

## DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO INDICATIVO DE ESTABILIDADE POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ULTRA EFICIÊNCIA PARA DOSEAMENTO DE SULFADIAZINA EM SUSPENSÕES PEDIÁTRICAS<sup>1</sup>

Rebeca Lino Lourenço<sup>2</sup>, Amanda Maccangnan Zamberlan<sup>3</sup>, Luana Mota Ferreira<sup>4</sup>,  
Micheline Silva Dias<sup>5</sup>, Andrea Inês Horn Adams<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> Aluna de Iniciação Científica, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>3</sup> Aluna de Iniciação Científica, Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>4</sup> Pós-doutoranda, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>5</sup> Mestranda, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>6</sup> Professora orientadora, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria

**Introdução:** O tratamento da toxoplasmose congênita é realizado através do uso de pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico, os quais são comercializados apenas como comprimidos. Tendo em vista a dificuldade de deglutição, característica de crianças com idade inferior a seis anos, há a necessidade do desenvolvimento de formulações líquidas orais para o tratamento desta doença, o que deve ser realizado a partir do nascimento até o primeiro ano de vida. Uma das estratégias usadas é a derivação farmacêutica, que consiste em manipular especialidade farmacêutica visando o preparo de outra forma farmacêutica. No entanto, tal prática deve ser acompanhada de estudos de qualidade e segurança das formulações obtidas, o que requer o desenvolvimento analítico de métodos confiáveis. **Objetivos:** Neste contexto, o objetivo deste estudo foi desenvolver e validar um método analítico indicativo de estabilidade para o doseamento de sulfadiazina (SDZ) em suspensões orais obtidas por derivação farmacêutica. **Metodologia:** Para o desenvolvimento analítico foi usado cromatógrafo a líquido de ultra eficiência (CLUE) Shimadzu. A partir de análises preliminares, definiram-se as seguintes condições: modo gradiente, fase móvel constituída por água ácida pH 4,0: acetonitrila (85:15, v/v), vazão de 0,2 mL/min, detecção em 267 nm, volume de injeção de 1 µL e temperatura de forno de 25°C. Foram preparadas suspensões (100 mg/mL) a partir do pó de comprimidos triturados de Sulfazina® 500 mg e da adição de excipientes como espessante, conservante, edulcorante, co-solvente, flavorizante e veículo. Para a análise, preparou-se solução amostra a partir da pesagem de alíquota da suspensão, diluição a 1 mg/mL em NaOH 0,025 M, extração/solubilização por sonicação, seguida de diluição com solução de água acidificada (pH 4,0) e acetonitrila (85:15, v/v), até concentração final de 10 µg/mL. A solução padrão foi diluída de modo similar, até a mesma concentração final. Para a

validação do método, foram avaliados os parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, exatidão e robustez. A seletividade foi determinada pelo teste de degradação forçada, onde as formulações foram submetidas a condições de hidrólise ácida (HCl 1M/5 dias), básica (NaOH 1M/ 5 dias), oxidativa (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35% por 1 dia), termólise (60°C/5 dias) e fotólise (UV-A e UV-C/1 dia) e quantificadas ao término do período de exposição. A linearidade foi determinada a partir da análise de três curvas analíticas independentes na faixa de concentração de 1 a 25 µg/mL. A precisão foi avaliada em nível de repetibilidade, pela análise de seis amostras independentes da suspensão e a precisão intermediária pela realização do mesmo procedimento, porém em diferentes condições (dia e analista). Para a exatidão, utilizou-se o método de recuperação com concentrações crescentes de solução padrão de SDZ adicionadas à amostra, correspondentes a 80, 100 e 120% da concentração de trabalho (10 µg/mL). Por fim, para a robustez foram realizadas pequenas modificações no método, tais como, pH da fase móvel, fluxo e temperatura do forno.

**Resultados:** As condições analíticas usadas resultaram em tempo de corrida de 8 minutos, sendo que o tempo de retenção do fármaco foi de aproximadamente 2,3 minutos e do conservante de 6,8 minutos. Em relação à validação, verificou-se que não houve detecção de produtos de degradação ou qualquer outra substância que pudesse interferir na quantificação da SDZ nas condições estudadas, havendo redução do teor apenas em meio oxidante (91,48 ± 1,25%). O pico do fármaco nestas condições apresentou pureza adequada (>0,999), indicando que o método é seletivo. A linearidade foi confirmada pela ANOVA, tendo sido evidenciada regressão linear significativa e ausência de desvio de linearidade. O método demonstrou ser preciso, visto que os valores de DPR obtidos foram <2%, tanto no estudo da repetibilidade (DPR de 1,49% e 1,46% para analista A/dia 1 e analista B/dia 2, respectivamente) quanto na precisão intermediária (DPR 1,42%). Para a exatidão adotou-se como critério a faixa de 98 a 102% de recuperação. No ponto baixo (80%), o percentual de recuperação foi de 100,79 ± 1,82%, no ponto médio (100%) foi de 101,86 ± 0,68% e no ponto alto (120%) foi de 101,41 ± 1,46%. Tais resultados evidenciam que o método é exato. Quanto à robustez, as alterações nas condições analíticas resultaram em alteração do tempo de retenção do fármaco, porém parâmetros como pratos teóricos, fator de cauda e fator de capacidade se mantiveram adequados após as modificações, assim como o teor médio de SDZ foi de 99,16 ± 1,05%, semelhantes ao obtidos com as condições otimizadas. **Conclusão:** O conjunto de resultados indica que o método desenvolvido se mostrou adequado para dosear a sulfadiazina presente na formulação, sendo seletivo, linear, preciso, exato e robusto. **Palavras-chave:** derivação farmacêutica; controle de qualidade; CLUE; toxoplasmose congênita. **Agradecimentos:** CAPES e FIPE-UFSM.