

Desenvolvimento de suspensão oral contendo hidroclorotiazida para uso em pediatria

Development of an oral suspension with hydrochlorothiazide for pediatric use

Aline de Assis Sousa¹, Ederson Laurindo Holanda de Sousa¹, Maria Aparecida Alexandre Josino¹, Said Gonçalves da Cruz Fonseca¹

1 - Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia, Laboratório de Farmacotécnica, Ceará, Brasil

* Correspondência: E-mail: lininhasousa@hotmail.com

RESUMO

A hidroclorotiazida é amplamente utilizada em crianças para o tratamento de hipertensão arterial e doenças edematosas. No Brasil, ela não se encontra numa forma farmacêutica adequada às necessidades pediátricas. As formas farmacêuticas líquidas são ideais para pediatria, portanto o objetivo deste trabalho é o de produzir uma suspensão de hidroclorotiazida a partir da matéria-prima e de comprimidos de 25 mg do ativo; bem como realizar o controle de qualidade das formulações para avaliar a estabilidade. Foram produzidas quatro formulações, duas suspensões a partir da matéria-prima e outras duas a partir de comprimidos; no qual uma de cada foi armazenada sob refrigeração e as outras duas à temperatura ambiente. Elas foram avaliadas quanto a identificação e teor, densidade, velocidade de sedimentação, pH, comportamento reológico. Quanto ao teor, as suspensões se mostraram estáveis, dentro de período de 60 dias. Quanto à viscosidade, elas apresentaram características de um fluido pseudoplástico. O pH das suspensões de comprimidos foi maior do que o das suspensões de matéria-prima. Ambas as suspensões apresentaram baixa velocidade de sedimentação. Este estudo mostrou que é farmacotecnicamente viável a produção de suspensões de hidroclorotiazida a partir de comprimidos; e que o veículo utilizado e denominado GUTE é um excelente veículo para suspensões farmacêuticas, pois confere estabilidade física e não interfere nas análises do controle de qualidade físico-químico. **Palavras-chave:** Hidroclorotiazida; Pediatria; Controle de Qualidade; Suspensões; Hipertensão.

ABSTRACT

Hydrochlorothiazide is widely used for children for the treatment of hypertension and edematous diseases. In Brazil, there is no suitable dosage form for pediatric needs. Liquid dosage forms are ideal for pediatric use, therefore the aim of this work is to produce suspensions of hydrochlorothiazide from raw material and 25 mg tablets; also, to perform their quality control and to evaluate the stability. Four formulations from two suspensions of the raw material and two from tablets were produced; one of each was stored under refrigeration and the other two at room temperature. They were evaluated for identity and content, density, settling velocity, pH, rheological behavior and identification of the drug. As for the fat content, the suspensions were stable within 60 days. As for viscosity, they exhibited characteristics of a pseudoplastic fluid. The pH of the suspensions made from tablets was higher than that from raw material. Both suspensions had low sedimentation rates. This study showed that it is technically feasible producing suspensions of hydrochlorothiazide from tablets and that the used vehicle, GUTE, is excellent for pharmaceutical suspensions, as it provides physical stability and does not affect the analysis of the physico-chemical quality control.

KEYWORDS: Hydrochlorothiazide; Pediatrics; Quality Control; Suspensions; Hypertension.

INTRODUÇÃO

A Indústria Farmacêutica têm investido bastante em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, o que tem proporcionando o aparecimento de novos medicamentos a cada ano, porém há pouco investimento da indústria na área da pediatria, visto a dificuldade de participação das crianças em estudos clínicos. Isto tem gerado uma escassez de medicamentos pediátricos no mercado, o que tem levado os pediatras a prescreverem medicamentos *off-label* ou que não são licenciados para este público. Na grande maioria das vezes, o medicamento não se encontra numa dose e forma farmacêutica adequadas à administração em crianças (LOUREIRO *et al.*, 2013). A carência destes medicamentos exclusivos para uso pediátrico faz com que sejam utilizados através de adaptações de formulações, utilizando-se informações obtidas através de teste em adultos (COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

Medicamentos de uso *off-label* se dá quando os medicamentos são prescritos de forma diferente da que está orientada na bula, seja em relação a dose, a frequência, a via de administração ou a faixa etária. Por outro lado, medicamentos não licenciados são aqueles que não possuem registro no órgão regulador, tais como os medicamentos manufaturados e modificados em hospital (CARVALHO *et al.*, 2012).

Casos comuns de medicamento sem licença são as suspensões preparadas a partir de comprimidos, no ambiente hospitalar (FERREIRA *et al.*, 2011). Pois os comprimidos representam uma dificuldade na hora de administrar uma dose ideal para crianças, além do que a forma de comprimidos ainda traz dificuldades quanto a deglutição (NUNN, WILLIAMS, 2005).

Uma das principais razões para a preparação de medicamentos manipulados deriva da necessidade de obtenção de formas farmacêuticas adequadas para uso pediátrico. As formas farmacêuticas líquidas, como soluções e suspensões orais, são as mais apropriadas para uso em pediatria, pois facilitam a administração e o ajuste de dose de maneira prática e rápida (PINTO, BARBOSA, 2008).

Suspensão é a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual estas partículas não são solúveis (BRASIL, 2007). As suspensões são ideais para dispensar formas farmacêuticas sólidas (ex.: comprimidos), devidamente pulverizadas, em formas líquidas, quando os pacientes possuem dificuldade de deglutição. Elas

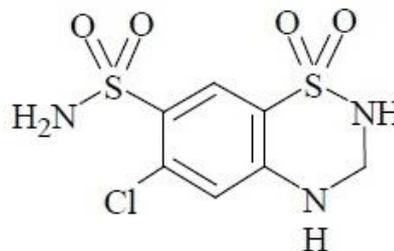
podem ser utilizadas tanto para uso oral, quanto para uso tópico e parenteral. É uma forma farmacêutica ideal para veicular princípios ativos insolúveis em veículos normalmente utilizados nas formulações líquidas, como as soluções (OLIVEIRA, 2002).

Dada a necessidade de se dispor de uma forma para veicular os ativos a serem utilizados em pediatria, foi utilizado no presente estudo o veículo denominado de GUTE. Um veículo a base de goma xantana desenvolvido pelo Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará; uma composição de poucos excipientes e cada um deles apresentado em baixa concentração, resultando num produto de baixo custo e de segurança para o uso em pediatria.

Os diuréticos tiazídicos agem sobre os rins, onde eles inibem o transportador de Na^+/Cl^- do lado luminal das células epiteliais no túbulo contorcido distal. Com isto, eles aumentam a excreção de Na^+ e Cl^- e, conseqüentemente, de água. São exemplos de diuréticos tiazídicos, a clorotiazida, a politiazida, a triclormetiazida, a hidroflumetiazida e o protótipo deste grupo é a hidroclorotiazida (KATZUNG, 2010).

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um pó cristalino, branco (ou quase branco) e inodoro. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol, solúvel em acetona e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Sua fórmula molecular é $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, como ilustrada na figura 1 e seu nome químico é 1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida. Possui um peso molecular de 297,74 M. Sua faixa de fusão varia entre 266 °C e 270 °C, apresentando decomposição (BRASIL, 2010).

Figura 1 – Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida



Fonte: Brasil, 2010.

A hidroclorotiazida aparece como um dos fármacos mais utilizados para tratamento crônico de hipertensão arterial em crianças, a dose usualmente utilizada varia de 1-3 mg/kg/dia, por via oral, a cada 12 horas (SALGADO, CARVALHAES, 2003). No entanto, no Brasil, ela só está disponível na forma de comprimidos de 25 e 50 mg (BRASIL, 2014). Enquanto que no

mercado português, há uma suspensão oral de Hidroclorotiazida a 0,5% (m/V) descrita no Formulário Galênico Português (PINTO, BARBOSA, 2008).

Partindo da falta de uma formulação líquida de HCTZ no mercado brasileiro e de estudos que demonstre segurança e estabilidade; o presente estudo tem como objetivo geral produzir suspensões de hidroclorotiazida a partir da matéria-prima e de comprimidos de 25 mg do ativo, utilizando o GUTE como veículo. Bem como, caracterizar físico-quimicamente o medicamento na forma de comprimidos quanto: à determinação de peso médio, identificação e dosagem do ativo. Caracterizar as suspensões de HCTZ quanto: ao pH, densidade, viscosidade, velocidade de sedimentação, identificação e teor do princípio ativo. Por fim, determinar a estabilidade físico-química da suspensão desenvolvida e seu prazo de validade.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras utilizadas no estudo

Comprimidos: Cada comprimido contém 25mg de HCTZ e os seguintes excipientes: lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina e estearato de magnésio em quantidades suficientes para 1 comprimido.

Tais comprimidos foram triturados em moinho horizontal Fritsch Pulverisette 14, através de malha de 0,5 mm. O pó oriundo dessa trituração foi utilizado em todas as análises do estudo e na produção da suspensão.

Suspensão: As suspensões utilizadas neste trabalho possuem concentração de 4mg/mL e foram produzidas a partir da matéria-prima e de comprimidos 25mg de HCTZ. A matéria-prima de origem chinesa do fabricante TAIXING CHEMICAL.

Determinação de peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação dos comprimidos

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de HCTZ 25 mg e determinados o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação (BRASIL, 2010). Foi utilizada balança analítica de quatro casas decimais Celtac FA2104N.

Varredura exploratória de absorção da hidroclorotiazida

Foram preparadas duas soluções para análise, uma a partir da matéria-prima e outra a

partir dos comprimidos; conforme a metodologia de doseamento da hidroclorotiazida pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). Para a solução de matéria-prima, foram pesados 31,6 mg, transferidos para balão volumétrico (BV) de 100 mL e preenchido com NaOH 0,1M. Deste balão, foi retirada uma alíquota de 5mL para outro BV de 100 mL que foi aferido com água destilada. Para a solução de comprimidos, foram pesados 150,8 mg do pó, resultante da trituração, e transferidos para BV de 100 mL, no qual foi adicionado 50 mL de NaOH 0,1M e colocado no ultrassom NI 1200 NOVA por 10 minutos. Após retirado, teve o volume completado para 100mL com NaOH 0,1M, então, foi retirada uma alíquota de 5mL para a segunda diluição conforme a da matéria-prima. A varredura foi realizada nos comprimentos de onda de 240 nm a 340 nm, utilizando o espectrofotômetro Thermo Spectronic – Genesys 10UV, utilizando água destilada e o veículo GUTE como branco.

Doseamento dos comprimidos

O doseamento foi realizado por espectrofotometria, conforme está descrito na Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, Volume 2 (BRASIL, 2010). Foram preparadas 2 soluções. Solução (1): foi pesado 35,4 mg de matéria-prima e transferido para balão volumétrico de 100mL, o volume foi completado com NaOH 0,1M e depois foi retirada uma alíquota de 5mL para um outro balão volumétrico de 100mL que teve o volume completado com água destilada. Solução (2): Foi pesado 153,5 mg do pó obtido da trituração, o que equivale a 30,50 mg de HCTZ. A massa pesada foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, no qual foi adicionado 50mL de NaOH 0,1M e ficou no ultrassom por 10 minutos. Após retirar do ultrassom, foi completado o volume do balão volumétrico com NaOH 0,1M e retirada uma alíquota de 5mL para um outro balão volumétrico de 100mL, o qual teve o volume completado com água destilada. Estas duas soluções foram lidas no espectrofotômetro no comprimento de onda de 272 nm (pico de maior intensidade), utilizando água destilada como branco.

Identificação do ativo nos comprimidos

O método utilizado para fazer a identificação foi a Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Foram preparadas duas soluções.

Solução (1): Foi pesado 50,9 mg do pó obtido da trituração dos comprimidos, o que equivale à 10,11 mg de HCTZ. Esta massa foi diluída em 10

mL de acetona e depois filtrada. Obtendo uma solução com concentração 1,01 mg/mL. Solução (2): Foi pesado 10 mg da matéria-prima, e diluída em 10 mL de acetona. Obtendo uma solução com concentração 1 mg/mL. Depois, estas soluções foram aplicadas à placa de sílica-gel e colocadas em cuba cromatográfica, contendo a fase móvel (8,5 mL de Acetato de Etila e 1,5 mL de Propanol). Após eluição, a placa foi retirada e deixada secar ao ar. Por fim, foi examinada sob luz ultravioleta (254nm). As manchas originadas na placa foram analisadas no que diz respeito à posição e intensidade (BRASIL, 2010).

Curva de Calibração

Foram pesados 30,5 mg da matéria-prima e diluídos em balão volumétrico de 100 mL com NaOH 1M. Destes balões foram retiradas alíquotas de 1, 2, 2,5, 3 e 4 mL para balões volumétricos de 50 mL que tiveram seus volumes completados com água, dando origem a concentrações iguais a 0,0061; 0,0122; 0,01525; 0,0183 e 0,0244 mg/ mL, respectivamente. As soluções foram lidas em espectrofotômetro ThermoSpectronic – Genesys 10UV, utilizando água destilada como branco, nos seguintes comprimentos de onda: 244, 272, 298 e 318 nm (região de 240 a 340 nm onde houve picos de grande intensidade).

Degradação acelerada da hidroclorotiazida

Foi pesado 151,8 mg de HCTZ e diluído em béquer com 60 mL de etanol, dele foi retirado alíquotas de 10 mL para 4 béqueres distintos, contendo 10 mL de meio: aquoso (H₂O), oxidante (H₂O₂ 3%), ácido (HCl 1M) e básico (NaOH 1M). Todos foram levados ao banho-maria por 30 minutos à temperatura de 50°C. Em seguida, o conteúdo foi transferido para balões volumétricos de 25 mL, aferidos com etanol. Destes balões, foram retiradas amostras para a CCD (análise qualitativa da formação de produtos de degradação) e espectrofotometria (análise quantitativa do ativo). Posteriormente, foi realizado um teste em relação à temperatura, na qual comparou a amostra em meio aquoso aquecida contra outra amostra em meio aquoso em temperatura ambiente; na qual as duas amostras foram analisadas em espectrofotômetro, para avaliar a diminuição da concentração do ativo. (BRASIL, 2005).

Desenvolvimento das suspensões

Foram pesados 1,6132g da matéria-prima de HCTZ e 8,0747g do pó resultante da trituração

dos comprimidos. Estas massas foram, separadamente, levigadas com o veículo GUTE, utilizando gral e pistilo. Depois o conteúdo de cada gral foi transferido para um cálice e o volume foi completado com GUTE até 400 mL, para obter suspensões de 4 mg/mL do ativo. Por fim, 200 mL, de cada suspensão preparada, foram colocados em um recipiente de plástico, que foi rotulado e armazenado em geladeira. Os outros 200 mL restantes, de cada suspensão, foram armazenados em recipiente de plástico, que foi rotulado e depois armazenado em temperatura ambiente. O tempo de armazenamento, foi o tempo em que transcorreu o estudo; e para analisar a estabilidade das formulações em diferentes temperaturas, foi proposto tais condições de armazenamento em geladeira e em temperatura ambiente. Portanto, foram produzidas quatro suspensões para estudo, que foram nomeadas da seguinte maneira:

1. Suspensão matéria-prima geladeira (S.MP.G)
2. Suspensão matéria-prima temperatura ambiente (S.MP.T.A)
3. Suspensão comprimidos geladeira (S.C.G)
4. Suspensão comprimidos temperatura ambiente (S.C.T.A)

Doseamento do ativo nas suspensões

O doseamento foi realizado por Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta, conforme o item 2.4. As suspensões armazenadas sob refrigeração foram analisadas somente ao atingirem temperatura ambiente. Foram pesados 7,5 g, de cada suspensão (cerca de 30 mg do ativo) e 7,5 g do GUTE (para retirar a interferências dos excipientes do veículo na leitura das suspensões); em balões volumétricos de 100 mL, utilizando balança analítica.

Identificação da HCTZ nas suspensões

A identificação do ativo foi realizada por CCD, conforme o item 2.5. Foi retirada uma alíquota de 2mL de cada suspensão, individualmente, e transferidas para tubos de ensaio contendo 4mL de éter de petróleo, cada. Os tubos foram agitados em vortex por cerca de 1 minuto e ficaram em repouso até separação das fases. Depois foram retiradas alíquotas de 1mL da fase sobrenadante de cada um dos tubos e transferidas para outros tubos de ensaio contendo 4mL de etanol. Deles foram retiradas as amostras para a placa cromatográfica de sílica-gel, juntamente com uma solução de matéria-prima, na mesma concentração, para servir de padrão. A

fase móvel utilizada foi 8,5mL de Acetato de Etila + 1,5mL de Propanol e a revelação foi realizada sob luz ultravioleta (254nm).

Determinação da densidade

A densidade foi determinada por picnometria. Foi utilizado um picnômetro LABORGLAS 12,5 mL limpo e seco, de volume igual a 12,7 mL o qual foi pesado em balança analítica e teve sua massa anotada. Cada suspensão foi, individualmente, transferida para este picnômetro e teve o excesso de substância removido antes de ser pesada em balança analítica. Os valores obtidos foram anotados e a massa de cada suspensão foi calculada através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Depois a densidade foi obtida pela razão entre a massa de cada suspensão e o volume do picnômetro.

Determinação de viscosidade

A viscosidade das suspensões foi determinada utilizando um viscosímetro rotacional HAAKE 6L, com fuso L2, nas velocidades de 0,5 até 200 rpm. A viscosidade de cada suspensão foi monitorada e os valores obtidos foram digitados no Microsoft Office Excel®. A partir deles, foi construído um gráfico para demonstrar o comportamento reológico e classificá-lo como pseudoplástico, newtoniano ou dilatante.

Determinação de pH

A determinação do pH foi realizada utilizando um potenciômetro DIGIMED DM 20, calibrado em soluções padrões de pH 4,0 e 7,0. Antes de cada medição o eletrodo foi lavado com água destilada e secado com papel. O pH foi medido mergulhando o eletrodo no Becker contendo a suspensão e os valores foram registrados.

Velocidade de sedimentação

Para este ensaio, as suspensões foram colocadas em provetas de plástico de 50 mL e deixadas em repouso sobre a bancada. Foi avaliada a formação de sedimento, em função do tempo, até o surgimento de um volume de sedimento constante.

Estudo da estabilidade das suspensões

A estabilidade das suspensões foi realizada analisando-se os parâmetros de densidade, pH, viscosidade, velocidade de sedimentação, degradação acelerada e teor de

HCTZ, durante o período de 115 dias. De posse destes resultados foi possível deduzir a estabilidade das suspensões tanto do ponto de vista físico, no que diz respeito à densidade, ao pH, à viscosidade e à velocidade de sedimentação, quanto do ponto de vista químico observando o teor de ativo e a degradação química da HCTZ em diferentes meios (ANVISA, 2005).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na caracterização da qualidade dos comprimidos, obteve-se peso médio de 125,8 mg, com desvio padrão de 0,949 mg e um coeficiente de variação igual a 0,7555 %; o teor do ativo nos comprimidos foi 103,74%. Resultados de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

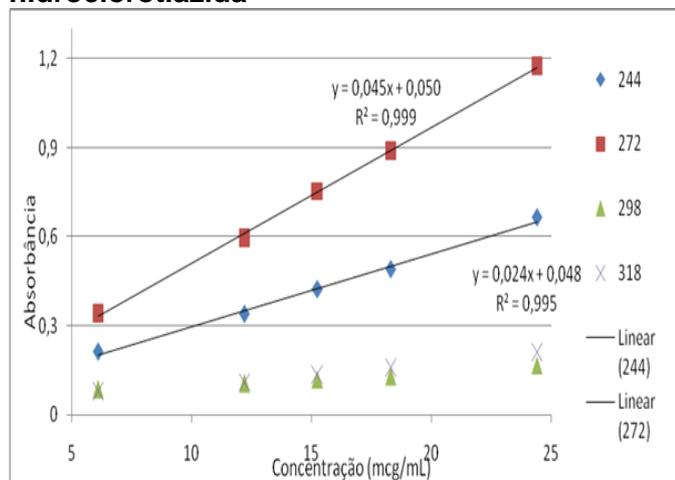
A placa cromatográfica, contendo amostras da solução padrão (matéria-prima) e da solução de comprimidos, examinada sob luz ultravioleta (254nm), revelou a existência de manchas similares em posição e intensidade. Caracterizando, assim, a identificação da HCTZ nos comprimidos, já que a mancha revelada na amostra de comprimidos foi idêntica a do padrão de HCTZ, que era a solução de matéria-prima.

Após leitura de varredura no espectrofotômetro, tanto a solução de matéria-prima quanto a solução de comprimidos resultaram em um espectro de HCTZ no qual aparecem duas bandas com máximos de absorção, sendo a maior no comprimento de onda de 272 nm e o outro no comprimento de 318 nm. Desta forma, foi adotado o comprimento de onda de 272 nm para as análises de doseamento, estando de acordo com a monografia da HCTZ na farmacopeia brasileira (BRASIL, 2010). Enquanto que os comprimentos de onda de menor absorção da HCTZ são 244 nm e 298nm.

Para realizar o ensaio da curva de calibração, utilizou-se dos principais comprimentos de onda da HCTZ para avaliar a sensibilidade do método; 244 e 272 nm como os de maiores absorções e 298 e 318 nm como os de menores absorções. No gráfico 1, observa-se que para os comprimentos de onda 272 e 244 nm, o método possui ótimos coeficientes de correlação (R^2), apresentando $R^2 = 0,999$ para o comprimento de onda de 272 nm e $R^2 = 0,995$ para o comprimento de onda de 244 nm. A leitura nestes comprimentos de onda demonstra ser um método linear onde há uma relação diretamente proporcional entre a concentração da amostra analisada e a absorbância do teste. O coeficiente angular obtido em 272nm é maior que aquele

obtido em 244nm, o que demonstra uma maior sensibilidade do método quando realizado no comprimento de onda de 272nm.

Gráfico 1 – Curva de calibração da hidroclorotiazida



Em relação à degradação da HCTZ, podemos observar no gráfico 2, a ocorrência de degradação nos meios alcalino, ácido e oxidante, porém os meios alcalino e oxidante são os que demonstram ter maior degradação, visto que foram os que mais se diferenciaram do perfil de degradação da molécula em meio aquoso. Tais resultados estão de acordo com Tagliari et al., 2008, a qual cita uma degradação do HCTZ de 18% e 91% por hidrólise alcalina e oxidação, respectivamente. Em relação à temperatura, o gráfico 3, mostra claramente que o calor é um fator importante na degradação deste fármaco. Analisando a placa cromatográfica (Figura 2), podemos perceber que a mancha referente à HCTZ aparece de forma semelhante em água, e H₂O₂ 3%. Por outro lado, podemos observar uma distorção na mancha e a presença de um rastro na placa para a solução de HCTZ em HCl e em NaOH, mostrando assim uma maior tendência de degradação do fármaco em meio ácido e básico do que nos outros meios.

Gráfico 2 – Degradação da hidroclorotiazida em diferentes meios

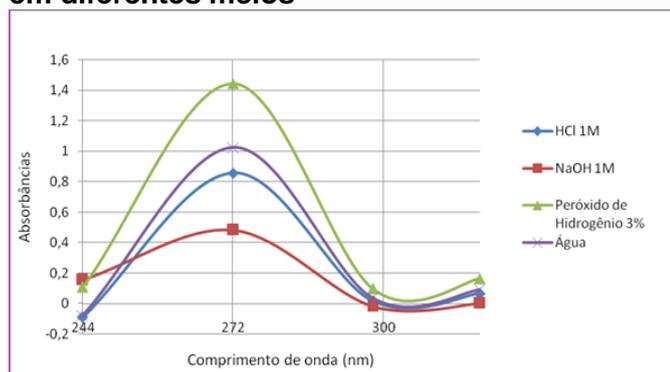


Gráfico 3 – Degradação da hidroclorotiazida em temperaturas diferentes

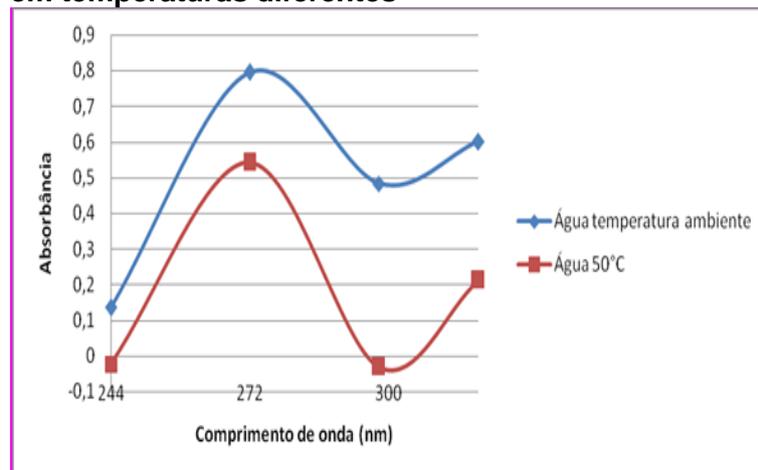
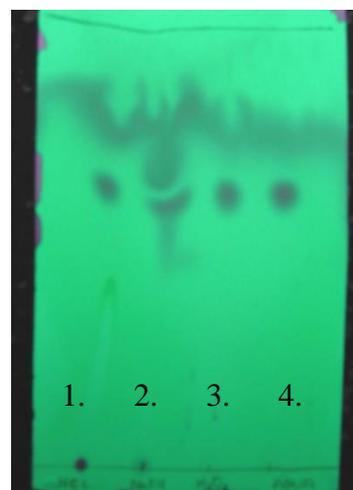


Figura 2 – Degradação da hidroclorotiazida em CCD



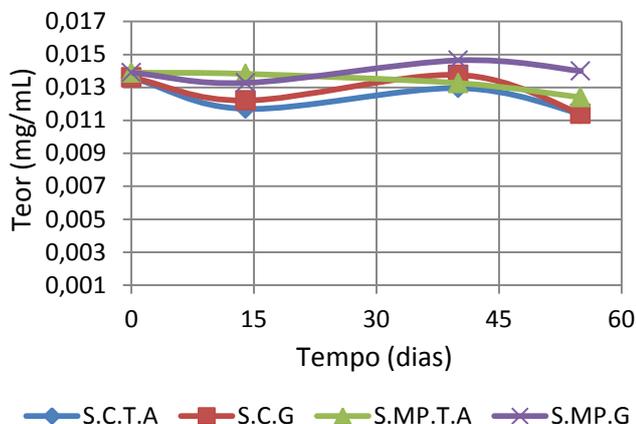
CCD da HCTZ em 1) HCl 1M; 2) NaOH 1 M; 3) H₂O₂ 10 V e 4) água. Após 30 min. em banho-maria a 50°C.

Nos primeiros 15 dias, as suspensões de comprimidos apresentaram uma queda maior no teor do que as suspensões de matéria-prima. Isto se deve às possíveis interações entre os excipientes existentes nos comprimidos, que, agora em meio líquido (suspensão), podem facilmente interagir e favorecer a degradação do ativo. Quanto à temperatura, podemos observar que as suspensões armazenadas sob refrigeração apresentaram uma tendência menor à degradação.

O gráfico 4, mostra uma certa estabilidade das suspensões até o 30º dia, mesmo havendo pequenas variações e, menores que 10% da concentração inicial do ativo. Portanto as suspensões desenvolvidas podem ser utilizadas por até 30 dias a contar da data da sua fabricação, pois neste período de tempo elas mantêm uma estabilidade satisfatória. Outro estudo com suspensão de HCTZ obteve uma

estabilidade satisfatório apenas para 21 dias e quando armazenadas a 5 °C (SANTOVENA, HERNÁNDEZ-PAIZ, FARINA, 2012).

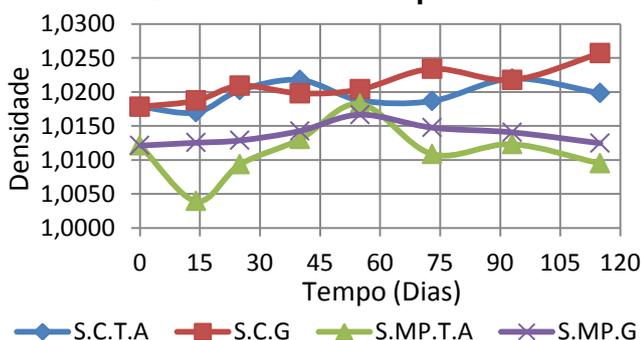
Gráfico 4 – Doseamento da hidroclorotiazida nas suspensões desenvolvidas



A Identificação do ativo nas suspensões foi realizada por CCD e mostrou como resultado uma mancha na mesma posição e com mesma intensidade das manchas geradas pela amostra do padrão (solução de matéria-prima), o que implica dizer que a HCTZ foi identificada em todas as suspensões.

Ao analisar o gráfico 5 podemos observar que os valores da densidade, de cada suspensão individualmente, não apresentam um grau de variação importante com o decorrer do tempo, uma vez que as diferenças observadas estão entre 1,0050 a 1,0200.

Gráfico 5 – Densidade das suspensões

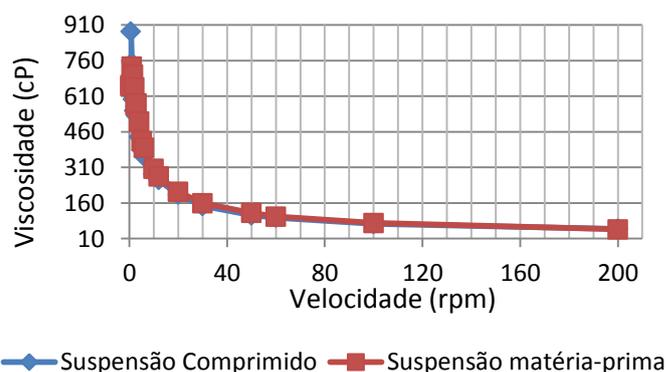


A densidade das suspensões provenientes dos comprimidos mostrou-se maior do que a densidade das suspensões produzidas a partir da matéria-prima. Isto pode ser explicado pelo fato das suspensões de comprimidos apresentarem uma massa maior de sólido disperso no meio, já que na produção destas suspensões foi pesada uma massa de 8,0747g (excipientes + HCTZ) para a suspensão de comprimidos e apenas uma

massa de 1,6132g de HCTZ para as suspensões de matéria-prima. As quatro suspensões possuem uma boa estabilidade física sob o ponto de vista de densidade, tanto armazenadas em temperatura ambiente, quanto armazenadas em geladeira.

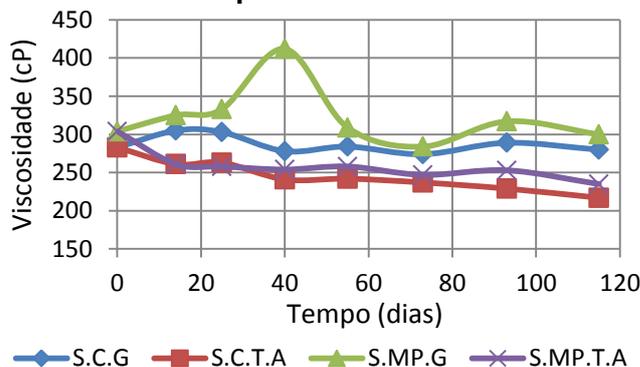
O gráfico 6, demonstra que tanto a suspensão de comprimidos quanto a suspensão de matéria-prima possuem característica de um fluido pseudoplástico por conta do veículo GUTE, ou seja, há uma diminuição da viscosidade com o aumento da força de cisalhamento (velocidade em rpm). Desta forma, quando a suspensão está em repouso, a sua viscosidade é alta, diminuindo, assim, a velocidade de sedimentação das partículas suspensas no meio, conferindo estabilidade física à suspensão. Já Santovena, Hernández-Paiz, Farina, (2012) obtiveram um fluido Newtoniano, utilizando um veículo a base de Hidropropilmetilcelulose.

Gráfico 6 – Viscosidade das suspensões em diferentes rotações por minuto



O gráfico 7, mostra que as suspensões armazenadas em temperatura ambiente tiveram um decréscimo de viscosidade, se comparadas às suspensões mantidas sob refrigeração, as quais apresentaram viscosidade praticamente constante.

Gráfico 7 – Viscosidade das suspensões na velocidade de 10rpm

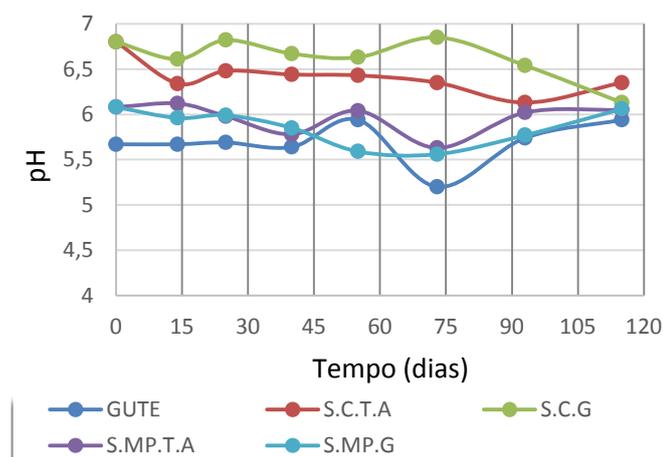


Isso, possivelmente deve-se ao fato da

ocorrência de hidrólise do agente suspensor nas suspensões mantidas em temperatura ambiente, fazendo com que houvesse uma diminuição de suas viscosidades. As suspensões que apresentaram maior estabilidade física foram aquelas armazenadas em geladeira.

No gráfico 8, observa-se que as suspensões apresentaram pequenas variações de pH ao longo do tempo, girando em torno do pH 6. Outros estudos, com veículo a base de hidroxipropilmetilcelulose, citam pH entre 3,0 e 3,5, numa região mais ácida e de maior estabilidade do ativo (SANTOVENA, HERNÁNDEZ-PAIZ, FARINA, 2012). As suspensões de comprimidos demonstraram valores de pH mais elevados do que as suspensões de matéria-prima, o que pode ser explicado pelo fato dos excipientes do comprimido interferirem no pH da formulação aumentando o valor encontrado.

Gráfico 8 – pH das suspensões



A tabela 1 mostra os resultados da sedimentação em proveta. A suspensão de matéria-prima apresenta menor velocidade de sedimentação do que a suspensão de comprimidos, porque possui uma quantidade menor de massa dispersa no meio e partículas de menor tamanho. Já a suspensão de comprimidos, além do ativo, possui ainda os excipientes, e quanto maior a massa dispersa na suspensão, maior e mais rápida é a sedimentação. Os comprimidos foram triturados em moinho através de malha de 0,5 mm, enquanto a matéria-prima já se apresentava na forma de um pó extremamente fino. O sedimento, de ambas as suspensões, é facilmente redisperso quando agitado. Dessa forma, pode-se dizer que o veículo GUTE confere às suspensões boas características de estabilidade, fazendo com que apresentem baixa velocidade de sedimentação e fácil redispersão do sedimentado, o que acarreta em uma boa

homogeneidade do produto, diminuindo assim o risco de erros de dose na hora da administração do medicamento.

Tabela 1- Velocidade de sedimentação em proveta

Tempo	Volume de Sedimentação	
	Suspensão Matéria-prima	Suspensão Comprimidos
1 h	Sem sedimentos	Sem sedimentos
2h	Sem sedimentos	Sem sedimentos
3 h	Sem sedimentos	Sem sedimentos
4 h	Sem sedimentos	± 1 mL
2 dias	Sem sedimentos	± 1 mL
7 dias	Sem sedimentos	± 1 mL

CONCLUSÕES

Este estudo mostrou viabilidade técnica na produção de suspensões de hidroclorotiazida a partir de comprimidos. A caracterização físico-química dos comprimidos demonstrou que estes possuíam qualidade adequada para serem utilizados na produção das suspensões. Quanto a densidade e ao pH todas as suspensões apresentaram boa estabilidade. Em relação ao teor de ativo, as suspensões de comprimidos revelam ter sua estabilidade mantida de forma quase idêntica às suspensões de matéria-prima por um período de 30 dias; um bom tempo, considerando a realidade de uso em uma enfermaria ou uso doméstico, por ser considerados medicamentos *Off-label*. As suspensões armazenadas em geladeira demonstraram um teor maior do que aquelas armazenadas em temperatura ambiente. Em relação à viscosidade, todas as suspensões apresentaram característica de um fluido pseudoplástico. Quanto à velocidade sedimentação, foi observada, tanto para a suspensão de matéria-prima quanto para a suspensão de comprimidos, uma baixa tendência à sedimentação. O GUTE mostrou ser um ótimo veículo para suspensões farmacêuticas, pois conferiu à formulação uma baixa velocidade de sedimentação e uma facilidade na redispersão do material sedimentado, além do que, não interferiu em nenhuma análise do controle de qualidade físico-químico das suspensões.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao laboratório de Farmacotécnica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará pelo apoio na execução deste trabalho.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Especial (RE) nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 jul. 2005

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 8 nov. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde - **FARMACOPÉIA BRASILEIRA**. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico** 2014. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 20 jan. 2014.

CARVALHO, C. G.; RIBEIRO, M. R.; BONILHA, M. M.; FERNANDES JR., M.; PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R.C. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 6, p. 465-470, 2012.

COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 57-66, jan. 2009.

FERREIRA, Lílian de Abreu et al. Medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria: uma

revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Minas Gerais, v. 3, p.114-126, 2011.

LOUREIRO, C. V.; NÉRI, E. D. R.; DIAS, H. I.; MASCARENHAS, M. B. J.; FONTELES, M. M. F. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 4, n. 1, p.17-21, jan. 2013.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10. ed. Porto alegre: AMGH Editora Ltda, 2010.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol.*, v. 59, n. 6, p. 674-676, 2005.

OLIVEIRA, Ferreira Anderson. **Guia prático da Farmácia Magistral**. 2.ed. Juiz de Fora, 2002

PINTO, S.; BARBOSA, C. M. Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras. **Arqui. Med.**, v. 22, n. 2/3, p. 75-84, 2008.

SALGADO, C. M.; CARVALHAES, J. T. A. Hipertensão arterial na infância. **Jornal de Pediatria**, Goiás. v. 79, Supl.1, p. S115-S124, 2003.

SANTOVENA, A.; HERNÁNDEZ-PAIZ, Z.; FARINA, J. B. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 423, p. 360–364, 2012.

TAGLIARI, M. P.; STULZER, H. K.; MURAKAMI, F. S.; KUMINEK, G.; VALENTE, B.; OLIVEIRA, P. R.; SILVA, M. A. S. Development and Validation of a Stability-Indicating LC Method to Quantify Hydrochlorothiazide in Oral Suspension for Pediatric Use. **Chromatographia**, n. 67, p. 647-652, 2008.