

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO LÍQUIDA ORAL CONTENDO SINVASTATINA

Larissa Moreira Coelho¹, Gabriel Poltronieri do Nascimento¹, Fernanda Leite Pereira Martins², Cristiane dos Santos Giuberti¹.

- 1) Universidade Federal do Espírito Santo/ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe - 29047-105 – Vitória-ES, Brasil, larissa.m.coelho@edu.ufes.br, gabripolt.farmacia@gmail.com; cristiane.giuberti@ufes.br.
- 2) Favi - Associação Vitoriana de Ensino Superior, Av. Nossa Senhora da Penha, 1800, Barro Vermelho - 29057-565 - Vitória/ES, Brasil, fe_leitepereira@yahoo.com.br.

Resumo

Em um cenário de crescente demanda de uso de hipolipemiantes orais por pacientes pediátricos, a presença exclusiva de formas farmacêuticas sólidas industrializadas pode resultar em dificuldades significativas quanto à aceitabilidade e adesão ao tratamento nessa população. Na ausência de medicamentos na forma líquida comercialmente disponíveis, o presente estudo objetiva o desenvolvimento e a caracterização de uma formulação oral líquida de sinvastatina. Para isso, uma emulsão de sinvastatina foi manipulada e caracterizada quanto aos aspectos organolépticos, pH, densidade, aspectos macroscópicos e microscópicos, tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta. Foi obtida uma nanoemulsão de sinvastatina, do tipo óleo em água, com tamanho de partículas igual a $145,57 \pm 16,07$ nm, distribuição homogênea (índice de polidispersão igual a $11,73\% \pm 5,54$) e potencial zeta igual a $-37,77 \pm 1,65$ mV. A partir disso, infere-se a relevância da continuação do estudo para aprimorar e analisar a estabilidade físico-química da formulação, a qual apresenta potencial para aplicação no mercado farmacêutico magistral.

Palavras-chave: Dislipidemias. Emulsões orais. Pediatria.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde: Farmácia.

Introdução

As dislipidemias são distúrbios metabólicos associados ao perfil lipídico (Pirillo et al., 2021) e estão entre as condições crônicas mais comumente detectadas e tratadas (Berberich et al., 2021). Diversos estudos demonstraram que a hiperlipidemia é a principal causa global de morbidade e mortalidade, sendo etiologia para doenças cardiovasculares, e sua condição associada, doença cardiovascular aterosclerótica (IHME, 2018; Ference et al., 2012; The Emerging Risk Factors Collaboration, 2012). As alterações sociodemográficas, dietéticas e de estilo de vida associadas às últimas décadas despertaram evidências de que o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica pode iniciar-se na infância (Zidan et al., 2014). Estudos brasileiros populacionais apresentam prevalências de 10 a 23,5% de dislipidemias em crianças e adolescentes (Faludi et al., 2017). O período da infância e adolescência representa uma janela de oportunidade para o início de medidas efetivas para a prevenção de complicações vasculares na vida adulta (Mangili, 2019).

As estatinas são uma classe de agentes orais hipolipemiantes amplamente utilizados e considerados eficazes e seguros (Packard, 2019). Estão entre os medicamentos de primeira linha para uso na população pediátrica com dislipidemia (Belay et al., 2007; Ceballos et al., 2008; Gelissen et al., 2014). A sinvastatina é um dos membros da classe das estatinas existentes no mercado (Hirota et al., 2020), e assim como outros fármacos da classe, está disponível apenas sob forma de comprimidos (Tiwari et al., 2011). As formas farmacêuticas sólidas constituem a principal escolha de formulação da indústria farmacêutica (Lopez et al., 2015), porém, os comprimidos e cápsulas gelatinosas apresentam algumas desvantagens dentro da população pediátrica. Essas desvantagens incluem o conteúdo em dose fixa, que atende apenas uma pequena faixa da população pediátrica, visto que há grande variação de dose baseada no peso, além da incapacidade e desconforto das crianças em engolir medicamentos sólidos (Kernell et al., 2018).

Do ponto de vista do desenvolvimento de formulações, a pediatria requer formas farmacêuticas que melhorem e mantenham a adesão e a aceitabilidade do medicamento, contribuindo para uma farmacoterapia segura e eficaz. Existem diversos sistemas pediátricos de administração, os quais incluem os líquidos orais, que mostram maior aceitabilidade por esse público (Khan et al., 2022). A facilidade de deglutição está entre as principais vantagens, principalmente para os subgrupos mais baixos da população pediátrica, além da palatabilidade e da flexibilidade de dose, que permite a abrangência desde o recém-nascido até a adolescência (Hopppu et al., 2016).

Sendo assim, na ausência de uma formulação líquida oral de sinvastatina comercializada pela indústria farmacêutica, percebe-se que há uma demanda emergente a ser atendida. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento e a caracterização de uma emulsão de sinvastatina, a fim de possibilitar o atendimento dessa necessidade do público pediátrico e para prover subsídio técnico científico ao setor produtivo.

Metodologia

Inicialmente, para a manipulação da emulsão, foram pesados os componentes da fase aquosa e da fase oleosa, conforme composição apresentada na Tabela 1. Separadamente, ambas as fases foram aquecidas à temperatura de 70°C. Em seguida, a fase aquosa foi vertida sob a fase oleosa, sob agitação mecânica utilizando o dispersor de partículas digital Ultra Turrax® T 25 (IKA) a 5000 rpm. Após a manipulação, verificou-se o pH, e este foi corrigido para 7,0, quando necessário. Foram manipuladas também emulsões sem o ingrediente farmacêutico ativo, a sinvastatina, seguindo o mesmo procedimento, para fins de comparação.

Tabela 1- Composição da emulsão de sinvastatina.

Componente	Concentração [%]	Fase
IFA (Sinvastatina)	0,50	Oleosa
Solubilizante	10,00	
Antioxidante	0,01	
Emulsionante	5,00	
Edulcorante	0,10	Aquosa
Flavorizante	0,50	
Veículo	qsp 100	

IFA: ingrediente farmacêutico ativo. Fonte: o autor.

Em seguida, as emulsões foram avaliadas quanto ao aspecto físico, características organolépticas, pH, densidade relativa, tipo de emulsão, análise microscópica qualitativa das emulsões, além da determinação do tamanho de partículas, índice de polidispersão e potencial zeta.

Junto ao aspecto físico, foram identificadas a cor, sabor e odor das emulsões. Para melhor visualização das características físicas, as amostras foram posicionadas contra um fundo preto e foram registradas suas imagens em câmera digital. Para a determinação do pH, a leitura das amostras foi feita, em triplicata, em peagâmetro digital, utilizando uma alíquota de 5 mL de cada formulação.

As densidades relativas foram determinadas, em triplicata, utilizando-se picnômetro de 25 mL, previamente calibrado. Em cada análise, foram pesados o picnômetro vazio, com água destilada e com cada amostra. A densidade relativa foi calculada pela razão entre a massa da amostra e a massa da água, ambas a 20°C. A avaliação macroscópica do tipo de emulsão foi realizada por meio do teste de corante: 0,5 mL de amostra foi transferida para um vidro de relógio e foram adicionadas 3 gotas de solução aquosa de corante azul de metileno 2% (p/v) e em seguida, homogeneizadas.

Para análise microscópica das emulsões, as amostras foram colocadas em lâminas, com lamínulas, e examinadas em microscópio óptico Galen II (Leipzig®) com aumento de 40x e 100x, a fim de observar a homogeneidade, a distribuição e o tamanho das gotículas.

Para a determinação do tamanho de partículas, índice de polidispersão (ip) e potencial zeta, as amostras foram diluídas em água destilada na proporção 1:1000. O tamanho das partículas e o índice de polidispersão foram analisados por meio de espectroscopia de correlação de fótons.

O potencial zeta foi determinado por espectroscopia de correlação de fótons (espalhamento dinâmico da luz - DLS) e pela mobilidade eletroforética das partículas, com o equipamento LiteSizer 500 (Anton Paar®).

Resultados

As emulsões apresentaram aspecto líquido, homogêneo e leitoso, cor branca, odor e sabor levemente mentolado, devido ao flavorizante utilizado, levemente “azedo”, adocicado e com retrogosto amargo (Figura 1). As emulsões sem sinvastatina diferiram no sabor e odor, que se apresentaram levemente mentolados e adocicados, porém sem odor “azedo” e o retrogosto amargo, característicos da sinvastatina.

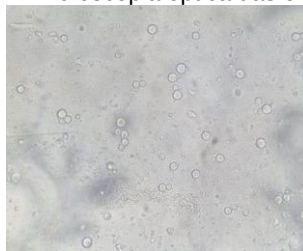
Figura 1 - Aspecto da emulsão manipulada.



Fonte: o autor.

Na determinação do tipo de emulsão (O/A ou A/O), foi observada a formação de uma mistura homogênea após a adição do corante, indicativo da emulsão O/A. As análises de microscopia óptica demonstraram homogeneidade das emulsões (Figura 2). A emulsão apresentou pH $7,04 \pm 0,11$ e densidade $0,998 \pm 0,0003$ g/mL.

Figura 2 - Microscopia óptica das emulsões.



Fonte: o autor.

O tamanho das gotículas da emulsão de sinvastatina foi igual a $145,57 \pm 16,07$ nm, com distribuição homogênea (ip $11,73\% \pm 5,54$). Já a emulsão sem sinvastatina apresentou tamanho de gotículas igual a 178,21 nm com distribuição homogênea (ip 9,05%). As emulsões de sinvastatina apresentaram valor de potencial zeta $-37,77 \pm 1,65$ mV, sendo esta carga superficial adequada na manutenção da estabilidade eletrostática.

Discussão

A população pediátrica é composta por neonatos, lactentes, bebês, crianças e adolescentes. Essas faixas etárias apresentam diferenças anatômicas e fisiológicas entre si e em comparação com a população adulta (Khan et al., 2022). Tais disparidades resultam em necessidades distintas, que devem ser consideradas no desenvolvimento da formulação, que impactam não somente o ingrediente farmacêutico ativo e sua dose, como também os excipientes selecionados. Os excipientes são definidos como substâncias químicas que passam por avaliação de segurança e são incluídos em formulações farmacêuticas para diversos propósitos, como flavorizantes, conservantes e solubilizantes, por exemplo (Pifferi et al., 2003; Saluja et al., 2013; Sheskey et al., 2020).

Antes considerados inertes, a segurança dos excipientes era frequentemente desconsiderada. Porém, atualmente, sabe-se a relevância de se considerar a potencial toxicidade desses componentes (Abrantes et al., 2016; Saito et al., 2022).

Isso se torna ainda mais significativo no contexto do público pediátrico, em que órgãos imaturos, falta de enzimas para metabolização e outras diferenças fisiológicas inerentes a esse público podem interferir nesse cenário (Rouaz et al., 2021). Em vista disso, na seleção de excipientes para a formulação e suas respectivas concentrações foram considerados valores máximos de ingestão diária e dados de restrições aos pacientes pediátricos.

Direcionando essa análise ao IFA, destaca-se que a sinvastatina, segundo a classificação biofarmacêutica, pertence à classe II, sendo uma substância de baixa solubilidade e alta permeabilidade. Essa característica do IFA tornou a emulsão uma forma farmacêutica adequada para o desenvolvimento da formulação líquida (Aulton, 2016).

As emulsões são sistemas dispersos entre dois líquidos imiscíveis, em que um dos líquidos está uniformemente disperso na forma de pequenas gotículas no outro líquido. A obtenção de um reduzido tamanho de partícula foi proporcionada pelo uso do dispersor de partículas Ultra Turrax® no preparo da formulação, ao passo que permitiu a redução mais eficiente do tamanho dos glóbulos na etapa de emulsificação. Dessa forma, a emulsão pode ser classificada como uma nanoemulsão que, por definição, é constituída por glóbulos entre 20 e 500 nm. Atualmente bastante exploradas em diversas aplicações na indústria farmacêutica (Jafari; Mclemments, 2018), as nanoemulsões são sistemas coloidais com propriedades funcionais melhoradas quando comparadas às emulsões convencionais, apesar de serem cineticamente instáveis (Vital; Aswathanarayan, 2019). Chavhan e colaboradores (2013) desenvolveram uma nanoemulsão de sinvastatina e demonstraram que a nanoemulsão melhorou a solubilidade do IFA, aumentou a atividade hipolipidêmica e melhorou a biodisponibilidade relativa em ratos. Com isso, a obtenção de uma nanoemulsão de sinvastatina pode favorecer sua biodisponibilidade oral.

Na determinação do tipo de emulsão pelo teste de corante pode-se observar a formação de uma mistura homogênea, sendo esta indicativa de emulsão O/A, ou pode-se observar a formação de uma mistura heterogênea, indicativa de uma emulsão água em óleo (A/O). A obtenção de uma mistura homogênea indica que se trata de uma emulsão do tipo O/A. Tendo em vista as necessidades especiais do público pediátrico, a obtenção de uma emulsão O/A é favorável ao passo que são mais aceitas em questões de palatabilidade, visto que emulsões A/O deixam uma sensação oleosa desagradável na boca (Thompson; Davidow, 2013; Medeiros; Garruti, 2018). Ademais, estudos de biodisponibilidade apontam que fármacos hidrofóbicos são melhor absorvidos quando administrados em emulsões O/A, o que é relevante tendo em vista as características de solubilidade da sinvastatina (Gershanik et al., 2000; Parthasarathi et al. 2016). Além disso, na avaliação de características organolépticas, a partir do uso de edulcorantes e flavorizantes, o mascaramento do sabor amargo inerente à sinvastatina é um fator importante, visto que no desenvolvimento de formulações orais pediátricas isso é determinante para a aceitabilidade do medicamento. A obtenção de uma emulsão homogênea, observado a partir do índice de polidispersão, é favorável na garantia da uniformidade do conteúdo da emulsão (Aulton, 2016; Gil, 2007).

Conclusão

Como resultado, pôde-se obter uma nanoemulsão de sinvastatina, do tipo óleo em água, com características homogêneas. A partir disso, infere-se a relevância da continuação do estudo para aprimorar e analisar a estabilidade físico-química da formulação, a qual apresenta potencial para aplicação no mercado farmacêutico. Por fim, essa formulação pode representar consideráveis ganhos para a aceitabilidade e adesão ao tratamento farmacológico por pacientes pediátricos.

Referências

ABRANTES, C. G. et al. An Overview of Pharmaceutical Excipients: safe or not safe?. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 105, n. 7, p. 2019-2026, jul. 2016.

AULTON, M. E. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016. E-book. ISBN 9788595151703.

BELAY, B. et al. The Use of Statins in Pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. **Pediatrics**, [S.L.], v. 119, n. 2, p. 370-380, 1 fev. 2007.

BERBERICH, A. J. et al. A Modern Approach to Dyslipidemia. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 611-653, 22 out. 2021.

CEBALLOS, L. T. et al. Uso de estatinas durante la infancia. **Anales de Pediatría**, [S.L.], v. 68, n. 4, p. 385-392, abr. 2008.

CHAVHAN, S. S. et al. Simvastatin nanoemulsion for improved oral delivery: design, characterisation, in vitro and in vivo studies. **Journal Of Microencapsulation**, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 771-779, 30 abr. 2013.

FALUDI, A. et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROESCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 109, n. 1, p. 1-62, ago. 2017.

ERENCE, B. A. et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 60, n. 25, p. 2631-2639, dez. 2012.

GELISSEN, I. C. et al. Statin Use in Australian Children: a retrospective audit of four pediatric hospitals. **Pediatric Drugs**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 417-423, 28 ago. 2014.

GERSHANIK, T. et al. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 179-188, 3 jul. 2000.

GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamento**, 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007, 485p.

HIROTA, T. et al. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [S.L.], v. 16, n. 9, p. 809-822, 6 ago. 2020.

HOPPU, K. et al. Time to change the paradigm of children's medicines from liquid formulations to flexible solid oral dosage forms. **Ceylon Medical Journal**, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 93-0, 3 out. 2016.

IHME (2018) Our World in Data. The Oxford Martin Program on Global Development. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study. GBD 2017 Results. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Seattle. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Acesso em: 20 jun 2024.

JAFARI, S. M.; MCCLEMENTS, D. J. **Nanoemulsions: Formulation, Applications, and Characterization**. Academic Press, 2018.

KERNEL, J. W. et al. Risk of adverse swallowing events and choking during deworming for preschool-aged children. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 6, 22 jun. 2018.

KHAN, D. et al. Paediatric specific dosage forms: patient and formulation considerations. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 616, p. 121501, mar. 2022.

LOPEZ, F. L et al. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. **Expert Opinion On Drug Delivery**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 1727-1740, 13 jul. 2015.

MANGILI, L. Alta Prevalência de Dislipidemias em Crianças e Adolescentes: oportunidade para prevenção. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], p. 57-58, 02 ago. 2019.

MEDEIROS, M. dos S. G.; GARRUTI, D. dos S. **Estudos de palatabilidade de medicamentos: análise sensorial e aceitabilidade de formulações pediátricas**. Fortaleza, 18 jan. 2018

PACKARD, C. J. Strategies to alter the trajectory of atherosclerotic cardiovascular disease. **Current Opinion In Lipidology**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 438-445, dez. 2019.

PARTHASARATHI, S. et al. The influence of droplet size on the stability, in vivo digestion, and oral bioavailability of vitamin E emulsions. **Food & Function**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 2294-2302, 2016.

PIFFERI, G. et al. The safety of pharmaceutical excipients. **Il Farmaco**, [S.L.], v. 58, n. 8, p. 541-550, ago. 2003.

PIRILLO, A. et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. **Nature Reviews Cardiology**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 689-700, 8 abr. 2021.

ROUAZ, K. et al. Excipients in the Paediatric Population: a review. **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 387, 13 mar. 2021.

SALUJA, V. et al. The regulation of pharmaceutical excipients. **J. Excipients And Food Chem**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 95-106, set. 2013.

SAITO, J. et al. The Current States, Challenges, Ongoing Efforts, and Future Perspectives of Pharmaceutical Excipients in Pediatric Patients in Each Country and Region. **Children**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 453-453, 23 mar. 2022.

SHESKEY, P. et al. Handbook of pharmaceutical excipients. 9th ed. London: Pharmaceutical Press; 2020

THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. **JAMA**. 2012;307(23):2499–2506.

THOMPSON, J. E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed - Grupo A, 2013. E-book. ISBN 9788565852180.

TIWARI, R. et al. Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 63, n. 8, p. 983-998, 11 abr. 2011.

VITTAL, R. R.; ASWATHANARAYAN, J. B. **Nanoemulsions and Their Potential Applications in Food Industry**. Mysore, 13 nov. 2019.

YOCHANA, S. et al. Pharmaceutical excipients and pediatric formulations. **Chim Oggi/Chemistry Today**, v. 30, n. 5, p. 56-61, 2012.

ZIDAN, A. S. et al. Assessment of simvastatin niosomes for pediatric transdermal drug delivery. **Drug Delivery**, [S.L.], p. 1-14, 11 nov. 2014.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), projeto 207/2024.