

Disponibilizado por:



## Líquidos Oraís com Inibidores da ECA

Administração de captopril, enalapril e lisinopril sob a forma líquida é exclusiva da farmácia de manipulação, com estabilidade comprovada e prazos de validade pré-determinados<sup>1,3,7</sup>.



O captopril em solução oral líquida mostra-se química e microbiologicamente estável quando armazenado em frasco de vidro âmbar por um período trinta dias sob refrigeração<sup>1</sup>.

Suspensão extemporânea de lisinopril apresenta-se estável por até quatro semanas, quando estocada em temperatura máxima de 25°C<sup>7</sup>.

## Estudo avalia a estabilidade química e biológica em longo prazo de preparações orais líquidas contendo captopril 1 e 5mg/ml, sendo o armazenamento realizado em frascos de vidro<sup>1</sup>.

Solução de captopril 1 e 5mg/ml foram preparadas em água purificada, EDTA e benzoato de sódio. As amostras foram armazenadas em frascos de vidro âmbar de 100ml por doze meses. Foi determinado o pH, aparência física das soluções e concentração de captopril (determinada por HPLC), após períodos de 3, 6, 9 e 12 meses. A estabilidade da solução em uso (simulação real de uso pelos pacientes durante um mês) foi avaliada, realizando retirada de amostras e estocando estas sob refrigeração (2-8°C). A qualidade microbiológica da preparação foi avaliada nas diferentes soluções de captopril (1 e 5mg/ml).

A dosagem de captopril para o tratamento de crianças depende do peso corporal destas. Assim, as formulações líquidas são válidas para facilitar a administração das dosagens exatas. Porém, testes de estabilidade destas formulações são necessários, pois o captopril é propenso à oxidação, podendo ser afetado pela variação de pH, concentração do fármaco, conteúdo de oxigênio e presença de íons metálicos.

### Resultados:

- Após doze meses do início do teste de estabilidade, observou-se que pelo menos 98,5% da concentração inicial de captopril manteve-se presente na formulação;
- Ambas as formulações permaneceram claras e incolores após período de doze meses de armazenamento. Porém, a preparação contendo 5mg/ml apresentou leve odor e sabor sulfuroso;
- O pH ideal para a formulação de captopril é de 3,9. Durante os estudos de estabilidade, observou-se pequenas reduções no pH de ambas as preparações, porém sem alterações significativas;
- Não foi observado crescimento fúngico e bacteriano nas análises realizadas nas formulações de 1 e 5mg/ml nos diferentes tempos;
- Nos testes de estabilidade das diferentes formulações de captopril em uso (1 mês abertas e sob refrigeração), não foram observadas alterações no pH, cor e odor, concentração do ativo e nas análises microbiológicas.

## O captopril em solução oral líquida, nas concentrações de 1 e 5mg/ml, mostra-se química e microbiologicamente estável quando armazenado em frasco de vidro âmbar por um período trinta dias sob refrigeração (2-8°C)<sup>1</sup>.

O captopril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), utilizado para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. Embora mais frequentemente utilizado no tratamento de condições cardiovasculares em adultos, pode também ser usado em bebês e crianças. Quando utilizado para tratamento em longo prazo em adultos, o fármaco é normalmente administrado na forma de comprimidos ou cápsulas. No entanto, esta forma de dosagem não é adequada para lactentes e crianças pequenas sendo necessária a administração do fármaco no forma de solução oral<sup>1</sup>.

### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

#### CAPTAPRIL SOLUÇÃO ORAL<sup>1</sup>

Solução oral líquida de captopril	1mg/ml
-----------------------------------	--------

Administrar as doses de acordo com a idade/peso do paciente ou conforme orientação médica. Mandar manipular quantidade suficiente da solução oral para a utilização por período de trinta dias.

\*Validade: 30 dias. Conservar sob refrigeração.

#### CAPTAPRIL SOLUÇÃO ORAL

Solução oral líquida de captopril	5mg/ml
-----------------------------------	--------

Administrar as doses de acordo com a idade/peso do paciente ou conforme orientação médica. Mandar manipular quantidade suficiente da solução oral para a utilização por período de trinta dias.

\*Validade: 30 dias. Conservar sob refrigeração.

#### Dosagens do captopril<sup>2</sup>

Idade	Dose
Neonatos <7 dias de idade	Inicial 0,01mg/kg/dose a cada 8 a 12 horas.
Neonatos >7 dias de idade	Inicial 0,05-1mg/kg/dose a cada 8-24 horas. Máximo: 0,5mg/kg/dose a cada 6-24h.
Crianças entre 1 mês – 3 anos	Inicial: 0,15-0,3mg/kg/dose. Máximo: 6mg/kg/dia dividido de 1-4 doses.
Crianças <12 anos	Inicial: 0,3-0,5mg/kg/dose cada 8h. Máximo: 6mg/kg/dia dividido em 2-4 doses.
Crianças >12 anos	Inicial: 6,24-12,5mg/dose cada 12-24h. Máximo: 6mg/kg/dia dividido em 2-4 doses.
Adolescentes e adultos	Inicial: 12,5-25mg/dose cada 8-12h. Aumentando 25mg/doa em intervalos de acordo com a resposta do paciente. Máximo: 450mg/dia.

\*Aumentar progressivamente as doses de acordo com a resposta dos pacientes.



## Estudo avalia a estabilidade do maleato de enalapril em diferentes preparações extemporâneas orais líquidas<sup>3</sup>.

Para cada formulação, vinte comprimidos de enalapril de 10mg foram triturados (200mg) e o pó misturado a 200ml das seguintes soluções:

**Formulação 1**  
Enalapril 1mg/ml em água destilada

**Formulação 2**  
Enalapril 1mg/ml em tampão citrato pH 5

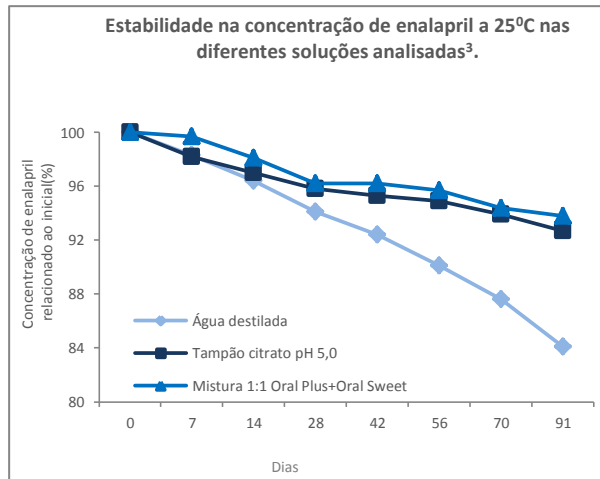
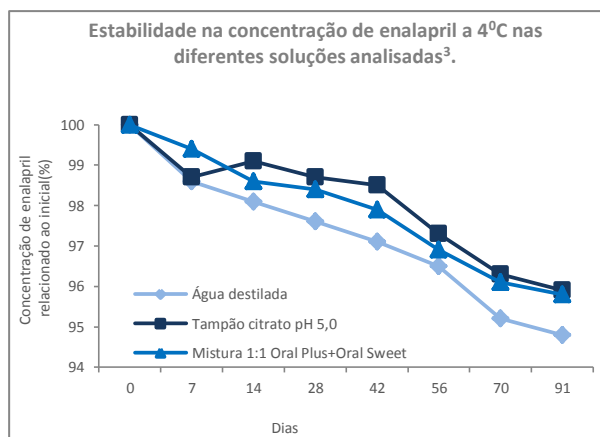
**Formulação 3**  
Enalapril 1mg/ml em mistura de 1:1 de Oral-plus + Oral-Sweet

Nenhuma das formulações foi filtrada para remover os excipientes insolúveis. A concentração final de enalapril em cada formulação é de 1mg/ml. Cada formulação foi estocada em dez frascos, sendo cinco estocadas sob refrigeração (4°C) e as outras cinco sob temperatura controlada (25°C). Amostras foram coletadas no dia zero e após 7, 14, 28, 42, 56, 70 e 91 dias para inspeção visual, análise por HPLC e pH.

### Resultados:

- A 4°C a concentração de enalapril observada nas diferentes soluções manteve-se a pelo menos 94% da concentração inicial ao longo do período de 91 dias de estudo;
- Na temperatura de 25°C, a concentração de enalapril nas formulações dois e três manteve-se a pelo menos 92% da concentração inicial ao longo de todo o estudo;
- A aparência física das três formulações permaneceu inalterada, mantendo as características iniciais do estudo;
- As formulações dois e três não apresentaram alterações significativas de pH. A formulação um (água deionizada), a 25°C, apresentou redução de 2 unidades de pH;
- Nenhum ensaio microbiológico foi realizado. Assim, um prazo de validade mais conservativo é recomendado.

**As três formulações apresentam estabilidade de 90 dias quando armazenadas a 4°C. Porém, a formulação utilizando água destilada, quando armazenada a 25°C, sua estabilidade foi de 56 dias. Como nenhum ensaio microbiológico foi realizado, utilizar um prazo de validade mais conservativo para essas formulações<sup>3</sup>.**



### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

#### ENALAPRIL SOLUÇÃO ORAL<sup>1</sup>

Solução oral líquida de enalapril 1mg/ml

Administrar as doses de acordo com a idade/peso do paciente ou conforme orientação médica. Mandar manipular quantidade suficiente da solução oral para a utilização por período de trinta dias.

\*Validade: 30-60 dias.

O enalapril é um agente anti-hipertensivo e inibidor da ECA, um pró-fármaco, convertido no organismo em enalaprilato sendo um vasoconstritor potente. É um fármaco potente e de duração longa. É utilizado no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva ou crise renal isoladamente ou em associação a um diurético<sup>4</sup>.

#### Dosagens do enalapril<sup>5,6</sup>

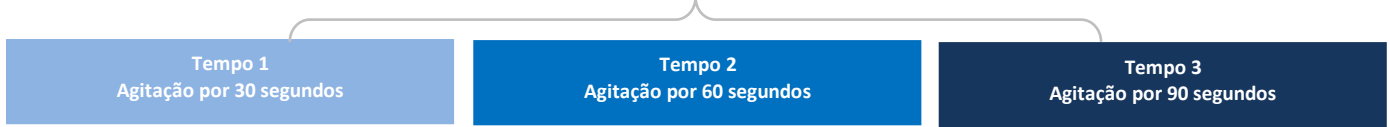
Idade	Dose
<b>Adultos (Hipertensão)</b>	Inicial 5mg/dia. Manutenção: 10-40mg/dia (dividido em 1-2 doses).
<b>Adultos (insuficiência cardíaca congestiva)</b>	Inicial 2,5mg/dia. Manutenção 2,5-20mg/duas vezes ao dia. Máximo: 40mg/dia dividido em doses.
<b>Crianças &lt;12 anos</b>	Inicial: 0,1mg/kg/dia. Máximo: 0,5mg/kg/dia.
<b>Crianças &gt;12 anos</b>	Inicial: 0,05 a 0,08mg/kg/dose cada 8-24h. Máximo: 0,5mg/kg/dia.

\*Aumentar progressivamente as doses de acordo com a resposta dos pacientes.



## Estudo avalia a estabilidade do lisinopril em preparações extemporâneas orais líquidas<sup>7</sup>.

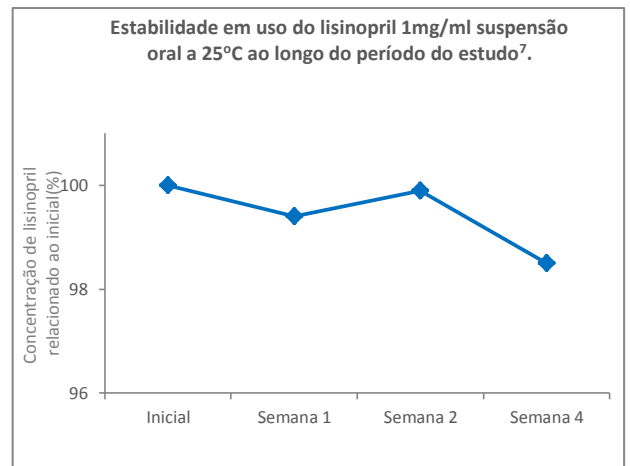
A formulação de 1mg/ml de suspensão oral foi manipulada utilizando comprimidos de lisinopril 20mg + Oral-Sweet SF + tampão completando volume final de 200ml, sendo agitadas por três diferentes tempos:



As amostras foram armazenadas a 25°C e 25% de umidade relativa. A estabilidade físico-química, fotoquímica e análise microbiana foram avaliadas nos tempos zero e após 1, 2, 4 e 6 semanas. A concentração de lisinopril nas formulações foi mensurada utilizando HPLC. Na estabilidade em uso (simulação real do uso pelos pacientes), mensurada até a quarta semana de estudo, cada suspensão foi removida da câmara de estabilidade, amostrado e devolvido para a câmara em cada ponto de análise, sendo monitoradas as análises químicas e a integridade física destas.

### Resultados:

- O conteúdo total de lisinopril apresentou-se dissolvido após trinta segundos de agitação. Porém, o tempo recomendado de agitação de um minuto é o mais adequado;
- A 25°C a concentração de lisinopril observada nas diferentes soluções manteve-se pelo menos a 98% da concentração inicial ao longo do período do estudo;
- A aparência física (cor, sabor e odor) das três formulações utilizando diferentes tempos de agitação permaneceu inalterada durante as seis semanas de estudo.
- Na estabilidade em uso (simulação real do uso pelos pacientes) destas suspensões, observou-se que os parâmetros químicos e integridade física mantiveram-se inalterados, demonstrando a utilização deste produto multidoso pelos pacientes;
- Não foram observadas alterações fotoquímicas nas suspensões após o período do estudo. Portanto, as precauções contra a exposição à luz ambiente não são necessárias para lisinopril suspensões orais;
- A efetividade antimicrobiana das amostras foi aprovada no tempo inicial e após seis semanas do estudo de acordo com os parâmetros estabelecidos pela USP (*United States Pharmacopoeia*).



**A suspensão extemporânea de lisinopril preparada a partir de comprimidos comerciais apresenta-se estável por até quatro semanas, quando estocada em temperatura máxima de 25°C<sup>7</sup>.**

### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

#### LISINAPRIL SOLUÇÃO ORAL<sup>7</sup>

Solução oral líquida de Lisinopril 1mg/ml

Administrar as doses de acordo com a idade/peso do paciente ou conforme orientação médica. Mandar manipular quantidade suficiente da solução oral para a utilização por período de trinta dias.

\*Validade: 28 dias a temperatura ambiente.

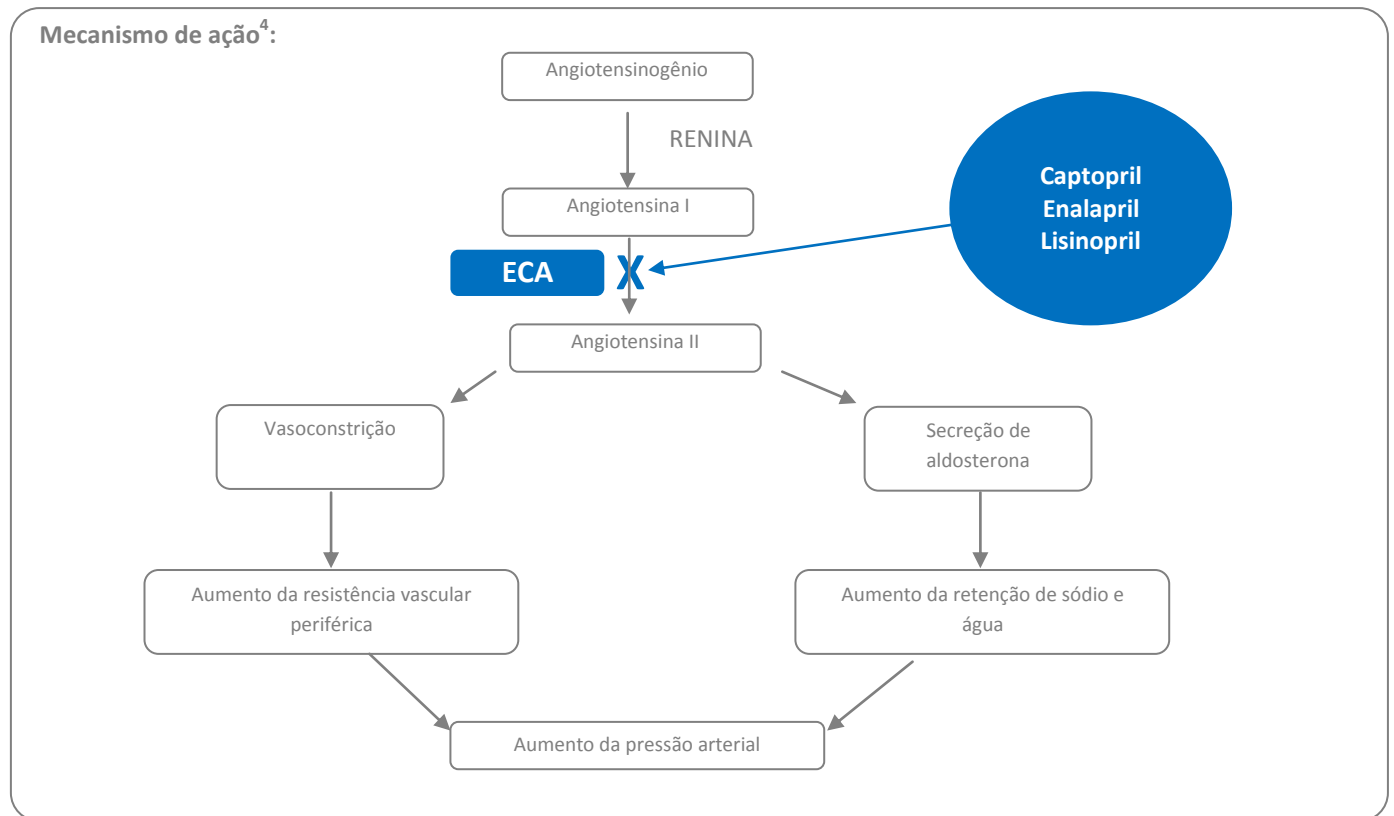
O lisinopril é um inibidor da enzima conversora de angiotensina utilizado para o tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio<sup>8</sup>.

#### Dosagens do lisinopril<sup>9</sup>

Idade	Dose
<b>Adultos (Hipertensão)</b>	Inicial 10mg/dia em pacientes que não recebem tratamento com diuréticos. Manutenção: 20-40mg/dia.
<b>Adultos (insuficiência cardíaca congestiva)</b>	Inicial 5mg/dia. Manutenção 5-20mg/ dia.
<b>Adultos (infarto agudo do miocárdio)</b>	Inicial 5mg/dia. Doses subsequentes: 5mg após 24 h e 10mg após 48h. Manutenção 10mg/dia.
<b>Crianças &gt;6 anos</b>	Inicial: 0,07mg/kg/dia. Máximo: 5mg/dia.



## Enzimas conversoras de angiotensina (ECA)



### Efeitos adversos dos inibidores da ECA<sup>6</sup>:

Hipotensão, exantema, febre, dor nas articulações, dor no peito, angioedema das extremidades, face, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe, hiperpotassemia, neutropenia ou agranulocitose, pancreatite, tosse seca contínua, cefaleia, diarreia, disgeusia, fadiga e náusea.

### Contraindicações<sup>6</sup>:

Hipersensibilidade ao fármaco, gravidez e lactação.

#### Literatura Consultada

Pesquisado em Maio de 2014.

1. Brustugun J, Lao YE, Fagernaes C, Braenden J, Kristensen S. Long-term stability of extemporaneously prepared captopril oral liquids in glass bottles. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Oct 1;66(19):1722-5.
2. Drug Information online. Acesso em: <<http://www.drugs.com/captopril.html>>.
3. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of enalapril maleate in three extemporaneously prepared oral liquids. *Am J Health Syst Pharm.* 1998 Jun 1;55(11):1155-7.
4. Bertram G, Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. *Basic & Clinical Pharmacology*; 9th Edition. McGraw-Hill. 2004.
5. Drug Information online. Acesso em: <<http://www.drugs.com/enalapril.html>>.
6. Korolkovas A. *Dicionário terapêutico guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009/2010.
7. Thompson KC, Zhao Z, Mazakas JM, Beasley CA, Reed RA, Moser CL. Characterization of an extemporaneous liquid formulation of lisinopril. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 Jan 1;60(1):69-74.
8. Beasley CA, Shaw J, Zhao Z, Reed RA. Development and validation of a stability indicating HPLC method for determination of lisinopril, lisinopril degradation product and parabens in the lisinopril extemporaneous formulation. *J Pharm Biomed Anal.* 2005 Mar 9;37(3):559-67.
9. Drug Information online. Acesso em: <<http://www.drugs.com/lisinopril.html>>.

