

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Anderson de Oliveira Ferreira

**Estudos de compatibilidade de suspensões orais líquidas e avaliação clínica de
suplemento de silício orgânico oral nas formas líquida e sólida**

Juiz de Fora
2018

Anderson de Oliveira Ferreira

Estudos de compatibilidade de suspensões orais líquidas e avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral nas formas líquida e sólida

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para defesa do título de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Nádia Rezende Barbosa Raposo

**Juiz de Fora
2018**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Ferreira, Anderson de Oliveira.

Estudos de compatibilidade de suspensões orais líquidas e avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral nas formas líquida e sólida / Anderson de Oliveira Ferreira. -- 2018.

197 f. : il.

Orientadora: Nádya Rezende Barbosa Raposo

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2018.

1. Suspensões orais. 2. Estabilidade de medicamentos. 3. Formulações extemporâneas. 4. Silício. 5. Monometilsilanetriol. I. Raposo, Nádya Rezende Barbosa, orient. II. Título.

Anderson de Oliveira Ferreira

Estudos de compatibilidade de suspensões orais líquidas e avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral nas formas líquida e sólida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para qualificação da obtenção do título de Doutor em Saúde.

Aprovada em: ___/___/___:

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Nádia Rezende Barbosa Raposo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Hudson Caetano Polonini
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof. Dr. Jorge Montessi
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Dedico este trabalho a todos os farmacêuticos envolvidos direta e indiretamente na busca de soluções farmacoterapêuticas individualizadas para as mais diversas condições clínicas que afligem a humanidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelos dons da vida e do Espírito Santo; pela inspiração, discernimento e força na realização de minhas atividades profissionais e pessoais.

Agradeço aos meus pais pela educação e valores de vida passados.

Agradeço à minha amada esposa Aline e minhas lindas filhas Anna Karolina, Maria Eduarda e Júlia, pelo constante apoio, compreensão e incentivo.

Agradeço à professora Dra. Nádia Raposo pela honra e oportunidade em tê-la como orientadora, sempre disponível e solícita para dividir seu vasto conhecimento e visão crítica.

Agradeço ao amigo e professor Dr. Marcos Brandão pela visão, incentivo constante e sábios conselhos.

Agradeço ao amigo e colega Dr. Hudson Polonini pela valorosa colaboração e sugestões.

Agradeço a Sharlene e Adelino pelo apoio dado no trabalho laboratorial.

Agradeço à Dra. Érika Freire pelo auxílio na etapa clínica do estudo com derivados do silício.

Agradeço à empresa Fagron pela cortesia em diversos insumos usados nesse trabalho.

Agradeço ao reitor da Universidade Federal de Juiz de Fora, Dr. Marcus Vinicius David, à Pró-reitora de Pós-graduação e Pesquisa, Dr^a Mônica Ribeiro de Oliveira, e à Diretora da Faculdade Medicina, Dr^a Maria Cristina Vasconcellos Furtado, pelo empenho em fazer desta uma instituição pública e de qualidade.

"Então, precisamos de duas coisas: primeiro, precisamos de formas de prever e detectar doenças bem antes de se tornar uma ameaça à vida; e em segundo lugar, precisamos de medicamentos que funcionem para você e seu corpo único "

Pieter Cullis

RESUMO

No capítulo primeiro, objetivou-se determinar a vida útil de 89 suspensões orais líquidas manipuladas utilizando linha de veículos prontos para uso (SyrSpend[®] SF PH4 e SyrSpend[®] Alka Dry), por meio de estudos de compatibilidade. Para isto, foram desenvolvidos e validados métodos analíticos para cada insumo farmacêutico ativo (IFA) sob estudo, por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Após, as suspensões foram manipuladas e armazenadas sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) ou à temperatura ambiente (entre 15 e 25 °C) por até 90 dias. Amostragens destas suspensões foram feitas em 0, 7, 14, 30, 60 e 90 dias após a manipulação, e análises por CLAE foram realizadas em cada amostragem para se determinar o teor de ativo remanescente nas formulações, bem como possíveis degradações ocorridas. Os métodos por cromatografia líquida de alta eficiência foram desenvolvidos e validados de maneira adequada às necessidades do estudo, tendo sido empregados durante a realização dos estudos de compatibilidade. Os estudos de compatibilidade demonstraram que a maioria das suspensões estudadas apresentou estabilidade de até 90 dias, quando armazenadas tanto em temperatura ambiente (15-25 °C) quanto refrigerada (2-8 °C). Há indicativo de que o SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) e o SyrSpend[®] Alka Dry (pó para reconstituição) sejam veículos adequados para a manipulação de uma gama de IFAs de diversas classes farmacológicas.

No capítulo segundo, objetivou-se investigar clinicamente os efeitos dermatológicos em voluntárias humanas decorrentes da ingestão oral de silício, na forma de monometilsilanetriol (líquido) ou ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina (sólido). Tratou-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em indivíduos saudáveis, divididos em três grupos (n = 17 por grupo, taxa de alocação = 1: 1: 1): controle (G1) (placebo: cápsulas contendo maltodextrina); (G2) tratados com ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina (cápsulas, com 5 mg de silício elementar por dose), a cada 12 horas; (G3) tratados com monometilsilanetriol (líquido; um copo dosador contendo 5 mg de silício elementar por dose) a cada 12 horas. A duração da intervenção foi de cinco meses, com análises na *baseline* (T0), 3 meses (T3) e 5 meses (T5) após o início do tratamento. As voluntárias foram submetidas a: avaliação clínica de parâmetros dermatológicos, determinação de perda de água transungueal, análise por imagem multiespectral, análise de minerais no cabelo e aplicação de questionário autorreferido sobre a satisfação com o produto. Verificou-se que o ácido ortossilícico estabilizado por maltodextrina e o monometilsilanetriol foram capazes de proporcionar os seguintes

resultados em pacientes, após 5 meses de uso: melhorias no aspecto/quantidade de rugas faciais; melhoria no aspecto/quantidade de manchas solares; diminuição dos níveis de alumínio no organismo. Além disso, as notas gerais dadas pelos pacientes aos tratamentos mostraram que são produtos adequados para o mercado, com alto grau de satisfação. Estes dados conjuntos corroboram a utilização de suplementos de silício na prática clínica dermatológica, para ambas as formas de apresentação.

Palavras-chave: Suspensões orais. Líquidos Oraís. Formulações oral líquidas pediátricas. Formulações extemporâneas. Estabilidade de medicamentos. SyrSpend®. Silício. Ácido ortossilícico. Ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina. Monometilsilanetriol. MMST. Ensaio clínico.

ABSTRACT

In the first chapter, the objective was to determine the shelf life of 89 liquid oral suspensions compounded using the line of vehicles ready-for-use SyrSpend[®] (SyrSpend[®] SF PH4 and SyrSpend[®] Alka Dry), through a compatibility study. For this, analytical methods for each active pharmaceutical ingredient (API) under study were developed and validated by high performance liquid chromatography (HPLC). Afterwards, the suspensions were compounded and stored under refrigeration (2-8 °C) or at room temperature (15-25 °C) for up to 90 days. Samplings of these suspensions were made at 0, 7, 14, 30, 60 and 90 days after compounding, and analyze by HPLC were performed at each sampling point to determine the remaining active content in the formulations as well as possible degradations. High performance liquid chromatography methods were developed and validated in a manner appropriate to the needs of the study and were used throughout the compatibility studies. Compatibility studies demonstrated that most of the suspensions studied were stable for up to 90 days when stored at room (15-25 °C) or refrigerated (2-8 °C) temperatures. There was an indication that SyrSpend[®] SF PH4 (liquid) and SyrSpend[®] Alka Dry (powder for reconstitution) are suitable vehicles for the compounding of a range of API of various pharmacological classes.

In the second chapter, the objective was to clinically investigate the dermatological effects in human volunteers after oral ingestion of silicon in the form of monomethylsilanetriol (liquid) or ortosilicic acid stabilized in maltodextrin (solid). It was a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects, divided into three groups (n = 17 per group, allocation ratio = 1: 1: 1): control (G1), placebo: capsules containing maltodextrin; (G2) treated with maltodextrine stabilized ortosilicic acid (capsules, 5 mg elemental silicon per dose) every 12 hours; (G3) treated with monomethylsilanetriol (liquid; one measuring cup containing 5 mg of elemental silicon per dose) every 12 hours. The duration of the intervention was five months, with baseline (T0), 3 months (T3) and 5 months (T5) analyzes after the start of treatment. Clinical evaluation of dermatological parameters, determination of trans-onychia water loss, multispectral image analysis, analysis of hair minerals and application of a self-reported questionnaire on product satisfaction were determined in the volunteers. Maltodextrin-stabilized ortosilicic acid and monomethylsilanetriol were found to be able to provide the following results in patients after 5 months of use: improvements in appearance/ amount of facial wrinkles;

improvement in the appearance/quantity of sunspots; reduction of aluminum in the body. In addition, the general notes given by the patients to the treatments showed that they are suitable products for the market, with a high degree of satisfaction. These joint data corroborate the use of silicon supplements in the clinical practice of dermatology, for both forms of presentation.

Keywords: Suspensions. Oral suspensions. Oral liquids. Pediatric oral liquid formulations. Extemporaneous formulations. Drug stability. SyrSpend™. Silicon. Ortosilicic acid. Ortosilicic acid stabilized in maltodextrin. Monomethylsilanetriol. MMST. Clinical trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1

Figura 1 – Alteração da aparência das suspensões de minociclina (cloridrato) a 10 mg/mL em SyrSpend® SF PH4	81
Figura 2 – Coloração indicativa da estabilidade de omeprazol em SyrSpend® Alka Dry	99

CAPÍTULO 2

Figura 1 – Tabela periódica dos elementos, evidenciando a localização do elemento químico silício.....	130
Figura 2 – Gráfico representativo da abundância dos elementos químicos na crosta terrestre.....	130
Figura 3 – Estrutura teórica do ácido ortossilícico estabilizando por maltodextrina.....	133
Figura 4 - Fotografia típica gerada pela imagem multiespectral, sem tratamento pelo <i>software</i>	146
Figura 5 - Imagem típica gerada pela análise multiespectral da face, com tratamento quantitativo pelo <i>software</i>	147
Figura 6 – Análises por imagem multiespectral dos fatores com significância estatística	148
Figura 7 – Resultados significativos da análise mineral capilar.....	149
Figura 8 – Comparação das médias de eficácia autopercebida em função do grupo no final do estudo (5 meses).....	152
Esquema 1 – Desenho do estudo clínico para ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina e monometilsilanetriol	145

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1 – Relação de agentes suspensores para preparações orais líquidas	35
Tabela 2. Suspensões orais manipuladas para o estudo de compatibilidade	38
Tabela 3 – Condições cromatográficas dos métodos validados para os estudos de compatibilidade.....	44
Tabela 4 – Resultados da validação analítica para os métodos cromatográficos desenvolvidos	60
Tabela 5 – Estudo de degradação forçada dos insumos farmacêuticos ativos	65
Tabela 6 – Resultados do estudo de compatibilidade das suspensões orais	68
Tabela 7 – Sumário dos resultados de estabilidade de suspensões manipuladas com o veículo suspensor SyrSpend®	106

CAPÍTULO 2

Tabela 1 – Posologia do monometilsilanetriol para adultos	140
Tabela 2 – Posologia do monometilsilanetriol para crianças	140
Tabela 3 – Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida.....	151

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abs	Absorvância
Ag	Prata
Al	Alumínio
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Arsênio
B	Boro
Ba	Bário
Be	Berílio
Bi	Bismuto
Ca	Cálcio
Cd	Cádmio
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
Co	Cobalto
Cr	Cromo
CTNS	Centre Tecnològic de Nutrició I Salut
Cu	Cobre
CV	Coefficiente de variação
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração de Alimentos e Drogas (do inglês <i>Food and Drugs Administration</i>)
Fe	Ferro
Eq	Equação
g	Grama
Ge	Germânio
h	Hora
Hg	Mercúrio
IC	Intervalo de Confiança
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>

ICP-MS	Espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado
ICP-OES	Espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
K	Potássio
L	Litro
LD	Limite de detecção
Li	Lítio
LQ	Limite de quantificação
mg	Miligramma
Mg	magnésio
min	Minuto
Mn	Manganês
mL	Mililitro
mM	MiliMolar
mm	Milímetro
Mo	Molibdênio
M-OSA	Ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina
MMST	Monometilsilanetriol
MΩ	Mili ohm
Na	Sódio
ND	Não detectado
ng	Nanograma
Ni	Níquel
NIQUA	Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica
nm	Nanômetro
NR	Não realizado
NUPICS	Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde
P	Fósforo
Pb	Chumbo
PDA	Arranjo de fotodiodo
PET	Politereftalato de etileno
pH	Potencial hidrogeniônico

ppb	Partes por bilhão
ppm	Partes por milhão
qsp	Quantidade suficiente para
Rb	Rubídio
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
Sb	Antimônio
Se	Selênio
Si	Silício
Sn	Estanho
Sr	Estrôncio
Te	Telúrio
Ti	Titânio
Tl	Tálio
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UI	Unidades Internacionais
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
V	Vanádio
v/v	Volume/volume
W	Tungstênio
Zr	Zircônio
µg	Micrograma
µL	Microlitro
µm	Micrômetro
%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
>	Maior
<	Menor

SUMÁRIO

Capítulo 1

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	23
2.1.	GERAL	23
2.2.	ESPECÍFICOS	23
3	REVISÃO DA LITERATURA	24
3.1	DISFAGIA E PREPARAÇÕES ORAIS LÍQUIDAS	24
3.2	MANIPULAÇÃO DE PREPARAÇÕES ORAIS LÍQUIDAS	26
3.2.1	Estabilidade e pH	26
3.2.2	Palatabilidade	28
3.2.3	Osmolalidade	29
3.3	CONSIDERAÇÕES RELATIVAS À TOXICIDADE E SEGURANÇA DE EXCIPIENTES OU INGREDIENTES INERTES	30
3.3.1	Edulcorantes e flavorizantes	31
3.3.2	Corantes	32
3.3.3	Solventes	33
3.3.4	Conservantes	34
3.4	SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS	34
3.4.1	Agentes suspensores	35
3.4.2	Agentes floclulantes	36
3.4.3	Agentes umectantes (molhantes)	37
4	MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1	REAGENTES, PADRÕES ANALÍTICOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS	38
4.2	EQUIPAMENTO	43
4.3	CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS	43
4.4	VALIDAÇÃO ANALÍTICA	54
4.5	ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO FORÇADA: CARACTERÍSTICAS INDICATIVAS DE ESTABILIDADE	55
4.6	PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS	55
4.7	DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS AMOSTRAS	57
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
5.1	ACETAZOLAMIDA	82

5.2	ÁCIDO FÓLICO	82
5.3	ALOPURINOL	82
5.4	ALPRAZOLAM	83
5.5	ANLODIPINO (BESILATO)	83
5.6	ATENOLOL	83
5.7	BACLOFENO	84
5.8	CAFEÍNA	84
5.9	CARBAMAZEPINA	84
5.10	CARVEDILOL	85
5.11	CETOCONAZOL	85
5.12	CLONAZEPAM	86
5.13	COLECALCIFEROL	87
5.14	DAPSONA	87
5.15	DEXAMETASONA	88
5.16	DIPIRIDAMOL	88
5.17	DILTIAZEM	89
5.18	DOMPERIDONA	89
5.19	ENALAPRIL (MALEATO)	90
5.20	ESPIRONOLACTONA	90
5.21	ESOMEPRAZOL MAGNÉSICO	90
5.22	FENOBARBITAL	91
5.23	HIDROCLOROTIAZIDA	91
5.24	ISONIAZIDA	92
5.25	LAMOTRIGINA	93
5.26	LANSOPRAZOL	93
5.27	LEVODOPA/CARBIDOPA	94
5.28	LEVOFLOXACINO	94
5.29	LISINOPRIL	94
5.30	LORAZEPAM	95
5.31	MERCAPTOPURINA	96
5.32	METADONA	96
5.33	METOPROLOL	96
5.34	NALTREXONA (CLORIDRATO)	97

5.35 OMEPRAZOL -----	97
5.36 ONDANSETRONA -----	99
5.37 OSELTAMIVIR -----	99
5.38 OXANDROLONA -----	99
5.39 PANTOPRAZOL -----	100
5.40 PARACETAMOL (ACETAMINOFENO) -----	100
5.41 PENTOXIFILINA -----	100
5.42 PIRAZINAMIDA -----	101
5.43 PIRIDOXINA -----	101
5.44 PROPILTIOURACILA -----	101
5.45 PROPRANOLOL -----	101
5.46 QUINIDINA -----	102
5.47 SOTALOL (CLORIDATO) -----	102
5.48 SULFADIAZINA -----	102
5.49 TACROLIMO (MONO-HIDRATADO) -----	103
5.50 TETRACICLINA (CLORIDRATO) -----	103
5.51 TERBINAFINA -----	104
5.52 TIAMINA -----	104
5.53 TRAMADOL (CLORIDRATO) -----	104
5.54 TRIMETOPRIMA -----	105
5.55 URSODIOL -----	105
5.56 VANCOMICINA -----	105
5.57 OUTROS -----	106
5.58 SUMÁRIO DOS DADOS -----	106
6 CONCLUSÃO -----	109
REFERÊNCIAS -----	110

Capítulo 2

1 INTRODUÇÃO -----	127
2. OBJETIVOS -----	129
2.1. GERAL -----	129
2.2. ESPECÍFICOS -----	129
3. REVISÃO DA LITERATURA -----	130

3.1 SILÍCIO-----	130
3.1.1 Propriedades químicas -----	131
3.1.2 Biodisponibilidade -----	133
3.2 MONOMETILSILANETRIOL -----	134
3.2.1 Biodisponibilidade -----	134
3.2.2 Farmacocinética -----	136
3.2.3 Toxicidade -----	137
3.2.4 Interações medicamentosas -----	138
3.2.5 Mecanismo de ação -----	138
3.2.6 Indicações-----	138
3.2.7 Posologia -----	139
4. MATERIAL E MÉTODOS -----	141
4.1. CONFIGURAÇÃO DO ESTUDO E POPULAÇÃO -----	141
4.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL-----	142
4.3. AVALIAÇÃO DA PERDA DE ÁGUA TRANSUNGUEAL -----	142
4.4. AVALIAÇÃO DA IMAGEM MULTIESPECTRAL DA PELE-----	142
4.5. MINERALOGRAMA CAPILAR-----	142
4.6. AVALIAÇÃO SUBJETIVA-----	143
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA-----	144
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO-----	145
6. CONCLUSÃO-----	157
REFERÊNCIAS -----	158
ANEXO I – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa. -----	162
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. -----	165
APÊNDICE B – questionário utilizado na avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral. -----	167
APÊNDICE C – Comparação dos parâmetros dermatológicos entre os grupos a partir do pré-teste e dos pós-testes. -----	168
ApÊNDICE D - Comparação de médias para as variáveis químicas no grupo controle.-----	170
APÊNDICE E - comparação de médias para as variáveis químicas para o grupo tratado com ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina. -----	171
APÊNDICE F - Comparação de médias para as variáveis químicas no grupo tratado com monometilsilanetriol. -----	172

APÊNDICE G - Comparação de médias para as variáveis químicas entre os grupos. -----	173
ApÊNDICE H - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida, grupo controle. -----	178
APÊNDICE I - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida, grupo tratado com ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina. -----	180
APÊNDICE J - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida, grupo tratado com monometilsilanetriol.-----	182
APÊNDICE K – Comparação entre as médias dos grupos para as variáveis do questionário. -----	184
APÊNDICE L - Teste de <i>Bonferroni</i> para variáveis com diferença significativa entre os grupos no questionário de autoeficácia. -----	186
APÊNDICE M – Produção Bibliográfica.-----	189

CAPÍTULO 1

Estudos de compatibilidade de suspensões orais líquidas

1 INTRODUÇÃO

A preparação de formas farmacêuticas líquidas orais é uma prática comum na farmácia magistral e apresenta uma importância patente para pacientes que requerem doses não padronizadas, que experimentam dificuldades na deglutição (idosos) ou que recebem medicação através de tubos de alimentação enteral (GLASS; HAYWOOD, 2006). O uso de líquidos orais representa prática comum em pediatria (BRION *et al.*, 2003, SCHIRM *et al.*, 2003), mas também na população adulta em geral, já que até 22,4% da mesma apresentam dificuldade de deglutição (MARQUIS *et al.*, 2013; LAU *et al.*, 2015). Para estes pacientes, a disponibilidade de preparações orais líquidas facilita a aderência ao tratamento e reduz potencialmente os erros de dosagem (ALLEN, 2008; VU *et al.*, 2008).

Os líquidos orais são relativamente rápidos e fáceis de preparar, com necessidade limitada de equipamentos e com composições que permitem flexibilidade na dosagem da preparação (BRION *et al.*, 2003). Porém, é necessário estudar a estabilidade fisicoquímica destas formulações para prevenir a dosagem não homogênea e a utilização de produtos já degradados.

De fato, o principal desafio relacionado à composição de formulações líquidas orais no contexto da farmácia magistral é a disponibilidade limitada de dados para subsidiar as estabilidades física, química e microbiológica das formulações (GLASS; HAYWOOD, 2006; BRION *et al.*, 2003; CONROY, 2003; VOUDRIE; ALEXANDER; ALLEN, 2011). Em uma pesquisa realizada no Reino Unido, detectou-se que as informações sobre a vida útil de mais de metade (54%) das formulações extemporâneas foi insuficientemente sustentada por dados científicos confiáveis (BRION *et al.*, 2003). Devido à parca disponibilidade de tais dados, há pouca harmonização na concentração ou na formulação de líquidos orais manipulados (BRION *et al.*, 2003; ROOD *et al.*, 2014), o que representa preocupação com a segurança do paciente e risco de ocorrência de erros de medicação (ROOD *et al.*, 2014). Desta forma, há uma demanda não atendida de estudos que evidenciem a compatibilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) de interesse magistral em veículos para líquidos orais, para aumentar a segurança e a consequente adesão ao tratamento pelo paciente (BRION *et al.*, 2003; CONROY 2003; ROOD *et al.*, 2014; ALLEN, 2008).

A execução de estudos de estabilidade para um grande número de veículos e IFA é impraticável no contexto da farmácia magistral. Neste sentido, a existência de veículos

padronizados com prazos de validade estabelecidos para cada composição apresenta alta relevância, por exemplo: SyrSpend[®] SF (SF, em inglês é a sigla para *sugar free*, ou seja, sem açúcar), SyrSpend[®] Alka, Unispend[®], Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®]. Neste trabalho, focou-se na linha SyrSpend[®] (Fagron, São Paulo, Brasil), uma linha de veículos orais prontos para uso e com alta capacidade de mascaramento de sabor. O veículo é disponível em duas faixas de pH: SyrSpend[®] SF (pH 4,0) e SyrSpend[®] Alka (pH > 7,0), este último para fármacos sensíveis ao pH ácido do trato gastrointestinal. As suas propriedades de suspensão são derivadas do amido modificado. Além disso, não possui excipientes que podem ter restrições, efeitos tóxicos, induzir reações alérgicas ou causar irritação, tais como açúcar (HILL *et al.*, 1988; JIJO; FLOWERLET 2014), etanol (ZUCCOTTI; FABIANO, 2014; FIOCCHI *et al.*, 1999), propilenoglicol (COMMITTEE ON DRUGS, 1997; FABIANO *et al.*, 2011), sorbitol (JOHNSTON *et al.*, 1994; PAYNE *et al.*, 1997), álcool benzílico, parabenos (GERSHANIK *et al.*, 1982; CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1982; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, 1983) e alérgenos alimentares comuns (SAKAI *et al.*, 2012; AUDICANA BERASATEGUI *et al.*, 2011).

A compatibilidade do SyrSpend[®] SF com vários IFA já foi demonstrada (GEIGER *et al.*, 2013; GEIGER *et al.*, 2013b; GEIGER *et al.*, 2015; SORENSON *et al.*, 2012; SORENSON E WHALEY 2012; VOUDRIE E ALLEN 2010; VOUDRIE *et al.*, 2011; VU *et al.*, 2008; WHALEY *et al.*, 2012a; WHALEY *et al.*, 2012b). No entanto, ainda há uma gama de insumos que precisam de dados sobre a compatibilidade neste veículo.

Desta forma, o presente trabalho teve como pressuposto a realização de estudos de compatibilidade físico-química entre diversos IFAs e um veículo comercialmente disponível no nosso país e amplamente usado no exterior (SyrSpend[®]), para se determinar a vida útil das suspensões finais manipuladas com os mesmos. Isto representa dados inéditos e relevantes para as farmácias magistrais de todo o mundo.

2 OBJETIVOS

2.1. GERAL

Determinar a vida útil de 89 formulações orais líquidas manipuladas utilizando veículo comercial (SyrSpend[®]).

2.2. ESPECÍFICOS

- Desenvolver métodos analíticos por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para doseamento dos IFAs nas formulações com SyrSpend[®].
- Realizar a validação analítica dos métodos desenvolvidos na etapa anterior.
- Realizar o estudo de compatibilidade das formulações orais líquidas manipuladas utilizando o veículo de interesse.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DISFAGIA E PREPARAÇÕES ORAIS LÍQUIDAS

A deglutição é um processo complexo, envolvendo tanto os músculos da garganta como os lábios, a língua e as bochechas (MATSUO; PALMER, 2008). Uma pessoa saudável inconscientemente deglute sua própria saliva aproximadamente duas vezes por minuto (ROUSE, 2016). No entanto, a disfagia ou dificuldade na deglutição é comum entre vários tipos de pacientes. Estudos têm demonstrado que 25-45% dos pacientes pediátricos, 50-75% dos idosos e quase 23% da população em geral sofre de disfagia (GALLAGHER, 2011; GOSA; SCHOOLING; COLEMAN, 2011; WILKINS *et al.*, 2007). Além disto, a disfagia pode ser secundária a doenças (câncer, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e outras demências, esclerose múltipla, *miastenia gravis*, acidente vascular encefálico, candidíase oral, esofagite eosinofílica, decorrente de terapias (radioterapia, quimioterapia) e de cirurgias (tireoidectomia) (WAHLICH; STEGEMANN; ORLU-GUL, 2013).

A disfagia pode ser causada por alterações físicas da boca, garganta e/ou laringe. Além disso, com a idade, devido aos efeitos adversos de medicação ou danos no nervo local, também podem surgir problemas no controle dos músculos. A disfagia pode subsequentemente levar a desnutrição, exsiccose, pneumonia por aspiração e insuficiência respiratória (HEY, 2014).

Na prática clínica, a disfagia é frequentemente reconhecida e considerada quando se prescreve uma medicação e o paciente apresenta dificuldades em degluti-la. Um fator importante é que os pacientes ou seus cuidadores não abordam o problema ou não estão cientes disso. A disfagia, no entanto, tem um grande impacto na ingestão de medicamentos. Soluções comuns para permitir que os pacientes tomem seus medicamentos são a trituração de comprimidos, o esvaziamento de cápsulas ou, se possível, o abandono da medicação. Essas modificações afetarão a segurança e a eficácia do medicamento e a qualidade de vida do paciente (STEGEMAN, 2011). A trituração de comprimidos de revestimento entérico ou de liberação controlada pode resultar em degradação do IFA ou diminuição da dose biodisponível, o que pode resultar em diminuição da eficácia ou no aumento do risco de ocorrência de efeitos adversos (GLASS; HAYWOOD, 2006).

Esta manipulação de preparações orais líquidas a partir da dispersão dos pós resultantes da trituração de comprimidos ou do esvaziamento do conteúdo de cápsulas, ainda que realizada por profissional habilitado (farmacêutico), em condições e com equipamentos adequados, não é ideal. Os excipientes e os adjuvantes presentes no comprimido ou na cápsula podem modificar o pH da preparação e, eventualmente, comprometer a estabilidade e/ou alterar a solubilidade do fármaco no veículo. O ideal, sempre que possível, seria a preparação a partir da substância pura. Para obter suficientes estabilidades física, química e microbiológica, bem como um sabor aceitável, as suspensões são muitas vezes uma opção melhor do que as soluções, ou mesmo a única opção possível (BOUWMAN-BOER; FENTON-MAY, BRUN, 2015). Mesmo que o IFA seja solúvel no veículo, não se pode garantir a sua completa extração, devido aos excipientes presentes (AHMED; STEWART; TUCKER, 1987; BOULTON *et al.*, 1994). Nesta situação, não se recomenda que se filtre a preparação. Outro problema nesta prática é quando a quantidade de pó resultante do comprimido ou cápsula é relativamente grande, dificultando a dispersão em pequenos volumes do veículo.

Outra prática que pode ser adotada por farmácias é o uso de preparações injetáveis como matéria prima para a manipulação de formas orais líquidas, na indisponibilidade do IFA no mercado (STILES *et al.*, 1996). Isto é possível para alguns fármacos, mas existem importantes fatores que precisam ser considerados quando se avalia se uma forma injetável é adequada ou não para o uso oral. Geralmente, se o fármaco da especialidade injetável é exatamente o mesmo da forma para administração oral (por exemplo: a forma injetável com ondansetrona contém este fármaco na forma de cloridrato, assim como a forma para administração oral), pode-se presumir que o fármaco será absorvido a partir da forma oral. Entretanto, pelo fato do fármaco estar na forma solução, pode-se esperar uma absorção mais rápida e maiores picos plasmáticos comparado com a absorção mais lenta da forma sólida. Por outro lado, quando a forma do fármaco no produto injetável for diferente da forma oral (sais diferentes), a biodisponibilidade poderá ser diferente e, neste caso, não seria recomendada a administração oral do medicamento injetável (FERREIRA; BRANDÃO; POLONINI, 2018). Outros aspectos desfavoráveis depõem contra esta prática, tais como: a presença comum de excipientes e de adjuvantes em preparações injetáveis não adequados para a administração oral; a baixa concentração do fármaco nas formas injetáveis comparada à necessidade de uma dose maior para administração por via oral, implicando na

necessidade de ingestão de grande volume para se obter a dose terapêutica oral; o fato de alguns fármacos administrados na forma de injetáveis serem degradados quimicamente pela acidez gástrica; e o custo maior das preparações injetáveis (GOLIGHTLY *et al.*, 1988).

Nesse contexto, é patente que para pacientes com disfagia, os líquidos orais representam uma alternativa mais conveniente, melhor aderida e mais segura. Como a maioria dos medicamentos não está prontamente disponível como líquido, os farmacêuticos frequentemente precisam manipular a medicação oral.

3.2 MANIPULAÇÃO DE PREPARAÇÕES ORAIS LÍQUIDAS

3.2.1 Estabilidade e pH

A instabilidade das preparações líquidas aquosas é o ponto mais crítico na formulação de medicamentos magistrais (GLASS; HAYWOOD, 2006). A degradação de uma preparação oral líquida, devido a instabilidades química, física ou microbiológica pode ocasionar uma dose subterapêutica do fármaco, exposição a produtos de degradação tóxicos ou ingestão de um número inaceitável de micro-organismos (ALLEN, 2002). É importante que o farmacêutico esteja atento aos problemas causados pela instabilidade, de forma a assegurar que a farmacoterapia envolvendo preparações líquidas extemporâneas seja efetiva e segura.

É importante considerar o efeito do pH sobre todos os componentes da formulação e o possível impacto deste na estabilidade da mesma. As reações mais comuns que levam à instabilidade química de medicamentos são a hidrólise, oxidação e redução (GLASS; HAYWOOD, 2006). No estado líquido, a temperatura e o pH são os fatores determinantes que afetam a taxa de hidrólise. Traços de metais e agentes oxidantes também podem catalizar esse fenômeno. Para insumos ativos hidrolisáveis, o pH de estabilidade está geralmente na faixa ácida (entre 4,5-6,0). Agentes tampões são frequentemente adicionados em preparações extemporâneas líquidas para evitar a variação de pH durante seu período de armazenamento e uso (ROWE *et al.*, 2006). É preciso também considerar que a efetividade do sistema conservante da formulação sofre influência do pH. Por exemplo, se o benzoato de sódio ou ácido benzóico são utilizados como conservantes, o pH final da preparação deve ser menor que 5,0, faixa que este conservante está predominantemente na forma não ionizada e apresenta atividade

antimicrobiana (HUGO; RUSSEL, 1987). Evidentemente, a escolha do sistema preservante deverá ser compatibilizada com o pH de estabilidade do fármaco.

3.2.1.1 Instabilidade química

Fármacos em preparações líquidas podem estar mais susceptíveis a reações químicas de degradação, tais como a hidrólise, a oxidação e a redução. Geralmente, o tipo ou a velocidade da reação são influenciados pelo pH. A azatioprina, por exemplo, é rapidamente hidrolisada em 6-mercaptopurina em pH alcalino, mas é relativamente estável em condições ácidas ou neutras (MITRA; NARURKAR, 2016). Outros fatores, além do pH, que também podem aumentar a velocidade da reação de degradação são a presença de metais traços que podem catalizar, por exemplo, a oxidação do captopril e da metildopa, e a exposição à luz, que pode catalizar a degradação oxidativa da 6-mercaptopurina e de diversos outros fármacos (ROY, 2002). A velocidade de degradação química geralmente aumenta com o aumento da temperatura. Este fator serve de base para estudos de estabilidade acelerados em formulações, bem como para recomendações de conservação em baixas temperaturas (por exemplo: sob refrigeração) de preparações contendo fármacos quimicamente instáveis, como as soluções orais de captopril (CASAS; ALVAREZ; LUCERO, 2015). O fármaco em uma preparação líquida pode estar parcial ou totalmente na forma de solução ou predominantemente em estado sólido, como uma suspensão. Fármacos em solução são mais vulneráveis à degradação química que os em estado sólido (por exemplo: suspensões, cápsulas e comprimidos) (BARBOSA; PINTO, 2018). Entretanto, em alguns casos, as soluções podem eventualmente ser mais estáveis que as suspensões. A furosemida é um exemplo, pois sofre hidrólise em condições ácidas, quando está predominantemente no estado sólido (em suspensão). No entanto, ela é muito mais estável em pH alcalino, quando está totalmente solubilizada (NIELSEN *et al.*, 2013).

3.2.1.2 Instabilidade física

Suspensões orais podem ser susceptíveis à sedimentação dos fármacos não solubilizados, causando *caking* (massa compacta formada pela sedimentação das partículas de difícil dispersão que estavam suspensas). A dificuldade de se ressuspender as partículas sólidas ou sua rápida sedimentação após a agitação pode levar a erros de medida da dose do medicamento, sendo este problema um motivo de preocupação na formulação de suspensões (NUTAN; REDDY, 2010). A própria refrigeração, desejável

para aumentar a estabilidade química e reduzir o crescimento microbiano em algumas preparações líquidas, pode aumentar demasiadamente a viscosidade de uma suspensão, dificultando a sua ressuspensão, ou causar a precipitação do fármaco ou de conservantes (OFNER; SCHNAARE; SCHWARTZ, 1996). É importante considerar o efeito do pH sobre todos os componentes da formulação e o seu possível impacto na estabilidade. O xarope simples, por exemplo, é relativamente ácido, e se utilizado nesta faixa de pH na preparação de uma solução oral de fenobarbital sódico, poderá causar a precipitação de fenobarbital não ionizado (ou seja, o fenobarbital sódico se precipita em meio ácido).

3.2.1.3 Instabilidade microbiológica

O crescimento microbiano em preparações orais líquidas pode causar odor desagradável, turbidez e efeito indesejável na palatabilidade e na aparência das formulações. A contagem elevada de unidades formadoras de colônias de microorganismo em uma formulação pode ser perigosa para a saúde, principalmente de crianças ou pacientes imunocomprometidos. Além disso, o metabolismo microbiano pode causar alterações no pH da preparação e, ainda, reduzir a estabilidade química ou solubilidade do fármaco, propiciando sua precipitação (KHANOM *et al.*, 2013). A ocorrência de contaminação microbiana durante a preparação de uma formulação oral líquida deve ser minimizada pela utilização de equipamentos e vidrarias limpos e sanitizados, pela utilização de água purificada e/ou outros veículos com qualidade microbiológica adequados e pelo cuidado de evitar a utilização de matérias-primas e embalagens contaminadas. É preciso também considerar que a efetividade do sistema conservante da formulação sofre influência do pH. Por exemplo, se o benzoato de sódio ou ácido benzoico são utilizados como conservantes, o pH final da preparação deve ser menor que 5,0; faixa na qual este conservante está predominantemente na forma não ionizada e apresenta atividade antimicrobiana (ROWE *et al.*, 2006). Evidentemente, a escolha do sistema preservante deverá ser compatibilizada com o pH de estabilidade do fármaco.

3.2.2 Palatabilidade

O sabor, a textura e o cheiro são importantes fatores para a aceitabilidade de uma preparação farmacêutica destinada à administração oral (NUNN, 2004). Isto é de particular importância para crianças, as quais possuem um número maior de botões gustatórios que os adultos, fato este que explica o porquê de as mesmas reagirem

adversamente a sabores desagradáveis, particularmente aos amargos e salgados. Geralmente, o sabor doce é mais desejável que o sabor amargo para esta subpopulação (BREITKREUTZ; BOOS, 2007).

O mascaramento do sabor amargo em preparações farmacêuticas é problemático, pois o número de compostos que expressam o sabor amargo excede aos compostos que promovem o sabor doce (BARTOSHUK; BEAUCHAMP, 1994). Para cada desafio de flavorização em uma formulação, é necessária uma solução específica. Uma boa palatabilidade é caracterizada pela imediata identidade do sabor, desenvolvimento rápido e completo do sabor, sensação bucal aceitável (por exemplo: textura agradável) e curta percepção residual (ausência ou curta sensação *aftertaste*). Portanto, o farmacêutico tem como desafio desenvolver técnicas e recursos para realizar a combinação harmônica de flavorizantes, evidenciadores de sabores, edulcorantes (calóricos e não calóricos) e corantes (SHARMA; SHARMA, 1988). Edulcorantes intensos podem ser usados em associações sinérgicas (aspartamo + acessulfamo potássico; acessulfamo potássico + sucralose; esteviosídeo + acessulfamo potássico; sacarina + ciclamato; aspartamo + acessulfamo + neohesperidina di-hidrochalcona) ou em conjunção com açúcares e polióis (sacarose, frutose, sorbitol, xilitol, manitol, maltitol) para aumentar o grau de dulçor nas formulações (SOHI; SULTANA; KHAR, 2004).

3.2.3 Osmolalidade

A presença de alta concentração de açúcares e polióis (sorbitol, xilitol, manitol, glicerina e propilenoglicol) na formulação de medicamentos orais líquidos confere elevada osmolalidade a essas preparações (POLO *et al.*, 2007). A osmolalidade é definida como a concentração molar de todas as moléculas osmoticamente ativas (por exemplo: carboidratos simples, proteínas hidrolisadas, minerais e eletrólitos) em um quilograma de água. Corresponde à pressão osmótica exercida por uma solução real através de uma membrana semi-permeável em miliosmoles por kg de água mOsm/Kg (DICKERSON; MELNIK, 1988).

A hiperosmolalidade de preparações orais líquidas e as formulações administradas por tubos de alimentação (sonda nasogástrica) são motivos de preocupação na terapia neonatal, pois essas podem irritar e causar danos na mucosa gastrointestinal em recém-nascidos (JEW *et al.*, 1997). A ingestão de preparações hipertônicas pode promover sintomas de náuseas, vômitos ou diarreia, síndrome de Dumping e trânsito

intestinal acelerado (HOBSLEY, 1981). A complicação mais relevante com a administração de preparações hipertônicas em humanos é a enterocolite necrosante neonatal, caracterizada por lesões e inflamação na superfície interna intestinal, a qual ocasiona necrose em porção do intestino, além de distensão abdominal com risco de perfuração intestinal e peritonite (TJANDRA, 2017).

Portanto, deve-se evitar o uso de formulações e alimentação hipertônicas em prematuros, recém-nascidos a termo e crianças de menor idade, especialmente naquelas com condições que podem ser associadas com o retardamento do esvaziamento gástrico, tais como o refluxo gastroesofágico (PANCHAUD *et al.*, 2016). O limite máximo de osmolalidade considerado seguro para neonatos estabelecido pela *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition* é de 400 mOsm/kg, sendo que valores inferiores a 350 mOsm/kg são considerados ideais para esses pacientes (ERNST *et al.*, 1983). De acordo com Polo e colaboradores (2007), grande parte das preparações orais líquidas comercializadas (medicamentos industrializados) e manipuladas na farmácia é hipertônica.

3.3 CONSIDERAÇÕES RELATIVAS À TOXICIDADE E SEGURANÇA DE EXCIPIENTES OU INGREDIENTES INERTES

Excipientes ou ingredientes inertes são aquelas substâncias adicionadas aos compostos farmacologicamente ativos para permitir a produção da forma farmacêutica, aumentar a estabilidade do fármaco e aumentar a palatabilidade da formulação para o paciente (KUMAR; RAWLINGS; BEAMAN, 1993). Enquanto a maior parte dos pacientes tolera bem estas substâncias inertes presentes na formulação, deve-se considerar que alguns destes compostos são capazes de induzir efeitos adversos, incluindo reações alérgicas (GOLIGHTLY *et al.*, 1988). O conhecimento do potencial dos excipientes em causar efeitos adversos tem aumentado continuamente com o crescimento dos relatos na literatura médica. A toxicidade de excipientes tem sido relatada envolvendo tanto populações especificamente sensíveis, como os intolerantes à lactose e ao glúten e fenilcetonúricos, como a população em geral (PIFFERI; RESTANI, 2003). A seguir, são relacionadas algumas considerações sobre excipientes normalmente empregados em preparações orais líquidas.

3.3.1 Edulcorantes e flavorizantes

Mais de 90% dos produtos orais líquidos contêm tanto edulcorantes como flavorizantes. A ampla utilização destes excipientes reflete o desejo da sociedade para medicamentos com apelo visual e de sabor agradável (SOHI; SULTANA; ROOP, 2004). No momento da prescrição de medicações para crianças, os médicos devem ter em mente que a percepção do sabor muda com a idade: as diferenças individuais no desenvolvimento do paladar durante a vida são influenciadas pelas experiências iniciais de alimentação e por fatores genéticos (MENELLA; BEAUCHAMP, 2008). Líquidos contendo grandes quantidades de edulcorantes artificiais podem promover um sabor amargo residual (*aftertaste*), resultando na diminuição da adesão pelo paciente (CHATTOPADHYAY; RAYCHAUDHURI; CHAKRABORTY, 2014).

Sacarina, sacarose, sorbitol, aspartamo e frutose são os edulcorantes mais utilizados pelas farmácias magistrais, e frequentemente dois ou mais edulcorantes são usados associados em preparações orais líquidas (HAYWOOD *et al.*, 2016). A lactose, embora não seja utilizada como edulcorante, é empregada constantemente como diluente na preparação de cápsulas e comprimidos que poderão ser, eventualmente, empregados como fonte da matéria-prima no preparo extemporâneo de suspensões orais (ROWE *et al.*, 2006). Embora a maioria dos pacientes tolere estes açúcares sem efeitos adversos, alguns podem apresentar reações de hipersensibilidade (SENA *et al.*, 2014). O uso do sorbitol e da lactose pode estar relacionado com diarreia e dor abdominal, mas raramente a quantidade nas preparações farmacêuticas é grande o bastante para promover estes efeitos. Entretanto, pacientes com intolerância à lactose podem desenvolver diarreia, mesmo com a ingestão de pequenas quantidades de lactose presentes em um comprimido ou cápsula (SENA *et al.*, 2014).

A concentração total de edulcorantes em soluções e suspensões orais varia de 30 a 80% peso/volume (p/v) (HILL; FLAITZ; FROST, 1988). O uso de produtos contendo açúcar deve ser evitado em crianças com diabetes, sempre que possível. No caso da necessidade de utilização destes produtos, o nível de glicose sanguínea deve ser monitorado regularmente (MENELLA; BEAUCHAMP, 2008).

O uso prolongado de medicações orais contendo grande quantidade de edulcorantes tem sido relacionado ao desenvolvimento excessivo de cárie dental em crianças (MAGUIRE; RUGG-GUNN, 1994). Os açúcares, em particular a sacarose, causam um decréscimo do pH da placa dental, dissolvendo o esmalte e promovendo a

cariogênese dental (PERES *et al.*, 2016). Como consequência disto, se recomenda a utilização de preparações sem a adição de açúcar (*sugar free*) em terapias prolongadas. Se houver a necessidade da administração prolongada de uma preparação contendo açúcar, os pais ou responsáveis devem ser instruídos para realizarem ou supervisionarem a higienização dental após a ingestão de cada dose (HILL; FLAITZ; FROST, 1988).

Os adoçantes artificiais empregados em conjunção com açúcares e polióis para potencializar o efeito edulcorante dos mesmos também são alvos de preocupações relacionadas a potenciais toxicidades (WHITEHOUSE; BOULLATA; MCCAULEY, 2008). Entre eles estão incluídos o aspartamo, um derivado metiléster de dois aminoácidos (ácido aspártico e fenilalanina). Devido ao risco de excesso de fenilalanina, seu uso é contraindicado para crianças com fenilcetonúria. Ele também produz metabólitos tóxicos (metanol) e, em raros casos, alguns indivíduos podem ser sensíveis ao aspartamo (BUTCHKO *et al.*, 2002).

Grande variedade de flavorizantes, naturais e sintéticos, é utilizada na formulação de preparações farmacêuticas. Os flavorizantes geralmente contêm um grande número de ingredientes. Como exemplo, uma marca comercializada de flavorizante sintético de morango continha mais de 30 diferentes componentes (HILL; FLAITZ; FROST, 1988). Relatos de efeitos adversos associados com flavorizantes são raros, mas o mentol e os óleos essenciais de limão e *Mentha piperita* têm sido associados com reações de hipersensibilidade (KUMAR; RAWLINGS; BEAMAN, 1993).

3.3.2 Corantes

A exposição a corantes contidos em preparações farmacêuticas tem sido associada a reações de hipersensibilidade em pacientes susceptíveis, incluindo anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dor abdominal, vômito e dermatite de contato (ALI, 2010).

Alguns corantes associados com reações de hipersensibilidade incluem os azocorantes, tal como o amarelo de tartrazina (FD&C amarelo 5), FD&C amarelo 6, FD&C vermelho 36, FD&C vermelho 17; os corantes derivados do trifenilmetano (FD&C Azul 1 e 2 e verde 3); os corantes FD&C amarelo 5 e 6 têm demonstrado reatividade cruzada com o ácido acetilsalicílico e com a indometacina. Alguns corantes xantênicos (FD&C vermelho 3 e vermelho 22) são potentes fotossensibilizantes (COMMITTEE ON DRUGS, 1985; KUMAR; RAWLINGS; BEAMAN, 1993).

3.3.3 Solventes

Fármacos que não são altamente solúveis em água representam um problema para os formuladores. Em preparações orais líquidas, tais como em algumas preparações tópicas, o fármaco precisa estar solubilizado no veículo, sendo comum a utilização de sistemas co-solventes para esta finalidade. O etanol, o propilenoglicol e o polietilenoglicol são utilizados como solventes auxiliares em várias formulações farmacêuticas (GOLIGHTLY *et al.*, 1988). O etanol é frequentemente utilizado como solvente principal em formulações de preparações orais líquidas, podendo causar hipoglicemia e outros efeitos tóxicos agudos e crônicos, tal como o alcoolismo (STEINER; CROWELL; LANG, 2015). As crianças são mais susceptíveis aos efeitos adversos do etanol no sistema nervoso central, devido à alta permeabilidade da barreira hematencefálica nessa faixa etária. Existem duas maiores preocupações com o uso do etanol em preparações pediátricas: uma é a possibilidade de intoxicação aguda com a ingestão acidental de uma *overdose* e a outra é a possibilidade de toxicidade crônica, associada com o uso prolongado do medicamento contendo álcool na sua formulação para condições médicas crônicas (STANDING; TULEU, 2005).

Preparações orais líquidas contendo grande quantidade de propilenoglicol são contraindicadas para neonatos e crianças menores que 4 anos (PAGLIARO; PAGLIARO, 2002). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o limite máximo de ingestão de 25 mg/kg por dia, embora a dose tóxica do propilenoglicol não seja conhecida. Ele é constituído por uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos, o *L*-propilenoglicol e o *D*-propilenoglicol. Ao ser metabolizado, o *L*-propilenoglicol é desidrogenado em ácido *L*-lático, um intermediário fisiológico, enquanto o *D*-propilenoglicol forma o *D*-lactato. O *D*-lactato é metabolizado lentamente pela enzima *D*-lactato desidrogenase mitocondrial (CHEN *et al.*, 2016). Crianças abaixo de 4 anos possuem um mecanismo metabólico limitado para o propilenoglicol, devido à produção insuficiente de álcool desidrogenase, apresentando um risco aumentado para acidose metabólica e complicações decorrentes no sistema nervoso (convulsões) (PAGLIARO; PAGLIARO, 2002). O propilenoglicol também pode promover efeitos laxativos osmóticos e arritmias cardíacas em pacientes, quando administrados em altas doses e em períodos prolongados (COSTELO *et al.*, 2007).

Formulações oleosas (óleo de rícino, óleo de fígado de bacalhau, óleo mineral etc) não são recomendadas para pacientes pediátricos. Estas preparações geralmente apresentam sabor desagradável e seus usos têm sido associados com a diminuição da absorção de nutrientes e vitaminas e pneumonia lipídica decorrente de aspiração inadvertida (PAGLIARO; PAGLIARO, 2002).

3.3.4 Conservantes

Conservantes são adicionados em preparações farmacêuticas com o objetivo de prolongar a estabilidade e/ou manter a esterilidade das mesmas (ROWE *et al.*, 2006). *Para*-hidroxibenzoatos (parabenos) podem causar reações de hipersensibilidade e exacerbar os sintomas de asma (GOLIGHTLY *et al.*, 1988). Tem sido sugerido que benzoatos e *para*-hidroxibenzoatos podem agravar a hiperbilirrubinemia pelo deslocamento da bilirrubina ligada às proteínas plasmáticas. A dose de ácido benzoico e benzoato deve ser limitada ao máximo de 10 mg/kg em pacientes neonatos (SOUZA *et al.*, 2014).

3.4 SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS

As suspensões são preparações que contêm partículas finamente divididas da substância ativa dispersa de forma relativamente uniforme em um veículo no qual essa substância apresenta solubilidade mínima (NUTAN; REDDY, 2010). Uma suspensão consiste em um sistema bifásico composto por uma fase sólida finamente dividida (fase interna, descontínua ou dispersa) dispersa em uma fase líquida (fase externa, contínua ou dispersante). As partículas sólidas são insolúveis na fase líquida e tendem a sedimentar. Porém, devem ser facilmente dispersas com agitação (NIELLOUD, 2000).

A Lei de Stokes (Equação 1) fornece informações sobre quais parâmetros influenciam a sedimentação de partículas em uma suspensão; informações úteis na farmacotécnica para controlar e retardar a velocidade de sedimentação.

$$v = \frac{2r^2(p_s - p_l)g}{9\eta} \quad (\text{Eq. 1})$$

na qual v = velocidade de sedimentação, g = aceleração da gravidade, ρ_s = densidade das partículas sólidas, ρ_l = densidade da fase líquida, r = raio das partículas e η = viscosidade da fase líquida.

Aplicando esta equação, pode-se constatar que a velocidade de sedimentação das partículas suspensas em um veículo com uma dada densidade será maior para partículas maiores que para partículas menores. Além disso, quanto maior for a densidade das partículas, maior será a velocidade de sedimentação. Aumentando a viscosidade do meio (dentro de certos limites que permitam à suspensão permanecer fluida e escoável), reduz-se a velocidade de sedimentação das partículas sólidas do fármaco. Portanto, o decréscimo da sedimentação das partículas sólidas em uma suspensão pode ser obtido pela redução do tamanho das partículas a serem dispersas e pelo aumento da densidade e viscosidade da fase contínua (líquida) (RICHARDSON; ZAKI, 1954).

3.4.1 Agentes suspensores

Os agentes suspensores são usados em formulações orais líquidas para aumentar a viscosidade e retardar a sedimentação (ROWE *et al.*, 2006). Uma relação de agentes suspensores utilizados em preparações líquidas está presente na Tabela 1.

Tabela 1 – Relação de agentes suspensores para preparações orais líquidas.

Agente suspensor	Concentração usual (%)	pH aplicável
Alginato sódico	1,0 – 5,0	4,0 – 10,0
Bentonita	0,5 – 5,0	3,0 – 10,0
Carbômero (Carbopol® 934P)	0,5 – 1,0	5,0 – 11,0
Celulose microcristalina/ CMC-Na (Avicel® RC 591)	0,5 – 2,0	3,5 – 11,0
CMC-Na (média viscosidade)	0,5 – 2,0	2,0 – 10,0
Dióxido de silício coloidal (Aerosil®)	2,0 – 10,0	até 10,7
Goma adraganta	0,5 – 2,0	1,9 – 8,5
Goma arábica (goma acácia)	5,0 – 10,0
Goma xantana	0,3 – 0,5	3,0 – 12,0
Hidroxietilcelulose (Natrosol®)	0,1 – 2,0	2,0 – 12,0
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	0,3 – 2,0	3,0 – 11,0
Metilcelulose (1500 cps)	0,5 – 5,0	3,0 – 11,0
Pectina	1,0 – 3,0	2,0 – 9,0
Povidona	Até 5,0	Não é afetado pelo pH
Silicato de Alumínio e Magnésio (Veegum®)	0,5 – 2,5	3,5 – 11,0

Adaptado de: ROWE e colaboradores, 2006.

3.4.2 Agentes floculantes

Os agentes floculantes favorecem a floculação, processo no qual as partículas se agrupam formando aglomerados frouxos facilmente redispersíveis (HEITNER, 2004). Esses agentes são divididos em surfactantes, polímeros hidrofílicos, argilas e eletrólitos. Os principais agentes floculantes são:

- Laurilsulfato de sódio (0,5 – 1,0%)
- Docusato sódico (0,01-1,0%)
- Polissorbato 80 (Tween[®]80) - (0,1 – 3,0%)
- Mono-oleato de sorbitano (Span[®] 80) – (0,1- 3,0%)
- Polietilenoglicol 300 / 400 – (até 10,0%)
- Coloides hidrofóbicos (goma xantana, Veegum[®], carboximetilcelulose, etc)
- Argilas (bentonita)
- Cloreto de sódio (até 1,0%)
- Fosfato diácido de potássio.

A defloculação é o processo oposto à floculação, caracterizado pela quebra dos aglomerados em partículas individuais, formando um sedimento compacto de difícil redispersão (GREGOY; NELSON, 1986). Os sistemas defloculados originam sedimentos que formam facilmente uma pasta ou massa de difícil redispersão (*caking*), não convenientes para uso farmacêutico. Do ponto vista farmacêutico, as suspensões floculadas são mais desejáveis que as defloculadas (UDDIN *et al.*, 2016).

As partículas dispersas em uma suspensão podem apresentar, na sua superfície, grupos ionizáveis ou podem adsorver íons da solução, os quais lhe conferem carga positiva ou negativa. As moléculas do solvente (veículo) podem fixar-se fortemente nas superfícies das partículas suspensas. Estas partículas, ficando carregadas eletricamente, são rodeadas por uma “atmosfera iônica” em que predominam íons de cargas opostas. Estes íons formam uma camada elétrica dupla, consistindo em uma camada à superfície das partículas e em uma camada difusa, livremente móvel. A partícula suspensa com a sua camada elétrica fixa move-se em um campo elétrico. A diferença de potencial ao longo da parte difusa da dupla camada é designada potencial zeta. Se esse potencial zeta, negativo ou positivo, for elevado, as partículas terão pouca tendência a aglutinar, uma vez que se repelem em virtude da carga elétrica. Se não houver baixa do potencial zeta, as

partículas acabam, muito lentamente, por se aproximarem umas das outras (por ação da gravidade e também por forças de atração entre as partículas – ligações covalentes, por exemplo), constituindo agregados compactos que sedimentam, deixando sempre a camada do líquido sobrenadante com certa turvação (suspensão defloculada) (NUTAN; REDDY, 2010). Por outro lado, uma rápida baixa do potencial zeta leva as partículas a se reunirem em flóculos (por ligações de van der Waals), os quais se depositam. Origina-se, desta forma, um sedimento pouco compacto, ficando o líquido sobrenadante destituído de partículas e, por isso, perfeitamente límpido (suspensão floculada) (HASH; HAEGER, 1966).

3.4.3 Agentes umectantes (molhantes)

São acrescentados nas formulações de suspensões com o objetivo de auxiliar a dispersão do(s) componente(s) ativo(s) (ROWE *et al.*, 2006). São eles: agentes tensoativos (por exemplo: polissorbatos 20, 60 e 80), glicerina (2-20%), propilenoglicol (5 – 25%), polietilenoglicol de baixo peso molecular como o polietilenoglicol (PEG) 300 ou 400 (2-30%), sorbitol 70% (5 – 100%), dentre outros. A umectação de um sólido por um líquido será maior quanto menor for o ângulo de contato. Substâncias hidrofílicas umectam-se facilmente em água ou outros solventes polares. Substâncias hidrofóbicas não se molham em água ou solventes polares. Portanto, na elaboração de uma suspensão de substância hidrofóbica em um meio aquoso, as partículas tendem a flutuar na superfície do líquido, devido à presença de ar aderido às partículas secas ou umectadas de forma insuficiente (NIELLLOUD, 2000). Esta flutuação das partículas pode ser evitada com o auxílio de agentes umectantes. Os agentes umectantes diminuem o ângulo de contato sólido-líquido, facilitando a umectação das partículas sólidas. Substâncias hidrofóbicas podem ser umectadas mais facilmente com auxílio de agentes tensoativos (polissorbatos, docusato sódico etc) (KOERBER, 2000).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 REAGENTES, PADRÕES ANALÍTICOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS

Todos os insumos farmacêuticos ativos utilizados para manipulação dos produtos líquidos (Tabela 2), SyrSpend® SF PH4 (líquido) (número do lote: 14F02-U59-019404) e SyrSpend® SF Alka (pó para reconstituição) (número do lote: 12F19-U01-005190) foram obtidas de Fagron (SM Empreendimentos Farmacêuticos Ltda, São Paulo, Brasil). Foram utilizados reagentes de grau CLAE (Panreac, Barcelona, Espanha). Água ultrapura obtida com um equipamento AquaMax-Ultra 370 (Young Lin, Anyang, Coréia) (18,2 MΩ cm⁻¹ de resistividade a 25 °C e <10 ppb de carbono orgânico total) foi utilizada em todos os experimentos. Os padrões de referência utilizados foram todos os padrões de trabalho obtidos utilizando material de referência primário USP (Rockville, MD, EUA). Todas as fases móveis foram filtradas através de uma membrana filtrante de 0,45 µm de porosidade (RC-45/15 MS, Chromafil, Düren, Alemanha) e desgaseificadas usando um aparelho ultra-sônico (1600A, Unique, Indaiatuba, Brasil) por 30 minutos, imediatamente antes de usar. Todas as vidrarias e as balanças analíticas foram previamente calibradas antes do uso.

Tabela 2. Suspensões orais manipuladas para o estudo de compatibilidade.

Suspensão	Insumo(s)	Concentração (mg/mL)	Classe terapêutica*	Veículo
1	Acetazolamida	25,0	Anticonvulsivante, antiglaucomatoso e diurético.	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
2	Ácido fólico	1,0	Vitamina (folato)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
3	Alopurinol	20,0	Antigotoso, anti-hiperuricêmico e antiurólítico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
4	Alprazolam	1,0	Benzodiazepínico, ansiolítico, sedativo-hipnótico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
5	Amitriptilina (cloridrato)	10,0	Antidepressivo (tricíclico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
6	Anlodipino (besilato)	1,0	Anti-hipertensivo (bloqueador dos canal de cálcio), antianginoso	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
7	Atenolol	1,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador), antianginoso	SyrSpend® SF PH4 (líquido)

Continua

8	Atenolol	5,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador), antianginoso	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
9	Atropina (sulfato)	0,1	Anticolinérgico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
10	Baclofeno	2,0	Relaxante muscular esquelético	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
11	Baclofeno	10,0	Relaxante muscular esquelético	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
12	Cafeína	10,0	Estimulante central	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
13	Carbamazepina	25,0	Anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
14	Carvedilol	1,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
15	Carvedilol	5,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
16	Cetoconazol	20,0	Antifúngico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
17	Cetoprofeno	20,0	Antiinflamatório não esteroide, analgésico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
18	Clomipramina (cloridrato)	5,0	Antidepressivo (tricíclico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
19	Clonazepam	0,2	Benzodiazepínico, anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
20	Cloroquina (fosfato)	15,0	Antiprotozoário, antimalárico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
21	Colecalciferol (vitamina D3)	50,000 UI/mL	Vitamina	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
22	Dapsona	2,0	Quimioterápico, hansenostático	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
23	Dexametasona	1,0	Corticoide, antiinflamatório	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
24	Diclofenaco de sódio	5,0	Antiinflamatório não esteroide, analgésico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
25	Dipiridamol	10,0	Antiplaquetário, vasodilatador	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
26	Diltiazem	12,0	Anti-hipertensivo (bloqueador dos canais de cálcio), antianginoso, antiarrítmico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
27	Domperidona	5,0	Antiemético (bloqueador periférico do receptor de dopamina)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)

Continua

28	Enalapril (maleato)	1,0	Anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora da angiotensina)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
29	Espironolactona	2,0	Diurético poupador de potássio	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
30	Epironolactona	2,5	Diurético poupador de potássio	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
31	Esomeprazol magnésico	3,0	Antiulceroso (inibidor da bomba de prótons)	SyrSpend® SF Alka (pó para reconstituição)
32	Fenitoína	15,0	Anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
33	Fenobarbital	9,0	Anticonvulsivante (barbitúrico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
34	Fenobarbital	15,0	Anticonvulsivante (barbitúrico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
35	Glutamina	250,0	Aminoácido	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
36	Haloperidol	0,5	Antipsicótico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
37	Hidroclorotiazida	2,0	Diurético (tiazídico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
38	Hidroclorotiazida	5,0	Diurético (tiazídico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
39	Imipramina (cloridrato)	5,0	Antidepressivo (tricíclico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
40	Isoniazida	10,0	Tuberculostático	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
41	Lamotrigina	1,0	Anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
42	Lansoprazol	3,0	Antiulceroso (inibidor da bomba de prótons)	SyrSpend® SF Alka (pó para reconstituição)
43	Levodopa/ Carbidopa	5,0/1,25	Antiparkinsoniano	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
44	Levofloxacino	50,0	Antibiótico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
45	Lisinopril	1,0	Anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora da angiotensina)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
46	Loperamida	1,0	Antidiarreico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
47	Lorazepam	1,0	Benzodiazepínico, ansiolítico e hipnótico-sedativo	SyrSpend® SF PH4 (líquido)

Continua

48	Mebeverina (cloridrato)	10,0	Antiespasmódico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
49	Mercaptopurina	10,0	Antineoplásico, imunossupressor	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
50	Metadona (cloridrato)	10,0	Analgésico opioide	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
51	Metoprolol (tartarato)	10,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador), antianginoso	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
52	Metotrexato	2,5	Antineoplásico, antimetabólito, imunossupressor	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
53	Minociclina (cloridrato)	10,0	Antibiótico (tetraciclina)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
54	Nadolol	10,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador), antianginoso	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
55	Naltrexona (cloridrato)	1,0	Antagonista dos receptores de opíoides	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
56	Naproxeno	25,0	Antiinflamatório não esteroidal, analgésico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
57	Nitrofurantoína	2,0	Antibiótico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
58	Omeprazol	5,0	Antiulceroso (inibidor da bomba de prótons)	SyrSpend® SF Alka (pó para reconstituição)
59	Ondansetrona (cloridrato)	0,8	Antiemético (antagonista da serotonina 5-HT ₃)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
60	Oseltamivir (fosfato)	6,0	Antiviral	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
61	Oxandrolona	3,0	Esteróide anabolizante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
62	Pantoprazol	3,0	Antiulceroso (inibidor da bomba de prótons)	SyrSpend® SF Alka (pó para reconstituição)
63	Paracetamol (acetaminofeno)	50,0	Analgésico; antipirético	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
64	Penicilamina-D	50,0	Quelante, antirreumático e antiurólítico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
65	Pentoxifilina	20,0	Vasodilator (periférico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
66	Pirazinamida	100,0	Antibiótico antituberculose	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
67	Piridoxina	50,0	Vitamina (B ₆)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)

Continua

68	Pregabalina	20,0	Anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
69	Propiltiouracila	5,0	Anti-hipertiroidiano	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
70	Propranolol (cloridrato)	0,5	Anti-hipertensivo (betabloqueador), antianginoso, antiarrítmico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
71	Propranolol (cloridrato)	5,0	Anti-hipertensivo (betabloqueador), antianginoso, antiarrítmico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
72	Riboflavina	10,0	Vitamina (B ₂)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
73	Quinidina (sulfato)	10,0	Antiarrítmico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
74	Sertralina (cloridrato)	10,0	Antidepressivo (inibidor seletivo de recaptación de serotonina)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
75	Sotalol (cloridrato)	5,0	Antiarrítmico betabloqueador	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
76	Sulfadiazina	100,0	Antibiótico (sulfonamida)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
77	Sulfasalazina	100,0	Antiinflamatório intestinal	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
78	Tacrolimo (mono-hidratado)	0,5	Imunossupressor	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
79	Tacrolimo (mono-hidratado)	1,0	Imunossupressor	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
80	Tetraciclina (cloridrato)	25,0	Antibiótico bacteriostático	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
81	Terbinafina	25,0	Antifúngico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
82	Tiamina	100,0	Vitamina (B ₁)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
83	Topiramato	5,0	Anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
84	Tramadol (cloridrato)	10,0	Analgésico opioide	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
85	Trimetoprima	10,0	Antibiótico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
86	Ursodiol (ácido ursodesoxicólico)	20,0	Anticolelítico	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
87	Valsartana	4,0	Anti-hipertensivo (antagonista do receptor angiotensina II)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)

Continua

88	Vancomicina (cloridrato)	25,0	Antibiótico (glicopeptídico)	SyrSpend® SF PH4 (líquido)
89	Zonisamida	10,0	Anticonvulsivante	SyrSpend® SF PH4 (líquido)

*Fonte: BRITISH PHARMACOPOEIA, 2018.

4.2 EQUIPAMENTO

As análises por CLAE foram realizadas em um sistema de cromatografia líquida qualificado e calibrado (Young Lin, Anyang, Coreia), composto por uma bomba de gradiente quaternário (YL 9110), um detector de arranjo de fotodiodo (PDA) (YL 9160), um amostrador automático programável para 96 frascos (YL 9150), um compartimento de forno para coluna (YL 9130), um *loop* de amostra variável de 1 µL até 200 µL e um controlador de *software* (Clarity).

4.3 CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS

As determinações cromatográficas foram baseadas em métodos da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), *United States Pharmacopeia* (USP) 37ª ed. (2014), *British Pharmacopoeia* (2014), *Japanese Pharmacopoeia XV* (2006), *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* 8ª ed (2004) e *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2005) – para os IFA ou seus produtos finais, com pequenas modificações quando necessário. Para os que não possuíam métodos oficiais, métodos foram desenvolvidos *in-house* pelos pesquisadores. Todos os métodos foram validados previamente à sua utilização. As condições cromatográficas exatas utilizadas para cada IFA estão indicadas na Tabela 3. As colunas foram conectadas com uma pré-coluna (4,0 × 3,0 mm, 5 µm) de mesmo composição e adquiridas do mesmo fornecedor das colunas principais.

Tabela 3 – Condições cromatográficas dos métodos validados para os estudos de compatibilidade.

Suspensão (insumo ativo)	Fase móvel	Concentração de trabalho (mg/mL)*; volume de injeção	Coluna	Fluxo (mL/min)	Comprimento de onda de detecção (nm)
Acetazolamida	4,1g de acetato de sódio anidro, 20 mL de metanol e 30 mL de acetonitrila em 950 mL de água (pH ajustado para 4,0 com ácido acético).	250, em hidróxido de sódio 0,5N; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	254
Ácido fólico	Metanol e tampão fosfato de sódio 1M pH 4,0 (12:88, v/v)	100; 20 µL	C8, 250 × 4,6 mm; a 25 °C	0,9	280
Alopurinol	Fosfato de amônio monobásico 0,05 M	20 (em acetonitrila); 20 µL	C18, 4,0 mm × 3,0 cm; a 25 °C	1,5	254
Alprazolam	Acetonitrila e água (75:25, v/v), com pH ajustado para 2,75 com ácido clorídrico	20; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25°C	1,0	254
Amitriptilina (cloridrato)	Acetonitrila e tampão (11,04 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água, ajustado com ácido fosfórico para pH 2,5, e diluído com água para 1000 mL) (42:58, v/v)	200 (em água); 20 µL	C18, 4,0-mm × 30 cm; a 25 °C	2,0	254
Anlodipino (besilato)	Metanol, acetonitrila e tampão (7,0 mL de trietilamina em água, pH ajustado para 3,0 com ácido fosfórico) (35:15:50, v/v/v)	507; 20 µL	C18, 3,9 mm × 15 cm; a 25°C	1,0	237
Atenolol	1,1g de heptanosulfonato de sódio e 0,71 g de fosfato de sódio anidro em 700 mL de água	0,01; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25cm, a 80 °C	0,6	226

Continua

Atropina (sulfato)	5,1g de hidrogenosulfato de tetrabutilamônio com 50 mL de acetonitrila e q.s. de tampão (4,1g de acetato de sódio e 2,9 mL de ácido acético glacial em 1L de água) para 1L. pH ajustado para 5,5 com hidróxido de sódio	80,0; 20 µL	C18, 3,9 mm × 30 cm; a 25°C	2,0	254
Baclofeno	Acetonitrila e fosfato de sódio monobásico 0,05M (2:8, v/v). pH ajustado para 3,5 com ácido fosfórico 1M.	5, em água; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	220
Cafeína	Acetonitrila, tetraidrofurano e tampão (acetato de sódio anidro 0,82 g/L) (25:20:955, v/v/v), ajustado com ácido acético glacial para pH 4,5	200; 20 µL	C18, 50 × 4,6 mm; a 25 °C	1,0	275
Carbamazepina	Metanol, ácido acético e água (24:1:75, v/v/v)	700; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm, a 30 °C	1,5	310
Carvedilol	Acetonitrila e fosfato de potássio monobásico pH 2,0 (31:69, v/v)	40; 20 µL	C8, 150 × 4,6 mm; a 55 °C	1,0	254
Cetoconazol	Acetonitrila e hidrogenosulfato de tetrabutilamônio 0,01 M (25:75, v/v)	400 (em metanol e água, 50:50); 20 µL.	C18, 4,6 mm × 25 cm, a 30 °C	1,0	223
Cetoprofeno	Acetonitrila, água e tampão (fosfato de potássio monobásico 68 g/L em água, pH 3,5 com ácido fosfórico) (43:55:2, v/v/v)	0,002; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	1,0	233

Continua

Clomipramina (cloridrato)	20,0 mL de heptanesulfonato de sódio 55 g/L em ácido acético glacial, 2,0 mL de trietilamina, 478 mL de água, e 522 mL de acetonitrila. pH ajustado com ácido fosfórico 1 M para pH = 3,2.	320,0; 20 µL	C18, 300 × 3,9 mm; a 25 °C	1,0	254
Clonazepam	Metanol, acetonitrila e água (30:30:40, v/v/v)	0,025; 20 µL	C18, 4,6 mm × 10-cm; a 25 °C	1,0	254
Cloroquina (fosfato)	Acetonitrila e tampão (ácido 1-heptanesulfônico 20 mM ajustado para pH 3,4) (34:66,v/v)	150; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	340
Colecalciferol (vitamina D3)	Hexano e pentanol (997:3, v/v)	100; 20 µL	Sílica, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	254
Dapsona	Acetonitrila e fosfato de amônia 50 mM, ajustado para pH 4,6 (12:88, v/v).	50; 20 µL	C18, 3,0 mm × 15 cm; a 25°C	0,7	295
Dexametasona	Metanol, água e ácido acético glacial (55:43:2, v/v/v)	0,04 (metanol e água, 1:1); 20 µL	C18, 4,6-mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	215
Diclofenaco de sódio	Metanol e tampão fosfato pH 2,5 (700:300, v/v)	0,75 (em metanol e água, 70:30); 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	254
Dipiridamol	Metanol e fosfato de sódio dibásico 1mg/mL pH 4,6 (75:25, v/v)	100; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	1,3	288
Diltiazem	Acetonitrila, metanol e Solução A (50:25:25, v/v/v). Solução A: ácido d-10-camforsulfônico 1,16 mg/mL em acetato de sódio 0,1 M, pH 6,2 com hidróxido de sódio 0,1 M	0,12; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	240

Continua

Domperidona	Acetato de amônio 5 g/L e metanol (40:60, v/v)	100 (em ácido clorídrico 0,1 N); 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	280
Enalapril (maleato)	Acetonitrila, tampão fosfato 1M pH 4,0 e água (3:2:6.8, v/v/v)	1; 20 µL	C8, 4,6 mm × 25-cm; a 25 °C	1,5	215
Espironolactona	Metanol e água (60:40, v/v)	100 (em acetonitrila e água, 1:1); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	230
Esomeprazol magnésico	Acetonitrila e Solução A (0,725g de fosfato de sódio monobásico e 4,472g de fosfato de sódio dibásico em 1000 mL; 250 mL desta solução diluídos para 1000 mL com água, com pH ajustado para 7,6) (35:65, v/v)	50 (em metanol e água, 1:18); 20 µL	C8, 4,0 mm × 15 cm; a 25 °C	1,0	280
Fenitoína	Água, metanol, acetonitrila, trietilamina 0,5% em água, e ácido acético 1,74 N (191:100:40:1,3:1, v/v/v/v/v)	625; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 30 °C	1,5	229
Fenobarbital	Água e metanol (1:1, v/v)	50 (em metanol); 1 µL	C18, 4,6 mm x 10 cm; a 40 °C	0,8	196
Glutamina	Acetonitrila e tampão hidróxido de amônio pH 7,5 (75:25, v/v)	500 (em acetonitrila e água, 75:25); 20 µL	C8, 4,6 mm × 15 cm; at 35 °C ³	1,0	195
Haloperidol	Metanol e tampão (6,8 g/L of fosfato de potássio monobásico em água, ajustado com ácido fosfórico PA? para pH 4,0) (55:45, v/v)	200; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	0,8	247

Continua

Hydroclorotiazida	Acetonitrila e fosfato de sódio monobásico 0.1 M (1:9, v/v), ajustado com ácido fosfórico PA? para pH 3,0	150; 20 µL	C18, 250 mm × 4,6 mm; a 25 °C	2,0	254
Imipramina (cloridrato)	Perclorato de sódio 0,06M, acetonitrila e trietilamina (625:375:1, v/v/v)	300 (em acetonitrila e água, 625:375); 20 µL	C18, 3,9 mm × 30 cm; a 25 °C	1,5	269
Isoniazida	Docusato de sódio 4,4 g/L em uma mistura de metanol e água (600:400, v/v), ajustado com ácido sulfúrico 2 N para pH 2,5	320; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	254
Lamotrigina	Acetonitrila, metanol e acetato de amônio 0,77 g/L, pH 4,5 com ácido acético glacial) (30:10:60, v/v/v)	0,05 (em acetonitrila e metanol, 30:40, v/v); 20 µL	C18, 3,0 mm × 15 cm, a 40 °C	1,5	210
Lansoprazol	Acetonitrila, água e trietilamina (40:60:1, v/v/v), com pH ajustado para 10 com ácido fosfórico	100; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	285
Levodopa/ Carbidopa	Etanol e tampão (fosfato de sódio monobásico 6.6 g/L em água, ajustado com ácido fosfórico para pH 2,2)	250; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	280
Levofloxacino	Acetonitrila e água (18:82, v/v), contendo 1 mL de ácido trifluoracético em 1000 mL de solução	15 (em acetonitrila e água, 18:82); 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 30 °C	1,5	294
Lisinopril	Hexanosulfonato de sódio 1,0 g/L em acetonitrila e Solução A (fosfato de potássio monobásico 4,1 g/L, pH ajustado com ácido fosfórico para pH 2,0) (18:82, v/v).	200 (em metanol e água, 20:80); 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm, a 40 °C	1,0	215

Continua

Loperamida	Acetonitrila e tampão fosfato de potássio monobásico pH 2,0 (37:63, v/v)	10; 20 µL	C8, 150 mm × 4,6 mm; a 55 °C	2,0	214
Lorazepam	Acetonitrila, ácido acético glacial e água (45: 0,2: 55, v/v/v)	100 (em metanol); 20 µL	C18, 4,0 mm × 30 cm; a 25 °C	2,0	254
Mebeverina (cloridrato)	Acetonitrila e tampão acetato de amônia 0,05M (55:45, v/v) (pH ajustado para 5,2 com ácido acético)	100 (em metanol); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	263
Mercaptopurina	Solução A (metanol e acetato de amônio 0,77 g/L, 5:9,5, v/v) e Solution B (metanol e acetato de amônio 0,77 g/L, 3:7, v/v) (8:2, v/v)	250 (em acetato de amônio 0,77 g/L; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm, a 30 °C	1,0	260
Metadona (cloridrato)	Metanol and 3,4g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água (pH ajustado para 4,0 com ácido fosfórico) (75:25, v/v)	50; 1 µL	Fenil, 2.1-mm × 10 cm, a 40 °C	0,4	201
Metoprolol (tartarato)	961 mg de ácido 1-pentanosulfônico de sódio e 82 mg de acetato de sódio anidro em uma mistura de 550 mL de metanol e 470 mL de água, com 0,57 mL de ácido acético glacial	100; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	254
Metotrexato	Acetonitrila e tampão (fosfato de sódio dibásico 0,2 M e ácido cítrico 0,1 M, 63:37) (10:90, v/v)	100; 20 µL	C18, 250 mm × 4,6 mm; a 25 °C	1,2	302
Minociclina (cloridrato)	Dimetilformamida, tetra-hidrofurano, oxalato de amônio 0,2M e EDTA 0,01M (120:80:600:180, v/v/v/v), com pH ajustado para 7,2 com hidróxido de amônio	500; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 40 °C	1,5	280

Continua

Nadolol	5,62g de cloreto de sódio e 1,97g de acetato de sódio em 1000 mL de água. Adicionar 4 mL de ácido acético glacial e 800 mL de metanol	400 (em metanol); 20 µL	Fenil, 150 × 4,6 mm; a 45 °C	1,0	270
Naltrexona (cloridrato)	600 mL de tampão 0,05 M (7,0 g de fosfato de sódio monobásico em 1 L de água), 1,1 g de octanosulfonato de sódio e 400 mL de metanol. pH ajustado para 6,7 com hidróxido de sódio	250; 20 µL	C18, 150 mm × 3,9 mm; a 25 °C	1,0	280
Naproxeno	500 mL de metanol, 500 mL de água, e 2,46 g de acetato de sódio anidro. pH ajustado com ácido acético glacial para pH 5,8	50; 20 µL	C18, 3,9 mm × 30 cm; a 25 °C	2,0	254
Nitrofurantoína	Fosfato de potássio 5mM e acetonitrila (80:20, v/v), com pH ajustado para 3,0 com ácido fosfórico	2.500 (em acetonitrila); 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 30 °C	1,0	370
Omeprazol	Acetonitrila e fosfato de sódio 50 mM pH 8,5 (25:75, v/v)	50; 20 µL	C18, 3,9 mm × 15 cm; a 35 °C	1,0	302
Ondansetrona (cloridrato)	Tampão fosfato de potássio monobásico 43 mM com pH ajustado para 5,4 com uma mistura de hidróxido de sódio 1 N e acetonitrila (85:15, v/v)	4; 50 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 30 °C	1,5	216
Oseltamivir (fosfato)	Metanol, acetonitrila e fosfato de potássio monobásico 6,8 g/L (245:135:620, v/v/v)	480; 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm, a 50 °C	1,5	207
Oxandrolona	Água e acetonitrila (50:50, v/v)	1.200 (em acetonitrila); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	210
Pantoprazol	Acetonitrila e fosfato de sódio dibásico 50 mM (4:6, v/v), com pH ajustado para 7,0	15 (em água); 50 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	280

Continua

Paracetamol (acetaminofeno)	Butanosulfonato de sódio 0,01M em uma mistura de 0,4 volumes de ácido fórmico, 15 volumes de metanol e 85 volumes de água	120; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	243
Penicilamina-D	6,9 g de fosfato de sódio monobásico e 0,2g de hexanosulfonato de sódio em água (1 L, pH = 3,0)	1,25 (em EDTA aquoso 1%); 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	1,6	210
Pentoxifilina	Acetonitrila e uma solução composta por tampão fosfato de potássio monobásico 50 mM com ácido fosfórico para pH = 3,2 (30:70, v/v).	80; 20 µL	C18, 250 mm × 4,6 mm; a 25 °C	1,0	280
Pirazinamida	Acetonitrila e fosfato de sódio monobásico 10 mM (1:9, v/v)	100 (em metanol); 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	0,8	215
Piridoxina	10 mL de ácido acético glacial, 0,6 g de hexanosulfonato de sódio e 700 mL de água	500; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25°C ⁵	1,5	280
Pregabalina	Tampão fosfato 0,05M pH = 6,9 e acetonitrila (35:5, v/v)	800,; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	200
Propiltiouracila	Ácido 1-heptanosulfônico 5mM, ácido acético 1% e metanol (40:45:15, v/v/v)	100; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 40 °C	1,8	276
Propranolol (cloridrato)	0,5g de dodecilsulfato de sódio em 18 mL de ácido fosfórico 0,15M, 90 mL de metanol, 90 mL de acetonitrila e água para 250 mL	100 (em metanol); 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm, a 55 °C	1,0	290
Riboflavina	Metanol, ácido acético glacial, e água (27:1:73, v/v/v), com 1,40 mg/mL de hexanosulfonato de sódio	10; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	1,0	280

Continua

Quinidina (sulfato)	Acetonitrila, Solution A, Solution B e água (192:19:19:770, v/v/v/v) (solução A: 35 mL of ácido metanosulfônico para 20 mL ácido acético, e diluído para 500 mL com água; solução B: 10 mL de dietiamina e 90 mL de água)	100; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	1,0	235
Sertralina (cloridrato)	Acetonitrila e tampão (acetato de amônio 0,8 g/L em água – a cada litro de solução, 10 mL de trietilamina foram adicionados; pH ajustado com ácido fosfórico para pH 5,0) (30:70, v/v).	100 (em metanol e água, 50:50); 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; at 50 °C	2,0	220
Sotalol (cloridrato)	Acetonitrila e ácido octanosulfônico 5 mM (25:75, v/v); pH ajustado para 3,2 com ácido clorídrico	20; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	235
Sulfadiazina	Acetonitrila, água e ácido acético glacial (12:87:1, v/v/v)	1000 (em NaOH 0,025); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	254
Sulfasalazina	Isopropanol, acetonitrila, água, e ácido acético glacial (11: 7: 22: 0,4, v/v/v/v)	60 (em NaOH 0,1N); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,0	254
Tacrolimo monohidrato	Acetonitrila e água (65:35, v/v)	50; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 70 °C	1,7	214
Tetraciclina (cloridrato)	680 mL de oxalato de amônio 0,1 M, 270 mL de dimetilformamida e 50 mL de fosfato de amônio dibásico 0,2 M, ajustando com hidróxido de amônio 3 N para pH 7,6	500 (em uma mistura de 680 mL de oxalato de amônia 0,1 M e 270 mL de dimetilformamida); 20 µL	C8, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	280

Continua

Terbinafina	Acetonitrila e água (2:3, v/v), com 0,15% de trietilamina e 0,15% de ácido fosfórico	5; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	0,4	224
Tiamina	Metanol e fosfato de potássio monobásico 0,04 M (45:55, v/v)	0,05; 20 µL	C18, 34,6 mm × 25 cm	1,0	254
Topiramato	Acetonitrila e água (1:1, v/v)	2.000; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 50 °C	0,6	Índice de refração, a 50 °C
Tramadol (cloridrato)	Acetonitrila e uma solução com ácido fosfórico 20 mM e hexanosulfonato de sódio 4 g/L (50:50, v/v)	250 (em acetonitrila e água, 50:50); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 30 °C	1,0	275
Trimetoprima	Ácido acético glacial 1% em água e acetonitrila (21:4, v/v).	200 (em metanol); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	2,0	250
Ácido ursodesoxicólico	Metanol e fosfato de potássio monobásico 0,01 M (75:25, v/v)	1000 (em metanol); 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm	1,5	201
Valsartana	Acetonitrila, ácido acético glacial e água (500:1:500, v/v/v)	500; 20 µL	C18, 4,6 mm × 15 cm; a 25 °C	1,0	273
Vancomicina cloridrato	Acetonitrila, tetrahydrofurano e tampão (trietilamina e água, 1:500, pH ajustado para 3,2 com ácido fosfórico) (29:1:70, v/v/v)	210; 20 µL	C18, 3,9 mm × 30 cm; a 25 °C	0,9	240
Zonisamida	Acetonitrila, metanol, e tampão (fosfato de potássio monobásico e 1,36 g/L em água, com pH ajustado para 3,0 com ácido fosfórico 10%) (1:1:8, v/v/v).	100; 20 µL	C18, 4,6 mm × 25 cm; a 25 °C	1,5	240

*diluição feita com fase móvel, a menos que especificado de forma diferente.

Suspensões de um mesmo IFA em concentrações diferentes foram doseadas utilizando o mesmo método.

4.4 VALIDAÇÃO ANALÍTICA

Os métodos descritos na Tabela 3 foram validados para uso conforme a Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003, que regulamenta a validação de métodos analíticos e bioanalíticos no Brasil. Os testes específicos para a validação também seguiram as diretrizes do *International Conference on Harmonization* (ICH, 2005) e do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO, 2010).

A especificidade do método foi determinada pela execução de análises por CLAE de uma solução padrão, uma solução do branco (SyrSpend®) e uma solução do branco da fase móvel/diluyente. O critério de aceitação foi definido como uma porcentagem de discrepância $\{[(\text{área padrão} - \text{área de amostra}) / \text{área padrão}] \times 100\}$ entre as áreas dos picos de menos de 2%. Além disso, a especificidade do método foi obtida por meio da comparação de cromatogramas do padrão com e sem a matriz (SyrSpend®).

A precisão foi avaliada como repetibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade foi determinada analisando consecutivamente seis repetições por um único analista em um único dia. A precisão intermediária também foi realizada em seis repetições, mas em dois dias, por diferentes analistas. Uma precisão de injeção de mais de 95% (coeficiente de variação, CV, menor que 5%) foi considerada aceitável.

Para linearidade, foram preparadas concentrações de 70 - 130% da concentração de trabalho dos IFAs em SyrSpend® e analisadas. Os dados de cada experimento foram ajustados pelo método dos mínimos quadrados comuns e foram avaliados por análise de variância (ANOVA).

O limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram determinados a partir de três curvas analíticas das amostras (produtos finais) e foram calculados como mostrado nas Equações 2 e 3, respectivamente:

$$LD = s \frac{3}{a} \quad (\text{Eq. 2})$$

$$LQ = s \frac{10}{a} \quad (\text{Eq. 3})$$

nas quais s é o desvio padrão do intercepto com o eixo de y da curva analítica e a é o coeficiente angular da curva analítica. Os LD e LQ foram confirmados a partir da injeção de soluções da amostra nos respectivos limites teóricos calculados.

Para avaliação da exatidão, utilizou-se o método da adição de padrão. Um único analista realizou a injeção ($n = 3$) de soluções das amostras (produtos finais) puras e das mesmas com a adição de quantidades conhecidas de seus respectivos padrões, em concentrações de 80, 100 e 120% de suas concentrações de trabalho. A área do pico cromatográfico a ser atribuída somente aos padrões foi calculada como a diferença entre a área do padrão + matriz e somente a da matriz. Esta área calculada foi comparada à sua área teórica, obtida através da equação analítica plotada no estudo da linearidade, e este resultado foi denominado como taxa de recuperação do método (área teórica/área “real”, calculada $\times 100$). Taxas de recuperação entre 98 e 102% foram consideradas satisfatórias.

4.5 ESTUDOS DE DEGRADAÇÃO FORÇADA: CARACTERÍSTICAS INDICATIVAS DE ESTABILIDADE

Os IFAs foram submetidos às seguintes condições de estresse para determinar a capacidade do método (CLAE) para detectar possíveis produtos de degradação que possam surgir durante o armazenamento dos produtos orais: (i) diluição em ácido (HCl 0,1 M, a 25 °C); (ii) diluição em base (NaOH 0,1 M, a 25 °C); (iii) exposição à luz ultravioleta a 365 nm (a 25 °C); (iv) aquecimento a 70 °C; e (v) diluição em peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (35%, v/v) (a 25 °C). Todas as condições foram realizadas por 24 horas. Estas soluções foram preparadas para cada IFA em sua respectiva concentração de trabalho, por meio de diluição em série de uma solução-estoque e usando os diluentes empregados no método analítico validado. As soluções-estoque foram dispersas por sonicação durante 10 minutos e as soluções finais foram filtradas (filtros de seringas de celulose regenerados de 15 mm, com tamanho de poro de 0,45 μ m) antes da injeção no sistema cromatográfico. Uma resolução de 1,5 entre os picos dos produtos de degradação e o IFA foi considerada separação completa. Além disso, discrepância maior do que 2% entre o pico da amostra estressada e o pico da amostra padrão não estressado, foi considerada indicativa da decomposição do IFA.

4.6 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Os produtos líquidos manipulados a partir de matérias-primas na forma de pó foram preparadas utilizando o seguinte protocolo geral: (i) a quantidade requerida de cada ingrediente para a quantidade total a ser preparada foi calculada; (ii) cada ingrediente foi

pesado com precisão; (iii) o IFA foi colocado em um gral e triturado com pistilo até se obter um pó fino; (iv) uma pequena quantidade de SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) foi adicionada ao pó e misturada para formar uma pasta uniforme; (v) o SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) foi adicionado lentamente quase ao volume, misturando-se cuidadosamente após cada adição; (vi) suficiente quantidade de SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) foi adicionada para levar ao volume de 300 mL e depois misturou-se manualmente por 3 minutos; (vii) o produto final foi embalado em frascos de vidro resistentes à luz. Essas suspensões foram então imediatamente testadas em $T = 0$, e depois separadas em dois frascos diferentes de 150 mL: a) uma amostra foi armazenada sob refrigeração controlada (2 - 8 °C) e b) outra à temperatura ambiente (20 - 25 °C). Durante o período do estudo, temperatura e umidade foram verificadas em tempo real ao longo de todos os experimentos, utilizando um termo-higrômetro digital calibrado modelo 7666.02.000 (Incoterm, Porto Alegre).

Alguns produtos foram preparados a partir de comprimidos industrializados, devido à indisponibilidade do IFA no Brasil. Para estes produtos, foi utilizado o seguinte protocolo geral: (i) a quantidade necessária de comprimidos para a quantidade total a ser preparada foi calculada; (ii) os comprimidos foram triturados com pistilo em um gral, até a obtenção de um pó fino; (iii) a quantidade exata de pó necessária para preparar a suspensão foi pesada com precisão; (iv) uma pequena quantidade de SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) foi adicionada ao pó e misturada para formar uma pasta uniforme; (v) o SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) foi adicionado geometricamente quase ao volume, misturando-se cuidadosamente após cada adição; (vi) foi adicionado SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) suficiente para levar ao volume de 300 mL, depois misturado-se manualmente por 3 minutos; (vii) o produto final foi embalado em frascos de vidro âmbar. Essas suspensões foram então imediatamente testadas em $T = 0$, e depois separadas em dois frascos diferentes de 150 mL: a) uma amostra foi armazenada sob refrigeração controlada (2 - 8 °C) e b) outra à temperatura ambiente (20 - 25 °C). Durante o período do estudo, temperatura e umidade foram verificadas em tempo real ao longo de todos os experimentos, utilizando um termo-higrômetro digital calibrado.

Alguns produtos foram preparados utilizando SyrSpend[®] SF Alka (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e esomeprazol). Para estes, foi utilizado o seguinte protocolo geral: (i) a quantidade requerida de cada ingrediente para a quantidade total a ser preparada foi calculada; (ii) cada ingrediente foi pesado com precisão; (iii) o IFA foi colocado em um gral e triturado até se obter um pó fino; (iv) o IFA triturado foi

adicionado ao SyrSpend® SF Alka e misturado; (v) foram adicionados cerca de 80 mL de água, misturando-se completamente; (vi) foi adicionada água suficiente para levar o volume a 100 mL, e depois misturou-se manualmente por 3 minutos; (vii) o produto final foi embalado em frascos de plástico opaco. Para o lansoprazol, utilizaram-se *pellets* a 8,5%. Os *pellets* foram colocados em um gral de vidro e foram adicionados 5 mL de etanol absoluto. Os *pellets* foram deixados em repouso durante 5 minutos para amolecer o revestimento, e depois foram triturados para formar um pó fino. O álcool foi evaporado à temperatura ambiente. Depois disso, o protocolo continuou a partir do passo "iv", descrito neste parágrafo. Essas suspensões foram então imediatamente testadas em $T = 0$, e depois separadas em dois frascos diferentes de 150 mL: a) uma amostra foi armazenada sob refrigeração controlada (2 - 8 °C) e b) outra à temperatura ambiente (20 - 25 °C). Durante o período do estudo, temperatura e umidade foram verificadas em tempo real ao longo de todos os experimentos, utilizando um termo-higrômetro digital calibrado.

4.7 DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE DAS AMOSTRAS

As amostras foram analisadas empregando a CLAE em intervalos de tempo pré-determinados para verificar a estabilidade do IFA em SyrSpend®. Antes das análises, os frascos foram agitados vigorosamente até o IFA ser uniformemente disperso, por inspeção visual. As alíquotas para quantificação (variável para cada IFA) foram retiradas do meio dos frascos e diluídas para se obter soluções de trabalho na concentração descrita na Tabela 2. Os tempos de amostragem foram: inicial ($T = 0$), 7 dias ($T = 7$), 14 dias ($T = 14$), 30 dias ($T = 30$), 60 dias ($T = 60$) e 90 dias ($T = 90$). Todas as suspensões foram imediatamente ensaiadas seis vezes (6 alíquotas independentes) em cada ponto do tempo (as amostras foram diluídas, sonicadas por 10 minutos e depois filtradas em filtros de seringas de celulose regenerados de 15 mm, com tamanho de poro de 0,45 μm , antes da injeção no sistema cromatográfico). O parâmetro de avaliação foi a porcentagem de recuperação em relação a $T = 0$. Os resultados foram expressos como porcentagem \pm desvio padrão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, o intuito principal foi verificar a compatibilidade de 89 suspensões orais manipuladas com SyrSpend[®], em termos de sua estabilidade físico-química durante o tempo de armazenamento (90 dias).

A suspensão final segura e estável é um produto de múltiplos fatores, incluindo estabilidade química, física e microbiológica do próprio IFA e também da sua interação com o veículo e a embalagem (VOUDRIE; ALEXANDER; ALLEN, 2011). Para a determinação da estabilidade físico-química, é necessária a disponibilidade de métodos adequados para tanto.

Assim, o primeiro passo para se desenvolver uma formulação que possua qualidade comprovada é dado pelo estabelecimento de métodos seguros e confiáveis, através do atendimento às normas atuais da ANVISA e INMETRO. Uma vez definido um método adequado e devidamente validado para os fins propostos, a determinação da qualidade dos produtos pode ser realizada com maior confiança.

Iniciou-se esta etapa do trabalho pelo desenvolvimento de métodos cromatográficos cuja validação demonstrasse a confiança em sua utilização. Num primeiro momento, foi realizado o levantamento dos métodos farmacopeicos disponíveis para as formas farmacêuticas de interesse nas seguintes farmacopeias: Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), *United States Pharmacopeia* 37ª ed. (2014), *British Pharmacopoeia* (2014), *Japanese Pharmacopoeia* XV (2006), *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* 8ª ed (2004) e *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2005). Para os produtos que possuíam monografia para a forma farmacêutica suspensão, o método foi testado e, caso o resultado fosse satisfatório, foi realizada a validação do mesmo. Porém, para a maioria dos produtos de interesse foi verificada escassez de método oficiais. Para estes casos, foi realizado o desenvolvimento analítico *in house* de métodos que fossem adequados para o estudo, para posterior validação.

Isto posto, métodos para todos os produtos foram desenvolvidos e são os descritos na Tabela 3. Optou-se pela CLAE por ser a técnica-padrão utilizada pelas farmacopeias, devido à sua elevada precisão e especificidade, aliadas ao custo-benefício aceitável. Utilizando as condições analíticas definidas na referida tabela, os métodos foram validados para o doseamento de cada IFA em sua formulação, seguindo os parâmetros da ANVISA (2003), ICH (2005) e INMETRO (2010). Cabe ressaltar que tanto ANVISA quanto INMETRO lançaram novos guias para validação analítica em

2017 (RDC 166 de 2017 e DOC-CGCRE 008, respectivamente), porém a etapa experimental foi realizada anteriormente, e ambos os guias afirmam que trabalhos anteriores à publicação dos mesmos não precisam ser refeitos.

Iniciou-se o processo de validação analítica pelo ensaio de especificidade dos métodos, a qual é a capacidade que os mesmos possuem de quantificar somente o composto de interesse, mesmo em presença de outros componentes. Neste trabalho, ela foi determinada como uma porcentagem de discrepância menor que 2% entre as áreas cromatográficas dos IFAs separadamente e dos mesmos + veículos, em suas respectivas concentrações de trabalho. Os resultados estão expostos na Tabela 4. Sendo todos os valores inferiores a 2%, demonstra-se que não há diferença significativa entre a quantificação dos IFAs isoladamente ou incorporados em suas formulações.

A seguir, avaliou-se a linearidade dos métodos, ou seja, a capacidade dos mesmos em demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração dos IFAs nas suspensões, dentro do intervalo especificado. Para tanto, curvas analíticas ($x = \mu\text{g/mL}$, $y = \text{mV}$) dos IFAs quantificados foram construídas ($n=3$, replicatas genuínas). A Tabela 4 apresenta os valores encontrados diretamente para as amostras (IFA + veículo). A relação linear foi verificada entre as concentrações e as respectivas áreas dos picos, e os dados foram submetidos à ANOVA, a qual mostrou que a regressão da curva analítica não possui falta de ajuste, com 95% de confiança. Desta forma, os métodos podem ser considerados lineares para as respectivas faixas de concentração estudadas.

A partir das curvas analíticas, os LD e LQ foram calculados, também expressos na Tabela 4. Estes limites foram confirmados na prática pela injeção de soluções de IFAs nos LD e LQ calculados, confirmando que são observados sinais analíticos nestas concentrações.

A seguir, avaliou-se o grau de reprodutibilidade dos resultados gerados pelos métodos, através do estudo de precisão, e a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor de referência aceito como convencionalmente verdadeiro, através de estudo de exatidão (Tabela 4). Para precisão, todos os coeficientes de variação achados se encontraram dentro do limite de aceitação ($\leq 5\%$). Para exatidão, as recuperações médias (em %) também atenderam ao critério de aceitação de 98 - 102%.

O parâmetro robustez não foi avaliado, visto que os guias de validação indicam o mesmo como opcional, inclusive a legislação mais nova (RDC 166/2017).

Tabela 4 – Resultados da validação analítica para os métodos cromatográficos desenvolvidos.

IFA	Linearidade		R ²	ANOVA: significância da regressão (F)	ANOVA: falta de ajuste (F)	LD (µg/mL)	LQ (µg/mL)	Especificidade	Precisão	Exatidão	
	Intervalo (µg/mL)	Curva analítica						Discrepância (%)	Repetibilidade (CV, %)	Precisão intermediária (CV, %)	Recuperação (%)
Acetazolamida	175,42 – 325,78	y = 16,67x – 118,43	0,9985	8595,70	0,21	9,19	30,63	0,82	0,47	0,47	100,09
Ácido fólico	70,1 – 130,2	y = 61,0x + 680,0	0,993	1,9 x 10 ³	3,67	0,01	0,02	0,77	0,83	2,80	99,90
Alopurinol	14,07 - 26,13	y = 36,31x + 13,78	0,9991	14301,54	0,69	0,15	0,50	0,10	0,89	0,75	99,93
Alprazolam	14,28 – 26,52	y = 130,78x – 95,91	0,9993	18409,20	2,26	0,07	0,25	1,61	1,00	0,67	100,15
Amitriptilina (cloridrato)	140,14 – 260,26	y = 14,64x – 438,86	0,9907	1385,64	3,18	0,01	0,02	1,73	0,78	4,74	100,81
Anlodipino (besilato)	350,07 – 650,13	y = 41,30x + 1916,97	0,9939	2145,03	2,55	0,002	0,006	0,83	0,79	2,07	99,90
Atenolol	7,00 – 13,00	y = 50,34x + 86,37	0,990	1290,06	3,65	0,03	0,11	1,53	0,12	2,70	100,25
Atropina (sulfato)	56,07– 104,13	y = 1,24x + 6,61	0,9951	2621,65	2,53	0,01	0,04	1,79	0,39	1,06	99,95
Baclofeno	3,64 – 6,76	y = 79,77x – 43,98	0,9938	2092,91	2,57	0,50	1,67	0,59	0,59	3,11	100,18
Cafeína	140,5 – 261,0	y = 71,2x + 132,5	0,999	1,4 x 10 ⁴	1,74	0,02	0,08	1,90	0,61	0,59	99,80
Carbamazepina	140,14 – 260,26	y = 36,37x + 527,37	0,9954	2852,00	2,88	0,003	0,009	0,07	0,33	3,61	100,38
Carbidopa*	17,78 – 33,02	y = 15,38x – 3,86	0,9952	2675,60	3,53	0,13	0,52	1,64	0,31	2,45	99,75
Carvedilol	28,2 – 52,3	y = 79,1x – 34,2	0,990	1,3 x 10 ³	2,58	0,12	0,40	0,23	1,97	2,07	98,90
Cetoconazol	280,28 – 520,52	y = 36,37x + 527,37	0,9930	1840,92	2,90	0,003	0,01	0,23	0,29	2,94	100,07
Cetoprofeno	17,15 – 31,85	y = 57,80x + 10,35	0,991	1378,61	3,38	0,15	0,50	1,32	0,21	2,77	100,14

Continua

Clomipramina (cloridrato)	224,1 – 416,2	$y = 23,3x - 206,2$	0,997	$5,4 \times 10^3$	3,01	0,01	0,02	1,52	0,65	2,49	99,50
Clonazepam	17,99 – 33,41	$y = 98,49x - 100,51$	0,997	4372,48	0,62	0,08	0,27	0,51	0,39	2,79	100,24
Cloroquina (fosfato)	105,14 – 195,26	$y = 23,16x + 69,93$	0,9928	1800,18	3,18	0,02	0,05	0,76	0,57	0,53	99,40
Colecalciferol (vitamina D3)	70,56 – 131,04	$y = 125,08x + 221,76$	0,9941	2215,06	3,70	0,02	0,08	1,13	0,51	0,92	99,67
Dapsona	350,70 – 651,30	$y = 10,3x + 92,88$	0,9974	4878,30	3,39	0,01	0,03	1,22	0,74	2,37	100,10
Dexametasona	28,28 – 52,52	$y = 36,79x - 99,55$	0,995	2764,77	2,52	0,02	0,07	1,87	0,78	1,14	100,77
Diclofenaco de sódio	525 – 975	$y = 31,23x + 2610,67$	0,994	2279,89	2,81	0,001	0,003	1,24	0,97	3,57	99,06
Dipiridamol	70,84 – 131,56	$y = 41,81x + 34,30$	0,9988	11073,37	1,73	5,18	17,28	0,14	0,31	1,00	100,05
Diltiazem	84,35 – 156,65	$y = 41,396x - 111,16$	0,999	3076,87	1,95	0,02	0,06	1,08	0,11	0,60	99,73
Domperidona	70,42 – 130,78	$y = 14,71x - 69,76$	0,9985	8809,70	3,16	0,01	0,02	1,92	0,62	2,39	99,51
Enalapril (maleato)	142,24 – 264,16	$y = 59,98x - 1285,88$	0,991	1470,46	3,24	0,005	0,016	0,30	0,50	1,38	100,74
Espironolactona	70,07 – 136,60	$y = 26,33x + 163,08$	0,9923	1682,09	3,61	8,25	27,51	1,87	0,46	2,27	98,92
Esomeprazol magnésico	37,07 – 65,13	$y = 25,38x - 77,04$	0,9956	2926,96	2,73	2,01	6,71	1,33	1,27	1,27	99,45
Fenitoína	435,40 – 812,50	$y = 11,023x + 264,94$	0,9968	4039,16	3,59	0,002	0,007	1,34	1,63	2,26	99,70
Fenobarbital	10,00 – 130,00	$y = 4400,18x + 1146,62$	0,9999	269014,24	2,71	0,51	1,70	0,001	1,06	1,03	99,77
Glutamina	351,96 – 653,64	$y = 14,02x + 22,87$	0,9991	14178,93	0,98	5,07	16,89	0,07	0,41	0,54	100,06
Haloperidol	140,07 – 260,13	$y = 35,89x - 339,96$	0,9972	4672,53	3,37	0,01	0,04	1,22	0,39	0,28	100,04
Hidroclorotiazida	105,1 – 195,2	$y = 10,4x + 26,6$	0,997	$4,8 \times 10^3$	2,81	0,02	0,07	0,01	1,00	1,40	99,80
Imipramina (cloridrato)	210,28 – 390,52	$y = 14,47x - 113,14$	0,9995	26612,58	1,44	0,001	0,003	0,79	0,30	2,54	100,16

Continua

Isoniazida	224 – 416	$y = 26,74x - 35,44$	0,9914	1504,65	3,38	0,01	0,04	1,49	0,28	1,10	99,48
Lamotrigina	35,21 – 65,39	$y = 171,81x - 374,57$	0,992	1621,12	2,08	0,04	0,13	0,84	2,40	4,01	99,45
Lansoprazol	70,07 – 130,13	$y = 3,57x - 12,47$	0,9967	3966,78	3,57	0,02	0,06	0,11	0,53	0,59	100,37
Levodopa*	175,56 – 326,04	$y = 15,92x - 271,22$	0,9937	2041,11	2,00	0,01	0,03	0,56	0,17	3,22	100,54
Levofloxacino	84,14 – 156,26	$y = 62,63x - 172,63$	0,9987	10386,85	0,94	0,004	0,02	1,50	0,22	0,49	99,79
Lisinopril	140,56 – 261,04	$y = 20,92x - 149,11$	0,9929	1810,19	3,54	0,03	0,09	1,60	0,13	0,40	99,83
Loperamida	7,2 – 13,4	$y = 207,7x - 59,2$	0,994	$2,1 \times 10^3$	2,06	0,48	1,60	0,74	0,64	3,13	100,70
Lorazepam	35,21 – 65,39	$y = 19,44x - 54,86$	0,9917	1547,32	0,89	0,05	0,18	1,49	0,71	0,56	100,06
Mebeverina (cloridrato)	700,28 – 1300,52	$y = 2,74x - 36,89$	0,9970	4307,91	0,09	37,61	125,36	1,20	0,27	0,69	100,06
Mercaptopurina	70,77 – 131,43	$y = 17,61x - 150,09$	0,9907	1387,37	2,21	3,84	12,78	0,65	0,29	3,40	100,35
Metadona (cloridrato)	10,00 – 130,00	$y = 5995,69x + 3194,32$	0,9997	66699,69	2,77	0,58	1,8	0,00	0,58	0,44	100,71
Metoprolol (tartarato)	70,07 – 120,12	$y = 1,09x - 0,81$	0,9952	2687,89	3,26	0,02	0,08	0,16	0,58	3,70	99,46
Metotrexato	70,3 – 130,6	$y = 43,5 + 113,5$	0,995	$2,7 \times 10^3$	2,51	0,03	0,09	0,12	0,29	0,70	100,30
Minociclina (cloridrato)	350,07 – 650,13	$y = 17,43x - 142,99$	0,9974	5067,23	2,44	0,01	0,03	0,21	0,27	0,43	100,36
Nadolol	280,3 – 520,5	$y = 2,3x - 67,4$	0,996	$3,3 \times 10^3$	2,36	0,003	0,01	0,37	0,73	1,04	100,10
Naltrexona (cloridrato)	175,2 – 325,4	$y = 3,3x - 100,6$	0,998	$6,5 \times 10^3$	1,23	0,001	0,003	1,62	0,69	1,51	99,80
Naproxeno	35,14 – 65,26	$y = 17,23x - 0,80$	0,9944	2325,15	2,32	0,10	0,34	0,62	0,26	1,09	100,38
Nitrofurantoina	350,14 – 650,26	$y = 71,14x + 1443,85$	0,9961	3336,62	3,26	0,004	0,01	1,97	0,35	0,64	99,33
Omeprazol	35,7 – 66,3	$y = 37,85x + 22,42$	0,9974	5084,23	0,05	0,04	0,14	1,75	0,55	0,98	100,05

Continua

Ondansetrona (cloridrato)	2,88 – 5,35	$y = 140,34x + 27,45$	0,9976	5480,33	2,05	0,30	1,00	0,08	0,48	1,08	100,13
Oseltamivir (fosfato)	335,66 – 623,76	$y = 478,73x - 3375,46$	0,9995	29234,68	3,29	16,08	53,60	1,26	0,07	0,19	99,91
Oxandrolona	840,56 – 1561,04	$y = 0,19x - 8,16$	0,9908	1399,47	0,36	0,005	0,02	1,90	0,99	0,85	100,15
Pantoprazol	10,50 – 19,50	$y = 48,10x - 27,11$	0,9960	3213,12	3,32	1,91	6,35	0,79	0,36	1,17	99,18
Paracetamol (acetaminofeno)	84,07 – 156,13	$y = 14,71x - 69,76$	0,9980	6532,29	2,05	0,02	0,06	0,88	0,85	2,54	100,44
Penicilamina-D	875,00 – 1625,00	$y = 1,90x - 53,22$	0,998	8913,58	1,90	0,001	0,002	1,13	0,37	4,50	100,24
Pentoxifilina	56,4 – 104,8	$y = 31,6x + 12,9$	0,997	$3,8 \times 10^3$	3,40	0,05	0,16	0,27	0,25	0,45	101,10
Pirazinamida	70,03 – 130,00	$y = 84,15x + 984,07$	0,9914	1496,17	1,28	8,82	29,40	1,59	2,18	2,37	100,69
Piridoxina	35,07 – 65,13	$y = 24,33x + 35,59$	0,9923	1682,95	1,54	0,03	0,08	0,91	0,52	2,06	100,00
Pregabalina	701,68 – 1303,12	$y = 1,57x - 57,68$	0,9993	1939,78	3,70	0,003	0,01	1,62	0,82	1,17	100,73
Propiltiouracila	71,68 – 133,12	$y = 52,76x - 376,55$	0,9969	4261,72	1,19	11,11	37,03	1,47	0,63	0,81	100,00
Propranolol (cloridrato)	70,28 – 130,52	$y = 25,33x - 497,70$	0,9908	1394,89	0,55	16,16	53,86	0,04	1,44	0,82	100,60
Riboflavina	7,14 – 13,26	$y = 44,95x - 1,65$	0,9970	4313,08	1,75	0,33	1,10	1,48	0,56	0,92	99,36
Quinidina (sulfato)	70,56 – 131,04	$y = 29,71x + 26,82$	0,9974	5071,33	0,53	2,86	9,54	1,43	0,53	0,63	100,26
Sertralina (cloridrato)	70,0 – 130,0	$y = 14,71x - 69,76$	0,9944	2297,47	1,69	0,0004	0,001	1,18	0,53	4,33	100,21
Sotalol (cloridrato)	35,00 – 75,00	$y = 46,17x - 454,39$	0,9925	1728,46	2,04	7,53	25,11	0,81	1,23	1,95	99,23
Sulfadiazina	70,00 – 130,00	$y = 39,96x + 717,54$	0,9906	1376,44	3,45	0,005	0,017	1,47	0,26	2,14	99,20
Sulfasalazina	42,00 – 78,00	$y = 50,62x - 294,72$	0,9994	21240,69	1,00	0,01	0,03	1,78	0,67	2,38	99,80

Continua

Tacrolimo (mono-hidrato)	70,00 – 130,00	$y = 6,67x + 23,13$	0,9980	6358,90	3,66	0,01	0,03	0,42	0,11	1,03	100,01
Tetraciclina (cloridrato)	350,00 – 650,00	$y = 38,41x + 378,62$	0,9954	2795,72	1,94	0,01	0,02	1,83	0,72	0,95	100,80
Terbinafina	3,57 – 6,63	$y = 183,69x + 8,02$	0,9978	5906,16	1,13	0,78	2,61	1,10	0,35	0,80	99,49
Tiamina	35,14 – 65,26	$y = 20,61x - 6,02$	0,991	1414,10	2,79	0,07	0,24	0,53	0,64	2,06	99,83
Topiramato	1402,52 – 2604,68	$y = 0,16x + 4,16$	0,9949	2566,96	2,69	26,731	222,438	1,74	0,71	0,80	99,85
Tramadol (cloridrato)	175,00 – 435,00	$y = 6,11x + 31,99$	0,9956	3075,87	0,55	0,01	0,05	0,53	0,41	0,90	99,88
Trimetoprima	140,70 – 261,30	$y = 16,44x - 205,71$	0,9978	5174,63	3,23	1,23	4,09	1,21	0,60	2,40	100,10
Ursodiol	701,40 – 1303,12	$y = 2,42x - 131,56$	0,9902	1314,71	1,35	153,02	510,08	1,10	2,51	1,90	100,79
Valsartana	350 – 650,26	$y = 12,64x + 92,60$	0,9961	3359,58	3,67	0,01	0,02	1,82	0,44	1,17	99,61
Vancomicina (cloridrato)	175,28 – 325,52	$y = 364,85x + 5368,49$	0,9942	2240,47	1,24	39,28	130,93	1,47	0,48	1,08	99,96
Zonisamida	70,28 – 130,52	$y = 33,42x + 2,19$	0,9942	2214,60	2,99	0,05	0,16	1,08	0,20	0,59	99,80

*Método validado para a combinação dos dois insumos.

LD: Limite de Detecção. LQ: Limite de Quantificação (injeções de 20 µL). CV: coeficiente de variação.

Crterios de aceitao foram: $R^2 > 0,99$, F (significancia da regressao) $\gg 4,67$, F (falta de ajuste) $< 3,71$, discrepância $< 2\%$ (em m3dulo, pois pode haver discrepâncias com valores menores ou maiores que o padr3o), repetibilidade e precis3o intermediária $< 5\%$, porcentagem de recuperaç3o = $100\% \pm 2\%$. Todos os intervalos analiticos (µg/mL) foram adequados para quantificar os insumos farmac3uticos ativos nas concentraç3es usadas nas suspens3es (mg/mL). IFA: Insumo Farmac3utico Ativo.

Portanto, de um ponto de vista prático, a partir da análise de todos os dados de validação, pode-se afirmar que os métodos se encontram devidamente validados para os fins pretendidos.

Após a validação analítica propriamente dita, o estudo de degradação forçada dos IFAs foi realizado, com o intuito de desafiar os métodos quanto à sua habilidade de detectar produtos de degradação durante o armazenamento das suspensões. Tais resultados estão descritos na Tabela 5 e expressos em termos de porcentagem de discrepância entre os picos cromatográficos, assim como foi realizado no estudo de especificidade dos métodos (condições que geraram degradação se encontram em negrito). Devido à disponibilidade limitada de alguns insumos, algumas condições de estresse pontuais não foram realizadas e estão sinalizadas com a sigla NR (não realizado) na Tabela 5.

Tabela 5 – Estudo de degradação forçada dos insumos farmacêuticos ativos.

Insumo	HCl	NaOH	UV	Calor	H ₂ O ₂
	%d*	%d*	%d*	%d*	%d*
Acetazolamida	-0,67	-1,76	 5,67 	 3,10 	 -14,73
Ácido fólico	 -91,90 	ND	 -42,41 	ND	NR
Alopurinol	 5,42 	1,92	 3,72 	0,49	NR
Alprazolam	 -93,09 	0,18	 3,05 	-0,15	 -2,41
Amitriptilina (cloridrato)	 36,65 	 95,62 	 7,59 	 6,65 	NR
Anlodipino (besilato)	 13,29 	 2,99 	 30,56 	 10,28 	NR
Atenolol	 -3,85 	 -5,53 	 -6,62 	 -2,38 	NR
Atropina (sulfato)	 -73,68 	 -100,00 	 4,41 	1,61	-0,11
Baclofeno	0,047	-1,47	0,08	0,39	 -6,10
Cafeína	 -2,96 	 -11,75 	ND	ND	NR
Carbamazepina	 3,76 	 3,62 	 2,24 	1,26	NR
Carbidopa*	 4,21 	 -28,56 	 2,74 	 3,31 	-1,59
Carvedilol	 -8,05 	 -28,70 	 5,46 	 2,17 	NR
Cetoconazol	 2,57 	 83,51 	 7,83 	 2,05 	NR
Cetoprofeno	 -3,21 	 -4,09 	 -2,82 	 -2,45 	NR
Clomipramina (cloridrato)	 7,98 	 2,74 	ND	ND	NR
Clonazepam	 4,07 	 -10,01 	 -4,39 	 -6,21 	NR

Continua

Cloroquina (fosfato)	1,33	 49,69 	 9,15 	1,54	NR
Colecalciferol (vitamina D3)	 -100,00 	 -98,61 	0,04	 -42,21 	 -69,06
Dapsona	 9,17 	1,21	 2,01 	 3,67 	NR
Dexametasona	 6,74 	 -5,83 	 4,73 	 3,85 	NR
Diclofenaco de sódio	 -14,77 	 -21,91 	 4,13 	 3,17 	NR
Dipiridamol	 -100,00 	 -100,00 	 -2,26 	-1,74	 -8,72
Diltiazem	 -5,86 	-0,43	-0,19	 -2,89 	NR
Domperidona	 6,06 	 8,07 	0,48	1,46	NR
Enalapril (maleato)	 3,01 	 2,77 	-1,10	 3,82 	NR
Espironolactona	 -77,34 	ND	 6,21 	 -27,65 	 5,36
Esomeprazol magnésico	 -100,00 	 -21,45 	 8,42 	0,16	 -22,14
Fenitoína	 55,29 	 5,16 	 11,21 	 10,04 	NR
Fenobarbital	NR	NR	NR	NR	NR
Glutamina	 -100,00 	 93,52 	 14,26 	0,58	 -100,00
Haloperidol	0,53	 -64,56 	 9,16 	-0,86	 -12,97
Hidroclorotiazida	 8,56 	 8,50 	 13,04 	 -27,50 	NR
Imipramina (cloridrato)	 -2,96 	 -4,53 	 -13,45 	1,05	0,57
Isoniazida	 6,91 	 4,63 	 4,64 	 4,92 	NR
Lamotrigina	 6,85 	 9,37 	 11,32 	 11,23 	NR
Lansoprazol	 -100,00 	 -4,97 	 22,01 	 4,52 	 -100,00
Levodopa*	1,38	0,43	-0,23	1,69	-0,87
Levofloxacino	0,47	 -2,49 	-1,86	 -3,09 	 -2,61
Lisinopril	 11,17 	 20,01 	1,86	 2,44 	NR
Loperamida	ND	 -7,90 	 89,27 	 3,33 	NR
Lorazepam	 -24,67 	 -17,08 	 -16,51 	 -10,31 	 -9,87
Mebeverina (cloridrato)	-0,33	 -100,00 	 -4,29 	 4,66 	-1,37
Mercaptopurina	 -11,23 	 -100,00 	-1,16	1,60	 -100,00
Metadona (cloridrato)	NR	NR	NR	NR	NR
Metoprolol (tartarato)	 6,35 	 6,70 	 3,53 	 2,38 	 5,05
Metotrexato	 -3,23 	 -10,87 	 10,31 	 5,83 	NR
Minociclina (cloridrato)	1,30	1,19	-0,53	0,20	 -100,00
Nadolol	 11,81 	 10,03 	 -9,54 	 -4,89 	NR
Naltrexona (cloridrato)	 11,48 	ND	ND	ND	NR
Naproxeno	0,48	0,06	0,45	0,96	NR

 Continua

Nitrofurantoína	-73,56	-100,00	1,02	0,82	-9,54
Omeprazol	-100,00	-100,00	-10,12	1,88	-100,00
Ondansetrona (cloridrato)	4,65	-47,57	5,33	10,16	2,51
Oseltamivir (fosfato)	-5,11	ND	0,59	2,56	-0,12
Oxandrolona	-100,00	-2,38	-1,15	-2,32	-5,01
Pantoprazol	-100,00	9,77	2,13	1,00	-44,69
Paracetamol (acetaminofeno)	32,01	3,46	27,92	7,43	NR
Penicilamina-D	3,67	1,03	1,18	-0,75	NR
Pentoxifilina	ND	-10,13	-2,45	ND	NR
Pirazinamida	0,04	-85,64	0,60	4,37	-44,43
Piridoxina	3,95	11,85	0,31	12,20	NR
Pregabalina	-4,88	-3,30	-0,50	-3,23	-13,46
Propiltiouracila	4,94	5,15	3,49	7,33	-89,31
Propranolol (cloridrato)	42,60	-45,71	15,42	6,44	-3,62
Riboflavina	-5,03	4371,43	-13,99	-3,76	-84,83
Quinidina (sulfato)	-10,13	-59,31	0,20	1,57	-2,98
Sertralina (cloridrato)	27,87	23,67	19,45	14,08	NR
Sotalol (cloridrato)	4,19	-56,11	2,10	3,66	5,84
Sulfadiazina	3,15	3,39	3,18	1,98	NR
Sulfasalazina	6,51	2,07	3,10	0,36	NR
Tacrolimo (mono-hidrato)	-1,71	-100,00	0,79	4,41	-10,44
Tetraciclina (cloridrato)	12,73	50,73	2,79	0,62	NR
Terbinafina	-0,39	-0,25	0,48	-2,89	-2,32
Tiamina	-2,71	-0,79	-1,08	2,21	NR
Topiramato	-4,06	-100,00	-100,00	1,26	-4,24
Tramadol (cloridrato)	-0,18	1,02	2,95	2,67	0,18
Trimetoprima	22,25	5,79	0,59	5,52	NR
Ursodiol	-0,33	ND	-4,29	4,66	NR
Valsartana	1,45	-82,55	4,01	1,85	1,33
Vancomicina (cloridrato)	-0,33	ND	-4,29	4,66	-1,37
Zonisamida	34,36	1,89	0,48	2,27	NR

HCl = ácido clorídrico (estresse ácido). NaOH = hidróxido de sódio (estresse alcalino). UV = ultravioleta. Calor = aquecimento a 70 °C. H₂O₂ = peróxido de hidrogênio (estresse oxidativo). *%d = porcentagem de discrepância entre o pico do insumo farmacêutico ativo que não foi submetido a condições de estresse (controle negativo) e o pico da amostra sujeita a um dos fatores de degradação citados. Valor minimamente aceitável = 2% (valores maiores que este estão demarcados em negrito na tabela). NR = não realizado. ND = pico da amostra estressada não foi detectado (degradação total).

Os dados deste estudo de degradação indicaram grande variação entre os resultados dos diferentes IFAs. Cada insumo apresentou particularidades inerentes à natureza de sua molécula. O ponto central deste estudo foi fornecer as bases para o monitoramento da estabilidade dos produtos durante seu armazenamento, uma vez que degradações químicas poderiam acontecer durante este período. Alguns resultados mostram valores de área cromatográfica maior que o do IFA sem degradação, indicando uma co-eluição do pico principal com o pico do produto de degradação – nestes casos, a pureza do pico foi determinada para se determinar qual a origem do aumento da área. Desta forma, as flutuações nos cromatogramas foram cuidadosamente monitoradas durante todo o estudo.

Os resultados do estudo de compatibilidade estão expressos na Tabela 6, em termos de estabilidade da suspensão. Os resultados foram expressos como percentagem relativa de recuperação, de modo ao resultado no tempo de amostragem inicial ser sempre 100% (normalização dos resultados: desta forma, avalia-se a degradação do IFA independentemente do doseamento inicial da formulação). Cabe ressaltar que as concentrações para o estudo foram selecionadas com base em concentrações comumente prescritas e, portanto, as doses esperadas (de crianças até adultos) poderiam ser facilmente medidas.

Tabela 6 – Resultados do estudo de compatibilidade das suspensões orais.

Tempo de armazenamento (dias)	% Recuperação	
	Temperatura refrigerada (2 - 8 °C)	Temperatura ambiente (20 - 25 °C)
<i>Acetazolamida 25,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,27	100 ± 0,27
T = 7	99,18 ± 0,66	99,41 ± 0,48
T = 14	98,34 ± 0,33	99,78 ± 0,75
T = 30	100,12 ± 0,14	99,96 ± 0,28
T = 60	98,32 ± 0,22	99,77 ± 0,45
T = 90	99,65 ± 0,44	99,73 ± 0,33
<i>Ácido fólico 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 1,03	100 ± 1,03
T = 7	101,84 ± 0,26	101,23 ± 0,19
T = 14	98,68 ± 0,19	100,81 ± 0,06
T = 30	100,02 ± 0,15	100,38 ± 0,23
T = 60	100,31 ± 0,23	101,46 ± 0,12
T = 90	97,29 ± 0,19	96,93 ± 0,18
<i>Alopurinol 20,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,31	100 ± 0,31
T = 7	100,59 ± 0,13	99,70 ± 0,32

Continua

T = 14	99,75 ± 0,19	100,09 ± 0,32
T = 30	97,32 ± 0,42	98,31 ± 0,32
T = 60	98,12 ± 0,36	98,58 ± 0,67
T = 90	98,03 ± 0,24	98,02 ± 0,23
<i>Alprazolam 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,16	100 ± 0,16
T = 7	97,15 ± 0,56	97,42 ± 0,54
T = 14	98,30 ± 0,48	98,35 ± 0,47
T = 30	97,35 ± 0,68	99,12 ± 0,51
T = 60	95,83 ± 0,43	97,74 ± 0,79
T = 90	96,52 ± 0,55	96,55 ± 0,41
<i>Amitriptilina (cloridrato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 1,24	100 ± 1,24
T = 7	97,38 ± 0,96	96,60 ± 0,49
T = 14	97,08 ± 0,92	97,19 ± 1,04
T = 30	97,57 ± 0,85	97,45 ± 0,74
T = 60	97,16 ± 0,35	104,68 ± 0,23
T = 90	98,18 ± 0,38	97,55 ± 0,40
<i>Anlodipino (besilato) 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 1,46	100 ± 1,46
T = 7	104,43 ± 0,16	104,32 ± 0,34
T = 14	107,96 ± 0,47	99,13 ± 0,25
T = 30	108,04 ± 0,93	97,49 ± 2,43
T = 60	108,23 ± 0,36	95,51 ± 0,76
T = 90	103,80 ± 0,83	97,91 ± 0,75
<i>Atenolol 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,32	100 ± 0,32
T = 7	96,31 ± 0,16	93,45 ± 0,19
T = 14	90,06 ± 1,02	90,19 ± 0,40
T = 30	93,03 ± 0,31	90,03 ± 0,43
T = 60	93,84 ± 0,51	90,27 ± 0,83
T = 90	86,15 ± 1,56	89,78 ± 0,86
<i>Atenolol 5 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,15	100 ± 0,15
T = 7	97,42 ± 0,18	96,51 ± 0,24
T = 14	100,21 ± 0,43	98,79 ± 1,65
T = 30	95,06 ± 0,33	94,50 ± 0,51
T = 60	97,92 ± 0,28	95,79 ± 0,83
T = 90	102,32 ± 0,35	93,90 ± 0,50
<i>Atropina (sulfato) 0,1 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,39	100 ± 0,39
T = 7	99,28 ± 0,80	98,77 ± 0,42
T = 14	94,88 ± 0,80	97,94 ± 0,74
T = 30	94,97 ± 0,72	94,35 ± 0,96
T = 60	94,36 ± 0,35	96,30 ± 0,79
T = 90	95,44 ± 0,66	94,64 ± 0,65
<i>Baclofeno 2,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,65	NR
T = 60	100,22 ± 0,15	NR

Continua

T = 90	99,52 ± 0,39	NR
<i>Baclofeno 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,25	100 ± 0,25
T = 7	102,33 ± 0,77	100,87 ± 0,93
T = 14	101,09 ± 0,80	100,49 ± 0,61
T = 30	98,27 ± 0,40	100,63 ± 0,57
T = 60	102,21 ± 0,46	99,86 ± 0,34
T = 90	99,85 ± 0,24	100,39 ± 0,30
<i>Cafeína 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,83	100 ± 0,83
T = 7	93,85 ± 1,74	96,94 ± 0,78
T = 14	94,24 ± 0,82	100,40 ± 0,30
T = 30	97,57 ± 0,07	100,29 ± 0,23
T = 60	98,24 ± 0,53	99,07 ± 0,21
T = 90	98,52 ± 0,19	99,79 ± 0,22
<i>Carbamazepina 25,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,79	100 ± 0,79
T = 7	100,31 ± 0,53	99,92 ± 0,55
T = 14	99,93 ± 1,21	99,93 ± 1,13
T = 30	99,99 ± 0,17	100,81 ± 1,60
T = 60	100,23 ± 0,28	100,08 ± 0,34
T = 90	99,10 ± 0,44	99,95 ± 0,44
<i>Carvedilol 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,31	100 ± 0,31
T = 7	96,85 ± 0,32	99,04 ± 0,42
T = 14	99,40 ± 0,36	99,96 ± 2,04
T = 30	98,05 ± 0,39	100,35 ± 0,40
T = 60	100,01 ± 0,38	100,08 ± 0,49
T = 90	97,68 ± 0,41	100,88 ± 0,32
<i>Carvedilol 5,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,45	NR
T = 60	101,70 ± 0,57	NR
T = 90	101,08 ± 0,25	NR
<i>Cetoconazol 20,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,69	100 ± 0,69
T = 7	99,86 ± 0,75	100,07 ± 0,57
T = 14	98,79 ± 0,76	98,38 ± 0,47
T = 30	100,32 ± 0,85	99,20 ± 0,69
T = 60	100,51 ± 0,89	97,50 ± 0,16
T = 90	99,59 ± 0,41	98,96 ± 1,21
<i>Cetoprofeno 20,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,49	100 ± 0,49
T = 7	91,65 ± 0,24	92,40 ± 0,49
T = 14	92,11 ± 0,37	96,37 ± 0,29
T = 30	92,22 ± 0,38	93,59 ± 1,13
T = 60	91,87 ± 1,04	94,02 ± 0,78
T = 90	92,49 ± 0,70	93,56 ± 0,22
<i>Clomipramina (cloridrato) 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,66	100 ± 0,66

Continua

T = 7	96,70 ± 0,56	99,89 ± 0,60
T = 14	96,98 ± 0,77	96,75 ± 0,78
T = 30	99,84 ± 0,07	100,19 ± 0,23
T = 60	99,13 ± 0,46	99,27 ± 0,75
T = 90	101,12 ± 0,22	99,19 ± 0,23
<i>Clonazepam 0,2 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,49	100 ± 0,49
T = 7	104,46 ± 0,18	108,74 ± 0,47
T = 14	100,66 ± 0,31	108,24 ± 0,50
T = 30	105,51 ± 0,53	103,74 ± 0,82
T = 60	103,45 ± 0,19	106,89 ± 0,16
T = 90	105,53 ± 0,36	103,18 ± 0,38
<i>Cloroquina (fosfato) 15,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,22	100 ± 0,22
T = 7	100,19 ± 0,20	100,58 ± 0,50
T = 14	101,04 ± 0,50	101,12 ± 0,29
T = 30	99,86 ± 0,84	101,93 ± 1,39
T = 60	100,39 ± 0,75	101,56 ± 0,55
T = 90	100,92 ± 0,48	101,48 ± 0,56
<i>Colecalciferol (vitamina D3) 50.000 UI/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,11	100 ± 0,11
T = 7	99,79 ± 1,01	100,01 ± 0,48
T = 14	100,58 ± 1,00	101,01 ± 0,60
T = 30	101,72 ± 0,62	100,46 ± 1,02
T = 60	102,00 ± 0,39	100,99 ± 0,63
T = 90	100,83 ± 0,26	101,84 ± 0,28
<i>Dapsona 2,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 1,78	100 ± 1,78
T = 7	102,87 ± 0,43	101,60 ± 0,23
T = 14	101,59 ± 0,59	100,60 ± 0,61
T = 30	98,95 ± 0,17	101,14 ± 0,27
T = 60	97,54 ± 0,35	104,29 ± 0,33
T = 90	102,55 ± 0,21	104,02 ± 0,11
<i>Dexametasona 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,76	100 ± 0,76
T = 7	103,20 ± 3,44	97,47 ± 0,40
T = 14	97,24 ± 2,71	97,78 ± 0,89
T = 30	107,31 ± 1,07	103,75 ± 1,01
T = 60	97,02 ± 0,72	102,24 ± 0,22
T = 90	105,97 ± 0,24	103,42 ± 0,52
<i>Diclofenaco de sódio 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,26	100 ± 0,26
T = 7	103,54 ± 0,87	99,71 ± 0,56
T = 14	102,32 ± 0,77	99,70 ± 0,30
T = 30	105,16 ± 0,08	99,04 ± 0,68
T = 60	104,60 ± 1,33	100,68 ± 0,34
T = 90	96,68 ± 0,31	97,46 ± 1,71
<i>Dipiridamol 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,27	100 ± 0,25

Continua

T = 7	97,91 ± 0,26	100,68 ± 0,45
T = 14	98,33 ± 0,44	99,85 ± 0,59
T = 30	100,67 ± 0,24	100,41 ± 0,24
T = 60	98,35 ± 0,13	100,68 ± 0,08
T = 90	99,59 ± 0,36	101,28 ± 0,14
<i>Diltiazem 12,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,38	100 ± 0,38
T = 7	94,21 ± 1,30	96,63 ± 0,61
T = 14	90,90 ± 0,79	94,91 ± 0,64
T = 30	97,50 ± 0,40	97,89 ± 0,53
T = 60	97,16 ± 0,18	94,93 ± 0,25
T = 90	99,57 ± 0,79	95,84 ± 1,15
<i>Domperidona 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,28	100 ± 0,28
T = 7	100,24 ± 0,24	103,42 ± 0,20
T = 14	98,07 ± 0,15	107,44 ± 2,20
T = 30	102,13 ± 1,29	104,91 ± 0,53
T = 60	105,03 ± 0,78	104,69 ± 0,64
T = 90	105,97 ± 0,56	106,96 ± 1,31
<i>Enalapril (maleato) 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,47	100 ± 0,47
T = 7	96,33 ± 0,70	100,41 ± 0,57
T = 14	93,16 ± 0,15	98,15 ± 0,43
T = 30	98,25 ± 1,24	101,55 ± 0,13
T = 60	100,10 ± 0,34	98,25 ± 0,17
T = 90	99,91 ± 0,33	99,21 ± 0,50
<i>Espironolactona 2,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,38	NR
T = 60	101,20 ± 0,42	NR
T = 90	99,69 ± 0,47	NR
<i>Espironolactona 2,5 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,52	NR
T = 60	105,06 ± 0,42	NR
T = 90	103,75 ± 0,39	NR
<i>Esomeprazol magnésico 3,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,17	NR
T = 7	98,92 ± 0,10	NR
T = 14	99,20 ± 0,19	NR
T = 30	100,12 ± 0,16	NR
T = 60	100,12 ± 0,19	NR
T = 90	100,18 ± 0,01	NR
<i>Fenitoína 15,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 1,41	100 ± 1,41
T = 7	96,12 ± 0,37	100,95 ± 0,26
T = 14	102,24 ± 0,45	108,32 ± 0,35
T = 30	103,52 ± 0,17	102,73 ± 0,30
T = 60	105,17 ± 1,38	99,49 ± 0,56
T = 90	101,25 ± 0,29	101,46 ± 0,31

Continua

<i>Fenobarbital 9,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 1,02	NR
T = 7	100,00 ± 1,02	NR
T = 14	101,02 ± 1,02	NR
T = 30	101,02 ± 4,08	NR
T = 60	106,12 ± 3,06	NR
T = 90	102,80 ± 1,02	NR
<i>Fenobarbital 15,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 1,03	NR
T = 7	103,09 ± 2,06	NR
T = 14	102,06 ± 1,03	NR
T = 30	100,00 ± 1,03	NR
T = 60	107,21 ± 1,03	NR
T = 90	100,00 ± 1,03	NR
<i>Glutamina 250 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,53	100 ± 0,53
T = 7	99,22 ± 0,78	101,39 ± 0,64
T = 14	100,80 ± 0,35	100,78 ± 0,42
T = 30	101,25 ± 0,27	101,85 ± 0,23
T = 60	99,13 ± 0,36	98,96 ± 0,51
T = 90	99,53 ± 0,52	99,45 ± 0,56
<i>Haloperidol 0,5 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,11	100 ± 0,11
T = 7	99,85 ± 0,28	99,85 ± 0,37
T = 14	99,95 ± 0,25	100,06 ± 0,26
T = 30	98,70 ± 0,08	99,68 ± 0,28
T = 60	95,86 ± 0,79	96,68 ± 1,81
T = 90	97,59 ± 0,30	98,11 ± 0,28
<i>Hidroclorotiazida 2,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,81	NR
T = 60	100,44 ± 0,79	NR
T = 90	101,62 ± 3,41	NR
<i>Hidroclorotiazida 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,43	100 ± 0,43
T = 7	104,20 ± 0,16	99,62 ± 0,20
T = 14	100,66 ± 0,80	95,50 ± 0,73
T = 30	98,08 ± 0,31	95,56 ± 0,43
T = 60	93,03 ± 0,68	94,17 ± 1,46
T = 90	94,89 ± 0,26	95,44 ± 0,32
<i>Imipramina (cloridrato) 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,65	100 ± 0,65
T = 7	100,14 ± 0,88	100,44 ± 0,16
T = 14	99,47 ± 0,62	99,42 ± 0,55
T = 30	99,33 ± 0,62	100,00 ± 0,49
T = 60	99,49 ± 0,56	100,01 ± 0,73
T = 90	97,59 ± 1,13	99,07 ± 0,58
<i>Isoniazida 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,39	100 ± 0,39
T = 7	95,02 ± 0,37	99,37 ± 0,35

Continua

T = 14	93,49 ± 0,23	96,11 ± 0,30
T = 30	93,36 ± 0,27	93,68 ± 0,41
T = 60	94,02 ± 0,27	94,76 ± 0,81
T = 90	94,06 ± 0,45	93,89 ± 0,46
<i>Lamotrigina 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,56	100 ± 0,56
T = 7	97,65 ± 0,70	91,89 ± 1,67
T = 14	94,98 ± 0,14	97,64 ± 0,14
T = 30	95,48 ± 1,43	94,70 ± 0,76
T = 60	96,97 ± 1,24	97,02 ± 0,77
T = 90	95,95 ± 0,57	97,11 ± 0,63
<i>Lansoprazol 3,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,54	100 ± 0,54
T = 7	77,20 ± 0,38	81,19 ± 0,07
<i>Levodopa 5,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,53	100 ± 0,53
T = 7	100,23 ± 0,33	99,16 ± 0,55
T = 14	96,20 ± 0,92	98,62 ± 0,70
T = 30	100,37 ± 0,36	99,66 ± 0,33
T = 60	95,47 ± 0,39	95,90 ± 0,33
T = 90	96,04 ± 0,36	96,49 ± 0,35
<i>Carbidopa 1,25 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,32	100 ± 0,32
T = 7	99,25 ± 0,35	97,32 ± 0,46
T = 14	102,69 ± 0,44	98,64 ± 0,33
T = 30	99,27 ± 0,36	98,90 ± 0,30
T = 60	90,93 ± 0,21	67,55 ± 0,38
T = 90	91,22 ± 0,34	66,72 ± 0,64
<i>Levofloxacino 50 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,24	100 ± 0,24
T = 7	99,25 ± 0,71	101,26 ± 0,36
T = 14	101,60 ± 0,25	101,18 ± 0,25
T = 30	102,34 ± 0,48	99,63 ± 0,30
T = 60	99,51 ± 0,37	99,37 ± 0,85
T = 90	100,13 ± 0,16	99,64 ± 0,40
<i>Lisinopril 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,40	100 ± 0,40
T = 7	97,57 ± 0,33	99,63 ± 0,19
T = 14	99,99 ± 0,45	100,85 ± 0,38
T = 30	97,43 ± 0,18	103,71 ± 0,22
T = 60	103,30 ± 1,15	104,20 ± 0,35
T = 90	103,19 ± 0,43	103,39 ± 0,36
<i>Loperamida 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,20	100 ± 0,20
T = 7	101,33 ± 0,27	99,92 ± 0,48
T = 14	98,10 ± 0,31	98,23 ± 0,44
T = 30	98,66 ± 0,15	98,69 ± 0,20
T = 60	99,02 ± 0,13	99,26 ± 0,15
T = 90	99,12 ± 0,14	99,26 ± 0,29

Continua

<i>Lorazepam 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,17	100 ± 0,17
T = 7	100,01 ± 0,27	100,03 ± 0,18
T = 14	99,82 ± 0,31	99,96 ± 0,27
T = 30	100,68 ± 0,20	100,67 ± 0,36
T = 60	100,22 ± 0,33	99,93 ± 0,17
T = 90	99,24 ± 0,55	83,04 ± 0,47
<i>Mebeverina (cloridrato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,73	100 ± 0,73
T = 7	102,21 ± 0,40	99,93 ± 0,38
T = 14	98,93 ± 0,78	101,00 ± 0,39
T = 30	101,26 ± 0,33	101,05 ± 0,32
T = 60	101,92 ± 0,45	101,42 ± 0,33
T = 90	99,99 ± 0,18	101,03 ± 0,34
<i>Mercaptopurina 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,47	100 ± 0,47
T = 7	99,54 ± 0,82	99,80 ± 0,63
T = 14	103,17 ± 0,78	100,68 ± 0,81
T = 30	101,88 ± 0,81	102,40 ± 0,38
T = 60	99,46 ± 0,32	99,64 ± 0,33
T = 90	100,08 ± 0,20	99,96 ± 0,48
<i>Metadona (cloridrato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,00	100 ± 0,00
T = 7	97,00 ± 1,00	97,00 ± 1,00
T = 14	101,00 ± 1,00	100,00 ± 1,00
T = 30	98,00 ± 1,00	98,00 ± 1,00
T = 60	99,00 ± 0,00	99,00 ± 0,00
T = 90	98,00 ± 2,00	99,00 ± 3,00
<i>Metoprolol (tartarato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,61	100 ± 0,61
T = 7	96,03 ± 0,32	100,46 ± 0,64
T = 14	97,88 ± 0,90	99,92 ± 0,58
T = 30	102,03 ± 0,99	101,49 ± 1,70
T = 60	96,37 ± 0,24	97,23 ± 1,20
T = 90	100,69 ± 0,19	100,81 ± 0,16
<i>Metotrexato 2,5 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,90	100 ± 0,90
T = 7	106,45 ± 0,60	104,92 ± 1,30
T = 14	102,12 ± 0,43	104,25 ± 0,32
T = 30	104,45 ± 0,29	103,85 ± 0,50
T = 60	104,16 ± 0,75	104,29 ± 0,70
T = 90	103,70 ± 0,51	101,81 ± 0,66
<i>Minociclina (cloridrato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,27	100 ± 0,27
T = 7	99,51 ± 0,05	100,01 ± 0,31
T = 14	100,10 ± 0,73	100,52 ± 0,76
T = 30	101,34 ± 0,31	101,39 ± 0,24
T = 60	100,46 ± 0,30	100,57 ± 0,14
T = 90	Interrompido (instabilidade física)	

Continua

<i>Nadolol 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,61	100 ± 0,61
T = 7	100,69 ± 1,63	102,25 ± 0,57
T = 14	105,48 ± 0,31	105,50 ± 0,28
T = 30	103,02 ± 1,11	102,99 ± 1,07
T = 60	102,90 ± 0,21	103,14 ± 0,14
T = 90	104,12 ± 0,31	104,21 ± 0,16
<i>Naltrexona (cloridrato) 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,24	100 ± 0,24
T = 7	102,19 ± 1,01	102,47 ± 0,91
T = 14	103,67 ± 0,94	99,78 ± 1,17
T = 30	100,84 ± 0,40	100,47 ± 0,52
T = 60	103,26 ± 0,37	100,77 ± 0,25
T = 90	102,53 ± 0,32	100,65 ± 0,28
<i>Naproxeno 25,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,88	100 ± 0,88
T = 7	100,79 ± 0,67	101,10 ± 1,93
T = 14	95,83 ± 0,70	100,35 ± 1,20
T = 30	97,19 ± 0,32	97,07 ± 0,54
T = 60	94,70 ± 1,02	98,82 ± 0,98
T = 90	98,45 ± 0,34	98,38 ± 0,40
<i>Nitrofurantoína 2,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,19	100 ± 0,19
T = 7	99,04 ± 0,28	99,82 ± 0,42
T = 14	100,18 ± 0,18	99,95 ± 0,25
T = 30	100,32 ± 0,55	100,34 ± 0,65
T = 60	99,72 ± 0,65	99,78 ± 0,36
T = 90	100,55 ± 0,65	98,79 ± 0,30
<i>Omeprazol 5,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,39	100 ± 0,39
T = 7	99,76 ± 0,25	99,23 ± 0,35
T = 14	100,04 ± 0,59	99,12 ± 0,49
T = 30	99,51 ± 0,53	99,47 ± 0,42
T = 60	95,88 ± 0,91	78,68 ± 1,10
T = 90	96,38 ± 0,46	NR
<i>Ondansetrona (cloridrato) 0,8 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,65	100 ± 0,65
T = 7	99,88 ± 0,55	100,60 ± 0,51
T = 14	100,97 ± 0,50	100,22 ± 0,45
T = 30	100,38 ± 0,18	100,41 ± 0,28
T = 60	99,18 ± 1,53	99,29 ± 0,63
T = 90	99,59 ± 0,21	99,74 ± 0,20
<i>Oseltamivir (fosfato) 6,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,19	NR
T = 60	103,39 ± 0,07	NR
T = 90	102,32 ± 0,67	NR
<i>Oxandrolona 3,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,73	100 ± 0,73
T = 7	99,24 ± 0,59	97,12 ± 0,77

Continua

T = 14	99,60 ± 0,34	99,87 ± 0,44
T = 30	98,28 ± 0,48	96,79 ± 0,87
T = 60	93,38 ± 2,14	99,96 ± 1,02
T = 90	98,59 ± 0,43	98,84 ± 0,41
<i>Pantoprazol sódico 3,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,30	NR
T = 7	100,02 ± 0,46	NR
T = 14	99,52 ± 0,57	NR
T = 30	99,84 ± 0,63	NR
T = 60	100,12 ± 0,17	NR
T = 90	99,46 ± 0,27	NR
<i>Paracetamol (acetaminofeno) 50,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,35	100 ± 0,35
T = 7	103,17 ± 0,70	97,32 ± 1,50
T = 14	98,80 ± 1,36	96,60 ± 0,26
T = 30	101,33 ± 0,65	99,29 ± 0,45
T = 60	96,37 ± 0,21	97,16 ± 0,28
T = 90	96,40 ± 0,45	99,85 ± 0,58
<i>Penicilamina-D 50,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,41	100 ± 0,41
T = 7	101,33 ± 0,32	94,00 ± 0,11
T = 14	101,41 ± 0,25	100,00 ± 0,32
T = 30	108,03 ± 2,30	100,17 ± 2,59
T = 60	101,92 ± 0,49	95,83 ± 0,21
T = 90	105,67 ± 0,84	94,49 ± 0,81
<i>Pentoxifilina 20,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,17	100 ± 0,17
T = 7	94,88 ± 0,85	96,53 ± 0,20
T = 14	97,74 ± 0,11	99,21 ± 0,38
T = 30	97,26 ± 0,68	97,02 ± 0,58
T = 60	97,85 ± 0,78	97,11 ± 0,79
T = 90	99,23 ± 0,41	100,65 ± 0,74
<i>Pirazinamida 100,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,84	100 ± 0,84
T = 7	103,00 ± 0,82	101,54 ± 1,13
T = 14	98,69 ± 0,81	101,15 ± 0,14
T = 30	96,02 ± 0,71	101,33 ± 0,95
T = 60	101,65 ± 0,37	101,32 ± 0,69
T = 90	102,49 ± 0,20	102,12 ± 0,15
<i>Piridoxina 50,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,91	100 ± 0,91
T = 7	104,42 ± 0,33	102,81 ± 1,23
T = 14	103,27 ± 0,34	103,46 ± 0,50
T = 30	102,88 ± 0,32	102,90 ± 0,31
T = 60	98,04 ± 1,17	102,22 ± 0,84
T = 90	101,26 ± 0,42	102,81 ± 0,68
<i>Pregabalina 20,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,32	100 ± 0,32
T = 7	99,05 ± 0,32	100,44 ± 0,16

Continua

T = 14	99,16 ± 0,59	99,75 ± 0,33
T = 30	98,13 ± 0,37	100,27 ± 1,34
T = 60	100,67 ± 0,37	100,96 ± 0,28
T = 90	98,73 ± 0,54	100,33 ± 0,28
<i>Propiltiouracila 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,61	100 ± 0,61
T = 7	99,45 ± 0,68	100,64 ± 0,78
T = 14	100,42 ± 0,21	100,61 ± 0,21
T = 30	100,07 ± 0,40	100,23 ± 0,34
T = 60	100,07 ± 0,31	99,96 ± 0,20
T = 90	99,36 ± 0,24	99,37 ± 0,34
<i>Propranolol (cloridrato) 0,5 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,55	NR
T = 60	98,95 ± 0,30	NR
T = 90	98,35 ± 0,41	NR
<i>Propranolol (cloridrato) 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,17	NR
T = 60	97,55 ± 0,16	NR
T = 90	98,78 ± 1,18	NR
<i>Riboflavina 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,68	100 ± 0,68
T = 7	102,92 ± 0,80	98,99 ± 0,61
T = 14	101,37 ± 0,63	98,92 ± 0,49
T = 30	102,05 ± 0,38	99,85 ± 0,36
T = 60	102,38 ± 0,61	99,73 ± 0,66
T = 90	101,77 ± 0,33	99,99 ± 0,33
<i>Quinidina (sulfato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,56	100 ± 0,56
T = 7	98,64 ± 0,75	100,90 ± 0,63
T = 14	102,38 ± 0,65	101,34 ± 0,53
T = 30	101,17 ± 0,28	101,19 ± 0,51
T = 60	101,74 ± 0,68	101,33 ± 0,69
T = 90	100,34 ± 0,34	101,12 ± 0,55
<i>Sertralina (cloridrato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,91	100 ± 0,91
T = 7	101,74 ± 0,37	100,86 ± 0,66
T = 14	102,34 ± 1,02	101,31 ± 0,49
T = 30	104,01 ± 0,69	102,51 ± 0,58
T = 60	103,62 ± 0,44	102,89 ± 0,89
T = 90	103,17 ± 0,79	103,15 ± 0,82
<i>Sotalol (cloridrato) 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,89	100 ± 0,89
T = 7	98,89 ± 0,71	98,21 ± 0,63
T = 14	96,78 ± 0,97	100,61 ± 0,78
T = 30	103,66 ± 0,33	103,21 ± 0,16
T = 60	101,59 ± 0,43	102,48 ± 0,38
T = 90	101,48 ± 0,14	101,40 ± 0,16
<i>Sulfadiazina 100,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,70	100 ± 0,70

Continua

T = 7	100,11 ± 2,97	98,66 ± 1,05
T = 14	106,14 ± 1,14	92,58 ± 0,93
T = 30	100,74 ± 0,41	99,28 ± 0,28
T = 60	100,63 ± 0,17	100,57 ± 0,31
T = 90	98,98 ± 0,77	99,04 ± 0,78
<i>Sulfasalazina 100,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,39	100 ± 0,39
T = 7	99,05 ± 0,80	99,00 ± 0,25
T = 14	97,76 ± 0,20	100,32 ± 0,40
T = 30	99,38 ± 0,70	99,72 ± 0,55
T = 60	98,10 ± 0,32	98,33 ± 0,50
T = 90	98,14 ± 0,46	99,50 ± 0,26
<i>Tacrolimo mono-hidrato 0,5 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,17	NR
T = 60	98,77 ± 0,60	NR
T = 90	100,08 ± 0,19	NR
<i>Tacrolimo mono-hidrato 1,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,16	100 ± 0,16
T = 7	100,21 ± 0,33	100,40 ± 0,45
T = 14	100,24 ± 0,15	100,40 ± 0,18
T = 30	99,53 ± 0,12	99,91 ± 0,29
T = 60	98,29 ± 0,66	100,03 ± 0,37
T = 90	99,33 ± 0,32	100,54 ± 0,42
<i>Tetraciclina (cloridrato) 25,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,46	100 ± 0,46
T = 7	96,73 ± 1,45	96,81 ± 0,76
T = 14	93,88 ± 0,80	93,61 ± 2,05
T = 30	96,38 ± 1,19	96,03 ± 1,47
T = 60	95,07 ± 0,77	94,86 ± 0,25
T = 90	95,16 ± 0,18	95,15 ± 0,30
<i>Terbinafina 25,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,12	100 ± 0,12
T = 7	100,18 ± 1,02	99,12 ± 0,30
T = 14	100,41 ± 0,65	99,53 ± 0,48
T = 30	97,92 ± 0,45	99,08 ± 0,29
T = 60	99,47 ± 0,41	100,27 ± 0,16
T = 90	99,53 ± 0,22	99,60 ± 0,19
<i>Tiamina 100,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,60	100 ± 0,60
T = 7	96,27 ± 1,35	95,43 ± 1,33
T = 14	95,78 ± 0,86	99,12 ± 0,22
T = 30	101,01 ± 0,38	95,86 ± 0,77
T = 60	97,70 ± 0,37	95,80 ± 0,63
T = 90	92,43 ± 1,04	94,82 ± 1,12
<i>Topiramato 5,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,84	100 ± 0,84
T = 7	99,30 ± 0,78	99,78 ± 1,07
T = 14	101,10 ± 0,65	99,48 ± 1,96
T = 30	100,22 ± 0,48	100,80 ± 0,93

Continua

T = 60	100,14 ± 0,79	98,70 ± 0,51
T = 90	102,34 ± 0,18	100,30 ± 0,42
<i>Tramadol (cloridrato) 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,38	100 ± 0,38
T = 7	98,66 ± 0,15	98,77 ± 0,18
T = 14	96,68 ± 0,28	96,68 ± 0,24
T = 30	98,74 ± 0,24	98,93 ± 0,27
T = 60	96,77 ± 0,19	95,21 ± 0,21
T = 90	96,89 ± 0,08	96,65 ± 0,08
<i>Trimetoprima 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,98	100 ± 0,98
T = 7	103,68 ± 0,45	103,49 ± 1,05
T = 14	96,67 ± 1,17	102,02 ± 0,78
T = 30	98,89 ± 0,97	102,26 ± 1,44
T = 60	101,88 ± 1,31	102,50 ± 0,43
T = 90	102,21 ± 0,27	101,95 ± 0,82
<i>Ursodiol 20,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,85	NR
T = 60	95,35 ± 3,42	NR
T = 90	96,95 ± 0,88	NR
<i>Valsartana 4,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 1,06	100 ± 1,06
T = 7	101,62 ± 0,36	101,46 ± 0,19
T = 14	98,37 ± 0,98	98,57 ± 0,36
T = 30	99,95 ± 0,13	101,34 ± 0,26
T = 60	100,33 ± 0,31	100,37 ± 0,60
T = 90	101,50 ± 0,24	100,78 ± 0,60
<i>Vancomicina (cloridrato) 25,0 mg/mL*</i>		
T = 0	100 ± 0,16	NR
T = 60	103,28 ± 0,22	NR
T = 90	101,87 ± 0,21	NR
<i>Zonisamida 10,0 mg/mL</i>		
T = 0	100 ± 0,46	100 ± 0,46
T = 7	94,93 ± 0,38	100,13 ± 0,33
T = 14	99,15 ± 1,17	91,31 ± 0,89
T = 30	96,80 ± 1,19	94,69 ± 0,33
T = 60	96,40 ± 0,83	95,62 ± 0,72
T = 90	95,04 ± 0,94	94,91 ± 0,23

NR – não realizado. ND = não detectado. A avaliação de algumas formulações (*) não foi realizada em todos os tempos previstos e/ou em ambas condições de temperatura devido limitação na quantidade disponível do IFA para realização do ensaio. Os resultados em termos de porcentagem de recuperação são normalizados em relação ao teor de ativo inicial (100%).

A maioria das suspensões apresentou estabilidade no tempo máximo estudado (90 dias) em ambas as temperaturas avaliadas, o que indica que o veículo em questão é de fato uma boa opção para as farmácias de manipulação.

A suspensão com minociclina (cloridrato) a 10 mg/mL apresentou sinais de instabilidade após 60 dias de armazenamento, em ambas as temperaturas (Figura 1): a

suspensão passou de amarelo-esverdeado claro a um verde escuro, inclusive com mau odor, indicando uma instabilidade que impossibilitou o doseamento no ativo no tempo de 90 dias. Portanto, o prazo de validade foi definido como 60 dias para esta suspensão.

Em cada tempo de amostragem, a aparência visual das suspensões também foi avaliada para verificar sua homogeneidade e estabilidade física (dados não mostrados). Ao longo de todo o estudo, não foram observados fenômenos como precipitação, turvação, crescimento cristalino macroscopicamente visível, geração de odor, separação de fases, floculação ou *caking*, exceto o cloridrato de minociclina após 60 dias de armazenamento em ambas as temperaturas. Não foi encontrado nenhum estudo sobre a estabilidade do cloridrato de minociclina em líquidos orais, mas o Merck Index (2006) afirma que este IFA é sensível à luz e à oxidação (também confirmado nos achados descritos na Tabela 5). Como todas as suspensões foram armazenadas em frascos opacos, é provável que a decomposição de minociclina (alterações de cor na suspensão) seja devida a reações de oxidação. Além disso, a suspensão adquiriu uma alta viscosidade após 60 dias, até um ponto em que uma injeção cromatográfica não foi recomendada.

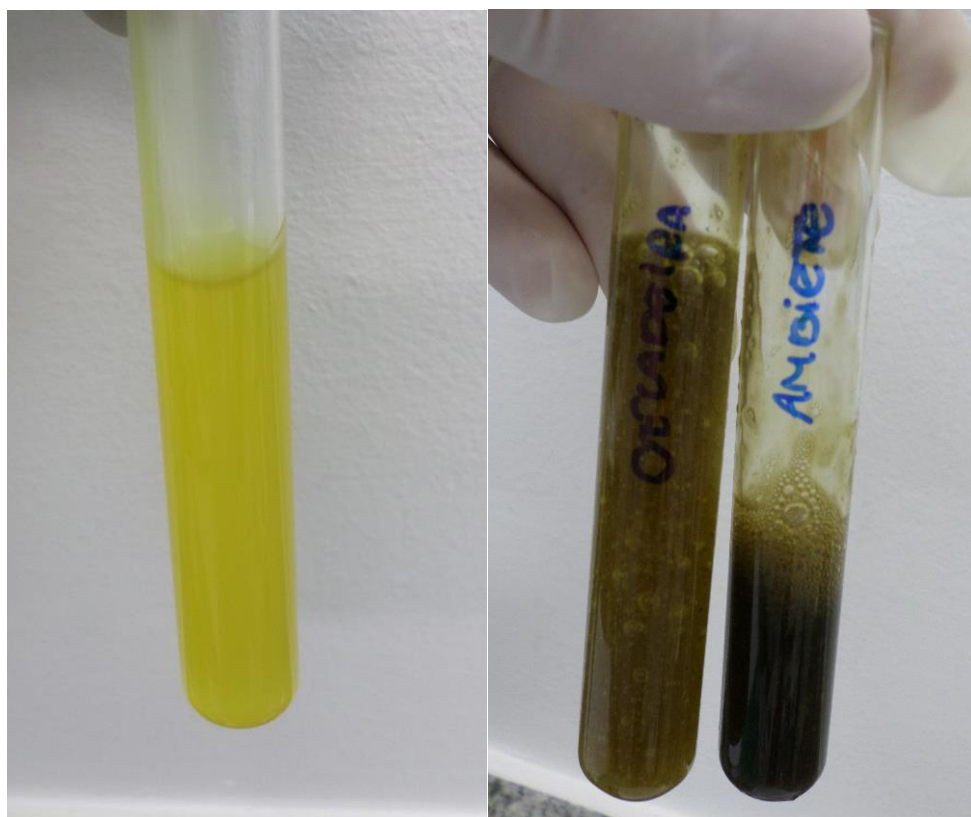


Figura 1 – Alteração da aparência das suspensões de minociclina (cloridrato) a 10 mg/mL em SyrSpend® SF PH4. À esquerda, suspensão recém-manipulada (T=0). À direita, suspensões após 60 dias de manipulação.

A seguir, alguns IFAs em particular serão discutidos.

5.1 ACETAZOLAMIDA

Alexander e colaboradores (1991) avaliaram a estabilidade de suspensões de acetazolamida contendo sorbitol, carboximetilcelulose, silicato de alumínio e magnésio, xarope USP, glicerina, metilparabeno, propilparabeno e água. A acetazolamida foi obtida a partir de comprimidos industrializados triturados. Quando armazenados a 5, 22 e 30 °C durante 79 dias, as amostras apresentaram perdas em conteúdo de acetazolamida de 2, 3 e 5%, respectivamente. Allen e Erickson (1996b) também avaliaram a estabilidade da acetazolamida em suspensões orais de 25 mg/mL preparadas extemporaneamente a partir de comprimidos, usando (i) Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®] (50:50, v/v), Ora-Sweet[®] SF e Ora-Plus[®] (50:50, v/v) e (iii) xarope de cereja e xarope simples (1: 4, v/v). Elas foram armazenadas a 5 °C e 25 °C no escuro. Em ambas as temperaturas, todas as suspensões permaneceram estáveis por até 60 dias de armazenamento.

5.2 ÁCIDO FÓLICO

Smith (1976) avaliou uma solução oral na mesma concentração da suspensão aqui descrita (1 mg/mL). O IFA foi solubilizado em água destilada com pH ajustado para 8,0 com hidróxido de sódio, e foram produzidas soluções com ou sem ácido ascórbico (0,1%, m/v) ou sulfito de sódio (0,1%, m/v). Todas as soluções foram armazenadas a 4 °C e em temperatura ambiente (temperatura exata não especificada pelo autor). Todas as soluções se mantiveram estáveis por até 2 meses; porém, o autor recomendou uma vida de prateleira de 6 semanas – metade do prazo de estabilidade encontrado no presente estudo, que foi de 3 meses (12 semanas).

5.3 ALOPURINOL

Foram encontrados na literatura dois estudos com suspensões orais de alopurinol na mesma concentração aqui descrita (20 mg/mL). No estudo de Dressman e Poust (1983), foram usados comprimidos triturados ao invés do IFA em pó, e o veículo foi uma mistura 2:1 (v/v) de xarope simples com xarope de cereja. Nestas condições, a suspensão se manteve estável por 56 dias. Já no estudo de Allen e Erickson (1996b), as suspensões foram manipuladas usando uma mistura de partes iguais de Ora-Sweet e Ora-Plus, mas também utilizando comprimidos como matéria-prima de partida. Ao serem armazenadas

a 5 °C ou 25 °C, ambas foram estáveis por um período de 60 dias de armazenamento. Portanto, ambos os estudos apresentaram suspensões com estabilidade menor do que a suspensão com SyrSpend® SF PH4.

5.4 ALPRAZOLAM

Allen e Erickson (1998) avaliaram suspensões orais de 1 mg/mL de alprazolam manipuladas com Ora-Sweet® e Ora-Plus® (50:50, v/v) ou xarope de cereja misturado com xarope simples (1:4, v/v), preparado a partir de comprimidos industrializados. Eles demonstraram que todas as suspensões permaneceram estáveis por até 60 dias de armazenamento, tanto a 5 quanto a 25 °C (perdas de 7 - 9% para xarope de cereja e menos de 5% para suspensões contendo Ora-Plus®), o que representa um menor período de armazenamento do que o encontrado em nosso estudo (90 dias).

5.5 ANLODIPINO (BESILATO)

No presente estudo, as suspensões de besilato de anlodipino se mantiveram estáveis por 90 dias, tanto em temperatura ambiente quanto refrigerada. Para padrão de comparação, Nahata, Morosco e Hipple (1999) avaliaram duas suspensões orais deste IFA: uma manipulada com uma mistura de partes iguais de Ora-Sweet® e Ora-Plus® e outra manipulada com uma mistura de partes iguais de xarope simples e metilcelulose 1% (m/v) – ambas armazenadas tanto a 4 °C quanto a 25 °C. As suspensões com Ora-Sweet foram estáveis por 91 dias, o que é equiparável aos resultados em SyrSpend® SF PH4; já as suspensões manipuladas com metilcelulose apresentaram 11% de perda no teor em 70 dias.

5.6 ATENOLOL

Um dado que merece atenção é a diferença de estabilidade entre as duas suspensões formuladas com atenolol. O produto com concentração de 5 mg/mL à temperatura ambiente foi estável por 90 dias, e a suspensão de atenolol 1 mg/mL na mesma temperatura de armazenamento foi estável até 60 dias após a preparação. A diferença de estabilidade entre a suspensão de atenolol de 1 mg/mL e a suspensão de atenolol de 5 mg/mL poderia ser atribuída à cinética de pseudo-ordem zero comumente vista em suspensões. A constante de taxa para degradação é limitada pela solubilidade do IFA em água, em vez da concentração do mesmo. No caso do atenolol, a solubilidade é de 0,1 a 0,3 mg/mL em água (O'NEIL, 2013) e a constante de velocidade para os

processos de degradação é, portanto, limitada pela solubilidade máxima. Embora a constante de taxa seja idêntica para todas as concentrações acima de 0,3 mg/mL, o impacto relativo nos processos de degradação foi maior para a suspensão de atenolol de 1 mg/mL do que para a suspensão contendo atenolol 5 mg/mL. Outro fator a ser considerado na degradação, é o pH das suspensões. O pH do SyrSpend® SF é 4,0. O pH para atenolol 1 mg/mL foi de 4,60 e 6,92 para atenolol 5 mg/mL, no início do experimento. Já foi relatado que as suspensões de atenolol são mais estáveis a pH entre 5,5 e 6,5 (FERREIRA; SOUZA, 2011), o que está de acordo com os resultados encontrados aqui e essa é a razão pela qual alguns autores ajustam o pH da suspensão a esta faixa usando ácido cítrico (PATEL; DOSH; DESISA, 1997).

5.7 BACLOFENO

No presente estudo, as suspensões de baclofeno demonstraram pelo menos 90 dias de armazenamento estável, para ambas as temperaturas. Allen e Erickson (1996c) relataram a estabilidade de uma suspensão oral de baclofeno a 10 mg/mL. As suspensões foram preparadas usando comprimidos e (i) Ora-Sweet® e Ora-Plus® (50:50, v/v) e (ii) xarope de cereja e xarope simples (1:4, v/v). Em ambas as temperaturas, todas as suspensões permaneceram estáveis por até 60 dias de armazenamento.

5.8 CAFEÍNA

Barnes e colaboradores (1994) avaliaram a estabilidade de formulações líquidas orais de citrato de cafeína para uso neonatal. Uma formulação testada continha 1% (m/v) de citrato de cafeína, 0,1% (m/v) de sorbato de potássio e 1% (m/v) de citrato de sódio em água. A outra formulação foi idêntica, exceto pelo fato de conter 20% (m/v) de sorbitol. O citrato de sódio foi adicionada para tamponar a mistura para o pH de 4,5. Os líquidos orais foram envasados em vidros âmbar de 200 mL e armazenados a 5, 25, 32 e 45°C. As análises ipor CLAE não encontraram perda de citrato de cafeína em nenhuma das formulações armazenadas em qualquer temperatura, durante 1 ano. Em nosso estudo, a formulação foi avaliada somente por 90 dias e manteve sua estabilidade durante o período.

5.9 CARBAMAZEPINA

No presente estudo, as suspensões com carbamazepina foram estáveis por todo o período de estudo (90 dias). Para comparação, Burckart e colaboradores (1981)

reportaram sobre a estabilidade de suspensões orais de carbamazepina preparadas a partir de comprimidos incorporados em quatro veículos suspensores: sorbitol 70%, xarope simples e dois veículos personalizados na concentração de 200 mg/5mL. As suspensões foram embaladas em frascos âmbar e armazenados à 4, 25 e 37°C. Os autores verificaram que a suspensão de sorbitol refrigerada congelou, mas ressuspendeu quando agitada vigorosamente. A suspensão em xarope simples separou fase após 90 dias, mas ressuspendeu após agitação vigorosa. Apesar de o tamanho da partícula dessas duas soluções ter aumentado de 2 a 4 vezes durante o armazenamento, a concentração de carbamazepina permaneceu acima de 90% da concentração inicial em todas as amostras durante o estudo (90 dias). Mesmo que a estabilidade em termos de teor do IFA tenha sido comparável à encontrada no presente estudo, as suspensões aqui reportadas não apresentaram instabilidade física como no estudo citado.

5.10 CARVEDILOL

As suspensões de carvedilol em ambas as concentrações avaliadas (1,0 mg/mL e 5,0 mg/mL) foram estável pelo tempo máximo estudado, ou seja, 90 dias. Yamreudeewong, Dolence e Pahl (2006), por sua vez, avaliaram a estabilidade de uma solução oral manipulada com comprimidos deste IFA e uma mistura de sorbitol 70% e água deionizada (1:3, v/v), em concentração de 0,625 mg/mL. As soluções foram armazenadas em frascos PET e armazenadas em temperatura ambiente entre 22 e 26 °C e sob refrigeração entre 4 e 8°C. Os resultados indicaram perdas de 10 e 8% em 4 e 8 semanas, respectivamente, que representa um tempo de estabilidade inferior ao encontrado no presente estudo.

5.11 CETOCONAZOL

As suspensões de cetoconazol avaliadas no presente estudo (20 mg/mL) apresentaram estabilidade por 90 dias, em ambas as temperaturas de armazenamento. Dois outros estudos com o mesmo IFA foram localizados na literatura.

Kumer e colaboradores (1991) avaliaram a estabilidade de duas concentrações de cetoconazol em solução alcoólica para uso oral. As soluções de etanol e água (porcentagens não especificadas) contendo 2,5 e 5 mg de cetoconazol foram armazenadas à temperatura ambiente e sob refrigeração e com exposição de luz por 29 dias. Nenhum efeito significativo na concentração do IFA foi encontrado em ambas as soluções nas temperaturas armazenadas.

Allen e Erickson (1996d), por sua vez, avaliaram a estabilidade de 3 suspensões orais extemporâneas feitas a partir de comprimidos. Os veículos utilizados foram: (i) partes iguais de Ora-Plus[®] e Ora-Sweet[®]; (ii) partes iguais de Ora-Sweet[®] NF e Ora-Plus[®]; e (iii) xarope de cereja misturado na proporção 1:4 com xarope simples. Cada uma das amostras foi embalada em frascos PET transparentes de 120 mL e armazenados a 5 e 25°C no escuro. Não foram observadas mudanças visuais nem no odor das amostras. Nas análises de estabilidade por CLAE, foram encontradas menos de 6% de perda em todas as soluções em ambas condições de temperatura quando armazenadas por 60 dias.

Em ambos os estudos encontrados, o prazo de estabilidade foi menor ao encontrado no presente estudo.

5.12 CLONAZEPAM

As suspensões de clonazepam 0,2 mg/mL avaliadas no presente estudo apresentaram estabilidade química por até 90 dias, em ambas as temperaturas de armazenamento. Foram encontrados dois estudos na literatura que avaliaram a estabilidade em produtos orais líquidos com o mesmo IFA, ambos com prazo de estabilidade inferior ao encontrado no presente estudo.

Uma formulação de suspensão oral de clonazepam a 0,1 mg/mL foi descrita por Nahata e Hipple (1990). Foram utilizados comprimidos do IFA misturados completamente em 10 mL de água purificada e 90 mL de metilcelulose a 1% (m/v). Foi utilizado um período de estabilidade de 14 dias sob refrigeração, mas o teste de estabilidade química não foi realizado.

Já Allen e Erickson (1996b) avaliaram a estabilidade de três suspensões orais de clonazepam a 0,1 mg/mL preparadas extemporaneamente a partir de comprimidos. Os veículos utilizados no referido estudo foram: (i) uma mistura de partes iguais de Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®]; (ii) uma mistura de partes iguais de Ora-Sweet[®] SF e Ora-Plus[®]; e (iii) xarope de cereja com xarope simples (1:4, v/v). As amostras de cada suspensão foram envasadas em frascos âmbar e armazenadas a 5 e 25 °C no escuro. Não foram detectadas alterações visuais ou de odor durante o estudo. As análises realizadas por CLAE permitiram encontrar menos de 5% de perda de clonazepam em qualquer uma das suspensões armazenadas em qualquer temperatura após 60 dias de armazenamento.

5.13 COLECALCIFEROL

O colecalciferol (vitamina D3) foi estável durante pelo menos 90 dias em ambas as temperaturas no presente estudo. Isso é mais longo do que alguns dos resultados encontrados por Connors e colaboradores (1986), que avaliaram xaropes de colecalciferol contendo diferentes estabilizadores (galato de etila 0,01%, hidroxitolueno butilado 0,01%, ácido citracônico 0,1% e hidroxitolueno butilado 0,01%, ácido cítrico 0,1% e hidroxitolueno butilado 0,01%, hidroxitolueno butilado 0,01% e ácido ascórbico 0,01 %). Eles encontraram uma estabilidade máxima de dois meses para estes xaropes quando armazenados a 37 °C. Quando armazenados a 17 °C, os xaropes foram estáveis durante seis meses, mas apenas com os estabilizadores adicionados.

5.14 DAPSONA

As suspensões de dapsona do presente estudo foram estáveis por 90 dias, quando armazenadas tanto em temperatura ambiente quanto refrigerada. Nahata, Morosco e Trowbridge (2000) também avaliaram a estabilidade a longo prazo de duas suspensões orais de dapsona 2 mg/mL, mas preparadas a partir de comprimidos e não do pó. Os comprimidos foram triturados e preparados com uma mistura em partes iguais de veículo suspensor Ora Plus e Ora Sweet ou solução aquosa de ácido cítrico 20 mg/mL e xarope simples (1:3). As suspensões foram envasadas em frascos âmbar e armazenadas à temperatura ambiente (25 °C) e refrigerada (4 °C) por 91 dias. As amostras refrigeradas não exibiram alterações no pH, cor, odor ou sabor durante todo o estudo, mas as amostras de temperatura ambiente desenvolveram uma descoloração amarela e uma ligeira alteração no pH após 28 dias. As análises por CLAE destes autores demonstraram 3 a 4% de perda à temperatura ambiente e 2 a 3% de perda em temperatura refrigerada, por 91 dias.

Kaila e colaboradores (2003) também avaliaram uma suspensão de dapsona. Os autores manipularam uma suspensão a 15 mg/mL preparada a partir de comprimidos, com a seguinte composição em veículo aquoso: 1 mL/L de óleo de laranja, 0,75% (m/v) de carboximetilcelulose hidratada, 0,75% (m/v) de Veegum HV hidratado e 60% (v/v) de solução de sorbitol. A suspensão foi envasada em frascos de vidro âmbar e armazenada em várias temperaturas, variando de 4 a 70 °C. Os períodos de vida útil das suspensões foram calculadas como 31 dias a 25 °C e 230 dias a 4 °C.

5.15 DEXAMETASONA

As suspensões de dexametasona 1 mg/mL do presente estudo apresentaram estabilidade por todo o período de estudo, em ambas as temperaturas avaliadas. Accordino, Chambers e Thompson (1994) relataram a estabilidade de uma solução oral hidroalcoólica (15%, v/v) de dexametasona embalada em frascos de vidro âmbar e armazenadas por 26 semanas sob refrigeração (2 a 8 °C), a 25 °C (tanto no escuro quanto expostas à luz solar) e a 37 °C. Todas as amostras sob refrigeração e à temperatura ambiente (no escuro e expostas à luz solar) permaneceram estáveis durante todo o estudo, com doseamento por CLAE. No entanto, nas amostras submetidas a 37°C, foram encontradas perdas de dexametasona de 5 a 9% após 26 semanas.

Chou e colaboradores (2001) também avaliaram a estabilidade de suspensões orais a 0,5 e 1 mg/mL de dexametasona, mas preparadas a partir de injeções de fosfato sódico de dexametasona. As suspensões foram preparadas adicionando-se as injeções a uma mistura 1:1 (v/v) de Ora-Sweet® e Ora-Plus® e envasadas em frascos plásticos, os quais foram armazenados por 91 dias à temperatura ambiente (25 °C) e sob refrigeração (4 °C). Todas as amostras de suspensões permaneceram inalteradas em aparência física e odor, e foram facilmente ressuspensas ao longo do período do teste de 91 dias. Além disso, nenhuma alteração de pH foi encontrada. A análise por CLAE demonstrou pouca ou nenhuma perda de conteúdo de dexametasona dentro do período de 91 dias.

5.16 DIPIRIDAMOL

As suspensões de dipiridamol 10 mg/mL, armazenadas em temperatura ambiente ou refrigerada, apresentaram estabilidade química pelos 90 dias avaliados no presente estudo. Por sua vez, Allen e Erickson (1996c) avaliaram a estabilidade de três suspensões orais de 10 mg/mL de dipiridamol, manipuladas a partir de comprimidos. Os veículos utilizados neste estudo foram: (i) uma mistura de partes iguais de Ora-Sweet® e Ora-Plus®; e (ii) e xarope de cereja misturado com xarope simples (1:4, v/v). As amostras foram envasadas em frascos plásticos âmbar de tereftalato de polietileno e armazenadas a 5 ou 25 °C no escuro. Não foram detectadas alterações visuais ou alterações no odor durante o estudo. A análise por CLAE encontrou menos de 8% de perda de dipiridamol nas suspensões armazenadas a qualquer temperatura após 60 dias de armazenamento (tempo inferior ao avaliado no presente estudo).

Ameer, Callahan e Dragotakes (1989) também avaliaram a estabilidade de uma suspensão oral de dipiridamol 10 mg/mL preparada a partir de comprimidos comerciais,

usando um veículo sem adição de açúcar como o veículo suspensor (composição não especificada). As suspensões foram envasadas em vidro âmbar e armazenadas à temperatura ambiente (25 °C) e sob refrigeração (4 °C). As análises por CLAE demonstraram que as suspensões foram estáveis por pelo menos 30 dias (um terço do período avaliado no presente estudo). Os autores não reportaram mudanças visuais nas suspensões, mas notaram que a refrigerado foi mais difícil de ressuspender.

5.17 DILTIAZEM (CLORIDRATO)

Para diltiazem, o presente estudo avaliou suspensões a 12 mg/mL armazenadas em temperatura ambiente e refrigerada. Em ambos os casos, as suspensões foram estáveis por no mínimo 90 dias (tempo máximo avaliado). Suleiman, Najib e Abdelhameed (1988) reportaram a estabilidade de cloridrato de diltiazem 1 mg/mL em várias soluções açucaradas (0,28 M), armazenadas em frascos âmbar à temperaturas elevadas (40 a 60 °C). O método de HPLC foi utilizado para identificar o diltiazem. As vidas de prateleira do cloridrato de diltiazem foram: 77 dias em dextrose, 103 dias frutose, 57 dias em manitol, 26 dias em lactose, 57 dias em sorbitol e 57 dias em sacarose.

Por sua vez, Allen e Erickson (1996c) avaliaram a estabilidade de três suspensões orais de cloridrato de diltiazem 12 mg/mL produzidas a partir de comprimidos. Os veículos utilizados no estudo foram: (i) partes iguais de Ora-Sweet® e Ora-Plus®, (ii) partes iguais de Ora-Sweet® SF e Ora-Plus®; e (iii) mistura de xarope de cereja com xarope simples na proporção 1:4 (v/v). As amostras de cada um dos veículos foram envasadas em frascos de politereftalato de etileno (PET) âmbar no escuro à 5 e 25 °C. Nenhuma mudança visual e no odor foram detectadas durante o estudo. A análise de estabilidade por CLAE encontrou menos de 7% de perda de cloridrato de diltiazem em todos os veículos e em ambas as temperaturas, após 60 dias.

5.18 DOMPERIDONA

No presente estudo, as suspensões de domperidona 5 mg/mL foram estáveis por no mínimo 90 dias, quando armazenadas em temperatura ambiente ou refrigerada. Um estudo conduzido por Ensom, Decarie e Hamilton (2002) avaliou a estabilidade de suspensão oral de maleato de domperidona equivalente a 1 e 10 mg/mL de domperidona. As suspensões foram preparadas usando comprimidos de maleato de domperidona 10 mg e usando como veículo porções iguais de Ora-Sweet® e Ora-Plus®. As suspensões foram armazenadas em frascos âmbar de plástico e armazenados à temperatura ambiente (25

°C) e sob refrigeração (4 °C) por 91 dias. Não foram notadas mudanças visuais ou no odor. As análises por CLAE demonstraram menos de 8% de perda em 91 dias em ambas as temperaturas.

5.19 ENALAPRIL (MALEATO)

Para maleato de enalapril, o presente estudo avaliou suspensões a 1 mg/mL armazenadas em temperatura ambiente e refrigerada. Em ambos os casos, as suspensões foram estáveis por no mínimo 90 dias. Boulton e colaboradores (1994) reportaram a estabilidade de soluções orais (1 e 10 mg/mL) preparadas a partir de comprimidos e com tampão citrato (pH 5,0) como veículo. As amostras foram envasadas em frascos âmbar e armazenadas à 5, 25 e 40 °C. As amostras armazenadas a 5 °C não exibiram decomposição detectável em 90 dias. As amostras armazenadas a 25 °C exibiram uma taxa maior de decomposição (43 dias). A 40 °C ocorreu 10% de perda em cerca de 9 dias.

Nahata, Morosco e Hipple (1998) avaliaram a estabilidade de três suspensões orais diferentes de maleato de enalapril manipuladas a partir de comprimidos. Três veículos foram testados: (i) água deionizada; (ii) tampão citrato com pH 5,0; e (iii) partes iguais de Ora-Sweet® e Ora-Plus®. As suspensões final de 1 mg/mL foram armazenados a 4 ou 25 °C por 91 dias. As análises feitas por CLAE encontraram 5% ou menos de perda nos três veículos armazenados a 4 °C, e 7 a 8% de perda nas suspensões contendo o tampão de citrato e Ora-Plus® e Ora-Sweet® armazenadas a 25 °C, após 91 dias. Contudo, as suspensões com água deionizada armazenadas a 25 °C exibiram 10% de perda de enalapril após 56 dias.

5.20 ESPIRONOLACTONA

Allen e Erickson (1996a) avaliaram a estabilidade de suspensões orais de espirolactona 25 mg/mL, composta de comprimidos e usando como veículo Ora-Sweet® e Ora-Plus®. A análise por CLAE mostrou não mais de 7% da perda de fármaco após 60 dias de armazenamento a 5 °C ou 25 °C.

5.21 ESOMEPRAZOL MAGNÉSICO

Esomeprazol magnésico foi quimicamente estável por até 90 dias quando armazenado em temperatura refrigerada. Poucos estudos estão disponíveis sobre a compatibilidade do esomeprazol em formulações líquidas. Kupiec e colaboradores (2008) avaliaram esomeprazol como sal sódico a 0,4 e 0,8 mg/mL em soluções de infusão (5%

de dextrose, 0,9% de cloreto de sódio e injeção de Ringer com lactato) e determinaram que são química e fisicamente estáveis durante pelo menos 2 dias à temperatura ambiente e 5 dias sob refrigeração. Nesse sentido, SyrSpend[®] SF Alka consistiu em um veículo substancialmente mais estável para este IFA, em comparação com este trabalho anterior.

5.22 FENOBARBITAL

O fenobarbital foi previamente avaliado em SyrSpend[®] SF PH4 a 9,26 mg/mL e 8,98 mg/mL, e ambos retiveram acima de 90% da concentração inicial durante pelo menos 154 dias à temperatura ambiente (GEIGER; SORENSON; WHALEY, 2015). Dietz e colaboradores (1988) avaliaram uma série de líquidos orais contendo fenobarbital de 4 mg/mL, emulsões ou soluções aquosas. Os produtos manipulados com adição de propilenoglicol foram estáveis durante 56 semanas (temperatura não especificada) e produtos sem propilenoglicol apresentaram perdas de 34% em quatro semanas (emulsão) e 10% em 12 semanas (solução). Cober e Johnson (2007) prepararam suspensões não alcoólicas de fenobarbital de 10 mg/mL a partir de comprimidos triturados e usando Ora-Plus[®] misturado com Ora-Sweet[®] ou Ora-Sweet[®] SF e avaliaram sua estabilidade. Perdas inferiores a 2% foram encontradas após 115 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

5.23 HIDROCLOROTIAZIDA

As suspensões de hidroclorotiazida avaliadas no presente estudo (2 mg/mL e 5 mg/mL) apresentaram estabilidade por 90 dias, superior ao que foi relatado na literatura para outras formulações líquidas orais com o mesmo IFA. Totterman e colaboradores (1994) reportaram sobre a estabilidade de uma suspensão oral de hidroclorotiazida 2 mg/mL preparada a partir da matéria-prima pó. Vários veículos foram avaliados e o melhor foi utilizado para testar a estabilidade. A suspensão oral foi armazenada à temperatura, e as análises por CLAE indicaram cerca de 8% de perda no final de 10 semanas (70 dias).

Allen e Erickson (1996a) também avaliaram a estabilidade de suspensões orais de hidroclorotiazida 5 mg/mL, mas manipuladas a partir de comprimidos contendo também espironolactona (por isso, as suspensões finais possuíam também espironolactona na concentração de 5 mg/mL). Os veículos usados foram: (i) partes iguais de Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®]; (ii) partes iguais de Ora-Sweet[®] NF e Ora-Plu[®]s; e (iii) xarope de cereja misturado na proporção 1:4 (v/v) com xarope simples. As amostras de

cada uma das suspensões foram envasadas em frasco PET âmbar e armazenadas à 5 ou 25°C no escuro. Não foram detectadas mudanças visuais ou no odor durante o estudo. As análises por CLAE encontraram menos de 3% de perda nas suspensões contendo Ora-Sweet, mas quase 9% de perda na suspensão contendo xarope de cereja após 60 dias em temperatura ambiente.

5.24 ISONIAZIDA

No presente estudo, as suspensões com isoniazida 10 mg/mL apresentaram estabilidade por 90 dias, em temperaturas de armazenamento refrigerada ou ambiente. Na literatura, há um número razoável de relatos sobre a estabilidade de tais preparações, pela preocupação de a isoniazida se converter em hidrazina, um produto de decomposição cancerígeno. A reação é catalisada pela presença de lactose ou outros açúcares redutores.

Uma suspensão oral de isoniazida 10 mg/mL foi descrita por Nahata e Hipple (1990) a partir de comprimidos suspensos com água purificada e sorbitol 70% (1:9, v/v). Os autores descreveram que o período de estabilidade foi de 21 dias sob refrigeração, apesar de não terem sido realizados testes químicos de estabilidade. Carlin, Gregory e Simmons (1998) também avaliaram suspensões com sorbitol 70% e concluíram que as suspensões devem ser armazenadas sob refrigeração (a 0 °C). Foram achados níveis inaceitáveis de hidrazina em 4 meses quando o xarope foi armazenado em temperatura ambiente de 23 a 27 °C protegido da luz.

Seifart, Parkin e Donald (1991) reportaram a estabilidade de uma suspensão extemporânea de isoniazida 10 mg/mL em um veículo contendo ácido cítrico, sulfato de sódio, glicerina, solução aquosa de clorofórmio e água purificada. A análise por meio da CLAE encontrou mais de 95% de isoniazida na suspensão após 28 dias armazenada tanto a 4 °C quanto a 24 °C.

Gupta e Sood (2005) avaliaram a estabilidade de uma solução oral de isoniazida 10 mg/mL composta por sorbitol 35% com 2 mg/mL de metilparabeno e 0,2 mg/mL de propilparabeno em água purificada. A solução foi envasada em frasco de vidro âmbar e armazenada à temperatura ambiente (25 °C). A análise por CLAE encontrou menos de 3% de perda após 42 dias de armazenamento; contudo, a solução mudou de incolor para marrom claro após este período de armazenamento.

Como a prática de preparar suspensões a partir de comprimidos é comum em alguns países, Haywood e colaboradores (2005) avaliaram suspensões preparadas a partir de diferentes marcas comerciais deste comprimidos e verificaram que a composição dos

mesmos pode influenciar em sua estabilidade. No estudo, comprimidos comerciais de isoniazida foram incorporados em um veículo que continha ácido cítrico, citrato de sódio, glicerol, solução de hidroxibenzoato de sódio e água purificada. As análises por CLAE indicaram perda de 22% em dois dias e 29% em 7 dias, em temperatura ambiente e sob refrigeração, quando os comprimidos foram usados. Entretanto, a preparação feita com a matéria-prima pó não apresentou nenhuma perda em sete dias em ambas as temperaturas. Os autores recomendaram usar apenas a matéria-prima e formulações sem adição de açúcar. De fato, no presente estudo foi utilizado veículo sem açúcares e o prazo de estabilidade foi consideravelmente mais longo.

5.25 LAMOTRIGINA

No presente estudo, a suspensão de lamotrigina 1 mg/mL também apresentou estabilidade por 90 dias, independentemente da temperatura de armazenamento. Nahata, Morosco e Hipple (1999) avaliaram a estabilidade de duas suspensões orais de lamotrigina manipuladas a partir de comprimidos em dois veículos: (i) partes iguais de Ora-Plus[®] com Ora-Sweet[®], e (ii) Ora-Sweet[®] NF. As amostras foram envasadas em frascos PET âmbar e armazenadas à temperatura ambiente (25°C) e sob refrigeração (4°C) por 91 dias. Não foram observadas mudanças visuais e no odor em nenhuma das suspensões testadas. As análises por CLAE demonstraram que as amostras apresentavam 99% do sua potência inicial.

5.26 LANSOPRAZOL

No presente estudo, verificou-se que o lansoprazol não foi estável durante o período mínimo estudado, isto é, 7 dias. Tal resultado é discordante daquele encontrado por DiGiacinto e colaboradores (2000), que avaliaram a estabilidade de uma suspensão de lansoprazol 3 mg/mL preparada a partir de cápsulas e misturaram com injeção de bicarbonato de sódio a 8,4% (m/v). Na temperatura ambiente, a perda de 10% de lansoprazol ocorreu em oito horas, enquanto a amostra refrigerada apresentou perda de 4% em 14 dias e perda de 12% após 21 dias. Melkoumov e colaboradores (2011) também avaliaram formulações líquidas de lansoprazol e encontraram uma estabilidade máxima de 7 dias, quando o armazenamento foi realizado a 4,5 - 5,5 °C, mas uma formulação extemporânea consistindo em *pellets* de lansoprazol em Ora-Blend[®] manteve atributos de qualidade aceitáveis, quando armazenada por apenas três dias a 4,5 - 5,5 °C. No entanto,

em ambos os estudos, a preparação da amostra foi significativamente diferente do presente trabalho, pois não utilizaram *pellets* triturados para a preparação da amostra.

5.27 LEVODOPA/CARBIDOPA

A combinação levodopa/carbidopa armazenada a entre 2 e 8 °C revelou-se estável durante pelo menos 90 dias, enquanto a suspensão armazenada de 20 a 25 °C apresentou degradação inaceitável (>10%) de carbidopa após 30 dias de armazenamento. Esta instabilidade em um sistema aquoso já foi relatada por Pappert e colaboradores (1996), com perdas de concentração de até 60%, independentemente da temperatura de armazenamento. Curiosamente, o veículo SyrSpend® SF PH4 (líquido) foi capaz de aumentar a estabilidade desta preparação, mesmo sendo um veículo aquoso. Nahata e colaboradores (2000) também estudaram uma suspensão oral de levodopa/carbidopa com a mesma concentração do estudo atual, mas usando uma mistura de partes iguais dos veículos Ora-plus® e Ora-sweet®. Esta suspensão permaneceu estável durante 42 dias de armazenamento quando refrigerada e a adição de ácido ascórbico (2 mg/mL) aumentou a taxa de decomposição do produto. Nahata e colaboradores (2000) também notaram o desenvolvimento de cor amarela no produto durante o armazenamento mais longo do estudo (91 dias). Em comparação com os veículos de suspensão Ora-Plus® e Ora-Sweet®, o SyrSpend® SF PH4 (líquido) parece ser capaz de manter a potência e as características físicas da suspensão levodopa/carbidopa por um período mais longos.

5.28 LEVOFLOXACINO

Para o levofloxacino, VandenBussche e colaboradores (1999) avaliaram suspensões orais de 50 mg/mL preparadas a partir de comprimidos em Ora-Plus® e xarope de morango (50:50, v/v). A análise por CLAE demonstrou que as suspensões se mantiveram estáveis durante 57 dias, quando embaladas em frascos plástico âmbar e armazenadas em temperaturas de 3 - 5 °C ou 23 - 25 °C, em contraste com o período de 90 dias de estabilidade encontrado aqui para ambas as temperaturas.

5.29 LISINOPRIL (DI-HIDRATADO)

Para suspensões com lisinopril 1 mg/mL, a estabilidade encontrada no presente estudo com o veículo SyrSpend® SF foi superior à relatada na literatura para outros veículos, pois se mantiveram estáveis por no mínimo 90 dias em temperatura ambiente ou refrigerada. Webster, English e Rose (1997) avaliaram a estabilidade de um suspensão

de lisinopril 2 mg/mL manipulada a partir da matéria-prima pó e xarope simples. As amostras foram envasadas em frascos PET âmbar e armazenadas a 5 °C e 23 °C por 30 dias. Nenhuma das amostras desenvolveu mudanças de cor ou na limpidez. As análises por CLAE não encontraram perda de lisinopril após 30 dias em ambas as temperaturas. Os autores recomendaram armazenar sob refrigeração para inibir crescimento microbiológico.

Rose e colaboradores (2000) reportaram a estabilidade de um xarope de lisinopril 2 mg/mL preparado a partir de comprimidos e com xarope simples como veículo. As amostras foram embaladas em frascos âmbar e armazenadas sob refrigeração à 5 ou 23 °C, por 30 dias. Não houve mudança na cor e na limpidez da amostra. A análise por CLAE encontrou menos de 2% de perda de lisinopril em ambas as temperaturas após 30 dias. Os autores também recomendaram armazenar sob refrigeração para inibir o crescimento microbiológico.

Thompson e colaboradores (2003) também reportaram a estabilidade de solução oral de lisinopril 1 mg/mL manipulada a partir de comprimidos com veículo Ora-Sweet SF. As amostras foram armazenadas por 6 semanas à temperatura ambiente. As análises por CLAE identificaram menos de 5% de perda de lisinopril após 6 semanas de armazenamento (42 dias).

Finalmente, Nahata e Morosco (2004) avaliaram a estabilidade de duas formulações de lisinopril 1 mg/mL preparadas a partir de comprimidos. Os veículos avaliados foram: (i) partes iguais de Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®]; e (ii) metilcelulose 1% (m/v) (com metil e propilparabeno) e xarope simples na proporção 1:13 (v/v). A suspensão foi envasada em frascos de plástico âmbar e armazenados à temperatura ambiente (25 °C) e sob refrigeração (4 °C). As análises por CLAE mostraram que quando o veículo contendo Ora-Plus[®] e Ora-Sweet[®] foi utilizado houve perda de 5% de lisinopril após 91 dias de armazenamento em ambas as temperaturas. No veículo contendo metilcelulose e xarope simples, também houve perda de 5% em 91 dias quando armazenado sob refrigeração. Entretanto, à temperatura ambiente a concentração só se manteve aceitável por 56 dias, com perda de 8%.

5.30 LORAZEPAM

A suspensão oral de lorazepam armazenada entre 2 e 8 °C foi estável durante pelo menos 90 dias, enquanto a mesma suspensão armazenada de 20 a 25 °C apresentou uma perda de 17% na concentração (média) no mesmo período. Isso sugere que a

suspensão oral de lorazepam poderia ser usada por até 60 dias após a composição, quando armazenada à temperatura ambiente ou 90 dias quando refrigerada. Nenhum dado na literatura foi encontrado avaliando uma suspensão oral de lorazepam, mas um estudo conduzido por Stiles e colaboradores (1996) com uma injeção de lorazepam embalada em seringas de polipropileno demonstrou degradação de 23 a 26% do IFA em 10 dias, quando armazenada tanto em temperatura ambiente quanto sob refrigeração.

5.31 MERCAPTOPURINA

Dressman e Poust (1983) avaliaram mercaptopurina 50 mg/mL em suspensões orais preparadas a partir de comprimidos e uma mistura de Cologel[®] (Eli Lilly, Indianapolis, EUA), xarope de cereja e xarope simples. As suspensões armazenadas à temperatura ambiente e a 5 °C tenderam ao *caking*, e os autores recomendaram um prazo de validade de 14 dias para armazenamento de temperatura ambiente. Aliabadi e colaboradores (2008), por sua vez, avaliaram quatro suspensões orais de mercaptopurina 50 mg/mL feitas a partir de comprimidos de Purinetol[®] e demonstraram que a melhor estabilidade foi obtida na suspensão preparada com água, xarope simples, xarope de cereja e ácido ascórbico, que exibiu um teor de ativo de 93% após 11 semanas à temperatura ambiente e 10 semanas a 4-8 °C.

5.32 METADONA

Preparações líquidas orais de metadona foram estudadas por Little e colaboradores (1982) e Eggers (1978). Os primeiros autores usaram uma mistura de cloridrato de metadona injetável e suspensão de pamoato de hidroxizina em xarope de cereja, e as amostras foram estáveis por duas semanas às temperaturas ambiente e refrigerada. Eggers, por sua vez, preparou uma suspensão de cloridrato de metadona a 0,25 mg/mL a partir de um elixir comercial de prolintano e vitaminas, e pouca perda de IFA foi detectada até 111 semanas de armazenamento a 20 °C.

5.33 METOPROLOL (TARTARATO)

Allen e Erickson (1996a) avaliaram suspensões orais de tartarato de metoprolol de 10 mg/mL preparadas a partir de comprimidos, manipuladas com Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®] (50:50, v/v) ou xarope de cereja misturado com xarope simples (1:4, v/v). Eles demonstraram que todas as suspensões apresentaram perdas em conteúdo de IFA inferior a 3% após 60 dias de armazenamento, tanto em 5 °C quanto em 25 °C, no escuro. Gupta

e Maswoswe (1996) relataram que as misturas aquosas de 5 mg/mL preparadas a partir de comprimidos de tartarato de metoprolol eram estáveis durante 16 dias a 25 °C. Peterson e colaboradores (1989) avaliaram suspensões de 10 mg/mL de tartarato de metoprolol (pó composto de goma adraganta – 3 g, água concentrada de clorofórmio – 1,25 mL, xarope – 12,5 mL, água destilada – qsp 100 mL). As suspensões foram embaladas em frascos de vidro âmbar e armazenadas entre 5 e 7 °C ou entre 21 e 25 °C. As análises por CLAE não revelaram perda de conteúdo de IFA em 60 dias de refrigeração e 10% de perda em 28 dias à temperatura ambiente. Todos esses estudos de metoprolol descobriram um período de estabilidade mais curto durante o armazenamento em comparação com os resultados do presente estudo, mostrando que a formulação aqui utilizada possui maior capacidade de armazenamento para este IFA, comparativamente.

5.34 NALTREXONA (CLORIDRATO)

No presente estudo, a suspensão de naltrexona (cloridrato) 1 mg/mL também apresentou estabilidade por 90 dias, independentemente da temperatura de armazenamento.

Fawcett, Morgan e Woods (1997) avaliaram a estabilidade de suspensões orais de cloridrato de naltrexona 1 mg/mL preparadas a partir de comprimidos e pó, os quais foram triturados com ácido ascórbico e benzoato de sódio, glicerol foi adicionado para formar uma pasta uniforme, e água destilada foi utilizada para completar a suspensão até o volume final. As suspensões foram envasadas em frascos de polipropileno de alta densidade e armazenadas no escuro à 4 e 25 °C, bem como à temperatura elevada (70 °C). As análises por CLAE apresentaram menos de 10% de perda no período de 90 dias nas temperaturas de 4 e 25 °C; contudo, elas desenvolveram uma descoloração amarelada que os autores definiram como limite para vida de prateleira da preparação. Eles recomendaram a vida de prateleira de 30 e 60 para as temperaturas de 25 e 4 °C, respectivamente.

5.35 OMEPRAZOL

Quanto ao omeprazol, as suspensões permaneceram estáveis por até 30 dias à temperatura ambiente e pelo menos 90 dias refrigerados. Isso está em linha com o que outros encontraram para a estabilidade das suspensões de omeprazol. Whaley e colaboradores (2011) estudaram omeprazol no mesmo veículo que o estudado neste trabalho, mas com uma concentração de 2 mg/mL, e demonstraram que o produto era

estável durante 92 dias quando armazenado em condições refrigeradas (2-8 °C) – isto confirma que SyrSpend® SF Alka seria uma alternativa viável às cápsulas comercialmente disponíveis, quando essa forma farmacêutica for considerada inapropriada. Quercia e colaboradores (1997) avaliaram omeprazol a 8,4% com misturas de bicarbonato de sódio e descobriram que o IFA era estável durante 30 dias a -20 °C e 4 °C, enquanto a amostra armazenada à temperatura ambiente apresentava perda de 8% em 14 dias e 14 % de perda em 18 dias. Phillips e colaboradores (1998) avaliaram uma suspensão de 2 mg/mL preparada com 8,4% de bicarbonato de sódio. As amostras refrigeradas permaneceram estáveis durante 24 semanas de armazenamento, mas as amostras de temperatura ambiente tiveram uma perda de 13% em duas semanas e 25% em quatro semanas. Johnson e colaboradores (2007) avaliaram a estabilidade de uma suspensão oral reconstituída de 2 mg/mL de bicarbonato de sódio/omeprazol comercial reconstituído e armazenada a 3 a 5 ° C. Eles encontraram apenas 2% da perda ao longo dos 45 dias do estudo.

Embora a suspensão armazenada à temperatura refrigerada não apresentasse degradação química do omeprazol, uma leve descoloração cinza/roxa apareceu e tornou-se mais visível com o tempo. Esta descoloração foi amplamente evitada quando o produto foi armazenado à temperatura de 2 a 8 °C. Isso é interessante, uma vez que estudos de degradação forçada não mostraram efeito de temperatura; neste caso, a menor instabilidade pode ser uma reflexão da maior reatividade das moléculas de omeprazol dentro dos meios aquosos. Há relatos na literatura que afirmam que a decomposição de omeprazol pode ser vista macroscopicamente através da descoloração, como amarelo escuro, laranja, roxo, marrom ou preto (PHILLIPS; METZLER; JOHNSON, 1998; DIGIACINTO *et al.*, 2000; BURNETT; BALKIN, 2006). A descoloração do omeprazol já foi relatada como não prejudicial (NEDERLANDS BIJWERKINGEN, 2018). Com base nos resultados, a Figura 2 foi elaborada e apresenta uma tabela de cores indicativa do omeprazol em SyrSpend® SF Alka. A gama de cores apresentada na Seção 1 mostra cores aceitáveis, enquanto a Seção 2 mostra suspensões de cor onde ocorreu a decomposição real de omeprazol (ou seja, <90% de omeprazol, à esquerda).

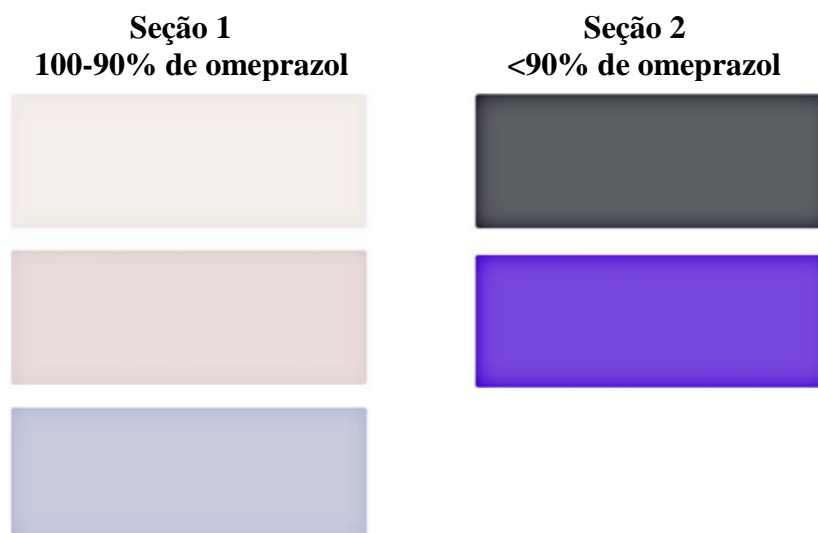


Figura 2 – Coloração indicativa da estabilidade de omeprazol em SyrSpend® Alka Dry. A Seção 1 apresenta cores de suspensões aceitáveis para uso, e a Seção 2 apresenta cores de suspensões inaceitáveis.

5.36 ONDANSETRONA (CLORIDRATO)

Uma estabilidade superior nas suspensões sob análise foi observada para ondansetrona (cloridrato). Williams e colaboradores (1994) avaliaram quatro suspensões a 0,8 mg/mL, manipuladas com: xarope de cereja; Syrpalta® (Humco, Austin, EUA); Ora-Sweet® (Paddock, Minneapolis, EUA); e Ora-Sweet® SF (Paddock). Todas as suspensões permaneceram estáveis durante 42 dias, quando armazenadas a 4 °C.

5.37 OSELTAMIVIR (FOSFATO)

O fabricante do fosfato de oseltamivir (comprimidos de referência, Tamiflu®) declarou que suspensões de 15 mg/mL feitas com comprimidos triturados e um veículo composto por xarope de cereja Humco ou Ora-Sweet SF® são estáveis durante cinco dias à temperatura ambiente controlada e durante cinco semanas sob refrigeração (PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 2007). Winiarski e colaboradores (2007) também avaliaram o fosfato de oseltamivir 15 mg/mL preparado com comprimidos e com Ora-Sweet SF® e encontraram estabilidade por 35 dias, tanto refrigerado quanto à temperatura ambiente. Estes dois estudos apresentaram estabilidade mais baixa do que os encontrados neste estudo para SyrSpend® SF.

5.38 OXANDROLONA

Quanto à suspensão oral de oxandrolona, os dados da literatura mostram que a estabilidade do veículo utilizado neste estudo é comparável com outros veículos. Johnson

e colaboradores (2011) avaliaram uma suspensão oral de oxandrolona (1 mg/mL) preparada usando comprimidos de oxandrolona em misturas 1:1 (v/v) de Ora-Plus[®] e Ora-Sweet[®] ou Ora-Sweet[®] SF, armazenadas em embalagens de plástico âmbar e à temperatura ambiente (23 - 25 °C). Os autores demonstraram que pelo menos 98% da concentração original de oxandrolona permaneceu em ambas as formulações no final do período de estudo de 90 dias (uma perda ligeiramente maior do que a do presente estudo).

5.39 PANTOPRAZOL

A suspensão de pantoprazol também foi estável durante pelo menos 90 dias à temperatura refrigerada. Isso foi superior ao encontrado por Dentinger e colaboradores (2002), que estudaram suspensões orais de pantoprazol 2 mg/mL preparadas extemporaneamente a partir de comprimidos industrializados, água estéril e bicarbonato de sódio.

5.40 PARACETAMOL (ACETAMINOFENO)

A suspensão de paracetamol também foi estável por 90 dias em temperatura ambiente e refrigerada. Na literatura, foi encontrado um estudo de estabilidade de uma suspensão com associação tramadol (cloridrato) 7,5 mg/mL e paracetamol 65 mg/mL, a partir de comprimidos triturados. O pó foi suspenso em partes iguais de Ora-Plus e xarope de cereja e também em partes iguais de Ora-Plus[®] e Ora-Sweet[®] SF. As preparações foram envasadas em frascos âmbar de plástico e armazenados em temperatura de 3 a 5 °C ou de 23 a 25 °C, por 90 dias. Não houve mudança na cor, no odor e no sabor. As análises por CLAE não encontraram perda de acetaminofeno em nenhuma das preparações, em ambas as temperaturas, por 90 dias.

5.41 PENTOXIFILINA

Abdel-Rahman e Nahata (1999) estudaram a estabilidade da suspensão oral de pentoxifilina 20 mg/mL, preparada a partir de comprimidos de liberação modificada suspensos com água destilada. A suspensão foi envasada em frasco de plástico âmbar e armazenada à 4 e 25 °C. Não houve mudanças na cor e no odor. As análises por CLAE nas amostras evidenciaram uma perda pequena de pentoxifilina após 90 dias armazenada em ambas as temperaturas, mesmo período de estabilidade das suspensões do presente estudo.

5.42 PIRAZINAMIDA

Allen e Erickson (1998) avaliaram as suspensões orais de pirazinamida a 10 mg/mL preparadas a partir de comprimidos e utilizando Ora-Sweet[®] e Ora Plus[®] e encontraram menos de 3% de perda após 60 dias de armazenamento sob temperatura ambiente e refrigerada, utilizando análise por CLAE. Nahata e colaboradores (1995) realizaram um estudo de estabilidade de suspensões orais de 100 mg/mL deste IFA, composta de comprimidos e xarope simples e relatou uma estabilidade de 60 dias a 4 °C e 25 °C.

5.43 PIRIDOXINA (CLORIDRATO)

No presente estudo, as suspensões com piridoxina foram estáveis por 90 dias, quando armazenadas em temperatura ambiente ou refrigerada. Na literatura, uma formulação de solução oral de cloridrato de piridoxina 1 mg/mL foi descrita por Nahata, Hipple e Pai (1990): 1 mL de solução injetável de cloridrato de piridoxina foi misturado com 99 mL de xarope e embalado em frasco de vidro âmbar. A estabilidade por um período de 30 dias foi utilizada sob refrigeração, embora teste de estabilidade química não tenha sido feito.

5.44 PROPILTIOURACILA

Para propiltiouracila, Nahata e colaboradores (2000) avaliaram suspensões a 5 mg/mL preparadas a partir de comprimidos industrializados e utilizando (i) Ora-Plus[®] e Ora-Sweet[®] (1: 1, v/v) ou (ii) metilcelulose 1% e xarope simples (1: 1, v/v). As suspensões permaneceram estáveis por até 91 dias, com perda de 4% quando armazenadas sob refrigeração a 4 °C e perda de 6 - 7% quando armazenadas à temperatura ambiente (próxima a 25 °C). Esses resultados estão de acordo com o estudo de Alexander e Mitra (2004), que encontraram o mesmo período de estabilidade, mas usando uma fórmula contendo água, carboximetilcelulose sódica, veegum, xarope USP, sorbitol, sacarina, edetato (EDTA) dissódico, concentrado de parabenos e uma mistura de flavorizantes.

5.45 PROPRANOLOL (CLORIDRATO)

Henry e colaboradores (1986) avaliaram a suspensão de cloridrato de propranolol de 1 mg/mL preparada a partir de comprimidos e diluente aromatizado para uso oral (Roxane[®]) e relataram um prazo de validade de de 4 meses, tanto a 5 °C quanto a 25 °C. Gupta e Stewart (1986) prepararam suspensões orais de 0,5 mg/mL a partir de

comprimidos e com xarope simples e benzoato de sódio 0,1%, armazenados a 25 °C em frascos de vidro âmbar e analisados por CLAE ao longo de 238 dias. Nenhuma perda ocorreu durante esse período e nestas condições experimentais.

5.46 QUINIDINA (SULFATO)

Para o sulfato de quinidina, Allen e Erickson (1998) avaliaram três suspensões orais de 10 mg/mL manipuladas a partir de comprimidos e utilizando (i) Ora-Sweet® e Ora-Plus® (50:50, v/v), (ii) Ora-Sweet® SF e Ora-Plus® (50 : 50, v/v) e (iii) xarope de cereja e xarope simples (1: 4, v/v). Os autores demonstraram que as suspensões permaneceram estáveis durante 60 dias de armazenamento, tanto em temperatura ambiente quanto refrigerada.

5.47 SOTALOL (CLORIDATO)

Dupuis, James e Bacola (1988) avaliaram a estabilidade de uma suspensão oral de cloridrato de sotalol 5 mg/mL manipulada a partir de comprimidos e usando como veículo uma solução aquosa de metilcelulose 1% (m/v) misturada em xarope simples (70:30, v/v). As amostras foram armazenadas à 4, 25, 37 e 45 °C. Após 84 dias, não foram observadas mudanças visuais e a concentração de cloridrato de sotalol permaneceu na margem de 92 a 96% em todas as amostras – período de armazenamento semelhante ao encontrado no presente estudo com SyrSpend® SF PH4.

Sidhom e colaboradores (2005) também avaliaram suspensões orais de cloridrato de sotalol 5 mg/mL preparadas a partir de comprimidos e armazenadas por 84 dias. Os veículos avaliados foram: (i) partes iguais de Ora-Plus® e Ora-Sweet®; (ii) partes iguais de Ora-Plus® e Ora-Sweet® SF; e (iii) uma mistura de xarope simples e metilcelulose 1% (m/v) na proporção 1:2,4 (v/v). As amostras foram envasadas em frascos de vidro âmbar e armazenados à temperatura ambiente (20 a 25 °C) e sob refrigeração (2 a 8 °C). As suspensões contendo açúcar armazenadas à temperatura ambiente desenvolveram cristais ao redor da tampa. Após o prazo de armazenamento, todas as análises por CLAE apresentaram resultados compatíveis com um prazo de validade de 12 semanas para todas as formulações em ambas as temperaturas.

5.48 SULFADIAZINA

As suspensões de sulfadiazina 100 mg/mL avaliadas no presente estudo foram estáveis por no mínimo 90 dias, em ambas as temperaturas. Pathmanathan e

colaboradores (2004) reportaram a estabilidade de suspensões orais de sulfadiazina 200 mg/mL preparadas a partir de pó e de comprimidos orais triturados – em ambos os casos, utilizou-se água destilada como veículo. As suspensões foram envasadas em vidro âmbar e armazenadas à temperatura ambiente (19 a 25 °C) expostos à luz e sob refrigeração (2 a 6 °C). As análises por CLAE encontraram uma perda maior na suspensão feita a partir do pó. Houve perda de cerca de 26% de sulfadiazina em três dias tanto à temperatura ambiente quanto refrigerada. A suspensão feita do pó se mostrou mais estável: perdas de 14 e 7% foram encontradas nas suspensões em temperatura ambiente e sob refrigeração, respectivamente, em três dias. Estes prazos de validade foram consideravelmente menores que os encontrados no presente estudo.

5.49 TACROLIMO (MONO-HIDRATADO)

Também foi encontrado um resultado de uso prolongado para o tacrolimo monohidrato em Syrspend® SF PH4 (líquido) (pelo menos 90 dias nas duas temperaturas estudadas), quando comparado ao estudo executado por Jacobson e colaboradores (1997). Neste trabalho, preparou-se uma suspensão oral de tacrolimo 0,5 mg/mL a partir de cápsulas, utilizando mistura de partes iguais de Ora-Plus® e xarope simples. Esta suspensão ficou estável durante 56 dias, quando armazenada a 25 °C, em comparação com 90 dias encontrados no presente estudo.

5.50 TETRACICLINA (CLORIDRATO)

Allen (1996) descreveu a formulação de uma suspensão oral de tetraciclina 25 mg/mL feita a partir de cápsulas comerciais de tetraciclina ou cloridrato de tetraciclina; como veículo foram usadas partes iguais de Ora-Plus® e Ora-Sweet®. As amostras foram armazenadas à temperatura ambiente e sob refrigeração em frasco bem fechados fotorresistentes. O autor indicou que essas suspensões foram estáveis por 30 dias, um tempo três vezes menor do que o reportado no presente estudo com SyrSpend® SF PH4.

Allen e Erickson (1998) avaliaram três suspensões orais de cloridrato de tetraciclina 25 mg/mL preparadas a partir de cápsulas. Os veículos usados nesse estudo foram: (i) partes iguais de Ora-Sweet® e Ora-Plus®; (ii) partes iguais de Ora-Sweet® SF e Ora-Plus®; e (iii) xarope de cereja misturado com xarope simples na proporção 1:4 (v/v). Amostras de cada suspensão foram envasadas em frascos PET âmbar e armazenados à 5 e 25 °C no escuro. O xarope de cereja não foi aceitável como veículo: as análises indicaram quase 10% de perda de cloridrato de tetraciclina em dois dias em temperatura

ambiente e em 7 dias sob refrigeração. No veículo contendo Ora-Sweet[®] SF ocorreu 10% de perda em 7 dias à 25 °C e em 10 dias à 5 °C. No veículo contendo Ora-Sweet, houve perda de cerca de 10% em 28 dias (a 25 °C) e 35 dias (a 5 °C). Os autores sugeriram que, por causa da instabilidade do cloridrato de tetraciclina, formulações preparadas com tetraciclina base teriam uma estabilidade melhor, pois a mesma é insolúvel e seria simplesmente suspensa no veículo em vez de ser dissolvida como o cloridrato de tetraciclina. No entanto, no presente estudo com SyrSpend[®] SF PH4 a estabilidade de 90 dias foi obtida utilizando-se o sal e não a base.

5.51 TERBINAFINA (CLORIDRATO)

O cloridrato de terbinafina em SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) mostrou uma estabilidade de pelo menos 90 dias, quando armazenado tanto à temperatura de refrigeração quanto à ambiente, enquanto Abdel-Rahman e Nahata (1999) relataram uma estabilidade máxima de 42 dias para xaropes deste IFA manipulado com Ora-Plus[®] e Ora-Sweet[®] (1:1, v/v), na mesma concentração e armazenados a 4 °C e 25 °C.

5.52 TIAMINA (CLORIDRATO)

As suspensões de tiamina a 100 mg/mL foram estáveis por 90 dias, em ambas as condições de armazenamento estudadas. Um estudo conduzido por El-Khawas e Boraie (2000) avaliou a estabilidade do cloridrato de tiamina em vários veículos orais, incluindo soluções com alta concentração de açúcar (40% de sacarose, 21% de dextrose, 21% de frutose e 21% de dextrose com 21% de frutose) e solução sem adição de açúcar com 30% de sorbitol. As soluções foram envasadas em vidros âmbar e armazenadas à temperatura ambiente (25 °C) e em temperaturas elevadas. As análises por CLAE demonstraram que o cloridrato de tiamina se decompôs mais rápido nos veículos açucarados do que o contendo 30% de sorbitol. Por projeções matemáticas, os autores inferiram uma vida de prateleira no veículo contendo 30% de sorbitol de 41,4 meses, mas apenas 6,9 meses no veículo com 40% de sacarose.

5.53 TRAMADOL (CLORIDRATO)

O cloridrato de tramadol 10 mg/mL em SyrSpend[®] SF PH4 (líquido) apresentou resultados semelhantes a outros trabalhos, embora todos estes estudos avaliem produtos com concentrações inferiores a 10 mg/mL. Wagner e colaboradores (2003) avaliaram xaropes tramadol de 5 mg/mL manipulados com partes iguais de Ora-Plus[®] com xarope

de morango ou Ora-Sweet[®]. Não foi relatada perda significativa do IFA em qualquer formulação, nas duas condições de armazenamento (3-5 ° C e 23-25 ° C) ao longo de 91 dias. Johnson e colaboradores (2004) avaliaram os mesmos veículos de suspensão para a manipulação de uma combinação de cloridrato de tramadol 7,5 mg/mL com acetaminofeno 65 mg/mL e encontraram resultados de estabilidade iguais até 90 dias em temperatura ambiente. Estes dois estudos, no entanto, foram realizados utilizando xaropes manipulados a partir de comprimidos industrializados.

5.54 TRIMETOPRIMA

Nahata (1997) obteve resultados próximos aos encontrados no presente estudo para suspensão de trimetoprima. O autor avaliou a estabilidade de suspensões a 10 mg/mL do IFA, manipulada a partir de comprimidos industrializados e usando um veículo composto por partes iguais de metilcelulose 1% (m/v) e xarope simples. As amostras foram envasadas em frascos de plástico e vidro e armazenados em temperatura ambiente (25 ° C) e sob refrigeração (4 ° C). A análise por CLAE demonstrou cerca de 8% de perda em 91 dias de refrigeração; porém, a mesma perda foi observada em apenas 42 dias em temperatura ambiente. Não houve diferença na estabilidade no frasco de vidro ou de plástico. Neste sentido, o veículo descrito no presente estudo apresentou estabilidade superior em temperatura ambiente, comparativamente ao trabalho supracitado.

5.55 URSODIOL

Mallet e colaboradores (1997) avaliaram uma suspensão oral de ursodiol 25 mg/mL preparada a partir de cápsulas e Ora-Plus[®], as quais foram armazenadas e protegidas da luz a 4 ° C e 23 ° C; nenhuma perda foi detectada após 60 dias em ambas condições experimentais. Nahata e colaboradores (1999), por sua vez, avaliaram suspensões orais preparadas a partir de cápsulas industrializadas e utilizando uma mistura 1: 1 (v/v) de Ora-Sweet[®] e Ora-Plus[®] e encontraram uma perda de 3% após 91 dias de armazenamento à temperatura ambiente ou refrigerada.

5.56 VANCOMICINA (CLORIDRATO)

Para cloridrato de vancomicina, Mallet e colaboradores (1982) avaliaram a estabilidade das soluções orais reconstituídas a 0, 4 e 25 ° C durante 90 dias de armazenamento e demonstraram que as amostras refrigeradas não apresentavam perda de

conteúdo de fármaco, quando analisadas por CLAE, enquanto a amostra à temperatura ambiente apresentava um precipitado no sexto dia e perda de IFA de 17% após 90 dias.

5.57 OUTROS

Finalmente, não foram encontrados dados na literatura a respeito da estabilidade de suspensões orais contendo amitriptilina, atropina (sulfato), baclofeno, cetoprofeno, clomipramina (cloridrato), cloroquina (fosfato), diclofenaco de sódio, fenitoína, glutamina, haloperidol, imipramina (cloridrato), loperamida, mebevarina, metotrexato, minociclina (cloridrato), nadolol, naproxeno, nitrofurantoína, penicilamina-D, pregabalina, riboflavina, sertralina (cloridrato), sulfassalazina, topiramato, valsartana e zonisamida. Isso faz com que este estudo seja o primeiro relato sobre a estabilidade desses IFAs em preparações orais líquidas.

5.58 SUMÁRIO DOS DADOS

Com base em todos os dados apresentados, a Tabela 7 foi construída, resumizando todos os prazos de validade encontrados no presente estudo.

Tabela 7 – Sumário dos resultados de estabilidade de suspensões manipuladas com o veículo suspensor SyrSpend®.

Suspensão	Temperatura refrigerada (2-8 °C)	Temperatura ambiente (20-25 °C)
Acetazolamida 25,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Ácido fólico 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Alopurinol 20,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Alprazolam 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Amitriptilina (cloridrato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Anlodipino (besilato) 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Atenolol 1,0 mg/mL	60 dias	60 dias
Atenolol 5 mg/mL	90 dias	90 dias
Atropina (sulfato) 0,1 mg/mL	90 dias	90 dias
Baclofeno 2,0 mg/mL	90 dias	NR
Baclofeno 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Caféina 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Carbamazepina 25,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Carvedilol 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Carvedilol 5,0 mg/mL	90 dias	NR
Cetoconazol 20,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Cetoprofeno 20,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Clomipramina (cloridrato) 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Clonazepam 0,2 mg/mL	90 dias	90 dias
Cloroquina (fosfato) 15,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Colecalciferol (vitamina D3) 50.000 UI/mL	90 dias	90 dias

Continua

Dapsona 2,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Dexametasona 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Diclofenaco de sódio 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Dipiridamol 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Diltiazem 12,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Domperidona 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Enalapril (maleato) 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Espironolactona 2,0 mg/mL	90 dias	NR
Espironolactona 2,5 mg/mL	90 dias	NR
Esomeprazol magnésico 3,0 mg/mL	90 dias	NR
Fenitoína 15,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Fenobarbital 9,0 mg/mL	90 dias	NR
Fenobarbital 15,0 mg/mL	90 dias	NR
Glutamina 250 mg/mL	90 dias	90 dias
Haloperidol 0,5 mg/mL	90 dias	90 dias
Hidroclorotiazida 2,0 mg/mL	90 dias	NR
Hidroclorotiazida 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Imipramina (cloridrato) 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Isoniazida 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Lamotrigina 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Lansoprazol 3,0 mg/mL	< 7 dias	< 7 dias
Levodopa 5,0 mg/mL*	90 dias	30 dias
Carbidopa 1,25 mg/mL*	90 dias	30 dias
Levofloxacino 50 mg/mL	90 dias	90 dias
Lisinopril 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Loperamida 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Lorazepam 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Mebeverina (cloridrato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Mercaptopurina 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Metadona (cloridrato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Metoprolol (tartarato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Metotrexato 2,5 mg/mL	90 dias	90 dias
Minociclina (cloridrato) 10,0 mg/mL	60 dias	60 dias
Nadolol 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Naltrexona (cloridrato) 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Naproxeno 25,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Nitrofurantóina 2,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Omeprazol 5,0 mg/mL	90 dias	NR
Ondansetrona (cloridrato) 0,8 mg/mL	90 dias	90 dias
Oseltamivir (fosfato) 6,0 mg/mL	90 dias	NR
Oxandrolona 3,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Pantoprazol sódico 3,0 mg/mL	90 dias	NR
Paracetamol (acetaminofeno) 50,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Penicilamina-D 50,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Pentoxifilina 20,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Pirazinamida 100,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Piridoxina 50,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Pregabalina 20,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Propiltiouracila 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Propranolol (cloridrato) 0,5 mg/mL	90 dias	NR
Propranolol (cloridrato) 5,0 mg/mL	90 dias	NR
Riboflavina 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Quinidina (sulfato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Sertralina (cloridrato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias

Continua

Sotalol (cloridrato) 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Sulfadiazina 100,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Sulfasalazina 100,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Tacrolimo mono-hidrato 0,5 mg/mL	90 dias	NR
Tacrolimo mono-hidrato 1,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Tetraciclina (cloridrato) 25,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Terbinafina 25,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Tiamina 100,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Topiramato 5,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Tramadol (cloridrato) 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Trimetoprima 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Ursodiol 20,0 mg/mL	90 dias	NR
Varsartana 4,0 mg/mL	90 dias	90 dias
Vancomicina (cloridrato) 25,0 mg/mL	90 dias	NR
Zonisamida 10,0 mg/mL	90 dias	90 dias

NR: Não realizado.

*Associados em uma única formulação.

Os dados em conjunto indicam que os veículos SyrSpend® SF PH4 (líquido) e SyrSpend® Alka Dry (pó para reconstituição) são adequados para a manipulação de uma gama de IFAs de diversas classes farmacológicas. Também sugere provável sucesso em aplicações clínicas.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que:

- Os métodos por cromatografia líquida de alta eficiência foram desenvolvidos e validados de maneira adequada às necessidades do estudo, tendo sido empregados durante a realização dos estudos de compatibilidade.
- Os estudos de compatibilidade demonstraram que a maioria das suspensões estudadas apresentou estabilidade de até 90 dias, quando armazenadas tanto em temperatura ambiente (15-25 °C) quanto refrigerada (2-8 °C).
- Há indicativo de que o SyrSpend® SF PH4 (líquido) e o SyrSpend® Alka Dry (pó para reconstituição) são veículos adequados para a manipulação de uma gama de IFAs de diversas classes farmacológicas.

REFERÊNCIAS

ABDEL-RAHMAN, S.; NAHATA, M. C. Stability of pentoxifylline in an extemporaneously prepared oral suspension. **American Journal of the Health-System Pharmacy**, v. 54, n. 11, p. 1301-1303, 1997.

ABDEL-RAHMAN, S. M.; NAHATA, M. C. Stability of terbinafine hydrochloride in an extemporaneously prepared oral suspension at 25 and 4 degrees C. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 56, n. 3, p. 243-245, 1999.

ABOBO, C. V.; WEI, Bo; LIANG, Dong. Stability of zonisamide in extemporaneously compounded oral suspensions. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 12, p. 1105-1109, 2009.

ABRAHAM, J. I. J. O.; MATHEW, F. Taste masking of paediatric formulation: a review on technologies, recent trends and regulatory aspects. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 12-9, 2014.

ABRAHAM, J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: **Handbook of Transnational economic governance regimes**. Brill, 2009. p. 1041-1054.

ACCORDINO, A.; CHAMBERS, R.; THOMPSON, B. A short-term stability study of an oral solution of dexamethasone. **Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 24, n. 4, p. 312-317, 1994.

AHMED, G. H.; STEWART, P. J.; TUCKER, I. G. Extraction of propranolol hydrochloride from crushed tablets. **Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 17, n. 2, p. 95-98, 1987.

ALEXANDER, K.S.; HARIBHAKTI, R. P.; PARKER, G. A. Stability of acetazolamide in suspension compounded from tablets. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 48, n. 6, p. 1241-1244, 1991.

ALEXANDER, KS.; MITRA, P. Stability of an extemporaneously compounded propylthiouracil suspension. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 9, n. 1, p. 82-86, 2005.

ALI, H. Biodegradation of synthetic dyes—a review. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 213, n. 1-4, p. 251-273, 2010.

ALLEN, L. V. Clonazepam suspension. A liquid oral dosage form of clonazepam may be prepared for administration to geriatric and pediatric patients. **U.S. Pharmacist**, v. 20, p 84-5, 1995.

_____. Dosage form design and development. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 11, p. 2102-2111, 2008.

_____. **The art, science, and technology of pharmaceutical compounding**. Washington DC: American Pharmaceutical Association, 2002.

ALLEN, L. V.; ERICKSON, M. A. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 53, n. 16, p. 1944-1949, 1996b.

_____. Stability of alprazolam, chloroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate, and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 55, n. 18, p. 1915-1920, 1998.

_____. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 53, n. 18, p. 2179-2184, 1996c.

_____. Stability of bethanechol chloride, pyrazinamide, quinidine sulfate, rifampin, and tetracycline hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 55, n. 17, p. 1804-1809, 1998.

_____. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 53, n. 17, p. 2073-2078, 1996d.

_____. Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride, and spironolactone with hydrochlorothiazide in extemporaneously compounded oral liquids. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 53, n. 19, p. 2304-2309, 1996a.

AMEER, B.; CALLAHAN, R. J.; DRAGOTAKES, S. C. Preparation and Stability of an Oral Suspension of Dipyridamole. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 5, n. 5, p. 202-205, 1989.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS *et al.* Ethanol in liquid preparations intended for children. **Pediatrics**, v. 73, n. 3, p. 405-407, 1984.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS *et al.* Panel recommends limits on alcohol content of nonprescription products. FDA Over-The-Counter Drugs Advisory Committee. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 50, n. 3, p. 400-400, 1993.

ANDERSEN, O. *et al.* Problems when swallowing tablets. A questionnaire study from general practice. **Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke**, v. 115, n. 8, p. 947-949, 1995.

BARBOSA, C. M.; PINTO, S. Development of a sugar-free vehicle with universal characteristics for extemporaneous preparation of paediatric oral suspensions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 536, n. 2, p. 508, 2018.

BARNES, A. R.; HEBRON, B. S.; SMITH, J. Stability of caffeine oral formulations for neonatal use. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 391-396, 1994.

BAUTERS, T. *et al.* What's in a drop? Optimizing strategies for administration of drugs in pediatrics. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 5, p. 679-681, 2012.

BERASATEGUI, MT Audicana *et al.* Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 21, n. 7, p. 496-506, 2011.

BERLIN, Jr *et al.* 'Inactive' ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). **Pediatrics**, v. 99, n. 2, p. 268-278, 1997.

BOULTON, D. W. *et al.* The stability of an enalapril maleate oral solution prepared from tablets. **Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 24, n. 2, p. 151-158, 1994.

BOUWMAN-BOER, Y.; FENTON-MAY, V.; LE BRUN, P. **Practical Pharmaceuticals**. An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products 2015; p. 77-99.

BOUWMAN-BOER, Y. *et al.* **Practical Pharmaceutics**. Springer International Publishing, 2015.

BP – BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION OFFICE (2015). *British Pharmacopoeia 2015*. London: The Stationery Office.

BPCA/Pharm Branch/NICHHD PFI Working Meeting December 6-7, 2005 04-09-06. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Pediatric Formulation Initiative (PFI) Working Meeting December 6-7, 2005 Bethesda, MD, page no 14.

BRION, F.; NUNN, A. J.; RIEUTORD, A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. **Acta Paediatrica**, v. 92, n. 4, p. 486-490, 2003.

BURCKART, G. J.; HAMMOND, R. W.; AKERS, M. J. Stability of extemporaneous suspensions of carbamazepine. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 38, n. 12, p. 1929-1931, 1981.

BURNETT, J. E.; BALKIN, E. R. Stability and viscosity of a flavored omeprazole oral suspension for pediatric use. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 63, n. 22, p. 2240-2247, 2006.

BUTCHKO, H. H. *et al.* Aspartame: review of safety. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 35, n. 2, p. S1-S93, 2002.

CARLIN, A.; GREGORY, N.; SIMMONS, J. Stability of isoniazid in isoniazid syrup: formation of hydrazine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 17, n. 4-5, p. 885-890, 1998.

CASAS, M.; ALVAREZ, J.; LUCERO, M. J. Physicochemical stability of captopril and enalapril extemporaneous formulations for pediatric patients. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 20, n. 3, p. 271-278, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC *et al.* Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol--United States. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 31, n. 22, p. 290, 1982.

CHATTOPADHYAY, S.; RAYCHAUDHURI, U.; CHAKRABORTY, R. Artificial sweeteners—a review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 51, n. 4, p. 611-621, 2014.

CHEN, Y *et al.* Lactate metabolism is associated with mammalian mitochondria. **Nature Chemical Biology**, v. 12, n. 11, p. 937, 2016.

CHOU, J. W. *et al.* Stability of dexamethasone in extemporaneously prepared oral suspensions. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 54, n. 2, 2001.

COLOMER BOSCH, R. *et al.* Treatment of cancer with oral drugs: a position statement by the Spanish Society of Medical Oncology. **Annals of Oncology**, 2010, vol. 21, num. 2, p. 195-198, 2010.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE *et al.* Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. **EMA, London**, 2006.

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. Benzyl alcohol: Toxic agent in neonatal units. **Pediatrics**, v. 72, p. 356-358, 1983.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists**. John Wiley & Sons, 1986.

CONROY, S. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. **Acta Paediatrica**, v. 92, n. 4, p. 408-410, 2003.

DENTINGER, P. J.; SWENSON, C. F.; ANAIZI, N. H. Stability of pantoprazole in an extemporaneously compounded oral liquid. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 59, n. 10, p. 953-956, 2002.

DICKERSON, R. N.; MELNIK, G. Osmolality of oral drug solutions and suspensions. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 45, n. 4, p. 832-834, 1988.

DIGIACINTO, J. L. *et al.* Stability of suspension formulations of lansoprazole and omeprazole stored in amber-colored plastic oral syringes. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 34, n. 5, p. 600-605, 2000.

DUPUIS, L. L.; JAMES, G.; BACOLA, G. Stability of a sotalol hydrochloride oral liquid formulation. **Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 121-123, 1988.

EL-KHAWAS, M.; BORAIE, N. A. Stability and compatibility of thiamine hydrochloride in liquid dosage forms at various temperatures. **Acta Pharmaceutica**, v. 50, n. 3, p. 219-228, 2000.

ENSOM, M. H. H.; DECARIE, D.; HAMILTON, D. P. Stability of domperidone in extemporaneously compounded suspensions. **Journal of Informed Pharmacotherapy**, v. 8, p. 100-4, 2002.

EP – EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Council of Europe (2015). *European Pharmacopoeia 8.0*. Germany: Druckerei C. H. Beck; 2015.

ERNST, J. A. *et al.* Osmolality of substances used in the intensive care nursery. **Pediatrics**, v. 72, n. 3, p. 347-352, 1983.

EU (European Union). “Directive 2003/115/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 amending Directive 94/35/EC on sweeteners for use in foodstuffs.” 22 December 2003. Official Journal L 024. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32003L0115>>. Acesso em: 15 dez 2017.

FABIANO, V.; MAMELI, C.; ZUCCOTTI, G.V. Paediatric pharmacology: remember the excipients. **Pharmacological Research**, v. 63, n. 5, p. 362-365, 2011.

FAJOLLE, V. *et al.* Oral suspensions of spironolactone, hydrochlorothiazide and captopril: microbiological stability study and clinical use review. **Journal de Pharmacie Clinique**, v. 24, n. 1, p. 23-29, 2005.

FAWCETT, J. P.; MORGAN, N. C.; WOODS, D. J. Formulation and stability of naltrexone oral liquid for rapid withdrawal from methadone. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 31, n. 11, p. 1291-1295, 1997.

FAWCETT, J. P. *et al.* Stability of amiloride hydrochloride oral liquids prepared from tablets and powder. **Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 25, n. 1, p. 19-25, 1995.

FEIGAL, R. J.; JENSEN, M. E.; MENSING, C. A. Dental caries potential of liquid medications. **Pediatrics**, v. 68, n. 3, p. 416-419, 1981.

FERREIRA, A. O.; BRANDÃO, M. A. F.; POLONINI, H.C. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 5a ed. Juiz de Fora: Editar. 2018.

FERREIRA, A. O.; SOUZA, G. F. **Preparações orais líquidas**. 3a ed. São Paulo: Pharmabooks; 2011.

FIOCCHI, A.; RIVA, E.; GIOVANNINI, M. Ethanol in medicines and other products intended for children: commentary on a medical paradox. **Nutrition Research**, v. 19, n. 3, p. 373-379, 1999.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. “Title: 21 Food and Drugs - Part 172 Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption: Subpart

172.831 Sucralose.” 28 December 2015. Electronic Code of Federal Regulations. Disponível em: <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=7378bd8e596fbeb60037469349cdb40c&mc=true&node=se21.3.172_1831&rgn=div8>. Acesso em: 10 dez 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Citric acid, Citrates. 06 January. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260861.htm>>. Acesso em: 10 dez 2016.

GALLAGHER, R. Swallowing difficulties: A prognostic signpost. **Canadian Family Physician**, v. 57, n. 12, p. 1407-1409, 2011.

GEIGER, C. M. *et al.* Stability of propranolol hydrochloride in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 16, n. 6, p. 513-515, 2012a.

_____. Stability of ursodiol in SyrSpend SF Cherry flavored. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 16, n. 6, p. 510-512, 2012b.

_____. Stability of propranolol hydrochloride in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 16, n. 6, p. 513-515, 2012c.

GEIGER, C. M.; SORENSON, B.; WHALEY, P. A. Stability of captopril in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 17, n. 4, p. 336-338, 2013a.

_____. Stability of midazolam in syrspend SF and syrspend SF cherry. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 17, n. 4, p. 344-346, 2013b.

_____. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 19, n. 5, p. 420-427, 2015.

GERSHANIK, J. *et al.* The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. **New England Journal of Medicine**, v. 307, n. 22, p. 1384-1388, 1982.

GLASS, B. D.; HAYWOOD, A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 398-426, 2006.

GOLIGHTLY, L. K. *et al.* Pharmaceutical excipients. **Medical Toxicology and Adverse Drug Experience**, v. 3, n. 3, p. 209-240, 1988.

GREEN, T. P.; MARCHESSAULT, R. P.; FREESE, Deborah K. Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. **The Journal of Pediatrics**, v. 102, n. 5, p. 785-790, 1983.

GREGORY, J.; NELSON, D. W. Monitoring of aggregates in flowing suspensions. **Colloids and Surfaces**, v. 18, n. 2-4, p. 175-188, 1986.

GUPTA, V. D.; MASWOSWE, J. Quantitation of metoprolol tartrate and propranolol hydrochloride in pharmaceutical dosage forms: stability of metoprolol in aqueous mixture. **International journal of pharmaceutical compounding**, v. 1, n. 2, p. 125-127, 1997.

GUPTA, V. D.; SOOD, A. Chemical stability of isoniazid in an oral liquid dosage form. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 9, n. 2, p. 165, 2005.

HAYWOOD, A. *et al.* Extemporaneous isoniazid mixture: stability implications. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 35, n. 3, p. 181-182, 2005.

_____. Solutions through compounding: Flavouring for children (Part 1). **Australian Pharmacist**, v. 35, n. 11, p. 54, 2016.

HAYWOOD, A.; GLASS, B. D. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products—considering new evidence on stability. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 441-455, 2013.

HEITNER, H. I. Flocculating agents. **Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology**, 2004.

HELIN-TANNINEN, M. *et al.* Comparison of six different suspension vehicles in compounding of oral extemporaneous nifedipine suspension for paediatric patients. **European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice**, v. 19, n. 5, p. 432-437, 2012.

HILL, E. M.; FLAITSZ, C. M.; FROST, G. R. Sweetener content of common pediatric oral liquid medications. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 45, n. 1, p. 135-142, 1988.

HILLER, J. L. *et al.* Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 77, n. 4, p. 500-506, 1986.

HOBBSLEY, M. Dumping and diarrhoea. **British Journal of Surgery**, v. 68, n. 10, p. 681-684, 1981.

HOORN, E. J. *et al.* Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 5, p. 1562-1568, 2007.

HUGO, W. B. *et al.* **Pharmaceutical microbiology**. Blackwell science, 1998.

ICH - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. Validation of Analytical Procedures: text and methodology Q2(R1); 2005.

ILLUECA, M. *et al.* Maintenance treatment with proton pump inhibitors for reflux esophagitis in pediatric patients: a systematic literature analysis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 51, n. 6, p. 733-740, 2010.

ILLUECA, M. *et al.* Proton pump inhibitor prescribing patterns in newborns and infants. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 4, p. 283-287, 2014.

JACOBSON, P. A. *et al.* Stability of tacrolimus in an extemporaneously compounded oral liquid. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 54, n. 2, p. 178-180, 1997.

JEW, R. K. *et al.* Osmolality of commonly used medications and formulas in the neonatal intensive care unit. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 12, n. 4, p. 158-163, 1997.

JOHNSON, C. E. *et al.* Stability of tramadol hydrochloride-acetaminophen (Ultracet) in strawberry syrup and in a sugar-free vehicle. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, n. 1, p. 54-57, 2004.

JOHNSON, C. E.; COBER, M. P.; LUDWIG, J. L. Stability of partial doses of omeprazole–sodium bicarbonate oral suspension. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 12, p. 1954-1961, 2007.

JOHNSTON, K. R.; GOVEL, L. A.; ANDRITZ, M. H. Gastrointestinal effects of sorbitol as an additive in liquid medications. **The American Journal of Medicine**, v. 97, n. 2, p. 185-191, 1994.

JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA). Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011.

KAILA, N. *et al.* Formulation development and stability testing of extemporaneous suspension prepared from dapsone tablets. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 7, n. 3, p. 233, 2003.

KAIRUZ, T. *et al.* Extemporaneous compounding in a sample of New Zealand hospitals: a retrospective survey. **The New Zealand Medical Journal (Online)**, v. 120, n. 1251, 2007.

KATORI, N.; AOYAGI, N.; KOJIMA, S. The Study of the Applicability of Content Uniformity and Weight Variation Test—The State of Commercial Tablets and Capsules in Japan—. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 49, n. 11, p. 1412-1419, 2001.

KAYES, J. B. Pharmaceutical suspensions: relation between zeta potential, sedimentation volume and suspension stability. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 29, n. 1, p. 199-204, 1977.

KHANOM, SADIA *et al.* Microbiological analysis of liquid oral drugs available in Bangladesh. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 479-482, 2013.

KOERBER, S. Humectants and Water Activity. **Water Activity News**, 2000.

- KUMAR, A.; RAWLINGS, R. D.; BEAMAN, D. C. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. **Pediatrics**, v. 91, n. 5, p. 927-933, 1993.
- KUMER, K. P. *et al.* Stability of ketoconazole in ethanolic solutions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 17, n. 4, p. 577-580, 1991.
- KUPIEC, T. C. *et al.* Physical and chemical stability of esomeprazole sodium solutions. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 9, p. 1247-1251, 2008.
- LAU, E. TL *et al.* Prevalence of swallowing difficulties and medication modification in customers of community pharmacists. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 45, n. 1, p. 18-23, 2015.
- LEBEL, M. *et al.* Benzyl alcohol metabolism and elimination in neonates. **Developmental Pharmacology and Therapeutics**, v. 11, p. 347-356, 1988.
- LUGO, R. A. *et al.* A survey of children's hospitals on the use of extemporaneous liquid formulations in the inpatient setting. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 14, n. 3, p. 156, 2009.
- MACLEAN, L. Stability of tramadol hydrochloride-acetaminophen (Ultracet) in strawberry syrup and in a sugar-free vehicle. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 8, n. 5, p. 325, 2004.
- MAGUIRE, A.; RUGG-GUNN, A. J. Consumption of prescribed and over-the-counter (OTC) liquid oral medicines (LOMs) in Great Britain and the Northern Region of England, with special regard to sugar content. **Public Health**, v. 108, n. 2, p. 121-130, 1994.
- MARQUIS, J. *et al.* Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 35, n. 6, p. 1130-1136, 2013.
- MATHEW, M.; GUPTA, V. D.; BAILEY, R. E. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by high-performance liquid chromatography. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 8, p. 965-971, 1995.
- MATSUO, K.; PALMER, J. B. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics**, v. 19, n. 4, p. 691-707, 2008.
- MELKOUMOV, A. *et al.* Quality evaluation of extemporaneous delayed-release liquid formulations of lansoprazole. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 21, p. 2069-2074, 2011.
- MENNELLA, J. A.; BEAUCHAMP, G. K. Optimizing oral medications for children. **Clinical therapeutics**, v. 30, n. 11, p. 2120-2132, 2008.

MISTRY, B. *et al.* Simplifying oral drug therapy for patients with swallowing difficulties. **Pharmaceutical Journal**, v. 254, n. 6844, p. 808-809, 1995.

MITRA, A. K.; NARURKAR, M. M. Kinetics of azathioprine degradation in aqueous solution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 35, n. 1-2, p. 165-171, 1987.

NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. **Pediatrics**, v. 104, n. Supplement 3, p. 607-609, 1999.

_____. Stability of trimethoprim in an extemporaneous liquid dosage form. **Journal of Pediatric Pharmacy Practice**, v. 2, p. 82-84, 1997.

NAHATA, M. C.; HIPPLE, T. F.; PAI, V. B. **Pediatric Drug Formulations**. Harvey Whitney Books Company, 1990.

NAHATA, M. C.; MOROSCO, R. S. Stability of lisinopril in two liquid dosage forms. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 3, p. 396-399, 2004.

NAHATA, M. C.; MOROSCO, R. S.; HIPPLE, T. F. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms. **Journal of the American Pharmacist Association**, v. 39, p. 375-377, 1999.

_____. Stability of enalapril maleate in three extemporaneously prepared oral liquids. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 55, n. 11, p. 1155-1157, 1998.

_____. Stability of lamotrigine in two extemporaneously prepared oral suspensions at 4 and 25 degrees C. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 56, n. 3, p. 240-242, 1999.

_____. Stability of mexiletine in two extemporaneous liquid formulations stored under refrigeration and at room temperature. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 40, n. 2, p. 257-259, 2000.

NAHATA, M. C.; MOROSCO, R. S.; LEGUIRE, L. E. Development of two stable oral suspensions of levodopa-carbidopa for children with amblyopia. **Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus**, v. 37, n. 6, p. 333-337, 2000.

NAHATA, M. C.; MOROSCO, R. S.; TROWBRIDGE, J. M. Stability of dapsone in two oral liquid dosage forms. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 34, n. 7-8, p. 848-850, 2000.

NAIR, B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. **International Journal of Toxicology**, v. 20, p. 23-50, 2001.

NASH, R. A.; HAEGER, B. E. Zeta potential in the development of pharmaceutical suspensions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 8, p. 829-837, 1966.

NATHENS, A. B.; MAIER, R. V. Prophylaxis and management of stress ulceration. 2001.

NEDERLANDS BIJWERKINGEN CENTRUM LAREB. Omeprazole and discolouration of the gastric content. Disponível em: <http://databankws.lareb.nl/Downloads/KWB_2013_4_omepr.pdf>. Acesso em: 23 fev 2017.

NIELLOUD, F. **Pharmaceutical emulsions and suspensions: revised and expanded**. CRC Press, 2000.

NIELSEN, L. H. *et al.* Preparation of an amorphous sodium furosemide salt improves solubility and dissolution rate and leads to a faster T_{max} after oral dosing to rats. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 942-951, 2013.

NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines for children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 6, p. 674-676, 2005.

NUTAN, M. T. H.; REDDY, I. K. General principles of suspensions. In: **Pharmaceutical Suspensions**. Springer, New York, NY, 2010. p. 39-65.

ODUSOTE, M. O.; NASIPURI, R. N. Effect of pH and storage conditions on the stability of a novel chloroquine phosphate syrup formulation. **Pharmazeutische Industrie**, v. 50, n. 3, p. 367-369, 1988.

OFNER, C. M.; SCHNAARE, R. L.; SCHWARTZ, J. B. Reconstitutable oral suspensions. **Pharmaceutical Dosage Forms: Disperses Systems**. Marcel Dekker, New York, p. 247-249, 1996.

OLSEN, K. M. *et al.* Omeprazole pharmacodynamics and gastric acid suppression in critically ill pediatric transplant patients. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 2, n. 3, p. 232-237, 2001.

O'NEIL, M. J. (Ed.). **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. RSC Publishing, 2013.

PAGLIARO, L. A.; PAGLIARO, A. M.. **Problems in pediatric drug therapy**. American Pharmaceutical Association, 2002.

PANCHAUD, A. *et al.* Safety of Drugs during Pregnancy and Breastfeeding in Cystic Fibrosis Patients. **Respiration**, v. 91, n. 4, p. 333-348, 2016.

PAPPERT, E. J. *et al.* The stability of carbidopa in solution. **Movement Disorders**, v. 12, n. 4, p. 608-610, 1997.

PATEL, V. P. *et al.* Extemporaneous dosage form for oral liquids. **Pharmacophore**, v. 2, n. 2, p. 86-103, 2011.

PATHMANATHAN, U. *et al.* Stability of sulfadiazine oral liquids prepared from tableys and powder. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 1, p. 84-87, 2004.

PAYNE, M. L.; CRAIG, W. J.; WILLIAMS, A. C. Sorbitol is a possible risk factor for diarrhea in young children. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 97, n. 5, p. 532-534, 1997.

PERES, M. A. *et al.* Sugar consumption and changes in dental caries from childhood to adolescence. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 4, p. 388-394, 2016.

PETERSON, G. M.; MEANEY, M.; REID, C. A. Stability of extemporaneously prepared mixtures of metoprolol and spironolactone. **Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 19, n. 6, p. 344-51, 1989.

PHILLIPS, J. O.; METZLER, M.; JOHNSON, K. The stability of simplified omeprazole suspension (SOS). **Critical Care Medicine**, v. 26, p. 101A, 1998.

PHILLIPS, J. O. *et al.* A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. **Critical Care Medicine**, v. 24, n. 11, p. 1793-1800, 1996.

_____. A randomized, pharmacokinetic and pharmacodynamic, cross-over study of duodenal or jejunal administration compared to nasogastric administration of omeprazole suspension in patients at risk for stress ulcers. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 96, n. 2, p. 367, 2001.

PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. **Il Farmaco**, v. 58, n. 8, p. 541-550, 2003.

POLNOK, A., TECHOWANIK, S. Stability of extemporaneous ketoconazol suspensions. **Thai Journal of Hospital Pharmacy**, v. 14, p. 27-34, 2004.

POLO, A. F. *et al.* Osmolality of oral liquid dosage forms to be administered to newborns in a hospital. **Farmacia Hospitalaria**, v. 31, n. 5, p. 311, 2007.

PROVENZA, N. *et al.* Design and physicochemical stability studies of paediatric oral formulations of sildenafil. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 460, n. 1-2, p. 234-239, 2014.

QUERCIA, R. A. *et al.* Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 54, n. 16, p. 1833-1836, 1997.

RICHARDSON, J. F.; ZAKI, W. N. The sedimentation of a suspension of uniform spheres under conditions of viscous flow. **Chemical Engineering Science**, v. 3, n. 2, p. 65-73, 1954.

ROOD, J. M. *et al.* Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: a patient safety concern. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 54, n. 4, p. 383-389, 2014.

ROSE, D. J. *et al.* Stability of Lisinopril Syrup (2 mg/mL) Extemporaneously Compounded from Tablets. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 4, n. 5, p. 398-399, 2000.

ROSSITER W. J. *et al.* An investigation of the degradation of aqueous ethylene glycol and propylene glycol solutions using ion chromatography. **Solar Energy Materials**, v. 11, n. 5-6, p. 455-467, 1985.

ROUSE, M. *et al.* **Neuroanatomy for speech language pathology and audiology**. Jones & Bartlett Publishers, 2015.

ROWE, R. C. *et al.* (Ed.). **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical press, 2006.

ROY, J. Pharmaceutical impurities—a mini-review. **AAPs PharmSciTech**, v. 3, n. 2, p. 1-8, 2002.

ROY, J. J.; BESNER, J. Stability of Clonazepam Suspension in HSC Vehicle. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 1, n. 6, p. 440-441, 1997.

RUFF, M. E. *et al.* Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of taste of fourteen common pediatric drugs. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 10, n. 1, p. 30-33, 1991.

RUIGÓMEZ, A. *et al.* Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 45, n. 2, p. 139-146, 2010.

SAKAI, S. *et al.* Studies on the food allergenic proteins contained in pharmaceutical excipients. **Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyujo hokoku= Bulletin of National Institute of Health Sciences**, n. 130, p. 58-65, 2012.

SCHIRM, E. *et al.* Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. **Acta Paediatrica**, v. 92, n. 12, p. 1486-1489, 2003.

SEIFART, H. I.; PARKIN, D. P.; DONALD, P. R. Stability of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in suspensions used for the treatment of tuberculosis in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 10, n. 11, p. 827-831, 1991.

SEIFERT, C. F. *et al.* A nursing survey to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. **Clinical Nursing Research**, v. 4, n. 3, p. 290-305, 1995.

SENA, L. C. S. *et al.* Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.5, n.4, p. 25-34.

SHARMA, A. V.; SHARMA, P. V. Flavouring agents in pharmaceutical formulations. **Ancient Science of Life**, v. 8, n. 1, p. 38, 1988.

- SHARMA, V. K.; VASUDEVA, R.; HOWDEN, C. W. Simplified lansoprazole suspension—a liquid formulation of lansoprazole—effectively suppresses intragastric acidity when administered through a gastrostomy. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 7, p. 1813, 1999.
- SHEHAB, N. *et al.* Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 10, n. 2, p. 256-259, 2009.
- SIDHOM, M. B. *et al.* Stability of sotalol hydrochloride in extemporaneously prepared oral suspension formulations. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 9, n. 5, p. 402, 2005.
- SIMON, R. A. Adverse reactions to food additives. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 3, n. 1, p. 62-66, 2003.
- SMEETS, O.; SANTILLO, M.; VAN ROOIJ, H. Quality requirements and analysis. In: **Practical Pharmaceutics**. Springer, Cham, 2015. p. 707-729.
- SMITH, S. A folic acid solution for oral use. **Pharmaceutical Journal**, v. 216, p. 109, 1976.
- SOHI, H.; SULTANA, Y.; KHAR, R. K. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, n. 5, p. 429-448, 2004.
- SORENSEN, B. *et al.* Stability of gabapentin in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 16, n. 4, p. 347-349, 2012.
- SORENSEN, B.; WHALEY, P. Stability of rifampin in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 17, n. 2, p. 162-164, 2013.
- SOUZA, A. *et al.* Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. **European Journal of Pediatrics**, v. 173, n. 7, p. 935-945, 2014.
- STANDING, J. F.; TULEU, C. Paediatric formulations—getting to the heart of the problem. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 300, n. 1-2, p. 56-66, 2005.
- STEINER, J. L.; CROWELL, K. T.; LANG, C. H. Impact of alcohol on glycemic control and insulin action. **Biomolecules**, v. 5, n. 4, p. 2223-2246, 2015.
- STEVENS, J. C.; BARTOSHUK, L. M.; CAIN, W. S. Chemical senses and aging: taste versus smell. **Chemical Senses**, v. 9, n. 2, p. 167-179, 1984.
- STILES, M. L.; ALLEN, L. V.; PRINCE, S. J. Stability of deferoxamine mesylate, floxuridine, fluorouracil, hydromorphone hydrochloride, lorazepam, and midazolam hydrochloride in polypropylene infusion-pump syringes. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 53, n. 13, p. 1583-1588, 1996.

SULEIMAN, M. S.; NAJIB, N. M.; ABDELHAMEED, M. E. Stability of diltiazem hydrochloride in aqueous sugar solutions. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 13, n. 6, p. 417-422, 1988.

THE MERCK INDEX, 14^a ed. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ. 2016.

THOMPSON, K. C. *et al.* Characterization of an extemporaneous liquid formulation of lisinopril. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 60, n. 1, p. 69-74, 2003.

TIGHE, M. *et al.* Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. **The Cochrane Library**, 2014.

TIGHE, M. P. *et al.* Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children. **Pediatric Drugs**, v. 11, n. 3, p. 185-202, 2009.

TJANDRA, H. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. **Paediatrica Indonesiana**, v. 18, n. 9-10, p. 287-98, 2017.

TOTTERMAN, A. M. *et al.* Formulation of enteral hydrochlorothiazide suspension for premature infants. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 4, p. 65-69, 1994.

TRISSEL, L. A. **Trissel's stability of compounded formulations**. Amer Pharmacists Assn, 2005.

TULEU, C. *et al.* 'Poppy seeds' in stomach aspirates: is oral omeprazole extemporaneous dispersion bioavailable?. **European Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 7, p. 823-825, 2008.

UDDIN, S. *et al.* Pharmacopoeial standards and specifications for pharmaceutical oral liquid preparations. **Archives of Current Research International**, v. 3, n. 2, p. 1-3, 2016.

UNITED STATES PHARMACOPEIA> United States Pharmacopoeial Convention, Inc. <1225> Validation of Compendial Procedures. *United States Pharmacopeia 38–National Formulary 33*, v. 1, p. 1445-1450. Rockville, MD: US Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2015.

VANDENBUSSCHE, H. L. *et al.* Stability of levofloxacin in an extemporaneously compounded oral liquid. **American Journal of Health-system Pharmacy**, v. 56, n. 22, p. 2316-2318, 1999.

VOUDRIE II, M. A. Stability of oseltamivir phosphate in SyrSpend SF, cherry syrup, and SyrSpend SF (for reconstitution). **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 14, n. 1, p. 82, 2010.

VOUDRIE, M. A.; ALEXANDER, B.; ALLEN, D. B. Stability of verapamil hydrochloride in SyrSpend SF compared to sorbitol containing syrup and suspending vehicles. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 15, n. 3, p. 255, 2011.

VU, N. T. *et al.* Stability of metronidazole benzoate in SyrSpend SF one-step suspension system. **International journal of pharmaceutical compounding**, v. 12, n. 6, p. 558, 2008.

WEBSTER, A. A.; ENGLISH, B. A.; ROSE, D. J. The stability of lisinopril as an extemporaneous syrup. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 1, n. 5, p. 352-353, 1997.

WENSEL, T. M. Administration of proton pump inhibitors in patients requiring enteral nutrition. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 143, 2009.

WHALEY, P. A. *et al.* Stability of omeprazole in SyrSpend SF Alka (reconstituted). **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 16, n. 2, p. 164-166, 2012.

_____. Stability of vancomycin in SyrSpend SF. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 16, n. 2, p. 167-169, 2012.

WHITEHOUSE, C. R.; BOULLATA, J.; MCCAULEY, L. A. The potential toxicity of artificial sweeteners. **Aaohn Journal**, v. 56, n. 6, p. 251-261, 2008.

WILKINS, T. *et al.* The prevalence of dysphagia in primary care patients: a HamesNet Research Network study. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 20, n. 2, p. 144-150, 2007.

WILLIAMS, C. L. *et al.* Stability of ondansetron hydrochloride in syrups compounded from tablets. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 51, n. 6, p. 806-809, 1994.

WONG, I. *et al.* **Paediatric Drug Handling** (ULLA Postgraduate Pharmacy Series). 2007.

WOODS, D. J.; MCCLINTOCK, A. D. Omeprazole administration. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 27, p. 651, 1993.

WOODS, D. J. Formulation in pharmacy practice. Dunedin, New Zealand: Health-Care Otago;1993.

YAMREUDEEWONG, W.; DOLENCE, E. K.; PAHL, D. Stability of two extemporaneously prepared oral metoprolol and carvedilol liquids. **Hospital Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 254-259, 2006.

ZUCCOTTI, G. V.; FABIANO, V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 10, n. 4, p. 499-502, 2011.

CAPÍTULO 2

Avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral nas formas líquida e sólida

1 INTRODUÇÃO

O silício (Si) é um elemento químico de natureza ubíqua e constitui o segundo elemento mais abundante na crosta terrestre, ficando atrás apenas do oxigênio em termos de abundância; no corpo humano, é o terceiro oligoelemento mais abundante (REFFITT *et al.*, 1999; JUGDAOHSINGH *et al.*, 2008). No entanto, normalmente não se encontra na forma livre na natureza, ocorrendo principalmente complexado com oxigênio e/ou outros elementos (halogêneos, alumínio), formando sílica cristalina (SiO_2 , quartzo), sílica amorfa ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) e silicatos (caulim, talco, feldspato, amianto, argilas, mica) (MARTIN, 2013). Além disso, este elemento está presente nos tecidos de todos os organismos vivos, incluindo micro-organismos, plantas e animais. Em particular, suas maiores concentrações no corpo humano podem ser encontradas na pele, bem como membranas mucosas e tecidos conjuntivos (JURKIC *et al.*, 2013).

Embora ainda não seja reconhecido como um mineral essencial, sua importância na nutrição e na saúde humana, juntamente com a estética, tem sido cumulativamente evidenciada por décadas. Há evidências de que os níveis corporais deste elemento tendem a diminuir após os 30 anos, e esse processo é mais pronunciado nos estágios pós-menopausa para as mulheres (BISSÉ *et al.*, 2005).

Considerando seus maiores depósitos no corpo, esta redução progressiva de Si ao longo dos anos pode ser de grande importância para a dermatologia. Os dados da literatura mostram que esta diminuição pode afetar a síntese de colágeno pelos fibroblastos, bem como as ativações da colagenase dérmica. Nesse sentido, a melhoria da síntese de colágeno tipo I é um dos benefícios alegados da suplementação de Si. Além disso, outros benefícios encontrados na literatura relacionados ao envelhecimento natural são: (i) promoção da síntese de elastina, (ii) estímulo à dureza das unhas; (iii) aumento da resistência e espessura da fibra capilar; e (iv) preservação da elasticidade dos vasos sanguíneos (CALOMME; VANDEN, 1993; LASSUS, 1993; REFFITT *et al.*, 2003; BAREL *et al.*, 2005; WICKET *et al.*, 2007; SPECTOR *et al.*, 2008). Estes efeitos são importantes porque o envelhecimento da pele envolve diminuição no colágeno, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, juntamente com a degeneração de fibras elásticas (BAREL *et al.*, 2005). A privação de Si também mostrou afetar a síntese de glicosaminoglicanos no osso e na cartilagem (CARLISLE, 1972).

Embora os benefícios do Si sejam eminentes, é importante levar em consideração sua forma química durante a administração oral, pois a mesma determina sua absorção e biodisponibilidade. O Si ocorre na natureza principalmente como dióxido

de silício (SiO_2) ou como ácidos silícicos derivados da hidratação deste óxido, enquanto o ácido ortossilícico [$\text{Si}(\text{OH})_4$] é a forma química mais simples e principal de Si solúvel em água e encontrada principalmente em bebidas (CARLISLE, 1997). Além disso, a presença do ácido ortossilícico é conhecida como a forma biológica de silício em humanos e animais e desempenha um papel importante na liberação de silício em células vivas (REFITT *et al.*, 1999; JUGDAOHSINGH *et al.*, 2000; JUGDAOHSINGH *et al.*, 2002; SRIPANYAKORN *et al.*, 2009; JURKIC *et al.*, 2013). Apesar de o Si ser absorvido principalmente através da dieta como ácido ortossilícico, quando presente em concentrações mais elevadas (é estável somente em concentrações inferiores a 10^{-4} M ~ 10 mg/L) e sem adição de estabilizadores para prevenir a autoassociação, esta forma de silício se polimeriza e forma sílica (SiO_2), que possui uma biodisponibilidade muito limitada (absorção variando de 1% a 20%) (JUGDAOHSINGH *et al.*, 2013). Por conseguinte, apenas o ácido monomérico e os seus pequenos oligômeros são solúveis e podem atravessar eficazmente a barreira intestinal, proporcionando maior biodisponibilidade.

Existem diversas formas de ácido ortossilícico (OSA) disponíveis no mercado brasileiro atualmente, todas na forma sólida oral. Neste estudo, focou-se na administração de um suplemento de Si na forma farmacêutica líquida e sua comparação com um derivado do OSA na forma sólida. Os produtos em questão são o monometilsilanetriol (MMST) e o ácido ortossilícico estabilizado por maltodextrina (M-OSA). M-OSA é uma nova formulação comercial de ácido ortossilícico estabilizada por um complexo de maltodextrina hidrolisado. A maltodextrina atua como um suporte molecular natural, complexando o ácido ortossilícico, aumentando sua estabilidade e resultando em um produto final com a presença de OSA monomérico e seus pequenos oligômeros solúveis e biodisponíveis. O MMST está disponível como solução diluída e contém apenas formas não polimerizadas de MMST (monômeros e oligômeros). O MMST é uma molécula de organossilício anfifílico e altamente permeável [$\text{Si}(\text{OH})_3\text{CH}_3$] que mostra estabilidade mesmo em concentrações superiores a 20 mM à temperatura ambiente e possui rápida/alta absorção e nenhum efeito adverso foi relatado (SRIPANYAKORN *et al.*, 2009; JUGDAOHSINGH, 2013). Após a sua absorção intestinal, o MMST é convertido em ácido ortossilícico biologicamente ativo (JUGDAOHSINGH, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Investigar clinicamente os efeitos dermatológicos em voluntárias humanas após a ingestão oral de silício na forma de monometilsilanetriol (líquido) ou ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina (sólido).

2.2. ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos da ingestão oral de silício na hidratação das unhas das mãos e pés de voluntárias humanas.
- Avaliar os efeitos da ingestão oral de silício na aparência geral da face quanto a manchas, poros, rugas, textura, porfirinas, manchas UV, áreas vermelhas, manchas marrons, volume e comprimento de cílios em voluntárias humanas.
- Avaliar os efeitos da ingestão oral de silício no perfil de elementos metálicos e não metálicos quantificados no cabelo de voluntárias humanas.
- Avaliar a melhoria autopercebida pelas voluntárias no aspecto de cabelos, pele e unha após a ingestão oral de silício.
- Verificar se os efeitos biológicos entre as formas farmacêuticas orais líquida e sólida são equiparáveis.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SILÍCIO

O elemento silício (Si), segundo elemento mais abundante da crosta terrestre (Figuras 1 e 2), foi descoberto em 1823 pelo químico suíço Jacob Berzelius, o qual isolou à partir do fluorossilicato de potássio (K_2SiF_6). Berzelius denominou o novo elemento de *silicium* (do latim *silex*, “quartzo”).

Grupo →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
↓ Período																		
1	1 H							14 28,086 4 Si										2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
Lantanídeos			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	
Actinídeos			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/ec/Periodic_table_pt.svg/400px-Periodic_table_pt.svg.png

Figura 1 – Tabela periódica dos elementos, evidenciando a localização do elemento químico silício.

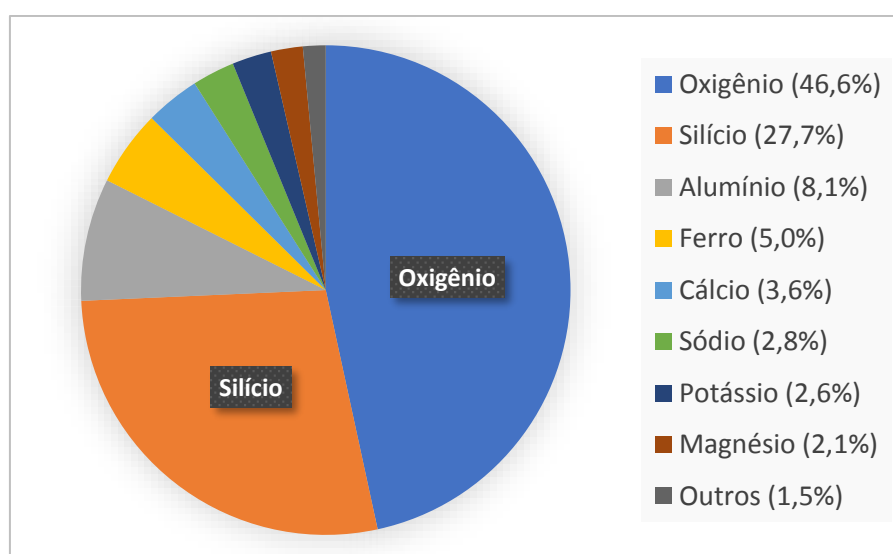


Figura 2 – Gráfico representativo da abundância dos elementos químicos na crosta terrestre.

O silício é um dos elementos mais utilizados pelo homem, incluindo seu uso como semicondutor em componentes eletrônicos, como o principal componente em cerâmicas, materiais de construção, vidros, silicões dentre outros produtos (CARLISLE, 1984, LE LOCH, 2010). A sua importância na saúde humana tem sido relatada desde o passado. Louis Pasteur conhecia as propriedades antissépticas, antimicrobianas e antifementativas dos silicatos e em 1878 predisse que o silício estaria destinado a desempenhar um significativo papel no tratamento de várias doenças (SEABORN; NIELSEN, 1993). Não obstante, até poucas décadas atrás a ênfase médica dada em relação ao silício estava direcionada essencialmente à preocupação em relação à toxicidade potencial de suas formas químicas insolúveis particuladas (silicatos e sílica cristalina). Tais formas químicas podem causar urolitíase, quando ingeridas por via oral, e pneumoconioses (silicoses, asbestose), causadas por inalação de partículas suspensas no ar por exposição ocupacional (FARRER; RAIFER, 1984; CARLISLE, 1984; LEUNG *et al.*, 2012). Contudo, mais recentemente, uma série de experimentos e estudos empregando formas químicas biodisponíveis e não tóxicas de silício vêm de forma crescente contribuindo no seu estabelecimento como elemento “*quasi-essential*” e/ou como adjuvante terapêutico, ressaltando seu papel estrutural no tecido conectivo e uma possível importância metabólica (CARLISLE, 1984; MARTIN, 2013; NIELSEN, 2014).

3.1.1 Propriedades químicas

O Si é um elemento metaloide eletropositivo situado no Grupo 14 da tabela periódica, logo abaixo do elemento carbono (C), e apresenta número atômico 14 e massa atômica igual a 28,08. Sua posição na tabela é peculiar, estando à esquerda de sua coluna os elementos de carga elétrica positiva e à direita os elementos com carga negativa. Sua localização nessa zona intermediária confere ao silício afinidades eletronegativas e eletropositivas simultâneas, permitindo sua combinação tanto com o oxigênio como com o hidrogênio. É classificado como um semicondutor com propriedades elétricas intermediárias entre elementos metálicos e não metálicos. O silício é relativamente inerte, mas reativo com halogênios e álcalis diluídos (LE LOCH, 2010; PRICE *et al.*, 2013).

O silício é o único elemento químico que em termos de propriedades aproxima-se da versatilidade do carbono, o qual é conhecido como “bloco universal construtor” da vida. Assim como o carbono, o silício é tetravalente e pode formar quatro ligações (ligações covalentes) com outros elementos e com ele próprio, possuindo a habilidade para formar cadeias longas para a construção de uma estrutura polimérica (PENG, 2014).

Contudo, um aspecto contrário a essa eventual possibilidade do papel do silício em substituição ao carbono reside no fato das ligações químicas criadas com silício serem mais fracas em relação às criadas com o carbono. De fato, suas diferenças em relação às suas propriedades químicas são relevantes. Como exemplo, destaca-se a menor eletronegatividade do silício em relação ao hidrogênio, resultando em uma reatividade hidreto diferente ao que ocorre com hidrogênio ligado ao carbono. O átomo do silício é maior e menos eletronegativo que o carbono. O silício forma ligações muito rígidas, não permitindo conversões estereoquímicas com a mesma facilidade como ocorre com o carbono (SEABORN; NIELSEN, 1993; PENG, 2014).

Não obstante, o silício apresenta algumas propriedades que o fazem um possível agente de ligação ou estrutural em organismos vivos. Por exemplo, o silício forma ligações Si-O-C com um forte componente iônico que pode ser transferido de um átomo de oxigênio para outro somente com pequenas mudanças na energia e, dessa forma, atuar como um mecanismo comutador. Adicionalmente, ligações hidrogênio via grupos silanol (Si-O-H) poderiam ocorrer *in vivo*. O grupo silanol é análogo ao grupo funcional hidroxil (C-O-H) encontrado nos alcoóis, sendo frequentemente referido como intermediário na química do silício orgânico (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2004). Compostos contendo Si-OH ocorrem abundantemente na natureza, notadamente o ácido ortossilícico [(Si(OH)₄)], formado a partir da hidratação do dióxido de silício ou sílica (SiO₂). O OSA é solúvel em água em baixas concentrações. Em concentrações acima de 120 ppm de OSA em meio aquoso, ocorre supersaturação e subsequente desidratação e polimerização, resultando em formas menos solúveis e particuladas de silício (CARLISLE, 1982; CHANDRASEKHAR *et al.*, 2004).

Neste estudo, concentrou-se em duas formas diferentes de Si orgânico: M-OSA (Figura 3) e MMST.

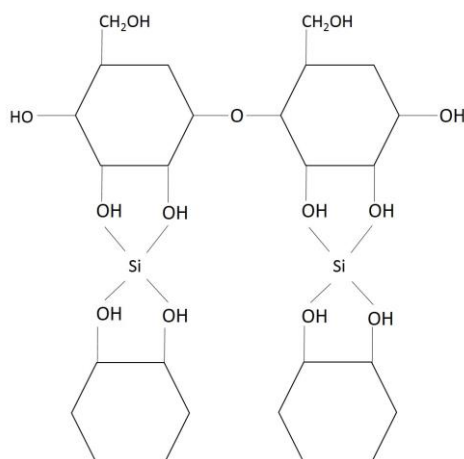


Figura 3 – Estrutura teórica do ácido ortossilícico estabilizado por maltodextrina.

O M-OSA é uma nova formulação de ácido ortossilícico estabilizado por um complexo orgânico de maltodextrina hidrolisada, cujo método de fabricação foi desenvolvido pelo *Silicium Laboratories* na Espanha, trabalhando em conjunto com a Universidade de Barcelona.

A maltodextrina atua como suporte molecular natural, complexando o ácido ortossilícico, aumentando sua estabilidade bem como resultando em um produto final com presença de OSA monomérico e seus pequenos oligômeros solúveis e biodisponíveis (FAGRON, 2018). A quantidade de OSA e oligômeros na formulação de M-OSA pode ser quantificada por titulação utilizando o método do ácido de silicomolídico e a identificação de espécies de silício neste suplemento por ressonância magnética nuclear (RMN) (CORADIN; EGLIN; LIVAGE, 2004).

Já o MMST está disponível como solução diluída e contém apenas formas não polimerizadas de Si (monômeros e oligômeros). O MMST é uma molécula de organossilício anfifílico e altamente permeável $[\text{Si}(\text{OH})_3\text{CH}_3]$ que mostra estabilidade mesmo em concentrações superiores a 20 mM à temperatura ambiente e possui uma absorção rápida/alta e nenhum efeito adverso relatado (SRIPANYAKORN *et al.*, 2009; JUGDAOHSINGH, 2013). Após sua absorção intestinal, o MMST é convertido em ácido ortossilícico biologicamente ativo (JUGDAOHSINGH, 2013).

3.1.2 Biodisponibilidade

Conforme mencionado anteriormente, somente o ácido ortossilícico monomérico e seus pequenos oligômeros são solúveis e podem atravessar eficientemente a barreira intestinal proporcionando uma maior biodisponibilidade.

Na busca de uma forma estável e altamente biodisponível de Si, várias moléculas foram desenvolvidas. Barel e colaboradores (2005) avaliaram a ingestão oral de OSA (estabilizado por colina) durante 20 semanas e os resultados mostraram um efeito positivo significativo nas propriedades superficiais e mecânicas da pele e na fragilidade dos cabelos e unhas. Kalil e colaboradores (2017), por sua vez, relataram recentemente os efeitos do ácido ortossilícico estabilizado por colágeno marinho hidrolisado em uma dose diária de 600 mg em uma pequena população; eles encontraram resultados positivos no rejuvenescimento da pele, em termos de firmeza, hidratação e textura da pele.

A biodisponibilidade do Si a partir do M-OSA foi também previamente avaliada por Boqué e Arola (2015) no *Centre Tecnològic de Nutrició I Salut (CTNS)* da *Universitat Rovira I Virgill* na Espanha e os resultados mostraram uma biodisponibilidade oral aproximada de 30% em termos de silício elementar. Portanto, o resultado desse estudo mostrou que a absorção do silício a partir do M-OSA foi, em termos percentuais, superior aos valores obtidos no estudo de Sripanyakorn e colaboradores (2009) para o ácido ortossilícico estabilizado em colina, trissilicato de magnésio e sílica coloidal (respectivamente 16%, 4% e 1%).

3.2 MONOMETILSILANETRIOL

O monometilsilanetriol é a forma líquida do Si biodisponível. De acordo com o fabricante (FAGRON, 2018), a síntese da solução de MMST é realizada em um processo com duas etapas. No primeiro passo, o metilsiliconato de potássio é sintetizado sob condições fortemente alcalinas. Posteriormente (segundo passo), o produto obtido é então diluído e o pH é ajustado para formar a solução do suplemento MMST a ser comercializada. A solução de MMST obtida após sua primeira semana de preparo é constituída na sua maior parte de monômeros de MMST (>90%) e de espécies oligoméricas (dímeros, trímeros acíclicos e trímeros cíclicos).

Ainda de acordo com o fabricante, é estável sob condições de armazenamento em temperatura ambiente (pH de estabilidade entre 3,5 e 7,0) e possui 730 mg de Si por litro.

3.2.1 Biodisponibilidade

Sripanyakorn e colaboradores (2009) estudaram a absorção comparativa do silício suplementado como MMST e de outras seis fontes com alto conteúdo de silício

(cerveja sem álcool, bananas, vagens, solução de ácido ortossilícico, suplemento de silício estabilizado em colina, sílica coloidal e trissilicato de magnésio). O estudo foi conduzido com voluntários saudáveis, 16 homens e 16 mulheres com idade entre 19 a 40 anos. Indivíduos que estavam tomando suplementos e/ou medicamentos contendo silício foram excluídos do estudo. Também foram excluídos indivíduos com histórico de doenças cardiovasculares, hepáticas, renais e pulmonares crônicas, bem como grávidas e lactantes. Foi solicitado aos participantes que evitassem alimentos com alto teor de silício 24 horas antes do início do estudo. Os indivíduos em jejum ingeriram duas das fontes de silício separadas por um período de *wash-out* de 1 semana. Sangue e urina foram coletados e as concentrações totais de silício foram medidas por espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente (ICP-OES). Quatorze voluntários (6 homens e 8 mulheres) completaram o estudo de absorção para o MMST. Esses indivíduos avaliados ingeriram um volume da solução de MMST equivalente a 6,9mg de Si. O estudo mostrou que a absorção de silício, baseado na excreção urinária desse elemento, foi mais alta para o MMST (64% da dose) e para cerveja sem álcool (60% da dose), seguidos pela vagem (44%), ácido ortossilícico (43%), suplemento de silício estabilizado em colina (17%), bananas e trissilicato de magnésio (4%) e sílica coloidal (1%). O pico de concentração plasmática ocorreu em cerca de 30 minutos para o MMST e para as vagens, 1,5 horas para o ácido ortossilícico e cerveja sem-álcool, 2 horas para o suplemento de silício estabilizado em colina e a sílica coloidal e 4 horas para o trissilicato de magnésio. As áreas sob as curvas séricas correlacionaram-se positivamente com o fluxo urinário de Si ($r = 0,82$; $p > 0,0001$). A absorção de Si à partir dos suplementos e antiácidos foram consistentes com as suas cinéticas de dissolução conhecidas sob condições gastrintestinais simuladas. Silicatos monoméricos foram rapidamente absorvidos, enquanto silicatos particulados tiveram um decréscimo da absorção com o aumento da polimerização. Os autores concluíram que o silício do MMST foi muito bem absorvido, apresentando uma maior absorção quando comparado às demais fontes de silício estudadas.

Jugdaohsingh e colaboradores (2013) estudaram o metabolismo e a segurança do MMST em um estudo de suplementação durante 4 semanas. Um dos objetivos desse estudo foi estabelecer se o MMST poderia contribuir para o *pool* corporal de silício após suplementação em humanos. De acordo com os autores, uma elevação em jejum dos níveis séricos de silício seguinte a uma suplementação de médio e longo prazo fornece a melhor indicação conhecida das alterações na concentração corporal de silício

(SPRIPANYAKORN, 2005) e foi usada como um marcador para a eficácia da suplementação. No estudo, o silício total foi determinado por ICP-OES, enquanto subgrupos de amostras no plasma em jejum (n=9) e urina (n=10) seguintes a suplementação de MMST foram analisados por Espectroscopia de prótons por ressonância magnética nuclear ($^1\text{H-NMR}$). Vinte e duas mulheres saudáveis em período pré-menopausa (idade entre 22-38 anos) e sem uso de qualquer medicação ou de suplementos alimentares contendo silício, foram suplementadas com MMST (dose equivalente a 10,5 mg de Si/dia) durante 4 semanas. O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com delineamento cruzado (8 semanas no total). Os indivíduos foram instruídos para tomar a solução de MMST (3,5mg de Si) ou placebo três vezes ao dia antes das refeições. As amostras do soro em jejum e da urina foram coletadas no início e no final dos períodos de suplementação/placebo de 4 semanas para análise do Si total (por ICP-OES), MMST (por $^1\text{H-NMR}$) e bioquímica completa do soro. Os participantes também reportaram (através de questionário) sobre sua saúde, bem-estar e qualidade de vida nas semanas 0, 4 e 8. Os dados mostraram que 4 semanas de suplementação com MMST aumentou significativamente as concentrações de silício total no soro com média de 272 $\mu\text{g/L}$ *versus* média inicial (linha de base) de 173 $\mu\text{g/L}$ ($p=0,0002$) ou média do placebo de 191 $\mu\text{g/L}$ ($p=0,003$). Na urina as concentrações totais de silício após suplementação de silício por 4 semanas resultaram na média de 17,0 mg/L *versus* a média inicial (linha de base) de 8,5 mg/L ($p=0,008$) ou média do placebo de 7,8 mg/L ($p=0,007$). O MMST foi semi-quantificável no soro sanguíneo e quantificável na urina, mas contabilizados para aproximadamente 50% e 10%, respectivamente, da concentração total de Si. Não houve relato de efeitos adversos ou alterações bioquímicas sanguíneas com o uso do MMST *versus* placebo. Os autores concluíram a partir dos dados obtidos que o MMST foi seguro e absorvido, sendo metabolizado o suficiente *in vivo* para elevar os níveis séricos de silício em jejum.

3.2.2 Farmacocinética

Parece haver dois passos distintos na biodistribuição do silício dietético após sua absorção oral. Um dos passos incluiria a rápida excreção urinária para a maior parte do silício ingerido, conforme descrito por alguns pesquisadores (POPPELWELL *et al.* 1996; REFFITT *et al.*, 1999; JUGDAOHSINGH *et al.*, 2002). O outro passo consistiria no armazenamento tecidual e/ou metabolismo da parte minoritária do Si ingerida, proporcional com o balanço fisiológico (POPPELWELL *et al.*, 1998). Em um estudo

conduzido em humanos em que foi utilizado ^{32}Si radioativo, Popplewell e colaboradores (1998) demonstraram que 90% do ácido ortossilícico circulante foi rapidamente excretado sem nenhuma forma de processamento celular. Mais recentemente, Pruksa e colaboradores (2014) relataram que a ingestão de uma dose de silício dietético solúvel, por indivíduos saudáveis, resultou na mesma quantidade excretada descrita por Popplewell e colaboradores (1998). Em relação ao MMST, houve também uma rápida excreção urinária majoritária, mas com armazenamento da parte minoritária do Si por um período prolongado. Essa situação e dados da literatura poderiam confirmar a bioconversão (metabolismo) do MMST para ácido ortossilícico (silício dietético) (JUGDAOHSINGH *et al.*, 2013).

3.2.3 Toxicidade

A toxicidade aguda do MMST foi avaliada em ratos albinos SPF *Sprague-Dawley* na dose oral de 5.000 mg/kg de peso corporal. Não houve mortalidade observada em 14 dias após a administração. A dose letal média (DL_{50}) é maior que 5.000 mg/kg de peso no rato, indicando ausência de reações de toxicidade (AGUILAR *et al.*, 2016).

Não foi evidenciado até o presente momento, toxicidade em curto prazo ou subcrônica decorrente da ingestão de MMST. Foi determinado o Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) de 20,5 mM de MMST (igual a 223 mg/kg de peso corporal por dia) à partir de dados obtidos de um estudo em ratos suplementados com MMST na água de beber durante 90 dias. A concentração de MMST usada nesse estudo foi a mais alta viável para prevenir a polimerização do MMST (formas polimerizadas de Si resultariam em baixa absorção) e o NOAEL corresponde a um nível 5 vezes maior do que a dose usual para esse insumo.

Em relação ao potencial de toxicidade crônica, estudos têm demonstrado que os grupos de compostos contendo silício apresentam toxicidade muito baixa. Em um estudo de toxicidade crônica com formas líquidas de siloxanos $\{[-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O-}]_4\}$ na dose de 3.000 mg de substância ativa/kg, não se observou efeitos prejudiciais (ROWE *et al.*, 1948).

Ainda, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o MMST não foi genotóxico. Um recente painel de avaliação coordenado pela *European Food Safety Authority* (EFSA) considerou após análise desses dados disponíveis a ausência de preocupação em relação à genotoxicidade do MMST. Estudos de mutagenicidade, toxicidade genética e clastogenicidade não mostraram efeitos adversos para o MMST (AGUILAR *et al.*, 2016).

3.2.4 Interações medicamentosas

O MMST fornece silício como elemento-traço em uma forma orgânica. Não foi observada, até o presente momento, a promoção ou a inibição de efeitos de medicamentos quando ingerido simultaneamente com a solução de MMST. O silício orgânico é compatível com quaisquer medicamentos ou suplementos, embora para obtenção de melhor resultado, é recomendado tomá-lo 1 hora antes ou após da tomada de outros medicamentos ou suplementos (LE RIBAUT, 2015).

3.2.5 Mecanismo de ação

A ação do silício orgânico sobre o organismo se deve ao aporte deste mineral de maneira altamente assimilável, incluindo sua ação sobre a síntese de colágeno e elastina, formação dos glicosaminoglicanos, ação iniciadora da mineralização óssea e cicatrizante (LE RIBAUT, 2015). A literatura técnica tem evidenciado a importância dermatológica do Si a partir de sua forma assimilável OSA. Embora o mecanismo de ação do silício orgânico na pele e seus anexos não esteja totalmente compreendido, estudos *in vitro* mostram o efeito estimulante do OSA na síntese de colágeno tipo I pelos fibroblastos (REFFIT *et al.*, 2003). O Si promove aumento da atividade da prolil hidroxilase, enzima chave na biossíntese do colágeno (CARLISLE; BERGER; ALPENFELS, 1981). O Si está ligado aos glicosaminoglicanos e possui um papel importante na formação das ligações cruzadas entre colágeno e proteoglicanos (PRICE; KOVAL; LANGFORD, 2013). Os efeitos estruturais do OSA relatados por alguns autores nos cabelos e unhas são provavelmente decorrentes da sua interação com a queratina. Esta interação é de fato possível, visto que o grupo silanol presente no OSA possui a capacidade de formar complexos com aminoácidos e peptídeos (ARAÚJO; ADDOR; CAMPOS, 2016).

3.2.6 Indicações

Segundo Le Loch (2010), o MMST apresenta potencial benefício (hipotético) como adjuvante nutricional nas seguintes condições clínicas:

- Transtornos gerais (uso oral): cansaço, nervosismo, falta de apetite, insônia, problemas menstruais e da menopausa.
- Transtornos osteoarticulares (uso oral e tópico): dores articulares, artrite, poliartrite, artrose, reumatismo, osteoporose, descalcificação, espondilite anquilosante, recuperação de fraturas ósseas.

- Transtornos do sistema respiratório (uso oral): sinusite (instilação nasal), asma, enfisema.
- Transtornos dermatológicos e dermoestética (uso oral e tópico): acne, eczemas e dermatites, herpes, psoríase, radiodermite, úlceras varicosas, queimaduras solares, unhas fracas e quebradiças, cabelos fracos e quebradiços, alopecia, rugas, celulite.
- Transtornos cardiovasculares (uso oral e tópico): hemorroidas, varizes, pernas cansadas, enxaqueca, profilaxia da aterosclerose, hipertensão.
- Transtornos digestivos (uso oral): cólicas, úlceras, hérnia de hiato, má-digestão, hepatite, doença de Crohn.
- Transtornos endócrinos: diabetes, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves-Basedow.
- Ginecologia (uso tópico e oral): mastite, fibroma.
- Transtornos do sistema nervoso (uso oral): depressão, esclerose múltipla, doença de Alzheimer e de Parkinson.
- Traumatismos (uso tópico): queimaduras, queimadura solar, pequenos cortes, contusões, entorces, hematomas, contratura muscular e traumatismos em geral, tendinite.
- Intoxicação por metais pesados (uso oral): aumenta a excreção e reduz a absorção de alumínio, potencial benefício também nas intoxicações por mercúrio e chumbo – confirmado por Edwardson e colaboradores (1993).
- Quimioprotetor.
- Imunoestimulante.
- Odontologia (uso oral e tópico): fortalecimento do esmalte dental, doença periodontal, cáries, prevenção da perda dentária decorrente do envelhecimento e/ou doenças periodontais.
- Uso veterinário: equinos, gatos e cachorros.

3.2.7 Posologia

Segundo Le Ribault (2015), as posologias para adultos e crianças para uso interno (sistêmico) podem ser adotadas conforme o exposto nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Posologia do monometilsilanetriol para adultos.

Adultos	Dose diária recomendada	Conteúdo de silício elementar
Suplemento/ manutenção	2 – 7 mL	~ 1,5 - 5 mg
Uso terapêutico	3,75 – 22,5mL	~ 3 - 16 mg
Dose de ataque em indicações terapêuticas e quadros mais severos (osteoporose, fraturas, intoxicação celular)	15 – 30mL	~ 11 - 22 mg

Adaptado de: Le RIBAULT, 2015.

Tabela 2 – Posologia do monometilsilanetriol para crianças.

Crianças peso (kg)	Dose diária recomendada (uso terapêutico exclusivo)	Conteúdo de silício elementar
10-20	1,5mL	~ 1 mg
20-30	3mL	~2,25mg
30-40	3,75mL	~2,5mg
40-50	6mL	~4,25mg
50-60	7,5mL	~5,5mg

Adaptado de: Le RIBAULT, 2015.

Para uso externo, o MMST pode ser empregado em concentrações variáveis entre 4 a 100%. Em preparações semissólidas, como emulsões e géis, pode ser empregado substituindo totalmente a fase aquosa da formulação pelo MMST.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. CONFIGURAÇÃO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em indivíduos saudáveis com idades entre 40 e 60 anos, divididos em três grupos (n = 17 por grupo, taxa de alocação = 1:1:1): controle (G1) (placebo: cápsulas contendo maltodextrina); (G2) tratados com ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina (SiliciuMax[®] em pó na forma de cápsulas, com 5 mg de silício elementar por dose), a cada 12 horas; (G3) tratados com monometilsilanetriol (SiliciuMax[®] líquido; 1 copo dosador contendo 5 mg de silício elementar por dose) a cada 12 horas. Ambos os tratamentos foram fornecidos por Fagron (São Paulo, Brasil). Os tratamentos deveriam ser tomados 15 minutos antes do café da manhã e 12 horas depois. A duração da intervenção foi de cinco meses, com análises na *baseline* (T0), 3 meses (T3) e 5 meses (T5) após o início do tratamento. O tamanho da amostra baseou-se na natureza preliminar do estudo, para preencher um mínimo de 12 pacientes no final do estudo para cada grupo.

Antes do tratamento, cada paciente foi submetido a um exame clínico com o dermatologista para avaliar o estado geral de saúde e verificar a adequação ao estudo. Os critérios de inclusão foram: mulheres consideradas saudáveis após o exame clínico e que não usaram suplementação mineral durante o estudo, nem realizaram procedimentos estéticos ao longo do estudo. Os critérios de exclusão foram: mulheres não consideradas saudáveis após o exame clínico; mulheres que usam suplementos minerais; mulheres com alergia/intolerância declaradas ao silício ou a qualquer componente dos suplementos; mulheres que não estavam dispostas a aderir ao uso do suplemento para o período de estudo (5 meses); mulheres que usaram silício durante pelo menos três meses antes do início do estudo; mulheres que seguem tratamento dermatológico ou cosmético ou terapia antirrugas, incluindo injeções de colágeno, ácido hialurônico e toxina botulínica, *peeling* químico ou a *laser* ou tratamento com ácido retinoico ou hidroxiácidos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas e Saúde de Juiz de Fora sob o número 2.032.724 (Apêndice A).

4.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

A avaliação clínica da pele foi realizada por uma dermatologista, que determinou o tipo de pele visualmente (escala de Fitzpatrick) e avaliou o dano ao sol (1 - não presente, 2 - leve, 3 - moderado, 4 - grave), oleosidade (1 – pele seca, 2 – pele normal, 3 – pele oleosa), rugas (1 - finas, 2 - médias, 3 - profundidas) e manchas (1 - presente, 2 - ausente).

4.3. AVALIAÇÃO DA PERDA DE ÁGUA TRANSUNGUEAL

A perda de água nas unhas das mãos e dos pés foi determinada com auxílio de um vapômetro (VapoMeter, Delfin Technologies, Finlândia) em T0, T3 e T5. O equipamento calculou a taxa de evaporação das unhas a partir do aumento da umidade relativa na câmara de medição.

4.4. AVALIAÇÃO DA IMAGEM MULTIESPECTRAL DA PELE

Foram capturadas imagens fotográficas de cada paciente, e uma análise inicial foi realizada com sistema de análise de imagens (*VISIA Complexion Analysis System*, Canfield *Imaging Systems*, Estados Unidos). Cada paciente foi colocada com o queixo apoiado no suporte do equipamento e as imagens faciais foram capturadas de três ângulos: hemifaces esquerda e direita e frente. Os parâmetros avaliados foram: manchas, poros, rugas, textura, porfirinas, manchas UV, áreas vermelhas, manchas marrons, volume e comprimento de cílios e TruSkin Age[®] (um parâmetro calculado pelo *software* que determina a condição geral da pele e a idade da pele do paciente). As imagens de seguimento foram capturadas em T3 e T5 com o paciente exatamente na mesma posição que na avaliação inicial.

4.5. MINERALOGRAMA CAPILAR

As amostras de cabelo (250 mg) foram coletadas em T0 e T5 próximas ao couro cabeludo (aproximadamente 4 cm) e submetidas a análise mineral por espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) (7700x, Agilent, Japão). As amostras foram lavadas com solução aquosa 1:200 (v/v) de detergente Triton X-100 em banho ultrassônico durante 5 minutos e depois lavadas com água ultrapurificada. Este

procedimento foi repetido mais três vezes e, em seguida, as amostras foram lavadas com acetona de alta pureza, filtradas, lavadas duas vezes com água ultrapurificada, enxaguadas duas vezes com acetona de alta pureza e, em seguida, deixadas descansar em uma cabine de segurança biológica Classe II por 2 horas. A amostra seca foi digerida em vasos fechados com 2,5 mL de ácido nítrico Suprapur[®] 65% e 1 mL de peróxido de hidrogênio Suprapur[®] 30%, a 70 °C até dissolver completamente. O líquido restante foi então diluído para 25 mL com água ultrapurificada e depois injetado no nebulizador do espectrômetro por uma bomba peristáltica. As análises foram realizadas sob um fluxo de plasma de argônio de 15 mL/min a 26,0 MHz com 40 segundos de absorção de amostra a 0,3 rotação por segundo (rps) e usando uma célula de colisão de hélio para atenuar seletivamente todas as interferências poliatômicas com base em seu tamanho.

Curvas padrão foram utilizadas para quantificar os seguintes elementos: alumínio (Al), antimônio (Sb), arsênio (As), boro (B), bário (Ba), berílio (Be), bismuto (Bi), Cd (cádmio), cálcio (Ca), chumbo (Pb), cobalto (Co), cobre (Cu), cromo (Cr), estanho (Sn), estrôncio (Sr), ferro (Fe), fósforo (P), germânio (Ge), lítio (Li), magnésio (Mg), manganês (Mn), mercúrio (Hg), molibdênio (Mo), níquel (Ni), potássio (K), prata (Ag), rubídio (Rb), selênio (Se), silício (Si), sódio (Na), tálio (Tl), telúrio (Te), titânio (Ti), tungstênio (W), vanádio (V) e zircônio (Zr)

4.6. AVALIAÇÃO SUBJETIVA

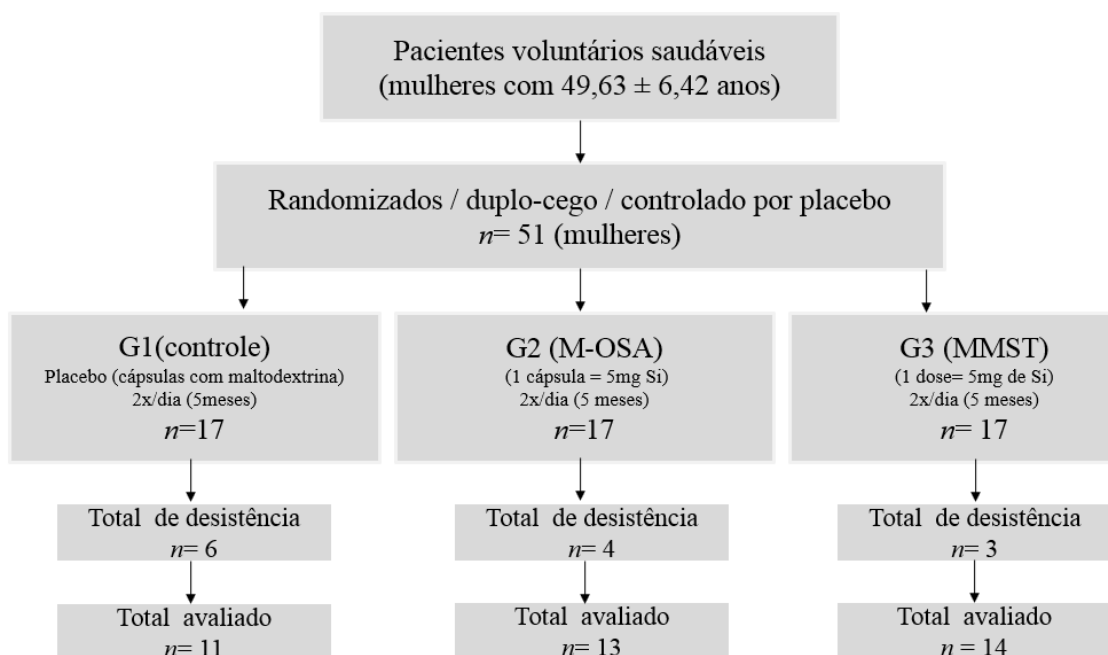
Um questionário de questões com respostas autorreferidas e criado pelo autor, respondido por cada paciente em T3 e T5, foi utilizado para avaliar a satisfação do paciente com o tratamento (Apêndice B). Os pacientes foram solicitados a dar uma nota de 1 a 10 em relação às possíveis melhorias nos seguintes parâmetros: pele (hidratação, homogeneidade do tom de pele, número de áreas escuras, intensidade de cores das áreas escurecidas, rugas/linhas de expressão na região dos lábios, rugas/linhas expressão na testa, rugas/linhas de expressão na região dos olhos, aparência geral, suavidade, sinais de envelhecimento, leveza/luminosidade, efeito de branqueamento, velocidade de branqueamento, uniformização de imperfeições da pele, oleosidade, descamação, acne) cabelo (aparência geral, hidratação, nutrição, suavidade, vitalidade, sinais de envelhecimento, leveza, oleosidade, caspa) e unhas (aparência geral, resistência, crescimento, amarelamento, manchas, textura).

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram conduzidas no software IBM® SPSS Statistics, versão 24.0. Para avaliar a homogeneidade da amostra, os três grupos foram comparados no pré-teste (T0), através da Análise de Variância (ANOVA *One-Way*) seguido do teste *post hoc* de Bonferroni. Posteriormente, a ANOVA foi realizada para medições repetidas (perda de água transungueal, avaliação da imagem multiespectral da pele e avaliação subjetiva). Em todas essas análises, a variável "Grupo" foi considerada como um fator intergrupalo, apresentando três níveis: grupo controle (placebo, G1); usuários de M-OSA (G2); e usuários de MMST (G3). A variável "Tempo" foi tomada como o fator intragrupo, dividido em três níveis: pré-teste (T0), seguimento de três meses (T3) e seguimento de cinco meses (T5), caracterizando as medidas de cada uma das variáveis em diferentes períodos. Para a análise mineral do cabelo, como as participantes foram avaliadas apenas em T0 e T5, foi realizado teste *t* de Student para amostras pareadas. Para verificar se houve diferença nas medições entre os grupos após o tratamento, ANOVA *One-Way* foi realizada. Para todos os parâmetros, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Contou-se com a participação de 51 mulheres, com idades variando entre 40 e 60 anos (média = $49,63 \pm 6,42$). Essa amostra foi dividida inicialmente de forma equitativa em três grupos: controle (placebo); usuárias de M-OSA; e usuárias de MMST, conforme Esquema 1.



Esquema 1 – Desenho do estudo clínico para ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina e monometilsilanetriol.

No que tange a hidratação das unhas do pé, os resultados indicaram diferenças significativas no fator tempo; não obstante, no fator grupo e na interação tempo x grupo não foram encontradas diferenças significativas. Considerando os contrastes, observou-se que houve diferenças significativas entre a primeira aplicação e as duas seguintes aplicações (3 meses e 5 meses) tanto entre as usuárias de M-OSA como entre as usuárias de MMST. No entanto, também foram encontradas diferenças significativas entre os mesmos tempos no grupo controle; fazendo-se necessário ponderar se os efeitos encontrados realmente foram resultado da utilização do produto.

Resultados similares foram encontrados para a hidratação das unhas das mãos. Neste sentido, levanta-se a hipótese de que as mudanças observadas podem ter ocorrido devido a possíveis efeitos sazonais, uma vez que o estudo se iniciou em abril (outono) e terminou em setembro (primavera).

A etapa de determinação dos parâmetros dermatológicos foi realizada por análise multiespectral, cujo resultado típico está demonstrado nas Figuras 4 e 5.



Figura 4 - Fotografia típica gerada pela imagem multiespectral, sem tratamento pelo *software*. À esquerda, fotografia antes do estudo. À direita, fotografia no final do estudo.

Considerando todos os parâmetros e determinações, os resultados não significativos (volume dos cílios, áreas vermelhas, rugas, textura, entre outras) estão expressos no Apêndice C.

As determinações quantitativas objetivas que obtiveram uma diferença estatisticamente significativa estão demonstradas na Figura 6.

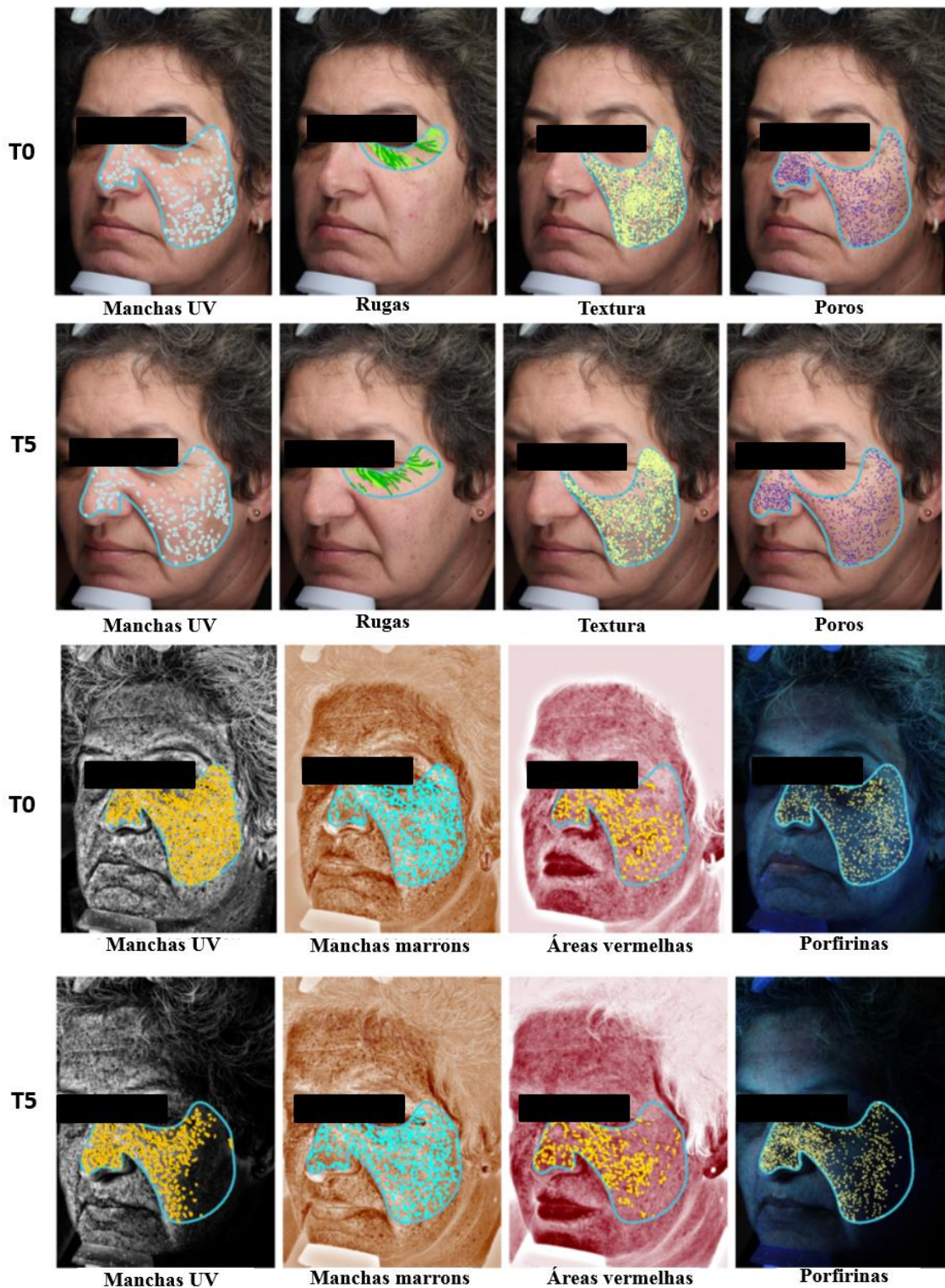


Figura 5 - Imagem típica gerada pela análise multispectral da face, com tratamento quantitativo pelo software. Imagens de paciente do grupo tratado com monometilsilanetriol.

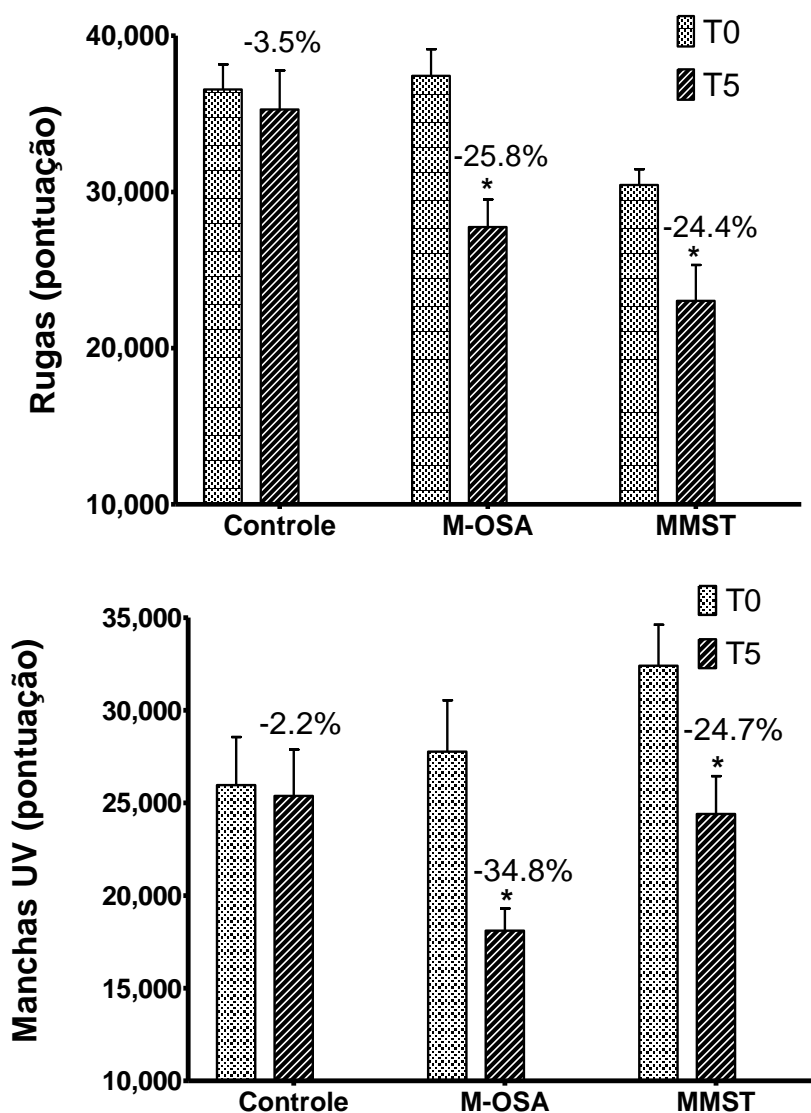


Figura 6 – Análises por imagem multiespectral dos fatores com significância estatística. (A) rugas e (B) manchas UV.

*Diferença estatisticamente significativa em relação a T0 (95% de confiança).

Para rugas, observou-se que houve diferenças significativas entre a primeira aplicação e as duas seguintes aplicações (3 meses e 5 meses) tanto entre as usuárias do SiliciuMax[®] Pó como entre as usuárias do SiliciuMax[®] Líquido. Não foram encontradas diferenças significativas nas participantes do grupo controle, o que confirma a dependência do efeito em relação ao tratamento usado.

No que se refere às manchas UV, os contrastes indicaram diferenças significativas entre o grupo de usuárias do produto em cápsulas entre os tempos 1 (pré-teste) e 3 (pós-teste de 5 meses) e entre os tempos 2 (pós-teste de 3 meses) e 3 (pós-teste de 5 meses). Já entre as usuárias de MMST, os resultados mostraram diferenças

significativas entre todos os tempos, com exceção, entre o pré-teste e o seguimento de 3 meses.

Para os outros fatores considerados, duas situações foram observadas. Para textura da pele, tamanho dos poros, comprimento dos cílios e porfirinas cutâneas, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas, mas as mesmas ocorreram para os tratamentos e o grupo controle – mais uma vez, isto pode estar relacionado a efeitos sazonais. Para os outros parâmetros avaliados (áreas vermelhas, manchas marrons, volume dos cílios e TruSkin Age®), diferenças não significativas foram observadas em todas as análises realizadas.

Em seguida, foram realizadas análises com os parâmetros bioquímicos avaliados. Uma vez que, para as variáveis químicas, as participantes só foram avaliadas nos tempos zero e cinco meses, efetuaram-se testes *t* para amostras emparelhadas, comparando-se os tempos de cada grupo. Na Figura 7, estão descritos os resultados estatisticamente significativos.

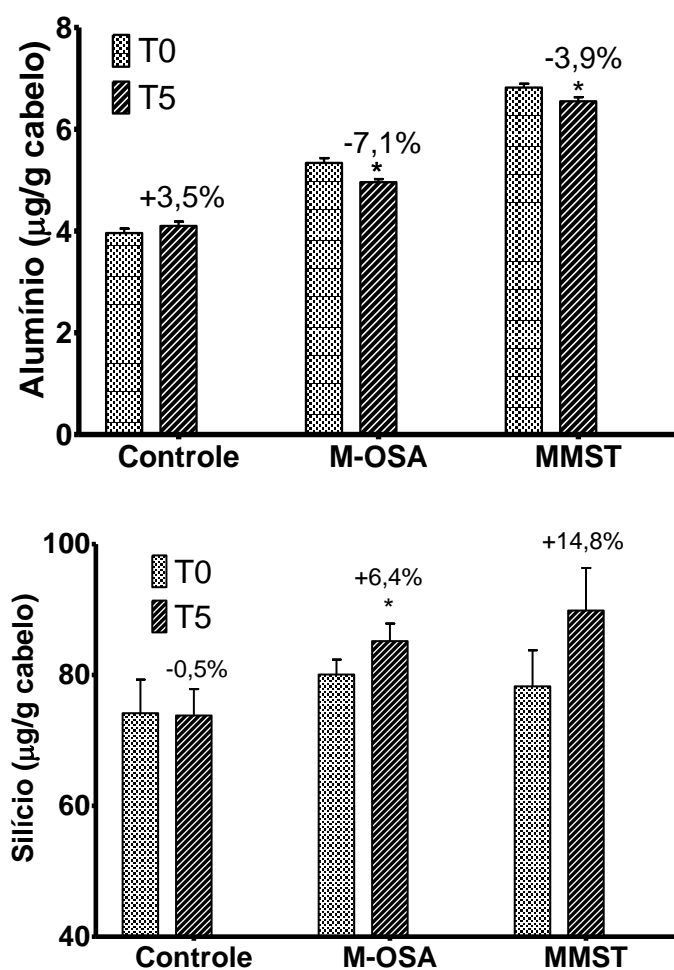


Figura 7 – Resultados significativos da análise mineral capilar. (A) alumínio e (B) silício.
*Diferenças estatisticamente significativas (95% de confiança).

Para o grupo controle, nenhuma variável apresentou diferença estatisticamente significativa no tempo zero (pré-teste) para o tempo cinco (seguimento em cinco meses). No grupo de participantes que utilizaram M-OSA, observou-se diferença estatisticamente significativa para Al, que passou de 5,34, no pré-teste, para 4,96, no pós-teste em cinco meses. O Si também apresentou diferença estatisticamente significativa, passando de 80,07, no pré-teste, para 85,18, no pós-teste (5 meses). Por fim, em relação ao grupo de participantes que utilizaram MMST, verificou-se diferença estatisticamente significativa para alumínio, que passou de 6,82, no pré-teste, para 6,55, no pós-teste cinco meses depois da utilização do produto.

Com o intuito de verificar se há diferença nas médias entre os grupos após o tratamento, executou-se a análise variância (ANOVA *one-way*). Na Tabela 12 são descritos apenas os resultados que apresentaram significância abaixo de 0,05, entretanto é válido ressaltar que tal teste foi realizado para todos os elementos químicos avaliados (Apêndices D, E e F).

O presente estudo também avaliou outros elementos (antimônio, estanho, molibdênio, arsênio, zinco, entre outros). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nas análises realizadas envolvendo tais variáveis. No Apêndice G, é possível ver o resultado do teste *t* para amostras pareadas e a ANOVA para todos os elementos químicos.

Finalmente, buscou-se avaliar, por meio do questionário de autoeficácia percebida, a percepção das participantes acerca de mudanças na pele, no cabelo e nas unhas. Para avaliar esses aspectos, as respondentes utilizaram uma escala com valores entre 1 e 10, na qual 1 é considerado que não houve melhoria e 10 que houve excelente melhoria. Os resultados dessas análises são apresentados na Tabela 3.

Em relação ao grupo controle, apenas o amarelamento das unhas apresentou diferença estatisticamente significativa nos tempos 3 e 5, saindo de 0,88 para 5,13. Em relação ao grupo de participantes que utilizaram M-OSA, observa-se diferença estatisticamente significativa para oleosidade da pele, passando de 3,50 para 6,00; quantidade de áreas escurecidas na pele, passando de 4,40 para 7,30; velocidade do clareamento da pele, passando de 3,90 para 6,60; e em mancha nas unhas, passando de 3,30 para 6,20.

Em relação ao grupo de participantes que utilizaram MMST, observa-se diferença estatisticamente significativa para quantidade de áreas escurecidas do rosto,

passando de 3,88 para 7,63; rugas/linhas de expressão dos lábios, passando de 4,00 para 6,11; rugas/linhas de expressão da testa, passando de 4,50 para 6,90; vitalidade do cabelo, passando de 6,67 para 8,58; e amarelamento das unhas, passando de 3,33 para 8,22. É valido destacar que foram realizados testes de comparação de média para todas as variáveis do questionário de autoeficácia percebida, os resultados podem ser vistos nos Apêndices H, I e J.

Tabela 3 - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida para os grupos.

Grupo	Variáveis	3 meses (M ± DP)	5 meses (M ± DP)	p
1 (Controle)	<i>Unhas</i>			
	Amarelamento	0,88 ± 1,73	5,13 ± 3,68	0,03
2 (M-OSA)	<i>Pele</i>			
	Oleosidade	3,50 ± 3,07	6,00 ± 3,12	0,02
	Quantidade de áreas escurecidas	4,40 ± 2,84	7,30 ± 1,49	0,02
	Velocidade de clareamento	3,90 ± 2,69	6,60 ± 2,63	0,02
	<i>Unhas</i>			
3 (MMST)	Manchas	3,30 ± 3,71	6,20 ± 3,05	0,03
	<i>Pele</i>			
	Quantidade de áreas escurecidas	3,88 ± 2,42	7,63 ± 2,20	0,04
	Rugas/ Linhas de expressão (lábios)	4,00 ± 2,78	6,11 ± 2,03	0,03
	Rugas/ linhas de expressão (testa)	4,50 ± 3,27	6,90 ± 1,73	0,01
	<i>Cabelo</i>			
	Vitalidade	6,67 ± 2,61	8,58 ± 1,00	0,03
<i>Unhas</i>				
	Amarelamento	3,33 ± 4,56	8,22 ± 2,68	0,05

M = média. DP = Desvio-padrão.

Notas variaram de 1 a 10 (1 – nenhuma melhoria e 10 – excelente melhoria). A percepção de melhora deveria ser baseada nas condições iniciais de cada voluntária.

Com o objetivo de verificar se há diferença entre os grupos no que se refere ao questionário de autoeficácia percebida, procedeu-se com a análise de variância (ANOVA *one-way*). O teste foi realizado comparando as medidas nos dois tempos, entretanto, só foram encontradas diferenças significativas no tempo 5, as quais são apresentadas na Figura 8.

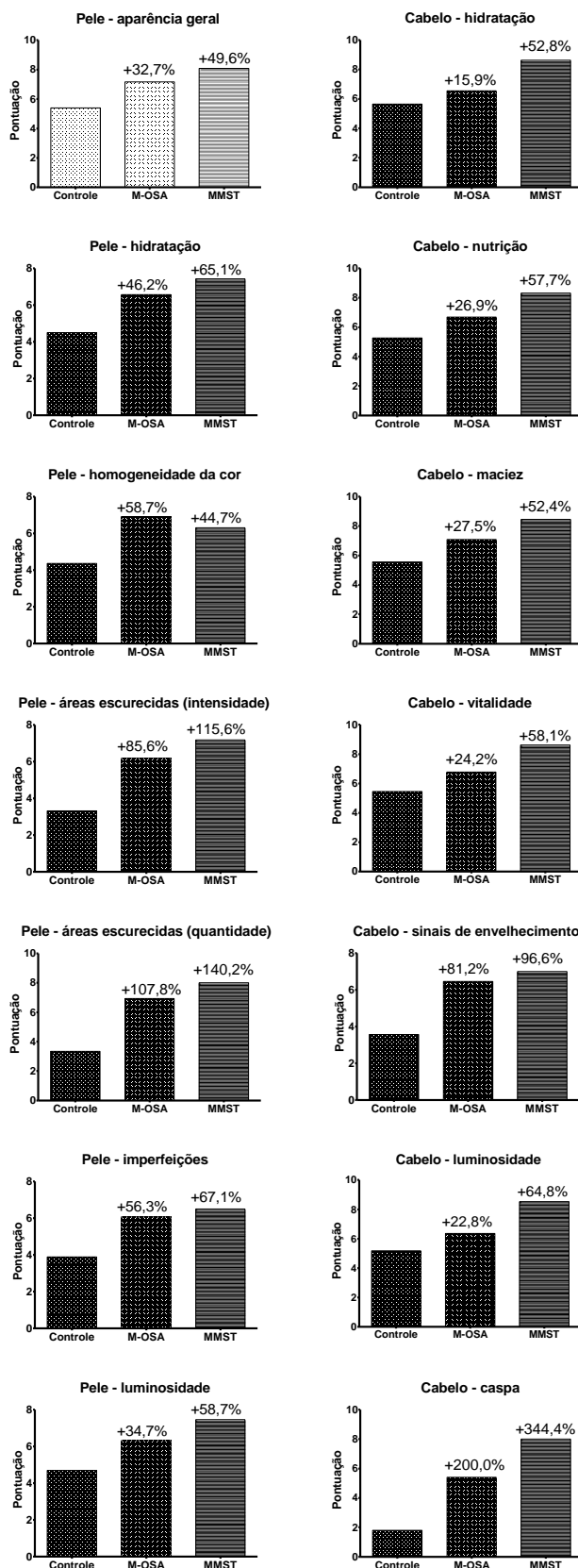


Figura 8 – Comparação das médias de eficácia autopercebida em função do grupo no final do estudo (5 meses). Todos os parâmetros apresentaram diferenças significativas entre o controle e o tratamento (95% de confiança).

Testes *post hoc* de *Bonferroni* apontaram que, para a variável aparência geral da pele as participantes do grupo tratado com MMST se diferenciaram significativamente ($p = 0,02$) do grupo controle, o mesmo acontece para a variável hidratação da pele ($p = 0,02$). Em relação a homogeneidade da pele, as participantes do grupo tratado com M-OSA se diferenciaram significativamente das participantes do grupo controle ($p = 0,05$). No que se refere a intensidade da cor das áreas escurecidas as participantes do grupo MMST se diferenciam significativamente das participantes do grupo controle ($p = 0,01$). Para a variável quantidade de áreas escurecidas observa-se diferença significativa entre as participantes do grupo controle e as participantes do grupo M-OSA ($p = 0,002$) e MMST ($p = 0,0002$). Para a variável uniformização das imperfeições da pele as participantes do grupo MMST se diferenciam significativamente das participantes do grupo controle ($p = 0,04$). A última variável de avaliação da pele, viço/luminosidade, apresenta uma diferença significativa entre as participantes do grupo MMST e as participantes do grupo controle ($p = 0,03$).

Em relação as variáveis que avaliavam questões relacionadas ao cabelo, é possível observar uma diferença significativa entre as participantes do grupo MMST e as participantes do grupo controle para as variáveis: hidratação ($p = 0,02$); nutrição ($p = 0,02$); maciez ($p = 0,04$); vitalidade ($p = 0,01$); luminosidade ($p = 0,01$); e caspa ($p = 0,03$). Não foram encontradas diferenças significativas entre as participantes do grupo M-OSA e participantes do grupo controle, bem como entre as participantes do grupo M-OSA e do grupo MMST.

Deve-se ressaltar que todas as variáveis do questionário de eficácia autorreferida foram submetidas a análise de variância (ANOVA *one-way*). Na Figura 8 são apresentadas apenas as variáveis que apresentam significância menor ou igual a 0,05. Os resultados não significativos estão nos Apêndices K e L.

No presente estudo, foram utilizadas duas formas diferentes de Si: M-OSA e MMST. Diferente do que foi encontrado por Sripanyakorn e colaboradores (2009), M-OSA, e não MMST, produziu um aumento notável e significativo em Si nos cabelos dos voluntários. No entanto, eles quantificaram o aumento de Si no sangue, não nos cabelos. Jugdaohsingh e colaboradores (2013) também estudaram o metabolismo do MMST em um estudo de suplementação de 4 semanas, utilizando o sangue e a urina como matrizes biológicas. Seus dados mostraram que 4 semanas de suplementação de MMST aumentaram significativamente as concentrações séricas totais de silício com mediana de 272 $\mu\text{g/L}$ versus mediana basal de 173 $\mu\text{g/L}$ ($p = 0,0002$) ou mediana de placebo de 191

$\mu\text{g/L}$ ($p = 0,003$). Na urina, as concentrações totais de silício após suplementação de silício durante 4 semanas resultaram em uma média de $17,0 \text{ mg/L}$ *versus* linha de base de $8,5 \text{ mg/L}$ ($p = 0,008$) ou medicação placebo de $7,8 \text{ mg/L}$ ($p = 0,007$).

Escolheu-se o cabelo como matriz biológica por causa de suas aplicações generalizadas em investigações toxicológicas, clínicas, ambientais e forenses (POZEBON, 2017). Também reflete a exposição de longo prazo, e não o *status* momentâneo de um determinado elemento dentro do corpo, como ocorre com o sangue. Tem um interesse particular na biomonitorização de metais pesados, pois é um veículo para a excreção de tais substâncias, porque os cátions metálicos são capazes de se ligar ao enxofre presente na queratina da matriz do cabelo (MOREDA-PINEIRO *et al.*, 2007; GIL *et al.*, 2011). Nesse sentido, um resultado relacionado foi encontrado para o uso de M-OSA e MMST, uma vez que ambos os tratamentos reduziram, após 5 meses, os níveis de alumínio do cabelo. O magnésio e o fósforo também apresentaram diferentes níveis entre os três grupos, mas o efeito não pode ser relacionado aos próprios tratamentos, apenas ao tempo. Pelo contrário, a redução de alumínio foi realmente correlacionada diretamente ao consumo de M-OSA e MMST. Este efeito está de acordo com a literatura: estudos epidemiológicos já sugeriram que o silício pode prevenir a absorção de alumínio e/ou aumentar sua excreção (EDWARDSON *et al.*, 1993; GONZALEZ-MUÑOZ *et al.*, 2008; FRISARDI *et al.*, 2010; DAVENWARD *et al.* 2013). De fato, na natureza, o silício prontamente forma complexos com alumínio e, portanto, os aluminossilicatos são a forma mais prevalente de silicatos (MARTIN, 2013). A redução dos níveis de alumínio no corpo é de grande importância devido a sua neurotoxicidade, principalmente na patogênese da doença de Alzheimer, e porque vivemos e em um mundo em que é praticamente impossível não ser exposto a tal elemento (EXLEY, 2017; BONDY, 2017).

Outros resultados importantes encontrados em nosso estudo foram a redução de rugas faciais e manchas UV - a ligação entre exposição solar e hiperpigmentação é clara a partir da literatura, como ocorre no melasma (NICOLAIDOU, 2014). Estudos recentes com Si orgânico estabilizados por outras formas químicas também mostram resultados semelhantes. Kalil e colaboradores (2017) mostraram que, em uma pequena população, o uso de OSA estabilizado por colágeno hidrolisado (dose diária = 600 mg) forneceu resultados positivos sobre firmeza, hidratação e textura da pele. No entanto, esses resultados foram encontrados durante a avaliação clínica pelo dermatologista, e não pela avaliação de imagens multiespectrais, embora tenham usado o mesmo dispositivo que o utilizado neste estudo. Não foram encontradas alterações nas rugas ou manchas UV, o

que corroborou a hipótese de que a forma química de estabilização do Si realmente afeta seus efeitos sobre o corpo humano.

Barel e colaboradores (2005) também avaliaram os efeitos da OSA na pele, unhas e cabelo, mas usando uma molécula estabilizada com colina (dose diária de Si = 10 mg, durante 20 semanas, em 50 mulheres com pele com fotodano). Eles avaliaram os efeitos deste suplemento usando um corneômetro (para medir a hidratação da pele), um viscosímetro (para propriedades viscoelásticas da pele) e um visiômetro (para *microrelief*/rugosidade) e também parâmetros bioquímicos no soro. Eles demonstraram um aumento na concentração sérica de Si e efeitos positivos na superfície da pele e nas propriedades mecânicas da pele e na fragilidade das unhas, mas não foi feita menção a rugas ou manchas UV.

Efeitos relacionados ao consumo de Si na textura da pele e no comprimento dos cílios também foram observados ao longo do estudo para todos os grupos. Esses efeitos podem ser atribuídos ao papel que o Si desempenha na síntese de colágeno (estimula a síntese de colágeno tipo I), na ativação enzimática e na reticulação em tecidos conjuntivos e no aumento da densidade das fibras elásticas (CALOMME *et al.*, 1997; SEABORN, 2002; REFFITT *et al.*, 2003). A redução de colágeno, proteoglicanos e glicosaminoglicanos, bem como a degradação de fibras elásticas, são fatores-chave no envelhecimento da pele, o que pode ser observado como flacidez (HERREROS *et al.*, 2007). Além disso, o Si também mostrou fornecer conexões importantes entre o ácido hialurônico, os proteoglicanos e a água (CARLISLE, 1976; SCHWARZ, 1973). Todos esses dados são pontos fortes que corroboram os achados do nosso estudo sobre o melhoramento dos parâmetros da pele facial. O que também corrobora os resultados analíticos é a satisfação auto-relatada dos pacientes com o tratamento, na escala de 1 a 10. A comparação entre os tratamentos e o controle mostrou maior número de parâmetros bem avaliados para aqueles que usaram MMST em vez de M-OSA. Mas, de uma maneira geral, ambos os tratamentos foram capazes de proporcionar satisfação aos voluntários nos parâmetros do cabelo, das unhas e da pele.

Acredita-se que este é o primeiro estudo clínico sobre M-OSA e MMST para avaliar os parâmetros aqui descritos, o que acrescenta evidência ao que já está na literatura para essas substâncias. Como perspectivas futuras, se prevê uma continuidade deste trabalho com um maior período de acompanhamento e uma população de amostra maior, pois estas foram duas limitações do estudo. As avaliações histopatológicas também são

recomendadas, bem como o uso de ferramentas aprimoradas para permitir a visualização dos resultados na qualidade do cabelo e das unhas.

6. CONCLUSÃO

O ácido ortossilícico estabilizado por maltodextrina (M-OSA) e o monometilsilanetriol (MMST) foram capazes de proporcionar os seguintes resultados em pacientes, após 5 meses de uso:

- melhorias no aspecto/quantidade de rugas faciais;
- melhoria no aspecto/quantidade de manchas solares;
- diminuição dos níveis de alumínio no organismo.

Além disso, as notas gerais dadas pela autoavaliação dos pacientes aos tratamentos mostram que são produtos adequados para o mercado, com alto grau de satisfação.

Estes dados conjuntos corroboram a utilização de suplementos de silício na prática clínica de dermatológica, para ambas as formas de apresentação.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, F. *et al.* Safety of organic silicon (monomethylsilanetriol, MMST) as a novel food ingredient for use as a source of silicon in food supplements and bioavailability of orthosilicic acid from the source. **EFSA JOURNAL**, v. 14, n. 4, 2016.
- ARAÚJO, L. A.; ADDOR, F.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n.3, p. 331-335.
- BAREL, A. *et al.* Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. **Archives of Dermatological research**, v. 297, n. 4, p. 147-153, 2005.
- BISSÉ, E. *et al.* Reference values for serum silicon in adults. **Analytical Biochemistry**, v. 337, n. 1, p. 130-135, 2005.
- BONDY, S. C.; CAMPBELL, A. Aluminum and neurodegenerative diseases. In: **Advances in Neurotoxicology**. Academic Press, 2017. p. 131-156.
- CALOMME, M. R.; BERGHE, D. A.V. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. **Biological Trace Element Research**, v. 56, n. 2, p. 153-165, 1997.
- CARLISLE, E. M. Silicon: an essential element for the chick. **Science**, v. 178, n. 4061, p. 619-621, 1972.
- CARLISLE, E. M.; BERGER, J. W.; ALPENFELS, W. F. A silicon requirement for prolyl hydroxylase activity. **Federal Proceedings**, v. 40, p.866.
- CHANDRASEKHAR, V.; BOOMISHANKAR, R.; NAGENDRAN, S. Recent developments in the synthesis and structure of organosilanols. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 5847-5910, 2004.
- CORADIN, T.; EGLIN, D.; LIVAGE, J. The silicomolybdic acid spectrophotometric method and its application to silicate/biopolymer interaction studies. **Spectroscopy**, v. 18, n. 4, p. 567-576, 2004.
- DAVENWARD, S. *et al.* Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminum hypothesis' in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 33, n. 2, p. 423-430, 2013.
- EDWARDSON, J. A. *et al.* Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. **The Lancet**, v. 342, n. 8865, p. 211-212, 1993.
- EXLEY, C. Aluminum should now be considered a primary etiological factor in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 1, n. 1, p. 23-25, 2017.
- FAGRON. SiliciuMax. Disponível em: <<https://br.fagron.com/pt-br/news/siliciumax>>. Acesso em: 20 fev 2018.

FARRER, J. H.; RAJFER, J. Silicate urolithiasis. **The Journal of Urology**, v. 132, n. 4, p. 739-740, 1984.

GIL, F. *et al.* Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. **Science of the Total Environment**, v. 409, n. 6, p. 1172-1180, 2011.

GONZALEZ-MUNOZ, M. J. *et al.* Beer consumption reduces cerebral oxidation caused by aluminum toxicity by normalizing gene expression of tumor necrotic factor alpha and several antioxidant enzymes. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 3, p. 1111-1118, 2008.

JUGDAOHSINGH, R. *et al.* Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans—. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 4, p. 944-949, 2000.

JUGDAOHSINGH, R. *et al.* Dietary silicon intake and absorption. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 5, p. 887-893, 2002.

JUGDAOHSINGH, R. *et al.* The silicon supplement ‘Monomethylsilanetriol’ is safe and increases the body pool of silicon in healthy Pre-menopausal women. **Nutrition & Metabolism**, v. 10, n. 1, p. 37, 2013.

JURKIĆ, Le M. *et al.* Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: new perspectives for therapy. **Nutrition & Metabolism**, v. 10, n. 1, p. 2, 2013.

LASSUS, A. Colloidal silicic acid for oral and topical treatment of aged skin, fragile hair and brittle nails in females. **Journal of International Medical Research**, v. 21, n. 4, p. 209-215, 1993.

MOREDA-PIÑEIRO, J. *et al.* Determination of major and trace elements in human scalp hair by pressurized-liquid extraction with acetic acid and inductively coupled plasma–optical-emission spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 388, n. 2, p. 441-449, 2007.

LE LOCH, R.S. **El Silicio Orgánico**. Sirio, 2010.

LE RIBAUT, L. **El Silicio Orgánico de 5ª Generación y sus Aplicaciones en el Campo de la Salud**. Fondation Loïc Le Ribault, 2015

NICOLAIDOU, E.; KATSAMBAS, A. D. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. **Clinics in Dermatology**, v. 32, n. 1, p. 66-72, 2014.

O'DELL, B. L.; SUNDE, Roger A. (Ed.). **Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements**. CRC Press, 1997.

PENG, S. Silicon-Based Life in the Solar System. **Silicon**, v. 7, n. 1, p. 1-3, 2015.

PETERSEN V. K., C. L. *et al.* Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen. **Journal of Cosmetic Dermatology**, 2017.

POPPLEWELL, J. F. *et al.* Kinetics of uptake and elimination of silicic acid by a human subject: a novel application of ³²Si and accelerator mass spectrometry. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 69, n. 3, p. 177-180, 1998.

POZEBON, D.; SCHEFFLER, G. L.; DRESSLER, V. L. Elemental hair analysis: A review of procedures and applications. **Analytica Chimica Acta**, 2017.

PRICE, C. T.; KOVAL, K. J.; LANGFORD, J. R. Silicon: A review its potential role in the prevention and treatment of post menopausal osteoporosis. **International Journal of Endocrinology**, 2013.

PRUKSA, S. *et al.* Silicon balance in human volunteers; a pilot study to establish the variance in silicon excretion versus intake. **Nutrition & Metabolism**, v. 11, n. 1, p. 4, 2014.

REFFITT, D. M. *et al.* Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 76, n. 2, p. 141-147, 1999.

REFFITT, D. M. *et al.* Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. **Bone**, v. 32, p. 127-135, 2003.

ROWE, V. K. *et al.* Toxi-eological Studies on certain Commercial Silieones and Hydrolyzable Silane Intermediates. **Journal of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 30, n. 6, p. 332-52, 1948.

SEABORN, C. D.; NIELSEN, Forrest H. Beneficence for Bones, Brains. **Nutrition Today**, p. 13, 1993.

SIGEL, A.; SIGEL, H.; SIGEL, R. KO (Ed.). **Interrelations between essential metal ions and human diseases**. Springer Netherlands, 2013.

SPECTOR, T. D. *et al.* Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 9, n. 1, p. 85, 2008.

SRIPANYAKORN, S. *et al.* The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. **British Journal of Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 825-834, 2009.

STOECKER, B. J.; HOPKINS, L. L. **Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements**. 1984.

WICKETT, R. R. *et al.* Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair. **Archives of Dermatological Research**, v. 299, n. 10, p. 499-505, 2007.

ANEXO I – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisa.

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso de suplemento alimentar à base de silício em humanos sadios

Pesquisador: Hudson Caetano Polonini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65956117.7.0000.5103

Instituição Proponente: SUPREMA-SOCIEDADE UNIVERSITARIA PARA O ENSINO MEDICO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.032.724

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo experimental randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em indivíduos sadios, os quais serão divididos em três grupos (n=15/grupo): (i) controle (placebo), (ii) usuário de SiliciuMax® Pó (1 cápsula contendo 5mg de silício elementar a cada 12h) (iii) usuário de SiliciuMax® Líquido (1 colher dosadora contendo 5 mg de silício elementar a cada 12h). A duração da intervenção será de cinco meses, com análises nos tempos = 0, 3 meses e 5 meses pós intervenção.

Resultados e os impactos esperados: Espera-se caracterizar se a utilização de SiliciuMax® em pó ou em solução, após 5 meses, oferece melhoria ou não nos parâmetros avaliados durante o estudo, contemplando parâmetros dermatológicos, bioquímicos e auto-referidos.

Objetivo da Pesquisa:

2.1. Objetivo geral

Investigar os efeitos da ingestão oral de silício, nas formas sólida (comercialmente disponível como "SiliciuMax® Pó") ou líquida (comercialmente disponível como "SiliciuMax® Líquido"), sobre a pele, cabelos e unhas de voluntários sadios.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliação de parâmetros dermatológicos não invasivos (hidratação, oleosidade, descamação e presença de porfirinas) em voluntários sadios após a utilização de SiliciuMax® em pó ou em

Endereço: BR 040, Km 796

Bairro: Salvaterra

CEP: 36.045-410

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2101-5055

Fax: (32)2101-5046

E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 2.032.724

solução.

- Avaliação do balanço mineral no cabelo e saliva em voluntários sadios após a utilização de SiliciuMax® em pó ou em solução.
- Avaliação da auto-percepção de melhoria da qualidade de cabelos, pele e unhas em voluntários sadios após a utilização de SiliciuMax® em pó ou em solução.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Trata-se o presente estudo da utilização de suplemento alimentar e não medicamento e cuja utilização se dará nas mesmas composições, dosagens e via de administração dos produtos atualmente disponíveis no mercado, de comercialização autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dessa forma, classifica-se o estudo como risco mínimo. Os pacientes que não tenham alergia declarada a algum componente do produto podem vir a apresentar sinais de alergia. O material biológico coletado será a saliva, através de salivação passiva, o que não constitui risco ao paciente.

Benefícios:

Dados da literatura comprovam que a suplementação com silício propicia melhorias em diversos parâmetros de cabelos, unhas e pele. Os pacientes alocados nos grupos tratados podem vir a se beneficiar destes efeitos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo pertinente com métodos adequados para responder ao objetivo do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados de forma satisfatória e devidamente assinados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P	30/03/2017		Aceito

Endereço: BR 040, Km 796
 Bairro: Salvaterra CEP: 36.045-410
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2101-5055 Fax: (32)2101-5046 E-mail: cep@suprema.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



Continuação do Parecer: 2.032.724

Básicas do Projeto	ETO_847084.pdf	11:21:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	30/03/2017 11:21:03	Hudson Caetano Polonini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEsilicioREVISADO.docx	30/03/2017 11:20:49	Hudson Caetano Polonini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura.pdf	21/02/2017 16:25:28	Hudson Caetano Polonini	Aceito
Outros	Questionario.docx	21/02/2017 09:39:18	Hudson Caetano Polonini	Aceito
Folha de Rosto	doc20170221082724.pdf	21/02/2017 08:51:10	Hudson Caetano Polonini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 26 de Abril de 2017

Assinado por:
Soraida Sozzi Miguel
(Coordenador)

Endereço: BR 040, Km 796
Bairro: Salvaterra CEP: 36.045-410
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2101-5055 Fax: (32)2101-5046 E-mail: cep@suprema.edu.br

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A Sra. está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa “Avaliação do uso de suplemento alimentar à base de silício em humanos sadios”. Nesta pesquisa pretendemos avaliar se a utilização de suplementos alimentares contendo silício podem melhorar a pele, os cabelos e as unhas das pessoas que participarem. O motivo que nos leva a estudar isso é que atualmente existem vários produtos comerciais contendo silício para melhorar a pele, os cabelos e as unhas das pessoas, mas nenhuma evidência científica publicada que comprove esta ação para o produto em questão (SiliciuMax® Pó e SiliciuMax® Líquido).

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: a Sra. passará por uma avaliação médica inicial para saber se pode ou não participar da pesquisa. Caso possa, receberá os produtos para usar durante todo o tempo do estudo, que é de 5 meses. Caso você receba cápsulas, deverá tomar 1 cápsula a cada 12 horas. Caso você receba o líquido, deverá tomar uma colher de medida a cada 12 horas. Depois da primeira consulta com a médica (na qual ela olhará a qualidade da sua pele, cabelos e unhas usando equipamentos que serão somente encostados nessas partes, e fará a coleta de 5 mL de sua saliva e de 300 mg de cabelo da parte de trás, sem deixar marcas ou buracos no cabelo), você deverá retornar a ela após 3 meses e 5 meses. Nesses retornos, ela novamente fará a verificação da qualidade de sua pele, cabelos e unhas e fará também a coleta de saliva (o cabelo será coletado de novo só após os 5 meses). Além disso, haverá um pequeno questionário a responder nesses dois retornos. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em possíveis alergias a algum componente dos produtos, que devem ser comunicados com urgência se acontecerem, para que a médica faça os cuidados necessários (porém, o silício faz parte do nosso corpo, então a probabilidade de alergias acontecerem é muito pequena). A pesquisa contribuirá para que a sociedade possa ter acesso, possivelmente, a um tratamento estético com comprovada qualidade e segurança. O projeto apresenta risco mínimo ao voluntário e você não precisará mudar o seu dia-a-dia durante o estudo: sua rotina fica a mesma. Não há evidência de efeitos adversos pela utilização destes suplementos, mesmo após vários anos consecutivos de uso e mesmo durante gravidez e amamentação

Para participar deste estudo a Sra. não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, a Sra. tem assegurado o direito a indenização. A Sra. terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a Sra. é atendida. O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. A Sra. não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, e a outra será fornecida à Sra. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo,

atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Declaro ter lido este texto, compreendido todas as etapas do procedimento e também ter tido oportunidade para esclarecer todas as dúvidas pertinentes.

Desta forma, eu concordo, voluntariamente, em participar desta avaliação e em autorizar o uso dos dados obtidos em pesquisas.

Em, _____

Avaliado

Nome completo: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Assinatura do avaliado

Pesquisador responsável

Nome completo: Hudson Caetano Polonini

Endereço: Rua Olegário Maciel, 482, ap. 406, Santa Helena, Juiz de Fora – MG. CEP 36015-350

Telefone: (32) 99117-8637

Assinatura do pesquisador

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

BR 040 Km 796 bairro Salvaterra, Juiz de Fora – MG

Horário de funcionamento: 8:00 às 12:00 horas de segunda a sexta

Telefone: (32) 2101 5000

APÊNDICE B – Questionário utilizado na avaliação clínica de suplemento de silício orgânico oral.

Em uma escala de 1 a 10, na qual 1 é considerado que não houve melhoria e 10 é considerado que houve excelente melhoria, como você classificaria as mudanças ocorridas em sua pele durante a utilização do produto?

- Hidratação
- Homogeneidade do tom da pele
- Quantidade de áreas escurecidas
- Intensidade da cor das áreas escurecidas
- Rugas/ linhas de expressão na região dos lábios
- Rugas/ linhas de expressão na região da testa
- Rugas/ linhas de expressão na região dos olhos
- Aparência geral
- Maciez
- Sinais de envelhecimento
- Viço/luminosidade
- Efeito clareador
- Velocidade de clareamento
- Uniformização das imperfeições da pele
- Oleosidade
- Descamação
- Acne

Em uma escala de 1 a 10, na qual 1 é considerado que não houve melhoria e 10 é considerado que houve excelente melhoria, como você classificaria as mudanças ocorridas em seu cabelo durante a utilização do produto?

- Aparência geral
- Hidratação
- Nutrição
- Maciez
- Vitalidade
- Sinais de envelhecimento
- Viço/luminosidade
- Oleosidade
- Caspa

Em uma escala de 1 a 10, na qual 1 é considerado que não houve melhoria e 10 é considerado que houve excelente melhoria, como você classificaria as mudanças ocorridas em suas unhas durante a utilização do produto?

- Aparência geral
- Resistência
- Crescimento
- Amarelamento
- Manchas
- Textura

APÊNDICE C – Comparação dos parâmetros dermatológicos entre os grupos a partir do pré-teste e dos pós-testes.

Variável	Fator	F	p
Manchas direitas	Tempo	0,55 (1,58 – 56,76)	0,54
	Grupo	0,66 (2 – 36)	0,52
	Tempo x Grupo	0,62 (3,15 – 56,76)	0,61
Manchas esquerdas	Tempo	0,84 (1,0 – 36,61)	0,38
	Grupo	1,38 (2 - 36)	0,26
	Tempo x Grupo	1,05 (2,03 – 36,61)	0,36
Manchas frontais	Tempo	1,90 (2 – 72)	0,16
	Grupo	1,34 (2 -36)	0,27
	Tempo x Grupo	0,31 (4 –72)	0,87
Manchas marrons (direitas)	Tempo	0,84 (1,05 – 37,97)	0,37
	Grupo	1,13 (2 – 36)	0,33
	Tempo x Grupo	1,26 (2,11 – 37,97)	0,30
Manchas marrons (esquerdas)	Tempo	1,51 (1,18 – 42,51)	0,23
	Grupo	0,43 (2 -36)	0,65
	Tempo x Grupo	0,88 (2,36 - 42,51)	0,44
Manchas marrons (frontais)	Tempo	1,31 (1,01 – 36,37)	0,26
	Grupo	1,20 (2 - 36)	0,31
	Tempo x Grupo	1,33 (2,02 – 36,37)	0,28
Áreas vermelhas (direitas)	Tempo	0,67 (1,45 – 52,22)	0,47
	Grupo	1,89 (2 - 36)	0,17
	Tempo x Grupo	0,74 (2,90 – 52,22)	0,53
Áreas vermelhas (esquerdas)	Tempo	1,84 (1,07 - 38,69)	0,18
	Grupo	1,36 (2 - 36)	0,27
	Tempo x Grupo	1,45 (2,14 - 38,69)	0,25
Áreas vermelhas (frontais)	Tempo	1,30 (1,05 - 37,93)	0,26
	Grupo	1,57 (2 - 36)	0,22
	Tempo x Grupo	1,07 (2,11 - 37,93)	0,35
Porfirinas (direitas)	Tempo	1,37 (1,10 - 39,50)	0,25
	Grupo	0,12 (2 - 36)	0,88
	Tempo x Grupo	0,70 (2,19 - 39,50)	0,51
Porfirinas (frontais)	Tempo	0,32 (1,12 - 40,04)	0,60
	Grupo	2,41 (2 - 36)	0,10
	Tempo x Grupo	0,99 (2,24 - 40,04)	0,39
Truskin® direito	Tempo	0,02 (2 - 72)	0,98
	Grupo	1,04 (2 - 36)	0,36
	Tempo x Grupo	2,02 (4 - 72)	0,10
Truskin® esquerdo	Tempo	2,11 (2 - 72)	0,13
	Grupo	1,55 (2 - 36)	0,23
	Tempo x Grupo	0,34 (4 - 72)	0,85
Volume dos cílios direitos	Tempo	1,55 (1,54 - 55,52)	0,22
	Grupo	0,65 (2 - 36)	0,53
	Tempo x Grupo	0,38 (3,08 - 55,52)	0,77

Volume dos cílios esquerdos	Tempo	0,63 (1,65 - 59,48)	0,51
	Grupo	1,98 (2 - 36)	0,15
	Tempo x Grupo	1,41 (3,30 - 59,48)	0,24
Volume dos cílios frontais	Tempo	1,53 (1,14 - 40,91)	0,23
	Grupo	1,30 (2 - 36)	0,28
	Tempo x Grupo	0,09 (2,27 - 40,91)	0,93
Rugas esquerdas	Tempo	0,73 (1,02 - 36,82)	0,40
	Grupo	0,46 (2 - 36)	0,63
	Tempo x Grupo	0,75 (2,05 - 36,82)	0,48
Rugas frontais	Tempo	0,53 (1,25 - 44,98)	0,59
	Grupo	1,55 (2 - 36)	0,23
	Tempo x Grupo	0,65 (2,50 - 44,98)	0,56
Textura esquerda	Tempo	0,54 (1,26 - 45,24)	0,51
	Grupo	0,10 (2 - 36)	0,91
	Tempo x Grupo	0,80 (2,51 - 45,24)	0,48
Textura frontal	Tempo	1,13 (1,53 - 55,16)	0,32
	Grupo	0,63 (2 - 36)	0,54
	Tempo x Grupo	1,69 (3,06 - 55,16)	0,18
Manchas UV frontais	Tempo	3,58 (1,21 - 43,48)	0,06
	Grupo	0,94 (2 - 36)	0,40
	Tempo x Grupo	0,65 (2,42 - 43,48)	0,56

APÊNDICE D - Comparação de médias para as variáveis químicas no grupo controle.

Variável	Tempo 0		Tempo 5		I.C. (95%)		t (p)	d
	Média	±	Média	±	Min.	Max		
Hg	0,37	0,41	0,29	0,36	-0,09	0,26	1,06 (0,31)	0,22
Li	0,53	0,72	0,56	0,76	-0,06	0,02	-1,27 (0,23)	-0,03
Be	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
B	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Na	87,78	168,32	89,52	170,41	-4,89	1,41	-1,23 (0,25)	-0,01
Mg	145,09	137,03	148,61	139,20	-7,38	0,33	-2,04 (0,07)	-0,03
Al	3,96	3,64	4,10	3,57	-0,36	0,07	-1,50 (0,16)	-0,04
Si	74,17	44,13	73,81	44,04	-0,52	1,25	0,91 (0,38)	0,01
P	190,65	24,51	194,02	27,71	-11,47	4,72	-0,93 (0,37)	-0,13
S	67959,90	4711,55	69080,17	5109,96	-3755,38	1514,85	-0,95 (0,37)	-0,23
K	13,45	22,50	13,63	22,73	-0,56	0,20	-1,06 (0,32)	-0,01
Ca	123,43	116,52	126,58	119,08	-7,05	0,76	-1,80 (0,10)	-0,03
Ti	0,19	0,35	0,19	0,35	0,00	0,00	-1,14 (0,28)	0,00
V	0,04	0,06	0,04	0,06	0,00	0,00	-0,61 (0,55)	0,00
Cr	0,14	0,16	0,14	0,16	-0,01	0,00	-1,12 (0,29)	-0,02
Mn	0,77	0,64	0,78	0,64	-0,03	0,01	-1,06 (0,31)	-0,01
Fe	8,63	3,17	8,75	3,12	-0,39	0,15	-1 (0,34)	-0,04
Co	0,02	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	-1,79 (0,10)	-0,03
Ni	0,29	0,33	0,30	0,33	-0,01	0,00	-1,55 (0,15)	-0,01
Cu	16,81	5,22	17,09	5,28	-0,87	0,30	-1,09 (0,30)	-0,05
Zn	178,92	36,92	181,50	35,04	-9,80	4,63	-0,80 (0,44)	-0,07
Ge	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
As	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0 (1)	0,00
Se	0,57	0,19	0,58	0,19	-0,03	0,01	-0,88 (0,4)	-0,05
Rb	0,03	0,05	0,03	0,05	0,00	0,00	-0,25 (0,81)	0,00
Sr	7,25	7,02	7,42	7,15	-0,37	0,02	-2 (0,07)	-0,02
Zr	0,05	0,03	0,06	0,04	-0,01	0,00	-0,98 (0,35)	-0,06
Mo	0,03	0,01	0,03	0,01	0,00	0,00	-0,86 (0,41)	-0,05
Ag	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Cd	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00	0,00	-1,15 (0,28)	-0,01
Sn	0,80	1,19	0,80	1,19	-0,02	0,01	-1,06 (0,31)	-0,01
Sb	0,01	0,02	0,01	0,02	0,00	0,00	0,56 (0,59)	0,01
Te	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Ba	3,50	3,12	3,59	3,20	-0,21	0,02	-1,84 (0,10)	-0,03
W	0,10	0,07	0,10	0,07	0,00	0,00	-0,22 (0,83)	-0,01
Tl	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Pb	2,60	7,94	2,62	7,97	-0,04	0,01	-1,45 (0,18)	0,00
Bi	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	1 (0,34)	0,01
U	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0 (1)	0,00

APÊNDICE E - Comparação de médias para as variáveis químicas para o grupo tratado com ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina.

Variável	Tempo 0		Tempo 5		I.C. (95%)		t (p)	d
	Média	±	Média	±	Min.	Max		
Hg	0,61	0,56	0,41	0,51	-0,11	0,51	1,38 (0,19)	0,37
Li	0,61	1,14	0,63	1,17	-0,04	0,00	-1,74 (0,11)	-0,01
Be	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
B	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Na	5,29	3,18	5,27	3,26	-0,11	0,15	0,35 (0,73)	0,01
Mg	39,66	31,20	38,80	30,01	-1,11	2,82	0,95 (0,36)	0,03
Al	5,34	4,50	4,96	4,02	0,02	0,74	2,28 (0,04)	0,09
Si	80,07	45,28	85,18	47,69	-8,68	-1,55	-3,13 (0,01)	-0,11
P	192,14	15,16	189,61	16,99	-3,51	8,58	0,91 (0,38)	0,16
S	67837,24	6231,04	67090,35	8065,32	-1255,37	2749,15	0,81 (0,43)	0,10
K	2,41	3,57	2,45	3,69	-0,14	0,06	-0,88 (0,40)	-0,01
Ca	45,24	39,25	43,96	36,95	-1,05	3,62	1,20 (0,25)	0,03
Ti	0,16	0,10	0,15	0,09	0,00	0,01	1,55 (0,15)	0,06
V	0,02	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,92 (0,38)	0,04
Cr	0,13	0,11	0,12	0,10	-0,01	0,01	0,92 (0,37)	0,04
Mn	0,94	1,26	0,93	1,26	-0,02	0,03	0,50 (0,62)	0,00
Fe	9,32	3,03	9,22	3,19	-0,24	0,44	0,62 (0,55)	0,03
Co	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,52 (0,61)	0,01
Ni	0,19	0,11	0,18	0,10	-0,01	0,01	0,9 (0,39)	0,04
Cu	24,45	19,15	24,11	19,00	-0,67	1,35	0,74 (0,48)	0,02
Zn	181,97	29,31	180,10	32,29	-3,14	6,87	0,81 (0,43)	0,06
Ge	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0 (1)	0,00
As	0,02	0,05	0,02	0,05	0,00	0,00	0,63 (0,54)	0,01
Se	0,67	0,15	0,67	0,16	-0,01	0,02	0,76 (0,46)	0,04
Rb	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	-1 (0,34)	-0,01
Sr	2,32	2,32	2,23	2,09	-0,08	0,27	1,16 (0,27)	0,04
Zr	0,05	0,02	0,05	0,02	0,00	0,00	0,81 (0,43)	0,02
Mo	0,04	0,01	0,04	0,01	0,00	0,00	0,37 (0,72)	0,01
Ag	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Cd	0,03	0,06	0,03	0,06	0,00	0,00	0,77 (0,46)	0,02
Sn	0,22	0,29	0,22	0,29	0,00	0,01	0,97 (0,35)	0,01
Sb	0,04	0,07	0,03	0,06	0,00	0,01	1,06 (0,31)	0,04
Te	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Ba	1,52	1,64	1,45	1,43	-0,07	0,21	1,13 (0,28)	0,05
W	0,07	0,05	0,07	0,05	0,00	0,00	0,87 (0,40)	0,01
Tl	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Pb	0,36	0,46	0,36	0,47	-0,02	0,03	0,31 (0,77)	0,01
Bi	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
U	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,56 (0,58)	0,02

APÊNDICE F - Comparação de médias para as variáveis químicas no grupo tratado com monometilsilanetriol.

Variável	Tempo 0		Tempo 5		I.C. (95%)		t (p)	d
	Média	±	Média	±	Min.	Max		
Hg	0,81	1,10	0,62	1,03	-0,10	0,47	1,43 (0,18)	0,18
Li	0,25	0,71	0,25	0,71	-0,01	0,01	0,35 (0,73)	0,00
Be	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
B	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Na	76,91	167,24	79,09	168,93	-6,07	1,72	-1,21 (0,25)	-0,01
Mg	61,38	55,92	65,95	58,59	-11,21	2,06	-1,49 (0,16)	-0,08
Al	6,82	4,42	6,55	4,42	0,02	0,51	2,35 (0,04)	0,06
Si	78,27	30,04	89,86	55,17	-31,85	8,65	-1,24 (0,24)	-0,27
P	204,73	33,89	218,22	41,22	-38,11	11,14	-1,18 (0,26)	-0,36
S	71825,73	3657,11	77574,85	17642,96	-16760,96	5262,71	-1,13 (0,28)	-0,54
K	17,17	23,03	17,59	23,74	-1,35	0,52	-0,96 (0,35)	-0,02
Ca	74,83	61,43	84,27	72,93	-25,48	6,58	-1,27 (0,23)	-0,14
Ti	0,34	0,37	0,34	0,37	-0,01	0,01	-0,51 (0,62)	-0,01
V	0,02	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	-1,05 (0,31)	-0,12
Cr	0,23	0,19	0,27	0,28	-0,12	0,04	-1,08 (0,30)	-0,17
Mn	1,03	1,07	1,06	1,04	-0,09	0,04	-0,89 (0,39)	-0,02
Fe	10,79	2,90	11,39	2,71	-1,82	0,62	-1,07 (0,31)	-0,21
Co	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	-1,15 (0,27)	-0,11
Ni	0,18	0,10	0,22	0,18	-0,09	0,03	-1,06 (0,31)	-0,22
Cu	22,34	12,08	25,00	16,66	-7,73	2,42	-1,13 (0,28)	-0,18
Zn	176,07	53,07	186,99	55,30	-30,30	8,47	-1,22 (0,25)	-0,20
Ge	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,43 (0,67)	0,01
As	0,10	0,31	0,10	0,31	0,00	0,00	-0,81 (0,43)	0,00
Se	0,65	0,19	0,69	0,18	-0,11	0,03	-1,14 (0,28)	-0,20
Rb	0,04	0,06	0,04	0,06	0,00	0,00	-0,55 (0,59)	0,00
Sr	4,01	3,55	4,45	3,94	-1,15	0,28	-1,31 (0,21)	-0,12
Zr	0,11	0,19	0,11	0,19	-0,01	0,00	-0,86 (0,40)	-0,01
Mo	0,07	0,08	0,08	0,08	-0,01	0,00	-0,95 (0,36)	-0,03
Ag	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Cd	0,05	0,12	0,05	0,12	-0,01	0,00	-1,56 (0,14)	-0,02
Sn	0,50	0,82	0,65	1,20	-0,47	0,17	-1,02 (0,33)	-0,15
Sb	0,07	0,23	0,07	0,23	0,00	0,00	-0,96 (0,35)	0,00
Te	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Ba	2,35	1,65	2,62	1,99	-0,79	0,24	-1,15 (0,27)	-0,15
W	0,28	0,43	0,28	0,42	-0,02	0,01	-0,26 (0,8)	0,00
Tl	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-
Pb	0,53	0,87	0,55	0,89	-0,05	0,01	-1,14 (0,27)	-0,02
Bi	0,12	0,26	0,12	0,26	0,00	0,01	0,96 (0,35)	0,01
U	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	-0,99 (0,34)	-0,10

APÊNDICE G - Comparação de médias para as variáveis químicas entre os grupos.

Variável	Comparação entre os grupos	Diferença média	±	p	I.C. (95%)		F (p)	
					Min.	Max		
Hg	1	2	-0,13	0,30	1,00	-0,87	0,62	0,68 (p = 0,51)
		3	-0,33	0,29	0,79	-1,07	0,40	
	2	1	0,13	0,30	1,00	-0,62	0,87	
		3	-0,21	0,28	1,00	-0,91	0,50	
	3	1	0,33	0,29	0,79	-0,40	1,07	
		2	0,21	0,28	1,00	-0,50	0,91	
Li	1	2	-0,07	0,37	1,00	-1,00	0,86	0,67 (p = 0,52)
		3	0,31	0,37	1,00	-0,61	1,23	
	2	1	0,07	0,37	1,00	-0,86	1,00	
		3	0,38	0,35	0,85	-0,50	1,26	
	3	1	-0,31	0,37	1,00	-1,23	0,61	
		2	-0,38	0,35	0,85	-1,26	0,50	
Na	1	2	84,25	56,32	0,43	-57,37	225,88	1,41 (p = 0,26)
		3	10,43	55,39	1,00	-128,85	149,71	
	2	1	-84,25	56,32	0,43	-225,88	57,37	
		3	-73,82	52,95	0,52	-206,97	59,33	
	3	1	-10,43	55,39	1,00	-149,71	128,85	
		2	73,82	52,95	0,52	-59,33	206,97	
Mg	1	2	109,80*	34,57	0,01	22,89	196,73	5,38 (p = 0,01)
		3	82,66	34,00	0,06	-2,83	168,15	
	2	1	-109,80*	34,57	0,01	-196,73	-22,89	
		3	-27,15	32,50	1,00	-108,87	54,57	
	3	1	-82,66	34,00	0,06	-168,15	2,83	
		2	27,15	32,50	1,00	-54,57	108,87	
Al	1	2	-0,86	1,66	1,00	-5,03	3,32	1,19 (p = 0,31)
		3	-2,45	1,63	0,43	-6,56	1,66	
	2	1	0,86	1,66	1,00	-3,32	5,03	
		3	-1,59	1,56	0,94	-5,52	2,33	
	3	1	2,45	1,63	0,43	-1,66	6,56	
		2	1,59	1,56	0,94	-2,33	5,52	
Si	1	2	-11,37	20,34	1,00	-62,51	39,76	0,33 (p = 0,72)
		3	-16,05	20,00	1,00	-66,35	34,24	
	2	1	11,37	20,34	1,00	-39,76	62,51	
		3	-4,68	19,12	1,00	-52,76	43,40	
	3	1	16,05	20,00	1,00	-34,24	66,35	
		2	4,68	19,12	1,00	-43,40	52,76	
P	1	2	4,42	12,62	1,00	-27,33	36,16	3,35 (p = 0,05)
		3	-24,20	12,41	0,18	-55,42	7,02	
	2	1	-4,42	12,62	1,00	-36,16	27,33	
		3	-28,61	11,87	0,06	-58,46	1,23	
	3	1	24,20	12,41	0,18	-7,02	55,42	

		2	28,61	11,87	0,06	-1,23	58,46		
S	1	2	1989,82	4939,56	1,00	-10430,93	14410,56	2,87 (p = 0,07)	
		3	-8494,69	4858,04	0,27	-20710,42	3721,05		
		1	-1989,82	4939,56	1,00	-14410,56	10430,93		
	2	3	-10484,50	4644,05	0,09	-22162,17	1193,17		
		1	8494,69	4858,04	0,27	-3721,05	20710,42		
	3	2	10484,50	4644,05	0,09	-1193,17	22162,17		
		2	11,18	7,79	0,48	-8,41	30,77		2,26 (p = 0,12)
	1	3	-3,95	7,66	1,00	-23,22	15,31		
		2	1	-11,18	7,79	0,48	-30,77		
3	3		-15,14	7,32	0,14	-33,55	3,28		
	1	1	3,95	7,66	1,00	-15,31	23,22	3,13 (p = 0,06)	
2		15,14	7,32	0,14	-3,28	33,55			
Ca	1	2	82,62	33,02	0,05	-0,41	165,64	3,13 (p = 0,06)	
		3	42,30	32,47	0,60	-39,35	123,96		
	2	1	-82,62	33,02	0,05	-165,64	0,41		
		3	-40,31	31,04	0,61	-118,37	37,74		
	3	1	-42,30	32,47	0,60	-123,96	39,35		
		2	40,31	31,04	0,61	-37,74	118,37		
Ti	1	2	0,04	0,12	1,00	-0,27	0,34	1,45 (p = 0,25)	
		3	-0,15	0,12	0,67	-0,45	0,15		
	2	1	-0,04	0,12	1,00	-0,34	0,27		
		3	-0,18	0,11	0,35	-0,47	0,10		
	3	1	0,15	0,12	0,67	-0,15	0,45		
		2	0,18	0,11	0,35	-0,10	0,47		
V	1	2	0,01	0,01	0,81	-0,02	0,05	0,68 (p = 0,51)	
		3	0,01	0,01	1,00	-0,02	0,04		
	2	1	-0,01	0,01	0,81	-0,05	0,02		
		3	0,00	0,01	1,00	-0,03	0,03		
	3	1	-0,01	0,01	1,00	-0,04	0,02		
		2	0,00	0,01	1,00	-0,03	0,03		
Cr	1	2	0,02	0,08	1,00	-0,18	0,22	2,2 (p = 0,13)	
		3	-0,13	0,08	0,35	-0,33	0,07		
	2	1	-0,02	0,08	1,00	-0,22	0,18		
		3	-0,15	0,08	0,18	-0,34	0,04		
	3	1	0,13	0,08	0,35	-0,07	0,33		
		2	0,15	0,08	0,18	-0,04	0,34		
Mn	1	2	-0,15	0,42	1,00	-1,22	0,91	0,23 (p = 0,8)	
		3	-0,28	0,42	1,00	-1,33	0,76		
	2	1	0,15	0,42	1,00	-0,91	1,22		
		3	-0,13	0,40	1,00	-1,13	0,87		
	3	1	0,28	0,42	1,00	-0,76	1,33		
		2	0,13	0,40	1,00	-0,87	1,13		
Fe	1	2	-0,47	1,23	1,00	-3,56	2,62	2,86 (p = 0,07)	

		3	-2,64	1,21	0,11	-5,68	0,40	
	2	1	0,47	1,23	1,00	-2,62	3,56	
		3	-2,17	1,16	0,21	-5,08	0,74	
	3	1	2,64	1,21	0,11	-0,40	5,68	
		2	2,17	1,16	0,21	-0,74	5,08	
Co	1	2	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	0,11 (p = 0,9)
		3	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	
	2	1	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	
		3	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	
	3	1	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	
		2	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	
Ni	1	2	0,12	0,09	0,60	-0,11	0,34	0,89 (p = 0,42)
		3	0,08	0,09	1,00	-0,14	0,30	
	2	1	-0,12	0,09	0,60	-0,34	0,11	
		3	-0,03	0,08	1,00	-0,24	0,18	
	3	1	-0,08	0,09	1,00	-0,30	0,14	
		2	0,03	0,08	1,00	-0,18	0,24	
Cu	1	2	-7,01	6,28	0,81	-22,80	8,77	0,94 (p = 0,4)
		3	-7,90	6,17	0,63	-23,43	7,62	
	2	1	7,01	6,28	0,81	-8,77	22,80	
		3	-0,89	5,90	1,00	-15,73	13,95	
	3	1	7,90	6,17	0,63	-7,62	23,43	
		2	0,89	5,90	1,00	-13,95	15,73	
Zn	1	2	1,40	17,59	1,00	-42,84	45,64	0,1 (p = 0,91)
		3	-5,49	17,30	1,00	-48,99	38,02	
	2	1	-1,40	17,59	1,00	-45,64	42,84	
		3	-6,88	16,54	1,00	-48,48	34,71	
	3	1	5,49	17,30	1,00	-38,02	48,99	
		2	6,88	16,54	1,00	-34,71	48,48	
Ge	1	2	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	2,5 (p = 0,1)
		3	-0,01	0,00	0,16	-0,01	0,00	
	2	1	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	
		3	-0,01	0,00	0,25	-0,01	0,00	
	3	1	0,01	0,00	0,16	0,00	0,01	
		2	0,01	0,00	0,25	0,00	0,01	
As	1	2	-0,02	0,08	1,00	-0,21	0,18	0,82 (p = 0,45)
		3	-0,09	0,08	0,76	-0,28	0,10	
	2	1	0,02	0,08	1,00	-0,18	0,21	
		3	-0,07	0,07	0,97	-0,26	0,11	
	3	1	0,09	0,08	0,76	-0,10	0,28	
		2	0,07	0,07	0,97	-0,11	0,26	
Se	1	2	-0,09	0,07	0,66	-0,27	0,09	1,32 (p = 0,28)
		3	-0,11	0,07	0,39	-0,29	0,07	
	2	1	0,09	0,07	0,66	-0,09	0,27	
		3	-0,02	0,07	1,00	-0,19	0,15	
	3	1	0,11	0,07	0,39	-0,07	0,29	
		2	0,07	0,07	0,97	-0,11	0,26	

		2	0,02	0,07	1,00	-0,15	0,19	
	1	2	0,03	0,02	0,55	-0,02	0,08	
		3	-0,01	0,02	1,00	-0,06	0,04	
Rb	2	1	-0,03	0,02	0,55	-0,08	0,02	1,97 (p = 0,15)
		3	-0,04	0,02	0,19	-0,08	0,01	
	3	1	0,01	0,02	1,00	-0,04	0,06	
		2	0,04	0,02	0,19	-0,01	0,08	
	1	2	5,19*	1,92	0,03	0,38	10,01	
		3	2,97	1,88	0,37	-1,76	7,71	
Sr	2	1	-5,19*	1,92	0,03	-10,01	-0,38	3,68 (p = 0,04)
		3	-2,22	1,80	0,68	-6,75	2,31	
	3	1	-2,97	1,88	0,37	-7,71	1,76	
		2	2,22	1,80	0,68	-2,31	6,75	
	1	2	0,01	0,05	1,00	-0,11	0,13	
		3	-0,06	0,05	0,72	-0,17	0,06	
Zr	2	1	-0,01	0,05	1,00	-0,13	0,11	1,24 (p = 0,3)
		3	-0,07	0,04	0,46	-0,18	0,05	
	3	1	0,06	0,05	0,72	-0,06	0,17	
		2	0,07	0,04	0,46	-0,05	0,18	
	1	2	0,00	0,02	1,00	-0,05	0,05	
		3	-0,04	0,02	0,16	-0,09	0,01	
Mo	2	1	0,00	0,02	1,00	-0,05	0,05	2,82 (p = 0,07)
		3	-0,04	0,02	0,14	-0,09	0,01	
	3	1	0,04	0,02	0,16	-0,01	0,09	
		2	0,04	0,02	0,14	-0,01	0,09	
	1	2	-0,02	0,03	1,00	-0,10	0,07	
		3	-0,03	0,03	0,91	-0,12	0,05	
Cd	2	1	0,02	0,03	1,00	-0,07	0,10	0,55 (p = 0,58)
		3	-0,02	0,03	1,00	-0,10	0,06	
	3	1	0,03	0,03	0,91	-0,05	0,12	
		2	0,02	0,03	1,00	-0,06	0,10	
	1	2	0,59	0,40	0,46	-0,43	1,60	
		3	0,16	0,40	1,00	-0,84	1,15	
Sn	2	1	-0,59	0,40	0,46	-1,60	0,43	1,18 (p = 0,32)
		3	-0,43	0,38	0,79	-1,38	0,52	
	3	1	-0,16	0,40	1,00	-1,15	0,84	
		2	0,43	0,38	0,79	-0,52	1,38	
	1	2	-0,02	0,06	1,00	-0,17	0,13	
		3	-0,06	0,06	0,93	-0,21	0,09	
Sb	2	1	0,02	0,06	1,00	-0,13	0,17	0,58 (p = 0,57)
		3	-0,04	0,06	1,00	-0,18	0,10	
	3	1	0,06	0,06	0,93	-0,09	0,21	
		2	0,04	0,06	1,00	-0,10	0,18	
	1	2	2,14	0,93	0,08	-0,19	4,47	
		3	0,97	0,91	0,88	-1,32	3,26	2,71 (p = 0,08)
Ba	2	1	-2,14	0,93	0,08	-4,47	0,19	

		3	-1,17	0,87	0,56	-3,36	1,02	
	3	1	-0,97	0,91	0,88	-3,26	1,32	
		2	1,17	0,87	0,56	-1,02	3,36	
		1	0,04	0,11	1,00	-0,23	0,31	
	1	3	-0,18	0,11	0,30	-0,44	0,09	
		1	-0,04	0,11	1,00	-0,31	0,23	
W	2	3	-0,22	0,10	0,12	-0,47	0,04	2,6 (p = 0,09)
		1	0,18	0,11	0,30	-0,09	0,44	
	3	2	0,22	0,10	0,12	-0,04	0,47	
		1	2,26	1,76	0,63	-2,17	6,69	
	1	3	2,07	1,73	0,72	-2,29	6,43	
		1	-2,26	1,76	0,63	-6,69	2,17	
Pb	2	3	-0,19	1,66	1,00	-4,36	3,98	0,99 (p = 0,38)
		1	-2,07	1,73	0,72	-6,43	2,29	
	3	2	0,19	1,66	1,00	-3,98	4,36	
		1	0,00	0,07	1,00	-0,16	0,17	
	1	3	-0,12	0,06	0,24	-0,28	0,05	
		1	0,00	0,07	1,00	-0,17	0,16	
Bi	2	3	-0,12	0,06	0,19	-0,27	0,04	2,37 (p = 0,11)
		1	0,12	0,06	0,24	-0,05	0,28	
	3	2	0,12	0,06	0,19	-0,04	0,27	
		1	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,00	
	1	3	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,00	
		1	0,00	0,00	1,00	0,00	0,01	
U	2	3	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	0,45 (p = 0,64)
		1	0,00	0,00	1,00	0,00	0,01	
	3	2	0,00	0,00	1,00	-0,01	0,01	

* A diferença média é significativa no nível 0,05.

APÊNDICE H - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida, grupo controle.

Variáveis	3 meses	5 meses	I.C. (95%)		t (p)	d	
	M (±)	M (±)	Min.	Max			
<i>Pele</i>							
Acne	3,5 (3)	3,5 (3,00)	-	-	-	-	
Aparência geral	5,11 (2,76)	5,00 (3,16)	-	1,35	1,57	0,18 (0,87)	0,04
Descamação	2,33 (2,31)	2,33 (2,31)	-	-	-	-	-
Efeito clareador	4,6 (2,8)	4,9 (3,81)	-	2,09	1,49	-0,38 (0,71)	-0,09
Hidratação	4,56 (2,88)	4 (3,04)	-	0,84	1,95	0,92 (0,38)	0,19
Homogeneidade do tom da pele	3,78 (2,17)	3,89 (3,33)	-	1,85	1,63	-0,15 (0,89)	-0,04
Intensidade da cor das áreas escuras	3,00 (2,24)	2,86 (2,34)	-	2,55	2,84	0,13 (0,90)	0,06
Maciez	5,6 (2,91)	5,6 (3,37)	-	1,17	1,17	0,00 (1,00)	0,00
Oleosidade	4,29 (3,4)	3,71 (2,69)	-	2,14	3,29	0,51 (0,62)	0,19
Quantidade de áreas escuras	3,83 (2,4)	2,33 (2,07)	-	0,35	3,35	2,09 (0,09)	0,67
Rugas/ Linhas de expressão (lábios)	3,4 (3,05)	3,00 (2,00)	-	1,48	2,28	0,59 (0,59)	0,16
Rugas/ linhas de expressão (olhos)	3,83 (2,64)	4,33 (2,8)	-	2,96	1,96	-0,52 (0,62)	-0,18
Rugas/ linhas de expressão (testa)	3,5 (2,74)	4,00 (2,68)	-	2,96	1,96	-0,52 (0,62)	-0,18
Sinais de envelhecimento	4,43 (2,7)	3,57 (3,36)	-	1,24	2,95	1,00 (0,36)	0,28
Uniformização das imperfeições da pele	4,5 (2,95)	2,33 (2,07)	-	0,52	4,86	2,07 (0,09)	0,86
Velocidade de clareamento	3,88 (2,1)	3,75 (3,06)	-	1,69	1,94	0,16 (0,88)	0,05
Viço/luminosidade	5,4 (2,91)	4,7 (2,71)	-	0,61	2,01	1,21 (0,26)	0,25
<i>Cabelo</i>							
Aparência geral	5,5 (3,06)	5,8 (3,68)	-	2,80	2,20	-0,27 (0,79)	-0,09
Hidratação	5,55 (3,24)	5,64 (3,26)	-	1,38	1,20	-0,16 (0,88)	-0,03
Nutrição	5,4 (3,41)	5,3 (3,43)	-	1,46	1,66	0,15 (0,89)	0,03
Maciez	6,00 (2,97)	5,55 (3,24)	-	1,12	2,03	0,64 (0,53)	0,14
Vitalidade	5,82 (2,86)	5,45 (3,14)	-	1,18	1,90	0,53 (0,61)	0,12
Sinais de envelhecimento	3,50 (3,00)	2,00 (2,00)	-	3,27	6,27	1,00 (0,39)	0,60
Viço/luminosidade	4,44 (2,74)	4,44 (2,83)	-	1,88	1,88	0,00 (1,00)	0,00
Oleosidade	3,57 (2,7)	3,43 (2,30)	-	2,15	2,44	0,15 (0,88)	0,06
Caspa	2,33 (2,31)	2,33 (2,31)	-	-	-	-	-
<i>Unhas</i>							

Aparência geral	6,67 (2,65)	7,11 (2,98)	- 1,00	0,11	-1,84 (0,10)	-0,16
Resistência	7,40 (2,67)	7,6 (2,76)	- 0,76	0,36	-0,8 (0,44)	-0,07
Crescimento	7,27 (2,76)	7,09 (2,84)	- 0,85	1,21	0,39 (0,70)	0,06
Amarelamento	0,88 (1,73)	5,13 (3,68)	- 7,90	- 0,60	-2,75 (0,03)	-1,57
Manchas	4,40 (3,29)	4,40 (3,44)	- 0,88	0,88	0,00 (1,00)	0,00
Textura	5,14 (3,29)	5,86 (2,41)	- 3,42	1,99	-0,65 (0,54)	-0,25

APÊNDICE I - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida, grupo tratado com ácido ortossilícico estabilizado em maltodextrina.

Variáveis	3 meses	5 meses	I.C. (95%)		t (p)	d
	M (±)	M (±)	Min.	Max		
<i>Pele</i>						
Acne	4,25 (3,77)	5 (4,08)	- 2,27	0,77	-1,57 (0,22)	-0,19
Aparência geral	5,91 (2,70)	7,36 (1,69)	- 3,61	0,70	-1,51 (0,16)	-0,66
Descamação	5,29 (4,11)	5,43 (3,64)	- 1,13	0,85	-0,35 (0,74)	-0,04
Efeito clareador	4,36 (2,69)	6,36 (2,25)	- 4,60	0,60	-1,71 (0,12)	-0,81
Hidratação	5,45 (2,70)	7,09 (1,97)	- 3,91	0,64	-1,60 (0,14)	-0,70
Homogeneidade do tom da pele	5,42 (3,06)	7,08 (1,93)	- 3,68	0,35	-1,82 (0,10)	-0,67
Intensidade da cor das áreas escurecidas	4,50 (3,12)	7,13 (1,64)	- 5,41	0,16	-2,23 (0,06)	-1,11
Maciez	5,45 (3,24)	7,09 (2,51)	- 3,64	0,36	-1,82 (0,10)	-0,57
Oleosidade	3,50 (3,07)	6,00 (3,12)	- 4,55	- 0,45	-2,89 (0,02)	-0,81
Quantidade de áreas escurecidas	4,40 (2,84)	7,30 (1,49)	- 5,30	- 0,50	-2,74 (0,02)	-1,34
Rugas/ Linhas de expressão (lábios)	4,22 (3,15)	6,44 (2,65)	- 5,19	0,75	-1,72 (0,12)	-0,77
Rugas/ linhas de expressão (olhos)	4,89 (3,14)	6,56 (2,70)	- 4,16	0,82	-1,54 (0,16)	-0,57
Rugas/ linhas de expressão (testa)	5,00 (3,24)	6,22 (2,68)	- 3,74	1,29	-1,12 (0,29)	-0,41
Sinais de envelhecimento	4,25 (2,82)	6,38 (2,62)	- 4,71	0,46	-1,94 (0,09)	-0,78
Uniformização das imperfeições da pele	4,18 (2,75)	6,27 (2,57)	- 4,52	0,34	-1,92 (0,08)	-0,79
Velocidade de clareamento	3,90 (2,69)	6,60 (2,63)	- 4,96	- 0,44	-2,70 (0,02)	-1,02
Viço/luminosidade	5,00 (2,76)	6,73 (2,41)	- 4,21	0,75	-1,55 (0,15)	-0,67
<i>Cabelo</i>						
Aparência geral	6,27 (3,55)	6,73 (2,49)	- 2,19	1,28	-0,58 (0,57)	-0,15
Hidratação	6,75 (3,11)	7,00 (2,45)	- 2,03	1,53	-0,31 (0,76)	-0,09
Nutrição	6,58 (3,48)	7,17 (2,44)	- 2,05	0,89	-0,87 (0,40)	-0,20
Maciez	6,75 (3,60)	7,58 (2,71)	- 2,71	1,04	-0,98 (0,35)	-0,26
Vitalidade	6,75 (3,57)	7,25 (2,63)	- 1,63	0,63	-0,97 (0,35)	-0,16
Sinais de envelhecimento	5,00 (3,87)	6,67 (3,04)	- 4,07	0,73	-1,60 (0,15)	-0,48
Viço/luminosidade	5,70 (3,43)	6,90 (2,47)	- 3,72	1,32	-1,08 (0,31)	-0,41
Oleosidade	5,44 (4,33)	5,56 (3,40)	- 1,97	1,75	-0,14 (0,89)	-0,03
Caspa	5,50 (4,93)	4,83 (4,26)	- 3,92	5,25	0,37 (0,72)	0,15

<i>Unhas</i>							
Aparência geral	6,08 (2,84)	7,25 (2,26)	- 2,90	0,56	-1,48 (0,17)	-0,46	
Resistência	6,33 (2,90)	6,50 (2,28)	- 1,49	1,16	-0,28 (0,79)	-0,07	
Crescimento	6,42 (2,71)	6,42 (1,98)	- 1,21	1,21	0,00 (1,00)	0,00	
Amarelamento	4,60 (4,01)	5,50 (3,50)	- 3,04	1,24	-0,95 (0,37)	-0,24	
Manchas	3,30 (3,71)	6,20 (3,05)	- 5,41	- 0,39	-2,61 (0,03)	-0,86	
Textura	4,73 (3,50)	6,82 (2,96)	- 4,43	0,25	-1,99 (0,07)	-0,65	

APÊNDICE J - Comparação de médias do questionário de autoeficácia percebida, grupo tratado com monometilsilanetriol.

Variáveis	3 meses	5 meses	I.C. (95%)		t (p)	d
	M (±)	M (±)	Min.	Max		
Pele						
Acne	6,80 (3,83)	7,80 (3,9)	- 2,76	0,76	-1,58 (0,19)	-0,26
Aparência geral	6,82 (2,04)	8,00 (1,79)	- 2,79	0,43	-1,63 (0,13)	-0,62
Descamação	6,75 (3,95)	6,50 (3,87)	- 0,55	1,05	1,00 (0,39)	0,06
Efeito clareador	5,67 (2,92)	6,33 (2,40)	- 3,44	2,10	-0,55 (0,59)	-0,25
Hidratação	6,38 (2,90)	7,38 (1,76)	- 2,16	0,16	-1,88 (0,08)	-0,43
Homogeneidade do tom da pele	6,00 (3,05)	6,17 (2,29)	- 2,06	1,73	-0,19 (0,85)	-0,06
Intensidade da cor das áreas escuras	4,00 (2,67)	7,13 (2,23)	- 6,45	0,20	-2,22 (0,06)	-1,27
Maciez	8,17 (1,99)	8,08 (2,11)	- 1,53	1,70	0,11 (0,91)	0,04
Oleosidade	6,20 (3,43)	6,60 (2,37)	- 2,43	1,63	-0,45 (0,67)	-0,14
Quantidade de áreas escuras	3,88 (2,42)	7,63 (2,20)	- 7,20	0,30	-2,57 (0,04)	-1,62
Rugas/ Linhas de expressão (lábios)	4,00 (2,78)	6,11 (2,03)	- 3,89	0,33	-2,74 (0,03)	-0,88
Rugas/ linhas de expressão (olhos)	5,45 (2,73)	6,45 (1,63)	- 2,24	0,24	-1,80 (0,10)	-0,46
Rugas/ linhas de expressão (testa)	4,50 (3,27)	6,90 (1,73)	- 3,88	0,92	-3,67 (0,01)	-0,96
Sinais de envelhecimento	5,73 (2,94)	5,45 (2,54)	- 1,23	1,78	0,40 (0,69)	0,10
Uniformização das imperfeições da pele	5,40 (2,76)	6,40 (1,17)	- 2,39	0,39	-1,63 (0,14)	-0,51
Velocidade de clareamento	5,22 (2,95)	5,11 (2,57)	- 2,72	2,95	0,09 (0,93)	0,04
Viço/luminosidade	7,25 (2,70)	7,33 (1,97)	- 1,85	1,68	-0,10 (0,92)	-0,04
Cabelo						
Aparência geral	6,92 (2,56)	8,38 (1,39)	- 3,48	0,55	-1,58 (0,14)	-0,74
Hidratação	8,17 (1,99)	8,58 (1,38)	- 1,67	0,84	-0,73 (0,48)	-0,24
Nutrição	7,58 (1,98)	8,33 (1,30)	- 2,02	0,52	-1,30 (0,22)	-0,46
Maciez	7,92 (2,23)	8,50 (1,38)	- 2,13	0,96	-0,83 (0,42)	-0,32
Vitalidade	6,67 (2,61)	8,58 (1,00)	- 3,64	0,19	-2,45 (0,03)	-1,06
Sinais de envelhecimento	5,13 (2,80)	6,38 (2,62)	- 4,47	1,97	-0,92 (0,39)	-0,46
Viço/luminosidade	7,40 (2,07)	8,30 (1,42)	- 2,31	0,51	-1,45 (0,18)	-0,52
Oleosidade	5,00 (3,20)	6,90 (3,14)	- 4,81	1,01	-1,48 (0,17)	-0,60

Caspa	5,50 (3,70)	9,25 (0,96)	- 9,90	2,40	-1,94 (0,15)	-1,61
Unhas						
Aparência geral	7,00 (2,80)	7,58 (3,00)	- 2,98	1,82	-0,54 (0,60)	-0,20
Resistência	6,67 (2,90)	6,92 (2,84)	- 1,74	1,24	-0,37 (0,72)	-0,09
Crescimento	6,85 (3,05)	7,23 (3,00)	- 1,39	0,62	-0,84 (0,42)	-0,13
Amarelamento	3,33 (4,56)	8,22 (2,68)	- 9,91	0,13	-2,25 (0,05)	-1,35
Manchas	5,13 (4,45)	5,50 (4,17)	- 5,88	5,13	-0,16 (0,88)	-0,09
Textura	6,30 (3,43)	7,10 (3,21)	- 4,17	2,57	-0,54 (0,60)	-0,24

APÊNDICE K – Comparação entre as médias dos grupos para as variáveis do questionário.

Parâmetro	Grupo 1 (n = 11)		Grupo 2 (n = 13)		Grupo 3 (n = 14)		F (p)
	M	±	M	±	M	±	
Hidratação - 3 meses	4,40	2,76	5,67	2,67	6,38	2,90	1,45 (p = 0,25)
Homogeneidade - 3 meses	3,78	2,17	5,42	3,06	5,62	3,23	1,19 (p = 0,32)
Áreas escuras - 3 meses	3,63	2,33	4,09	2,88	4,10	2,88	0,09 (p = 0,92)
Intensidade da cor - 3 meses	2,88	2,10	4,50	3,21	3,67	2,69	0,78 (p = 0,47)
Rugas (lábios) - 3 meses	2,75	2,71	4,22	3,15	4,00	2,63	0,67 (p = 0,52)
Rugas (testa) - 3 meses	2,75	2,71	5,50	3,44	4,33	3,17	1,69 (p = 0,20)
Rugas (olhos) - 3 meses	3,63	2,50	5,40	3,37	5,42	2,61	1,14 (p = 0,33)
Aparência geral - 3 meses	4,80	2,78	6,08	2,64	6,33	2,57	1,02 (p = 0,37)
Maciez - 3 meses	5,27	2,97	5,67	3,17	7,92	2,10	3,31 (p = 0,05)
Sinais de envelhecimento - 3 meses	4,00	2,78	3,89	2,85	5,33	3,11	0,79 (p = 0,46)
Viço - 3 meses	5,00	3,07	5,25	2,77	7,08	2,66	2,00 (p = 0,15)
Efeito clareador - 3 meses	4,27	2,87	4,08	2,75	5,36	3,01	0,65 (p = 0,53)
Velocidade de clareamento - 3 meses	3,56	2,19	3,67	2,57	4,91	2,95	0,89 (p = 0,42)
Uniformização da cor - 3 meses	4,14	2,85	3,92	2,78	5,00	2,93	0,44 (p = 0,65)
Oleosidade - 3 meses	4,29	3,40	3,22	2,99	6,55	3,45	2,67 (p = 0,09)
Descamação - 3 meses	2,33	2,31	4,33	4,03	5,50	3,83	0,70 (p = 0,51)
Acne - 3 meses	4,17	3,82	3,00	3,11	5,14	4,22	0,58 (p = 0,57)
Cabelo: aparência - 3 meses	5,73	3,00	6,42	3,42	6,92	2,56	0,47 (p = 0,63)
Cabelo: hidratação - 3 meses	5,55	3,24	6,75	3,11	7,62	2,75	1,40 (p = 0,26)
Cabelo: nutrição - 3 meses	5,40	3,41	6,58	3,48	7,08	2,63	0,82 (p = 0,45)
Cabelo: maciez - 3 meses	6,00	2,97	6,75	3,60	7,69	2,29	0,97 (p = 0,39)
Cabelo: vitalidade - 3 meses	5,82	2,86	6,75	3,57	6,23	2,95	0,25 (p = 0,78)
Cabelo: envelhecimento - 3 meses	3,00	2,83	4,27	3,82	4,64	3,07	0,41 (p = 0,67)
Cabelo: luminosidade - 3 meses	4,44	2,74	6,25	3,39	6,82	2,75	1,65 (p = 0,21)
Cabelo: oleosidade - 3 meses	3,57	2,70	5,00	4,32	4,64	3,26	0,34 (p = 0,71)
Cabelo: caspa - 3 meses	2,33	2,31	4,38	4,66	6,17	3,43	0,96 (p = 0,41)
Unhas: aparência - 3 meses	6,80	2,53	6,08	2,84	6,54	3,15	0,18 (p = 0,84)
Unhas: resistência - 3 meses	7,40	2,67	6,33	2,90	6,92	2,93	0,39 (p = 0,68)
Unhas: crescimento - 3 meses	7,27	2,76	6,42	2,71	6,85	3,05	0,26 (p = 0,77)
Unhas: amarelamento - 3 meses	0,64	1,50	4,00	3,88	3,38	4,15	3,05 (p = 0,06)
Unhas: manchas - 3 meses	4,00	3,27	3,67	3,96	5,00	4,05	0,36 (p = 0,70)
Unhas: textura - 3 meses	5,50	3,21	5,17	3,66	5,58	3,55	0,05 (p = 0,96)
Sensação de fadiga - 3 meses	4,86	2,91	4,92	4,19	5,55	2,70	0,13 (p = 0,88)
Melhora na imunidade - 3 meses	4,88	2,64	4,91	3,62	6,91	2,51	1,57 (p = 0,23)
Melhora da memória - 3 meses	5,22	2,91	4,42	3,45	5,75	3,05	0,54 (p = 0,59)
Cognição - 3 meses	5,14	3,13	4,75	3,60	6,83	2,44	1,49 (p = 0,24)
Hidratação - 5 meses	4,50	3,27	6,58	2,57	7,43	1,70	4,08 (p = 0,03)
Homogeneidade - 5 meses	4,36	3,23	6,92	1,93	6,31	2,25	3,37 (p = 0,05)
Áreas escuras - 5 meses	3,33	2,92	6,92	1,62	8,00	2,11	11,5 (p = 0,00)
Intensidade da cor - 5 meses	3,33	3,00	6,18	2,36	7,18	2,32	5,96 (p = 0,01)

Rugas (lábios) - 5 meses	3,71	3,30	6,08	2,47	6,55	2,16	2,81 (p = 0,08)
Rugas (testa) - 5 meses	4,38	3,38	5,75	2,45	7,17	1,80	3,04 (p = 0,06)
Rugas (olhos) - 5 meses	4,50	3,21	6,00	2,52	6,77	1,79	2,13 (p = 0,14)
Aparência geral - 5 meses	5,40	3,24	7,17	1,75	8,08	1,66	4,08 (p = 0,03)
Maciez - 5 meses	5,60	3,37	6,58	2,97	8,23	2,09	2,61 (p = 0,09)
Sinais de envelhecimento - 5 meses	3,78	3,42	6,00	2,70	5,58	2,47	1,72 (p = 0,20)
Viço - 5 meses	4,70	2,71	6,33	2,67	7,46	1,94	3,63 (p = 0,04)
Efeito clareador - 5 meses	4,90	3,81	6,58	2,27	6,92	2,35	1,55 (p = 0,23)
Velocidade de clareamento - 5 meses	4,30	3,02	6,45	2,54	5,45	2,42	1,72 (p = 0,20)
Uniformização da cor - 5 meses	3,89	2,98	6,08	2,54	6,50	1,09	3,76 (p = 0,03)
Oleosidade - 5 meses	4,78	3,15	5,82	3,31	6,92	2,14	1,53 (p = 0,23)
Descamação - 5 meses	3,20	3,19	5,82	3,74	6,86	3,29	1,65 (p = 0,22)
Acne - 5 meses	3,00	2,83	5,43	3,95	7,33	4,03	2,15 (p = 0,15)
Cabelo: a parência - 5 meses	5,80	3,68	6,25	2,90	8,29	1,38	3,04 (p = 0,06)
Cabelo: hidratação - 5 meses	5,64	3,26	6,54	2,88	8,62	1,33	4,28 (p = 0,02)
Cabelo: nutrição - 5 meses	5,27	3,26	6,69	2,90	8,31	1,25	4,17 (p = 0,02)
Cabelo: maciez - 5 meses	5,55	3,24	7,08	3,17	8,46	1,33	3,49 (p = 0,04)
Cabelo: vitalidade - 5 meses	5,45	3,14	6,77	3,06	8,62	0,96	4,66 (p = 0,02)
Cabelo: envelhecimento - 5 meses	3,56	3,28	6,45	3,42	7,00	2,67	3,26 (p = 0,05)
Cabelo: luminosidade - 5 meses	5,18	3,03	6,36	2,94	8,54	1,39	5,58 (p = 0,01)
Cabelo: oleosidade - 5 meses	3,88	2,47	5,67	3,50	7,42	3,09	3,13 (p = 0,06)
Cabelo: caspa - 5 meses	1,80	1,79	5,40	4,03	8,00	3,52	4,28 (p = 0,03)
Unhas: aparência - 5 meses	7,20	2,82	6,77	2,77	7,54	2,88	0,24 (p = 0,79)
Unhas: resistência - 5 meses	7,36	2,73	6,08	2,66	6,92	2,72	0,71 (p = 0,50)
Unhas: crescimento - 5 meses	7,09	2,84	6,00	2,42	7,36	2,92	0,91 (p = 0,41)
Unhas: amarelamento - 5 meses	5,13	3,68	5,09	3,59	8,22	2,68	2,64 (p = 0,09)
Unhas: manchas - 5 meses	4,57	3,64	5,73	3,29	6,40	4,14	0,50 (p = 0,61)
Unhas: textura - 5 meses	6,50	2,55	6,33	3,28	7,25	2,93	0,32 (p = 0,73)
Sensação de fadiga - 5 meses	4,11	2,98	5,82	3,54	7,27	2,00	2,93 (p = 0,07)
Melhora na imunidade - 5 meses	4,57	2,57	6,58	3,06	8,17	1,53	4,79 (p = 0,02)
Melhora da memória - 5 meses	4,63	2,39	5,50	3,55	7,31	1,49	2,94 (p = 0,07)
Cognição - 5 meses	4,13	2,70	5,75	3,67	7,75	1,36	4,32 (p = 0,02)

APÊNDICE L - Teste de *Bonferroni* para variáveis com diferença significativa entre os grupos no questionário de autoeficácia.

Variável	Comparação ente grupo	Diferença média	±	p	I.C. (95%)		
					Min.	Max	
Aparência geral – 5 meses	1	2	-1,77	0,96	0,23	-4,19	0,66
		3	-2,677*	0,94	0,02	-5,06	-0,29
	2	1	1,77	0,96	0,23	-0,66	4,19
		3	-0,91	0,90	0,95	-3,18	1,36
	3	1	2,677*	0,94	0,02	0,29	5,06
		2	0,91	0,90	0,95	-1,36	3,18
Hidratação -- 5 meses	1	2	-2,08	1,07	0,18	-4,79	0,62
		3	-2,929*	1,04	0,02	-5,54	-0,31
	2	1	2,08	1,07	0,18	-0,62	4,79
		3	-0,85	0,98	1,00	-3,33	1,64
	3	1	2,929*	1,04	0,02	0,31	5,54
		2	0,85	0,98	1,00	-1,64	3,33
Homogeneidade -- 5 meses	1	2	-2,56	1,02	0,05	-5,12	0,01
		3	-1,94	1,02	0,19	-4,51	0,62
	2	1	2,56	1,02	0,05	-0,01	5,12
		3	0,62	0,98	1,00	-1,84	3,07
	3	1	1,94	1,02	0,19	-0,62	4,51
		2	-0,62	0,98	1,00	-3,07	1,84
Intensidade da cor – 5 meses	1	2	-2,85	1,14	0,06	-5,76	0,06
		3	-3,848*	1,14	0,01	-6,76	-0,94
	2	1	2,85	1,14	0,06	-0,06	5,76
		3	-1,00	1,08	1,00	-3,76	1,76
	3	1	3,848*	1,14	0,01	0,94	6,76
		2	1,00	1,08	1,00	-1,76	3,76
Áreas escuras – 5 meses	1	2	-3,583*	0,98	0,00	-6,07	-1,10
		3	-4,667*	1,02	0,00	-7,25	-2,08
	2	1	3,583*	0,98	0,00	1,10	6,07
		3	-1,08	0,95	0,79	-3,49	1,33
	3	1	4,667*	1,02	0,00	2,08	7,25
		2	1,08	0,95	0,79	-1,33	3,49
Uniformização – 5 meses	1	2	-2,19	1,00	0,11	-4,73	0,35
		3	-2,611*	1,00	0,04	-5,15	-0,07
	2	1	2,19	1,00	0,11	-0,35	4,73
		3	-0,42	0,93	1,00	-2,77	1,93
	3	1	2,611*	1,00	0,04	0,07	5,15
		2	0,42	0,93	1,00	-1,93	2,77
Viço – 5 meses	1	2	-1,63	1,04	0,38	-4,27	1,00
		3	-2,762*	1,02	0,03	-5,35	-0,17
	2	1	1,63	1,04	0,38	-1,00	4,27
		3	-1,13	0,98	0,77	-3,59	1,34
	3	1	2,762*	1,02	0,03	0,17	5,35
		2	1,13	0,98	0,77	-1,34	3,59

Hidratação do cabelo – 5 meses	1	2	-0,90	1,06	1,00	-3,57	1,76
		3	-2,979*	1,06	0,02	-5,64	-0,31
	2	1	0,90	1,06	1,00	-1,76	3,57
		3	-2,08	1,01	0,14	-4,63	0,47
	3	1	2,979*	1,06	0,02	0,31	5,64
		2	2,08	1,01	0,14	-0,47	4,63
Nutrição do cabelo – 5 meses	1	2	-1,42	1,06	0,56	-4,08	1,24
		3	-3,035*	1,06	0,02	-5,69	-0,38
	2	1	1,42	1,06	0,56	-1,24	4,08
		3	-1,62	1,01	0,36	-4,16	0,93
	3	1	3,035*	1,06	0,02	0,38	5,69
		2	1,62	1,01	0,36	-0,93	4,16
Maciez do cabelo – 5 meses	1	2	-1,53	1,10	0,52	-4,31	1,25
		3	-2,916*	1,10	0,04	-5,70	-0,14
	2	1	1,53	1,10	0,52	-1,25	4,31
		3	-1,38	1,06	0,60	-4,05	1,28
	3	1	2,916*	1,10	0,04	0,14	5,70
		2	1,38	1,06	0,60	-1,28	4,05
Vitalidade do cabelo – 5 meses	1	2	-1,31	1,05	0,65	-3,95	1,32
		3	-3,161*	1,05	0,01	-5,80	-0,52
	2	1	1,31	1,05	0,65	-1,32	3,95
		3	-1,85	1,00	0,22	-4,37	0,68
	3	1	3,161*	1,05	0,01	0,52	5,80
		2	1,85	1,00	0,22	-0,68	4,37
Envelhecimento do cabelo – 5 meses	1	2	-2,90	1,41	0,15	-6,51	0,71
		3	-3,44	1,44	0,07	-7,13	0,24
	2	1	2,90	1,41	0,15	-0,71	6,51
		3	-0,55	1,37	1,00	-4,05	2,96
	3	1	3,44	1,44	0,07	-0,24	7,13
		2	0,55	1,37	1,00	-2,96	4,05
Luminosidade do cabelo – 5 meses	1	2	-1,18	1,07	0,83	-3,88	1,52
		3	-3,357*	1,03	0,01	-5,95	-0,76
	2	1	1,18	1,07	0,83	-1,52	3,88
		3	-2,17	1,03	0,13	-4,77	0,42
	3	1	3,357*	1,03	0,01	0,76	5,95
		2	2,17	1,03	0,13	-0,42	4,77
Caspa – 5 meses	1	2	-3,60	1,92	0,23	-8,67	1,47
		3	-6,200*	2,12	0,03	-11,80	-0,60
	2	1	3,60	1,92	0,23	-1,47	8,67
		3	-2,60	1,81	0,50	-7,38	2,18
	3	1	6,200*	2,12	0,03	0,60	11,80
		2	2,60	1,81	0,50	-2,18	7,38
Cognição – 5 meses	1	2	-1,63	1,26	0,62	-4,81	1,56
		3	-3,625*	1,26	0,02	-6,81	-0,44
	2	1	1,63	1,26	0,62	-1,56	4,81
		3	-2,00	1,12	0,26	-4,85	0,85
	3	1	3,625*	1,26	0,02	0,44	6,81
		2	2,00	1,12	0,26	-0,85	4,85
Melhora na imunidade – 5 meses	1	2	-2,01	1,17	0,29	-4,98	0,96

	3	-3,595*	1,17	0,01	-6,56	-0,63
2	1	2,01	1,17	0,29	-0,96	4,98
	3	-1,58	1,00	0,37	-4,13	0,97
3	1	3,595*	1,17	0,01	0,63	6,56
	2	1,58	1,00	0,37	-0,97	4,13

*. A diferença média é significativa no nível 0,05.

APÊNDICE M – Produção Bibliográfica.**Artigo publicado**

Periódico: International Journal of Pharmaceutical Compounding (v. 2, n. 2, p. 167-174, 2016)

Qualis Medicina I: B4

Título: Stability of atenolol, clonazepam, dexamethasone, diclofenac sodium, diltiazem, enalapril maleate, ketoprofen, lamotrigine, penicillamine-D, and thiamine in SyrSpend SF PH4 Oral Suspensions

Autores: Hudson Polonini, Sharlene Loures, Luis Claudio de Lima, Anderson de Oliveira Ferreira, Marcos Antônio F. Brandão

Resumo original: The objective of this study was to evaluate the stability of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients compounded in oral suspensions using SyrSpend SF PH4 (atenolol 1.0 and 5.0 mg/mL, clonazepam 0.2 mg/mL, dexamethasone 1.0 mg/mL, diclofenac sodium 5.0 mg/mL, diltiazem 12.0 mg/mL, enalapril maleate 1.0 mg/mL, ketoprofen 20.0 mg/mL, lamotrigine 1.0 mg/mL, penicillamine-D 50.0 mg/mL, thiamine 100 mg/m) and stored both at controlled refrigerated (2°C to 8°C) and room temperature (20°C to 25°C). Stability was assessed by means of measuring percent recovery at varying time points throughout a 90-day period. The quantification of the active pharmaceutical ingredients was performed by a stability-indicating, high-performance liquid chromatographic method. The beyond-use date of the products was found to be at least 90 days for all suspensions (except atenolol 1 mg/mL, which was stable up to 60 days), both for controlled refrigerated temperature and room temperature. This confirms that SyrSpend SF PH4 is a stable suspending vehicle for compounding with a broad range of different active pharmaceutical ingredients.

Artigo publicado

Periódico: International Journal of Pharmaceutical Compounding (v. 2, n. 5, p. 426-434, 2016)

Qualis Medicina I: B4

Título: Stability of Allopurinol, Amitriptyline Hydrochloride, Carbamazepine, Domperidone, Isoniazid, Ketoconazole, Lisinopril, Naproxen, Paracetamol (Acetaminophen), and Sertraline Hydrochloride in SyrSpend SF PH4 Oral Suspensions

Autores: Hudson Polonini, Sharlene Loures, Edson Peter Araujo, Marcos Antônio F. Brandão, Anderson de Oliveira Ferreira

Resumo original: Oral liquids are safe alternatives to solid dosage forms, notably for elderly and pediatric patients that present dysphagia. The use of ready-to-use suspending vehicles such as SyrSpend SF PH4 is a suitable resource for pharmacists as they constitute a safe and timesaving option that has been studied often. The objective of this study was to evaluate the stability of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients (allopurinol 20 mg/mL; amitriptyline hydrochloride 10 mg/mL; carbamazepine 25 mg/mL; domperidone 5 mg/mL; isoniazid 10 mg/mL; ketoconazole 20 mg/mL; lisinopril 1 mg/mL; naproxen 25 mg/mL; paracetamol [acetaminophen] 50 mg/mL; and sertraline hydrochloride 10 mg/mL) compounded in oral suspensions using SyrSpend SF PH4 as the vehicle throughout the study period and stored both at controlled refrigerated (2°C to 8°C) and room temperature (20°C to 25°C). Stability was assessed by means of measuring the percent recovery at varying time points throughout a 90-day period. The beyond-use dates of the preparations were found to be at least 90 days for all suspensions, both for controlled refrigerated temperature and room temperature. This confirms that SyrSpend SF PH4 is a stable suspending vehicle for compounding with a broad range of different active pharmaceutical ingredients for different medical usages.

Artigo publicado

Periódico: Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (v. 118, p. 105-112, 2016)

Qualis Medicina I: B1

Título: Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions

Autores: Anderson de Oliveira Ferreira, Hudson Polonini, Sharlene Silva, Fernando Patrício, Marcos Antônio F. Brandão, Nádia R. B. Raposo

Resumo original: The objective of this study was to evaluate the feasibility of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients (APIs) compounded in oral suspensions using an internationally used suspending vehicle (SyrSpend® SF PH4 liquid): (i) amlodipine, (as besylate) 1.0 mg/mL; (ii) chloroquine phosphate, 15.0 mg/mL; (iii) dapsone, 2.0 mg/mL; (iv) phenytoin, 15.0 mg/mL; (v) pyridoxine hydrochloride, 50.0 mg/mL; (vi) sulfadiazine, 100.0 mg/mL; (vii) sulfasalazine, 100.0 mg/mL; (viii) tetracycline hydrochloride, 25.0 mg/mL; (ix) trimethoprim, 10.0 mg/mL; and (x) zonisamide, 10.0 mg/mL. All suspensions were stored both at controlled refrigeration (2–8 °C) and controlled room temperature (20–25 °C). Feasibility was assessed by measuring the percent recovery at varying time points throughout a 90-day period. API quantification was performed by high-performance liquid chromatography (HPLC-UV), via a stability-indicating method. Given the percentage of recovery of the APIs within the suspensions, the expiration date of the final products (API + vehicle) was at least 90 days for all suspensions with regard to both the controlled temperatures. This suggests that the vehicle is stable for compounding APIs from different pharmacological classes.

Artigo publicado

Periódico: European Journal of Hospital Pharmacy (v. 23, p. 352-358, 2016)

Qualis Medicina I: B3

Título: Compatibility of caffeine, carvedilol, clomipramine hydrochloride, folic acid, hydrochlorothiazide, loperamide hydrochloride, methotrexate, nadolol, naltrexone hydrochloride and pentoxifylline in SyrSpend SF PH4 oral suspensions

Autores: Hudson Polonini, Sharlene Silva, Thalyta de Almeida, Marcos Antônio F. Brandão, Anderson de Oliveira Ferreira

Resumo original: The objective of this study was to evaluate the compatibility of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients (APIs) compounded in oral suspensions using a globally available suspending vehicle (SyrSpend SF PH4 liquid): caffeine 10.0 mg/mL, carvedilol 1.0 mg/mL, clomipramine hydrochloride 5.0 mg/mL, folic acid 1.0 mg/mL, hydrochlorothiazide 5.0 mg/mL, loperamide hydrochloride 1.0 mg/mL, methotrexate 2.5 mg/mL, nadolol 10.0 mg/mL, naltrexone hydrochloride 1.0 mg/mL and pentoxifylline 20.0 mg/mL, stored at both controlled refrigerated (2–8°C) and room (20–25°C) temperature. Compatibility was assessed by measuring the per cent recovery at different time points throughout a 90-day period. Quantification of the APIs was performed by high performance liquid chromatography (HPLC-UV) using a stability-indicating method. Methods were adequately validated. Forced degradation studies showed that at least one parameter influenced the stability of the APIs. All suspensions were assayed and showed API contents of between 90% and 110% over 90 days. Given the percentage of recovery of the APIs within the suspensions, the expiration date of the final products (API+vehicle) was found to be at least 90 days for all suspensions, for both controlled refrigerated and room temperature. The results suggest that SyrSpend SF PH4 liquid is a stable suspending vehicle for compounding APIs from different pharmacological classes.

Artigo publicado

Periódico: Pharmazie (v. 71, n. 4, p. 185-191, 2016)

Qualis Medicina I: B2

Título: Compatibility of cholecalciferol, haloperidol, imipramine hydrochloride, levodopa/carbidopa, lorazepam, minocycline hydrochloride, tacrolimus monohydrate, terbinafine, tramadol hydrochloride and valsartan in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions

Autores: Hudson Polonini, Sharlene Silva, Carolina Cunha, Marcos Antônio F. Brandão, Anderson de Oliveira Ferreira

Resumo original: A challenge with compounding oral liquid formulations is the limited availability of data to support the physical, chemical and microbiological stability of the formulation. This poses a patient safety concern and a risk for medication errors. The objective of this study was to evaluate the compatibility of the following active pharmaceutical ingredients (APIs) in 10 oral suspensions, using SyrSpend® SF PH4 (liquid) as the suspending vehicle: cholecalciferol 50,000 IU/mL, haloperidol 0.5 mg/mL, imipramine hydrochloride 5.0 mg/mL, levodopa/carbidopa 5.0/1.25 mg/mL, lorazepam 1.0 mg/mL, minocycline hydrochloride 10.0 mg/mL, tacrolimus monohydrate 1.0 mg/mL, terbinafine 25.0 mg/mL, tramadol hydrochloride 10.0 mg/mL and valsartan 4.0 mg/mL. The suspensions were stored both refrigerated (2 - 8 °C) and at controlled room temperature (20 - 25 °C). This is the first stability study for these APIs in SyrSpend® SF PH4 (liquid). Further, the stability of haloperidol, imipramine hydrochloride, minocycline, and valsartan in oral suspension has not been previously reported in the literature. Given the percentage of recovery of the APIs within the suspensions, the beyond-use date of the final preparations was found to be at least 90 days for most suspensions both refrigerated and at room temperature. Exceptions were: Minocycline hydrochloride at both storage temperatures (60 days), levodopa/carbidopa at room temperature (30 days), and lorazepam at room temperature (60 days). This suggests that compounded suspensions of APIs from different pharmacological classes in SyrSpend® SF PH4 (liquid) are stable.

Artigo publicado

Periódico: International Journal of Pharmaceutical Compounding (v. 21, n. 4, p. 339-346, 2017)

Qualis Medicina I: B4

Título: Stability of Acetazolamide, Baclofen, Dipyridamole, Mebeverine Hydrochloride, Propylthiouracil, Quinidine Sulfate, and Topiramate Oral Suspensions in SyrSpend SF PH4.

Autores: Anderson de Oliveira Ferreira, Hudson Polonini, Sharlene Silva, Natália Aglio, Jordana Abreu, Marcos Antônio F. Brandão

Resumo original: The objective of this study was to evaluate the stability of 7 commonly used active pharmaceutical ingredients compounded in oral suspensions using an internationally used suspending vehicle (SyrSpend SF PH4): acetazolamide 25.0 mg/mL, baclofen 10.0 mg/mL, dipyridamole 10.0 mg/mL, mebeverine hydrochloride 10.0 mg/mL, propylthiouracil 5.0 mg/mL, quinidine sulfate 10.0 mg/mL, and topiramate 5.0 mg/mL. All suspensions were stored both at controlled refrigerated (2°C to 8°C) and room temperature (20°C to 25°C). Stability was assessed by measuring the percentage recovery at varying time points throughout a 90-day period. Active pharmaceutical ingredient quantification was performed by ultraviolet (UV) high-performance liquid chromatography, via a stability-indicating method. Given the percentage of recovery of the active pharmaceutical ingredients within the suspensions, the beyond-use date of the final products (active pharmaceutical ingredient + vehicle) was at least 90 days for all suspensions with regards to both temperatures. This suggests that SyrSpend SF PH4 is suitable for compounding active pharmaceutical ingredients from different pharmacological classes.

Artigo publicado

Periódico: European Journal of Hospital Pharmacy (v. 25, p. 150-156, 2018)

Qualis Medicina I: B3

Título: Compatibility of proton pump inhibitors in a preservative-free suspending vehicle

Autores: Hudson Polonini, Sharlene Silva, Shirley Loures, Rachel Almy, Antoine Balland, Marcos Antônio F. Brandão, Anderson de Oliveira Ferreira

Resumo original: To evaluate the microbiological and physicochemical compatibility of commonly used proton pump inhibitors (PPIs) esomeprazole, lansoprazole, omeprazole and pantoprazole compounded at a single concentration using SyrSpend SF Alka and stored at refrigerated temperatures (omeprazole was also stored at room temperature because it has the most widespread use). Compatibility was assessed by measuring the per cent recovery at varying time points throughout a 90-day period. Quantification of the APIs was performed by a validated high performance liquid chromatography (HPLC-UV) method. This same assay was also used to determine the dosage content uniformity of the suspensions. Microbiological stability ('test in use') was assessed during 60 days and total aerobic microbial count (TAMC), total combined yeasts and moulds count (TYMC), detection of *Escherichia coli* and pH determination were performed. Antimicrobial effectiveness testing was determined following European Pharmacopoeia guidelines. Beyond-use dates of maximum 60 days for omeprazole (5 mg/mL), pantoprazole (3 mg/mL) and esomeprazole (3 mg/mL) were established. All suspensions that met the physicochemical criteria for stability also met the content uniformity criteria. The suspensions showed no antimicrobial efficiency against bacteria, yeasts and moulds as SyrSpend SF Alka is an unpreserved vehicle, but the 'test in use' showed that the suspensions can remain microbiologically stable for up to 60 days. SyrSpend SF Alka can be used to compound palatable (taste-masking properties) preservative-free oral suspensions with almost all commonly used PPIs.

Artigo publicado

Periódico:International Journal of Pharmaceutical Compounding (v. 21, n. 3, p. 255-263, 2018)

Qualis Medicina I: B4

Título: Stability of Alprazolam, Atropine Sulfate, Glutamine, Levofloxacin, Metoprolol Tartrate, Nitrofurantoin, Ondansetron Hydrochloride, Oxandrolone, Pregabalin, and Riboflavin in SyrSpend SF pH4 Oral Suspensions.

Autores: Anderson de Oliveira Ferreira, Hudson Polonini, Sharlene Silva, Victor Augusto Cerqueira, Laura de Andrade, Marcos Antônio F. Brandão

Resumo original: The objective of this study was to evaluate the stability of 10 commonly used active pharmaceutical ingredients compounded in oral suspensions using an internationally used suspending vehicle (SyrSpend SF PH4): alprazolam 1.0 mg/mL, atropine sulfate 0.1 mg/mL, glutamine 250.0 mg/mL, levofloxacin 50.0 mg/mL, metoprolol tartrate 10.0 mg/mL, nitrofurantoin 2.0 mg/mL, ondansetron hydrochloride 0.8 mg/mL, oxandrolone 3.0 mg/mL, pregabalin 20.0 mg/mL, riboflavin 10.0 mg/mL. All suspensions were stored at both controlled refrigeration (2°C to 8°C) and controlled room temperature (20°C to 25°C). Stability was assessed by measuring the percent recovery at varying time points throughout a 90-day period. Active pharmaceutical ingredients quantification was performed by high-performance liquid chromatography via a stability-indicating method. Given the percentage of recovery of the active pharmaceutical ingredients within the suspensions, the beyond-use date of the final products (active pharmaceutical ingredients + vehicle) was at least 90 days for all suspensions with regard to both temperatures. This suggests that the vehicle is stable for compounding active pharmaceutical ingredients from different pharmacological classes.

Artigo publicado

Periódico: Cosmetics (v. 5, n. 41, p. 1-15)

Qualis Medicina I: sem classificação na área.

Título: Anti-Aging Effects of Monomethylsilanetriol and Maltodextrin-Stabilized Orthosilicic Acid on Nails, Skin and Hair

Autores: Anderson de Oliveira Ferreira, Érika Santos Freire, Hudson Polonini, Paulo José da Silva, Marcos Antônio F. Brandão, Nádia R. B. Raposo

Resumo original: Chemical form of silicon determines its absorption and bioavailability: particulate and polymerized forms exhibit minimal oral bioavailability, while monomers (maltodextrin-stabilized orthosilicic acid, M-OSA) and organic compounds (monomethylsilanetriol, MMST) may hypothetically be highly absorbed. This study aimed to investigate the dermatological effects of oral ingestion of silicon, either solid (M-OSA–SiliciuMax[®] Powder) or liquid (MMST, SiliciuMax[®] Liquid) on the skin, hair and nails of healthy volunteers, through a clinical trial (Registry number 2,032,724. Full protocol at Plataforma Brasil website). Patients were randomized to receive 5 mg of elemental Si, either M-OSA or MMST (group 1 and 2, n = 17 each) or placebo (group 3, n = 17) twice a day for 150 days. Clinical and patients' subjective evaluations were conducted. Multispectral face imaging and hair mineral analysis were also performed. Use of M-OSA and MMST provided significant ($p < 0.05$) betterment of facial wrinkles and UV spots. Changes were also observed at the end of the study in skin texture and length of eyelashes. Hair aluminum levels decrease with the treatments. Self-reported questionnaire indicated good satisfaction with both M-OSA and MMST. Continuous use of both M-OSA and MMST can provide improvements on skin parameters, as well as act as a detox agent for aluminum.