

## PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO OXIDATIVA DO SULFAMETOXAZOL

CORTE, T.W.F., SCHAPOVAL, E.E.S., SCHENKEL, E.P.

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A instabilidade de preparações a base de sulfonamidas, tem sido atribuída, particularmente a reações de oxidação. (1) Reações estas, que ocorrem no grupamento amino aromático primário, podendo originar hidroxilamina azo, azoxi e nitroso derivados. Os derivados nitroso e hidroxilamina têm sido relatados como possíveis antígenos nas reações de hipersensibilidade a sulfonamidas. (4) Frente a relevância deste tema procurou-se neste trabalho obter os produtos de degradação oxidativa do sulfametoxazol através de oxidação branda com peróxido de hidrogênio em meio ácido e verificar a presença dos mesmos, através de cromatografia líquida de alta eficiência, em comprimidos e suspensão oral contendo sulfametoxazol (SMZ) e trimetoprima (TMP)

## MATERIAL E MÉTODOS

-Comprimidos contendo 400mg de sulfametoxazol e 80mg de trimetoprima.

-Suspensão oral contendo 4,0g% sulfametoxazol e 0,8% de trimetoprima.

-Degradação Térmica e Ambiental: Amostras de comprimidos e suspensão oral, em suas embalagens originais de fabricação, foram mantidas durante 9 meses à temperatura de 60°C e à temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

-Degradação Oxidativa: Foi preparada uma solução de SMZ 0,5% (p/v) em ácido acético glacial, contendo 6g de peróxido de hidrogênio por litro e deixado 48 horas à temperatura ambiente e luz do dia.

-Separação dos Produtos de Degradação Oxidativa: A separação dos produtos de degradação oxidativa do SMZ foi feita por cromatografia em coluna. O material de empacotamento foi sílica 60 (120g) e o eluente isopropanol:clorofórmio:tolueno:hidróxido de amônio (12:3:3:1) com fluxo 1,5 ml/min. A amostra foi dissolvida em dimetilformamida 0,5g/ml (p/v)

-Identificação

Espectroscopia no infravermelho (IV): Shimadzu modelo IR-408, em pastilhas de brometo de potássio.

Espectrometria de massas (EM): Variant Mat 44, injeção direta.

Ressonância nuclear magnética (RNM): Varian Gemini 2000.200 MHz, solvente dimetilsulfóxido.

-Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE): A cromatografia foi em fase reversa com coluna Micropax mCH-10 (30cm x 60cm). A fase móvel consistiu de ácido fosfórico 0,05M:acetonitrila (70:30). O fluxo de 1ml/min. A sensibilidade do detector 0,01 AUF. A absorvância foi determinada em 254 nm. A velocidade do registro foi de 10mm/min e a sensibilidade 0,2V.

Padrão de produtos de degradação do SMZ: Solução de produtos de degradação do SMZ 1mg/ml em metanol.

Amostra de suspensão oral de SMZ+TMP: diluição da suspensão oral a 0,30% (V/V) em metanol.

Amostra de comprimidos de SMZ+TMP: Solução de comprimidos 0,3% (p/v) em metanol.

## DISCUSSÃO E RESULTADOS:

Neste trabalho, visando obter os produtos de degradação do sulfametoxazol o peróxido de hidrogênio em meio ácido foi utilizado em baixas concentrações a fim de obter um oxidante suave e tentar reproduzir o que acontece em condições normais de estocagem de preparações farmacêuticas com sulfonamidas. (1) A separação da mistura bruta de degradação foi feita através de cromatografia em coluna utilizando como eluente isopropanol:clorofórmio:tolueno:hidróxido de amônio (12:3:3:1). Através da análise cromatográfica verificou-se que a 2ª fração eluída na coluna consistia em uma mistura de duas substâncias, identificadas através de espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas e ressonância nuclear magnética como a 4-hidroxilamina-N-(5-metil-3-isoxazolil)benzenossulfonamida e como 4-nitroso-N-(5-metil-3-isoxazolil)benzenossulfonamida. Na literatura tem sido relatada a marcante instabilidade de hidroxilaminas de sulfonamidas durante a estocagem; bem como a possibilidade de interconversão entre a hidroxilamina e o nitroso derivado. (4)(5) Frente a estes fatos optou-se pela utilização dos mesmos em mistura para os experimentos.

A pesquisa de produtos de degradação oxidativa do sulfametoxazol em amostras de comprimidos e suspensão oral foi feita através de cromatografia líquida de alta eficiência nas condições estabelecidas por Pianetti, 1986 (3) para o doseamento de sulfametoxazol+trimetoprima em formulações. A coluna empregada foi de fase reversa (C18), o eluente ácido ortofosfórico:acetonitrila (70:30). O padrão utilizado foi a mistura da hidroxilamina e o nitroso derivado do sulfametoxazol. Os tempos de retenção dos compostos foram de 2,31cm para a hidroxilamina e 2,90 para o nitroso derivado. A presença do pico com tempo de retenção de 2,31cm, correspondente à hidroxilamina, foi detectado em comprimidos e suspensão oral estocados a 60 C, e em suspensão oral estocada a temperatura ambiente. O pico com tempo de retenção igual a 2,90cm, correspondente ao nitroso derivado, nestas condições de operação fica encoberto pelo pico do sulfametoxazol, não podendo ser verificada a sua presença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) DE SOUZA, A.A. Degradation oxydative de sulfamides a usage therapeutique. Isolament, structure et methodes d'analyse des produits formes França, Universidade Paris-SUD, 1984. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas.
- 2) DE SOUZA, A.A. Estabilidade de sulfonamidas face a agentes oxidantes. RIO DE Janeiro, Universidade Federal Fluminense, 1985. Tese para concurso de professor titular.
- 3) PIANETTI, G.A. Controle de qualidade de duas formas farmacêuticas contendo sulfametoxazol+trimetoprima. Porto Alegre, Curso de Pós-Graduação da UFRGS, 1986. Dissertação de Mestrado.
- 4) RESSLER, C. & KNAPP, M. Liquid chromatography of oxidized sulfanilamide derivatives. Journal of Liquid Chromatography, 8 (8): 1443-53, 1985.

- 5) RIEDER, M.J. et alli. Syntesis and in-vitro toxicity of hidroxilamine metabolites of sulfonamides. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 244 (2): 724-7, 1988.
- 6) SCHIRMANN, J.P. & DELAVARENNE, S.Y. Hydrogen peroxid in organic chemistry. Paris: Edition et Documentation Industrielle, s. d.
- 7) TURCZAN, J.W. & MEDWICK, T. Identification of sulfonamides by NMR spectroscopy. Journal of Pharmaceutical Sciences, 61 (3): 434-43, 1972.