

---

# Azitromicina pó para suspensão oral: perspectivas de utilização de uma alternativa mais rápida para determinação de teor por CLAE-UV

---

Fernanda Fernandes FARIAS<sup>1</sup>; Ellen Gameiro HILINSKI<sup>2</sup>; Valéria Adriana Pereira MARTINS<sup>1</sup>; Luz Marina TRUJILLO<sup>1</sup>; Adriana Aparecida Buzzo ALMODOVAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos - Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes - Instituto Adolfo Lutz

<sup>2</sup>Núcleo de Ensaios Biológicos e de Segurança - Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes - Instituto Adolfo Lutz

---

Azitimicina é um agente antimicrobiano da classe dos macrolídeos, disponível no Brasil desde 1991, foi desenvolvida em laboratório a partir da molécula de eritromicina. Sua nova conformação estrutural permitiu maior tempo de prateleira, maior estabilidade, resistência a meios mais ácidos e melhor difusão tecidual. Possui a capacidade de provocar a inibição da síntese proteica bacteriana através da sua ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, impedindo a tradução do mRNA e consequente síntese peptídica, sendo principalmente indicada para o tratamento de infecções respiratórias<sup>1</sup>.

Para que a infecção seja devidamente combatida, é necessário que a potência do antimicrobiano nas diversas preparações farmacêuticas esteja dentro de parâmetros especificados por compêndios oficiais. Diante deste contexto, o ensaio de teor realizado em laboratório de controle de qualidade é uma ferramenta para evidenciar que a dosagem indicada em rótulo se encontra em conformidade com especificações vigentes<sup>2</sup>.

Atualmente, o método oficial preconizado pela Farmacopeia Brasileira<sup>3</sup> para o doseamento de azitimicina na forma de matéria prima, cápsula e pó para suspensão oral é por difusão em ágar. Trata-se de um ensaio microbiológico, no qual se determina a potência ou atividade de um antimicrobiano comparando-se a dose que inibe o crescimento de um microrganismo susceptível em relação à dose de uma substância padrão.

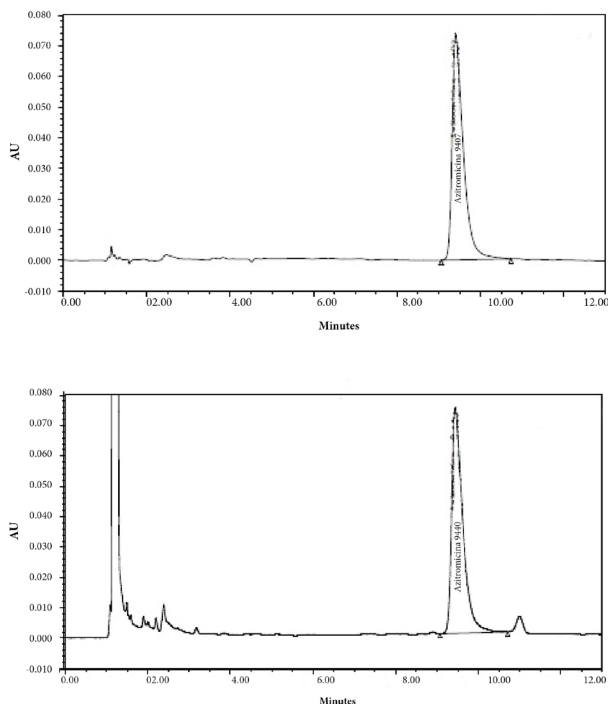
Considerando a Farmacopeia Americana<sup>4</sup>, o método de escolha para o teor de azitimicina em

pó para suspensão oral é por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), por meio do emprego da detecção amperométrica eletroquímica, que utiliza um detector de alto custo, pouco comum em laboratórios de controle de qualidade.

O objetivo deste trabalho foi adaptar métodos desenvolvidos e validados, descritos em literatura científica<sup>5,6</sup>, para a determinação de teor de azitimicina por CLAE detecção UV, e verificação destes resultados com os obtidos pela metodologia microbiológica por difusão em ágar, conforme compêndio oficial.

Para a execução deste estudo foram utilizadas unidades de um mesmo lote de azitimicina pó para suspensão oral na concentração de 200 mg/5 mL.

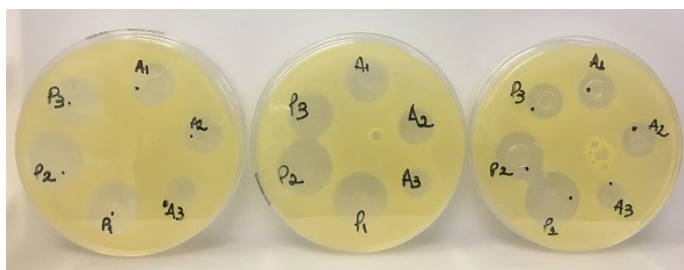
Foi utilizado o cromatógrafo líquido acoplado a um detector UV-Vis (Waters, Milford, EUA), com leitura a 210 nm, coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecil (C<sub>18</sub>) de 5 µm, tamanho 250 x 4,6 mm, mantida a temperatura de 50 °C, fluxo da fase móvel de 1,5 mL/min, sendo a fase móvel uma mistura isocrática constituída de metanol e tampão fosfato de potássio 0,03 M pH 7,5 (80:20). A corrida foi estabelecida em 13 minutos, com tempo de retenção do ativo em aproximadamente 9 minutos (Figura 1), injeção de 30 µL. Foram utilizados reagentes grau HPLC e padrão de trabalho certificado fornecido pelo fabricante do produto de marca. A amostra foi previamente reconstituída segundo indicações da bula do medicamento, obtendo concentração de 1 mg/mL, sendo o diluente a própria fase móvel. Filtrou-se para *vial* com auxílio de cartucho de filtração com poro de 0,45 µm.



**Figura 1.** Cromatograma de padrão e amostra de azitromicina pelo método CLAE-UV

O ensaio microbiológico de azitromicina foi realizado de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira<sup>3</sup>. O diâmetro de inibição da zona foi medido após o período de incubação das placas por 16-18 horas a  $33,5 \pm 1,5$  °C, com o auxílio de paquímetro (Figura 2).

A especificação tanto em Farmacopeia Brasileira quanto Americana para a potência de azitromicina em pó para suspensão oral é de 90,0 a 110,0% do teor declarado. O teor obtido de azitromicina por CLAE-UV para a amostra de 200 mg/5 mL foi de 190,7 mg/5 mL (95,4%) e por difusão em ágar 184,5 mg/5 mL (92,3%



**Figura 2.** Placas com padrão ( $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ) e amostra ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ), método oficial microbiológico

do teor declarado). A variação entre os resultados obtidos por meio dos dois métodos foi de 3,4%. A análise realizada por cromatografia líquida com detecção por UV foi considerada uma ferramenta adequada para a quantificação do teor de azitromicina por ser uma técnica versátil, sensível e precisa, obtendo-se assim uma boa separação. Além disso, o método desenvolvido apresentou-se como uma alternativa mais rápida, uma vez que o ensaio microbiológico requer incubação mínima de 16 horas para obtenção dos resultados, enquanto o método por CLAE-UV, após preparo de fase móvel e amostra, apresenta corrida com duração de 13 minutos.

Consideramos que este estudo constitui importante ferramenta para a elaboração do plano de validação do método proposto, o qual poderá ser utilizado como alternativa para futuras análises de determinação de teor de azitromicina na forma de pó para suspensão oral.

## REFERÊNCIAS

1. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim Nova*. 2010; 33(3): 667-679.
2. Takamune LF, Vieira DCM. Comparação da metodologia para determinação da potência de amoxicilina: método de difusão em ágar e método de espalhamento. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2013;34(4):555-558.
3. BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5.ed. v.1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd\_farmacopeia/pdf/volume1.pdf].
4. The US Pharmacopoeia. 40th. ed. Rockville: The US Pharmacopoeial Convention, 2017.
5. Ghari T, Kobarfard F, Mortazavia SA. Development of a Simple RP-HPLC-UV Method for Determination of Azithromycin in Bulk and Pharmaceutical Dosage forms as an Alternative to the USP Method. *Iran J Pharm Res*. 2013; 12(Suppl): 57-63.
6. Al-Rimawi F, Kharaof M. Analysis of azithromycin and its related compounds by RP-HPLC with UV detection. *J Chromatogr Sci*. 2010;48(2):86-90.