



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM – FFOE**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**ALINE DE ASSIS SOUSA**

**DESENVOLVIMENTO DE SUSPENSÃO ORAL DE**  
**HIDROCLOROTIAZIDA PARA USO EM PEDIATRIA**

**FORTALEZA, 2014**

ALINE DE ASSIS SOUSA

**DESENVOLVIMENTO DE SUSPENSÃO ORAL DE  
HIDROCLOROTIAZIDA PARA USO EM PEDIATRIA**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Me. Said Gonçalves da Cruz  
Fonseca

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Me. Said G. da Cruz Fonseca (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.(a). Dra. Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Farmacêutico Emídio Alves dos Santos Filho  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

- 
- S725d      Sousa, Aline de Assis.  
              Desenvolvimento de suspensão oral de hidroclorotiazida para uso em pediatria / Aline de Assis  
              Sousa. – 2014.  
              52 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,  
              Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2014.  
              Orientação: Prof. Me. Said Gonçalves da Cruz Fonseca.
1. Hidroclorotiazida. 2. Pediatria. 3. Controle de Qualidade. I. Título.

---

CDD 615.6

A Deus.

Aos meus pais, Assis e Júlia.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pois sem Ele eu não teria forças para essa longa jornada.

Aos meus pais, Assis e Júlia, por permitirem que tudo isso fosse possível. Obrigada por cada incentivo e orientação.

Ao Renan, por toda ajuda que me foi dada, pois ao seu lado, as intermináveis horas de estudos e os dias de extremo cansaço foram mais felizes. Obrigada por toda paciência, amor e dedicação que me foi oferecida ao longo destes anos.

Ao professor Said Gonçalves que, com muita paciência e atenção, dedicou do seu valioso tempo para me orientar em cada passo deste trabalho. Obrigada pela orientação e por todo ensino que me foi passado.

Aos meus familiares por sempre estarem presentes nos momentos em que mais necessitei.

Aos amigos, Cynthia Djane, Ederson Laurindo, Marcus Vinicius, Darlan Cândido, José Damião e Kátia Cristina pela amizade e companheirismo que fizeram esta jornada ser mais leve e divertida.

Aos amigos da Primeira Igreja Batista do Dias Macêdo, que fizeram suas orações por mim e que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos. Agradeço especialmente, ao Ezequias que sempre compreendeu meus frequentes afastamentos por causa dos estudos e me apoiou em todos os momentos em que precisei.

Aos participantes da banca examinadora pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos professores e funcionários do curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará.

“Alguns homens vêm as coisas como são, e dizem ‘Por quê?’ Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo ‘Por que não?’” (Geroge Bernard Shaw)

## RESUMO

A hidroclorotiazida (HCTZ) é amplamente utilizada em crianças, para o tratamento de hipertensão arterial e doenças edematosas. No Brasil, ela não se encontra numa forma farmacêutica adequada às necessidades pediátricas, existindo apenas sob a forma de comprimidos. Como se sabe, as formas farmacêuticas líquidas são as ideais para pediatria, portanto o objetivo deste trabalho é realizar a transformação farmacêutica de comprimidos de 25 mg de HCTZ, em suspensões e a realização do controle de qualidade das mesmas. A caracterização físico-química dos comprimidos foi feita de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Os comprimidos se apresentaram dentro das especificações no que diz respeito ao teor (103,74%), à variação de peso e a identificação. A degradação acelerada foi realizada em meio ácido, básico, oxidante e aquoso, a uma temperatura de 50°C. A HCTZ demonstrou estabilidade semelhante em meio ácido e aquoso e uma menor estabilidade em meio básico e oxidante. Foi produzida uma suspensão a partir da matéria-prima e outra a partir dos comprimidos. Metade de cada suspensão foi armazenada sob-refrigeração e a outra metade, à temperatura ambiente. As suspensões foram avaliadas quanto ao teor por espectrofotometria, densidade por picnometria, velocidade de sedimentação em proveta, pH em potenciômetro, comportamento reológico em viscosímetro rotacional e a identificação do ativo nas suspensões foi realizada por Cromatografia em Camada Delgada. Dentro do período de 60 dias, as suspensões apresentaram certo grau de estabilidade. Por se tratar de uma suspensão extemporânea, este período de estabilidade química foi considerado satisfatório. As suspensões de comprimidos apresentaram densidade maior do que as suspensões de matéria-prima, porém todas demonstraram boa estabilidade. Quanto à viscosidade, todas as suspensões apresentaram características de um fluido pseudoplástico, sendo a suspensão de comprimidos, armazenada sob-refrigeração, a que apresentou maior estabilidade física. O pH das suspensões de matéria-prima variou entre 5,5 e 6,0, enquanto que o pH das suspensões de comprimidos variou entre 6,5 e 7,0. Ambas as suspensões apresentaram baixa velocidade de sedimentação, sendo a de comprimidos a que apresentou uma maior quantidade de sedimento. Este estudo mostrou que é farmacotecnicamente viável a produção de suspensões de hidroclorotiazida a partir de comprimidos e que o GUTE é um excelente veículo para suspensões farmacêuticas, pois confere estabilidade física e não interfere nas análises do controle de qualidade físico-químico.

**Palavras-chave:** Hidroclorotiazida. Pediatria. Controle de qualidade. Suspensão.

## ABSTRACT

Hydrochlorothiazide (HCTZ) is widely used in children for the treatment of hypertension and edematous diseases. In Brazil, there is no suitable dosage form for pediatric needs and it is available only in the form of tablets. As is known, the liquid dosage forms are ideal for pediatrics, therefore the aim of this study is the pharmaceutical transformation of the 25 mg HCTZ tablets in suspensions and to perform its quality control. The physicochemical characterization of the tablets was made according to the Brazilian Pharmacopoeia. The tablets were within specifications with respect to the content (103.74%), to the weight variation and identification. The accelerated degradation was carried out in acidic, basic, oxidant and aqueous mediums, at temperature of 50 °C. HCTZ showed similar stability in acidic and aqueous mediums and a lower stability in basic and oxidant mediums. A suspension from the raw material and another from the tablets were produced. Half of each suspension was stored under refrigeration, the other half at room temperature. The suspensions were evaluated for content by spectrophotometry, pycnometry density, velocity of sedimentation, pH in potentiometer, rheological behavior in rotational viscometer and the identification of the active suspensions was performed by thin layer chromatography. Within 60 days, the suspensions showed some degree of stability. Since this is an extemporaneous suspension, this period of chemical stability was considered satisfactory. Suspensions of tablets showed greater density than the suspensions of raw material, but all showed good stability. With regard to viscosity, all suspensions presented characteristics of a pseudoplastic fluid, and the suspension from tablets stored under-cooling showed greater physical stability. The pH of the raw material suspensions varied between 5.5 and 6.0, while the pH of the suspensions of tablets ranged between 6.5 and 7.0. Both suspensions showed low sedimentation rate, but the one from tablets had a higher amount of sediment. This study showed that it is technically feasible to produce suspensions of hydrochlorothiazide from tablets and that GUTE is an excellent vehicle for pharmaceutical suspensions, as it provides physical stability and does not affect the analysis of the physicochemical quality control.

**Keywords:** Hydrochlorothiazide. Pediatrics. Quality control. Suspension.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Vias de Transporte de íons através das membranas luminal e basolateral da célula do túbulo contorcido distal .....	3
<b>Figura 2</b> – Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida .....	4
<b>Figura 3</b> – Suspensões de hidroclorotiazida .....	11
<b>Figura 4</b> – Preparação da amostra a partir dos comprimidos .....	13
<b>Figura 5</b> – Preparação da amostra a partir da matéria-prima .....	13
<b>Figura 6</b> – Demonstração do teste de degradação acelerada da hidroclorotiazida .....	15
<b>Figura 7</b> – Diluições do teste de doseamento das suspensões .....	19
<b>Figura 8</b> – Provetas contendo as suspensões de hidroclorotiazida para o teste de Velocidade de Sedimentação .....	21
<b>Figura 9</b> – Resultado da CCD de degradação acelerada da molécula de hidroclorotiazida ...	25

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> – Volume de sedimentado das suspensões em função do tempo.....	35
--	----

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Curva de calibração da hidroclorotiazida .....	22
<b>Gráfico 2</b> – Degradação da hidroclorotiazida em diferentes meios.....	24
<b>Gráfico 3</b> – Degradação da hidroclorotiazida em temperaturas diferentes .....	25
<b>Gráfico 4</b> – Densidade das suspensões desenvolvidas .....	27
<b>Gráfico 5</b> – Potencial hidrogeniônico (pH) das suspensões desenvolvidas e do GUTE.....	29
<b>Gráfico 6</b> – Doseamento de hidroclorotiazida nas suspensões .....	31
<b>Gráfico 7</b> – Viscosidade das suspensões em diferentes rotações por minuto .....	33
<b>Gráfico 8</b> – Viscosidade das suspensões na velocidade de 10 rpm .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
cP	Centipoise
GUTE	Denominação dada ao veículo líquido desenvolvido no laboratório de farmacotécnica/UFC
HCTZ	hidroclorotiazida
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
M	Molar
NaOH	Hidróxido de Sódio
pH	Potencial Hidrogeniônico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Especial
Rf	Fator de retenção
rpm	Rotações por minuto
S.C.G	Suspensão Comprimido Geladeira
S.C.T.A	Suspensão Comprimido Temperatura Ambiente
S.MP.G	Suspensão Matéria-Prima Geladeira
S.MP.T.A	Suspensão Matéria-Prima Temperatura Ambiente
TGI	Trato gastrointestinal
UV	Ultravioleta

# SUMÁRIO

## **1 INTRODUÇÃO**

1.1 O USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E SEM LICENÇA NA PEDIATRIA .....	1
1.2 DIURÉTICOS TIAZÍDICOS .....	2
1.2.1 MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES .....	2
1.2.2 HIDROCLOROTIAZIDA .....	3
1.3 HIDROCLOROTIAZIDA NA PEDIATRIA .....	4
1.4. FARMACOCINÉTICA DA HIDROCLOROTIAZIDA .....	5
1.5 SUSPENSÃO FARMACÊUTICA .....	5
1.6 VEÍCULO GUTE .....	6
1.7 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR .....	6
1.8 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD) .....	7
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>9</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	10
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
4.1. AMOSTRAS .....	11
4.1.1 COMPRIMIDOS .....	11
4.1.2 SUSPENSÕES .....	11
4.2. APARELHOS E REAGENTES .....	11
4.3 VARREDURA EXPLORATÓRIA DE ABSORÇÃO DA HIDROCLOROTIAZIDA E CURVA DE CALIBRAÇÃO .....	12
4.4 DEGRADAÇÃO ACELERADA DA HIDROCLOROTIAZIDA .....	14
4.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPRIMIDOS .....	15
4.5.1 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO .....	15
4.5.2 DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS .....	16
4.5.3 IDENTIFICAÇÃO .....	16
4.6 DESENVOLVIMENTO DAS SUSPENSÕES .....	17
4.7 CARACTERIZAÇÃO DA QUALIDADE DAS SUSPENSÕES DESENVOLVIDAS ...	18
4.7.1 DOSEAMENTO .....	18
4.7.2 IDENTIFICAÇÃO .....	19
4.7.3 DETERMINAÇÃO DE DENSIDADE .....	20
4.7.4 DETERMINAÇÃO DE VISCOSIDADE .....	20

4.7.5 DETERMINAÇÃO DE POTENCIAL HIDROGENIÔNICO (pH) .....	20
4.7.6 VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO .....	21
4.7.7 ESTUDO DA ESTABILIDADE DAS SUSPENSÕES .....	21
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>22</b>
5.1 VARREDURA EXPLORATÓRIA DE ABSORÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA E CURVA DE CALIBRAÇÃO .....	22
5.2 DEGRADAÇÃO ACELERADA DE HIDROCLOROTIAZIDA .....	23
5.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPRIMIDOS .....	25
5.3.1 PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO .....	25
5.3.2 DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS .....	26
5.3.3 IDENTIFICAÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA NOS COMPRIMIDOS .....	26
5.4 CARACTERIZAÇÃO DA QUALIDADE DAS SUSPENSÕES DESENVOLVIDAS .....	27
5.4.1 DENSIDADE .....	27
5.4.2 POTENCIAL HIDROGENIÔNICO (pH).....	28
5.4.3 IDENTIFICAÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA NAS SUSPENSÕES.....	29
5.4.4 DOSEAMENTO DE HIDROCLOROTIAZIDA NAS SUSPENSÕES .....	30
5.4.5 VISCOSIDADE .....	32
5.4.6 VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO .....	35
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 O USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E SEM LICENÇA NA PEDIATRIA

A Indústria Farmacêutica têm investido bastante em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, o que tem proporcionando o aparecimento de novos medicamentos a cada ano. Por outro lado é visível o seu desinteresse pela Pediatria, por ser uma área complexa e pouco lucrativa. O pouco investimento da Indústria nesta área, aliado a questões éticas e a dificuldade que os pais têm em consentir a participação dos seus filhos em estudos clínicos, tem contribuído para o escasso número de medicamentos pediátricos existentes no mercado. Grande parte dos medicamentos lançados no mercado não possui licença para uso em crianças (LOUREIRO et. al. 2013).

A carência destes medicamentos exclusivos para uso pediátrico faz com que sejam utilizados através de adaptações de formulações, utilizando-se informações obtidas através de teste em adultos (COSTA; LIMA; COELHO, 2009). Diante desta situação, o pediatra se vê obrigado a prescrever medicamentos *off-label* ou que não são licenciados para este público, pois faltam dados farmacológicos e, na grande maioria das vezes, o medicamento não se encontra numa dose e forma farmacêutica adequadas à administração em crianças, sendo preciso, muitas vezes, fragmentar o comprimido para atender às necessidades do paciente pediátrico (LOUREIRO et. al. 2013).

É considerado pela ANVISA que o uso *off-label* se dá quando os medicamentos são prescritos de forma diferente da que está orientada na bula, seja em relação a dose, a frequência, a via de administração ou a faixa etária (CARVALHO et. al. 2003). Por outro lado, medicamentos não licenciados são aqueles que não possuem registro no órgão regulador, tais como os medicamentos manufaturados e modificados em hospital. Casos

comuns de medicamento sem licença são as suspensões preparadas a partir de comprimidos, no ambiente hospitalar (FERREIRA et. al. 2011).

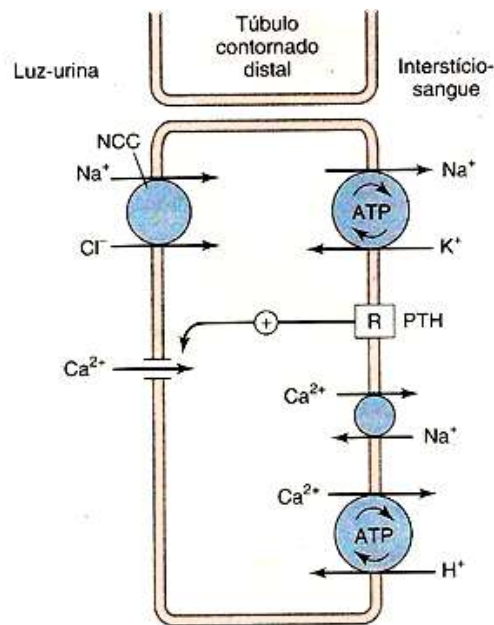
Uma das principais razões para a preparação de medicamentos manipulados deriva da necessidade de obtenção de formas farmacêuticas adequadas para uso pediátrico. As formas farmacêuticas líquidas, como soluções e suspensões orais, são as mais apropriadas para uso em pediatria, pois facilitam a administração e o ajuste de dose de maneira prática e rápida (PINTO e BARBOSA, 2008). Em situações assim, o que se costuma fazer é prescrever fórmulas magistrais, pois elas são preparadas levando em conta as características individuais de cada paciente.

## 1.2 DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

### 1.2.1 MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES

Os diuréticos tiazídicos agem sobre os rins, onde eles inibem o transportador de  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  do lado luminal das células epiteliais no túbulo contorcido distal. Com isto, eles aumentam a excreção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e, conseqüentemente, de água. Todos os diuréticos podem ser administrados por via oral e são secretados pelo sistema secretor de ácidos orgânicos do túbulo proximal, em consequência disto, os tiazídicos podem elevar a secreção de ácido úrico que também é secretado por este mesmo sistema, porém o principal efeito adverso destes fármacos é a hiponatremia. Os tiazídicos são indicados para hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, nefrolitíase devido à hipercalciúria idiopática e diabetes insípido nefrogênico. São exemplos de diuréticos tiazídicos, a clorotiazida, a politiazida, a triclormetiazida, a hidroflumetiazida e o protótipo deste grupo é a hidroclorotiazida (KATZUNG, 2010).

**Figura 1** – Vias de transporte de íons através das membranas luminal e basolateral da célula do túbulo contorcido distal



Fonte: KATZUNG, p. 214,

### 1.2.2 HIDROCLOROTIAZIDA

A hidroclorotiazida é um pó cristalino, branco (ou quase branco) e inodoro. Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol, solúvel em acetona e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Sua fórmula molecular é  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ , como ilustrada na figura 2 e seu nome químico é 1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4- benzotiadiazina-7-sulfonamida. Possui um peso molecular de 297,74 M. Sua faixa de fusão varia entre 266 °C e 270 °C, apresentando decomposição (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

**Figura 2** - Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida



**Fonte:** Farmacopeia Brasileira, vol. 2, p. 1033, 2010

### 1.3 HIDROCLOROTIAZIDA NA PEDIATRIA

A hidroclorotiazida (HCTZ) é amplamente utilizada para o tratamento de hipertensão arterial em crianças, mas não existe em uma forma farmacêutica adequada ao uso pediátrico (TAGLIARI, 2008). No Brasil, a HCTZ está disponível comercialmente na forma de comprimidos de 25 e 50 mg, ou associada a outros fármacos anti-hipertensivos, não existindo nenhuma forma farmacêutica líquida. Para contornar o problema, o desenvolvimento de uma forma líquida é desejável. Como a HCTZ é insolúvel em água, a forma farmacêutica mais adequada é a suspensão (TAGLIARI, 2008).

É possível preparar soluções ou suspensões orais a partir da matéria prima ou de especialidades farmacêuticas destinadas a adultos (comprimidos ou cápsulas). Segundo a RDC 67/2007, "a farmácia pode transformar especialidade farmacêutica, em caráter excepcional quando da indisponibilidade da matéria prima no mercado e ausência da especialidade na dose e concentração e ou forma farmacêutica compatíveis com as condições clínicas do paciente, de forma a adequá-la à prescrição".

#### 1. 4. FARMACOCINÉTICA DA HIDROCLOROTIAZIDA

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) classifica a hidroclorotiazida como sendo um fármaco de classe IV, ou seja, trata-se de um fármaco que possui baixa solubilidade e baixa permeabilidade, apresentando, assim, uma baixa biodisponibilidade oral (VIKAAS; ARUN, 2012).

A molécula de hidroclorotiazida é absorvida a partir do duodeno e jejuno superior, sua absorção é sítio-específica e incompleta após administração oral (ROSA, 2005). A absorção após a administração de uma dose oral, é rápida (aproximadamente 2 horas), com características de absorção semelhantes tanto para as formulações de suspensão como para as de comprimido. A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), especialmente à albumina sérica, ela também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 1,8 vezes o nível plasmático (INFARMED, 2014).

Possui biodisponibilidade de aproximadamente 65%, sua meia-vida plasmática é de cerca de 5 horas e a de eliminação, cerca de 15 horas (ROSA, 2005). A principal via de eliminação é a renal, cerca de 95% da hidroclorotiazida é excretada na urina, sob a forma de composto inalterado (INFARMED, 2014).

#### 1.5 SUSPENSÃO FARMACÊUTICA

Suspensão é a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual estas partículas não são solúveis (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). As suspensões podem ser utilizadas tanto para uso oral, quanto para uso tópico e parenteral. Esta é uma forma farmacêutica ideal para veicular princípios ativos insolúveis em veículos normalmente utilizados nas formulações líquidas, como as soluções.

As suspensões são ideais para dispensar formas farmacêuticas sólidas (ex.: comprimidos), devidamente pulverizadas, em formas líquidas, quando os pacientes possuem

dificuldade de deglutição. É, também, uma ótima forma farmacêutica para veicular fármacos de sabor desagradável, pois os fármacos dispersos em suspensões realçam menos o paladar, quando comparados aos fármacos em solução, por esta razão podem ser flavorizadas e edulcoradas, adaptando-se às preferências do paladar de cada paciente.

O fármaco em suspensão encontra-se finamente dividido. Uma boa suspensão deve ter tamanho de partículas reduzidas (0,5 a 3 micrômetros de diâmetro), para evitar que as partículas sedimentem facilmente e também para facilitar sua redispersão. O ideal é que as partículas sedimentem lentamente e voltem a dispersar-se facilmente com uma leve agitação do recipiente. A dissolução das suspensões ocorre mais rapidamente nos fluidos do TGI, quando comparada à dissolução do mesmo fármaco vinculado a uma forma farmacêutica sólida, como comprimidos. A velocidade de absorção de um fármaco em suspensão depende, ainda, da viscosidade, logo as mais viscosas liberam o fármaco mais lentamente (OLIVEIRA, 2002).

## 1.6 VEÍCULO GUTE

A necessidade de se dispor de uma forma para veicular os ativos a serem utilizados em pediatria numa composição contendo poucos componentes e cada um deles apresentado em baixa concentração, resultando num produto de baixo custo e com segurança para os pacientes, nos conduziu a desenvolvermos um veículo ao qual denominamos GUTE. Contém agente suspensor, agente umectante, edulcorante, conservante e quelante, escolhidos dentre os mais seguros para uso em pediatria. As composições e forma de preparo foram submetidas a patente junto ao INPI.

## 1.7 ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO MOLECULAR

A espectrofotometria está fundamentada na absorção de energia eletromagnética pelas moléculas, esta absorção depende tanto da concentração quanto da estrutura das mesmas. A espectrofotometria de absorção pode ser dividida em ultravioleta, visível e infravermelho dependendo do intervalo de frequência da energia eletromagnética que for aplicada, podendo ser utilizada como técnica de identificação e quantificação de substâncias.

A utilização quantitativa da Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta/Visível tem como princípio a lei de Lambert-Beer que estabelece uma relação direta entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância. A equação de Lambert-Beer estabelece que  $A = \epsilon \cdot b \cdot c$ , onde (A) é a absorbância da amostra, (c) é a concentração da amostra expressa em mol/L, (b) é o caminho óptico expresso em centímetro e ( $\epsilon$ ) é a absorvidade molar (característica própria de cada substância).

Se a absorvidade molar da substância não for conhecida, é possível expressar a intensidade de absorção pela equação da absorvidade específica:  $A_{1\%}^{1\text{cm}} = A/b \cdot c$  em que  $A_{1\%}^{1\text{cm}}$  corresponde a absorbância da solução numa concentração de 1% p/v quando o caminho óptico é de 1 cm. Para evitar possíveis desvios na lei de Lambert-Beer deve-se procurar trabalhar com soluções diluídas, da ordem de 0,01 M. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

## 1.8 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA (CCD)

É um método cromatográfico no qual a separação dos componentes de uma mistura ocorre pela migração diferencial das substâncias ao interagirem com uma fase estacionária, composta por uma fina camada de adsorvente aplicado sobre um suporte plano, e com uma fase móvel. Os equipamentos empregados na cromatografia em camada delgada são: placa, cuba ou câmara de eluição, fase estacionária, fase móvel, sistema revelador. As placas geralmente são de vidro, alumínio ou material plástico. A fase estacionária mais

utilizada em CCD é a sílica, um adsorvente amorfo e poroso, preparado a partir da polimerização e desidratação espontânea do ácido silícico. A sílica adsorve as substâncias presentes na amostra através de ponte de hidrogênio e interação dipolo-dipolo. A fase móvel é constituída por misturas de diversos solventes e permanece no interior da cuba, ou câmara de eluição, que geralmente são constituídas de vidro.

Depois da aplicação das amostras na placa de sílica, esta é colocada na cuba, em posição vertical, e ocorre a eluição da fase móvel e consequente separação dos componentes da amostra. Após o desenvolvimento da cromatografia e a evaporação dos solventes, é feita a revelação das manchas, utilizando-se métodos físicos ou químicos. Os métodos físicos correspondem à revelação através de luz ultravioleta (lâmpadas com emissão de radiação de 254 nm e/ou 366 nm), no caso em que as substâncias se tornem fluorescentes quando excitadas por luz UV ou visível. Os métodos químicos correspondem ao uso de reagentes cromógenos.

A identificação das substâncias é realizada através da análise da posição final de cada mancha, designada pelo fator de retenção ( $R_f$ ). O  $R_f$  consiste na razão entre a distância atingida pela mancha a partir da origem e a distância total percorrida pelo solvente desde a origem (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

## 2. JUSTIFICATIVA

Após realização de um inquérito com pediatras de um hospital de referência do SUS, em Fortaleza-Ceará, para que fossem determinados os medicamentos cuja forma farmacêutica representa um problema em pediatria, os resultados mostraram a identificação de 30 medicamentos, de vários grupos terapêuticos, que são utilizados pela pediatria do hospital, mas que não estão disponíveis numa formulação líquida para uso oral. O grupo dos diuréticos foi o que mais apresentou esta deficiência. Neste grupo, os medicamentos mais frequentemente citados pelos pediatras, na entrevista, foram espironolactona, hidroclorotiazida e furosemida (COSTA, LIMA, COELHO, 2009).

A hidroclorotiazida aparece como um dos fármacos mais utilizados para tratamento crônico de hipertensão arterial em crianças, e a dose usualmente utilizada varia de 1-3 mg/kg/dia, por via oral, a cada 12 horas (SALGADO, CARVALHAES, 2003). No entanto, no Brasil, a HCTZ só está disponível na forma de comprimidos de 25 e 50 mg e isto representa uma dificuldade na hora de administrar uma dose ideal para crianças, além do que a forma de comprimidos ainda traz dificuldades quanto a deglutição.

O estudo tem como objetivo desenvolver uma formulação líquida de HCTZ, após comprovada a necessidade desta preparação para pediatria, principalmente devido a inexistência do produto em concentrações e formas farmacêuticas ideais para crianças no mercado brasileiro.

Este estudo é parte integrante de um projeto maior do laboratório de Farmacotécnica da UFC, no qual se pesquisa formulações orais para utilização na pediatria.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Desenvolver uma suspensão oral de Hidroclorotiazida, para uso pediátrico, partindo de comprimidos de 25mg de hidroclorotiazida, disponíveis no mercado Brasileiro.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Caracterizar físico-quimicamente o medicamento na forma de comprimidos quanto à determinação de peso médio, identificação e dosagem do ativo.
- b) Preparar e caracterizar as suspensões de HCTZ quanto a pH, densidade, viscosidade, velocidade de sedimentação, identificação e teor do princípio ativo.
- c) Realizar o estudo da estabilidade físico-química da suspensão desenvolvida.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. AMOSTRAS

#### 4.1.1 COMPRIMIDOS

Este trabalho foi realizado utilizando comprimidos de 25mg de HCTZ, da indústria GERMED, pertencentes ao Lote: 419567, com fabricação datada de novembro/2011 e validade prevista até novembro/2013. Cada comprimido contém 25mg de HCTZ e os seguintes excipientes: lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina e estearato de magnésio em quantidades suficientes para 1 comprimido.

#### 4.1.2 SUSPENSÕES

As suspensões utilizadas neste trabalho possuem concentração de 4mg/mL e foram produzidas a partir dos comprimidos de 25mg de HCTZ.

**Figura 3** – Suspensões de Hidroclorotiazida



### 4.2. APARELHOS E REAGENTES

Balança analítica de quatro casas decimais Celtac FA2104N.

Espectrofotômetro ThermoSpectronic – Genesys 10UV.

Lavadora Ultra- Sônica Unique Ultra-Cleaner.

Potenciômetro Digimed DM 20.

Moinho Fritsch Pulverisette 14, operando em 18.000 rpm e malha de 0,5  $\mu\text{m}$ .

Viscosímetro rotacional Thermo Haake Visco tester 6L.

Banho-maria B. Braun Biotech Internacional 20U.

Vortex B. Braun Biotec International Certomat MV.

Sílica Gel 254 0,20mm de espessura Macherey – Nagel lote: 803078.

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico.

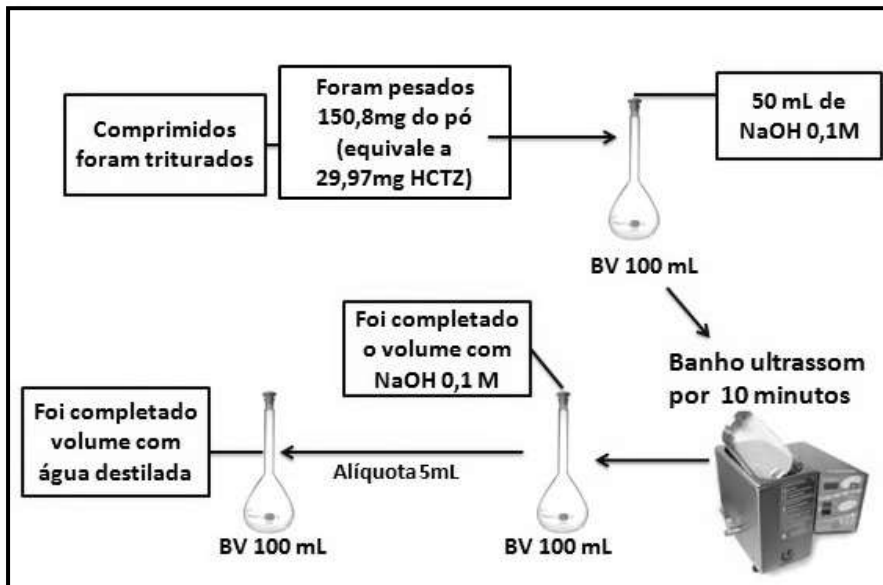
#### 4.3 VARREDURA EXPLORATÓRIA DE ABSORÇÃO DA HIDROCLOROTIAZIDA E CURVA DE CALIBRAÇÃO

Para a varredura exploratória, nos comprimentos de onda de 240 a 340 nm, foram preparadas duas soluções de HCTZ. Primeiramente, os comprimidos foram triturados à pó utilizando o moinho. Para preparar as soluções foram pesados, separadamente, 31,6 mg de matéria-prima e 150,8 mg do pó obtido da trituração dos comprimidos (equivalente a 29,97 mg de HCTZ).

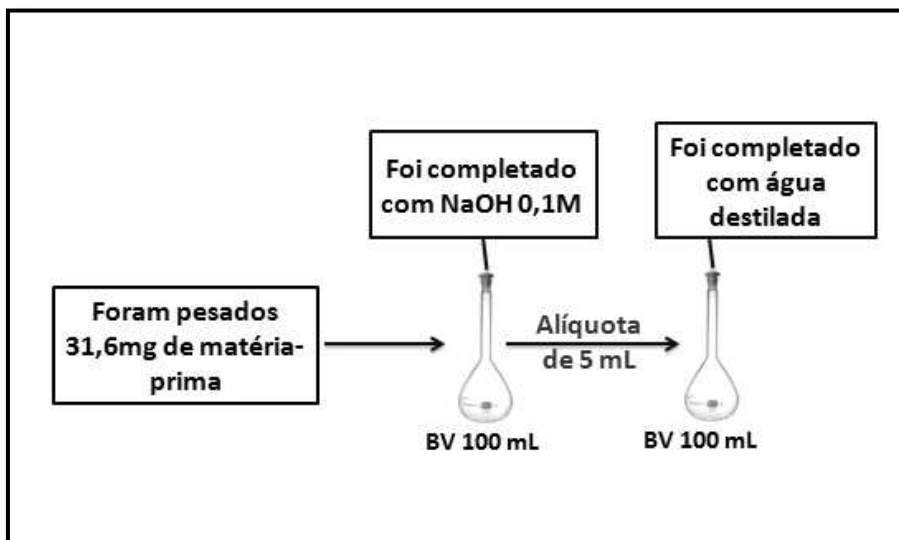
Estas massas foram, separadamente, transferidas para balão volumétrico de 100 mL. O balão contendo a matéria-prima foi completado com NaOH 0,1M e o balão contendo o pó de comprimidos recebeu 50 mL de NaOH 0,1M e foi colocado no ultrassom por 10 minutos, após retirado, teve o volume completado para 100mL com NaOH 0,1M. Foram retirados 5 mL de cada um dos balões e transferidos para outros balões volumétricos de 100 mL que tiveram seus volumes completados com água destilada.

Ou seja, foram obtidas duas soluções para análise, uma a partir da matéria-prima e outra a partir dos comprimidos triturados, que foram analisadas nos comprimentos de onda de 240 nm a 340 nm, utilizando água destilada como branco.

**Figura 4** – Preparação da amostra a partir dos comprimidos.



**Figura 5** – Preparação da amostra a partir da matéria-prima



Para delineamento da curva de calibração, foram pesados 30,5 mg da matéria-prima de HCTZ e diluídos em balão volumétrico de 100 mL com NaOH 1M. Deste balões, foram retiradas alíquotas de 1 mL, 2 mL, 2,5 mL, 3 mL e 4 mL para balões volumétricos de 50 mL que tiveram seus volumes completados com água, dando origem a concentrações iguais a 0,0061 mg/mL, 0,0122 mg/mL, 0,01525 mg/mL, 0,0183 mg/ mL e 0,0244 mg/ mL, respectivamente.

As soluções padrões foram lidas em espectrofotômetro, utilizando água destilada como branco, nos 4 comprimentos de onda escolhidos através da varredura de absorção da HCTZ, os quais foram 244, 272, 298 e 318 nm.

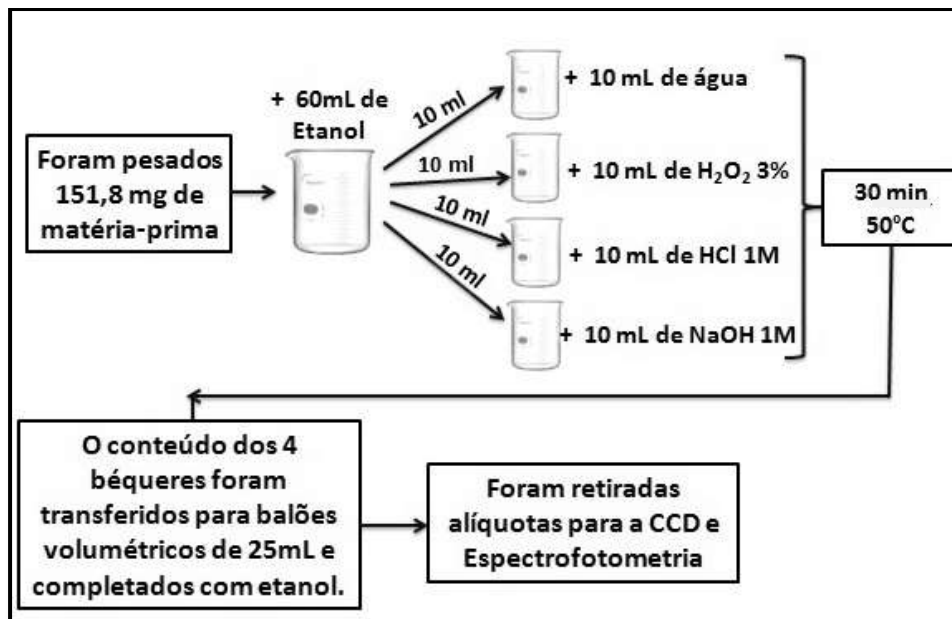
#### 4.4 DEGRADAÇÃO ACELERADA DA HIDROCLOROTIAZIDA

O estudo de degradação acelerada da molécula de HCTZ foi realizado por espectrofotometria e por cromatografia em camada delgada. A CCD foi realizada em meio aquoso, em meio oxidante (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%), em meio ácido (HCl 1M) e em meio básico (NaOH 1M), ambos à temperatura de 50 °C. A espectrofotometria foi realizada com alíquotas obtidas destes mesmos meios (ANVISA, RDC nº 58/2013)

Foram pesados 151,8 mg de HCTZ e transferidos para um béquer onde foi adicionado 60 mL de etanol, depois foram retiradas alíquotas de 10 mL que foram transferidas para 4 béqueres contendo 10 mL de cada meio citado acima, os quais foram levados ao banho-maria à 50°C por 30 minutos. Em seguida seus conteúdos foram transferidos para balões volumétricos de 25 mL, que tiveram seus volumes completados com etanol. Dos balões volumétricos, foram retiradas amostras para a CCD, cuja fase móvel era composta por 8,5 mL de Acetato de Etila mais 1,5 mL de Propanol e posterior revelação com luz ultravioleta (254nm).

Dos mesmos balões, foram retiradas também, as alíquotas para realização da leitura por espectrofotometria nos comprimentos de onda de 244, 272, 298 e 318 nm.

**Figura 6** – Demonstração do teste de degradação acelerada da hidroclorotiazida



Em seguida foi realizado um teste de degradação da HCTZ em relação à temperatura, utilizando-se uma alíquota do béquer contendo a amostra em meio aquoso, após banho-maria à 50 °C, e uma alíquota de outro béquer contendo a amostra em meio aquoso, à temperatura ambiente. As duas alíquotas foram analisadas em espectrofotômetro, nos mesmos comprimentos de onda utilizados anteriormente.

#### 4.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPRIMIDOS

##### 4.5.1 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO.

A determinação do Peso Médio foi realizada conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição para comprimidos não revestidos. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos, utilizando a balança analítica de quatro casas decimais. Os valores obtidos foram colocados em uma planilha do Microsoft Office Excel 2007, onde foi calculada a média dos valores e, em seguida, o desvio padrão e coeficiente de variação.

#### 4.5.2 DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS

O doseamento foi realizado por espectrofotometria no ultravioleta. As soluções foram preparadas conforme descrito abaixo:

Solução (1): foi pesado 35,4 mg de HCTZ matéria-prima e transferido para balão volumétrico de 100mL, o volume foi completado com NaOH 0,1M e depois foi retirada uma alíquota de 5mL para um outro balão volumétrico de 100mL que teve o volume completado com água destilada, dando origem, assim, a uma solução de concentração 0,0177 mg/mL.

Solução (2): Foi pesado 153,5 mg do pó de comprimidos, o que equivale a 30,50 mg de HCTZ. A massa pesada foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, no qual foi adicionado 50mL de NaOH 0,1M e depois ficou no ultrassom por 10 minutos. Após retirar do ultrassom, foi completado o volume do balão volumétrico com NaOH 0,1M e retirada uma alíquota de 5mL para um outro balão volumétrico de 100mL, o qual teve o volume completado com água destilada, dando origem, assim, a uma solução de concentração teórica igual a 0,0152 mg/mL. Estas duas soluções foram lidas no espectrofotômetro no comprimento de onda de 272 nm, utilizando água destilada como branco.

#### 4.5.3 IDENTIFICAÇÃO

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

Solução (1): Foi pesado 50,9 mg do pó obtido da trituração dos comprimidos, o que equivale à 10,11 mg de HCTZ. Esta massa foi diluída em 10 mL de acetona e depois filtrada. Obtendo uma solução com concentração 1,01 mg/mL.

Solução (2): Foi pesado 10 mg da matéria-prima, e diluída em 10 mL de acetona. Obtendo uma solução com concentração 1 mg/mL.

Depois, estas soluções foram aplicadas à placa de sílica-gel e colocadas em cuba cromatográfica, contendo a fase móvel (8,5 mL de Acetato de Etila e 1,5 mL de Propanol). Após eluição, a placa foi retirada e deixada secar ao ar. Por fim, foi examinada sob luz ultravioleta (254nm). As manchas originadas na placa foram analisadas no que diz respeito à posição e intensidade.

#### 4.6 DESENVOLVIMENTO DAS SUSPENSÕES

Foram pesados 1,6132g da matéria-prima de HCTZ e 8,0747g do pó resultante da trituração dos comprimidos. Estas massas foram, separadamente, levigadas com o veículo GUTE, utilizando gral e pistilo. Depois o conteúdo de cada gral foi transferido para um cálice e o volume foi completado com GUTE até 400 mL. Por fim, 200 mL, de cada suspensão preparada, foram colocados em um recipiente de plástico, que foi rotulado e armazenado em geladeira. Os outros 200 mL restantes, de cada suspensão, foram armazenados em recipiente de plástico, que foi rotulado e depois armazenado em temperatura ambiente. Portanto, foram produzidas quatro suspensões para estudo, que foram nomeadas da seguinte maneira:

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

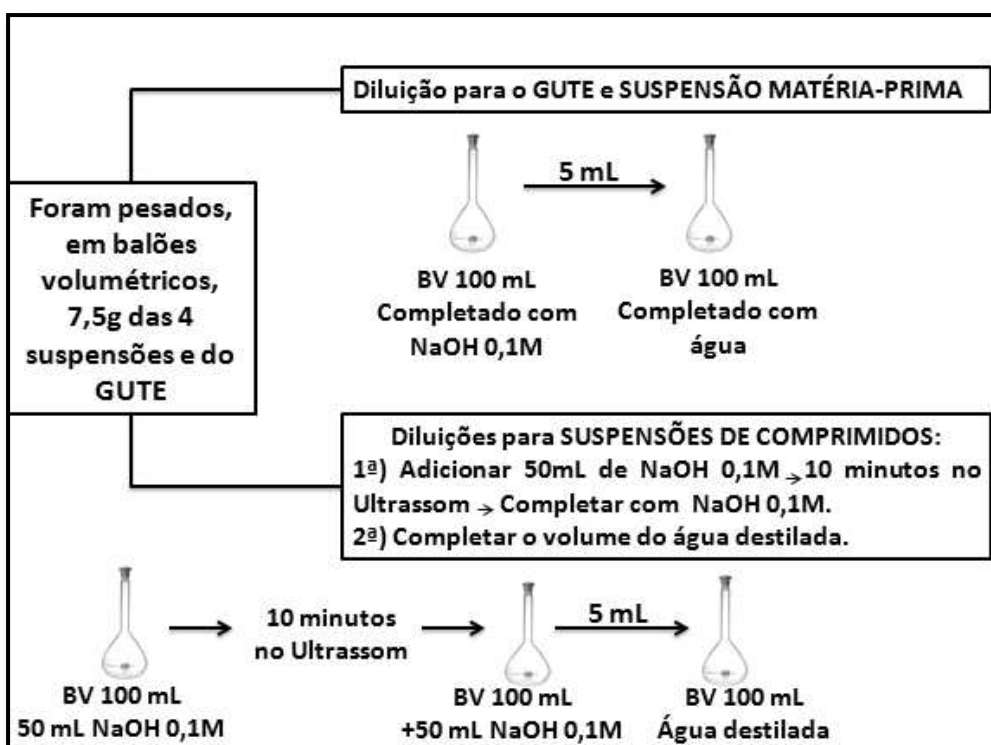
## 4.7 CARACTERIZAÇÃO DA QUALIDADE DAS SUSPENSÕES DESENVOLVIDAS

### 4.7.1 DOSEAMENTO

A Farmacopeia Brasileira só descreve métodos de doseamento para a HCTZ na forma farmacêutica sólida (matéria-prima e comprimido), portanto se fez necessário uma adaptação destes métodos para serem utilizados na forma farmacêutica de suspensão. O método escolhido para realizar o doseamento foi a Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta. As suspensões armazenadas sob refrigeração eram retiradas da geladeira, antes de todas as análises, as quais só começavam quando elas já haviam atingido a temperatura ambiente. Antes de serem submetidos ao teste, o GUTE e as suspensões de matéria-prima e comprimidos, da geladeira e da temperatura ambiente, foram diluídos da seguinte maneira:

Foram pesados 7,5 g, de cada suspensão e do GUTE, em balões volumétricos de 100 mL, utilizando balança analítica. Aos balões volumétricos, contendo as suspensões de comprimidos, foram adicionados 50 mL de NaOH 0,1M e levados para o ultrassom por 10 minutos, após retirados do ultrassom estes balões tiveram seu volume completado com NaOH 0,1M.

Os balões contendo as suspensões de matéria-prima e o GUTE foram diretamente completados com NaOH 0,1M, sem a necessidade de passar pelo ultrassom. Depois, de cada um destes balões, foi retirada uma alíquota de 5 mL e transferida para outros balões volumétricos de 100 mL, que tiveram seus volumes completados com água destilada. Estas diluições obtidas foram lidas no espectrofotômetro nos comprimentos de onda: 244nm, 298nm, 272nm e 318nm, utilizando água como branco.



#### 4.7.2 IDENTIFICAÇÃO

Como não existe, na Farmacopeia Brasileira, a execução deste ensaio para suspensões de HCTZ, foi necessário desenvolver um novo método, tomando como base algumas informações descritas no ensaio para comprimidos.

Foi retirada uma alíquota de 2mL de cada suspensão, individualmente, e transferidas para tubos de ensaio contendo 4mL de éter de petróleo, cada. Os tubos foram agitados em vortex por cerca de 1 minuto e ficaram em repouso até separação das fases. Depois foram retiradas alíquotas de 1mL da fase sobrenadante de cada um dos tubos e transferidas para outro tubo de ensaio contendo 4mL de etanol.

Por fim, esta última diluição em etanol, de cada uma das suspensões, foi aplicada à placa cromatográfica de sílica-gel, juntamente com uma solução de matéria-prima de HCTZ, na mesma concentração, para servir de padrão.

A placa foi colocada numa cuba cromatográfica contendo a fase móvel (8,5mL de Acetato de Etila + 1,5mL de Propanol) para eluição. Depois foi retirada e deixada secar ao ar. Por fim, foi examinada sob luz ultravioleta (254nm). As manchas originadas na placa foram analisadas no que diz respeito à posição e intensidade, comparadas com a solução padrão.

#### 4.7.3 DETERMINAÇÃO DE DENSIDADE

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

#### 4.7.4 DETERMINAÇÃO DE VISCOSIDADE

A viscosidade das suspensões foi determinada utilizando um viscosímetro rotacional, com fuso L2, nas velocidades de 0,5 até 200 rpm. A viscosidade de cada suspensão foi monitorada por 115 dias e os valores obtidos foram digitados no Microsoft Office Excel e, a partir deles, foi construído um gráfico para demonstrar o comportamento reológico e classificá-lo como pseudoplástico, newtoniano ou dilatante.

#### 4.7.5 DETERMINAÇÃO DE POTENCIAL HIDROGENIÔNICO (pH)

A determinação do pH foi realizada utilizando um potenciômetro calibrado em soluções padrões de pH 4,0 e 7,0. Antes de cada medição o eletrodo foi lavado com água

destilada e secado com papel. O pH foi medido mergulhando o eletrodo no Becker contendo a suspensão e os valores foram registrados.

#### 4.7.6 VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO

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

**Figura 8** – Provetas contendo as suspensões de hidroclorotiazida para o teste de Velocidade de Sedimentação.



#### 4.7.7 ESTUDO DA ESTABILIDADE DAS SUSPENSÕES

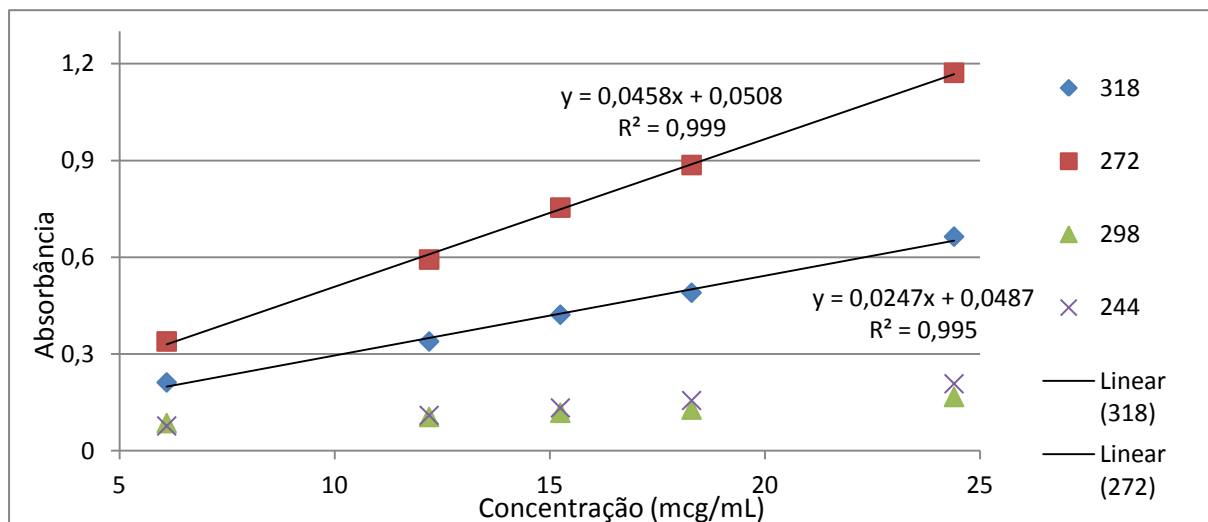
A estabilidade das suspensões foi realizada analisando-se os parâmetros de densidade, pH, viscosidade, velocidade de sedimentação, degradação acelerada e teor de HCTZ, durante o período de 115 dias. De posse destes resultados é possível deduzir a estabilidade das suspensões tanto do ponto de vista físico, no que diz respeito à densidade, ao pH, à viscosidade e à velocidade de sedimentação, quanto do ponto de vista químico observando o teor de ativo e a degradação química da HCTZ em diferentes meios (ANVISA, RE nº1/2005).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 VARREDURA EXPLORATÓRIA DE ABSORÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA E CURVA DE CALIBRAÇÃO

A varredura foi realizada conforme descrito no item 4.3 desta monografia. Após leitura em espectrofotômetro, tanto a solução de matéria-prima quanto a solução de comprimidos resultaram num espectro de HCTZ no qual aparecem duas bandas com máximos de absorção, sendo a maior no comprimento de onda de 272 nm e o outro no comprimento de 318 nm. Foi observado também que os comprimentos de onda onde há menor absorção de HCTZ são 244 nm e 298nm. Portanto, estes 4 comprimentos de onda foram os escolhidos para analisar as suspensões e o veículo GUTE, porém o comprimento de onda escolhido para os cálculos do doseamento foi o de 272 nm, pois foi o que apresentou maior absorção da hidroclorotiazida e o que mais se assemelhou ao comprimento de onda sugerido pela Farmacopeia Brasileira, que é o de 273 nm.

**Gráfico 1** – Curva de Calibração da Hidroclorotiazida



Podemos observar que, para os comprimentos de onda 272 e 244 nm, o método possui ótimos coeficientes de correlação ( $R^2$ ), apresentando  $R^2 = 0,999$  para o comprimento de onda de 272 nm e  $R^2 = 0,995$  para o comprimento de onda de 244 nm. A leitura nestes comprimentos de onda demonstra ser um método linear onde há uma relação diretamente proporcional entre a concentração da amostra analisada e a absorvância do teste. O coeficiente angular obtido em 272nm é maior que aquele obtido em 244nm, o que demonstra uma maior sensibilidade do método quando realizado no comprimento de onda de 272nm.

## 5.2 DEGRADAÇÃO ACELERADA DE HIDROCLOROTIAZIDA

Este ensaio foi realizado conforme descrito no item 4.4. Após visualização dos resultados da espectrofotometria (Gráfico 2), podemos observar que a absorvância de HCTZ foi maior em meio oxidante, semelhante nos meios ácido e aquoso, e menor no meio básico, o que sugere a ocorrência de degradação da molécula em meio alcalino e em meio oxidante. Através do Gráfico 3, observamos que a temperatura (calor) é um fator importante na degradação deste fármaco.

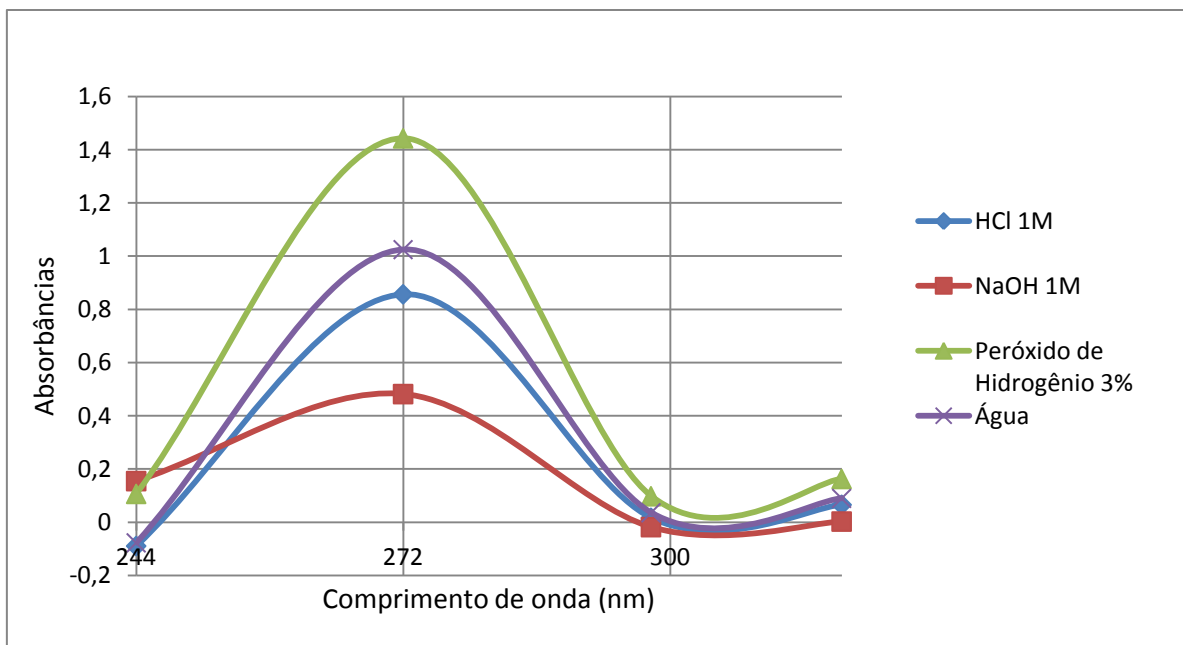
Analisando a placa cromatográfica, podemos perceber que a mancha referente à HCTZ aparece de forma semelhante em água, e  $H_2O_2$  3%. Por outro lado, podemos observar uma distorção na mancha e a presença de um rastro na placa para a solução de HCTZ em HCl e em NaOH, mostrando assim uma maior tendência de degradação do fármaco em meio ácido e básico do que nos outros meios, assim como foi observado na espectrofotometria.

Utilizando a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE/HPLC), e partindo diretamente das suspensões preparadas, Tagliari (2008) encontrou que a degradação da HCTZ é menor em meio oxidante, semelhante nos meios ácido e básico e que o calor interfere fortemente na degradação do fármaco.

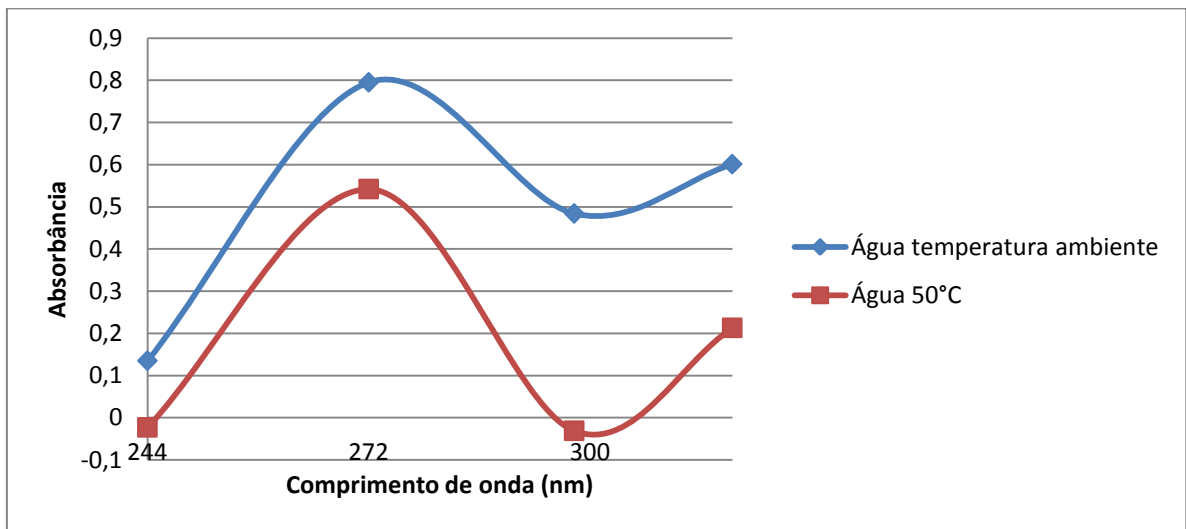
Porém, os dois estudos concordam que em meio oxidante há uma menor degradação da molécula do que nos demais meios e também que o calor é um fator importante na degradação da molécula de HCTZ.

Provavelmente, os resultados não foram totalmente semelhantes porque foram utilizadas metodologias diferentes para quantificar a HCTZ. Um dos estudos foi realizado a partir da matéria-prima e o outro a partir das suspensões já preparadas. O ensaio de degradação oxidativa de Tagliari (2008) foi realizado em temperatura ambiente, enquanto neste estudo a degradação oxidativa foi realizada à temperatura de 50°C. O tempo de contato das amostras com os meios e a temperatura utilizadas nos experimentos também foram diferentes. Tagliari (2008) realizou as análises após 2 horas a 60 °C, já neste trabalho as análises foram realizadas após 30 minutos a 50 °C.

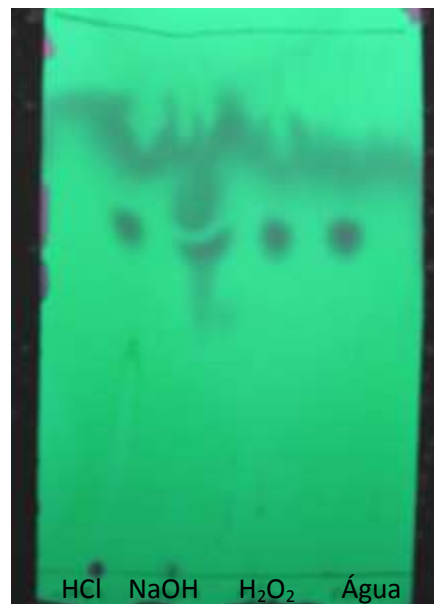
**Gráfico 2 – Degradação da Hidroclorotiazida em diferentes meios**



**Gráfico 3 – Degradação da Hidroclorotiazida em temperaturas diferentes**



**Figura 9 – Resultado da CCD de degradação acelerada da molécula de hidroclorotiazida.**



### 5.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPRIMIDOS

#### 5.3.1 PESO MÉDIO, DESVIO PADRÃO E COEFICIENTE DE VARIAÇÃO

O peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação foram calculados conforme descrito no item 4.2.1 desta monografia. Tivemos como resultado um peso médio de 125,8 mg, um desvio padrão de 0,949 mg e um coeficiente de variação igual a 0,7555 %. Para peso médio acima de 80 mg e abaixo de 250 mg, é preconizado pela farmacopeia Brasileira 5ª edição um limite de variação de  $\pm 7,5\%$ . O que equivale a dizer que os comprimidos podem variar 9,435 mg para mais ou para menos do valor do peso médio.

Foi observado que os 20 comprimidos pesados estão dentro da especificação, pois nenhum apresentou variação fora dos limites de  $\pm 7,5\%$ .

### 5.3.2 DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS

O doseamento de HCTZ nos comprimidos foi realizado conforme descrito no item 4.5.2 desta monografia. Após análise das soluções no espectrofotômetro, no comprimento de 272nm, foi encontrada uma absorvância de 0,839 para a solução de matéria-prima com concentração de 0,0177 mg/mL e uma absorvância de 0,750 para a solução de comprimidos com concentração teórica de 0,0152 mg/mL.

Tomando a solução de matéria-prima como padrão, foram feitos os cálculos e encontrado um teor de 103,74% de ativo nos comprimidos. Este resultado apresenta-se dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira, cujo limite aceitável no doseamento é de 93 % a 107 %.

### 5.3.3 IDENTIFICAÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA NOS COMPRIMIDOS

A identificação de HCTZ nos comprimidos foi realizada conforme descrito no item 4.5.3 desta monografia. A placa cromatográfica, contendo amostras da solução padrão

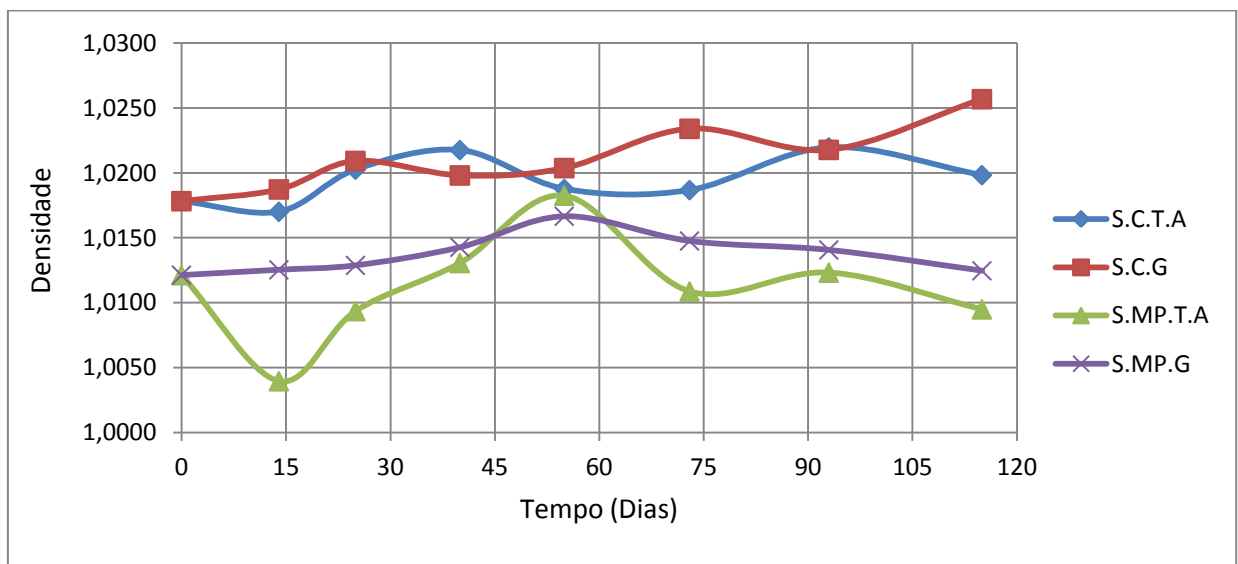
(matéria-prima) e da solução de comprimidos, examinada sob luz ultravioleta (254nm), revelou a existência de manchas similares em posição e intensidade. Caracterizando, assim, a identificação da HCTZ nos comprimidos, já que a mancha revelada na amostra de comprimidos foi idêntica a do padrão de HCTZ,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

## 5.4 CARACTERIZAÇÃO DA QUALIDADE DAS SUSPENSÕES DESENVOLVIDAS

### 5.4.1 DENSIDADE

A determinação da densidade foi realizada conforme descrito no item 4.7.3 desta monografia. Os resultados obtidos ao longo do tempo de ensaio estão demonstrados no gráfico 4.

**Gráfico 4 – Densidade das suspensões desenvolvidas**



Ao analisar o gráfico 4 podemos observar que os valores da densidade, de cada suspensão individualmente, não apresentam um grau de variação importante com o decorrer do tempo, uma vez que as diferenças observadas estão entre 1,0050 a 1,0200, as pequenas variações existentes podem ser explicadas pela presença de bolhas de ar dentro do picnômetro, no momento da análise, já que, antes de serem analisadas, as amostras foram agitadas mecanicamente para homogeneização do conteúdo, e esse processo de agitação pode acabar incorporando ar à formulação.

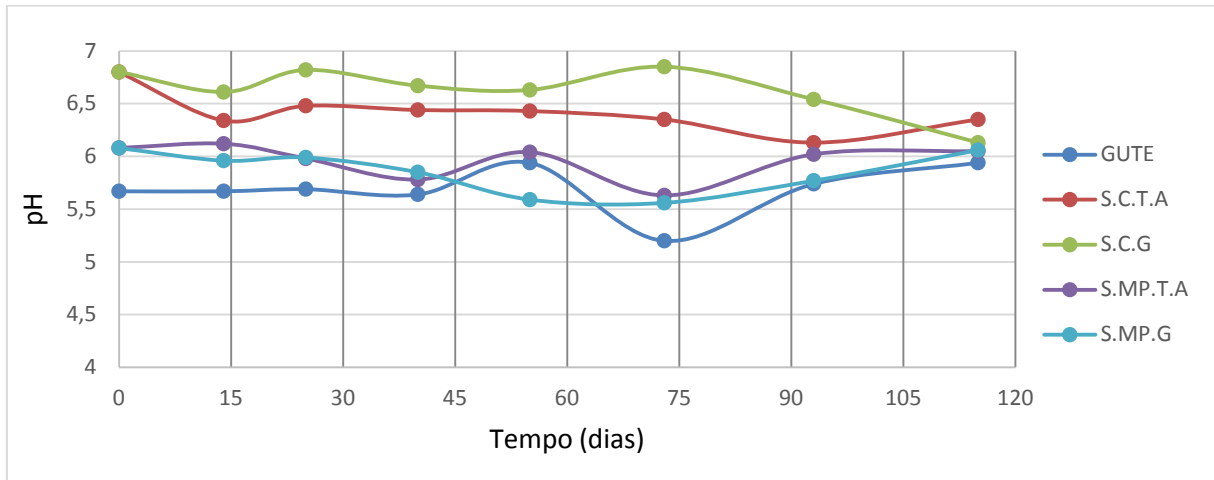
Podemos observar, também, que a densidade das suspensões provenientes dos comprimidos é maior do que a densidade das suspensões produzidas a partir da matéria-prima. Isto pode ser explicado pelo fato das suspensões de comprimidos apresentarem uma massa maior de sólido disperso no meio, já que na produção destas suspensões foi pesada uma massa de 8,0747g (excipientes + HCTZ) para a suspensão de comprimidos e apenas uma massa de 1,6132g de HCTZ para as suspensões de matéria-prima. Logo, como a densidade é diretamente proporcional à massa, e o volume das suspensões é o mesmo, as suspensões de comprimidos, que apresentam massa maior, apresentaram um valor maior de densidade se comparada às suspensões de matéria-prima.

Por fim, podemos dizer que as quatro suspensões possuem uma boa estabilidade física sob o ponto de vista de densidade, tanto armazenadas em temperatura ambiente, quanto armazenadas em geladeira.

#### 5.4.2 POTENCIAL HIDROGENIÔNICO (pH)

O pH das suspensões foi determinado conforme descrito no item 4.7.5 desta monografia. Os valores foram colocados em planilhas do Microsoft Office Excel e deram origem ao gráfico 5.

**Gráfico 5 – Potencial hidrogeniônico (pH) das suspensões desenvolvidas e do GUTE**



Analisando o gráfico 5, podemos observar que as suspensões apresentam pequena variação de pH ao longo do tempo, e estas pequenas variações não levam a alterações importantes no produto.

As suspensões de comprimidos demonstraram valores de pH mais elevados do que as suspensões de matéria-prima, o que pode ser explicado pelo fato dos excipientes do comprimido interferirem no pH da formulação aumentando o valor encontrado. No caso das suspensões de matéria-prima, que só possuem HCTZ e os componentes do GUTE, esta diferença de pH não é observada. Os valores de pH do GUTE e das suspensões de matéria-prima são bem similares durante o tempo do estudo.

Esta mínima variação no pH das formulações pode indicar, também, que as suspensões são microbiologicamente estáveis, pois se houvesse um crescimento de microrganismos nas suspensões haveria também uma apreciável variação de pH das mesmas devido à excreção de metabólitos gerados por estes microrganismos no meio.

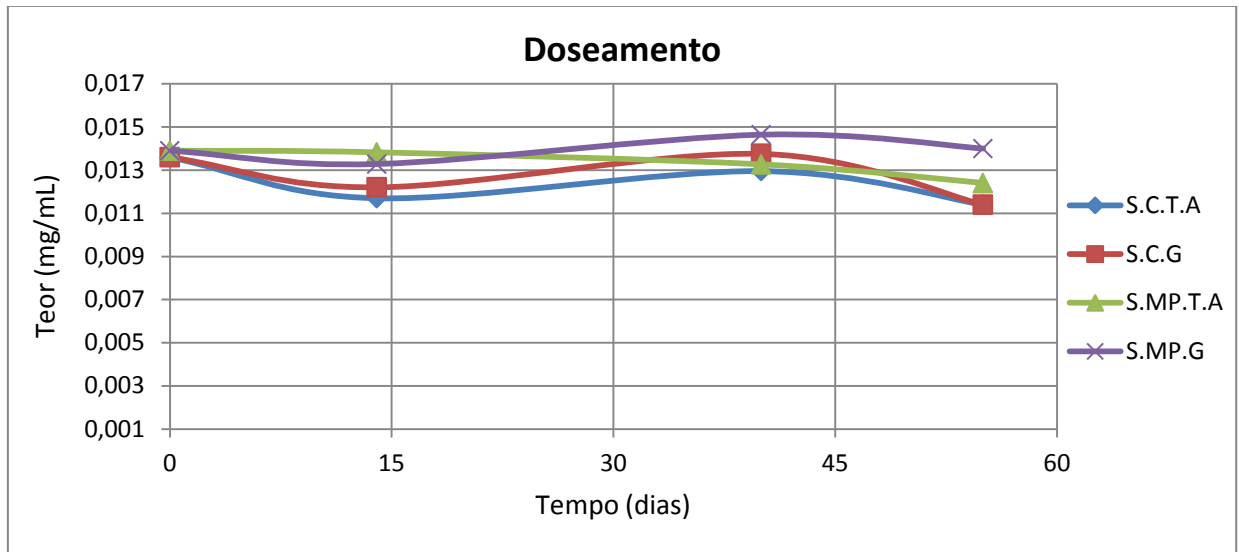
#### 5.4.3 IDENTIFICAÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA NAS SUSPENSÕES

A Identificação foi realizada por Cromatografia em Camada Delgada, pelo método descrito no item 4.7.2. A placa cromatográfica, examinada sob luz ultravioleta revelou que as suspensões apresentaram uma mancha na mesma posição e com mesma intensidade das manchas geradas pela amostra do padrão (solução de matéria-prima). Além da mancha correspondente à HCTZ, aparece também um rastro na placa e outra mancha numa posição acima daquela da HCTZ, isto é ocasionado pelos componentes que constituem o GUTE, porém eles não interferem na identificação da HCTZ.

Podemos dizer que este método foi útil para identificar HCTZ nas suspensões, já que elas continham este ativo e ele foi revelado por CCD e sem sofrer interferência do GUTE, porém mais estudos são necessários no que diz respeito ao tratamento da amostra antes da aplicação na placa, para que haja uma diminuição ou um desaparecimento do rastro que aparece abaixo da mancha de HCTZ.

#### 5.4.4 DOSEAMENTO DE HIDROCLOROTIAZIDA NAS SUSPENSÕES

O doseamento foi realizado por Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta conforme descrito no item 4.7.1. As suspensões foram examinadas nos comprimentos de onda de 244, 298, 272 e 318nm. Porém, o gráfico foi construído com os valores de teor resultantes das absorbâncias obtidas no comprimento de onda de 272 nm, porque foi observado que neste comprimento há uma grande absorção da HCTZ e menor absorção do GUTE. O resultado do doseamento, para cada suspensão, é demonstrado no gráfico 6. A concentração expressa no eixo vertical corresponde àquela presente no balão volumétrico da última diluição, onde se espera uma concentração de 0,0150 mg/ml.

**Gráfico 6 – Doseamento de hidroclorotiazida nas suspensões desenvolvidas**

Nos primeiros 15 dias, as suspensões preparadas a partir dos comprimidos apresentaram uma queda maior no teor do que as suspensões preparadas com a matéria-prima. Isso se deve às possíveis interações entre os excipientes existentes nos comprimidos, que, agora em meio líquido (suspensão), podem facilmente interagir e modificar o perfil de degradação do ativo, podendo favorecer a degradação, ou até mesmo dificultá-la. Neste caso, podemos perceber que estas interações favoreceram a degradação do ativo, pois, quando comparada ao teor das suspensões de matéria-prima, as suspensões de comprimidos apresentaram uma degradação mais rápida.

No que diz respeito à temperatura, podemos observar que as suspensões armazenadas sob refrigeração apresentaram uma tendência menor à degradação, pois mantiveram-se, pela maior parte do tempo, com teores mais elevados do que suas respectivas formulações armazenadas à temperatura ambiente. Isto já era de se esperar, visto que as baixas temperaturas conservam melhor o ativo, retardando reações de degradação que ocorrem com mais facilidade a temperaturas mais elevadas.

Contudo, embora o gráfico 6 demonstre uma tendência geral à degradação, os valores obtidos a cada análise não se mostram tão claros, pois o esperado é que os teores

diminuíssem gradativamente com o tempo, mas o que se vê são teores que inicialmente diminuem e depois aumentam. Esta variabilidade nos resultados pode ser decorrente da não uniformidade nos procedimentos das análises. A cada análise, a agitação, antes da coleta das suspensões, foi feita de forma manual, o que pode ter ocasionado uma falta de homogeneidade da amostra, na hora da coleta, já que isto depende da força aplicada na agitação e pode facilmente variar de dia para dia e de suspensão para suspensão. Logo, as alíquotas retiradas poderiam não ser representativas do todo e acabar causando variações no resultado do teor.

Após estas observações, considera-se que, provavelmente, estas variações nos resultados estão mais relacionadas ao método e às condições estruturais do laboratório (equipamentos e vidrarias) do que ao próprio teor de ativo nas suspensões. O desenvolvimento de um método analítico requer muitos estudos e há a necessidade de que haja uma padronização dos parâmetros utilizados durante a análise. Portanto, as vidrarias e equipamentos devem estar calibrados, o que não foi possível fazer durante a realização deste trabalho.

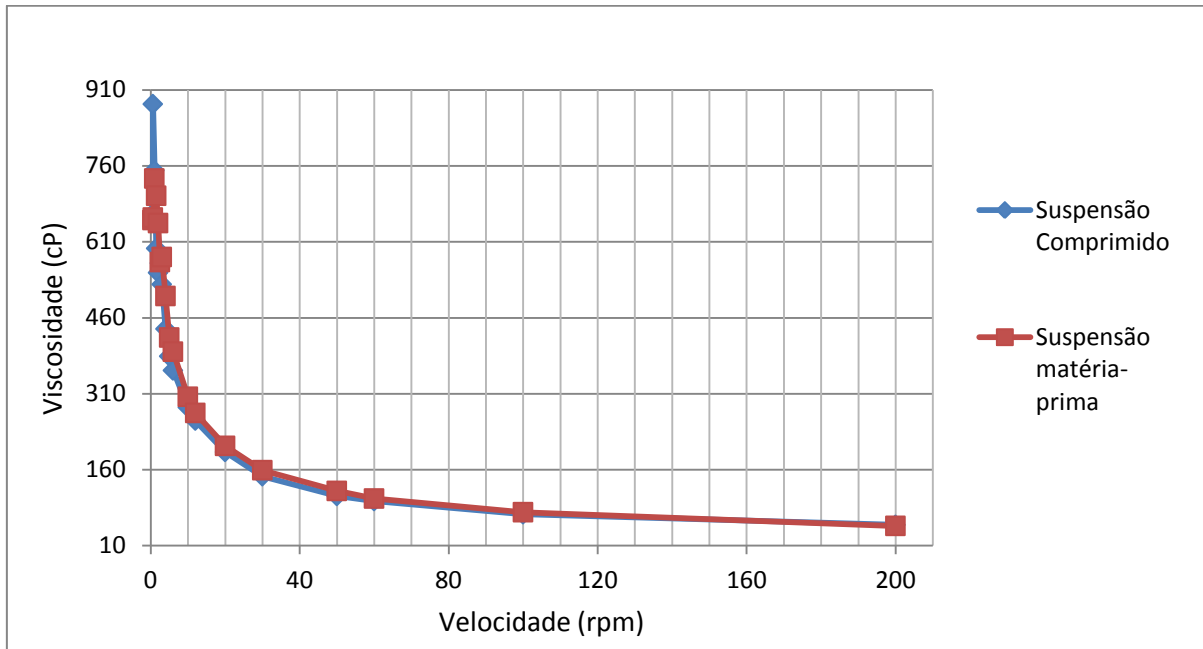
Por fim, podemos dizer que as suspensões desenvolvidas podem ser utilizadas por até 30 dias a contar da data da sua fabricação, pois neste período de tempo elas mantêm uma estabilidade satisfatória quanto ao teor, este tempo é suficiente para seu uso em ambiente hospitalar, no qual estas suspensões são preparadas para uso extemporâneo.

#### 5.4.5 VISCOSIDADE

A viscosidade das suspensões foi determinada conforme o método descrito no item 4.7.4. De posse dos resultados, dois gráficos foram construídos, um analisando as suspensões de matéria-prima e de comprimidos, no dia em que foram produzidas, para classificar seu comportamento como pseudoplástico, newtoniano ou dilatante (gráfico 7) e um

outro gráfico analisando as variações de viscosidade de cada suspensão, no decorrer do tempo, na velocidade de 10 rpm (gráfico 8).

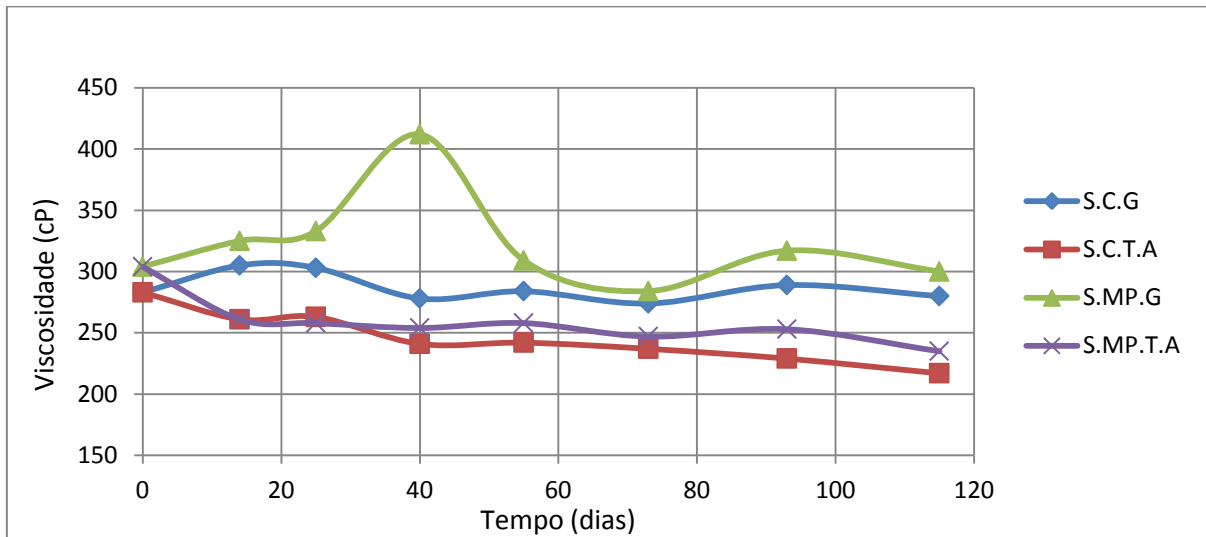
**Gráfico 7 – Viscosidade das suspensões em diferentes rotações por minuto**



Podemos observar, no gráfico 7, que tanto a suspensão de comprimidos quanto a suspensão de matéria-prima possuem característica de um fluido pseudoplástico, ou seja, há uma diminuição da viscosidade com o aumento da força de cisalhamento (velocidade em rpm). Portanto, quando a suspensão está em repouso, a sua viscosidade é alta, diminuindo, assim, a velocidade de sedimentação das partículas suspensas no meio.

As suspensões precisam ser agitadas antes do uso, o ideal é que elas apresentem uma baixa viscosidade na hora da agitação, para facilitar a redispersão do ativo no meio, e isto é exatamente o que acontece com um fluido pseudoplástico.

Portanto, podemos dizer que a suspensão de matéria-prima, assim como a suspensão de comprimidos, possui um bom comportamento reológico, que dificulta a sedimentação quando em repouso e facilita a redispersão quando agitada, o que permite uma maior precisão na dosagem do fármaco que será administrado.

**Gráfico 8 – Viscosidade das suspensões na velocidade de 10 rpm**

A velocidade de 10 rpm, é uma velocidade que está no meio termo entre a força de cisalhamento do repouso e da agitação, por isso ela foi escolhida para analisar a viscosidade das suspensões em função do tempo. Podemos observar, no gráfico 8, que as suspensões armazenadas em temperatura ambiente tiveram um decréscimo de viscosidade, se comparadas às suspensões mantidas sob refrigeração, as quais apresentaram viscosidade praticamente constante, isso, possivelmente deve-se ao fato da ocorrência de hidrólise do agente suspensor nas suspensões mantidas em temperatura ambiente, fazendo com que houvesse uma diminuição de suas viscosidades.

A suspensão de comprimidos armazenada na geladeira foi a que apresentou maior estabilidade física, visto que pouco variou no decorrer dos 115 dias. A que foi armazenada à temperatura ambiente teve um leve declínio de viscosidade com o decorrer do tempo.

A suspensão de matéria-prima armazenada á temperatura ambiente teve um ligeiro declínio de viscosidade logo no início dos estudos, depois ela prosseguiu com boa estabilidade até reduzir novamente após 100 dias. Já a que foi armazenada em geladeira, variou bastante com o decorrer do tempo, o que não era esperado para uma suspensão armazenada sob refrigeração. Possivelmente esta variação se deu por falhas no processo, pois uma parte desta suspensão foi derramada por acidente durante os experimentos, portanto

restou em seu frasco uma quantidade inferior à das outras suspensões, não podendo ser analisada, no viscosímetro, no mesmo recipiente utilizado para as outras suspensões. A análise foi realizada em um recipiente menor e mais estreito para que ela pudesse atingir uma altura necessária para introdução do fuso do aparelho. Porém, por ser mais estreito o fuso girava mais próximo à parede o que pode ter ocasionado variações no resultado da viscosidade.

Por fim, pode se dizer que as suspensões que apresentaram maior estabilidade física foram aquelas armazenadas em geladeira, até mesmo a suspensão de matéria-prima, que variou bastante durante os estudos, no final apresentou um valor de viscosidade bem próximo do valor inicial.

#### 5.4.6 VELOCIDADE DE SEDIMENTAÇÃO

A velocidade de sedimentação das suspensões foi analisada conforme descrito no item 4.7.6 desta monografia. O volume de sedimentação está demonstrado na tabela 1.

**Tabela 1** – Volume de sedimentado das suspensões em função do tempo.

	<b>TEMPO</b>						
	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>8h</b>	<b>2h</b>	<b>dias</b>
<b>Suspensão Matéria-prima</b>	SS	SS	SS	SS	SS	SS	SS
<b>Suspensão Comprimidos</b>	SS	SS	SS	1mL	1mL	1mL	1mL

*SS = sem sedimento*

Pode-se observar que, a suspensão de matéria-prima apresenta menor velocidade de sedimentação do que a suspensão de comprimidos. Provavelmente, por que possui uma quantidade menor de massa dispersa no meio além de partículas de menor tamanho, em relação à suspensão de comprimido que, além do ativo, possui ainda os excipientes, e quanto maior a massa dispersa na suspensão, maior e mais rápida é a sedimentação.

Os comprimidos foram triturados em moinho através de malha de 0,5 mm, enquanto a matéria-prima já se apresentava na forma de um pó extremamente fino. Foi observado, também, que o sedimento, de ambas as suspensões, é facilmente redisperso quando agitado. Dessa forma, pode-se dizer que o veículo GUTE confere às suspensões boas características de estabilidade, fazendo com que apresentem baixa velocidade de sedimentação e fácil redispersão do sedimentado, o que acarreta em uma boa homogeneidade do produto, diminuindo assim o risco de dosagens erradas na hora da administração do medicamento.

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo para produção de suspensões de hidroclorotiazida a partir de comprimidos mostrou viabilidade farmacotécnica, permitindo uma terapia segura e eficaz para os pacientes pediátricos hospitalizados, uma vez que diminuem os erros de dosagem e facilitam a deglutição do medicamento.

A caracterização físico-química dos comprimidos, realizada segundo as especificações farmacopeicas, demonstrou que estes possuíam qualidade adequada para serem utilizados na produção das suspensões. A qualidade físico-química das suspensões desenvolvidas foi avaliada segundo a análise dos parâmetros de densidade, viscosidade, pH, teor e velocidade de sedimentação. Quanto a densidade e ao pH todas as suspensões apresentaram boa estabilidade. Em relação ao teor de ativo, as suspensões de comprimidos revelam ter sua estabilidade mantida de forma quase idêntica às suspensões de matéria-prima. Quanto ao armazenamento em diferentes temperaturas, foi observado que as suspensões armazenadas em geladeira demonstraram um teor maior do que aquelas armazenadas em temperatura ambiente. Em relação à viscosidade, todas as suspensões apresentaram característica de um fluido pseudoplástico, no qual há uma diminuição da viscosidade com o aumento da força de cisalhamento. A suspensão de comprimidos armazenada sob refrigeração foi a que manteve os valores de viscosidade constantes por mais tempo. Quanto à velocidade sedimentação, foi observada, tanto para a suspensão de matéria-prima quanto para a suspensão de comprimidos, uma baixa tendência à sedimentação. O GUTE mostrou ser um ótimo veículo para suspensões farmacêuticas, pois conferiu à formulação uma baixa velocidade de sedimentação e uma facilidade na redispersão do material sedimentado, além do que, não interferiu em nenhuma análise do controle de qualidade físico-químico das suspensões.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada** – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67\\_081007rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm)>. Acesso em: 21 nov. 2012.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada** – RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013. Disponível em: <[ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe\\_eletronico/2013/iels.dez.13/Iels242/U\\_RS-MS-ANVISA-RDC-58\\_201213.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2013/iels.dez.13/Iels242/U_RS-MS-ANVISA-RDC-58_201213.pdf)>. Acesso em: 14 out. 2013.

ANVISA. **Resolução** – RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01\\_05\\_re\\_comentada.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf)>. Acesso em: 14 out. 2013

COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 57-66, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjps/v45n1/07.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2012.

FARMACOPEIA Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

FERREIRA, Lílian de Abreu et al. Medicamentos *off-label* e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Minas Gerais, v. 3, p.114-126, 2011. Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/15807>>. Acesso em: 27 ago. 2013.

INFARMED. **Resumo das características do medicamento**. 2014. Disponível em: <[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=43198&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43198&tipo_doc=rcm)>. Acesso em: 14 jun. 2014.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008.

LOUREIRO, Catarine Vitor et al. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 4, n. 1, p.17-21, jan. 2013. Disponível em: <<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2013040103BR.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2013.

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

PAULO R.A. CARVALHO, CLARISSA G. CARVALHO, PATRÍCIA T. ALIEVI, JAQUELINE MARTINBIANCHO, ELIANA A. TROTTA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de pediatria**, v. 79, n. 1, p 397- 402, Rio de Janeiro, set. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572003000500006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572003000500006)>.

Acesso em: 27 ago. 2013.

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

ROSA, Tatiana Cupello Colonesi da. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos**. 2005. 101 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <<http://teses2.ufrj.br/59/teses/648179.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2014.

SALGADO, C. M.; CARVALHAES, J. T. A. Hipertensão arterial na infância. **Jornal de Pediatria**, Goiás. v. 79, Supl.1, 2003. <Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/is\\_digital/is\\_0403/pdf/IS23\(4\)103.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/is_digital/is_0403/pdf/IS23(4)103.pdf)>. Acesso em: 10 out. 2013.

TAGLIARI, M. P. **Desenvolvimento e avaliação da qualidade de suspensões farmacêuticas contendo hidroclorotiazida**. 2008. 153 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <<http://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/91315/249942.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 21 nov. 2012.

VIKAAS, Budhwaar; ARUN, Nanda. The Biopharmaceutical classification system (BCS) present status and future prospectives. **International Research Journal Of Pharmacy**. Rohtak, p. 7-11. 12 set. 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/aline/Downloads/HCTZ\_PK.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2014.