



**Ministério da Saúde**

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**Concurso  
Público  
2016**

**Pesquisador em Saúde Pública**

**PE 5010**

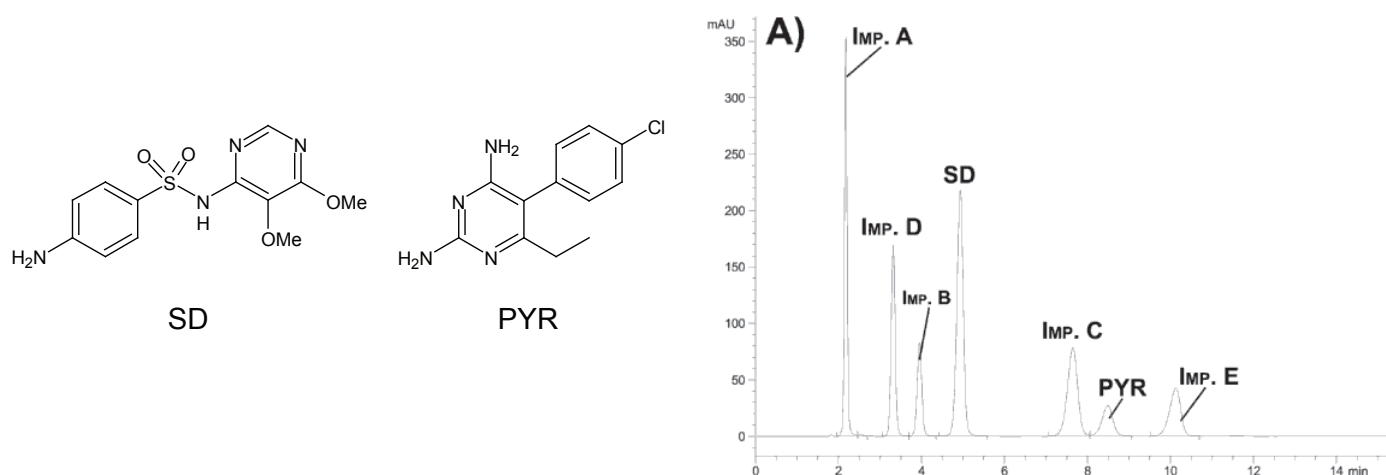
**Desenvolvimento e validação de  
metodologias para o controle  
físico-químico de medicamentos**

**Prova Discursiva**

## Questão 01

A malária é um grave problema de saúde pública até hoje, principalmente em países de renda média e baixa, situados na área tropical do planeta. Vários medicamentos estão disponíveis para o tratamento dessa doença. Outro grande problema de saúde pública é o grande número de medicamentos falsificados e com o padrão de qualidade abaixo do aceitável por compêndios oficiais. Essa situação ocorre principalmente em países de renda média e baixa, sendo que grande parte desses países também é afetada pela malária.

Diante dessa situação, o desenvolvimento de métodos simples e robustos para análise de medicamentos antimaláricos é essencial. Um exemplo desse desenvolvimento é um novo método para avaliação de substâncias relacionadas a sulfadoxina (SD) em comprimidos onde esse fármaco é associado à pirimetamina (PYR). A base desse novo método foi a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando-se coluna  $C_{18}$  (250 x 4,6 mm; 5  $\mu$ m, *end capping* polar), fase móvel 0,05M  $KH_2PO_4$  (pH=2,6) e metanol, na proporção 60:40 (v/v), fluxo de 1,5 mL/min, e detecção por ultravioleta ( $\lambda = 215$  nm). Para o desenvolvimento e validação desse método foram utilizados os seguintes materiais de referência: SD e PYR da Farmacopeia Europeia, substâncias relacionadas à SD (Imp. A-E) adquiridas de fornecedores comerciais, grau PA. Um exemplo de cromatograma obtido por esse método é mostrado abaixo:



Responda às questões abaixo sobre este método:

A) No desenvolvimento do método, os autores perceberam que concentrações de metanol abaixo de 40% alongavam muito o tempo de análise e acima de 45% ocorria perda de resolução entre as impurezas. Explique de forma sucinta por que ocorrem esses efeitos. (1 ponto)

B) Qual seria a alternativa analítica para desenvolver um método com a mesma finalidade, porém com um tempo de análise e gasto de material menor? Justifique (1 ponto)

C) Nesse mesmo trabalho, os autores desenvolveram e validaram um método para a determinação de teor de SD e PYR nos comprimidos. Cite dois parâmetros de validação que foram avaliados no método de relacionados e não foram avaliados no método de teor. Justifique sua resposta. (1 ponto)

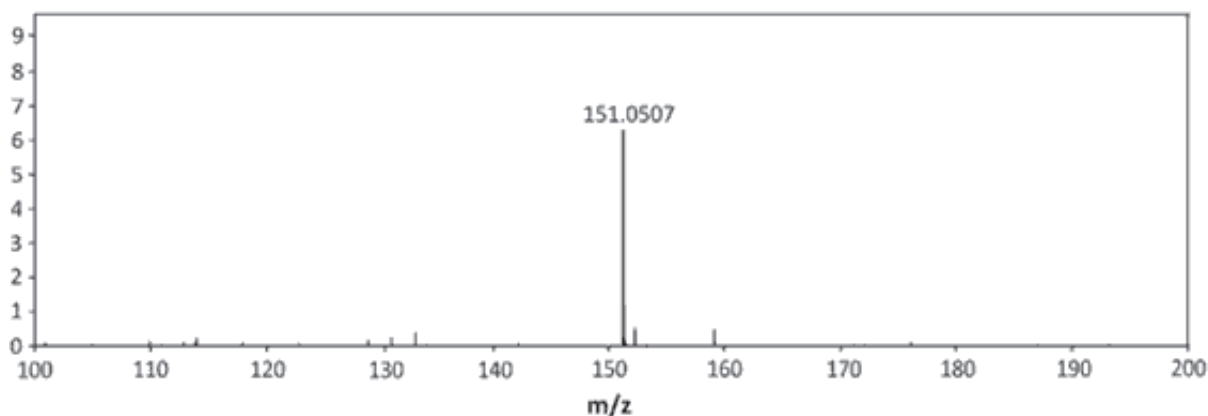
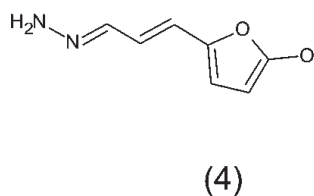
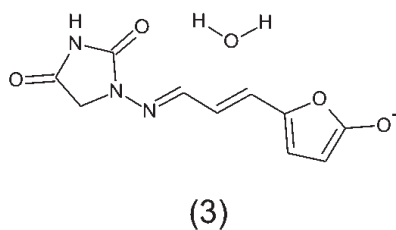
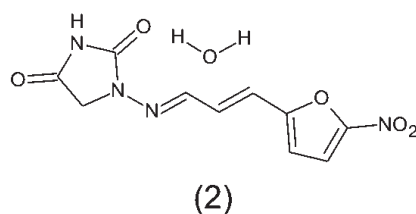
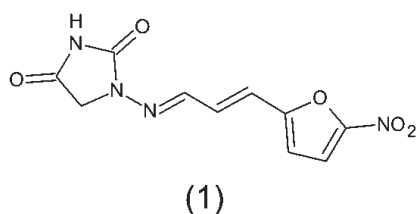
D) Esse estudo foi centrado em CLAE. Explique, de forma sucinta, os requisitos de qualidade de um sistema de CLAE que possibilite a reprodução desse trabalho. (1 ponto)

E) Avalie os materiais de referência utilizados nesse estudo, do ponto de vista da ISO 17025. (1 ponto)

## Questão 02

Nitrofuranos são fármacos tradicionais para o tratamento de infecções, sendo bastante ativos contra microrganismos anaeróbios. Um exemplo dessa classe de drogas é a Furazidina (1) mostrada abaixo.

O estudo da degradação desse fármaco em meio alcalino demonstrou que inicialmente ocorre a formação de um produto de adição de uma molécula de água a Furazidina (2), sendo que nas condições em que o estudo foi realizado não foi possível determinar em qual ligação a adição ocorreu. O produto de adição sofre uma denitração no anel furano, gerando o produto (3) e finalmente uma hidrólise completa do anel hidantoina, gerando a molécula (4). Esse estudo foi acompanhado utilizando-se um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência, com os detectores de arranjo de diodos e espectrômetro de massa com ionização por eletrospray e analisador Q-Tof. Abaixo é mostrado um dos espectros de massa obtidos nesse estudo.



A) Os espectros absorção no ultravioleta-visível de (3) e (4), obtidos no detector de arranjo de diodos, são bastante distintos do espectro de (1). Justifique essa diferença. (1 ponto)

B) Associe o espectro de massa mostrado acima a uma das três substâncias formadas na degradação em meio alcalino da Furazidina. Justifique sua resposta (1 ponto). Massas atômicas: C = 12; H = 1; O = 16 e N = 14.

C) Estudo de degradação forçada de fármacos e medicamentos são atualmente uma exigência legal. Explique duas condições diferentes da descrita nesse estudo para estudar a estabilidade da Furazidina. (2 pontos)

D) A norma ISO 17025 determina que seja emitido um Laudo de análise após a conclusão dos ensaios laboratoriais, informando os resultados obtidos ao solicitante da análise. Indique 3 (três) informações que obrigatoriamente deverão constar desse laudo. (1 ponto)

Rascunho da Questão 01

RASCUNHO

Rascunho da Questão 01

RASCUNHO

Rascunho da Questão 01

RASCUNHO

Rascunho da Questão 01

RASCUNHO

Rascunho da Questão 01

RASCUNHO



Rascunho da Questão 02

RASCUNHO

Rascunho da Questão 02

RASCUNHO

Rascunho da Questão 02

RASCUNHO

Rascunho da Questão 02

RASCUNHO

Rascunho da Questão 02

RASCUNHO