetro previamente calibrado. O tamanho de partícula foi analisado nos dias 0 e 30 pela técnica de difração a laser, sendo que o parâmetro utilizado para expressar o tamanho das partículas foi o diâmetro médio de volume $d_{4,3}$. O comportamento reológico (dias 0 e 30) foi analisado em viscosímetro de Brookfield,

utilizando o *spindle* S63 e diferentes velocidades de rotação (3, 6, 12, 30 e 60 rpm). Nos dias 0 e 30 também foi avaliada a morfologia das partículas por microscopia ótica (lente objetiva 10X). Os dados foram testados em relação à normalidade e posteriormente avaliados estatisticamente através do teste t e da análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias, seguido pelo teste de Bonferroni, em nível de significância de 5%, se necessário. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico GraphPad Prism[®] versão 6. **Resultados:** Após o preparo, a formulação apresentou aspecto leitoso e odor característico da essência empregada e esses aspectos permaneceram inalterados ao longo dos 30 dias. Em relação ao teor de pirimetamina, a formulação apresentou teores percentuais de $101,73 \pm 1,48\%$, $96,77 \pm 0,81\%$, $94,49 \pm 2,08\%$ e $96,13 \pm 1,70\%$ para os dias 0, 7, 14 e 30 respectivamente, permanecendo sem alterações significativas ($p > 0,05$) e dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira para comprimidos (93,0% a 107,0%). O pH permaneceu sem alterações ($p > 0,05$) e ficou na faixa da neutralidade em todos os tempos de análise, obtendo-se valores próximos a 7,00. O tamanho de partícula $d_{4;3}$ foi $91,4 \pm 4,00 \mu\text{m}$ e $81,93 \pm 9,88 \mu\text{m}$ nos dias 0 e 30, respectivamente, sem apresentar diferença estatística significativa ($p > 0,05$). As suspensões farmacêuticas são dispersões grosseiras nas quais as partículas geralmente possuem diâmetros maiores que $1 \mu\text{m}$, e dependendo de sua finalidade elas podem apresentar diferentes faixas de tamanhos. Sendo assim os resultados obtidos estão adequados de acordo com a faixa de tamanho de partículas encontrada na literatura para suspensões pediátricas obtidas por derivação farmacêutica. No dia 0 as formulações apresentaram média de viscosidade de $4385 \pm 115,47 \text{ cP}$ na velocidade de 3 RPM, havendo diminuição da viscosidade com aumento da velocidade aplicada ($418,6 \pm 10,26 \text{ cP}$ em velocidade 60 RPM), indicando um comportamento não-newtoniano. Após 30 dias de armazenamento a viscosidade reduziu significativamente para $3892 \pm 110,15 \text{ cP}$ e $375,2 \pm 4,16 \text{ cP}$ nas velocidades de 3 e 60 RPM, respectivamente ($p < 0,05$). Em relação à tixotropia, foi observada sobreposição das curvas de velocidade de cisalhamento ascendente e descendente, indicando comportamento não tixotrópico para a formulação desenvolvida. Na análise microscópica foi possível observar partículas não esféricas e ao longo dos 30 dias de estudo houve um aumento da presença de agregados, porém não foi observado nenhum fenômeno de instabilidade físico-química como sedimentação irreversível ou coalescência. **Conclusões:** A partir dos resultados obtidos, conclui-se que a formulação obtida a partir da derivação farmacêutica de comprimidos de pirimetamina é estável por 30 dias quando armazenada em frasco de vidro âmbar, a 4°C. **Palavras-chave:** formulação pediátrica; toxoplasmose congênita; derivação farmacêutica. **Agradecimentos:** CAPES e FIT-BIT/UFSM.