

Artigo Original

Open Access

Estudo de estabilidade físico-química de preparação extemporânea líquida à base de tretinoína para administração via sonda

Letícia Mastrangelo COELHO¹ , Alan de Almeida VEIGA² , Lauro Mera DE SOUZA² , Gisele Mendes DE SOUZA¹ ,
Vitor Henrique COSTA¹ , Juliane CARLOTTO¹ 

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

Autor correspondente: Coelho LM, mastrangeloleticia@gmail.com

Submetido em: 18-02-2023 Reapresentado em: 12-01-2024 Aceito em: 17-01-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: O estudo visou investigar o teor e a estabilidade físico-química da formulação oral líquida obtida a partir de cápsulas gelatinosas moles de tretinoína (ATRA) no veículo óleo/água, visto a demanda desta formulação para pacientes entubados em tratamento de leucemia promielocítica aguda. **Métodos:** As análises foram realizadas por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) acoplada a detector UV, utilizando coluna C-18. A corrida foi executada com fase móvel composta por água ultrapura com ácido acético glacial 0,5% (v/v) como solvente A e acetonitrila como solvente B, em corrida isocrática (25:75) (A/B), com fluxo de 1 mL/min, temperatura de 30°C e detecção em 355 nm. A injeção da amostra foi de 10 µL e o tempo de corrida foi de 12 min. As formulações orais foram preparadas a partir de ATRA (Vesanoïd, FQM) em óleo mineral/água ultrapura (3:7) (v/v), por processo de dissolução e aquecimento a 40°C, em dosadores orais protegidos da luz e conservadas sob refrigeração (2 - 8°C). As análises foram realizadas nos dias 1, 2, 3, 7, 9 e 14. **Resultados:** A preparação extemporânea apresentou estabilidade física visual aceitável, com alteração de aspecto pelo enrijecimento da fase aquosa corrigida com aquecimento da formulação em banho-maria a 40°C. O teor de ATRA foi considerado adequado até o D3, conforme a Farmacopeia Brasileira (FB) 6ª edição, apresentando 103,3%, 94,8% e 95,6%, nos dias 1, 2 e 3, respectivamente. A concentração de isotretinoína, produto de degradação, variou de 0,16% a 1,44%, entre os dias 1 e 14, respectivamente. **Conclusão:** Os resultados sugeriram que a preparação oral líquida apresentou teor satisfatório e estabilidade físico-química por até 48 horas após o preparo, quando conservada protegida da luz e sob refrigeração, conforme preconizado pela RDC 67/2007.

Palavras-chave: tretinoína; intubação; gastrointestinal; estabilidade de medicamentos; leucemia promielocítica aguda

Physicochemical stability evaluation of liquid extemporaneous preparation based on tretinoin for administration via enteral tube

Abstract

Objective: The purpose of the study was to evaluate the content and physicochemical stability of a liquid oral formulation obtained from ATRA gelatin capsules in an oil/water vehicle, given the demand for this formulation for intubated patients undergoing treatment for acute promyelocytic leukemia. **Methods:** Analyzes were performed using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) coupled to a UV detector, using a C-18 column. The run was performed with a mobile phase composed of ultrapure water with 0.5% glacial acetic acid (v/v) as solvent A and acetonitrile as solvent B, in an isocratic run (25:75) (A/B) with a flow of 1 mL/min, temperature at 30°C and detection at 355 nm. The sample injection was 10 µL and the run time was 12 min. The oral formulations were prepared from ATRA (Vesanoïd, FQM) in mineral oil/ultrapure water (3:7) (v/v) by dissolution process and heating at 40°C, in oral dosers protected from light and kept under refrigeration (2 - 8°C). Analyzes were performed on days 1, 2, 3, 7, 9 and 14. **Results:** The extemporaneous preparation showed acceptable visual physical stability, with a change in appearance due to the hardening of aqueous phase, corrected by heating the formulation in water bath at 40°C. The ATRA content was considered adequate until D3 according to the Brazilian Pharmacopeia (FB) 6th edition, presenting 103.3%, 94.8% and 95.6%, on days 1, 2 and 3, respectively. The concentration of isotretinoin, a degradation product, varied from 0.16% to 1.44%, between days 1 and 14, respectively. **Conclusion:** The results suggested that the liquid oral preparation presented satisfactory content and physicochemical stability for up 48 hours after preparation, when stored protected from light and under refrigeration, as recommended by RDC 67/2007.

Key words: tretinoin; intubation; gastrointestinal; drug stability; acute promyelocytic leukemia.



Introdução

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação aberrante de promielócitos. Causada, majoritariamente, pela translocação dos cromossomos t(15,17) q(24.1;q21.2) promovendo o rearranjo dos genes PML/RAR- α , é considerada uma emergência médica. A LPA está associada a altas taxas de mortalidade precoce em decorrência de coagulopatias, tais como a coagulação intravascular disseminada (CVID) e hiperfibrinólise^{1,2}.

O gene PML é um organizador de domínios nucleares e exerce propriedades supressoras de crescimento, dentre elas, o envolvimento da ativação de p53, codificando fatores de transcrição importantes na inibição de proliferação e, consequentemente, promoção da diferenciação mieloide. O gene RAR- α (receptor de ácido retinoico- α) é responsável por mecanismos de diferenciação mieloide. O gene PML-RAR- α produz proteína com baixa afinidade aos retinoides, interrompendo a diferenciação celular e levando a mecanismos de auto-renovação, suprimindo pontos de controle e sinais apoptóticos³.

O ácido all-trans-retinoico (ATRA), conhecido como tretinoína, é um retinoide de primeira geração derivado do ácido retinoico (vitamina A), considerado um agente de diferenciação que deve ser iniciado assim que houver suspeita do diagnóstico de LPA. Como mecanismo de ação, o ATRA induz a diferenciação do promielócito em granulócito a partir de sua ligação ao complexo RARA-RXR, ocasiona a degradação do complexo PML-RAR- α , permite a atividade de PML, com subsequente ativação de p53, inibindo os mecanismos de auto-renovação celular³⁻⁵.

Pacientes com LPA, em geral, apresentam sintomas como anemia, trombocitopenia, fraqueza, fadiga, infecções, coagulopatias e, em alguns casos, podem apresentar, após início de tratamento com ATRA, a síndrome de diferenciação, consistindo em febre e insuficiência respiratória⁶. Nesses casos, necessitam de suporte ventilatório via intubação orotraqueal (IOT) e administração de medicamentos via sonda.

O ATRA, para uso oral, encontra-se disponível somente na formulação de cápsula gelatinosa mole⁷ e é essencial para o tratamento da doença. Para pacientes intubados torna-se fundamental a adaptação da forma farmacêutica de cápsula gelatinosa mole para uma preparação oral líquida, recomendando-se a manipulação em ambiente controlado para evitar exposição ocupacional, uma vez que o medicamento possui potencial teratogênico⁸. Existem alguns métodos de preparação publicados em literatura, utilizando os veículos: água destilada, leite, triglicerídeos de cadeia média (TCM), água/óleo mineral e óleo, além da recomendação de aspiração do conteúdo da cápsula⁹⁻¹¹. De especial interesse é o preparo com água/óleo mineral, pelo fato de que a água é adicionada com objetivo de romper as cápsulas gelatinosas moles e o óleo mineral atua como veículo lipofílico para o ATRA, conforme método descrito por Okumura et al¹⁰. No entanto, não há trabalhos que realizaram estudo de estabilidade da forma farmacêutica adaptada, o que é de suma importância, uma vez que o ATRA é sensível à luz, ao calor e ao oxigênio, especialmente quando se encontra em solução¹².

Desta forma, o objetivo do trabalho foi determinar o teor e definir a estabilidade físico-química da preparação extemporânea de ATRA a partir da cápsula gelatinosa mole, utilizando o veículo água/óleo mineral, a fim de assegurar a dose administrada ao paciente, prazo de validade e recomendações de armazenamento para equipe assistencial.

Métodos

Reagentes e soluções

Cápsulas gelatinosas moles de ATRA 10 mg (Vesanoid, FQM - Catalent Germany, Alemanha) foram utilizadas para o preparo da solução oral líquida juntamente com água ultrapura (Purificador Direct-Q 3 UV, Merck, Alemanha) e óleo mineral (Farmax, Brasil) em dosadores orais de capacidade de 10 mL (Zhejiang Huafu Medical Equipment, China). Uma suspensão de isotretinoína de marca genérica de 20 mg (Ranbaxy - Sun Pharmaceutical, Índia) foi preparada para avaliação da presença de compostos de degradação na amostra. O padrão de ATRA de grau analítico (98% de pureza) utilizado para validação do método foi adquirido pela Toronto Research Chemicals (Toronto, Canadá). Além disso, foram utilizados metanol grau HPLC (Honeywell, EUA), ácido acético glacial 99,8% (Neon, Brasil), acetonitrila grau HPLC (Êxodo Científica, Brasil) e água ultrapura para fins analíticos.

Instrumentação e procedimentos analíticos

Método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

As análises de determinação de teor e estabilidade química foram realizadas através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), utilizando cromatógrafo líquido LC-20AT modelo Prominence (Shimadzu, Japão), acoplado ao detector UV-VIS SPD-20A, utilizando coluna Ascentis Express C-18 (15 cm x 4,6 mm) com tamanho de partícula de 5 μ m (Supleco CO., USA). A corrida foi executada com fase móvel composta por água ultrapura com 0,5% de ácido acético glacial (v/v) como solvente A e acetonitrila como solvente B, em corrida isocrática (25:75) (A/B), com fluxo de 1 mL/min, temperatura de 30°C e detecção em 355 nm. A injeção da amostra foi de 10 μ L e o tempo de corrida foi de 12 min. As condições cromatográficas foram adaptadas do método de determinação de ATRA preconizado na *United States Pharmacopeia: Pharmacopeial Forum Volume n°41 – Tretinoin*¹³ (USP).

Curva de calibração

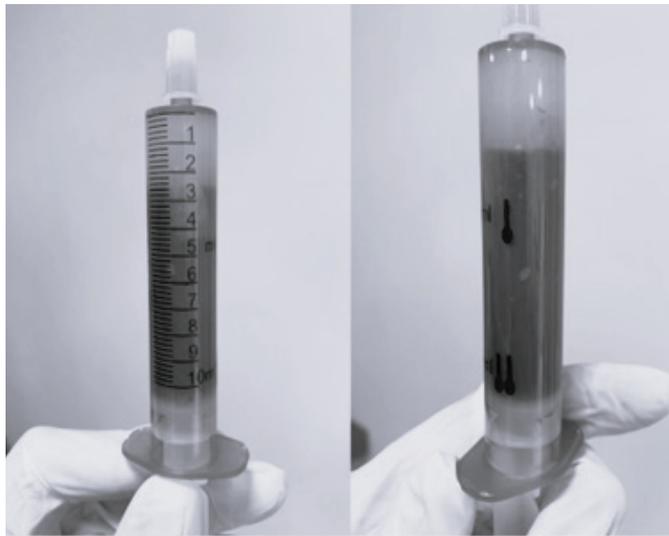
Uma solução estoque de ATRA de grau analítico foi preparada na concentração de 1 mg/mL em metanol e, a partir desta, soluções de ATRA nas concentrações de 1, 5, 10, 20, 30 e 40 μ g/mL foram obtidas, todas diluídas no mesmo solvente. Soluções padrão de ATRA na concentração de 20 μ g/mL foram preparadas, diariamente, como controle analítico.

Manipulação da preparação extemporânea

Foram preparadas suspensões orais líquidas adicionando quatro cápsulas gelatinosas moles de ATRA, totalizando uma dose de 40 mg do medicamento, em 7 mL de água ultrapura morna a 40°C (\pm 2°C) e 3 mL de óleo mineral, em dosadores orais com capacidade de 10 mL, encapados com papel alumínio para garantir a fotoproteção da preparação. A suspensão foi mantida em banho-maria a 40°C e agitada manualmente, com frequência, até completa dissolução. Posteriormente, as amostras foram armazenadas em geladeira (2°C - 8°C), protegidas da luz. A Figura 1 representa a preparação oral líquida após término do preparo.



Figura 1. Preparação oral líquida à base de ATRA em veículo óleo mineral/água destilada (3:7) em dosador oral livre de PVC de capacidade de 10 mL.



Determinação do teor e estudo de estabilidade

Para o estudo de estabilidade, alíquotas de cada uma das amostras preparadas foram analisadas em triplicata e avaliadas nos dias D1, D2, D3, D7, D9 e D14 após preparo. A análise no D1 foi realizada logo após término do preparo da suspensão. As demais amostras foram analisadas nos dias subsequentes, e passaram novamente pelo processo de dissolução em banho-maria a 40°C (\pm 2°C).

Para determinação do teor, uma alíquota de 2 mL da fase oleosa foi colocada em banho ultrassônico modelo SSBuc 10L, frequência de 40 Hz (SolidSteel, São Paulo) por cerca de 10 minutos e posteriormente, passou por processo de extração. O processo de extração foi realizado utilizando hexano/metanol na proporção 1:1, em tubos de falcon com capacidade de 50 mL, cujo objetivo foi de separar o óleo mineral, que possui afinidade pelo hexano, da substância ATRA, que é solúvel em metanol. Posteriormente, foram executadas sucessivas diluições da fase metanólica a fim de se obter uma solução com concentração final de 20 µg/mL, conforme protocolo de determinação de ATRA pela USP¹³. Para

cada diluição, as alíquotas passaram por vórtex na velocidade de 2800 rpm por 1,5 min, prosseguindo para análise em CLAE.

Avaliação da presença de compostos de degradação

A presença de compostos de degradação foi observada ao longo dos dias das análises do estudo de estabilidade. É sabido que a isotretinoína é um dos compostos de degradação de ATRA¹⁴, portanto, utilizou-se uma suspensão de isotretinoína preparada a partir de sua apresentação comercial, conforme o método descrito para preparação extemporânea de ATRA, pela ausência de substância padrão, para fins comparativos com objetivo de determinação do pico de retenção correspondente à molécula e avaliou-se o aumento de sua área durante o período do estudo.

Análise de aspecto

As formulações foram analisadas quanto ao seu aspecto, cor e redispersibilidade por análise visual e alteração de odor durante o período de estudo, nos dias 1, 2, 3, 7, 9 e 14.

Resultados

O doseamento e estabilidade das amostras ao longo do período de 14 dias do estudo foram realizados de acordo com as condições cromatográficas baseadas no método de determinação USP¹³, sendo que o tempo de retenção do ATRA foi de aproximadamente 8,0 min, em 355 nm, conforme Figura 2. Adaptações realizadas resultaram em um pico bem definido com resolução cromatográfica satisfatória e boa separação de ATRA de seus compostos de degradação.

O método analítico apresentou-se linear entre as concentrações de 1 a 40 µg/mL ($r^2 > 0,9997$). O teor das amostras foi calculado com base na curva de calibração, sendo que os resultados do doseamento, desvio padrão (DP) e desvio padrão relativo (DPR) encontram-se descritos na Tabela 1. O teor médio das triplicatas das amostras no D1 foi de 41,33 mg (103%), no D2 de 37,92 mg (94,8%), no D3 de 38,25 mg (95,6%), no D7 de 30,16 mg (75,4%), no D9 de 31,68 mg (79,2%) e no D14 de 33,37 mg (83,4%).

Figura 2. Espectro de UV-DAD do pico de ATRA (A) e cromatograma da solução-padrão de ATRA na concentração de 20 µg/mL (B)

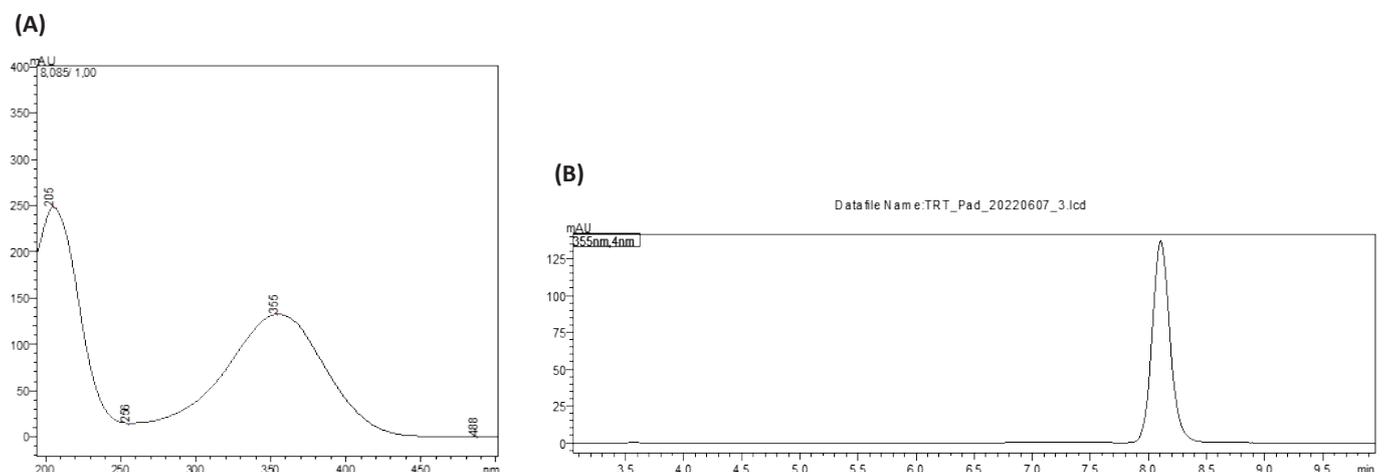


Tabela 1. Determinação do conteúdo de ATRA na preparação oral líquida nos dias 1, 2, 3, 7, 9 e 14.

Dia do teste	Conc. 1 (mg)	Conc. 2 (mg)	Conc. 3 (mg)	Concentração média (mg)	Teor (%)	DP	DPR
D1	41,64	41,68	40,68	41,33	103,3	0,46	1,12
D2	35,56	39,16	39,04	37,92	94,8	1,67	4,40
D3	36,44	39,52	38,80	38,25	95,6	1,31	3,44
D7	29,84	28,68	31,96	30,16	75,4	1,36	4,50
D9	30,92	31,96	32,16	31,68	79,2	0,54	1,72
D14	32,72	33,36	34,04	33,37	83,4	0,54	1,61

DP = desvio padrão; DPR = desvio padrão relativo

Analisou-se a presença de compostos de degradação na amostra, dentre eles, a isotretinoína, cujo tempo de retenção foi de aproximadamente 7 minutos. Os demais compostos não identificados apresentaram tempo de retenção entre 7,1 e 7,6 minutos. As áreas dos picos de retenção dos compostos e suas porcentagens em comparação ao pico de ATRA estão descritas na Tabela 2. A área correspondente à isotretinoína aumentou de 1255, no D1, para 8590, no D14, equivalentes a 0,16% e 1,44% à área de ATRA, respectivamente. Somente em D7 e D14 os demais compostos de degradação foram retidos no cromatograma. As Figuras 3 e 4 representam uma sobreposição dos cromatogramas obtidos durante o estudo de estabilidade.

Quanto à estabilidade física, a preparação oral líquida não apresentou alteração de cor em nenhum dos dias do estudo. Em

relação ao aspecto, as amostras mantiveram-se uniformes, com comportamento reológico do tipo viscoelástico pela presença da gelatina, componente do invólucro da cápsula de ATRA, com enrijecimento da fase aquosa após acondicionamento sob refrigeração, a partir do D2. Tal condição foi solucionada com aquecimento da suspensão em banho-maria a 40°C (\pm 2°C), previamente à execução dos testes, com redispersibilidade mantidas. Houve alteração de odor da suspensão, que quando armazenada em temperatura ambiente, apresentou mau odor a partir do D3. Por essa razão, preferimos conduzir os testes considerando armazenamento sob refrigeração visando estender o prazo de validade da preparação.

Tabela 2. Determinação de compostos de degradação da preparação oral líquida nos dias 1, 2, 3, 7, 9 e 14.

Dia do Teste	Composto e Tempo de retenção (min)	Área do Pico de Retenção	% em relação à área de ATRA
D1	Isotretinoína (6.9)	1255	0,16
D2	Isotretinoína (6.9)	3605	0,5
D3	Isotretinoína (6.9)	2355	0,33
D7	Isotretinoína (6.9)	4983	0,96
	Compostos não identificados (7.1/7.6)	5951	1,15
D9	Isotretinoína (6.9)	2461	0,44
D14	Isotretinoína (6.9)	8590	1,44
	Compostos não identificados (7.1/7.6)	8360	1,40

Figura 3. Sobreposição dos cromatogramas obtidos nos dias 1, 3, 7 e 14, sendo representados pelas cores preta, vermelha, verde e azul, respectivamente.

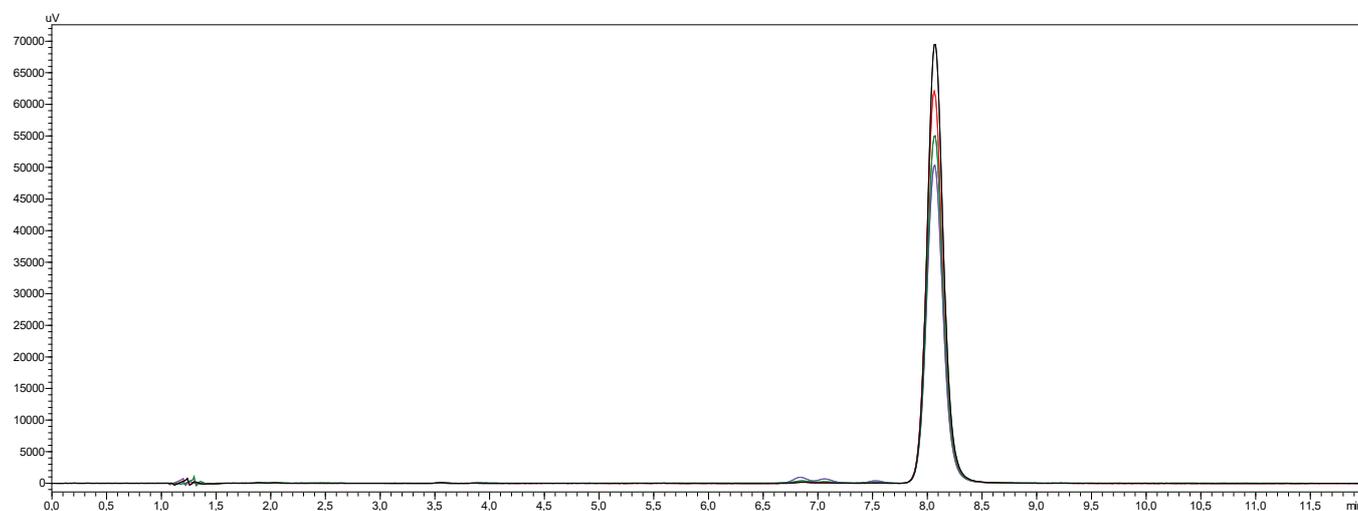
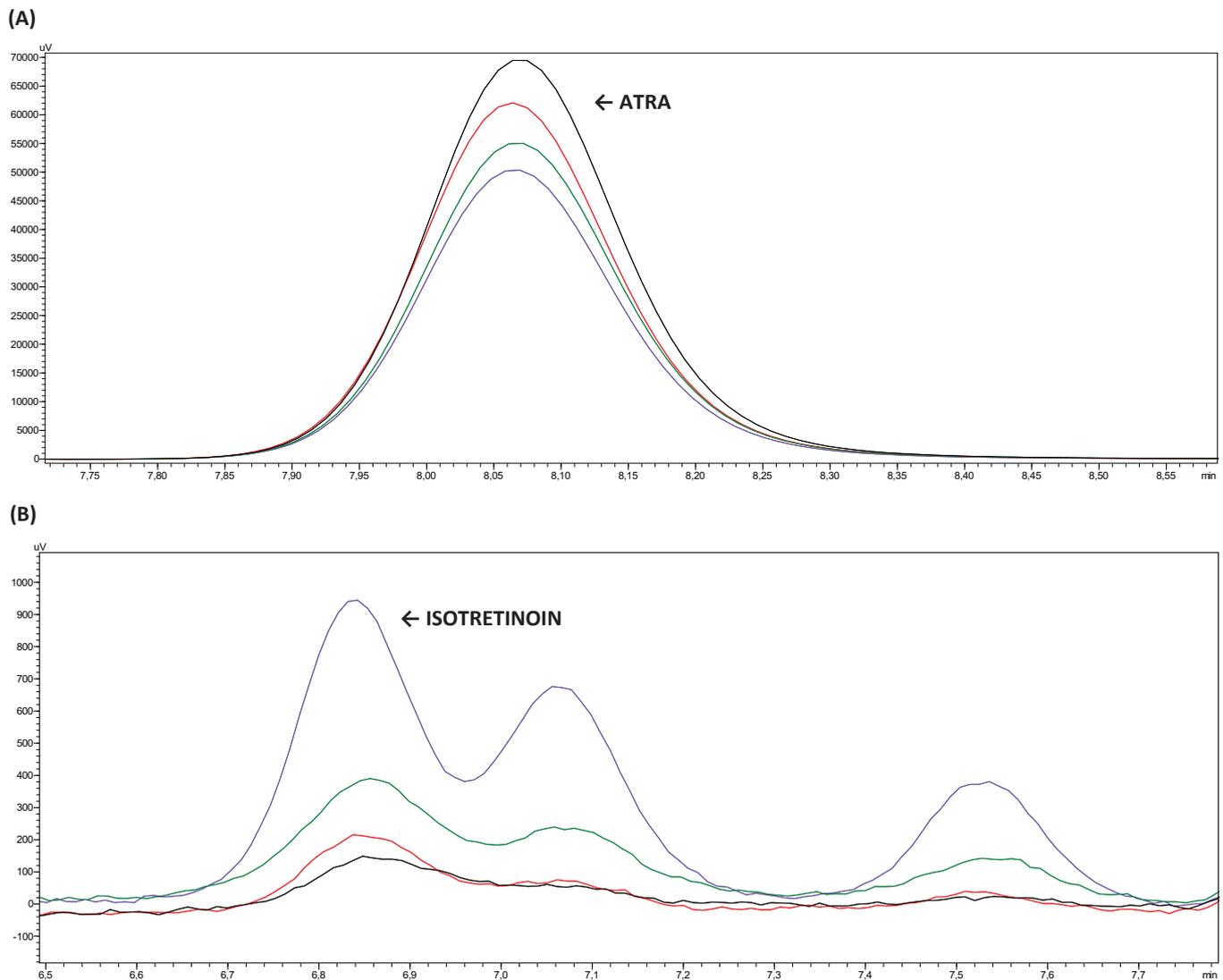


Figura 4. Aproximação da imagem dos cromatogramas obtidos nos dias 1, 3, 7 e 14, sendo **(A)** o pico de ATRA e **(B)** os picos dos compostos de degradação, dentre eles, a isotretinoína



Discussão

O modo de preparo da suspensão oral líquida realizado neste trabalho está de acordo com o descrito por Okumura *et al*¹⁰. Essa forma de preparo minimiza o contato com o medicamento, visando proteção ocupacional e otimização da migração do princípio ativo para a fase oleosa, além também, de ser facilmente manipulada, utilizando materiais de baixo custo e fácil acesso. Przybylski *et al*⁹ utilizaram em seu serviço esta mesma forma de preparo, alterando a proporção de veículo óleo/água e a temperatura de aquecimento (37°C), e relataram desfechos favoráveis de pacientes que a utilizaram, reforçando que a preparação é satisfatória. No entanto, não foram encontrados em literatura estudos que avaliassem o teor e estabilidade de preparações orais líquidas à base de ATRA.

Preparações extemporâneas não possuem estipulação de valores aceitáveis de teor e de determinação de estabilidade pela Farmacopeia Brasileira (FB) 6ª edição¹⁵, uma vez que a RDC 67/2007¹⁶ define preparação extemporânea como “toda preparação para uso em até 48 horas após sua manipulação, sob prescrição médica, com

formulação individualizada”. Porém, por se tratar de uma molécula instável e suspensão com baixa estabilidade reológica, o objetivo do trabalho foi de avaliar teor e estabilidade para assegurar o uso da preparação extemporânea. Essa análise proporciona ao profissional farmacêutico maior segurança quanto a administração e flexibilidade de horários para sua preparação, pelo fato de serviços de manipulação de quimioterápicos, em geral, não estarem disponíveis em todo o horário de funcionamento de hospitais.

Monografias de insumos farmacêuticos e especialidades da FB 6ª edição¹⁵ apresentam valores de teor somente para apresentações de ATRA creme, gel e do insumo farmacêutico ativo (IFA) e de isotretinoína cápsulas, não abordando a apresentação de ATRA em cápsulas. O teor geral definido para as apresentações comerciais dessas substâncias deve ser de no mínimo 90% da quantidade de princípio ativo declarado no rótulo. Correlacionando esses dados com os obtidos neste trabalho, a preparação oral líquida atendeu as determinações farmacopeias até o D3, sendo que o teor médio apresentado pela amostra foi de 103,3%, 94,8% e 95,6%, nos dias 1, 2 e 3, respectivamente.

Quanto à estabilidade físico-química da formulação, a estabilidade física está relacionada à parâmetros organolépticos do medicamento como aspecto, uniformidade, dissolução e dispersibilidade inalteradas¹⁷. A preparação oral líquida apresentou estabilidade física visual satisfatória com alteração de aspecto por endurecimento da fase aquosa a partir do D2. Por sua vez, a estabilidade química é definida pela manutenção da integridade química de um princípio ativo em um produto farmacêutico e potência declarada dentro dos limites especificados. Há perda de estabilidade quando há alteração de concentração do princípio ativo acarretando diminuição de dose e desenvolvimento de compostos de degradação, que podem ser tóxicos¹⁷. Durante a realização do estudo detectou-se o aumento do composto de degradação isotretinoína, que apresentou incremento da concentração de 0,16%, no D1, para 1,44%, no D14, em relação ao pico de ATRA. Os demais possíveis compostos de degradação não foram identificados por ausência de substância química de referência. Sabe-se que ATRA pode sofrer processos de isomerização dando origem ao 13-cis-retinol e isotretinoína induzidos pelo calor, pode sofrer degradação a anidro-vitamina-A provocada pela presença de água e ser oxidada a metabólitos 4-oxo a depender da pressão parcial de oxigênio¹⁸.¹⁹. Roy & Chakrabarty¹⁴ realizaram estudo de degradação forçada de ATRA e constataram a presença de compostos de degradação, dentre eles a isotretinoína, que apresentou maiores taxas nos testes de degradação por temperatura, seguida de degradação induzida pela luz. A Farmacopeia Britânica²⁰ determina que o limite de isotretinoína em amostras de ATRA não deve exceder 0,5% da área do pico de retenção de ATRA e que demais impurezas não devem exceder 0,2%. Levando em consideração os resultados obtidos de teor e o período de uso estipulado pela RDC 67/2007¹⁶ e os limites estipulados de compostos de degradação pela Farmacopeia Britânica²⁰, podemos considerar viável o uso da preparação oral líquida à base de ATRA por até 48 horas, após preparo, quando protegida da luz e armazenada sob refrigeração (2°C – 8°C).

Quanto à estabilidade microbiológica, de acordo com USP <795>: *General Guidelines for Assigning Beyond-Use Dates*²¹, preparações orais não estéreis cujas formulações contenham água apresentam estabilidade máxima de até quatorze dias, obrigatoriamente sob refrigeração, não contendo agentes antimicrobianos. Por essa razão, o estudo de estabilidade de ATRA foi conduzido sob refrigeração (2°C – 8°C), durante 14 dias, a fim de avaliar se a preparação oral líquida se mantinha quimicamente estável durante o período considerado adequado pela perspectiva microbiológica. O acondicionamento sob refrigeração também foi escolhido pela alteração de odor da preparação oral líquida após o D3.

Outro aspecto relevante que pode impactar na diminuição de princípio ativo é a interação com plásticos presentes em material médico hospitalar. Propriedades físico-químicas podem impactar na capacidade de adsorção de medicamentos em plásticos, como lipofilia, pKa e estado de ionização. Sabe-se que moléculas não ionizadas e lipofílicas apresentam maior propensão à adsorção em plásticos, especialmente o PVC^{22, 23}. Para o preparo e acondicionamento das soluções, utilizou-se dosadores orais livres de PVC, a fim de evitar possíveis interações, já que ATRA é lipofílico²⁴.

Estudos que avaliaram as concentrações séricas obtidas por pacientes que utilizaram a adaptação de forma farmacêutica de ATRA ainda são necessários, uma vez que há somente relatos de caso sobre o uso dessa adaptação. Takitani et al²⁵ compararam a concentração sérica de pacientes que receberam ATRA via oral versus via sonda. Os autores demonstraram que pacientes que receberam ATRA através de sonda não apresentaram níveis

terapêuticos satisfatórios, porém, a forma de preparação de ATRA para administração via sonda diferiu da proposta neste trabalho, uma vez que no estudo citado, o aspirado do conteúdo da cápsula foi administrando diretamente na sonda.

Por fim, como limitações do estudo, destaca-se a observação de oscilação de valores de teor de ATRA durante as análises das amostras, bem como, em relação à área de pico de retenção referente aos compostos de degradação. Podemos elencar alguns motivos que impactaram nas análises, como inhomogeneidade das amostras, possivelmente provocada por redispersibilidade não uniforme de ATRA em seu veículo, diferenças na proporção de óleo mineral/água na preparação da suspensão, visto que os dosares orais não apresentam precisão de medição, além do processo de extração, em que não sabemos ao certo quanto o hexano pode ter interferido na extração de ATRA pelo metanol. No que se refere à oscilação de área de pico de retenção de isotretinoína e demais compostos de degradação, pode-se verificar através do cromatograma, que a separação dos picos não foi satisfatória entre os compostos, por apresentarem alongamento de cauda e baixa definição, impactando no valor de áreas definidas pelo cromatograma. De qualquer forma, acreditamos que mesmo com as oscilações de resultados e limitações do estudo, podemos considerá-lo válido por demonstrar que apesar de a molécula ser intrinsecamente instável, com cuidados de manipulação da suspensão podemos utilizá-la dentro do prazo estipulado pela RDC 67/2007¹⁶.

Conclusão

A preparação oral líquida de ATRA em veículo óleo/água apresentou teor satisfatório e estabilidade de até 48 horas após o preparo quando protegida da luz e mantida refrigerada (2 - 8°C), conforme preconizado pela RDC 67/2007. A preparação oral líquida sofre alteração de aspecto quando armazenada em geladeira ocasionada pelo endurecimento da fase aquosa, corrigida pelo aquecimento em banho-maria a 40°C (± 2°C). Esse método de preparo mostrou-se adequado por garantir dose administrada ao paciente e segurança ao profissional assistencial, além de ser economicamente viável e de fácil execução.

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 nos cedeu gentilmente o espaço de laboratório e equipamentos, como balança de prescrição, CLAE, banho-maria e banho ultrassônico, que contribuíram para a realização desse trabalho. Curitiba, Paraná, Brasil.

Colaboradores

LM, AA, LM e J participaram da concepção do projeto, análise e interpretação de dados. LM, GM, VH e J participaram da redação do artigo e revisão crítica do conteúdo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores não declaram conflito de interesses.



Referências

1. WHO. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
2. Warrell Jr, RP, de The, H, Wang, ZY, *et al.* Acute promyelocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 1993; 329(3):177-189. doi: 10.1056/NEJM199307153290307
3. de The, H. Differentiation therapy revisited. *Nature Reviews Cancer*, 2018; 18(2):117-127. doi: 10.1038/nrc.2017.103
4. Rowe, JM, Tallman, MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2010; 116(17):3147-3156. doi: 10.1182/blood-2010-05-260117
5. Brunton, LL, Chabner, BA, Knollmann, BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, 12ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora; 2012.
6. Pinheiro, RF, Pelloso, LAF, Mihoko, Y, *et al.* Síndrome Atra: experiência de 10 anos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003; 49(1):27-31. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2003v49n1.2120
7. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta de Medicamentos. Tretinoína. Available in: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351244135201789/?substancia=9162>. Accessed on: 23rd Oct 2023.
8. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2020. Available in: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>. Accessed on: 12nd Dec 2022.
9. Przybylski, DJ, Jared, JR, Fallon, MJ. Extemporaneous compounding and administration of tretinoin slurry for acute promyelocytic leukemia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2021; 27(7):1779-1783. doi: 10.1177/1078155221990091
10. Okumura, LM, Baruel-Okumura, PC, Veroneze, C. Administration of all-trans retinoic acid through enteral tubes in acute promyelocytic leukemia: the handling of cytotoxic agents and clinical benefits. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2017; 39(1):86-88. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.11.001
11. Lam, MSH. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2011; 31(2):164-192. doi: 10.1592/phco.31.2.164
12. Lara, VCD. Desenvolvimento de nanocápsulas contendo ácido retinóico para tratamento tópico da acne [Dissertação de mestrado]. UFMG, Belo Horizonte, 2008.
13. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Pharmacopeial Forum Volume n°41 – Tretinoin, 2019. Available in: <https://online.uspnf.com/uspnf/document/GUID-23BED26C-AC53-40B7-AB07-12B20ECCF72A-3-en-US?highlight=tretinoin>. Accessed on: 21st Dec 2021.
14. Roy, C, Chakrabarty, J. Stability indicating RP-HPLC method development and validation for determination of potential degradation impurities of tretinoin in tretinoin topical pharmaceutical formulation. *Der Pharmacia Sinica*, 2013; 4(4):6-14. doi: 10.3797/scipharm.1303-22
15. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão da Farmacopeia Brasileira. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 6ª edição, Volume 2. Brasília, 2019. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmacuticos-e-especialidades-ate-2a-errata-p-pdf-com-capa.pdf>. Accessed on: 23th Oct 2023.
16. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n°67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Brasília, 2007. Available in: https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Accessed on: 20th Nov 2023.
17. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n° 01, de 29 de julho de 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Brasília, 2005. Available in: https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001_29_07_2005.html. Accessed on: 30th Jan 2023.
18. Diniz, D, Lima, EM, Antoniosi Filho, NR. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2002; 38(1):415-430. doi:10.1590/S1516-93322002000400004
19. Hercegljija, EI. Stability testing of all-trans-retinol in an experimental cosmetic formulation and in methanol and methanol containing butylhydroxytoluene (BHT) using reversed-phase HPLC, 2021. Available in: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1598594/FULLTEXT01.pdf>. Accessed on: 22nd Dec 2022.
20. British Pharmacopoeia. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Monographs: Tretinoin. Available in: [ile:///D:/BP_2023/bp-2023/Monographs_pdfs/tretinoin\[webofpharma.com\].html](ile:///D:/BP_2023/bp-2023/Monographs_pdfs/tretinoin[webofpharma.com].html). Accessed: 13rd Oct 2023.
21. UNITED STATES PHARMACOPEIA. General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations, 2020. Available in: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-795-rb-notice-20200424.pdf. Accessed on: 13rd Feb 2023.
22. Sahnoune, M., Tokhadze, N, El Kettani, SEC, *et al.* Drug interactions with plasticized PVCs. *ACS Applied Polymer Materials*, 2022; 4(6):4538-4550. doi: 10.1021/acsapm.2c00532
23. Allwood, MC. Drug interactions with plastics and their biological consequences. *Biodeterioration* 7, 1988; p. 157-162. doi: 10.1007/978-94-009-1363-9-21
24. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 444795, Tretinoin. Available in: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tretinoin>. Accessed on: 12th Dec 2022.
25. Takitani, K, Nakao, Y, Kosaka, Y, *et al.* Low plasma level of all-trans retinoic acid after feeding tube administration for acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Hematology*, 2004; 76(1):94-95. doi: 10.1002/ajh.2004

