

Quando e Como Aplicar Fator de Correção de Umidade e Fator de Equivalência

Ao tratar dos procedimentos de preparo de medicamentos, uma das grandes referências na área afirma que:

As matérias-primas utilizadas no preparo de muitos medicamentos, obtidas natural ou sinteticamente, raramente podem ser utilizadas como se apresentam, sendo necessário submetê-las, quase sempre, a um certo número de procedimentos farmacotécnicos, destinados a transformá-las em “forma farmacêutica terapeuticamente ativa”, ou “fármaco ativo”. Estas formas farmacêuticas, que apresentam produto final sob o qual as substâncias ativas são aplicadas aos doentes, têm por objetivo não só facilitar a administração, como assegurar sua eficiência terapêutica e boa conservação. (PRISTA, 1981).

A necessidade ou não de correção ora se faz necessário e ora não se faz, não existindo regra fixa que estabeleça um critério de aplicação.⁽¹⁾

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. Igualmente é comum ao cotidiano da atividade magistral a necessidade de aplicação do fator de correção para compensar, por exemplo, presença de água ou de teor do princípio ativo, 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 inerentes a formulação em questão.⁽³⁾

O principal objetivo desta nota técnica é destacar itens que corriqueiramente causam dúvidas e dificultam a aplicação destes fatores, além de fornecer subsídios para a aplicação correta da correção em insumos terapeuticamente ativos.

Situações em que normalmente se emprega o fator de correção ou fator de equivalência: substância comercializada na forma diluída, substância na forma química de sal ou éster cujo produto farmacêutico de referência que a contém é dosificado em relação a sua molécula base, substância comercializada na forma de sal ou base hidratada cujo produto de referência é dosificado em relação à base ou sal anidro, substâncias que por razões farmacotécnicas e de segurança são diluídas na farmácia, sais minerais ou minerais aminoácidos quelatos em prescrições para as quais se deseja o teor elementar, agentes nutracêuticos relacionados em prescrições e disponíveis em forma diluída (ex.: licopeno, luteína, isoflavonas etc), correção do teor, quando o doseamento indicar valores menores do que o mínimo especificado na monografia farmacopeica.⁽²⁾

1. Fator de Correção

O fator de correção é utilizado para corrigir a diluição de uma substância, o teor do princípio ativo, o teor elementar de um mineral ou a umidade. Esses acertos são feitos com base nos certificados das matérias-primas ou nas diluições feitas na própria

farmácia. Nesta nota, será dado destaque para a aplicação do fator de correção de umidade.

1.1 Fator de Correção de Umidade

Ao analisar os certificados de análise dos insumos farmoquímicos, constata-se que a maioria possui água, que pode ser de duas maneiras: *livre* ou *crystalina*. Já que a água livre não faz parte da molécula - é uma característica física do insumo trazer água após a sua síntese - esta muitas vezes vem impregnada na molécula e, naturalmente, necessita ser corrigida, pois uma parte da massa do insumo não é de moléculas do ativo, mas sim água. Um caso típico é o ácido fólico que pode possuir até 8,5 % da sua massa de água. Logicamente um lote de ácido fólico que apresente um teor de água de 7,85 % em 100 mg de ácido fólico ter-se-á 7,85 mg de água e 92,15 mg de ácido fólico, ou seja, para ter 100 mg de ácido fólico é necessário pesar mais do que 100 mg. Como saber o quanto pesar de insumo com água livre? Da seguinte maneira:

Determina-se o fator de correção de umidade correlacionando em 100 mg de ativo o quanto realmente existe de ativo em 100 mg. Por exemplo, no caso do ácido fólico citado acima, em 100 mg de insumo tem-se 92,15 mg de ácido fólico, aplicando a regra de três tem-se:

$$\begin{array}{l} 100 \text{ mg de insumo} \text{ -----} 92,15 \text{ mg de ácido fólico} \\ x \text{ mg de insumo} \text{ -----} 100 \text{ mg de ácido fólico} \end{array}$$

$$x = (100 \times 100) / 92,15 = 108,52 \text{ mg}$$

Se transformar a regra de três de uma maneira geral ter-se-á:

$$\begin{array}{l} 100 \text{ mg de insumo} \text{ -----} (100 \% - \text{teor de água \%}) \text{ mg de ácido fólico} \\ x \text{ mg de insumo} \text{ -----} 100 \% \text{ ácido fólico} \end{array}$$

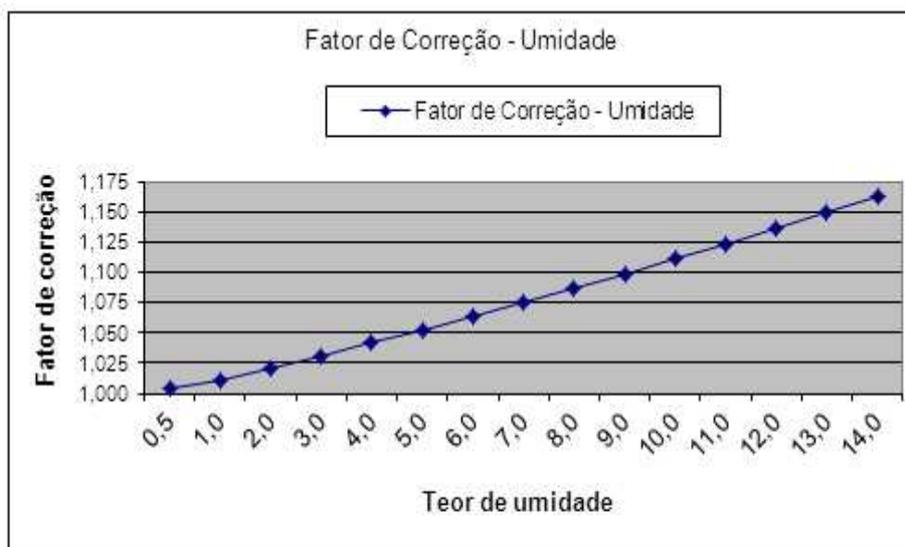
$$x = 100 \text{ mg. } \mathbf{100 \%} / (\mathbf{100 \% - \text{teor de água \%}})$$

Note que a parte em destaque é a determinação do fator de correção de umidade, conforme descrito no Manual de Equivalência da Anfarmag, como segue abaixo:

$$FCr = 100 \% / (100 \% - \text{teor de água})$$

1.1.1 Acima de qual teor de água livre é obrigatório corrigir?

Não há nenhum livro que declare oficialmente que acima de um teor de água livre é obrigatório realizar a correção, porém observa-se pelo gráfico e tabela abaixo que quanto maior o teor de água livre maior o fator de correção de umidade e logicamente menor a quantidade de ativo:



% de umidade	Fcr	% de umidade	Fcr	% umidade	Fcr	% umidade	Fcr
0,5	1,005	4,0	1,042	8,0	1,087	12,0	1,136
1,0	1,010	5,0	1,053	9,0	1,099	13,0	1,149
2,0	1,020	6,0	1,064	10,0	1,111	14,0	1,163
3,0	1,031	7,0	1,075	11,0	1,124	15,0	1,176

O teor de água livre superior a 2,0 % já implica em fatores de correção significativos tornando-se *recomendável* à correção da água.

1.1.2 Quais insumos devem-se corrigir a água?

Aqueles que apresentarem teor de umidade significativo devem ter correção. Segue uma sugestão para consulta rápida:

Insumo	Teor máximo de água	Especificação
Acetato de betametasona	4,00%	USP 34th ed.
Acetato de cálcio	7,00%	USP 34th ed.
Acetato de fludrocortisona	3,00%	USP 34th ed.
Acetonida fluocinolona	8,50%	USP 34th ed.
Aciclovir	6,0 %;	USP 34th ed.
Ácido fólico	8,50%	USP 34th ed.
Ácido tânico	12,00%	USP 34th ed.
Ampicilina anidra	2,00%	USP 34th ed.
Bacitracina zinco complexo	5,00%	USP 34th ed.
Butilbrometo de escopolamina	2,50%	Farm. Bras. 5° ed.
Cefazolina sódica	6,00%	USP 34th ed.
Cefuroxima sódica	3,50%	USP 34th ed.
Cianocobalamina	12,00%	USP 34th ed.

Cloridrato de clindamicina	3,0 à 6,0 %	USP 34th ed.
Cloridrato de hidroxizine	5,00%	USP 34th ed.
Cloridrato de minociclina	4,3 % à 8,0 %	USP 34th ed.
Cloridrato de tiamina	5,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Cloridrato palmitato de clindamicina	3,00%	USP 34th ed.
Cloroquina	2,00%	USP 34th ed.
Docusato de potássio	3,00%	USP 34th ed.
Eritromicina	10,00%	USP 34th ed.
Estearato de eritromicina	4,00%	USP 34th ed.
Estolato de eritromicina	4,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Estradiol	3,50%	Farm. Bras. 5° ed.
Etilsuccinato de eritromicina	3,00%	USP 34th ed.
Fenitoína sódica	2,50%	USP 34th ed.
Fenobarbital sódico	7,00%	USP 34th ed.
Folinato de cálcio	17,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Fosfato de clindamicina	6,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Fosfato de histamina	3,00%	USP 34th ed.
Fosfato dissódico de dexametasona	16,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Fosfato sódico de hidrocortisona	5,00%	USP 34th ed.
Fosfato sódico de prednisolona	6,50%	USP 34th ed.
Fosfato sódico de riboflavina	8,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Fosfato sódio de betametasona	10,00%	USP 34th ed.
Gliconato de magnésio	12,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Glucagon	10,00%	USP 34th ed.
Gluconato de potássio	3,00%	USP 34th ed.
Gluconato de zinco	11,60%	USP 34th ed.
Hidroxicobalamina	14,0 % à 18,0 %	USP 34th ed.
Isosorbida	24,0 % à 26,0 %	USP 34th ed.
Lactato de cálcio	3,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Levocarnitina	4,00%	USP 34th ed.
Levotiroxina sódica	11,00%	USP 34th ed.
Liotironina sódica	4,00%	USP 34th ed.
Metotrexato	12,00%	USP 34th ed.
Monoacetato de resorcinol	2,50%	USP 34th ed.
Nistatina	5,00%	USP 34th ed.
Ondasetrona	3,00%	USP 34th ed.
Óxido de magnésio	10,00%	USP 34th ed.
Paclitaxel	4,00%	USP 34th ed.
Pamoato de hidroxizine	5,00%	USP 34th ed.

Pantotenato de cálcio	5,00%	USP 34th ed.
Papaína	7,00%	USP 34th ed.
Pravastatina sódica	4,00%	USP 34th ed.
Simeticone	18,00%	USP 34th ed.
Sulfato de gentamicina	18,00%	USP 34th ed.
Sulfato de kanamicina	4,00%	USP 34th ed.
Sulfato de neomicina	8,00%	Farm. Bras. 5° ed.
Tetraciclina	13,00%	USP 34th ed.
Tirotricina	5,00%	USP 34th ed.
Tobramicina	8,00%	USP 34th ed.
Varfarina sódica (amorfa)	4,50%	USP 34th ed.

Lembramos que estes são valores de referência, que serão confrontados com o valor relatado no certificado de análise do insumo, pois podem existir diferenças nos diversificados lotes fabricados. O valor descrito no certificado de análise é aquele que deve ser considerado na aplicação da correção.

No caso de insumo farmoquímico não farmacopeico é necessário avaliar se o doseamento foi calculado sobre a base seca ou não. Caso não seja calculado em relação a base seca não se corrige, se calculado sobre a base seca deve-se corrigir. Se houver dúvidas de como foi calculado o doseamento é aconselhável entrar em contato com o fabricante/fornecedor para esclarecimento.

1.1.3 É necessário corrigir a água dos extratos secos padronizados?

É recomendável avaliação caso a caso: se mencionar no ensaio de doseamento que o marcador ou grupo foi calculado sobre a base seca é necessário calcular o fator de correção de umidade. Se no ensaio de doseamento não é mencionado que foi calculado sobre a base seca, não se determina o fator de umidade.

Seguem dois exemplos, de **extratos secos farmacopeicos**, apresentando a diferença:

a-) Certificado de análise *Ginkgo biloba* 24 %, especificação Farmacopeia Americana, a qual diz: “Não contém menos do que 22,0 % e não mais do que 27,0 % de flavonoides”. Não foi mencionado que o doseamento foi feito na base seca, logo não se calcula o fator de correção de umidade.

b-) Certificado de análise *Echinacea angustifolia*, especificação Farmacopeia Americana, a qual diz: “Não contém menos do que 4,0 % e não do que 5,0 % de fenóis, calculado na base seca”. Neste caso calcula-se o fator de correção de umidade.

No caso de **extrato seco não farmacopeico** é necessário avaliar se o doseamento foi calculado sobre a base seca ou não, e seguir como exemplificado anteriormente. Em caso de dúvida aconselha-se entrar em contato com o fabricante/fornecedor para obter informações.

A Farmacopeia Britânica expressa os extratos secos na base seca, logo os extratos secos adquiridos com especificação da Farmacopeia Britânica devem ter o teor de água corrigido. Já os extratos secos com especificação da Farmacopeia Americana terão o teor de água corrigido conforme os exemplos a e b mencionados anteriormente. A Farmacopeia Brasileira segue a mesma regra da Farmacopeia Americana.

2. Fator de Equivalência

O Fator de Equivalência 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.

Substâncias que possuem água cristalina, para um esclarecimento simplista, apresentam água como parte da molécula e é corrigida através do fator de equivalência, como pode ser observado no Manual de Equivalência da Anfarmag, por exemplo:

Insumos farmoquímicos	Fórmula Molecular	Fator de equivalência
Amoxicilina triidratada	$C_6H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$	1,15
Cloridrato de amilorida diidratado	$C_6H_8ClN_7O \cdot HCl \cdot 2H_2O$	1,13
Caféina monoidratada	$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$	1,09
Cloridrato de ciproheptadina sesquiidratado	$C_{21}H_{21}N \cdot HCl \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$	1,08
Lisinopril diidratado	$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$	1,09

Mas o farmacêutico precisa estar atento porque nem sempre que existe água cristalina será obrigado a calcular o fator de equivalência, por exemplo:

Insumos farmoquímicos	Fórmula Molecular	Fator de equivalência
Ácido cítrico monoidratado	$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$	1,00
Sulfato de atropina monoidratado	$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$	1,00
Cloreto de cetilpiridínio monoidratado	$C_{21}H_{38}ClN \cdot H_2O$	1,00
Cloridrato de L-Cisteína monoidratado	$C_3H_7NO_2S \cdot HCl \cdot H_2O$	1,00
Bromidrato de Dextrometorfano monoidratado	$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$	1,00

Logo se conclui que a aplicação do fator de equivalência deve ser avaliado caso a caso, devendo-se avaliar as referências (literaturas e medicamento de referência) quanto à necessidade do emprego ou não.

Sabendo como se calcula o fator de correção de umidade, a lista com as substâncias farmacopeicas mais críticas, basta saber como se calcula o fator de equivalência.

Quando a substância apresentar água na molécula, a farmácia deverá tomar cuidado para não realizar a correção da água em duplicidade. Isto porque, o fator de equivalência já considera a água. 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. Para evitar o equívoco, deve-se avaliar o insumo e calcular o quanto a água de cristalização representa do resultado da análise de água expresso no laudo. Será utilizado a amoxicilina tri-hidratada para demonstrar os cálculos.

Farmacopeia Brasileira 5ª edição:

AMOXICILINA TRI-HIDRATADA

Apresenta potência de, no mínimo, 900 microgramas e, no máximo, 1050 microgramas de amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S) por miligrama, em relação à substância anidra.

Água (5.2.20.1). 11,5% a 14,5%. Determinar em 0,3 g de amostra.

Cálculo do fator de equivalência da amoxicilina tri-hidratada em relação à amoxicilina base:

	Amoxicilina (base)	Amoxicilina tri-hidratada (sal)
Peso molecular	365,41 g/mol	419,46
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S.3H ₂ O

$$\text{Fator de equivalência (Feq)} = \text{massa do sal} / \text{massa da base}$$

$$\text{Feq} = 419,46 / 365,41$$

$$\text{Feq} = 1,14791 = 1,15$$

Observe que neste cálculo já está calculado o índice correspondente às três moléculas de água.

Cálculo da porcentagem da hidratação da molécula de amoxicilina em relação ao seu peso molecular.

OBS: Considerar inicialmente a substância com o teor para 100%, ou neste caso potência de 1000 microgramas de amoxicilina/mg, em relação à substância anidra. Será tratado em informe específico sobre potência de antibióticos.

3. Leitura complementar.

Quanto existe de água livre na amoxicilina triidratada?

O cálculo é realizado através dos valores mínimo e máximo da especificação do ensaio de água. No exemplo citado a especificação é entre 11,5 % e 14,5 %. Será inicialmente determinada a porcentagem que as três moléculas de água participam na molécula de amoxicilina:

	Água	Amoxicilina tri-hidratada (sal)
Peso molecular	18,02 g/mol	419,46 g/mol
Fórmula molecular	H ₂ O	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S.3H ₂ O

Regra de três:

419,46 (PM amoxicilina tri-hidratada) ----- 100%

(3 x 18,02) (água) ----- X

$$X = 5406 / 419,46$$

$$X = 12,8879... = 12,9\%$$

Frente a isto, em uma amoxicilina tri-hidratada com “teor” de 100%, a quantidade de água de cristalização corresponderá a 12,9%, ou seja, qualquer resultado acima deste valor será água livre. Entretanto, na maioria das vezes o teor da matéria-prima não é 100% e, portanto o valor calculado não se aplicaria e precisa ser ajustado com uma regra de três:

Exemplo 1: Valor 985 microgramas/mg de potência:

1000microgramas/mg-----12,9%

985 microgramas/mg ----- X

$$X = 12,71\%$$

O valor de 12,71 % é o teórico, se o certificado do fornecedor apresentar um valor de 13,15 % de água, significa que de água livre é 13,15 % - 12,71 % = 0,44 %. Nos casos das substâncias com água cristalina não é necessário corrigir a água livre, pois estas se apresentam em pequenas porcentagens.

Existem casos também de alguns princípios ativos requererem, 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, deve-se multiplicar a quantidade a ser pesada pelo fator de equivalência e pelo fator de correção.

REFERÊNCIAS

- USP 32th; Farmacopeia Brasileira 5^a ed.; Manual de equivalência Anfarmag, 3^a edição; Guia prático da farmácia Magistral, vol.1, 4^a ed; Revista Anfarmag n° 73, Encarte técnico n° 25, 2008