



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

SUZZY MARIA CARVALHO DANTAS

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ESPIRONOLACTONA PARA
ADMINISTRAÇÃO POR SONDA ENTERAL

FORTALEZA

2016

SUZZY MARIA CARVALHO DANTAS

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ESPIRONOLACTONA PARA
ADMINISTRAÇÃO POR SONDA ENTERAL**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Coordenação do Curso de Farmácia em 2016, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiani Lopes C. G. de Oliveira.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- D215a Dantas, Suzzy Maria Carvalho.
Avaliação da estabilidade de espirolactona para administração por sonda enteral./ Suzzy Maria Carvalho Dantas. – 2016.
42 f.: il. color.
- Monografia (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira.
1. Nutrição Enteral. 2. Estabilidade de Medicamentos. 3. Espirolactona. 4. Comprimidos.
I. Título.

SUZZY MARIA CARVALHO DANTAS

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ESPIRONOLACTONA PARA
ADMINISTRAÇÃO POR SONDA ENTERAL

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Coordenação do Curso de Farmácia em 2016,
da Universidade Federal do Ceará, como
requisito para obtenção do título de
Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiani Lopes
Capistrano Gonçalves de Oliveira.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Nirla Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Ma. Milena Pontes Portela Beserra
Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio e, em especial, aos meus pais, José Silveira Dantas Júnior e Rosângela Maria Carvalho Dantas, pelo amor, paciência e suporte aos meus estudos, e à minha avó, Maria do Socorro Carvalho de Mesquita, pela constante motivação e carinho.

Ao meu namorado, Ábner di Cavalcanti, por me apoiar incondicionalmente.

À Professora Dra. Cristiani Lopes, minha orientadora, pelos conhecimentos que me transmitiu, pela paciência, pela disponibilidade e suporte ao longo deste trabalho.

À Professora Dra. Nirla Rodrigues Romero e à Professora Ma. Milena Pontes Portela Beserra, que participaram da banca examinadora, pela disponibilidade em avaliar o trabalho.

À equipe técnica da Farmácia Escola pelo suporte e carinho.

Ao CEDEFAR por ceder a utilização de equipamentos e materiais importantes para realização deste trabalho.

Aos meus colegas do curso de Farmácia pelas alegrias e suporte.

Aos que acreditaram em mim e aos que não acreditaram pelo incentivo constante.

Aos que me deram força, mas não puderam acompanhar esta jornada (em memória).

À Vida.

“Não sabendo que era impossível,
foi lá e fez”.

(Jean Cocteau)

RESUMO

A administração de medicamentos por sonda enteral é uma prática comum em pacientes hospitalizados. Entretanto nem todos os fármacos estão disponíveis na forma farmacêutica líquida, a mais indicada para esta administração, recorrendo-se a manipulação dos medicamentos de forma alheia a critérios técnicos adequados. A espironolactona é um esteróide sintético pertencente ao grupo poupador de potássio, sendo considerada o diurético de escolha em pacientes com cirrose hepática. Tal fármaco apresenta estrutura química dotada de um grupo lactona o que o torna vulnerável a hidrólise. Apesar das características de solubilidade da espironolactona, de sua vulnerabilidade à quebra hidrolítica e de seus aspectos farmacotécnicos, este medicamento é comumente triturado e/ou disperso em água para administração por sonda enteral. O objetivo deste estudo foi verificar a estabilidade do fármaco espironolactona preparado a partir de comprimidos pelo método das seringas dosadoras (PORTELA, 2013) para administração por sonda enteral. A avaliação da estabilidade foi feita por espectrofotometria no ultravioleta (238 nm), conforme o método da farmacopeia britânica. O método foi avaliado quanto à especificidade, linearidade e precisão no laboratório. Para avaliação da estabilidade de espironolactona, um comprimido de espironolactona 25 mg foi inserido em uma seringa de 10 mL, cujo volume foi preenchido com água destilada. Depois de um tempo definido de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, realizou-se diluições com o conteúdo da seringa, resultando em uma concentração teórica de 10 µg/mL que foi submetida a leitura espectrofotométrica ultravioleta em 238 nm para o cálculo do teor. O método farmacopeico foi reproduzido em laboratório, apresentando $r^2 = 0,9968$ e equação da reta $y = 0,0461x - 0,0135$, construída utilizando o intervalo de concentração entre 5 e 15 µg/mL. A especificidade foi avaliada pela não interferência dos excipientes dos comprimidos no comprimento de onda de 238 nm. No estudo de estabilidade, o teor de espironolactona nos diferentes tempos de análise ficou dentro da faixa permitida, entre 95-105%. O método de análise mostrou-se adequado e reprodutível e a espironolactona apresentou-se estável na condição proposta de administração.

Palavras-chave: Comprimidos; Espironolactona; Estabilidade de medicamentos; Nutrição enteral.

ABSTRACT

The administration of medication by feeding tube is a common practice in hospitalized patients. However, some drugs are not available in liquid form, the most suitable for such administration, resulting in manipulation of drugs without appropriate technical criteria. Spironolactone is a synthetic steroid that belongs to the group of potassium sparing used in patients with liver cirrhosis. This drug has a chemical structure with a lactone group susceptible to hydrolysis. Although the susceptibility to hydrolysis of spironolactone and the solubility characteristics, the drug is commonly crushed and / or dispersed in water for administration by feeding tube. The objective of this study was to investigate the stability of the drug spironolactone prepared from tablets by the method of dosing syringes (PORTELA, 2013) for administration by feeding tube. The stability evaluation was made by ultraviolet spectrophotometry (238 nm) according to the method of the British Pharmacopoeia. The specificity, linearity and precision of the method were analyzed in the laboratory. To evaluate the stability of the spironolactone, a tablet of spironolactone 25 mg was introduced in a 10 ml syringe, the volume of which was filled with distilled water. After a set time of 10, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes, dilutions were performed with the contents of the syringe, resulting in a theoretical concentration of 10 µg/mL which was submitted to ultraviolet spectrophotometric reading at 238 nm for the calculation of the content. The pharmacopoeial method has been reproduced in the laboratory, with $r^2 = 0,9968$ and equation $y = 0,0461x - 0,0135$ constructed using the concentration range between 5 and 15 µg/mL. Specificity was evaluated by the non-interference of the tablet excipients at a wavelength of 238 nm. In the stability study of spironolactone, the obtained content in different analysis times obeyed the allowed range between 95-105%. The analysis method was adequate and reproducible. The spironolactone remained stable in the administration proposed condition.

Keywords: Tablets; Spironolactone; Drug stability; Enteral feeding.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da espironolactona.....	18
Figura 2 – Esquema de preparo da curva de calibração.....	24
Figura 3 – Esquema de preparo das amostras.....	26
Figura 4 – Espectro de absorção da povidona entre os comprimentos de onda de 200 a 300 nm.....	27
Figura 5 – Espectro de absorção da espironolactona – SQR 10µg/mL na faixa de 200 nm a 300 nm.....	28
Figura 6 – Representação gráfica da curva analítica da espironolactona em concentrações de 5,0 a 15,0 µg/mL usando o método espectrofotométrico na região de ultravioleta a 238 nm.....	31
Figura 7 – Representação dos vinte comprimidos de espironolactona do medicamento genérico com destaque para os pesos máximo e mínimo encontrados.....	33
Figura 8 – Representação dos vinte comprimidos de espironolactona do medicamento referência com destaque para os pesos máximo e mínimo encontrados.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores experimentais obtidos na construção da curva analítica para Espironolactona.....	30
Tabela 2 – Parâmetros do tratamento estatístico sobre os valores experimentais obtidos para a curva analítica de espironolactona.....	31
Tabela 3 – Análise de variância das absorvâncias obtidas na curva analítica de espironolactona por espectrofotometria na região UV.....	31
Tabela 4 – Determinação do teor do medicamento genérico e avaliação da precisão intradia e interdia do método.....	33
Tabela 5 – Determinação do teor do medicamento referência e avaliação da precisão intradia e interdia do método.....	33
Tabela 6 – Valores das médias obtidas para teor de espironolactona a partir da dispersão em seringas dosadoras em repouso por 10, 30, 60, 120 e 240 minutos, com análise do DPR.....	36
Tabela 7 – Análise da precisão dos teores de espironolactona encontrados para amostras diferentes submetidas ao preparo em seringas dosadoras.....	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Excipientes e respectivas solubilidades em metanol.....	23
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e Nutrição por sonda enteral.....	16
2.2	Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).....	16
2.3	Anti-Hipertensivos.....	17
2.3.1	<i>Diuréticos</i>.....	18
2.4	Espironolactona e estabilidade.....	19
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral.....	21
3.1.1	<i>Objetivos Específicos</i>.....	21
4.	MATERIAIS.....	22
4.1	Substância química de referência (SQR).....	22
4.2	Amostras.....	22
4.3	Excipiente.....	22
4.4	Equipamentos.....	22
5	MÉTODO.....	23
5.1	Método farmacopeico para doseamento de espironolactona em comprimidos.....	23
5.2	Reprodução do método farmacopeico para o doseamento de espironolactona por espectrofotometria no ultravioleta	23
5.2.1	<i>Especificidade</i>	23
5.2.2	<i>Linearidade</i>.....	24
5.2.2.1	<i>Preparo da solução de espironolactona - SQR</i>	24
5.2.2.2	<i>Espectro de absorção de espironolactona - SQR</i>	24
5.2.2.3	<i>Preparo da curva de calibração</i>	24
5.2.2.4	<i>Determinação dos limites de detecção e de quantificação</i>.....	25
5.2.3	<i>Precisão</i>.....	25
5.3	Análise dos comprimidos do medicamento genérico e referência.....	25
5.3.1	<i>Peso Médio</i>.....	26

5.3.2	<i>Determinação do teor de espironolactona nos comprimidos dos medicamentos genérico e referência.....</i>	26
5.3.3	<i>Avaliação da estabilidade de espironolactona nas seringas dosadoras.....</i>	26
5.4	Análise estatística.....	27
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
6.1	Análise do método farmacopeico.....	28
6.1.1	<i>Especificidade.....</i>	28
6.1.2	<i>Linearidade.....</i>	28
6.1.2.1	<i>Espectro de absorção de espironolactona – SQR.....</i>	28
6.1.2.2	<i>Curva analítica.....</i>	29
6.1.3	<i>Doseamento dos comprimidos e análise da precisão.....</i>	33
6.2	Peso Médio.....	34
6.3	Avaliação da estabilidade de espironolactona nas seringas dosadoras....	35
7	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos via sonda enteral é uma prática comum em hospitais, principalmente em unidades de terapia intensiva, onde se estabelece nutrição enteral (NE) via sonda enteral a fim de manter uma oferta adequada de nutrientes aos pacientes que possuem o trato gastrointestinal funcional, mas que são incapazes de se alimentar por via oral (HELDT; LOSS, 2013). Entretanto nem todos os fármacos estão disponíveis na forma farmacêutica líquida, a mais indicada para esta administração. Dessa forma, recorre-se a manipulação dos medicamentos de forma alheia a critérios técnicos adequados (HIDALGO *et al.*, 1995).

Os problemas mais comuns decorrentes à administração de medicamentos por sonda em pacientes submetidos à NE são a obstrução da sonda e as incompatibilidades nutrientes-fármacos e/ou aditivos-fármacos. Dentre tais incompatibilidades incluem a formação de gel, coagulação, aumento da viscosidade, separação de fases, granulação e precipitação (GOMES; REIS, 2003).

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores extrínsecos e intrínsecos. Entre os principais fatores extrínsecos estão luz, ar e umidade que podem afetar a estabilidade física dos medicamentos e acelerar o processo de decomposição química do fármaco. Já os fatores intrínsecos envolvem propriedades físico-químicas e vulnerabilidade aos processos de degradação (GIL, 2010).

Os procedimentos como abertura de cápsulas e trituração de comprimidos, podem ocasionar alterações na estabilidade dos fármacos, não se alcançando os níveis terapêuticos adequados e podem também ocasionar a obstrução das sondas (HIDALGO *et al.*, 1995; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010), sendo a causa mais citada a administração de formas farmacêuticas sólidas trituradas inadequadamente. Além disso, os produtos de incompatibilidade físico química contribuem para tal obstrução (GOMES; REIS, 2003).

Os fármacos vulneráveis à quebra hidrolítica, por exemplo, são geralmente derivados de ácido carboxílico, como ésteres, lactonas, carbamatos, amidas, lactamas e imida, como é o caso da espirolactona, um anti-hipertensivo dotado de um grupo lactona (GIL, 2010).

A espironolactona é um diurético poupador de potássio frequentemente coadministrado com diuréticos tiazídicos ou diuréticos de alça para o tratamento de edemas e da hipertensão arterial (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2012).

Em um estudo de observação retrospectivo publicado em 2010 por Gorzoni e colaboradores, sobre Medicamentos e Sondas de Nutrição, são listados medicamentos por via oral e respectivas razões de por que devem ser manipulados e prescritos com cautela em sondas de nutrição. São mais de 50 medicamentos listados, dentre os quais está a espironolactona, pela razão de não ser triturável.

Existem alguns estudos que visam padronizar o preparo de medicamentos orais para administração por sonda entérica, como o estudo: Avaliação da dispersão das formas farmacêuticas sólidas padronizadas no Hospital Geral Waldemar Alcântara (HGWA) por Portela, em 2013, no qual a espironolactona é dispersa em 10 mL de água mineral em seringa dosadora, por 10 minutos antes da administração via sonda enteral, evitando assim que o comprimido seja triturado.

As formas farmacêuticas sólidas representam a maioria dos medicamentos com posologia inadequada para crianças, sendo necessária a divisão do comprimido para obtenção da dosagem adequada para o paciente. Alguns medicamentos são de largo uso hospitalar e não estão disponíveis na forma líquida, sendo preparados de forma extemporânea, como é o caso de hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, griseofulvina, cetoconazol, prednisona, isoniazida e baclofeno (COSTA; LIMA; COELHO, 2009). A produção de formulações extemporâneas a partir de formas farmacêuticas orais sólidas representa um risco reconhecido, uma vez que informações sobre biodisponibilidade e estabilidade física, química e microbiológica das formulações resultantes não estão prontamente disponíveis (COSTA; REY; COELHO, 2009)

No trabalho de Jamal e Dumker, em 2012, sobre Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um hospital de Cascavel, Paraná, é recomendada a suspensão da espironolactona em glicerina, visto que tal princípio ativo não é solúvel em água. Embora haja tentativas de padronizar o preparo de medicamentos sólidos orais para administração por sonda enteral, ainda não existe um protocolo geral com suporte em estudos clínicos e em estudos de estabilidade para os medicamentos utilizados.

Apesar das características de solubilidade da espironolactona, da sua vulnerabilidade à quebra hidrolítica e dos seus aspectos farmacotécnicos, este medicamento é comumente triturado e/ou disperso em água para administração via sonda enteral em pacientes incapazes de utilizar a via oral. Com isso, faz-se necessária a avaliação da estabilidade desse ativo nas mesmas condições de preparo realizadas no hospital de referência para este projeto, HGWA, a fim de verificar se há alterações em seu teor a ponto de comprometer a farmacoterapia do paciente.

O presente projeto de pesquisa faz parte de um Projeto Guarda-Chuva intitulado: “Administração de medicamentos por sonda: Validação do método dispersão de comprimidos e estudo de efetividade e segurança”, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Neste Projeto serão realizados estudos de estabilidade coordenados pela Profa. Dra. Cristiani Lopes C. G. de Oliveira e estudos clínicos coordenados pela Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles, segundo o protocolo estabelecido no HGWA (PORTELA, 2013) para administração de medicamentos por sonda enteral.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e Nutrição por sonda enteral

Entende-se por DCNT todas aquelas doenças que requerem contínua atenção e esforços de um grande conjunto de equipamentos, de políticas públicas e das pessoas em geral. Dentre tais doenças destacam-se: as doenças cardiovasculares, as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas e diabetes mellitus (BRASIL, 2008).

No Brasil, desde a década de 60, observa-se o processo de transição epidemiológica que resulta em alterações nos padrões de ocorrência das doenças. Tal transição caracteriza-se pela mudança do perfil de morbidade e de mortalidade de uma população, com diminuição progressiva das mortes por doenças infectocontagiosas e elevação das mortes por doenças crônicas (BRASIL, 2008). Em 2008, do total de mortes que ocorreram no mundo, 63% foram relacionados às DCNT, 80% destes óbitos ocorreram em países de baixa ou média renda. Em 2009 as DCNT responderam por 72,4% do total de óbitos. As quatro doenças - doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças respiratórias crônicas e diabetes - responderam por 80,7% dos óbitos por doenças crônicas (DUNCAN *et al.*, 2012).

As complicações ocasionadas pela falta de cuidado clínico e tratamento das DCNT podem levar a necessidade de suporte para manutenção das funções vitais do paciente. Algumas condições clínicas podem afetar a capacidade natural de ingestão dos alimentos, por exemplo, sendo necessária que a nutrição do paciente seja realizada por sonda de NE (JAMAL; DUMKER, 2012).

2.2. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

Entende-se por HAS uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), associada frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

A HAS é um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo também o principal fator de risco para as complicações mais comuns como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, além da doença renal crônica terminal. A mesma é responsável por

pelo menos 40% das mortes por acidente vascular cerebral, por 25% das mortes por doença arterial coronariana e, em combinação com o diabetes, 50% dos casos de insuficiência renal terminal (BRASIL, 2006).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 17 milhões de mortes em 2012, representando três em cada dez óbitos. Desses, sete milhões de pessoas morreram por doenças isquêmicas do coração, e 6,2 milhões, por acidente vascular cerebral (OMS, 2016)

Os principais fatores que determinam um controle muito baixo da HAS são as negligências em seu diagnóstico e tratamento, por ser na maior parte do seu curso assintomática e a baixa adesão, por parte do paciente, ao tratamento prescrito (GIROTTO *et al.*, 2013).

A HAS é definida por valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica ≥ 90 mmHg em medidas de consultório. O diagnóstico deverá ser sempre validado por medidas repetidas, em condições ideais, em, pelo menos, três ocasiões (FIGUEIREDO *et al.*, 2009).

Para o controle do nível pressórico arterial, recomenda-se tratamento não-farmacológico associado ao tratamento farmacológico. O tratamento não-farmacológico envolve de maneira geral o controle do excesso de peso, adoção de hábitos alimentares saudáveis, redução do consumo de bebidas alcoólicas, abandono do tabagismo e prática de atividades físicas regulares. Já o tratamento farmacológico envolve a utilização de agentes anti-hipertensivos e terapia com anticoagulantes (BRASIL, 2006).

2.3. Anti-hipertensivos

A terapia anti-hipertensiva geralmente não é dirigida para uma causa específica, ela necessariamente depende de interferir nos mecanismos fisiológicos normais que regulam a pressão arterial. Os fármacos anti-hipertensivos são classificados em categorias de acordo com o principal local regulador ou mecanismo sobre o qual atuam. As categorias gerais são: diuréticos, agentes simpaticoplégicos ou simpaticolíticos, vasodilatadores diretos e agentes que bloqueiam a produção ou a ação da angiotensina (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010; BRUNTON; LAZO; PARKER, 2012).

De maneira geral, os diuréticos reduzem a PA pela depleção de sódio corporal e diminuição do volume sanguíneo, os agentes simpaticoplégicos reduzem a resistência vascular

periférica, inibem a função cardíaca e aumentam o acúmulo venoso de sangue nos vasos de capacitância, reduzindo dessa forma o débito cardíaco. Já os vasodilatadores diretos relaxam o músculo liso vascular, dilatando os vasos de resistência, aumentando a capacitância. Por fim, os agentes que bloqueiam a produção ou a ação da angiotensina reduzem a resistência vascular periférica e potencialmente o volume sanguíneo (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010).

O fato desses grupos de fármacos atuarem por diferentes mecanismos permite a associação de fármacos de dois ou mais grupos com aumento da eficácia e, em alguns casos, diminuição da toxicidade (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010).

2.3.1 Diuréticos

Diuréticos aumentam a taxa do fluxo de urina e a excreção de sódio, sendo utilizados para ajustar o volume e/ou composição de fluidos do corpo em uma variedade de situações clínicas, incluindo a hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, síndrome nefrótica, e cirrose (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2012).

Os diuréticos são divididos basicamente em quatro classes: inibidores da anidrase carbônica, diuréticos de alça, tiazídicos e poupadores de potássio. Os mecanismos de cada classe são resumidamente o que se segue:

- Inibidores da anidrase carbônica: inibem esta enzima do túbulo contorcido proximal, ocasionando o bloqueio da reabsorção de bicarbonato de sódio e causando a diurese.
- Diuréticos de alça: inibem seletivamente a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso. Devido à grande capacidade absorptiva de NaCl desse segmento e do fato da ação diurética desses fármacos não serem limitadas pelo desenvolvimento de acidose, tais fármacos são os agentes diuréticos mais eficazes disponíveis.
- Tiazídicos: bloqueiam o transportador de NaCl no túbulo contorcido distal.
- Poupadores de potássio: reduzem a absorção de sódio nos túbulos e ductos coletores. A absorção de sódio e secreção de potássio nesse local é regulada

pela aldosterona, portanto tais agentes diuréticos podem atuar como antagonistas da aldosterona ou podem interferir diretamente na entrada de sódio por meio dos canais iônicos seletivos para sódio (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010).

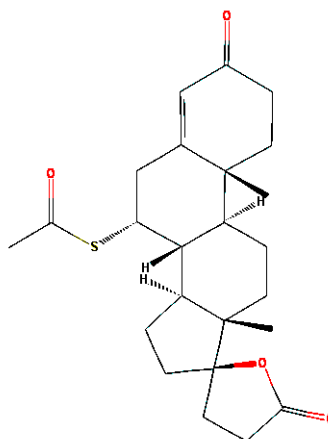
2.4. Espironolactona e estabilidade

A espironolactona é um esteróide sintético pertencente ao grupo poupador de potássio. Atua como antagonista competitivo da aldosterona, portanto seu início e duração de ação são determinados pela cinética da resposta à aldosterona no tecido-alvo (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2010).

Este agente diurético é comumente utilizado para tratamento de edema e HAS, sendo também particularmente útil no tratamento de hiperaldosteronismo primário causado por adenomas adrenais ou hiperplasia adrenal bilateral e de edemas refratários associados com aldosteronismo secundário causado por falha cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica e ascite grave. A espironolactona é considerada o diurético de escolha em pacientes com cirrose hepática (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2012).

A espironolactona apresenta estrutura química (Figura 1) dotada de um grupo lactona o que a torna vulnerável a hidrólise (GIL, 2010). O grau de hidrólise depende principalmente da temperatura e do pH do meio. Como alternativas a redução de reações de hidrólise em medicamentos, comumente utiliza-se propilenoglicol em sua formulação. Outra opção é a utilização de surfactantes, que aumentam a solubilidade do medicamento em pH de menor hidrólise, diminuindo o risco de hidrólise e perda da eficácia do princípio ativo (JAMAL; DUMKER, 2012).

Figura 1. Estrutura química da Espironolactona.



Durante o processo de pulverização a espironolactona pode apresentar transições polimórficas. Embora um fármaco possa coexistir em duas ou mais formas polimórficas ou fases cristalinas, somente uma delas é a forma termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão. Em geral, a forma mais estável exibe maior ponto de fusão, menor solubilidade e máxima estabilidade química (ARAÚJO *et al.*, 2012).

A influência do polimorfismo na biodisponibilidade é considerada a mais importante consequência do fenômeno na área farmacêutica e ocorre quando existe dependência entre a velocidade de dissolução *in vivo* e a velocidade de absorção. Os principais parâmetros que sofrem impacto *in vivo* são a concentração plasmática máxima (C_{max}) e o tempo necessário para obtê-la (t_{max}). Tal fato é o reflexo das consequências do polimorfismo na solubilidade, uma vez que a forma mais estável (menor energia livre) possui menor solubilidade. Isto resulta, em grande parte dos casos, em menor velocidade de dissolução com consequente baixa na velocidade de absorção (ARAÚJO *et al.*, 2012).

Procedimentos inadequados de preparação de medicamentos para administração por sonda enteral, como trituração de certos comprimidos, abertura de cápsulas, assim como questões de solubilidade e hidrólise, podem relacionar-se com a redução da estabilidade do medicamento comprometendo sua segurança e eficácia (HIDALGO *et al.*, 1995; CATÁLAN *et al.*, 2001; JAMAL; DUMKER, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a estabilidade, por espectrofotometria no ultravioleta, de preparações obtidas a partir de comprimidos de espironolactona previamente dispersos em água em seringas dosadoras.

3.1.1. Objetivos específicos

- Determinar o peso médio de comprimidos de espironolactona de medicamento genérico e de referência.
- Reproduzir o método farmacopeico britânico e avaliá-lo quanto à especificidade, linearidade e precisão para a análise de espironolactona nos comprimidos.
- Avaliar a estabilidade dos comprimidos dispersos em seringa dosadora com água imediatamente antes da administração pela sonda enteral e nos tempos de 30, 60, 120, 180 e 240 minutos de repouso.

4 MATERIAIS

4.1. Substância química de referência (SQR)

A SQR utilizada foi da Farmacopeia Americana Espironolactona-USP, lote LOL557, vigente, conteúdo 125 mg e pureza 99,7%.

4.2. Amostras

Foram utilizados comprimidos, obtidos comercialmente, de espironolactona 25 mg:

- Medicamento genérico do laboratório Germed (Lote 586568, Fabricação 10/13, Validade 10/15); (excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, sulfato de cálcio diidratado);
- Medicamento de referência do laboratório Pfizer (Lote 1901, Fabricação 05/14, Validade 05/16); (excipientes: amido, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, lactose monoidratada).

4.3. Excipiente

O excipiente utilizado foi a povidona cedida pelo laboratório de Farmacotécnica da UFC.

4.4. Equipamentos

- Espectrofotômetro UV/Vis
Marca: Spectronic (Thermo Spectronic);
Modelo: Gênese 10uv
- Seringas Dosadoras 10 mL - Marca: Descarpack
- Balança analítica - Marca: GEHAKA
- Chapa aquecedora - Marca: Quimis

5 MÉTODO

5.1. Método farmacopeico para doseamento de espironolactona em comprimidos

Deve-se triturar 20 comprimidos e a uma quantidade do pó que contenha 25 mg de espironolactona, adicionar 100 mL de metanol e aquecer até a ebulição sob agitação. Ao arrefecer, realizar diluição a fim de se obter solução de concentração 10 µg/mL, utilizando como solvente o metanol. Medir a absorvância da solução resultante a 238 nm, utilizando como branco o metanol (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013). Ao método farmacopeico britânico, adicionou-se etapa de decantação de 20 minutos antes da realização das diluições a fim de reduzir a interferência dos excipientes não sólúveis na análise, o tempo foi escolhido com base na limpidez do sobrenadante, obtendo-se menor variação das leituras espectrofotométricas.

5.2. Reprodução do método farmacopeico para o doseamento de espironolactona por espectrofotometria no ultravioleta

Para a reprodução do método farmacopeico (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013), analisou-se o mesmo quanto à especificidade, linearidade e precisão para a avaliação do teor de espironolactona nos comprimidos.

5.2.1 Especificidade

A especificidade foi avaliada frente aos excipientes contidos nos medicamentos genérico e referência. O Quadro 1 apresenta os excipientes em ambos os medicamentos e respectivas solubilidades.

Quadro 1. Excipientes e suas respectivas solubilidades em metanol.

Excipientes	Medicamento		Solubilidade em metanol
	Genérico	Referência	
Amido	presente	presente	Praticamente insolúvel
Celulose microcristalina	-	presente	Praticamente insolúvel
Dióxido de silício coloidal	-	presente	Praticamente insolúvel
Estearato de magnésio	presente	presente	Praticamente insolúvel
Lactose monoidratada	-	presente	Praticamente insolúvel
Povidona	presente	-	Solúvel
Sulfato de cálcio diidratado	presente	-	Praticamente Insolúvel

Analisou-se o espectro de absorção da povidona, único excipiente do comprimido solúvel em metanol, na faixa de comprimento de onda de 200 a 300 nm, utilizando como branco o metanol. Foi pesado o correspondente a 5% do peso médio, segundo especificação máxima para o mesmo como agente aglutinante (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), transferindo-se para balão de 200 mL, completando-se o volume com metanol. Recolheu-se uma alíquota de 800 µl deste balão, transferindo-a para balão volumétrico de 10 mL, completou-se o volume com metanol, resultando em uma concentração de 5,2 µg/mL.

5.2.2 Linearidade

5.2.2.1 Preparo da solução de espironolactona - SQR

Foram pesados 10 mg de Espironolactona SQR e transferidos para balão de 100 mL o qual teve seu volume completado com metanol, resultando em uma solução de concentração de 0,1 mg/mL. A partir desta solução, retirou-se alíquota de 1 mL, transferindo-a para balão volumétrico de 10 mL, o qual teve seu volume completado com metanol, resultando em uma solução de concentração 10 µg/mL para ser lida junto às amostras por espectrofotometria no comprimento de onda de 238 nm, utilizando como branco o solvente metanol.

5.2.2.2 Espectro de absorção de espironolactona - SQR

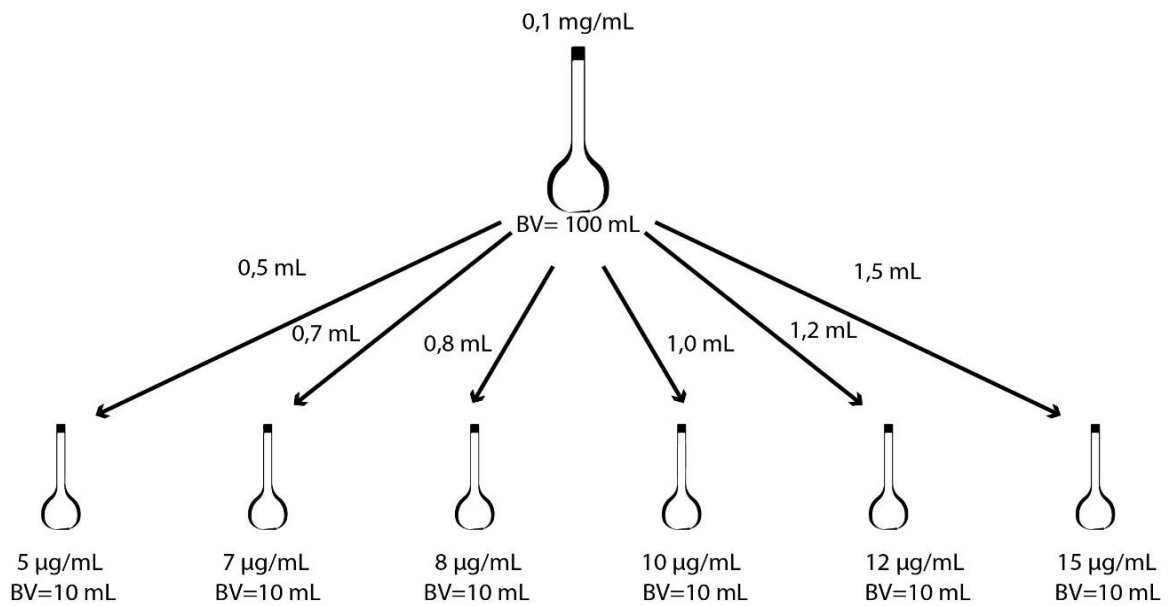
O espectro de absorção de espironolactona foi obtido em metanol, em concentração de 10 µg/mL na região UV. As leituras foram realizadas entre 200 – 300 nm em espectrofotômetro Spectronic, modelo Gênese 10 uv, utilizando-se cubetas de quartzo com 1 cm de caminho óptico.

5.2.2.3 Preparo da curva de calibração

Foram pesados 10 mg de Espironolactona SQR e transferidos para balão de 100 mL o qual teve seu volume completado com metanol, resultando em uma solução de concentração de 0,1 mg/mL. A partir desta solução, foram retiradas alíquotas de 0,5 mL, 0,7 mL, 0,8 mL, 1 mL, 1,2 mL e 1,5 mL com auxílio de micropipetador de volume regulável na faixa de 0,1 mL a 1 mL. Tais alíquotas foram transferidas para balões volumétricos de 10 mL distintos os quais tiveram seu volume completados com metanol, resultando em soluções de concentrações de 5 µg/mL, 7 µg/mL, 8 µg/mL, 10 µg/mL, 12 µg/mL, 15 µg/mL (Figura 2). Obteve-se cada concentração em triplicata, sendo lida em espectrofotômetro no comprimento de onda de 238

nm, utilizando como branco o solvente metanol. O ensaio foi realizado em três dias diferentes, resultando em três curvas analíticas.

Figura 2. Esquema de preparo da curva de calibração.



Fonte: Autoria própria.

5.2.2.4 Determinação dos limites de detecção e de quantificação

O limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) de espironolactona foram determinados a partir das três curvas analíticas obtidas, com a análise dos dados feita no programa Origin 7.0®.

5.2.3 Precisão

Foi avaliada em três dias diferentes pela análise de 6 amostras de concentração 10 µg/mL para cada dia. A precisão foi avaliada pelo desvio padrão relativo intradia e interdia do teor calculado a partir das leituras espectrofotométricas. Esta análise foi feita para os comprimidos do medicamento referência e genérico.

5.3. Análise dos comprimidos do medicamento genérico e referência

Os comprimidos do medicamento genérico e de referência foram analisados quanto ao peso médio, ao teor de espironolactona e à estabilidade da espironolactona em seringas dosadoras segundo técnica de administração por sonda (PORTELA, 2013).

5.3.1 *Peso Médio*

A análise do peso médio foi realizada pela pesagem individual de 20 comprimidos, comparando-se com a variação permitida pela Farmacopeia Brasileira (2010) para cada caso. Esse procedimento foi realizado para o medicamento genérico e para o medicamento de referência.

5.3.2 *Determinação do teor de espironolactona nos comprimidos dos medicamentos genérico e referência*

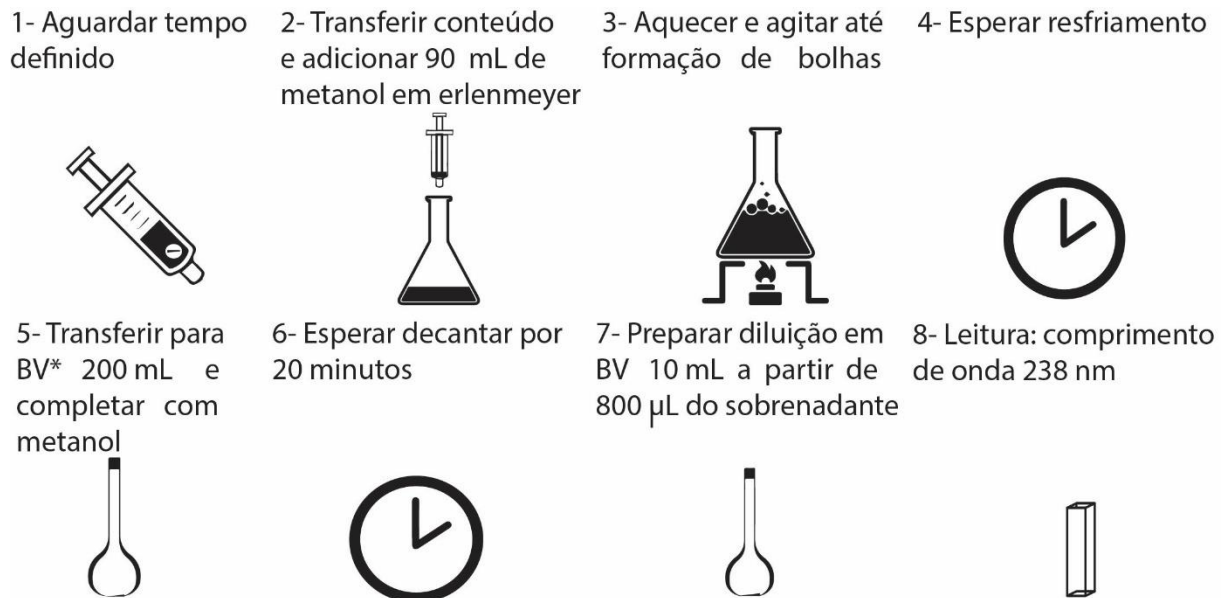
Os 20 comprimidos de espironolactona 25 mg utilizados para análise do peso médio foram triturados e deste triturado foram pesados o correspondente ao peso médio obtido, sendo transferido para erlenmeyer, adicionando-se ao mesmo 90 mL de metanol, sendo posteriormente levado à placa aquecedora, sob agitação ocasional, até a formação de bolhas. Após resfriamento do erlenmeyer, seu conteúdo foi transferido para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com metanol. Deixou-se o balão em repouso por 20 minutos, a fim de decantar os excipientes em suspensão. Após este tempo, recolheu-se uma alíquota de 800 µL deste balão, transferindo-a para balão volumétrico de 10 mL, completando-se o volume com metanol, resultando em uma concentração teórica de 10 µg/mL. A diluição final foi realizada em seis replicatas, resultando, portanto, em 6 soluções de concentração 10 µg/mL, as quais foram avaliadas por espectrofotometria no comprimento de onda de 238 nm. Os resultados obtidos também foram utilizados para análise da precisão do método.

5.3.3. *Avaliação da estabilidade de espironolactona nas seringas dosadoras*

Tendo por base o protocolo do Hospital Geral Waldemar Alcântara (PORTELA, 2013), o comprimido de espironolactona é inserido em uma seringa de 10 mL, cujo volume é preenchido por água mineral, aguardando por 10 minutos a dispersão do comprimido para posterior administração em sonda enteral. Portanto, em laboratório, um comprimido de espironolactona 25 mg foi inserido em uma seringa de 10 mL, cujo volume foi posteriormente preenchido com água destilada. Depois de um tempo definido de 10, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos, o conteúdo da seringa foi transferido para erlenmeyer, adicionando-se ao mesmo 90 mL de metanol, sendo posteriormente levado à placa aquecedora, sob agitação ocasional, até a formação de bolhas. Após resfriamento do erlenmeyer, seu conteúdo foi transferido para balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com metanol. Deixou-se o balão em repouso

por 20 minutos, a fim de decantar os excipientes em suspensão. Após este tempo, recolheu-se uma alíquota de 800 μL deste balão, transferindo-a para balão volumétrico de 10 mL, completando-se o volume com metanol, resultando em uma concentração teórica de 10 $\mu\text{g/mL}$. A partir desta última diluição, realizou-se leitura espectrofotométrica ultravioleta no comprimento de onda de 238 nm, utilizando como branco o solvente metanol. Este procedimento foi realizado em triplicata para cada tempo especificado (Figura 3).

Figura 3. Esquema de preparo das amostras.



Fonte: Autoria própria.

5.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando os programas Microsoft Excel 2010® e Origin 7.0®.

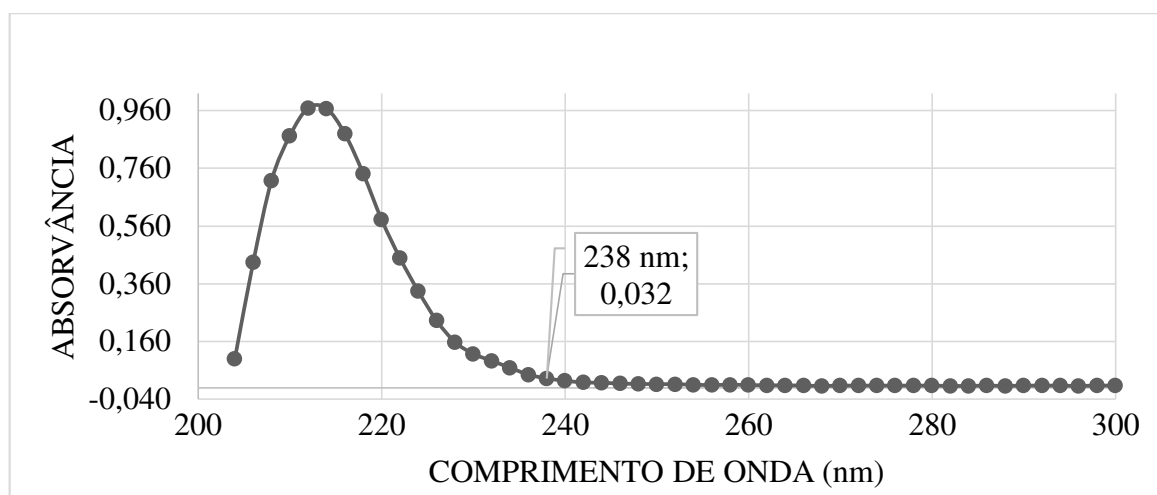
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Análise do método farmacopeico

6.1.1. Especificidade

Obteve-se o espectro de absorção da Povidona (Figura 4). Tal excipiente apresentou absorvância de 0,032 no comprimento de onda de 238 nm.

Figura 4. Espectro de absorção da povidona entre os comprimentos de onda de 200 a 300 nm.



Fonte: Autoria própria.

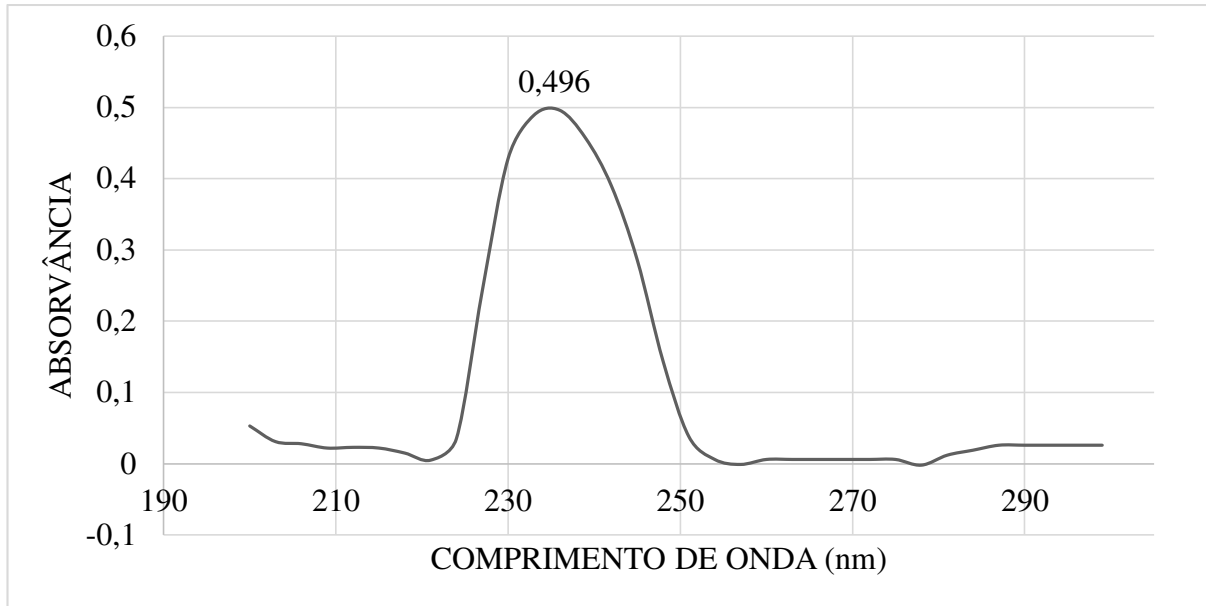
Dentre os excipientes utilizados para fabricação do comprimido de espironolactona, a povidona é o único solúvel em metanol, solvente utilizado para realização das diluições. Os outros excipientes são removidos por decantação, de forma que é possível afirmar que o método é específico, visto que a povidona não apresentou interferência significativa na análise.

6.1.2. Linearidade

6.1.2.1 Espectro de absorção de espironolactona – SQR

Obteve-se o espectro de absorvância da espironolactona – SQR com o fim expositivo do pico de absorção no comprimento de onda utilizado para as análises (Figura 5).

Figura 5. Espectro de absorção da espironolactona – SQR 10 μ g/mL na faixa de 200 nm a 300 nm.



Fonte: Autoria própria.

Para a análise espectrofotométrica, normalmente se escolhe o comprimento de onda do máximo de absorvância por duas razões : (1) A sensibilidade da análise é maior no máximo de absorção, pois temos a resposta máxima para uma dada concentração de analito. (2) A curva é relativamente plana no máximo, de modo que há pouca variação de absorvância se o monocromador deriva um pouco ou se a largura da banda de transmissão muda ligeiramente (HARRIS, 2010). Segundo o exposto, a espironolactona apresenta pico de absorção de 0,496 no comprimento de onda de 238 nm, confirmando o mesmo como o comprimento de onda mais apropriado para a análise.

6.1.2.2 Curva analítica

Foram obtidas três curvas analíticas em três dias diferentes, obtendo-se, portanto, três valores de absorvância para cada concentração (Tabela 1). Os dados foram tratados (Tabela 2 e Tabela 3) para construção de uma curva única (Figura 6).

Tabela 1. Valores experimentais obtidos na construção da curva analítica para Espironolactona.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Absorvâncias	Absorvância média \pm e.p.m*	Desvio padrão	DPR* %
	0,242			
5,0	0,240	$0,243 \pm 0,0033$	0,0041	1,71
	0,248			
	0,332			
7,0	0,331	$0,335 \pm 0,0041$	0,0071	2,11
	0,342			
	0,385			
8,0	0,380	$0,385 \pm 0,0020$	0,0035	0,91
	0,390			
	0,467			
10,0	0,472	$0,475 \pm 0,0073$	0,0127	2,68
	0,485			
	0,554			
12,0	0,563	$0,566 \pm 0,0110$	0,0191	3,37
	0,581			
	0,685			
15,0	0,716	$0,705 \pm 0,0118$	0,0205	2,91
	0,714			

e.p.m= erro padrão médio.

DPR= Desvio padrão relativo.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 2. Parâmetros do tratamento estatístico sobre os valores experimentais obtidos para a curva analítica de espirolactona.

Parâmetros	Resultados
λ (nm)	238
Faixa linear ($\mu\text{g/mL}$)	5 -15
Equação: $y = bx + a$	$y = 0,0461x + 0,0135$
Intercepto (a)	0,0135
INTERVALO DE CONFIANÇA DO INTERCEPTO	-0,000413 a 0,027431
Inclinação (b)	0,0461
INTERVALO DE CONFIANÇA DA INCLINAÇÃO	0,0447201 a 0,047488
Desvio padrão da curva	0,004501
Limite de detecção ($\mu\text{g/mL}$)	0,29
Limite de quantificação ($\mu\text{g/mL}$)	0,97
r (coeficiente de correlação)	0,9968
n	6

Fonte: Autoria própria.

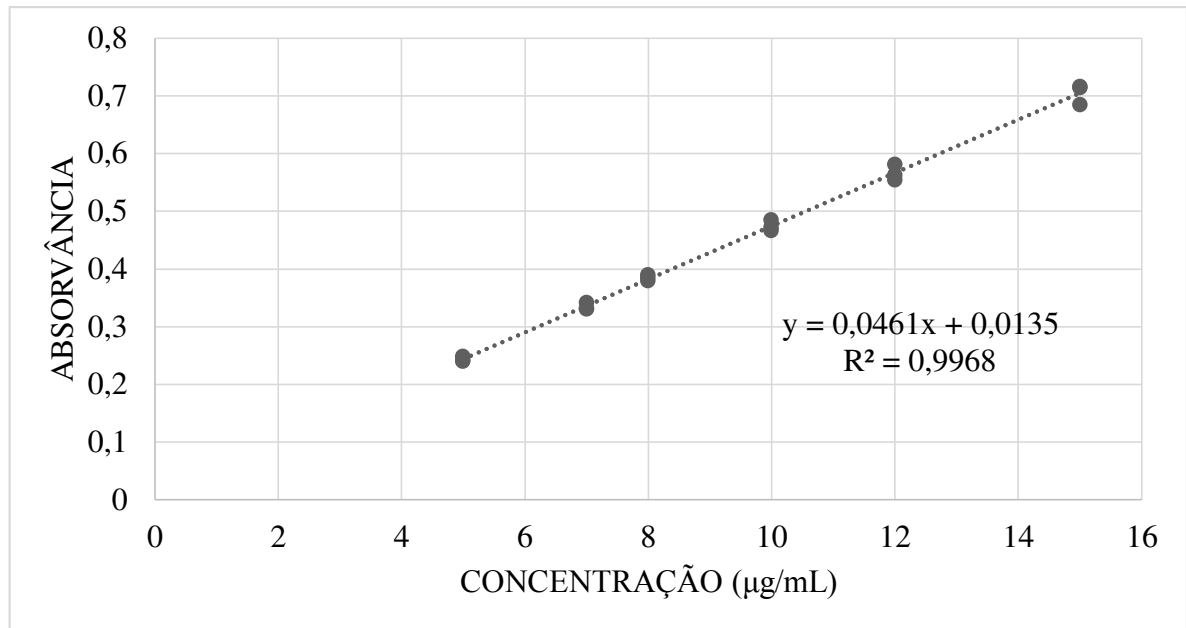
Tabela 3. Análise de variância das absorvâncias obtidas na curva analítica de espirolactona por espectrofotometria na região UV

Fontes de variação	gL	Soma dos quadrados	Variância	F_{calc}	F_{tab}
Regressão linear	1	0,4177	0,4177	4985,905*	4,75
Resíduo	16	0,0013	8,38E-05		
Total	17	0,4190			

*Significativo $p < 0,05$

Fonte: Autoria própria.

Figura 6. Representação gráfica da curva analítica da espironolactona em concentrações de 5,0 a 15,0 $\mu\text{g/mL}$ usando o método espectrofotométrico na região de ultravioleta a 238 nm.



Fonte: Autoria própria.

Tendo em vista os dados obtidos é possível afirmar que o método é linear, visto que atendeu aos requisitos da legislação vigente, apresentando coeficiente de correlação (r^2) acima de 0,99 (BRASIL, 2003). A Tabela 3 representa a validade da regressão linear da curva analítica calculada utilizando análise de variância (ANOVA) dos valores de absorvância obtidos na curva analítica de espironolactona usando o método espectrofotométrico na região UV, com $F_{\text{calculado}} > F_{\text{tabelado}}$. Os limites de detecção e de quantificação (Tabela 2) foram estabelecidos por tratamento estatístico em 0,29 $\mu\text{g/mL}$ e 0,97 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

6.1.3. Doseamento dos comprimidos e análise da precisão

Os teores dos medicamentos genérico (Tabela 4) e referência (Tabela 5) foram obtidos, sendo avaliada a precisão do método para cada fornecedor.

Tabela 4. Determinação do teor do medicamento genérico e avaliação da precisão intradia e interdia do método.

Amostra	Dias		
	1	2	3
1	100,99	102,48	105,69
2	100,99	102,69	102,05
3	103,34	102,77	101,20
4	102,48	103,12	102,27
5	101,41	103,34	104,40
6	100,70	105,26	101,63
DPR Intradia	1,02	0,99	1,72
DPR Interdia		0,82	

Fonte: Autoria própria.

Tabela 5. Determinação do teor do medicamento referência e avaliação da precisão intradia e interdia do método.

Amostra	Dias		
	1	2	3
1	100,08	101,51	103,30
2	100,94	102,44	103,09
3	96,64	99,43	102,23
4	98,57	101,65	102,66
5	99,43	101,72	102,01
6	96,64	102,66	103,30
DPR Intradia	1,81	1,13	0,54
DPR Interdia		2,06	

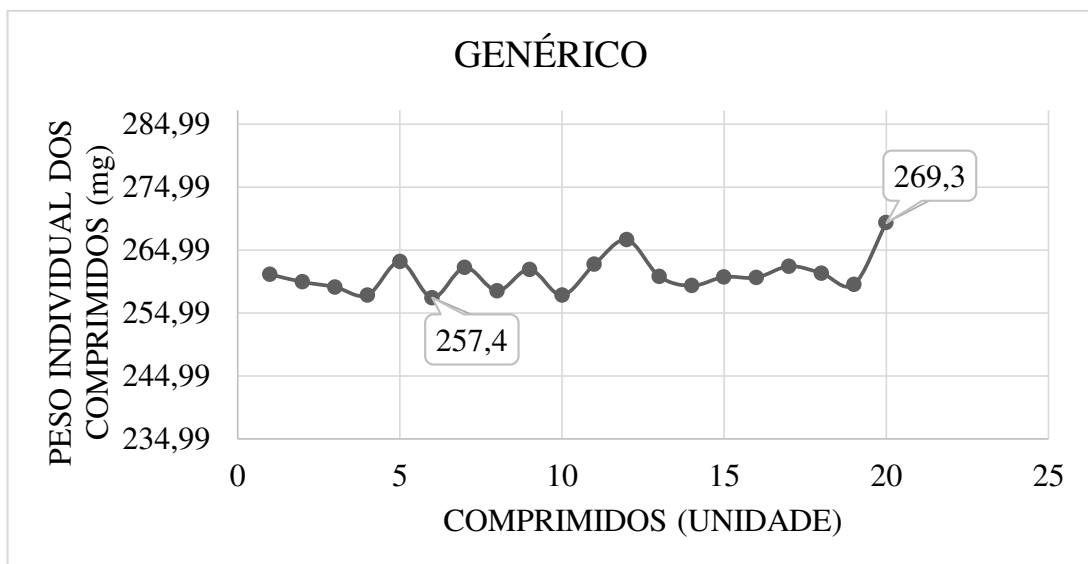
Fonte: Autoria própria.

O teor do fármaco manteve-se em uma faixa de 100,99% a 105,69% para comprimidos do medicamento genérico (Tabela 4) e em uma faixa de 96,64% a 103,30% para comprimidos do medicamento referência (Tabela 5). Os teores obtidos estão entre os valores especificados na Farmacopeia Britânica de 95% a 105%, excetuando duas amostras do medicamento genérico que apresentaram teor de 105,26% e 105,69%, possivelmente por erro instrumental, visto que foram utilizados balões não calibrados para a análise. Para a precisão do método farmacopeico britânico para doseamento do medicamento genérico, obteve-se os valores de desvio padrão relativo interdia e intradia abaixo de 5% que está coerente com a legislação vigente (BRASIL, 2003), portanto o método é preciso.

6.2. Peso Médio

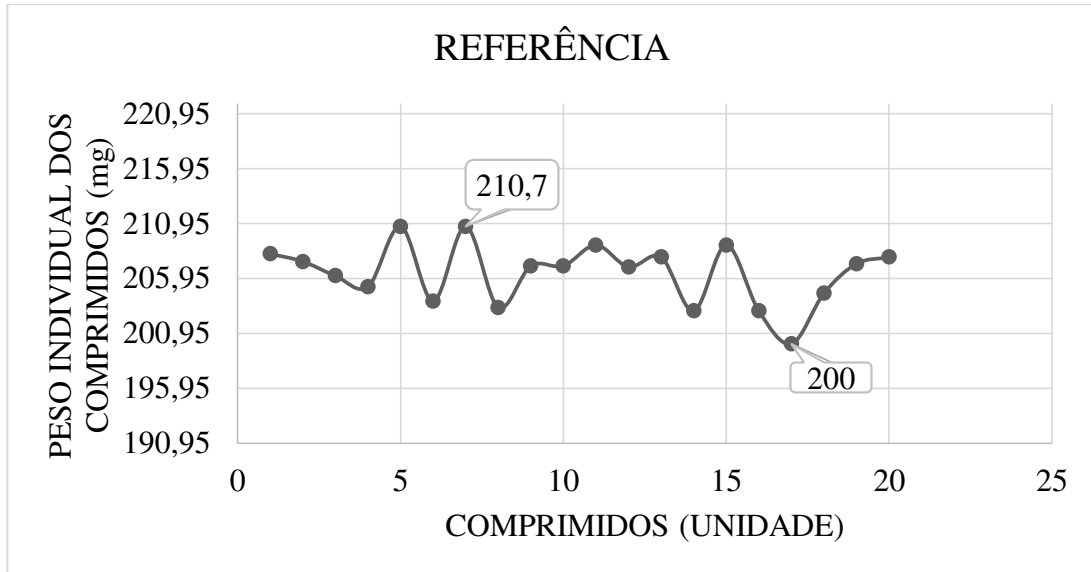
O peso dos comprimidos do medicamento genérico está representado na Figura 7, e o peso dos comprimidos do medicamento referência está representado pela Figura 8.

Figura 7. Representação dos vinte comprimidos de espironolactona do medicamento genérico, com destaque para os pesos máximo e mínimo encontrados.



Fonte: Autoria própria.

Figura 8. Representação dos vinte comprimidos de espironolactona do medicamento referência com destaque para os pesos máximo e mínimo encontrados.



Fonte: Autoria própria.

A variação de peso permitida para comprimidos não revestidos com peso médio entre 80 mg e 250 mg é de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2010), como é o caso do medicamento referência avaliado que apresentou o peso médio de 206,43 mg, sendo, portanto, o peso máximo permitido de 221,91 mg e o peso mínimo permitido de 190,95 mg. Já a variação permitida para comprimidos não revestidos com peso médio maior que 250 mg é de $\pm 5,0\%$ (BRASIL, 2010), como é o caso do medicamento genérico avaliado, visto que apresentou peso médio 261,1 mg (>250 mg), sendo permitido o peso máximo 274,15 mg e o peso mínimo de 248,04 mg.

Apesar das variações de peso em cada lote, nenhuma unidade ficou fora dos limites especificados. Dessa forma, pode-se prosseguir com a análise dos mesmos.

6.3. Avaliação da estabilidade de espironolactona nas seringas dosadoras

A análise da estabilidade de espironolactona nas seringas dosadoras para o medicamento genérico e referência, nos tempos predeterminados, estão apresentados na Tabela 6. A Tabela 7 dispõe do teste t realizado para a análise da precisão dos teores de espironolactona obtidos de medicamentos diferentes (genérico e referência) submetidos ao preparo em seringas dosadoras.

Tabela 6. Valores das médias obtidas para teor de espironolactona a partir da dispersão em seringas dosadoras em repouso por 10, 30, 60, 120 e 240 minutos, com análise do DPR.

Tempo (min)	Teor(%)* ± DPR	
	Genérico	Referência
10	101,48 ± 0,006	97,00 ± 0,003
30	101,33 ± 0,002	102,86 ± 0,003
60	99,21 ± 0,008	97,58 ± 0,008
120	98,36 ± 0,004	102,24 ± 0,003
180	95,58 ± 0,007	99,65 ± 0,008
240	98,90 ± 0,002	99,43 ± 0,006

*Teor obtido a partir da média das triplicatas em cada tempo para cada medicamento.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 7. Análise da precisão dos teores de espironolactona encontrados para amostras diferentes submetidas ao preparo em seringas dosadoras.

*Teste-t: duas amostras presumindo variâncias desiguais		
	Variável 1	Variável 2
Média (μ)	102,68	101,02
Variância	0,8053	4,3228
t calculado	1,275125229	
P(T<=t) bi-caudal	0,292053233	
t crítico bi-caudal	3,182446305	

* α = 5%

Fonte: Autoria própria.

A variante bi-caudal do teste t foi analisada uma vez que duas amostras diferentes foram submetidas ao mesmo método. Os resultados obtidos permitem concluir que, para um risco máximo de 5%, não é possível afirmar que as duas amostras tem precisões diferentes, visto que t calculado < t crítico bi-caudal e $P(T \leq t)$ bi-caudal = 29,2%. Portanto, afirmar que as precisões são diferentes representa um risco de máximo de 29,2% de errar ao se rejeitar a hipótese nula, como o limite de erro imposto foi de $\alpha=5\%$, deve-se aceitar a hipótese nula ($\mu_1 = \mu_2$). Da análise dos dados obtidos é possível verificar que os medicamentos genérico e de referência comportam-se de maneira similar frente ao doseamento após serem submetidos à dispersão em seringas dosadoras por tempos variados e, portanto, não há divergências analíticas pela troca dos fornecedores.

Verificou-se que o comprimido apresentou boa dispersão em relação ao tempo verificado por Portela (2013) de 4 minutos de repouso depois da adição de água na seringa dosadora.

O método de doseamento utilizado para comprimidos de espironolactona dispersos em seringas foi o mesmo preconizado pela Farmacopeia Britânica para espironolactona comprimidos, excetuando-se pela adição etapa de decantação, visto que há quantidade razoável de excipientes não solúveis que, portanto, ficam em suspensão e podem dificultar o processo de leitura espectrofotométrica. O teor do fármaco previamente preparado em seringas manteve-se em uma faixa de 95,58% a 101,48% para o medicamento genérico e em uma faixa de 97% a 102,24% para o medicamento de referência, os teores obtidos estão entre os valores especificados na Farmacopeia Britânica de 95% a 105%. Portanto, da análise dos dados obtidos é possível verificar que o tempo de análise não acarretou na formação de produtos de degradação que afetassem a absorvância no comprimento de onda avaliado. Entretanto, não se pode afirmar que não houve degradações se as mesmas tiverem ocorrido em outro sítio que não seja o grupo cromóforo.

7 CONCLUSÃO

A análise do peso médio dos comprimidos avaliados satisfaz a legislação vigente. O método de análise mostrou-se preciso, linear e específico, portanto adequado e reprodutível. A Espironolactona apresentou-se estável na condição proposta de administração, entretanto, faz-se necessário mais estudos para verificar se há possíveis produtos de degradação que não puderam ser contemplados pela técnica de espectrofotometria no UV.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, G.L.B; PITALUGA, A.; GUTIERREZ, S.; SANTOS, C. de O. P.; MATOS, J. do R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Rev. Ciênc. Farm Básica Apl.**, v. 33, n.1, z p. 27-36, 2012.
- BRASIL. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed., v. 1, Brasília, 2010.
- BRASIL. ANVISA. **Resolução Re Nº 899, de 29 de Maio de 2003**: Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, Brasília, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis - Promoção da Saúde, Vigilância, Prevenção e Assistência**. Série pactos pela saúde 2006, v. 8, Brasília, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão arterial sistêmica**. Cadernos de atenção básica, nº15, Brasília, 2006.
- BRITISH Pharmacopoeia. The Stationary Office: Farmacopoeia Comission British, TSO, 2013.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, L. K. **Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. Estados Unidos, McGraw-Hill Company, 2012.
- CATALÁN, E; PADILHA, E.; HERVÁS, F.; PÉREZ, M.A. RUIZ, F. Fármacos orales que no deben ser triturados. **Enfermagem Intensiva**, v. 12. n.3. Madri, 2001.
- COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L.L. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 85, n. 3, p. 229-235, Jun. 2009 .
- 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. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo , v. 45, n. 1, p. 57-66, Mar. 2009 .
- DUNCAN, Bruce Bartholow et al. Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 16, supl. 1, p.126-134, dez. 2012.
- FIGUEIREDO, D.; AZEVEDO, A.; PEREIRA, M.; BARROS, H. de. Definition of hypertension: the impact of number of visits for blood pressure measurement. **Rev. Port. Cardiol.** Jul-Aug; 287-8: 775–83, 2009.
- GIL, Erick de Souza. **Controle fisico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo, Pharmabooks, p. 351-8, 2010.

GIROTTI, E.; ANDRADE, S. M. de; CABRERA, M. A. S.; MATSUO, T. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Ciência & Saúde Coletiva** .18.6, p. 1763, 2013.

GOMES, M. J. V. M. de; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 493-504.

GORZONI, M. L.; DELLA TORRE, A.; PIRES, S. L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n.1, p. 17-21, 2010.

HARRIS, D. C. **Quantitative Chemical Analysis**. 8.ed. Londres: W. H. Freeman and Company. 2010.

HELDT, T.; LOSS, S.H. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 25, n. 2, p. 162-167, 2013.

HIDALGO, F.J.; DELGADO, E.; GARCÍA, D. M.; JUANA, P. de; BERMEJO, T. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. **Farm. Hosp.**, v. 19, p. 251-8, 1995.

JAMAL, Y.; DUMKER, E. H. Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um hospital de Cascavel, Paraná. **Rev. Thêma et Scientia**, v. 2, jul/dez, p. 91-106, 2012.

KATZUNG, B. G; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Brasil, Mc Graw Hill - Artmed, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Media Centre. The top 10 causes of death. Disponível em: <www.who.int/mediacentre>; Acesso em 07 de janeiro de 2016.

PORTELA, M. P. **Relatório de avaliação da dissolução/dispersão das formas farmacêuticas sólidas padronizadas no HGWA**. Fortaleza, 2013.

PUBCHEM. Open chemistry database. Spironolactone. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/spironolactone>>; Acesso em 18 de janeiro de 2016.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 95, n. 1, supl. 1, p. I-III, 2010.