



# Avaliação dos processos de mistura de pós em farmácias magistrais utilizando planejamento fatorial: caso clonidina

Sandra da Silva Guimarães<sup>1</sup>; Giovana Damasceno Sousa<sup>1\*</sup>; Elayne Karine Souto de Melo<sup>1</sup>; Miracy Muniz de Albuquerque<sup>1</sup>; Leila Bastos Leal<sup>1</sup>; Davi Pereira de Santana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas. Av. Professor Arthur de Sá, s/n, Cidade Universitária, Recife, PE, Brasil.

## RESUMO

O cloridrato de clonidina é um  $\alpha_2$ -adrenérgico que reduz a pressão sanguínea e retarda a estimulação cardíaca simpaticomimética. Esse fármaco é uma substância de baixo índice terapêutico que possui alta potência, sendo utilizado em baixas concentrações. Pode ser preparado em farmácias magistrais, seguindo-se rigorosos critérios de Boas Práticas de Manipulação estipulados pela Anvisa. Esse controle surgiu em razão de diversos acidentes possivelmente associados ao uso de cloridrato de clonidina manipulado. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar o processo de mistura de pós na manipulação magistral da clonidina, buscando segurança e reprodutibilidade no referido processo. Para tanto, foram produzidas 60 cápsulas de cada lote, seguindo o planejamento fatorial 2<sup>3</sup>, em que foram estabelecidas as seguintes variáveis de entrada: processo de mistura (diluição geométrica e misturador Mixer Plus®), tamanho do invólucro gelatinoso (n° 03 e 02) e concentração do fármaco (0,1 e 0,2 mg). A variável resposta para o planejamento foi o teor do fármaco nas cápsulas. Além disso, foram verificados outros parâmetros de qualidade, como o peso médio e uniformidade de conteúdo. As cápsulas obtidas encontraram-se dentro dos limites especificados pelos compêndios oficiais. Por isso, os resultados sinalizam que apesar do processo de obtenção das cápsulas ser crítico é possível obter produtos com qualidade e segurança comprovada.

*Palavras-chave:* Clonidina. Planejamento fatorial. Farmácia magistral. Mistura de pós.

## INTRODUÇÃO

O cloridrato de clonidina é um agonista adrenergico do receptor alfa 2 que reduz pressão sanguínea e retarda a

estimulação cardíaca simpaticomimética, sendo utilizado, há mais de três décadas, no tratamento da hipertensão arterial (Toader et al., 2009; Zhang et al., 2009). Adicionalmente, muitos outros efeitos desejáveis e indesejáveis são descritos, incluindo analgesia e sedação. Sua retirada súbita ocasiona a hipertensão rebote, nervosismo, agitação e aumento da frequência cardíaca (Martindale, 2002; Müller et al., 2007).

No mercado brasileiro, para uso oral, a clonidina é comercializada na forma farmacêutica comprimido, preparado em indústrias farmacêuticas nas concentrações de 0,10, 0,15 e 0,20 mg ou na forma de cápsulas, manipuladas em farmácias magistrais.

A farmácia de manipulação tem assumido uma importância cada vez maior no mercado, em razão de algumas características, entre elas encontra-se a preparação de medicamentos personalizados, na quantidade exata para o tratamento, ajuste de dosagem de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, personalização da terapêutica, manipulação de medicamentos de uso consagrado e que foram retirados do mercado, facilidade de administração permitindo assim a escolha da forma farmacêutica e associação de princípios ativos compatíveis, não repetição da receita sem autorização médica, atendimento farmacêutico personalizado, e, via de regra, pela venda de medicamentos mais baratos que os industrializados. Assim, o maior obstáculo para as farmácias magistrais é a pouca credibilidade do produto, em virtude de uma suposta ausência de um controle de qualidade rígido da matéria-prima e do produto acabado, ausência de controle do processo de produção e sua reprodutibilidade (Ferreira, 2002).

No Brasil, a manipulação na farmácia magistral de fármacos de baixo índice terapêutico para uso oral, causou vários problemas à população, incluindo a morte de uma criança, que fez uso da clonidina sob prescrição médica, para tratamento de distúrbios do crescimento. Diante disto, na legislação atual de Boas Práticas de Manipulação em farmácias magistrais, a RDC n°67/07 existe um anexo específico (anexo II), direcionado as Boas Práticas de Manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico, entre elas a clonidina, considerada um fármaco de baixa dosagem e alta potência (Brasil, 2006; Oga, 2003). Assim, para sua manipulação, é necessária a utilização de excipientes padronizados, bem como a análise do perfil de dissolução para as formas farmacêuticas sólidas, como

*Autor correspondente:* Giovana Damasceno Sousa. Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético – NUDFAC, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Av. Professor Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521 – Recife – PE, Brasil. Telefone: (081) 3302 6594. E-mail: giovana.sousa@nudfac.com.br

as cápsulas. Na pesagem deve haver dupla checagem, sendo uma delas realizada pelo farmacêutico, incluindo o registro dessa operação (Brasil, 2007). Na homogeneização do produto e no processo de manipulação, devem ser empregados os mesmos excipientes e a mesma metodologia utilizada para obtenção do medicamento, objeto do perfil de dissolução. No processo de diluição e homogeneização deve ser utilizada a metodologia de diluição geométrica e no encapsulamento devem ser utilizadas cápsulas com o menor tamanho, de acordo com a dosagem. No mais, devem ser realizadas análises de teor de cada diluído, logo após o preparo e o monitoramento trimestral do armazenado (Brasil, 2007).

Na manipulação de cápsulas, a obtenção de uma mistura de pós bem definida e homogênea, é considerada uma etapa crítica nas farmácias magistrais, principalmente contendo fármacos de baixo índice terapêutico (Aulton, 2005). Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é avaliar o processo de mistura de pós na manipulação magistral da clonidina, buscando segurança e reprodutibilidade no referido processo.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Planejamento fatorial

Foram preparadas 60 cápsulas para cada um dos oito lotes, de acordo com o planejamento fatorial 2<sup>3</sup>, cujo delineamento e descrição dos experimentos realizados são apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Delineamento fatorial utilizando três fatores e dois níveis para cápsulas de cloridrato de clonidina

Fatores	Níveis
(1) Processo de mistura	(+) Misturador Mixer Plus® (-) Diluição geométrica
(2) Tamanho do invólucro gelatinoso	(+) Cápsula n° 03 (-) Cápsula n° 02
(3) Concentração do fármaco	(+) Clonidina 0,2mg (-) Clonidina 0,1mg

Tabela 2: Descrição do planejamento fatorial 2<sup>3</sup> utilizado para preparação das cápsulas de cloridrato de clonidina

Tratamentos	Processo de mistura	Tamanho invólucro gelatinoso	Concentração do fármaco (mg)	Níveis		
				1	2	3
F1	DG	Cáps. n°02	0,1	-	-	-
F2	MIX®	Cáps. n°02	0,1	+	-	-
F3	DG	Cáps. n°03	0,1	-	+	-
F4	MIX®	Cáps. n°03	0,1	+	+	-
F5	DG	Cáps. n°02	0,2	-	-	+
F6	MIX®	Cáps. n°02	0,2	+	-	+
F7	DG	Cáps. n°03	0,2	-	+	+
F8	MIX®	Cáps. n°03	0,2	+	+	+

DG – Diluição Geométrica; MIX® - Misturador Mixer Plus®

### Preparação das cápsulas

As cápsulas foram preparadas por diluição geométrica ou utilizando o Misturador Mixer Plus® através da diluição (1:100) do fármaco, utilizando como diluente a celulose microcristalina (Souza, 2002). Neste último caso, a mistura foi submetida à homogeneização por 10min à 20rpm. Após o cálculo de correção da diluição, as cápsulas foram preparadas através dos mesmos processos de homogeneização anteriormente citados, segundo o planejamento fatorial, utilizando como fatores o processo de mistura, tamanho do invólucro gelatinoso e concentração do fármaco presente na formulação, seguindo a metodologia de enchimento por nivelamento de superfície (Ferreira, 2000).

### Determinação do peso médio

Foi realizada conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010).

#### Uniformidade de conteúdo

A amostragem foi realizada determinando-se o conteúdo individual do ativo (cloridrato de clonidina) em 10 cápsulas escolhidas do lote ao acaso (British Pharmacopoeia, 2004).

#### Determinação do teor

Foram utilizadas 20 cápsulas de cloridrato de clonidina e o método quantificação desenvolvido baseou-se na formação de um complexo íon-par entre o fármaco e um corante ácido (verde de bromocresol) com detecção espectrofotométrica. O método foi validado de acordo com a RE n° 899, de 29 de maio de 2003 (Guimarães et al., 2012).

## RESULTADOS

### Planejamento Fatorial

A Figura 1 mostra o diagrama contendo as respostas médias em todas as combinações de níveis e variáveis e a tabela 3 mostra o cálculo dos efeitos com os seus erros padrão.

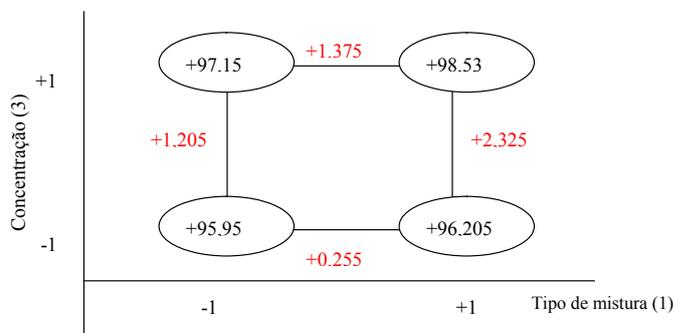


Figura 1. Diagrama para interpretação dos efeitos do processo de mistura e da concentração, no planejamento fatorial 2<sup>3</sup>.

Tabela 3: Efeitos calculados para o planejamento fatorial 2<sup>3</sup> e seus erros padrão

	Estimativa (%) ± erro padrão
Média global dos efeitos:	96,96 ± 0,36
Efeitos Principais:	
1 (Processo de mistura)	+0,815 ± 0,72
2 ( Tamanho invólucro gelatinoso)	-0,160 ± 0,72
3 (Concentração do fármaco)	+1,765 ± 0,72
Interações de dois fatores:	
12	-1,045 ± 0,72
13	+2,240 ± 0,72
23	+1,155 ± 0,72
Interação de três fatores:	
123	-031 ± 0,72

A figura 2 mostra um gráfico normal para avaliação do planejamento fatorial (2<sup>3</sup>) na uniformidade de conteúdo.

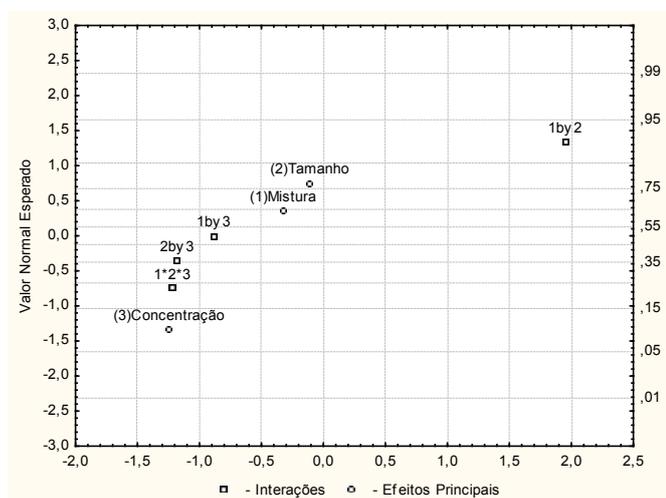


Figura 2: Gráfico normal para avaliação do planejamento fatorial (2<sup>3</sup>) na uniformidade de conteúdo.

### Uniformidade de dose unitária

Na figura 3 está demonstrada a variação individual da uniformidade de conteúdo do cloridrato de clonidina nas 10 cápsulas escolhidas.

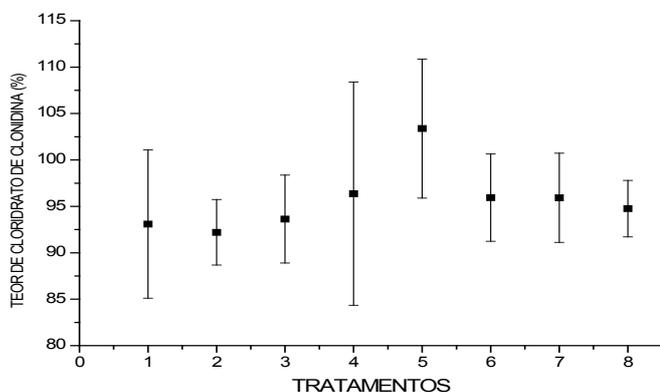


Figura 3 – Gráfico com a variação individual da uniformidade de conteúdo.

### Determinação do peso médio

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a variação de peso aceitável para cápsulas de gelatina dura contendo doses inferiores a 300mg é de ± 10%. Considerando este parâmetro, todas as cápsulas avaliadas encontram-se dentro dos limites especificados e com baixos valores de coeficientes de variação.

### Determinação do teor

O método proposto foi utilizado para determinação de cloridrato de clonidina em cápsulas. A aplicabilidade do método, para o ensaio, foi examinada pela análise de uma formulação proveniente de farmácia magistral, em duas concentrações diferentes. As determinações foram feitas em triplicata. Os resultados obtidos foram satisfatórios e estão de acordo com o rotulado.

Tabela 4: Análise de cápsulas de cloridrato de clonidina obtidas em farmácia magistral\*

Cápsulas de cloridrato de clonidina (mg)	Quantidade obtida (mg)	Recuperação (%)	DPR (%)
0,100	0,097	97,53	0,57
0,200	0,198	98,95	0,70

\* valores médios para três determinações

De acordo com a figura 4, podemos observar que todas as formulações obtidas estão de acordo com os limites preconizados pelos compêndios oficiais, obedecendo à faixa de variação permitida para cápsulas menores que 300mg (90% a 110%) e apresentando baixos valores de desvio padrão.

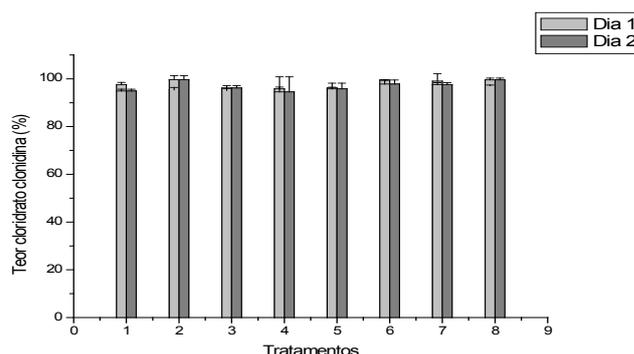


Figura 4: Teores de cloridrato de clonidina nos diferentes tratamentos, obtidos em diferentes dias.

### DISCUSSÃO

O planejamento fatorial é um método racional para o estudo e avaliação objetiva tanto de fatores isolados como da interação entre eles que podem apresentar alguma influência sobre as características de um produto, sua principal aplicação reside na triagem das variáveis mais

relevantes. A realização de experimentos direcionados possibilita aperfeiçoar formulações através da seleção dos melhores resultados (Vicentini et al, 2011; Teófilo & Ferreira, 2006). Na análise dos resultados foi empregado o teste t de Student para avaliar se os efeitos calculados são estatisticamente diferentes de zero. No nível de 95% de confiança e 8 graus de liberdade o t tabelado é 2,306. Assim, foi considerado estatisticamente significativo o efeito cujo valor absoluto excedeu a  $(0 + 2,306 \times 0,72) = 1,66$ .

Na interação observada entre os efeitos, observa-se que, apesar de sempre haver um ganho no teor quando se passa do (nível -) para o (nível +), a única interação estatisticamente significativa a 95% de confiança é quando os dois efeitos estão no (nível +), ou seja, quando se usa o misturador Mixer plus® com a maior concentração do fármaco. Apesar dos dois processos apresentarem bons resultados, quando é utilizado a misturador Mixer plus® por ser um processo mecânico, ele consegue distribuir o fármaco de forma mais homogênea. No entanto, este efeito só foi observado quando o fármaco foi empregado na concentração maior.

A análise por meio de gráficos normais é uma técnica alternativa para tentar distinguir o que é realmente efeito do que é apenas ruído nos resultados de um planejamento. O gráfico normal avalia o grau de ajuste do modelo experimental (figura 2). Neste gráfico, observa-se que os pontos centrais (1; 2; 13; 23 e 123) se ajustam a uma reta. Estes pontos representam efeitos sem significância. Já os pontos (3; 12) que estão afastados da reta representam efeitos significativos, ou seja, a concentração do fármaco como efeito principal e a interação entre o processo de mistura com o tamanho do invólucro gelatinoso, apresentam diferença estatística, no que diz respeito à uniformidade de conteúdo (Vicentini et al., 2011).

De acordo com a Farmacopeia Britânica, não mais que um dos valores individuais das cápsulas deve ultrapassar o limite de 85-115% e a média dos conteúdos não ultrapassar o limite de 75-125%. Os resultados obtidos demonstram que, com exceção de uma amostra do lote quatro, todas as formulações cumprem às especificações determinadas para uniformidade de conteúdo, indicando a credibilidade do produto avaliado.

A avaliação do peso médio constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina em farmácias magistrais (Brasil, 2006), sendo um item de preenchimento obrigatório na ordem de fabricação de todos os medicamentos sólidos manipulados em farmácias magistrais. A não conformidade deste parâmetro pode indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada e constitui critério de reprovação do produto, excluindo a necessidade de execução dos demais testes (Zarbielli et al., 2006).

A determinação do teor dos fármacos indica a eficiência do processo de obtenção sendo de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos.

De acordo com o planejamento fatorial, ficou evidente que o processo utilizando o misturador Mixer plus® apresenta os melhores resultados, uma vez que a quantidade de fármaco-excipientes foi proporcionalmente maior quando uma maior concentração de fármaco foi empregada para obtenção das cápsulas. Dos efeitos

calculados no planejamento fatorial, a concentração do fármaco como efeito principal, foi a responsável por uma maior variação nos valores de teor das cápsulas. Para as interações, apenas a interação entre o processo de mistura e a concentração do fármaco apresentou influência estatisticamente significativa.

As formulações encontram-se dentro dos limites especificados pelos compêndios oficiais, no que se refere a testes de peso médio, teor e uniformidade de conteúdo, estando de acordo com os padrões de qualidade exigidos. Os resultados sinalizam que apesar do processo de mistura ser uma etapa crítica na preparação de cápsulas, é possível obter produtos manipulados com qualidade e segurança comprovadas, desde que todos os padrões técnicos mínimos, referentes às Boas Práticas de Manipulação de Substâncias de Baixo Índice Terapêutico, sejam observados e seguidos.

## ABSTRACT

*Assessment of powder mixing processes in pharmacies by factorial planning: clonidine case study*

**Clonidine hydrochloride is an  $\alpha$ 2-adrenergic agonist that reduces the blood pressure and delays cardiac sympathomimetic stimulation. This drug has a low therapeutic index, high potency and is commonly used at low concentrations. It can be prepared at compounding pharmacies, as long as the rigorous criteria of Good Handling Practices stipulated by Anvisa are followed. This control had its origins in several accidents possibly associated with the use of compounded clonidine hydrochloride. In this context, the present study was designed to assess the powder-mixing process during the compounding of clonidine, so as to optimize its safety and repeatability. To this end, 60 capsules were produced in each batch, following 23 factorial planning, using the following input variables: mixing process (geometric dilution or Mixer Plus®), size of gelatin shell (number 03 or 02) and drug concentration (0.1 and 0.2 mg). The response variable for the planning was the amount of drug inside the capsules. In addition, other quality parameters were determined, such as the average weight and content uniformity. The capsules produced were within the limits specified by official compendia. Therefore, the results indicate that, although the process of compounding capsules is critical, it is possible to have products with assured quality and safety.**

*Keywords:* Clonidine. Factorial planning. Compounding pharmacy. Powder mixture.

## REFERÊNCIAS

- Aulton ME. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. 195p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Diário Oficial da União, Brasília, 09 de outubro de 2007.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 214, de 12 de Dezembro de

2006. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de Dezembro de 2006.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003.
- Farmacopeia Brasileira. Parte I. 5ª ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Ferreira AO. Guia Prático de Farmácia Magistral. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2000.
- Ferreira AO. Guia Prático de Farmácia Magistral. 2ª ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2002.
- Guimarães SS, Sousa GD, Grangeiro Júnior S, Castelo Branco DM, Albuquerque MM, Leal LB, Santana DP. Spectrophotometric Determination of Clonidine Hydrochloride through the Formation of Ion-Pair Complex. *Lat Am J Pharm.* 2012;31(8):1222-5.
- Martindale. The complete drug reference. 33<sup>rd</sup>. ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Müller C, Ramic M, Harlfinger S, Hünseler C, Theisohn M, Roth B. Sensitive and convenient method for the quantification of clonidine in serum of pediatric patients using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2007; 1139(2):221-7.
- Oga S. Fundamentos de Toxicologia – Uso racional de medicamentos. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
- Teófilo RF, Ferreira MMC. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. *Quím Nova* 2006;29(2):338-50.
- The British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office; 2004.
- Toader E, Cividjian A, Quintin, L. Recruitment of cardiac parasympathetic activity: effects of clonidine on cardiac vagal motoneurons, pressure lability, and cardiac baroreflex slope in rats. *Br J Anaesth.* 2009;102:322–30.
- Vicentini FC, Figueredo-Filho LCS, Janegitz BC, Santiago A, Pereira-Filho ER, Fatibell-Filho O. Planejamento fatorial e superfície de resposta: otimização de um método voltamétrico para a determinação de ag(i) empregando um eletrodo de pasta de nanotubos de carbono. *Quím Nova.* 2011;34(5).
- Zarbielli MG, Macedo SMD, Mendez ASL. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim – RS. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2006; 87:55-9.
- Zhang YM, Peng J, Hua CP, Jiang QT, Jiang GL, Li YJ. Clonidine induces calcitonin gene-related peptide expression via nitric oxide pathway in endothelial cells. *Peptides* 2007; 30: 1746–1752.

Recebido em 04 de novembro de 2012

Aceito para publicação em 05 de junho de 2013

