

PREPARO E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PÓS MEDICAMENTOSOS DIVIDIDOS CONTENDO CAPTOPRIL PARA O USO PEDIÁTRICO

PREPARATION AND QUALITY EVALUATION OF DIVIDED MEDICINAL POWDERS CONTAINING CAPTOPRIL FOR PEDIATRIC USE

PREPARACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS POLVOS MEDICADOS DIVIDIDOS QUE CONTIENEN CAPTOPRIL PARA EL USO PEDIÁTRICO

RESUMO

Introdução: Pacientes pediátricos representam um grande desafio quanto a adesão à farmacoterapia, especialmente quando sólidos orais são prescritos. Cápsulas ou comprimidos não são adequados para crianças e contribuem para a prescrição de medicamentos não licenciados para esta faixa etária. Neste contexto, considerar a preparação do fármaco em outra forma de apresentação é atribuição do profissional farmacêutico. **Objetivo:** Propor a preparação de pós medicamentosos divididos contendo 6,25 mg de captopril destinados à reconstituição imediatamente antes do uso. **Métodos:** Inicialmente, o captopril grau farmacêutico foi submetido a ensaios de controle de qualidade e os excipientes foram selecionados com base na solubilidade. A qualidade do captopril foi avaliada empregando métodos descritos em compêndios oficiais ou validados, para descrição (aspecto), identificação (espectrofotometria na região do infravermelho), pesquisa da pureza (faixa de fusão, pesquisa de solubilidade e pH) e análise do teor (doseamento por ultravioleta). As preparações foram obtidas por diluição geométrica. **Resultados:** O captopril matéria-prima e os pós divididos cumpriram com os requisitos de qualidade. O uso de sacarose e sorbitol pó como diluentes únicos, bem como o emprego da associação dos mesmos com a lactose, mostrou ser viável para a preparação das formulações, uma vez que originaram soluções límpidas, claras, sem partículas em suspensão e adocicadas. **Conclusões:** Os resultados de controle de qualidade demonstraram a possibilidade da preparação de pós medicamentosos divididos contendo 6,25 mg de captopril, contribuindo para minimizar a carência de informações acerca de formulações anti-hipertensivas para uso pediátrico.

Palavras-Chave: pediatria, captopril, pós medicamentosos divididos

ABSTRACT

Background: Pediatric patients require different dosage forms from adults due to differences in swallowing capacities, taste preferences, and dosage requirements. Most medicines are produced for adults as capsules and tablets. These formulations are not suitable for children, which often leads to off-label and unlicensed use of adult medicines. These preparations are often prescribed by pediatricians due to the absence of others replace them. In this context, consider the drug preparation in another pharmaceutical dosage form is the responsibility of the pharmacist. **Objective:** The aim of this study was to design solid dosage forms containing captopril for prior solubilization in small volumes of water before administration. Solid dosage forms are more stable than liquids and the reconstituted solutions can be sweetened and flavored. **Methods:** Quality control tests were performed in the captopril and in the each batch of dosage forms in accordance with official and validated methods. The formulations were compounded by geometric dilution. **Results:** Captopril complied with the pharmacopoeial requirements (aspect, identification, pH, solubility, and melting point). The use of compressible sucrose and sorbitol as singles diluents, as well as the combination with lactose M200, originated solutions clear, without particles in suspension, and sweetened. The divided powders were approved in the quality assays (average weight, dose uniformity, and drug content). **Conclusions:** According with the results, it was possible to prepare medicated powders containing 6.25 mg of captopril, with intention to minimize the lack of existing antihypertensive pediatric formulations in the national market.

Keywords: pediatrics, captopril, divided powders

RESUMEN

Introducción: Los pacientes pediátricos tienen dificultades para tomar píldoras o cápsulas – que son formas de dosificación para uso en adultos, considerado para pacientes estándar. Sin embargo, estas formas de dosificación son a menudo prescritas por los pediatras, debido a la ausencia de otros medicamentos que los reemplacen, en especial, la presentación y dosis. En este contexto, se debe tener en cuenta la preparación de medicamentos en otra forma farmacéutica, que permanezcan estables y permitan la toma de las dosis apropiadas es la responsabilidad del farmacéutico. **Objetivo:** En el presente trabajo, hemos propuesto el diseño de polvos medicados que contienen el captopril, la búsqueda de solubilización, previa en pequeños volúmenes de agua. ¿Cómo se reconstituyen inmediatamente antes de su uso los problemas de estabilidad pueden ser superados y soluciones originales se pueden edulcorar y aromatizar? **Métodos:** Para garantizar la calidad de las formulaciones propuestas, ensayos de control de calidad se realizaron con captopril farmacéutica y el producto acabado. **Resultados:** la materia prima captopril cumplió con los requisitos de la farmacopea de apariencia, identificación, solución de pH, solubilidad y la gama de fusión. **Conclusión:** El uso de sacarosa compresible y polvo de sorbitol como diluyentes individuales, así como la combinación de los mismos con el M200 lactosa, demostraron ser viables, excipientes para la preparación de los polvos, ya que las soluciones claras sin partículas en suspensión y endulzado. Los análisis de peso medio, y el contenido de captopril demostraron uniformidad de dosis unitarias, el contenido de fármaco de polvos indican que el proceso de manipulación de preparaciones homogéneas que ofrece con la uniformidad de peso y la dosis del fármaco de acuerdo con los requisitos estándar.

Palabras clave: pacientes pediátricos, captopril, polvos medicados.

Bruna David de Souza¹
Raphael Fernando Boiatti²
Denilton Silva Costa³
Juliana Aparecida Severi¹
Janaina Cecília Oliveira Villanova¹

1 - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES
2 - Centro Universitário São Camilo
3 - Universidade Nove de Julho - UNINOVE

Como citar este artigo:

Souza BD, Boiatti FR, Costa DS, Severi JA e Villanova JCO. Preparo e avaliação da qualidade de pós medicamentosos divididos contendo captopril para o uso pediátrico. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, 8(4): 45-51, 2018.
Doi: 10.30968/rbfhss.2017.084.008

Recebido: 04/12/16

Revisado: 20/07/17

Aceito: 07/08/17

Autor Correspondente:

Janaina Cecília Oliveira Villanova
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Departamento de Farmácia e Nutrição/CCENS
Avenida Alto Universitário, sem número, Guararema, Alegre. CEP: 29.500-000.
ES - Brasil.
E-mail: pharmacotecnica@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A prescrição e a dispensação de medicamentos fazem parte do processo de atenção à saúde e devem ser consideradas como uma ação integrada entre os profissionais da saúde. Para o sucesso do tratamento, deve-se garantir que o paciente receba todas as doses requeridas durante o tempo previsto para o tratamento e, que as doses sejam administradas com segurança e conforto pela via de administração mais adequada.¹⁻⁵ Porém, pacientes pediátricos representam um grande desafio no que diz respeito a adesão à terapêutica, especialmente quando os medicamentos prescritos apresentam-se como formas farmacêuticas sólidas orais, o que se deve, principalmente, à dificuldades de deglutição. Formas de apresentação como cápsulas ou comprimidos não são adequadas para crianças e contribuem para a prescrição de medicamentos não licenciados (*off label*) e não aprovados (*unapproved*) para esta faixa etária.⁶⁻⁸

Quando formas farmacêuticas apropriadas para crianças não são encontradas comercialmente, a equipe responsável pela administração tem disponíveis algumas alternativas, entre as quais cabe destacar: a divisão de comprimidos; a dispersão de comprimidos ou do conteúdo de cápsulas em alimentos ou bebidas; a diluição de preparações líquidas concentradas; e, a preparação de outra forma farmacêutica a partir dos produtos industrializados. Contudo, tais alternativas podem gerar inúmeros problemas. A partição de comprimidos pode levar a tomada de doses erradas. A dispersão de medicamentos na comida ou bebida não garante que toda a dose necessária seja ingerida. Diluições de preparações líquidas podem comprometer a estabilidade das formulações além de contribuir para erros de dosagem. A produção de formulações a partir de formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos ou cápsulas) desconsidera a presença de excipientes nas preparações e deve ser um dos últimos recursos utilizados, pois, informações sobre a biodisponibilidade e a estabilidade (física, química e microbiológica) das formulações resultantes não estão disponíveis. Neste contexto, preparar uma forma farmacêutica a partir de matérias-primas grau farmacêutico deve ser a principal opção a ser considerada.¹⁰⁻¹²

Em pediatria, as formas farmacêuticas líquidas são as mais empregadas devido a facilidade de administração, possibilidade de flexibilização de doses, adequação das características organolépticas e melhor aceitação dos pacientes. Todavia, as mesmas representam um particular desafio ao formulador, uma vez que a solubilidade do fármaco bem como a estabilidade da preparação, limitam seu desenvolvimento, contribuindo para a carência de preparações líquidas de uso pediátrico no mercado.^{1,12,13} Inúmeros autores estudaram a estabilidade de formulações líquidas de captopril manipuladas a partir de comprimidos ou da matéria-prima, e, obtiveram resultados de estabilidade variados. Os autores concluíram que aspectos como o pH da solução, a presença de excipientes e a temperatura de armazenagem interferiram na estabilidade das preparações, que variou de sete dias a dois anos.¹⁴⁻¹⁷

Se pós medicamentosos divididos constituem-se como alternativas viáveis à preparação de formulações líquidas, inclusive de captopril. Pós medicamentosos são definidos como misturas de fármacos e excipientes, no estado seco, finamente divididos, destinados ao uso interno ou externo, podendo ser apresentados na forma de doses múltiplas ou unitárias. Os pós para uso oral podem ser edulcorados e flavorizados e, devem ser dissolvidos em água imediatamente antes da administração oral, o que contribui para a estabilidade da preparação.^{12,13}

Entre os fármacos empregados no tratamento da hipertensão arterial em pediatria cabe destacar, como sendo de primeira escolha, aqueles pertencentes à classe dos antagonistas do canal de cálcio (nifedipina, amlodipina e fenlodipina) e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (captopril, ramipril, enalapril e lisinopril).¹⁸⁻²⁰ O captopril é prescrito para pacientes pediátricos (infantes, crianças e adolescentes) em doses que variam de varia de 0,30 a 6,0 mg/kg/dia, na frequência de três vezes ao dia, conforme a tolerabilidade e a resposta ao tratamento. Todavia, o fármaco encontra-se disponível comercialmente como comprimido (concentrações de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg) e cápsulas (contendo 40 e 80 mg), o que justifica o desenvolvimento de uma forma farmacêutica alternativa para o uso em pediatria. O fármaco pode ser

encontrado na forma de pó cristalino branco a quase branco, com odor característico de enxofre, livremente solúvel em água, veículo no qual apresenta baixa estabilidade.²¹ A molécula do captopril possui dois sítios principais de degradação, que são o tiol e a amida. A presença do primeiro torna o fármaco suscetível à oxidação, dando origem ao dissulfeto de captopril. A amida torna possível a degradação por hidrólise. Em valores de pH acima de 4,0 a reação de oxidação é pH independente. Em valores menores, a cinética de degradação é mais lenta.¹⁷

No intuito de contribuir para o preenchimento da lacuna existente no mercado nacional em função da carência de formulações de captopril de uso pediátrico, o presente trabalho foi proposto. Foram preparados pós medicamentosos divididos contendo 6,25 mg do fármaco, a partir do captopril matéria-prima, destinados à reconstituição em pequenos volumes de água e, administração imediatamente após o preparo. As formulações desenvolvidas podem ser de uso hospitalar ou domiciliar. Para tal, inicialmente o captopril grau farmacêutico foi submetido a ensaios de controle de qualidade e os excipientes foram selecionados com base na solubilidade. As preparações foram obtidas por diluição geométrica e as formulações obtidas tiveram o aspecto, o peso médio, o teor e a uniformidade de dose avaliados, segundo especificações de compêndios oficiais.

MÉTODOS

Avaliação da qualidade do captopril matéria-prima

O captopril grau farmacêutico foi submetido a ensaios de controle de qualidade descritos na seção Métodos Gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição. A confirmação da pureza foi realizada através dos ensaios do aspecto, solubilidade faixa de fusão e pH. A identificação foi realizada por espectrometria na região do infravermelho.²¹ A determinação do teor foi feita por espectrometria na região do ultravioleta, utilizando método validado, descrito na literatura.²²

Descrição da matéria-prima

Para descrição do fármaco e avaliação do aspecto, aproximadamente 0,1 g de amostra foi pesada e espalhada sobre papel manteiga com o auxílio de espátula. As observações de três amostras diferentes foram feitas empregando lupa.

Pesquisa da pureza

A solubilidade do captopril foi pesquisada em água, cloreto de metileno, metanol e etanol, a 25°C, de acordo com classificação de solubilidade descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.²¹ Uma parte do captopril foi pesada e transferida para tubo de ensaio ao qual foi adicionado o número de partes do solvente descrito. A mistura foi agitada manualmente e observada a olho nu para avaliar a formação de precipitado. A determinação da faixa de fusão foi realizada pelo método do capilar. O capilar preenchido com captopril foi introduzido na câmara do equipamento de ponto de fusão (TECNOPRON, modelo PFMII MS). Foram observadas as temperaturas de início e fim da passagem do estado sólido para o líquido. O pH de uma solução de captopril à 2 % em água isenta de dióxido de carbono foi medido em pHmetro digital (DIGIMED, modelo DM22), por imersão direta do eletrodo na solução recém preparada. Os testes de fusão e pH foram feitos em triplicata e os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos.

Identificação do fármaco

Para confirmação da identidade do fármaco grau farmacêutico, amostras do padrão secundário (Captopril FURP, lote RR2908601/3, teor de 99,7 %) e da matéria-prima, foram submetidas ao ensaio de espectrometria da região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). Os espectros foram tomados no modo de transmitância, em pastilhas de KBr, na região de 3.500 a 500 cm⁻¹ e foram adquiridos com 64 acumulações, com resolução espectral melhor que 4 cm⁻¹ (espectrômetro BRUKER, modelo Tensor 127).

Determinação do teor

Para quantificação do fármaco, inicialmente foi obtida a curva analítica do captopril padrão secundário. A substância foi dissolvida em solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1M, na concentração de 1,0 mg/mL. A partir desta solução, foram feitas diluições sucessivas em HCl 0,1M para a obtenção de soluções com concentrações no intervalo de 5,0 a 40,0 µg/mL. A absorvância das soluções foi lida em espectrofotômetro FEMTO (modelo 700 PLUS), no comprimento de onda de $\lambda = 212$ nm.²² Foram realizadas análises em triplicata, com três repetições cada e a reta foi plotada a partir da média das três absorvâncias determinadas para cada ponto. O coeficiente de linearidade e a equação da reta foram obtidos por regressão linear, empregando o programa Microsoft® EXCEL 97-2003.

Após obtenção da curva analítica, foram tomados 3,0 g do captopril matéria-prima que foram solubilizados em 100,0 mL de HCl 0,1M, em balão volumétrico. A partir de cada solução, foram tomados 5,0 mL que foram diluídos para 25 mL do mesmo solvente. A absorvância das soluções foi lida em espectrofotômetro (FEMTO, modelo 700 PLUS) no comprimento de onda de $\lambda = 212$ nm. O teor foi calculado através da equação da reta anteriormente determinada. As análises foram realizadas em triplicata, com três repetições cada. Calculou-se a média e o desvio padrão e o teor foi expresso em porcentagem.

Seleção dos excipientes

A seleção dos diluentes foi feita experimentalmente, com base na solubilidade em água dos excipientes a serem utilizados e, no sabor que os mesmos conferem à preparação. Quantidades crescentes (0,5, 1, 1,5 e 2 g) de cada excipiente grau farmacêutico estudado (lactose, sacarose, manitol e sorbitol pó), foram dissolvidas em 5 mL de água e, a solução obtida foi avaliada. Foi considerado adequado para inclusão nas formulações o diluente que originou solução límpida e transparente nas condições testadas. Em seguida, o sabor da solução foi conferido. Para pesquisa do sabor, uma gota da solução obtida foi depositada no dorso da mão do manipulador, que a experimentou. O paladar, classificado como insípido ou doce, foi eleito conforme a finalidade do presente trabalho. A avaliação do sabor e odor foi feita conforme métodos adaptados.²³ Os demais excipientes empregados (Aerosil®, glutamato monossódico e flavorizante hidrossolúvel de laranja) foram selecionados conforme a função farmacotécnica e as proporções de uso informadas em suas monografias. Todos os excipientes selecionados são considerados seguros nas condições de uso são seguros (*Generally Recognized as Safe* - GRAS) e possuem suas monografias inscritas no *Handbook of Pharmaceutical Excipients* e no *JECFA*.^{24,25}

Preparação dos pós

Os pós medicamentosos divididos foram preparados em pequena escala, no Laboratório de Produção Farmacêutica da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES. Foram preparados 60 sachês de 6 (seis) diferentes fórmulas, denominadas F1, F2, F3, F4, F5 e F6, totalizando 360 unidades posológicas, contendo 6,25 mg de captopril cada. O peso teórico de cada sachê foi de 1,5 g. O método de escolha para a mistura foi a diluição geométrica, utilizando gral de porcelana e pistilo. A calibração da granulometria dos pós foi feita em tamis malha 60 antes e após a mistura. Os pós foram transferidos para os sachês por pesagem e, em seguida, os sachês foram acondicionados em recipientes plásticos contendo dessecante.

Avaliação da qualidade das formulações

Depois de preparadas as formulações, as mesmas foram submetidas a ensaios de controle de qualidade para determinação do peso médio, pesquisa do teor de fármaco e da uniformidade de dose unitária. O aspecto, a dissolução e o sabor também foram pesquisados.

Determinação do peso médio dos sachês

O método para determinação do peso médio foi adaptado daquele descrito no Formulário Nacional (2012) para o peso médio das cápsulas.²⁶ Inicialmente, foram pesados 20 sachês vazios e foi calculado o peso médio destes. Em seguida, foram tomados e pesados individualmente, 10 sachês de cada formulação, escolhidos de forma aleatória. A média das 10 determinações foi calculada, bem como o desvio padrão relativo e o coeficiente de variação. Ainda, supondo homogeneidade da mistura, a variação teórica mínima e máxima permitidas foi calculada empregando as equações 1 e 2:

$$Q_{Tmin} = \frac{P_1 \times 100}{P_t} \text{ [Equação 1]}$$

$$Q_{Tmax} = \frac{P_2 \times 100}{P_t} \text{ [Equação 2]}$$

nas quais, Q_{Tmin} = quantidade teórica mínima de pó; Q_{Tmax} = quantidade máxima teórica de pó; P_1 = peso do sachê mais leve; P_2 = peso do sachê mais pesado; e, P_t = peso teórico das unidades posológicas.

Determinação do teor de captopril nas formulações

O teor de fármaco nos sachês foi determinado como descrito para o teor de captopril matéria-prima.²² Foram tomados 10 sachês de cada fórmula que foram misturados em gral com pistilo. Foi tomado o equivalente a um peso médio teórico (1,5 g), que foi submetido à análise. O teor foi medido em triplicata e a média e o desvio padrão foram calculados.

Avaliação da uniformidade de dose de captopril nas formulações

A uniformidade de dose unitária foi realizada por uniformidade de conteúdo, a partir do doseamento do fármaco em cada unidade posológica. Para tal, foram tomadas, aleatoriamente, 10 sachês de cada formulação. O conteúdo de cada sachê foi dissolvido em 100 mL de HCl 0,1M. Procedeu-se como descrito para o doseamento do fármaco. As leituras das diluições foram feitas em triplicatas. O valor de aceitação foi calculado a partir da equação 3:

$$VA = |M - X| + Ks \text{ [Equação 3]}$$

onde: M = valor de referência; X barra = média dos conteúdos individuais, expressa em % da quantidade declarada; K = constante de aceitabilidade; e, s = desvio padrão da amostra. O valor de K é variável de acordo com o número de unidades testadas (K = 2,4 para 10 unidades) e M relaciona-se com o teor de fármaco e com a média da uniformidade de conteúdo obtida.^{21,25}

Análise do aspecto dos pós divididos

O aspecto dos pós foi analisado tomando-se 3 sachês de cada formulação, aleatoriamente, espalhando o conteúdo dos mesmos sobre uma folha de papel manteiga com auxílio de espátula. A aparência foi verificada com auxílio de lupa. Foi observada a coloração, a ausência de contaminantes e a presença de grumos nas amostras.

Avaliação das características organolépticas das soluções originadas

As características organolépticas das soluções obtidas após solubilização do conteúdo dos sachês foram pesquisadas. Para tal, foram dissolvidos os conteúdos de 3 sachês, individualmente, em 5 mL de água purificada, em becker. Os parâmetros verificados foram: presença de odor característico de captopril nas soluções, transparência da solução, coloração, ausência de resíduos sólidos na superfície ou no fundo do recipiente e, sabor das formulações. Para pesquisa do odor, após agitação das soluções originadas, efetuou-se movimentos circulares com as mãos próximas ao becker para obter a sensação olfativa. Para avaliação do sabor, uma gota da solução obtida de cada amostra foi depositada no dorso da mão do manipulador, que a experimentou.²³

RESULTADOS

O controle de qualidade visa assegurar que todos os critérios de qualidade das matérias-primas e dos produtos acabados especificados em compêndios oficiais sejam atendidos. Ainda, os ensaios de controle de qualidade são realizados a fim de minimizar a ocorrência de desvios na qualidade do produto acabado, o que, no caso de medicamentos, pode levar à ineficácia terapêutica e a reações de toxicidade.²⁸

A avaliação da aparência deve ser a primeira análise a ser realizada nas matérias-primas a serem utilizadas na manipulação das formas farmacêuticas, sendo útil para detectar a presença de alterações que podem ser observadas ao olho nu ou com lupa. As três amostras de captopril analisadas apresentaram-se sob a forma de pó cristalino branco a quase branco, não sendo notada a formação de grumos e alterações de cor. Leve odor característico de enxofre foi notado. Tais resultados estão em conformidade com a descrição do fármaco na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.²¹

A faixa de fusão de uma substância é o intervalo de temperatura compreendido entre o início e o término da fusão, sendo o primeiro evidenciado quando a substância começa a fluidificar-se e, o segundo, quando ocorre o desaparecimento da fase sólida.²⁷ Substâncias puras possuem, geralmente, um ponto de fusão bem definido, compreendido em uma faixa estreita de temperatura (0,5 -1,0° C), o que permite correlacionar esta propriedade com a pureza das substâncias, uma vez que a presença de impurezas produz abaixamento na temperatura de fusão e/ou alargamento na faixa de fusão.²⁷ O valor médio obtido para a faixa de fusão do captopril foi de 105° C, o que está de acordo com a especificação farmacopeica que é de 105 a 108° C, indicando que a matéria-prima é pura.²¹

A solubilidade de uma substância pura em dado solvente, à temperatura constante, é um parâmetro intrínseco da mesma, podendo servir para fins de confirmação da identidade e avaliação preliminar de sua pureza.²⁸ Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, o captopril é facilmente solúvel em metanol, etanol e cloreto de metileno e, solúvel em água.²¹ Todas as amostras testadas apresentaram conformidade com a especificação.

A solução contendo 2 %p/V de captopril em água purificada isenta de CO₂ apresentou pH de 2,57. O resultado encontrado está de acordo com o preconizado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, que estabelece para o captopril, um valor de pH compreendido entre 2,00 e 2,60.²¹

Para a confirmação da identidade do captopril foi empregada a técnica de espectrometria na região do infravermelho, método analítico considerado confiável, especialmente quando é feita comparação entre o padrão e a amostra. Para tal, foram tomados espectros do captopril padrão secundário bem como do captopril grau farmacêutico, sob as mesmas condições. Os espectros são dados na Figura 1.

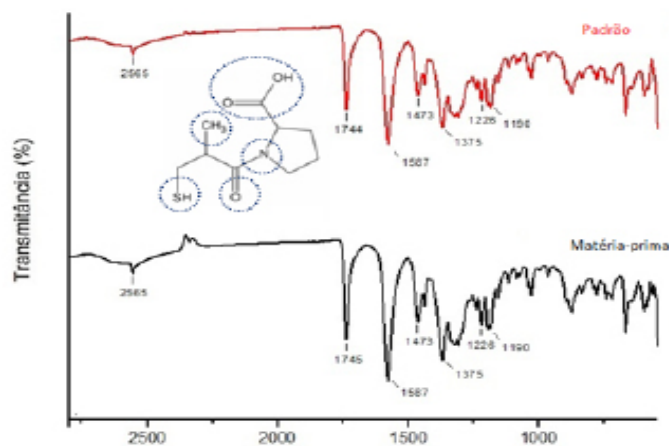


Figura 1. Espectros FTIR do captopril padrão secundário e grau farmacêutico obtidos em pastilhas de KBr, com 64 acumulações e razão espectral melhor que 4 cm⁻¹.

Na avaliação do espectro do captopril padrão foram evidenciadas bandas características descritas na literatura: banda discreta a 2.656 cm⁻¹, referente ao estiramento do grupo sulfidrílica (SH); bandas intensas a 1.745 e 1.587 cm⁻¹, atribuídas ao estiramento no ácido carboxílico (HO-C=O) e da amida (N-C=O), respectivamente; bandas de média intensidade a 1.473 e 1.375 cm⁻¹, referentes ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo metila (CH₃). As bandas acopladas entre 1.226 e 1.190 cm⁻¹ referem-se ao estiramento nas ligações C-O e CN.

A troca acidental ou intencional de insumos farmacêuticos, nomeadamente, dos ingredientes ativos, constitui-se como importante fonte de erro na manipulação, o que torna os ensaios que comprovem a identidade dos fármacos, essenciais para a manutenção da segurança, o que justifica a realização do ensaio.^{28,29}

A metodologia de escolha para a quantificação do fármaco, baseada na espectrometria no UV, mostrou ser simples, rápida e de baixo custo, pois, envolve somente o emprego de solução de HCl 0,1M e o uso do espectrômetro UV-VIS, equipamento relativamente barato.

A curva analítica foi obtida após leitura das absorbâncias das soluções padrão e plotagem do gráfico absorbância *versus* concentração. A partir deste, foi calculado o coeficiente de correlação e foi determinada a equação da reta. De acordo com os resultados, o método mostrou-se linear, pois, houve relação direta entre a concentração do padrão e a absorbância, com valor de r = 0,9998, muito próximo de 1,0. A equação da reta obtida foi y = 0,0267x. A partir desta, o teor de fármaco nas amostras foi calculado.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, o captopril matéria-prima deve conter no mínimo 97,5% e no máximo 102% de C₉H₁₅NO₃S, em relação à substância dessecada. O teor médio encontrado foi de 98,51%, estando em conformidade com a especificação.²¹ A curva analítica obtida a partir do padrão secundário pode ser vista na Figura 2.

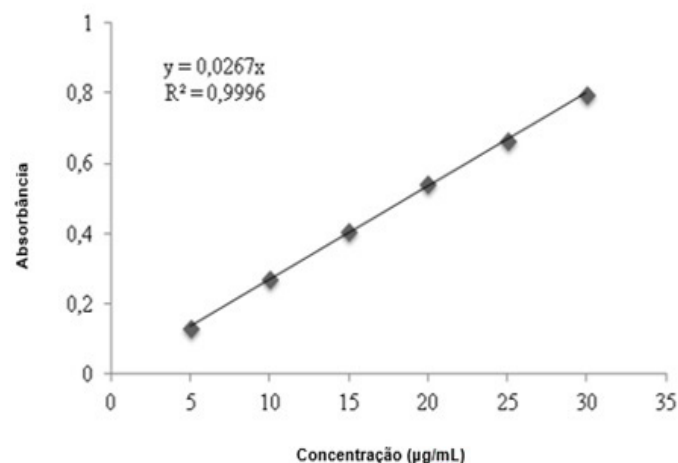


Figura 2. Curva analítica do captopril padrão de referência secundário em HCl 0,1M, obtida por espectrometria no ultravioleta a 212 nm.

Uma vez que as formulações propostas são destinadas a solubilização imediatamente antes do uso, os excipientes que compõem as formulações devem ser solúveis em água, a fim de originar soluções límpidas. A solubilidade de todas as matérias-primas em 5 mL de água foi pesquisada e os resultados podem ser vistos na Tabela 1. Todas as amostras testadas solubilizaram-se completamente sob agitação manual. As soluções originadas mostraram-se transparentes e sem sobrenadante ou precipitado. Contudo, a lactose mostrou ser solúvel somente na proporção 1:10. A palatabilidade das soluções também deve ser considerada, uma vez que o sabor agradável contribui para a adesão ao tratamento. O sabor de todas as soluções testadas foi de insípido (para o manitol) à doce, sendo considerados apropriados para as formulações. Definidos os excipientes a serem empregados como diluentes e os demais excipientes das fórmulas farmacêuticas, as seis formulações foram propostas. Além das concentrações dos diluentes,

foram fixadas as proporções do fármaco, do Aerosil®, do glutamato monossódico e do flavorizante de laranja (Tabela 2).

Foram variadas as quantidades dos diluentes: a F1 foi preparada utilizando o sorbitol como diluente único; na F2, foi utilizado somente o manitol; e, na F3, somente a sacarose. Nas demais preparações (F4, F5 e F6), parte do diluente foi substituída por lactose. Foram obedecidas as concentrações máximas usuais dos excipientes descritas no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.²⁴

Após o delineamento das formulações, procedeu-se à mistura dos pós pelo método de diluição geométrica. A diluição geométrica é empregada para assegurar que pequenas quantidades de fármacos sejam distribuídos uniformemente em uma mistura.³⁰⁻³² De acordo com Wada e Ribeiro (2014), a técnica de diluição geométrica realizada em almofariz demonstrou ser o método mais eficaz para a homogeneização do alendronato de sódio e os excipientes selecionados para a manipulação de cápsulas contendo 70 mg do fármaco.³¹ Os autores destacam que grande atenção deve ser dada à escolha do método de homogeneização, o qual deve resultar em uma mistura uniforme entre fármaco e excipientes e, consequentemente, permitir uma adequada uniformidade das doses a serem administradas em cada unidade posológica preparada.^{31,32}

Tabela 1. Solubilidade e palatabilidade dos excipientes em 5 mL de água purificada

Excipiente	0,5 g	1,0 g	1,5 g	2,0 g
Manitol	S/Ins	S/D	I/D	I/D
Lactose M200	S/Ins	I/-	I/-	I/-
Sacarose	S/D	S/D	S/D	S/D
Sorbitol	S/D	S/D	S/D	S/D

Solubilidade: S = solúvel; I = insolúvel/Palatabilidade: D = doce; Ins = insípido.

Tabela 2. Composição qualitativa e quantitativa das formulações propostas

Componentes	F1 (%p/p)	F2 (%p/p)	F3 (%p/p)	F4 (%p/p)	F5 (%p/p)	F6 (%p/p)
Captopril	0,415	0,415	0,415	0,415	0,415	0,415
Manitol	-	96,585	-	-	-	64,17
Sorbitol	96,585	-	-	-	64,17	-
Sacarose	-	-	96,585	64,17	-	-
Lactose	-	-	-	32,415	32,415	32,415
Flavorizante	1	1	1	1	1	1
Glutamato monossódico	1	1	1	1	1	1
Aerosil®	1	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100	100

Finalizada a manipulação, as formulações F1 a F6 tiveram o aspecto avaliado. Não foi notada a formação de grumos ou alterações de cor nas preparações. Em seguida, foram tomados, aleatoriamente, outros 3 sachês de cada formulação e seus conteúdos foram solubilizados em 5 mL de água, em tubos de ensaio. As soluções foram analisadas visualmente contra fundo escuro. A imagem das soluções obtidas após dissolução do conteúdo de um sachê de cada formulação é dada na Figura 3. Como pode ser visto, todas as formulações, exceto a F2, apresentaram-se ligeiramente opacas, porém translúcidas, com coloração levemente alaranjada, isentas de partículas em suspensão e sem a formação de precipitados, aglomerados ou cristais, indicando solubilização dos conteúdos dos sachês. Na formulação com manitol (F2), a solubilização não foi completa, podendo ser observadas partículas suspensas, que precipitaram depois de alguns minutos. Contudo, a formulação F5,

na qual parte do manitol foi substituída pela lactose, sofreu rápida solubilização, indicando que a concentração do manitol influencia na solubilização da preparação.

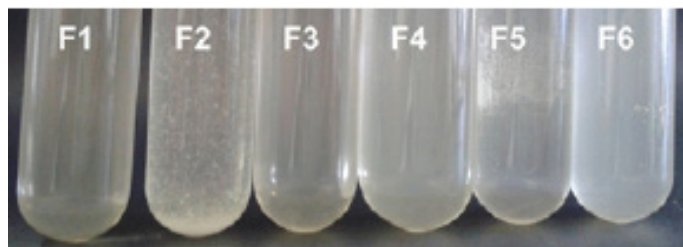


Figura 3. Soluções originadas após reconstituição dos conteúdos de um sachê em 5 mL de água purificada.

O captopril é um fármaco livremente solúvel em água, sendo necessárias de 1 a 10 partes do solvente para solubilizar 1 parte do fármaco. Ainda, pertence à classe III do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), sendo que a permeação do fármaco através da membrana intestinal é o fator limitante da absorção. Neste caso, a biodisponibilidade pode variar em função de parâmetros fisiológicos e não em função de diferenças nas formulações, especialmente se as mesmas contêm excipientes essencialmente solúveis, que não vão interferir de modo negativo na dissolução.³³ Todas as fórmulas propostas se solubilizaram em 5 mL de água, indicando que a escolha dos excipientes foi correta. As soluções originadas se mostraram claras e de sabor doce com coloração levemente alaranjada, isentas de partículas em suspensão e sem a formação de precipitados, aglomerados ou cristais, indicando completa solubilização dos conteúdos dos sachês.

Após avaliação da aparência, foi feita análise do sabor e odor das preparações. As soluções F1 e F3 apresentaram sabor doce mais acentuado quando comparada com as demais, uma vez que foram preparadas com maior proporção de sorbitol e sacarose, respectivamente. O sabor do captopril foi adequadamente mascarado pelo uso do flavorizante de laranja associado ao glutamato monossódico, aditivo que fornece o sabor umami e é utilizado como realçador do sabor. O odor de enxofre, característico do captopril, permaneceu em todas as formulações. As preparações contendo sorbitol (F1) e sacarose (F2) como diluentes únicos apresentaram sabor mais agradável. Em casos de pacientes que necessitem de restrição ao açúcar, as preparações com sorbitol (F1), sorbitol com lactose (F5) ou manitol com lactose (F6), podem ser escolhidas.

A avaliação do peso médio constitui-se ferramenta essencial para o controle da qualidade na rotina das farmácias magistrais, sendo um item de cumprimento obrigatório na ordem de manipulação dos medicamentos sólidos orais. Na manipulação, a obtenção de uma mistura de pós homogênea é considerada etapa crítica e valores de peso médio em conformidade com as especificações indicam que as operações unitárias de pesagem, trituração, homogeneização e divisão dos pós, ocorreram de modo adequado.^{28,30} O peso médio das formulações mostrou-se em concordância com as especificações, variando de 1.676,67 a 1.702,77 mg, com coeficiente de variação inferior a 1,0 %. A interpretação dos resultados permite dizer que todas as etapas envolvidas na manipulação dos pós medicamentosos divididos mostraram-se adequadas, originando unidades posológicas com variações de peso aceitáveis. O método adaptado do Formulário Nacional foi escolhido uma vez que é não destrutivo e rápido, tendo sido idealizado para aplicação na rotina das farmácias magistrais.²⁶

Para avaliação do teor de fármaco estabelecido para comprimidos, que estabelece o mínimo de 90,0 % e o máximo 110,0 % da quantidade declarada de C₉H₁₅NO₃S.²⁰ Os teores mínimo e máximo encontrados variaram de 92,59 % (F2) a 107,30 % (F6). Os resultados do peso médio, da variação mínima e máxima do conteúdo teórico e do teor, são dados na Tabela 3.

A determinação da uniformidade de dose unitária (UDU) pode ser realizada pela medida da variação do peso (VP) ou por uniformidade de conteúdo (UC). Os resultados obtidos no ensaio de UDU podem ser vistos na Tabela 4.

O método descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição permite a determinação da UDU pela VP.²¹ Contudo, considerando-se que tanto a dose como a proporção de captopril nas formulações são inferiores a 25 %, optou-se pela determinação da UDU por UC, fundamentado no doseamento do conteúdo individual do fármaco em 10 preparações de doses unitárias. Para o cálculo do valor de aceitação (VA), as formulações foram agrupadas de acordo com os valores de teor (T) encontrados nos ensaios de doseamento.^{21,27} Todos os produtos analisados cumpriram com os requisitos para aprovação no teste de UDU por UC, uma vez que todos os valores de aceitação para as 10 primeiras unidades testadas foram inferiores a 15 (L1), como especificado nos métodos gerais da farmacopeia.²¹

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. Uma vez que todas as unidades posológicas testadas apresentaram resultados de UDU em conformidade com as especificações, pode-se concluir que os sachês apresentam uniformidade de dose, corroborando para os resultados obtidos nos ensaios de peso médio e determinação do teor. Portanto, pode-se concluir que o método de diluição geométrica empregado no preparo dos pós divididos foi apropriado. Reunidos, estes três parâmetros podem ser considerados indicativos do controle do processo de preparação dos pós divididos.^{27,30,32}

Tabela 3. Valores encontrados para o peso médio, variação no conteúdo teórico do peso e teor, para as formulações F1 a F6

Peso médio (mg) (±DP) (CV)	Variação do conteúdo teórico (%)		Teor (T) (%) (±DP)
	QTmin	QTmáx	
F1 1.678,39 (±0,0034) (0,20)	100,77	101,46	96,77 (±0,34)
F2 1.702,77 (±0,0058) (0,34)	102,16	103,26	101,42 (±0,10)
F3 1.679,03 (±0,0056) (0,33)	100,66	101,64	92,59 (±0,07)
F4 1.676,67 (±0,0080) (0,48)	100,30	101,69	97,27 (±0,19)
F5 1.676,94 (±0,0065) (0,39)	100,51	101,72	98,21 (±0,12)
F6 1.690,44 (±0,0089) (0,53)	100,51	102,38	107,30 (±0,09)

Tabela 4. Resultados da uniformidade de conteúdo e valores de aceitação

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
	Peso (mg)					
1	5,72	5,45	5,59	5,30	6,34	6,86
2	6,53	5,53	5,60	5,66	6,89	6,60
3	6,34	5,48	5,82	5,52	6,23	6,83
4	6,11	5,63	6,04	6,02	6,47	7,03
5	8,26	5,12	5,36	5,95	6,69	6,34
6	6,57	6,11	6,34	7,43	6,73	6,77
7	7,47	5,93	5,89	6,65	6,02	7,12
8	6,85	5,36	6,15	6,18	6,44	6,70
9	5,96	5,67	6,27	6,12	6,88	6,61
10	6,15	5,86	6,57	6,07	6,95	6,13
Média (mg)	6,10	5,58	5,96	6,09	6,56	6,70
Média (%)	106,68	93,06	99,42	101,64	109,42	111,66
DP (%)	1,86	0,54	0,76	1,20	0,73	0,60
VA	9,64(c)	6,73(b)	1,82(a)	3,02(c)	9,672(c)	5,74(d)

^(a)VA = KS; ^(b)VA = 98,5 - X_m + ks; ^(c)VA = X_m - 101,5 + ks; ^(d)Va = X_m - T + Ks

CONCLUSÕES

Inúmeros estudos apontam para a necessidade da disponibilização de formulações líquidas, como xaropes, soluções e suspensões, para a terapêutica pediátrica. Contudo, a modificação em comprimidos e cápsulas, transformando tais formas de apresentação em preparações líquidas, constitui-se como uma das principais fontes de erros de medicação, podendo causar desde ineficácia terapêutica até casos de intoxicação e óbito. Ainda, não há dados concretos disponíveis acerca da estabilidade de tais preparações contendo captopril, uma vez que as formulações não são padronizadas. Entre as principais vantagens das formas farmacêuticas sólidas destaca-se a maior estabilidade das mesmas quando comparadas com as formas farmacêuticas líquidas, em função da ausência de água nas primeiras. Além da cinética de degradação dos fármacos ser mais lenta na ausência de água, o que contribui para a estabilidade química, nos sólidos não é observada a proliferação de microorganismos. Portanto, pós medicamentosos divididos contendo captopril para reconstituição imediatamente antes do uso são mais estáveis que xaropes e soluções que contenham o mesmo fármaco.

Neste contexto, preparar formulações personalizadas na forma sólida, que requerem pouca manipulação antes do uso e com qualidade assegurada, foi o objetivo do presente trabalho. Para tal, garantir a qualidade em todas as etapas do processo é imprescindível. O captopril grau farmacêutico, empregado como matéria-prima para a preparação dos pós medicamentosos divididos, apresentou resultados dos ensaios de controle de qualidade em conformidade com os compêndios utilizados. A avaliação dos resultados das análises formulações indicam que os parâmetros de qualidade analisados encontraram-se de acordo com o especificado, denotando que o método de preparo das unidades posológicas foi adequado. O peso médio, o teor e a uniformidade de dose unitária nas formulações apresentaram-se em conformidade com os parâmetros farmacopeicos. As soluções originadas da dissolução das formulações em 5 mL de água mostraram-se límpidas, translúcidas e palatáveis, sendo adequadas para administração aos pacientes pediátricos.

Pela análise dos resultados obtidos pode-se concluir que foi possível obter formulações contendo 6,25 mg de captopril na forma de pós medicamentosos divididos utilizando o método de mistura por diluição geométrica, após comprovação da qualidade do captopril matéria-prima.

Fontes de Financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Conflito de Interesses

Não há conflitos de interesses a serem declarados.

Colaboradores

BDS, DSC e JCOV: Condução de experimentos. JAS: Realização de ensaios de Controle de Qualidade. BDS, RFB, DSC, JCOV e JAS: Concepção do trabalho; elaboração, redação e revisão crítica do artigo; aprovação da versão final a ser publicada; e, exatidão e integridade de todas as partes da obra.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pela concessão de bolsa de Iniciação Científica.

REFERÊNCIAS

1. Pereira ACS, Miranda AS, Castilho SR et al. Medicamentos magistrales em recém-nascidos e crianças hospitalizados. São Paulo. *Rev. Paul. Pediatr.* 2016; 34(4):403-407.

2. Ivanovska TV, Rademaker, CMA, Dijk L et al. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014; 134:361-372.
3. Standing JF, Tuleu, C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *Intern. J. Pharm.* 2005; 300:55-66.
4. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI et al. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *RBFHSS* 2013; 4(1):17-21.
5. Breitzkreutz J, Boos J. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin. Drug Del.* 2007; 4(1):37-45.
6. Gonçalves MG, Heineck I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. *Rev. Paul. Pediatr.* 2015;34(1):11-17.
7. Carvalho, ML. O desafio do uso off label de medicamentos. *Rev. Paul. Pediatr.* 2016;34(1):1-2.
8. Marinho RNA, Cabral CHK. Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um Hospital Universitário Pediátrico. *RBFHSS* 2014; 5(3):12-17.
9. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2009; 45(1):57-66.
10. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. *J. Pediatr.* 2009; 85(3):229-235.
11. Allen LV. *The art, science and technology of pharmaceutical compounding*. Washington: APhA. 2002.
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary for children*. London: BMJ Publishing Group Ltd. 2006.
13. York P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: Aulton ME (eds.) *Delineamento de formas farmacêuticas*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2016.
14. Berger-Gryllaki M, Podilsky G, Widmer N. The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci.* 2007; 13(3):27-32.
15. Pabari RM, Mcermott C, Barlow J et al. Stability of an alternative extemporaneous captopril fast-dispersing tablet formulation versus an extemporaneous oral liquid formulation. *Clin. Ther.* 2012; 34:2221-2229.
16. Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2006; 9:398-426.
17. Timmins P, Jackson IM, Wang YI. Factors affecting captopril stability in aqueous solution. *Intern. J. Pharmac.* 1982; 11:329-336.
18. Flynn, JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; 58:111-120.
19. Robinson RF, Nahata MC, Batsky DL et al. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Paediatr Drugs*. 2005; 7(1):27-40.
20. Chu PY, Campbell MJ, Miller SG et al. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J. Cardiol.* 2014; 6(5):234-244.
21. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. VI e II. Brasília: ANVISA. 2010.
22. Linsbinski LM, Musis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Rev. Bras. Farm.* 2008; 89(3):214-219.
23. Gonçalves DS, Lazaretti CA, Tescarollo IL. Produção de formulações líquidas contendo cloreto de potássio associado a diferentes corretivos de aroma e sabor. *Ciência & Inovação*. 2014; 1:9-21.
24. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press. 2006.
25. Food And Agriculture Organization of The United Nations. Compendium of Food Additive Specifications. Committee on Food Additives. Internet edition: Disponível em <<http://jecfa.ilsilo.org/>>. Acesso em: 19/07/2017.
26. Brasil. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição. Brasília: ANVISA. 2012.
27. Roesch GC, Volpato NM. A harmonização da avaliação farmacopeica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. *Infarma*, 2010; 22:3-15.
28. Gil E.S. *Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos*. 3a ed. São Paulo: Pharmabooks. 2010.
29. Cunha, A.L., Oliveira, L.G., Maia, L.F. et al. Pharmaceutical grade chondroitin sulfate: structural analysis and identification of contaminants in different commercial preparations. *Carb. Polym.* 2015; 134:300-308.
30. Pinheiro GM, Benavide VG, Volpato NM et al. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. *Rev. Bras. Farm.* 2014; 89(1):28-31.
31. Wada MM, Ribeiro AF. Comparação entre métodos magistrais de homogeneização para a preparação de cápsulas e alendronato de sódio: saco plástico x almofariz. *Infarma*, 2014; 26(1):27-34.
32. Brittes JM, Moreira AC. Estudo de diferentes processos de mistura de pós-usados para o preparo de cápsulas em farmácias magistrais. *Contexto & Saúde*. 2006; 5(10):47-53.
33. Flach AOP, Dalla Costa, T. Avaliação dos critérios de isenção de estudos de bioequivalência in vivo para medicamentos orais em forma farmacêutica sólida de liberação imediata. *Cad. Farm.* 1999; 15(2):48-59, 1999.