

Avaliação da estabilidade físico-química da forma farmacêutica adaptada de uso oral do micofenolato de mofetila

Livian Nathaly GRESELE¹ , Gisele Mendes de SOUZA¹ , Juliane CARLOTTO¹ , Lauro Mera SOUZA² , Alan de Almeida VEIGA³ , Klézia Morais BELLETTI¹ 

¹Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil; ²Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil; ³Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil.

Autor correspondente: Belletti KM, klezia.belletti@hc.ufpr.br.

Submetido em: 12-02-2024 Reapresentado em: 15-09-2024 Aceito em: 22-11-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Avaliar a estabilidade físico-química da suspensão oral adaptada de comprimidos de micofenolato de mofetila desenvolvida por um hospital universitário no Paraná, a fim de determinar a concentração de princípio ativo presente na suspensão oral no decorrer do tempo, avaliar a homogeneidade da concentração do fármaco durante a administração das doses e estabelecer um prazo de validade condizente com a estabilidade da forma farmacêutica adaptada. **Método:** Utilizou-se comprimidos de micofenolato de mofetila para manipular suspensões em duas concentrações diferentes- 50 mg/mL e 100 mg/mL – utilizando-se sorbitol e água como veículos (1:1) e adicionando um flavorizante. A análise cromatográfica das amostras foi realizada nos tempos (T): T0h, T24h, T48h, T120h e T168h. As condições cromatográficas utilizadas para a cromatografia líquida de alta eficiência foram adaptadas da United States Pharmacopeia. **Resultados:** O desvio padrão relativo médio dos três lotes analisados em cada tempo e concentração teve uma variação de 6 a 18%, estabelecendo uma variabilidade aceitável nos dados obtidos, mas sinalizando a não homogeneidade do ativo na suspensão. Na análise cromatográfica, os valores de concentração do fármaco obtidos nas formulações foram satisfatórios para todos os tempos analisados, sendo os valores do T0h, T24h, T48h, T120h e T168h, respectivamente, 100%, 99.3%, 97.2%, 106.6% e 96,8%. Não foram observadas alterações físicas durante o período analisado. A formulação apresentou estabilidade físico-química em frasco de vidro âmbar, ao abrigo da luz e em temperatura ambiente por 7 dias. **Conclusão:** Foi possível a validação da estabilidade das formulações propostas de sete dias em temperatura ambiente e em frasco de vidro âmbar. Destaca-se a relevância do desenvolvimento de mais estudos acerca de formulações líquidas orais adaptadas a partir dos comprimidos de micofenolato de mofetila.

Palavras-chave: micofenolato, suspensão oral, estabilidade, cromatografia líquida.

Evaluation of the physico-chemical stability of the adapted oral pharmaceutical form of mycophenolate mofetil

Abstract

Objective: To evaluate the physicochemical stability of the adapted oral suspension of mycophenolate mofetil tablets developed by a university hospital in Paraná, in order to determine the concentration of the active ingredient present in the oral suspension over time, assess the homogeneity of the drug concentration during the administration of the doses and establish a shelf life consistent with the stability of the adapted pharmaceutical form. **Method:** Mycophenolate mofetil tablets were used to make suspensions in two different concentrations- 50 mg/mL and 100 mg/mL- using sorbitol and water as vehicles (1:1) and adding a flavoring agent. The chromatographic analysis of the samples was carried out at times (T): T0h, T24h, T48h, T120h and T168h. The chromatographic conditions used for high-performance liquid chromatography were adapted from the United States Pharmacopeia. **Results:** The average relative standard deviation of the three batches analyzed at each time and concentration ranged from 6 to 18%, establishing an acceptable variability in the data obtained, but signaling the inhomogeneity of the active in the suspension. In the chromatographic analysis, the drug concentration values obtained in the formulations were satisfactory for all the times analyzed, with the values for T0h, T24h, T48h, T120h and T168h being 100%, 99.3%, 97.2%, 106.6% and 96.8% respectively. No physical changes were observed during the analysis period. The formulation showed physicochemical stability in an amber glass bottle, protected from light and at room temperature for 7 days. **Conclusion:** It was possible to validate the stability of the proposed formulations for seven days at room temperature and in an amber glass bottle. It is important to develop further studies on oral liquid formulations adapted from mycophenolate mofetil tablets.

Keywords: mycophenolate, oral suspension, stability, liquid chromatography.



Introdução

O micofenolato de mofetila (MMF) é um pró-fármaco pertencente à classe dos fármacos imunossupressores, sendo amplamente utilizado na profilaxia da rejeição de órgãos em tratamentos pós-transplantes¹.

Esse pró-fármaco também é utilizado nos Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) que envolve a substituição da medula óssea doente ou deficiente por células saudáveis de medula óssea, visando restabelecer a hematopoese². Devido à intensa imunossupressão ocasionada pelos quimioterápicos na fase de condicionamento, os pacientes transplantados apresentam aplasia medular, que é caracterizada por uma deficiência imune significativa que os torna suscetíveis à complicações infecciosas, como infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias, a complicações não infecciosas, tais como doença veno-oclusiva hepática (DVOH), mucosite, lesão pulmonar, doença do enxerto versus hospedeiro (DECH), sendo esta última a complicação de mais grave e potencialmente fatal em transplantes alogênicos³.

Nesse contexto, os principais grupos de agentes imunossupressores incluem glicocorticóides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos, inibidores de mTOR e terapias biológicas. Para manter a imunossupressão, geralmente é utilizada uma combinação de inibidor da calcineurina, a exemplo da ciclosporina ou tacrolimo, glicocorticóides e um antimitabólito, como azatioprina ou micofenolato de mofetila^{3,1}.

O metabólito ativo do micofenolato de mofetila, o ácido micofenólico, é um inibidor potente, seletivo, não competitivo e reversível da enzima monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH). Essa enzima desempenha um papel crucial na síntese de purinas, especialmente dos nucleotídeos de guanosina, essenciais na formação de RNA e DNA. Os linfócitos B e T dependem fortemente dessa via para sua proliferação celular, ao passo que outros tipos de células podem recorrer a vias alternativas. Por esta razão, o ácido micofenólico inibe seletivamente a proliferação e as funções dos linfócitos, inclusive a produção de anticorpos, a aderência e migração celular^{1,4}.

Para administração por via oral, o MMF está disponível no Brasil apenas na forma de comprimidos de 500 mg. A forma de suspensão, 200 mg/mL (Roche Products Ltd, Reino Unido), não está disponível e não é fabricada no país⁵.

A ausência de formas líquidas orais disponíveis comercialmente é uma preocupação frequente em diversos ambientes clínicos. Para contornar este desafio, a adaptação de formas farmacêuticas se torna uma prática comum em ambiente hospitalar, especialmente para pacientes pediátricos, pacientes portadores de sondas (nasogástricas, nasoenterais ou para gastrostomia), pacientes com dificuldade de deglutição, dentre outros que enfrentam limitações na administração convencional de medicamentos⁶.

Adaptar uma forma farmacêutica significa modificá-la com o propósito de torná-la apropriada para a administração, levando em conta as necessidades do paciente e da equipe multidisciplinar. A prática da "farmacotécnica adaptativa" é uma atividade de grande complexidade e responsabilidade, incumbida ao farmacêutico e sua equipe. Ela requer uma infraestrutura específica que esteja de acordo com as exigências das boas práticas de manipulação⁶.

A preparação de formulações líquidas orais apresenta diversos riscos, como falha de formulação, contaminação microbiana, erros de cálculo, qualidade das matérias-primas, aceitabilidade do paciente, riscos à segurança da saúde e fatores de risco clínicos específicos, de acordo com o local de preparação. No entanto, o risco relacionado ao preparo tende a reduzir quando as formulações líquidas orais são preparadas pelos farmacêuticos das farmácias de manipulação⁷.

Mesmo diante desse cenário, ainda persistem os desafios em mascarar o sabor desagradável da solução e garantir a uniformidade da dose a fim de assegurar a dosagem correta do fármaco. Além disso, as informações disponíveis na literatura a respeito da estabilidade, condições de armazenamento, embalagem e técnicas de manuseio para a preparação das formulações extemporâneas ainda são limitadas⁷.

Este trabalho avaliou a estabilidade físico-química da suspensão oral adaptada de comprimidos de micofenolato de mofetila desenvolvida por um hospital universitário no Paraná, através de um método adaptado de cromatografia líquida de alta eficiência (sigla em inglês HPLC). Os objetivos foram de determinar a concentração de princípio ativo farmacológico presente nesta suspensão oral adaptada no decorrer do tempo, avaliar a homogeneidade da concentração de micofenolato de mofetila durante a administração das doses e estabelecer um prazo de validade condizente com a estabilidade da forma farmacêutica adaptada.

Métodos

Preparo das amostras

As suspensões orais adaptadas, utilizadas como amostra, foram preparadas no setor de farmacotécnica do Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR. Foram utilizados comprimidos de micofenolato de mofetila de 500 mg de três lotes e validades diferentes (tabela 1), todos da marca Accord. A partir de cada um desses lotes foram manipuladas suspensões nas concentrações de 50 mg/mL e 100 mg/mL, usualmente prescritas para os pacientes na rotina. O preparo das suspensões seguiu a mesma metodologia, porém, para a primeira concentração foi usada 1 comprimido de 500mg e para a segunda foram utilizados 2 comprimidos de 500mg de MMF e água qsp 10ml. Os comprimidos foram colocados individualmente em um gral, triturados com o pistilo, umedecidos com um pequeno volume de água e deixados em repouso por 15 minutos. Após, foram amassados com um pistilo até atingirem consistência pastosa. O conteúdo de cada gral foi totalmente transferido para um cálice, onde completou-se o volume com a quantidade restante de água e acrescentado o volume de sorbitol, na proporção 1:1. Adicionou-se três gotas do flavorizante sabor cereja para mascarar o sabor. Em seguida, as suspensões foram transferidas e armazenadas em frascos de vidro âmbar com tampa conta-gotas. As amostras foram mantidas em temperatura ambiente (20°C ±5) ao abrigo da luz. Desse preparo resultaram 6 suspensões com as seguintes concentrações: lote 1 50 mg/mL, lote 1 100 mg/mL, lote 2 50 mg/mL, lote 2 100 mg/mL, lote 3 50 mg/mL e lote 3 100 mg/mL, permitindo-se assim, a análise em triplicata e em duas concentrações distintas e usadas na instituição.



Tabela 1. Números dos lotes e datas de validade dos comprimidos de micofenolato de mofetila.

	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Número do lote	M2207	M2300245	M2212394
Validade	30/05/2024	30/04/2025	30/08/2024

Preparo da solução padrão e da curva de calibração

A análise experimental foi realizada no laboratório de cromatografia do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe. O padrão utilizado foi o padrão de referência farmacopeico de micofenolato de mofetila 100 mg produzido pela Toronto Research Chemicals com 98% de pureza, lote 20-X-JZ-32-1. Foi elaborada uma solução padrão de 50 µg/mL utilizando-se uma solução de água e acetonitrila (1:2) como solventes e esta foi submetida a uma passagem no equipamento para identificação do ativo. A partir da solução padrão, foi feita uma curva de calibração com uma faixa de concentração de 1, 10, 25, 50, 75 e 100 µg/mL de micofenolato de mofetila. A curva foi obtida através de um gráfico traçando as proporções das áreas dos picos do analito presente nas soluções versus as concentrações do analito, com análise por regressão linear.

Método HPLC

A presença e a concentração de MMF na suspensão oral adaptada foi determinada através do método HPLC adaptado da Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia – USP)⁸ e do artigo de Seebacher e colaboradores (1999)⁹. A separação dos compostos foi realizada em cromatógrafo Prominence LC-20AT Shimadzu, equipado com duas bombas (uma quaternária e uma isocrática), injetor automático, forno de coluna e detector de arranjo de fotodiodos (PDA). Foi utilizada uma coluna Ascentis® C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 µm) e utilizou-se duas fases móveis (FM), sendo a fase móvel A composta por uma solução de água e ácido fosfórico 0,05% (V/V) e a fase móvel B composta por acetonitrila, em uma taxa de fluxo de 0,5 mL/min. O programa do gradiente iniciou com 20% da FM A nos primeiros 8 minutos de corrida, alternando para 80% da FM B a partir de 8 minutos e mantendo estável até 13 minutos, retornando após para 20% da FM A e mantido a partir dos 15 minutos até estabilizar no final da corrida. O volume de injeção foi de 10 µL e o tempo total para cada corrida foi de 20 minutos. A temperatura de forno utilizada foi de 40°C e o comprimento de onda para análise foi de 305 nm.

Análise das Amostras

A análise cromatográfica das amostras se deu no decorrer dos tempos 0h, 24h, 48h, 120h e 168h após o preparo das suspensões adaptadas. Para cada intervalo de tempo estabelecido, foi coletada uma alíquota de cada um dos três lotes de ambas as preparações, 50 mg/mL e 100 mg/mL, e realizadas diluições em solução de acetonitrila e água (2:1) até se atingirem para cada uma delas as concentrações de trabalhos estabelecidas, 25 µg/mL e 100 µg/mL. Esse processo resultou em 12 preparações (tabela 2).

As soluções foram filtradas em filtro 0,45 µm e tiveram volume transferidos para os tubos de HPLC e submetidas à corrida em triplicata.

Tabela 2. Preparações obtidas após as diluições

Lote	Concentração (mg/mL)	Concentração de trabalho (µg/mL)
1	50	25
		100
		25
100	50	100
		25
		100
2	100	25
		100
		25
3	100	100
		25
		100

Análise Organolépticas das Amostras

A análise organoléptica das amostras foi realizada com base na Farmacopéia Brasileira¹⁰. Foi avaliado a presença de alteração quanto à cor, odor e aspecto dos tempos 24h, 48h, 120h e 168h em relação ao tempo 0h. A avaliação organoléptica da cor e aspecto da suspensão foi realizada visualmente com o olho humano, em temperatura ambiente, sob luz ambiente branca e contra fundo branco e preto. A avaliação organoléptica do odor foi realizada através do olfato humano.

Resultados

Nas análises cromatográficas das soluções amostrais, observou-se que o pico de retenção principal coincide com o tempo de retenção da solução padrão, conforme mostrado na **Figura 1**. Portanto, o tempo de retenção das amostras, em torno de 9,4 minutos de corrida, confirma a presença do MMF nas soluções analisadas.

A curva de calibração do MMF obtida para avaliação da linearidade do método de doseamento apresentou linearidade entre as concentrações de 1 a 100 µg/mL, como observado na **Figura 2**. O método realizado apresentou linearidade apropriada, com coeficiente de determinação (R^2) de 0,999.

Para avaliar a variabilidade s em relação à média, foi calculado o desvio padrão relativo médio (DPR) dos valores de concentração obtidos dos três lotes analisados em cada tempo e em cada concentração analisada. Os resultados tiveram um DPR de 6 a 18%, sendo a maior variação da concentração de princípio ativo observada nas alíquotas coletadas da suspensão oral de 100 mg/mL, em ambas as concentrações de trabalho analisadas (25 e 100 µg/mL) e nos tempos 24 e 48h, como exposto na tabela 3.

A estabilidade da concentração do fármaco na formulação foi avaliada através da correlação entre a média dos valores de concentração obtidos nas análises com os valores do T0h, sendo este considerado como 100%. A Farmacopéia Brasileira¹⁰ preconiza que o teor de princípio ativo presente na formulação adaptada no T0h deve ser de no mínimo 90% e, no máximo, 110% do princípio ativo declarado no rótulo. O valor obtido com as análises foi satisfatório para o tempo em questão, representando 100% da concentração do princípio ativo, atendendo assim às determinações farmacopeicas. Para os tempos 24h, 48h, 120h e 168h obteve-se, respectivamente, 99.3%, 97.2%, 106.6% e 96.8%,

Figura 1. (A) Cromatograma obtido da solução padrão. (B) Cromatograma obtido da solução amostra 50 mg/mL em concentração de trabalho de 25 µg/mL no T(0).

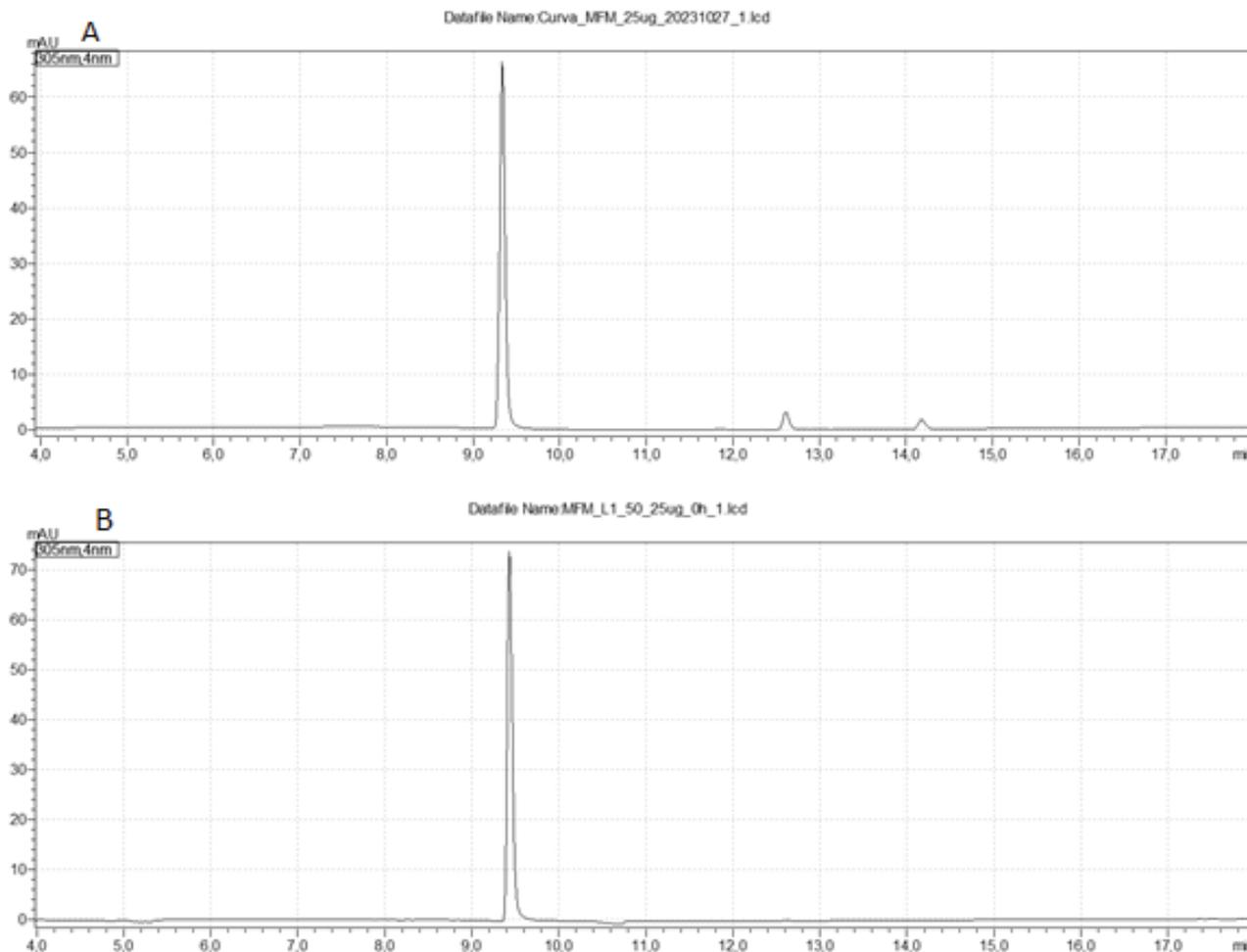
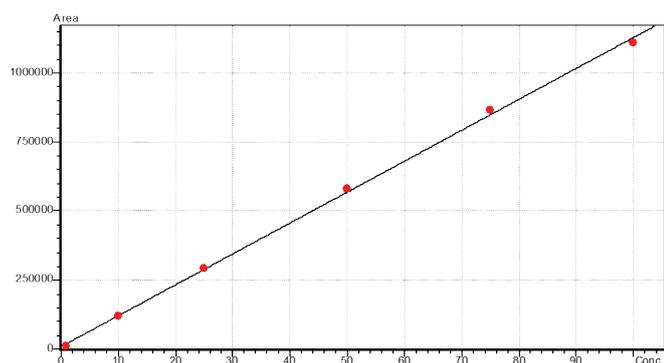


Figura 2. Curva de calibração do micofenolato de mofetila.



$R^2 = 0,999$
 $y = 11189,2 x + 9329,72$

como elucidado na tabela 4, demonstrando que as formulações se mantiveram quimicamente estáveis no teor de princípio ativo no período analisado.

Tratando-se da estabilidade física das suspensões orais adaptadas, não foram observadas alterações nas características

organolépticas das amostras, não havendo alteração de cor, odor e aspecto. Não foi observado presença de cristalização ou outras mudanças no aspecto das suspensões analisadas até o T168h. Por se tratar de uma suspensão, é esperado que ocorra sedimentação das partículas sólidas presentes na formulação. No entanto, a redispersão ocorreu facilmente após agitação manual vigorosa.

Tabela 3. Valores de desvio padrão relativo médio e média da concentração das amostras em concentração de 25 µg/mL e 100 µg/mL no decorrer do tempo.

Solução 25 µg/mL					
	0h	24h	48h	120h	168h
Média µg/mL	25,42	25,32	24,64	26,3	25,4
DPR médio (%)	6,03	12,68	18,10	6,68	6,01
Solução 100 µg/mL					
	0h	24h	48h	120h	168h
Média µg/mL	104,57	103,58	100,68	107,2	104,02
DPR médio (%)	6,31	12,45	17,73	6,46	5,54

Tabela 4. Correlação entre os valores da concentração média e percentual em relação ao T0h das amostras em concentração de 100 µg/mL e 25 µg/mL.

100 µg/mL			
Tempo analisado	Concentração média dos lotes preparados em 100 µg/mL	% em relação ao T0h	Conformidade com a Farmacopeia Brasileira
0h	104,6±0,04	100	De acordo
24h	103,6±0,02	99,06	De acordo
48h	100,7±0,04	97,2	De acordo
120h	107,2±0,17	106,5	De acordo
168h	104,02±0,18	97	De acordo
25 µg/mL			
Tempo analisado	Concentração média dos lotes preparados em 25 µg/mL	% em relação ao T0h	Conformidade com a Farmacopeia Brasileira
0h	25,42 ±0,05	100	De acordo
24h	25,32 ±0,04	99,6	De acordo
48h	24,64 ±0,12	97,3	De acordo
120h	26,3 ±0,09	106,7	De acordo
168h	25,4 ±0,02	96,5	De acordo

Discussão

O método HPLC adaptado proposto para a realização das análises se mostrou eficiente para a separação, identificação e quantificação do fármaco nas amostras.

O cálculo do desvio padrão relativo médio nos forneceu uma variabilidade relativa dos dados em relação à média de 6 a 18%, o que sinaliza a não homogeneidade do ativo na suspensão.

As suspensões orais adaptadas do MMF foram manipuladas em duas concentrações diferentes que são comumente prescritas aos pacientes, sendo elas 50 mg/mL e 100 mg/mL. A solução com concentração de 100 mg/mL foi a que apresentou maior variabilidade na concentração do ativo nas alíquotas coletadas para ambas as concentrações de trabalho. Este fato pode ser justificado devido à grande quantidade de excipientes dos comprimidos que não solubilizam nos veículos utilizados, formando uma suspensão com mistura de pós de diferentes granulometrias dificultando a homogeneidade da amostragem. Além disso, a característica de imiscibilidade em água do MMF pode ser considerada um fator agravante, demonstrando uma complexidade da distribuição do fármaco na formulação, o que torna necessário a busca por uma formulação com maior compatibilidade com o ativo.

Segundo o estudo realizado por Anaiz et al (1998)¹¹, o MMF é solúvel em metanol, e a solubilidade em água é pH dependente, sendo 43 µg/mL em pH 7.4 e 4.27 mg/mL em pH 3.6. O objetivo do trabalho se concentrou em avaliar a estabilidade do MMF em uma solução oral extemporânea preparada a partir das cápsulas de 250 mg em veículo xarope de cereja, em concentração de 100 mg/mL, ajustado para pH 5.1, armazenados em temperatura ambiente e em geladeira até 121 dias. A análise das concentrações das amostras foi realizada por método HPLC. Os resultados obtidos pelos autores demonstraram que o pH inicial da suspensão oral de 6.1 permaneceu estável em ambas as formas de armazenamento, não havendo diferenças entre elas e não sendo observadas mudanças nos aspectos físicos da suspensão. A concentração do fármaco permaneceu superior a 90% em todas as amostras no decorrer dos 121 dias analisados, demonstrando grande estabilidade da formulação proposta.

Um estudo de estabilidade de formulação para uso extemporâneo, conduzido por Fahimi et al.¹², analisou a estabilidade de cápsulas e comprimidos de MMF em suspensões orais usando Ora-Plus e xarope simples como veículos, com pH ajustado entre 5 e 6, armazenados em frascos de vidro âmbar. As suspensões foram mantidas a 5, 25 e 40°C por 50 dias e expostas à luz, com a concentração monitorada por HPLC. Após 50 dias, as amostras a 5 e 25°C não apresentaram alterações físicas, enquanto as mantidas a 40°C escureceram. As suspensões preparadas com comprimidos mantiveram suas concentrações estáveis, enquanto as preparadas de cápsulas mostraram perda significativa de concentração após 28 dias, sugerindo que o uso não deve exceder 14 dias.

Como exposto nos estudos apresentados anteriormente, as suspensões se mantiveram estáveis ao longo do tempo. Apesar dos estudos terem sido realizados com bases diferentes da utilizada neste estudo e terem realizado a medição do pH, podemos utilizar os resultados como norte na linha de pesquisa da estabilidade da suspensão do MMF. Além disso, analisando os resultados dos estudos citados acima, nota-se que a solubilidade do micofenolato de mofetila em água pode ser aumentada de acordo com o valor do pH, o que torna necessário o monitoramento deste parâmetro nas preparações. No presente estudo não foi realizada a phmetria pois a instituição em que a presente análise foi desenvolvida trata-se de uma instituição hospitalar pública e não dispunha do equipamento necessário para essa medição. Além disso, questiona-se a viabilidade da inclusão deste parâmetro na rotina de manipulação, tanto por questões de disponibilidade de recursos e equipamentos para tal quanto pelo impacto na agilidade do preparo e da dispensação do medicamento.

Adicionalmente, uma formulação com princípio ativo de solubilidade pH dependente torna-se mais complexa, isso porque faz-se necessário incluir agentes acidificantes ou alcalinizantes para manter o pH ideal. Portanto, a falta da análise de pH é uma limitação do estudo e deve ser sanada por estudos futuros.

O método HPLC utilizado no presente estudo para analisar a concentração das amostras ao longo do tempo evidenciou que a concentração das formulações se manteve estável e dentro dos padrões farmacopeicos por um período de 7 dias, corroborando para a possibilidade de aumentar o prazo de validade utilizado atualmente na instituição que é de 2 dias.

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira¹³, devido ao medicamento manipulado ser produzido de forma personalizada com o objetivo de atender às necessidades específicas do paciente e ser utilizado de forma imediata, não se estabelece um prazo de validade, e sim uma data limite para sua utilização (prazo de uso). Este prazo pode variar de alguns dias a meses, pois a estabilidade de produtos extemporâneos varia de uma formulação para outra, o que se torna um grande desafio.

Para formulações que já estão descritas na literatura, o prazo de uso deve ser determinado de acordo com o que está estabelecido nos compêndios e estudos publicados. Nos casos em que a fórmula não seja encontrada na literatura, cabe ao farmacêutico o desenvolvimento desta com base em princípios científicos, exigindo uma análise criteriosa de: a) potencial de degradação do ingrediente ativo por oxidação, hidrólise, fotólise ou termólise; b) das interações entre os excipientes e o princípio ativo, especialmente se comprimidos ou cápsulas são utilizados como fonte do fármaco, quando este não está disponível no mercado; c) do tipo de embalagem mais adequada para proteger o produto de fatores ambientais que possam influir na estabilidade; d) da formulação mais adequada, compatibilizando a estabilidade e a adequação da forma farmacêutica para facilitar a administração; e) das condições de armazenamento, conservação e considerações atribuindo um prazo de uso para a formulação¹³.

A Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia - USP)¹⁴, através do capítulo 795 que se trata sobre preparações não estéreis, fornece uma tabela contendo os prazos para uso máximos recomendados para preparações de medicamentos manipulados não estéreis que são embalados em recipientes herméticos resistentes à luz e armazenados em temperatura ambiente controlada, quando na ausência de informações específicas na literatura sobre a estabilidade aplicável à formulação em questão. De acordo com a tabela da USP, a suspensão oral de MMF analisada neste estudo se enquadra no prazo para uso estabelecido para formulações orais contendo água, que seria de máximo de 14 dias armazenado em temperaturas frias controladas.

Formulações líquidas para uso oral podem apresentar maior complexidade quando comparadas às formas sólidas. Isto porque há a necessidade de adicionar diversos componentes para tornar a forma farmacêutica mais adequada, a exemplo do veículo, conservantes, agente de suspensão, corretor de viscosidade, entre outros. Além disso, os excipientes presentes no produto comercial podem representar um desafio para o manipulador, pois há potenciais interações entre os componentes do produto comercial e os adicionados durante a manipulação, além de possíveis incompatibilidades de solubilização¹³.

No presente estudo foi utilizado como veículo o sorbitol. Sabe-se que a má absorção dessa substância pode desencadear efeitos laxativos (diarreia osmótica), inchaço e desconforto abdominal em indivíduos sensíveis^{15,16,17}, o que pode agravar um dos efeitos adversos mais comum ao uso do MMF que é a diarreia. No entanto, existe uma grande variabilidade intra e intersujeitos no limiar de ingestão do sorbitol para induzir sintomas gastrointestinais que parecem ser dose dependente, por exemplo, a maioria dos indivíduos tolerantes pode ingerir 10g de sorbitol sem apresentar nenhum sintoma gastrointestinal¹⁵.

Tendo em vista o apresentado acima e que o sorbitol é o único veículo disponível na instituição para preparações orais, tendo um custo acessível e sendo escolhido como veículo adjuvante farmacotécnico para controlar o sabor da preparação, foi optado

por dar seguimento ao projeto com o uso desse veículo. Além disso, a preparação em estudo tem um sabor desagradável, especialmente para o paladar infantil. Quando realizadas só em água o sabor da preparação é muito ruim causando náuseas e vômitos nos pacientes, com o objetivo de melhorar a aderência ao tratamento foi adicionado o sorbitol e flavorizante. Portanto, o uso do sorbitol como veículo é uma limitação do estudo e deve ser estudada sua substituição por outros veículos de custo acessível para a instituição em estudos futuros.

O comportamento físico-químico de imiscibilidade em água do MMF citado anteriormente se apresenta como uma dificuldade não apenas para a realização dos testes analíticos e manipulação da formulação, mas também quando o paciente ou cuidador responsável vai medir a medicação para ser administrada. Na forma de dispensação estabelecida pela instituição, o frasco de suspensão de cerca de 30 a 80 ml é dispensado para o paciente fazer o uso em casa. Normalmente o cuidador, a mãe, tem a responsabilidade de retirar o medicamento do frasco com o auxílio de um dosador oral, dispensado junto com o medicamento. No momento da dispensação do medicamento sugere-se que seja recomendado agitar bem o frasco antes de fazer a medida da dose. Outra opção seria a instituição dispensar as doses fracionadas nos dosadores orais, uma dose por dosador

Esta heterogeneidade da suspensão provoca desvios na dosagem administrada, comprometendo o nível plasmático do fármaco para o paciente. Esses desvios dificultam que a concentração plasmática ideal seja atingida, a qual teria melhor eficácia e menor efeito colateral. Portanto, através dos dados encontrados com este trabalho, sugere-se que a formulação adaptada de MMF oral seja dispensada em dosadores orais medidos pelo profissional da farmácia, que tem como procedimento, agitar bem a suspensão antes de fazer a medida das doses.

A dispensação em forma de dose unitária, facilita a administração em casa e corrobora para garantir a manutenção do equilíbrio na quantidade de MMF administrado em cada dose. A atuação do farmacêutico neste âmbito se faz de extrema necessidade, tanto na manipulação e pesquisa de formulações mais assertivas quanto na orientação ao paciente junto à equipe multiprofissional, visando acompanhar e identificar possíveis dificuldades no uso do medicamento e garantindo a segurança e eficácia terapêutica.

Conclusão

É possível concluir que os resultados analíticos indicam que as suspensões adaptadas permaneceram dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, demonstrando uma concentração adequada do micofenolato de mofetila no decorrer do tempo estudado. O desvio padrão médio relativo encontrado demonstra a necessidade de atenção à homogeneidade durante a administração das doses. Sendo assim, este estudo contribui não apenas para a validação da estabilidade das formulações propostas de sete dias em temperatura ambiente e em frasco de vidro âmbar, mas também destaca a relevância do desenvolvimento de uma forma farmacêutica líquida homogênea para atender às necessidades dos pacientes em questão e garantir a segurança e a eficácia terapêutica de cada dose administrada. Ainda, este estudo evidenciou que estudos que avaliem a estabilidade de formas farmacêuticas adaptadas dos comprimidos de micofenolato de mofetila ainda são necessários.

Fontes de financiamento:

A instituição Amigos do Hospital de Clínicas/UFPR financiou esse trabalho fornecendo materiais de laboratório como reagentes e padrão analítico, sob o número de processo: 23759.010050/2019-56 e favorecido: Setor de Farmácia Hospitalar do CHC/UFPR. Curitiba, Paraná, Brasil.

A instituição Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe cedeu gentilmente o espaço de laboratório e equipamentos, como HPLC, que contribuíram para a realização deste trabalho. Curitiba, Paraná, Brasil.

Critérios de autoria (contribuições dos autores)

Todos os autores citados participaram da concepção, projeto, análise e interpretação de dados, redação do artigo e versão final a ser publicada.

Declaração de conflito de interesses

Nada a declarar.

Referências

1. DE OLIVEIRA COSTA, Andre Lima. Éster 2-morfolinoetil e sal sódico do ácido micofenólico: desenvolvimento e validação de métodos analíticos para o controle de qualidade de matéria-prima e comprimidos. 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/FARD-82TLBV>. Acesso em 11 dez. 2023.
2. Brasília: CONITEC, 2016. BRASIL. Relatório de recomendação - Imunossuppressores pós transplante de medula óssea. Brasília: **Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/m/micofenolato.pdf>. Acesso em 05 fev. 2024.
3. DA SILVA, Luna Clara França; MARTINS, Carolina Lopes; TOFANI, Andrea Almeida. Perfil de Utilização de Imunossuppressores para Profilaxia de Doença Enxerto versus Hospedeiro em Pacientes Submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 2, 2019. Doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n2.148>
4. EZQUER-GARIN, Carlos; FERRIOLS-LISART, Rafael; ALÓS-ALMIÑANA, Manuel. Stability of mycophenolate mofetil in polypropylene 5% dextrose infusion bags and chemical compatibility associated with the use of the Equashield® closed-system transfer device. **Biomedical Chromatography**, v. 33, n. 7, p. e4529, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.4529>
5. BRASIL, Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 304/2013. Micofenolato de Mofetil e Micofenolato de Sódio. **Ministério da Saúde**, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/m/micofenolato.pdf>. Acesso em 05 fev. 2024.
6. MARINHO, Rafaella Nayara Andrade; CABRAL, CÍNTIA HATSUE KITAYAMA. Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, 2014. Doi:
7. SILVA, Márcio Robert Mattos da et al. Preparation of extemporaneous oral liquid in the hospital pharmacy. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902019000418358>
8. UNITED States Pharmacopeia - National Formulary. 35ª edição. volume 2. Rockville, 2012. Disponível em: <http://www.usp.org/>. Acesso em 22 nov. 2023.
9. SEEBACHER, Gernot et al. A simple HPLC method for monitoring mycophenolic acid and its glucuronidated metabolite in transplant recipients. 1999. Doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.067>
10. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 6ª Ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em 11 dez. 2023.
11. ANAZI, Nasr H.; SWENSON, Chad F.; DENTINGER, Paul J. Stability of mycophenolate mofetil in an extemporaneously compounded oral liquid. **American journal of health-system pharmacy**, v. 55, n. 9, p. 926-929, 1998. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.9.926>
12. FAHIMI, Fanak et al. Physical and chemical stability of mycophenolate mofetil (MMF) suspension prepared at the hospital. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR**, v. 11, n. 1, p. 171, 2012.
13. DA FARMACOPEIA, Coordenação et al. Formulário nacional da farmacopeia brasileira 2ª edição. 2012. Disponível em: <http://bibliotecadigital.anvisa.ibict.br/jspui/handle/anvisa/834>. Acesso em 09 fev. 2024.
14. USP. General Chapter <795> Pharmaceutical compounding — nonsterile preparations. **United States Pharmacopeia**: Rockville, MD, EUA, 2010.
15. LENHART, Adrienne; CHEY, William D. A systematic review of the effects of polyols on gastrointestinal health and irritable bowel syndrome. **Advances in nutrition**, v. 8, n. 4, p. 587-596, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322006901?via%3Dihub>. Acesso em 12 out. de 2024.
16. FERNÁNDEZ-BAÑARES, F.; ESTEVE, M.; VIVER, Josep M. Fructose-sorbitol malabsorption. **Curr Gastroenterol Rep.**, v. 11, n. 5, p. 368-374, 2009. Disponível em: <https://link.springer-com.ez22.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s11894-009-0056-9>. Acesso em 12 out. de 2024.
17. GOTTFRIED, J. Diarreia. Manual MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/sintomas-dos-dist%C3%BArbios-gastrointestinais/diarreia>. Acesso em 12 out. de 2024.

