

Revista Anfarmag Edição 73

INFAR: uma revolução no setor magistral

Encarte Técnico

Parte 1

Avaliação de diferentes associações de flavorizantes e edulcorantes para mascarar o sabor amargo do xarope de ranitidina

*Gabriela Dornelas Batista

**Ana Paula Nascentes de Deus Fonseca Siqueira

*Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM. Bolsista de iniciação científica do PIBIC.

**Professora do curso de Farmácia do Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM. Orientadora da pesquisa.

Introdução

As farmácias de manipulação são responsáveis por uma grande alíquota do mercado de medicamentos no Brasil. Para tanto, tem-se a preocupação com a qualidade das prescrições e da manipulação propriamente dita. (MIGUEL, 2002).

A manipulação de medicamentos representa um espaço de grande atuação do profissional farmacêutico, resgata a prática de preparar, conservar, manipular e dispensar. A fórmula magistral permite um equilíbrio do medicamento para o paciente que, como pessoa única e individual em sua sintomatologia, nem sempre se adapta a formulações já estabelecidas. Ao farmacêutico magistral cabe a responsabilidade em garantir tecnicamente a preparação dos produtos farmacêuticos com individualidade, priorizando que sejam manipulados com total qualidade e segurança. (MIGUEL, 2002).

Em vista da incapacidade que têm algumas crianças e certos idosos de deglutir formas farmacêuticas sólidas, é comum hoje em dia que o farmacêutico seja solicitado a preparar uma fórmula líquida de uso oral de um medicamento disponível em farmácia apenas na forma de comprimidos ou cápsula. (ANSEL, 2000).

A manipulação de fórmulas líquidas ora esbarra em duas grandes dificuldades: a solubilidade/estabilidade e a correção de sabor/odor, quando existentes. (CARAZZATTO, 2002).

A solubilização realça o sabor dos fármacos, portanto, para princípios ativos com sabor desagradável, as formas farmacêuticas líquidas podem ser inadequadas. (FERREIRA, 2002). Daí a necessidade de se adicionar flavorizantes às medicações líquidas de forma que o sabor desagradável dos fármacos possa ser disfarçado. (ANSEL, 2000). A flavorização de uma preparação farmacêutica é complexa, pois a percepção do paladar agradável ou desagradável depende de preferências individuais. (FERREIRA, 2002).

Os edulcorantes também são importantes componentes de sabor. São usados para promover ou intensificar o sabor adocicado de um alimento ou medicamento. (BARBOZA, 2002).

Por ser um fármaco muito utilizado no tratamento de criança, faz-se necessária a produção de xaropes de ranitidina. Seu sabor extremamente amargo, porém, é bastante desagradável (TRISSEL, 2000), devendo o farmacêutico desenvolver formas eficazes de mascarar o gosto do medicamento, a fim de promover a aceitação por parte do paciente. (ANSEL, 2000).

Desta forma, pretende-se com este trabalho desenvolver formulações de xaropes de ranitidina com diferentes associações de edulcorantes e flavorizantes, com o objetivo de descobrir quais delas mascaram eficientemente o sabor amargo deste fármaco.

Desenvolvimento

Foram preparados dois tipos de bases para xaropes: uma isenta de sacarose (XD), com edulcorantes sintéticos que não alteram a glicemia, e outra à base de sacarose (XS).

Base isenta de sacarose

Hidroxietilcelulose (Natrosol).....0,6%
 Metilparabeno.....0,15%
 Sacarina sódica.....0,1%
 Ciclamato de sódio.....0,05%
 Água destilada qsp..... 100%

Xarope simples:

Sacarose.....85g
 Água destilada..... 40g

A partir de cada uma destas bases, foram preparados três xaropes de ranitidina 50mg/5mL, segundo a fórmula:

Xarope de ranitidina com base isenta de sacarose:

Ranitidina..... 50mg/5mL
 Sorbitol..... 15%
 Tampão fosfato..... 5%
 Benzoato de sódio..... 0,4%
 Ácido ascórbico..... 0,5%
 Flavorizante..... 1,0%
 Base de xarope diet qsp. 100%
 Água destilada qs
 Fosfato ácido de sódio ou fosfato de sódio dibásico qs pH=6,8-7,3 (se necessário)

Xarope de ranitidina com base de sacarose:

Ranitidina.....50mg/5mL
 Propilenoglicol.....5%
 Sorbitol.....5%
 Glicerina.....5%
 Tampão fosfato.....5%
 Benzoato de sódio...0,4%
 Ácido ascórbico.....0,5%
 Flavorizante.....1,0%
 Xarope simples qsp.100%
 Água destilada qs
 Fosfato ácido de sódio ou fosfato de sódio dibásico qs pH=6,8-7,3 (se necessário)

Cada uma das três formulações foi flavorizada com uma substância diferente: uma com banana, outras com chocolate e framboesa, conforme descrito na tabela 1.

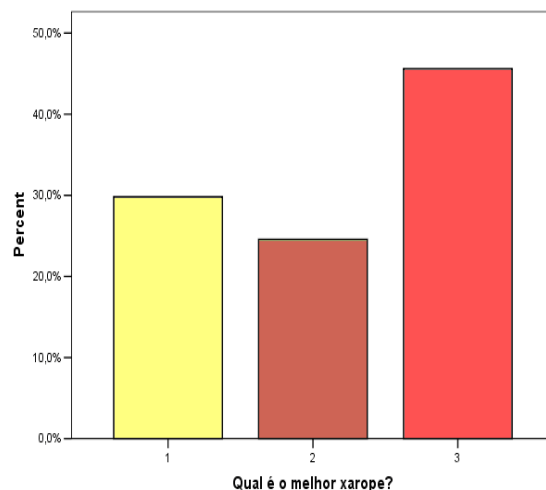
Tabela 1: Formulações testadas

Formulação	Veículo	Flavorizante
I XS	Xarope de sacarose	Banana
II XS	Xarope de sacarose	Chocolate
III XS	Xarope de sacarose	Framboesa
I XD	Xarope para diabéticos	Banana
II XD	Xarope para diabéticos	Chocolate
III XD	Xarope para diabéticos	Framboesa

Vinte usuários de ranitidina 300mg na forma de cápsulas fizeram o teste, provando 5mL de cada xarope e avaliando o sabor de cada um. O exame foi repetido três vezes, em dias consecutivos. Entre uma amostra e outra, os voluntários enxaguaram a boca e tomaram um pouco de água pura, a fim de definir exatamente cada sabor, evitando interferências entre os flavorizantes.

Os resultados foram confrontados e determinou-se, dentre os três sabores, qual o melhor para mascarar o sabor amargo do fármaco. O grupo XS foi imediatamente testado pelos voluntários. Os dados obtidos foram analisados e encontram-se descritos no gráfico 1.

Gráfico 1: Avaliação do xarope de ranitidina à base de xarope simples com sabor mais agradável. (1-IXS, 2-IIXS, 3-III XS).



Observa-se que 45% dos voluntários consideraram como melhor sabor a fórmula que corresponde à associação do xarope simples com o flavorizante de framboesa (IIIXS). Desta forma, avalia-se que a framboesa é a melhor associação de flavorizante para a sacarose. Esta combinação consegue mascarar de maneira eficiente o sabor amargo da ranitidina, tornando a formulação mais palatável.

Observa-se ainda que o xarope que apresentou menor aceitação foi o IIXS, indicando que a associação do flavorizante de chocolate com sacarose mostrou-se pouco eficiente em disfarçar o sabor amargo do fármaco.

O grupo XD não foi imediatamente aceito para o teste em razão do excessivo sabor amargo apresentado pela formulação, o que acarretou alterações nesta fórmula. A formulação inicial continha sacarina sódica a 0,1% e ciclamato de sódio a 0,05%. A primeira alteração proposta foi aumentar a concentração do ciclamato de sódio para 0,17%, concentração máxima permitida pela legislação (FERREIRA, 2002). Percebeu-se uma sensível melhora, mas o sabor ainda deixava muito a desejar.

O aumento da concentração de sacarina sódica não resolveria o problema, uma vez que esse é um edulcorante de início de ação rápido, com curta duração, e o sabor amargo tem seu início de percepção lento, com maior tempo de permanência. (FERREIRA, 2002).

A segunda alteração sugerida foi o aumento da concentração do flavorizante: de 0,5% para 1,5%. O sabor apresentado foi pior do que o observado na primeira formulação. Fixou-se, então, a concentração de flavorizante em 1%. Diante deste resultado, partiu-se para a tentativa de associar um outro edulcorante ou de substituir a sacarina e/ou o ciclamato por um adjuvante capaz de mascarar de maneira mais eficiente o sabor amargo da ranitidina.

Restava como alternativa o acessulfame de potássio, o aspartame e a frutose. O acessulfame de potássio foi descartado por ser um edulcorante que se comporta como a sacarina, com início de ação rápido e curta duração. O aspartame seria uma boa escolha, já que tem comportamento igual ao do ciclamato: início de ação lenta e duração longa, ideal para mascarar o sabor amargo. (FERREIRA, 2002). Contudo, o fato de apresentar incompatibilidade com o fosfato dibásico de sódio (HANDBOOK, 2000) impediu seu uso.

A única alternativa seria, então, a frutose. A primeira dúvida levantada sobre essa hipótese foi a possibilidade de ingestão da substância por pacientes diabéticos, que teve esclarecimento por meio de uma pesquisa relacionada à quantidade máxima diária que uma pessoa nessas condições pode ingerir, correspondente a 25g/dia. (FERREIRA, 2002). A dose máxima de xarope que um paciente pode ingerir é de 30mL/dia (300mg/dia), haja vista que, a cada 5mL de xarope, tem-se 50mg de ranitidina. A base utilizada em sua preparação contém 55% de frutose, o que significa dizer que nos 75mL de base contidas em 100mL existem 41,25g. Portanto, em 30mL há 12,375g, quantidade inferior ao máximo permitido. O paciente deverá ser orientado a evitar o consumo de frutas ricas em frutose durante o tratamento a fim de não exceder os limites estabelecidos.

Preparou-se uma base de xarope (XD) contendo apenas frutose e água, na proporção de 17:13. A seguir, o xarope de ranitidina 50mg/5mL foi manipulado com uso desta base. O resultado foi surpreendente: o sabor amargo foi edulcorado de maneira satisfatória, sem deixar

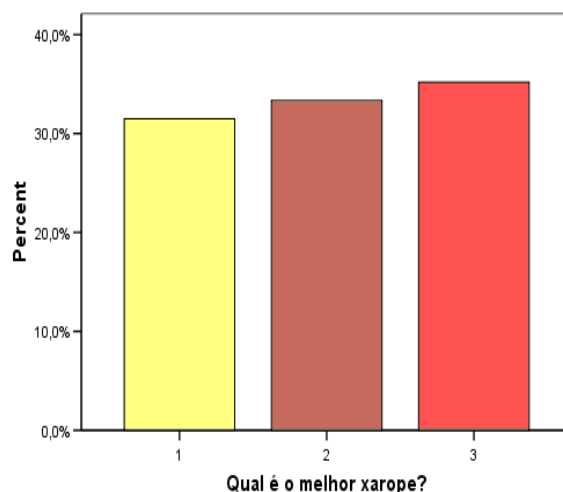
residual desagradável. Contudo, percebia-se ainda um leve gosto amargo inicial. Para corrigi-lo, acrescentou-se 0,1% de sacarina sódica, o que levou os pesquisadores a considerarem o gosto adequado.

O próximo passo foi acertar a viscosidade do xarope XD. Para definir a concentração ideal do agente doador de viscosidade, adicionou-se 0,6% de hidroxietilcelulose à base utilizada para o preparo do xarope de ranitidina. Calculou-se a densidade da fórmula com auxílio de um picnômetro, que apontou o resultado de 1,2930g/mL. Sabendo-se que o xarope simples à base de sacarose tem densidade igual a 1,3200g/mL (ANSEL, 2000), concluiu-se ser adequada a concentração de 0,6% de hidroxietilcelulose na base do xarope diet. Definiu-se, então, a fórmula da base isenta de sacarose:

Hidroxietilcelulose (Natrosol).....	0,6%
Metilparabeno.....	0,15%
Sacarina sódica.....	0,1%
Frutose.....	55%
Água destilada qsp.....	100%

Acertada a formulação, três xaropes foram preparados, flavorizados (com banana, chocolate e framboesa) e submetidos aos testes em condições exatamente iguais às dos xaropes de ranitidina à base de sacarose. Os dados coletados encontram-se descritos no gráfico 2.

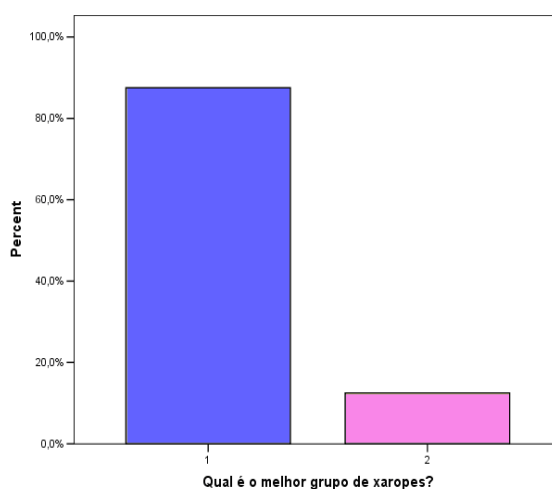
Gráfico 2: Avaliação do xarope de ranitidina isento de sacarose com sabor mais agradável (1-IXD, 2-IIXD, 3-IIIXD).



A análise dos dados apresentados acima permite concluir que os voluntários não perceberam diferença entre os três xaropes. Este fato pode ser justificado pela excelente capacidade que a frutose apresentou de mascarar o sabor amargo da ranitidina, dificultando a percepção de melhora do sabor causada pelo flavorizante.

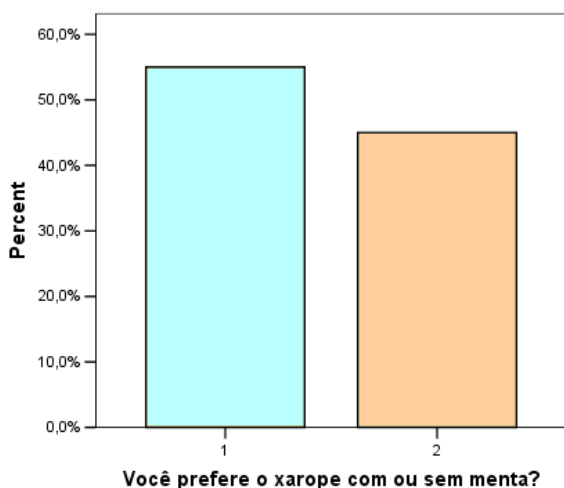
Paralelamente ao teste de seleção de flavorizante, pesquisou-se também a base de xarope preferida pelos voluntários (xarope simples ou xarope dietético). Os resultados mostram que cerca de 90% dos voluntários preferiram o xarope à base de frutose, comprovando que esta substância e a sacarina denotam resultados altamente superiores em relação à sacarose (gráfico 3). Concluiu-se que a associação de frutose e sacarina é capaz de mascarar adequadamente o amargo da ranitidina e ainda oferece sabor doce mais evidente.

Gráfico 3: Comparação entre as bases dos xaropes de ranitidina (1 – frutose e sacarina, 2- sacarose).



Realizou-se também um teste que avaliou a eficácia do flavorizante de menta em mascarar o sabor de fármacos amargos – neste caso, a ranitidina. Preparou-se dois xaropes com flavorizante de chocolate. A um deles, acrescentou-se 0,5% de flavorizante de menta. O resultado obtido mostra que cerca de 55% dos voluntários (gráfico 4) preferiram o xarope que continha menta. Os demais declararam que o xarope com a associação dos flavorizantes de menta e chocolate apresentou sabor agradável e o gosto amargo da ranitidina foi mascarado, mas não gostam do gosto de menta.

Gráfico 4: Comparação entre os xaropes com e sem flavorizante de menta (1- com menta, 2- sem menta).



Conclusão

Ao analisar todos os dados obtidos nos testes realizados, é possível inferir que, para produzir xaropes de ranitidina partindo do xarope simples, deve-se flavorizá-lo com framboesa. Quanto à produção de xaropes de ranitidina à base de frutose, ficou demonstrado que o flavorizante não interfere muito no resultado.

Comprovou-se também que a associação dos edulcorantes frutose e sacarina é uma ferramenta altamente eficiente para adequar o sabor de fármacos excessivamente amargos, tornando-os aceitáveis para pacientes pediátricos. Esta informação é de grande importância para farmacêuticos magistrais, uma vez que as fórmulas já descritas na literatura não fazem menção a essa associação.

O estudo também mostrou que a menta é eficaz para disfarçar o sabor amargo, mas sua utilização ou não depende do gosto de cada paciente que utilizará o medicamento.

Referências

ANSEL, Howard C; Popovich, Nicholas G; Allen Júnior, Loyd V. Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000.

BARBOZA, Liane Maria Vargas; Freitas, Renato João Sossela de; Wasczynskyj, Nina. A importância dos aditivos para bebidas cítricas. Brasil Alimentos. n.15. Ago.2002.

CARAZZATTO, Paula Renata. Veículos orais e suas relações com ativos. Revista Racine. Ano XII, Jul. –Ago. 2002.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. Guia Prático de Farmácia Magistral. 2.ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

HANDBOOK of pharmaceutical excipients. 3.ed. London: Pharmaceutical Press, 2000.

MIGUEL, M. D; Zanin, S. M. W; Miguel, O. G; Roze, A. O; Oyakawa, C. N; Oliveira, A. B. de. O cotidiano das farmácias de manipulação. Visão Acadêmica. Curitiba, v. 3, n. 2, p. 103-108, Jul.-Dez. /2002.

TRISSEL, Lawrence A. Stability of Compounded Formulations. 2.ed. Washington: Apha, 2000.

Parte 2

Informações a respeito da aplicação de fatores de equivalência e correção

A aplicação do cálculo de fator de equivalência no preparo de medicamentos, a partir de forma química diferente daquela com o qual ele é expresso, é uma questão fundamental no dia-a-dia do farmacêutico magistral. Também são comuns ao cotidiano da atividade magistral, tanto a aplicação do fator de correção para compensar a presença de água como as de teor, de forma atender as especificações do produto de referência. Estes conceitos devem ser continuamente revisados para evitar erros no que diz respeito ao teor do ingrediente ativo no produto acabado e também no cálculo do valor da fórmula em questão.

O Fator de Equivalência (FEq) é utilizado para fazer o cálculo da conversão da massa do sal ou éster para a do fármaco ativo, ou da substância hidratada para a anidra. As informações a

respeito da aplicação do FEq devem estar embasadas em literatura oficial, pois uma substância ativa nem sempre pode ser utilizada em sua forma livre: muitas vezes, a formação de sais ou ésteres tornam a substância mais efetiva e segura, com condições farmacotécnicas adequadas às necessidades dos pacientes. O Fator de Equivalência é aplicado para tornar a dose da substância disponível para o preparo do medicamento, equivalente à dose em que está expresso o medicamento de referência.

O Fator de Correção (FCr) é utilizado para corrigir a diluição de uma substância, o teor do princípio ativo, o teor elementar de um mineral ou a umidade. Esses ajustes são feitos com base nos certificados das matérias-primas ou nas diluições feitas na própria farmácia.

Cálculo do Fator de Equivalência (FEq) e de Correção (FCr)

1. Para calcular o Fator de Equivalência (FEq), é preciso usar o Equivalente-Grama das substâncias envolvidas. Divide-se o Equivalente-Grama do sal pelo Equivalente-Grama da base ou o Equivalente-Grama da substância hidratada pelo Equivalente-Grama da substância anidra.

Exemplo:

Equivalente-Grama do sal (sulfato de salbutamol): 288,35 g.

Equivalente-Grama da base (salbutamol): 239,31 g.

$$FEq = \text{Eqg do sal} / \text{Eqg base} = 288,3 / 239,315 = 1,20$$

2. Para calcular o Fator de Correção (FCr), divide-se 100 pelo teor da substância ou do elemento.

Exemplo:

Prescrição: Betacaroteno.....10 mg/cápsula

Substância disponível: Betacaroteno 11 %

$$FCr = 100/11 = 9,09$$

Cálculo: 10 mg x 9,09 = 90,9 mg por cápsula.

3. Para correção da umidade, a partir do teor de umidade indicado no certificado de análise:

$$FCr = 100 / 100 - \text{teor de umidade}$$

Exemplo:

Metotrexate - o certificado de análise da matéria-prima apresenta, por exemplo, 8 % de água ou umidade.

$$FCr = 100 / 100 - 8 = 1,09$$

O FEq será igual a 1,00 quando o fármaco e a matéria-prima disponível forem a mesma substância, ou quando as doses do medicamento de referência são expressas na mesma forma química da substância disponível (por exemplo, o cloridrato de anfepramona). O FEq maior que 1,00 será visto quando as doses de uma substância são expressas na forma livre, que é terapeuticamente ativa, mas a matéria-prima disponível para o preparo é um sal ou éster (por exemplo a fluoxetina: doses expressas na forma de fluoxetina base e sal disponível é o Cloridrato de Fluoxetina). Outras possibilidades ocorrem quando o fármaco terapeuticamente ativo for um sal ou éster diferente – neste caso, as doses são expressas no sal ou éster de referência – e na hipótese de a matéria-prima ser hidratada e o fármaco terapeuticamente ativo, anidro, sendo que as doses são expressas na forma anidra.

Exemplo de Prescrição de princípio ativo com Fator = 1,00

Prescrição 1: Cloridrato de Tetraciclina500 mg

Recomendações para o rótulo:

Cloridrato de Tetraciclina 500 mg ou
Tetraciclina (Cloridrato) 500 mg ou
Tetraciclina (HCl) 500 mg

Prescrição 2: Tetraciclina500 mg

Recomendações para o rótulo:

Tetraciclina (Cloridrato) 500 mg ou
Tetraciclina (HCl) 500 mg

Desta forma, o médico estará sendo atendido corretamente, pois, na prescrição de 500 mg de Tetraciclina, ele quis receitar 500 mg de Cloridrato de Tetraciclina, uma vez que esta é a forma de uso e administração deste princípio ativo no medicamento de referência.

Exemplo de Prescrição com princípios ativos > 1,00

Prescrição 1: Ranitidina150 mg

Deve-se usar o fator de 1,12 para multiplicar a quantidade prescrita de Ranitidina (150 mg) para obter a quantidade de Cloridrato de Ranitidina a ser pesada (168 mg).

Recomendações para o rótulo:

Ranitidina (como cloridrato) 150 mg

Prescrição 2: Cloridrato de Ranitidina150 mg

Entrar em contato com o médico para esclarecer e orientar a prescrição.

Se o médico informar que não fez a conversão ou que apenas usou a DCB, mas quer efetivamente 150 mg de Ranitidina base, deve-se usar o fator de 1,12 para multiplicar a quantidade prescrita de Ranitidina (150 mg) e, assim, conhecer a quantidade correta de Cloridrato de Ranitidina a ser pesada (168 mg). É importante também sugerir ao médico outras formas de prescrição que não deixem margens a dúvidas (prescrição na forma da base).

As recomendações para o rótulo são as mesmas da prescrição anterior:

Ranitidina (como cloridrato) 150 mg

Se o médico informar que já fez a conversão necessária e que realmente quer 133,93 mg de Ranitidina base, o farmacêutico tem de seguir a prescrição original no rótulo (Cloridrato de Ranitidina 150 mg) e sugerir formas mais claras e precisas de prescrição (prescrição na forma da base).

Nos princípios ativos incluídos na Portaria 344/98 SVS/MS, deve-se aplicar o Fator de Equivalência e/ou o Fator de Correção, desde que as orientações de literatura sejam seguidas e todos os registros, realizados de forma correta.

Exemplo:

Prescrição: Fluoxetina 20 mg, 20 cápsulas.

Substância utilizada para manipulação: Cloridrato de Fluoxetina

Cálculo: 20 mg de Fluoxetina x 1,12 (Fator de Equivalência) = 22,4 mg de Cloridrato de Fluoxetina

Pesagem: Cloridrato de Fluoxetina 22,4 mg x 20 cápsulas = 448 mg

Livro de Registro: dar baixa de 448 mg de Cloridrato de Fluoxetina, pois o balanço deve ser cópia fiel da movimentação de estoque.

Rótulo: Fluoxetina 20 mg (como cloridrato)

Alguns princípios ativos podem requerer, além do fator de equivalência (mesmo sendo 1,00), o fator de correção, de acordo com o teor de pureza e /ou umidade fornecidos pelo certificado de análise. Nesses casos, devemos multiplicar a quantidade a ser pesada pelo fator de equivalência e pelo fator de correção.

É importante ter cuidado nas situações em que há aplicação de fator de equivalência em relação à hidratação da substância e à correção da umidade. O método volumétrico de determinação de água de Karl Fischer determina a água total, incluindo a de hidratação presente nos hidratos e a adsorvida na superfície dos sólidos. Neste último caso, a correção em função do teor determinado por KF implicaria correção em termos de base anidra; portanto, deve-se ter cautela nos cálculos para evitar duplicidade na aplicação de fator de equivalência e do fator de correção em sais hidratados, o que levaria um erro de sobredose.

Recomendamos que, quando houver dúvidas a respeito da aplicação de fator de equivalência e correção, se faça consultas ao Manual de Equivalência da Anfarmag 2º edição e demais literaturas de referência ou à equipe de farmacêuticos da Assessoria Técnica da Anfarmag.

Referências:

Manual de Equivalência, Anfarmag, 2º edição, 2005.

Farmacopéia Brasileira, 1988, 4ª edição, Parte I.

Revista PharmaPress Ano VII - fevereiro/2008.

The Complete Drug Reference, Martindale, 34º edição, Pharmaceutical Press, 2005.