

Avaliação de diferentes associações de flavorizantes e edulcorantes para mascarar o sabor amargo do xarope de ranitidina

Gabriela Dornelas Batista

Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário de Patos de Minas - UNIPAM.
Bolsista de iniciação científica do PIBIC 2007. gabrielafarm@yahoo.com.br

Ana Paula Nascentes de Deus Fonseca Siqueira

Professora do curso de Farmácia do UNIPAM. Orientadora da pesquisa.

Resumo

Por ser um fármaco muito utilizado no tratamento de pacientes pediátricos, a preparação da ranitidina na forma de xaropes se faz necessária. Seu sabor extremamente amargo exige que o farmacêutico desenvolva formas eficazes de mascarar o sabor do medicamento, a fim de promover a aceitação por parte do paciente. Para alcançar este objetivo pode-se lançar mão de duas classes de adjuvantes farmacotécnicos, os flavorizantes e os edulcorantes. Avaliou-se, dentre algumas associações de flavorizantes e edulcorantes, qual seria mais eficaz em mascarar o sabor amargo deste fármaco. Para isto, foram preparadas duas bases de xaropes, um xarope simples à base de sacarose e um xarope *diet* à base de edulcorantes sintéticos. A partir de cada uma das bases formularam-se três xaropes de ranitidina que foram flavorizados com banana, chocolate e framboesa. Vinte voluntários usuários de ranitidina testaram as formulações. Verificou-se que a frutose associada à sacarina é a associação mais eficaz para mascarar o sabor amargo da ranitidina, independentemente do flavorizante utilizado. Ainda assim, caso seja necessário trabalhar com a sacarose, o flavorizante que apresentou melhores resultados foi o de framboesa. Constatou-se também que a adição do flavorizante de menta melhora consideravelmente o sabor da formulação; entretanto, alguns voluntários disseram não gostar do sabor de menta.

Palavras-chave: Xarope, ranitidina, flavorizante, edulcorante.

Abstract

As a drug widely used in the treatment of pediatric patients, the preparation of ranitidine in the form of syrups is needed. Its taste extremely bitter, requires that the pharmacist develop effective ways to mask the taste of the product in order to promote acceptance by the patient. To achieve this goal you can take hold of two classes of adjuvant pharmaceutical, flavorants of sweeteners. Evaluated, from among some associations of flavorants and sweeteners, which would be more effective in masking the bitter taste of this drug. For this, two bases were prepared syrups, a simple syrup the basis of sucrose syrup and a diet the basis of synthetic sweeteners. From each of the bases made are three syrups ranitidine that were flavored with bananas, chocolate and raspberry. Twenty volunteers users tested the formulations of ranitidine. It was found that fructose associated with saccharin is the most effective combination to mask the bitter taste of ranitidine, regardless of flavorizante used. Still, if necessary work with sucrose, the flavorant who presented better results was to raspberry. It was also that the addition of mint flavorizante considerably improves the taste of the formulation, however, said some volunteers do not like the taste of mint.

Key-words: Syrup, ranitidine, flavorant, sweetener.

Introdução

As farmácias de manipulação são responsáveis por uma grande alíquota do mercado de medicamentos no Brasil. Para tanto se tem a preocupação com a qualidade das prescrições e da manipulação propriamente dita (MIGUEL, 2002).

A manipulação de medicamentos representa um espaço de grande atuação do profissional farmacêutico, resgata a prática de preparar, conservar, manipular e dispensar. A fórmula magistral permite um equilíbrio do medicamento para o paciente que, como pessoa única e individual em sua sintomatologia, nem sempre se adapta a formulações já estabelecidas. Ao farmacêutico magistral cabe a responsabilidade em garantir tecnicamente a preparação dos produtos farmacêuticos com individualidade, priorizando que sejam manipulados com total qualidade e segurança (MIGUEL, 2002).

Em vista da incapacidade que têm algumas crianças e certos idosos de deglutir formas farmacêuticas sólidas, é comum hoje em dia que o farmacêutico seja solicitado a preparar uma fórmula líquida de uso oral de um medicamento disponível em farmácia apenas na forma de comprimidos ou cápsula (ANSEL, 2000).

A manipulação de fórmulas líquidas orais esbarra em duas grandes dificuldades: a solubilidade/estabilidade e a correção de sabor/odor, quando existentes (CARAZZATTO, 2002).

A solubilização realça o sabor dos fármacos; portanto, para princípios ativos com sabor desagradável, as formas farmacêuticas líquidas podem ser inadequadas (FERREIRA, 2002). Daí a necessidade de adicionarem-se flavorizantes às medicações líquidas de forma que o sabor desagradável dos fármacos possa ser disfarçado (ANSEL, 2000). A flavorização de uma preparação farmacêutica é complexa, pois a percepção do paladar agradável ou desagradável depende de preferências individuais (FERREIRA, 2002).

‘Os edulcorantes também são importantes componentes de sabor. São usados para promover ou intensificar o sabor adocicado de um alimento ou medicamento (BARBOZA, FREITAS & WASCZYNSKYJ, 2002).

Por ser um fármaco muito utilizado no tratamento de criança, se faz-se necessária a produção de xaropes de ranitidina. Porém, seu sabor extremamente amargo é bastante desagradável, (TRISSEL, 2000), devendo o farmacêutico desenvolver formas eficazes de mascarar o sabor do medicamento, a fim de promover a aceitação por parte do paciente (ANSEL, 2000).

Desta forma, pretende-se com este trabalho desenvolver formulações de xaropes de ranitidina contendo diferentes associações de edulcorantes e flavorizantes com o objetivo avaliar qual associação irá mascarar, de forma eficiente, o sabor amargo deste fármaco.

Desenvolvimento

Foram preparados dois tipos de bases para xaropes: uma isenta de sacarose (XD), com edulcorantes sintéticos que não alteram a glicemia e outra à base de sacarose (XS).

Base isenta de sacarose:

Hidroxietilcelulose (Natrosol).....0,6%
Metilparabeno.....0,15%
Sacarina sódica.....0,1%
Ciclato de sódio.....0,05%
Água destilada qsp.....100%

Xarope simples:

Sacarose.....85g
Água destilada.....40g

A partir de cada uma destas bases foram preparados três xaropes de ranitidina 50mg/5mL, segundo a fórmula:

Xarope de ranitidina com base isenta de sacarose:

Ranitidina.....50mg/5mL
Sorbitol.....15%
Tampão fosfato.....5%
Benzoato de sódio.....0,4%
Ácido ascórbico.....0,5%
Flavorizante.....1,0%
Base de xarope diet qsp.100%
Água destilada qs
Fosfato ácido de sódio ou fosfato de sódio dibásico qs pH=6,8-7,3 (se necessário)

Xarope de ranitidina com base de sacarose:

Ranitidina.....50mg/5mL
Propilenoglicol.....5%
Sorbitol.....5%
Glicerina.....5%
Tampão fosfato.....5%
Benzoato de sódio...0,4%
Ácido ascórbico.....0,5%
Flavorizante.....1,0%
Xarope simples qsp.100%

Água destilada qs

Fosfato ácido de sódio ou fosfato de sódio dibásico qs pH=6,8-7,3 (se necessário)

Cada uma das três formulações foi flavorizada com um flavorizante diferente, sendo uma com banana, outra com chocolate e outra com framboesa, conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: Formulações testadas

Formulação	Veículo	Flavorizante
I XS	Xarope de sacarose	Banana
II XS	Xarope de sacarose	Chocolate
III XS	Xarope de sacarose	Framboesa
I XD	Xarope para diabéticos	Banana
II XD	Xarope para diabéticos	Chocolate
III XD	Xarope para diabéticos	Framboesa

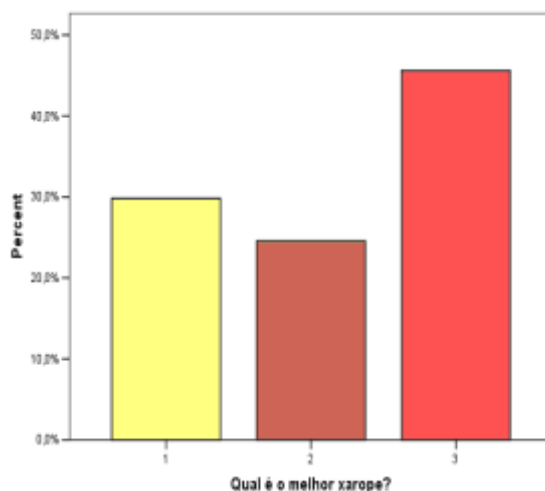
Vinte voluntários usuários de ranitidina 300mg na forma de cápsulas fizeram o teste, provando 5mL de cada xarope e avaliando o sabor de cada um. O teste foi repetido três vezes em dias consecutivos.

Entre uma amostra e outra, os voluntários enxaguaram a boca e tomaram um pouco de água pura, a fim de definir exatamente cada sabor, evitando interferências entre os flavorizantes.

Os resultados foram confrontados e determinou-se, dentre os três sabores, qual o melhor para mascarar o sabor amargo do fármaco.

O grupo XS foi imediatamente testado pelos voluntários, e os dados obtidos foram analisados e encontram-se descritos no gráfico 1.

Gráfico 1: Avaliação do xarope de ranitidina à base de xarope simples com sabor mais agradável. (1-IXS, 2-IIXS, 3-IIIXS).



Observa-se

que 45% dos vo-

rios consideraram como xarope de melhor sabor a fórmula que corresponde à associação do xarope simples com o flavorizante de framboesa (IIIXS). Desta forma, avalia-se que a melhor associação de flavorizante para a sacarose é o de framboesa. Esta combinação consegue mascarar de maneira eficiente o sabor amargo da ranitidina, tornando a formulação mais palatável.

Observa-se ainda que o xarope que apresentou menor aceitação foi o IIXS, indicando que a associação do flavorizante de chocolate com sacarose mostrou-se pouco eficiente em mascarar o sabor amargo do fármaco.

O grupo XD não foi imediatamente aceito para o teste devido ao excessivo sabor amargo apresentado pela formulação, o que levou a propor alterações nesta fórmula.

A formulação inicial continha sacarina sódica a 0,1% e ciclamato de sódio a 0,05%. A primeira alteração proposta foi aumentar a concentração do ciclamato de sódio para 0,17%, concentração máxima permitida pela legislação (FERREIRA, 2002). Percebeu-se uma sensível melhora, porém o sabor ainda deixava muito a desejar.

O aumento da concentração de sacarina sódica não resolveria o problema, uma vez que esta é um edulcorante de início de ação rápido, com curta duração e o sabor amargo tem seu início de percepção lento, com maior tempo de permanência (FERREIRA, 2002).

A segunda alteração proposta foi o aumento da concentração do flavorizante de 0,5% para 1,5%. O sabor apresentado foi pior do que aquele da primeira formulação. Fixou-se então a concentração de flavorizante em 1%.

Diante deste resultado, partiu-se para a tentativa de associar um outro edulcorante ou substituir a sacarina e/ou o ciclamato por um adjuvante capaz de mascarar de maneira mais eficiente o sabor amargo da ranitidina.

Restavam como alternativa o acessulfame de potássio, o aspartame e a frutose. A associação do acessulfame de potássio foi descartada por ser um edulcorante que se comporta como a sacarina, com início de ação rápido e curta duração. O aspartame seria uma boa escolha por ter comportamento semelhante ao do ciclamato, início de ação lenta e duração longa, ideal para mascarar o sabor amargo (FERREIRA, 2002). Contudo, a sua incompatibilidade com o fosfato dibásico de sódio (HANDBOOK, 2000) impediu o seu uso.

A única alternativa seria a frutose. A primeira dúvida foi a possibilidade de ingestão da frutose por pacientes diabéticos, que foi esclarecida por meio da pesquisa da quantidade máxima diária de frutose que um paciente diabético pode ingerir, que corresponde a 25g/dia. (FERREIRA, 2002). A dose máxima de xarope que um paciente pode ingerir é de 30mL/dia (300mg/dia), visto que a cada 5mL de xarope tem-se 50mg de ranitidina. A base utilizada na preparação do xarope contém 55% de frutose, o que significa dizer que nos 75mL de base contidas em 100mL de xarope existem 41,25g de frutose. Portanto, em 30mL de xarope há 12,375g de frutose, quantidade inferior ao máximo permitido. O paciente deverá ser orientado a evitar o consumo de frutas ricas em frutose durante o tratamento, a fim de não exceder os limites estabelecidos.

Preparou-se uma base de xarope (XD) contendo apenas frutose e água, na proporção de 17:13. O xarope de ranitidina 50mg/5mL foi então manipulado utilizando-se esta base. O resultado foi surpreendente. O sabor amargo foi edulcorado de maneira satisfatória, sem deixar sabor residual desagradável, contudo ainda percebia-se um leve sabor amargo inicial. Para corrigi-lo, acrescentou-se 0,1% de sacarina sódica ao xarope XD e o sabor foi considerado adequado.

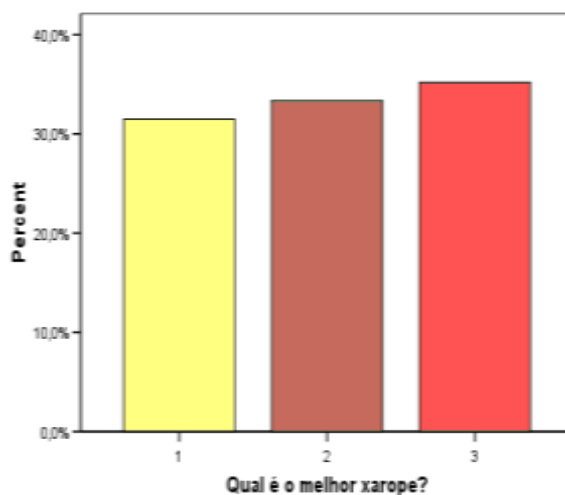
Partiu-se então para o acerto da viscosidade do xarope XD. Para definir a concentração ideal do agente doador de viscosidade, adicionou-se 0,6% de hidroxietilcelulose à base de xarope XD e utilizou-se esta base para preparar o xarope de ranitidina. Calculou-se a densidade da fórmula com auxílio de um picnômetro cujo resultado foi 1,2930g/mL. Sabendo-se que o xarope simples à base de sacarose tem densidade igual a 1,3200g/mL (ANSEL, 2000), concluiu-se ser adequada uma concentração de 0,6% de hidroxietilcelulose na base do xarope diet. Definiu-se então a fórmula da base isenta de sacarose:

Hidroxietilcelulose (Natrosol).....0,6%
 Metilparabeno.....0,15%
 Sacarina sódica.....0,1%
 Frutose.....55%
 Água destilada qsp.....100%

Acertada a formulação, três xaropes foram preparados, flavorizados com banana, chocolate e framboesa e submetidos aos testes, em condições exatamente iguais às dos xaropes de ranitidina à base de sacarose.

Os dados coletados encontram-se descritos no gráfico 2.

Gráfico 2: Avaliação do xarope de ranitidina isento de sacarose com sabor mais agradável (1-IXD, 2-IIIXD, 3-IIIXD).

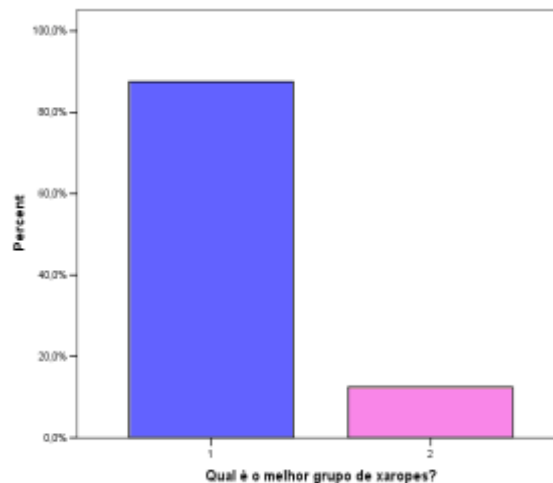


A análise dos dados do gráfico 2 permite concluir que os voluntários não perceberam diferença entre os três xaropes. Este fato pode ser justificado pela excelente capacidade que a frutose apresentou em mascarar o sabor amargo da ranitidina, dificultando a percepção da melhora do sabor causada pelo flavorizante.

Paralelamente ao teste de seleção de flavorizante, foi pesquisado também qual a base de xarope preferida pelos voluntários (xarope simples ou xarope dietético).

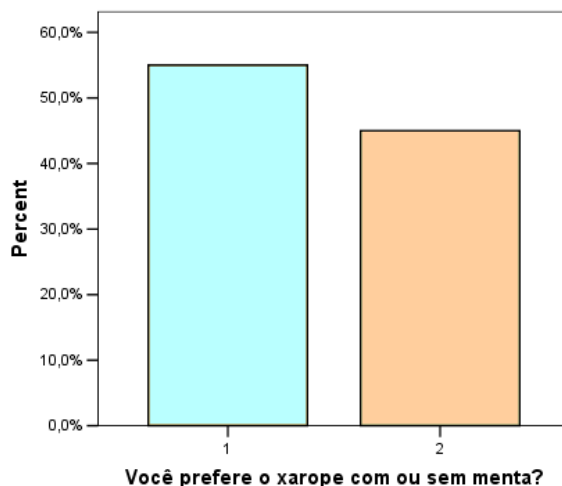
Os resultados mostram que cerca de 90% dos voluntários preferiram o xarope à base de frutose, comprovando que esta, em conjunto com a sacarina, denota resultados altamente superiores em relação à sacarose (gráfico 3), uma vez que a associação de frutose e sacarina é capaz de mascarar adequadamente o sabor amargo da ranitidina e ainda oferece sabor doce mais evidente.

Gráfico 3: Comparação entre as bases dos xaropes de ranitidina (1 – frutose e sacarina, 2- sacarose).



Realizou-se também um outro teste que avaliou a eficácia do flavorizante de menta em mascarar o sabor de fármacos amargos, neste caso a ranitidina. Prepararam-se dois xaropes com flavorizante de chocolate e a um deles acrescentou-se 0,5% do flavorizante de menta. O resultado obtido revela que cerca de 55% dos voluntários (gráfico 4) preferiram o xarope que continha menta. Os demais declararam que o xarope com a associação dos flavorizantes de menta e chocolate apresenta sabor agradável e que o gosto amargo da ranitidina foi mascarado, porém tais voluntários (aproximadamente 45%) não gostam do sabor da menta.

Gráfico 4: Comparação entre os xaropes com flavorizante de menta e sem flavorizante de menta (1- com menta, 2- sem menta).



Conclusão

Ao analisar todos os dados obtidos nos testes realizados, é possível inferir que para produzir xaropes de ranitidina partindo do xarope simples deve-se flavorizá-lo com framboesa. Quanto à produção de xaropes de ranitidina à base de frutose foi demonstrado que o flavorizante não interfere muito no resultado.

Além disso, concluiu-se que a associação dos edulcorantes frutose e sacarina é uma ferramenta altamente eficiente para adequar o sabor de fármacos excessivamente amargos, tornando-os aceitáveis para pacientes pediátricos. Esta informação é de grande importância para farmacêuticos magistrais, uma vez que as fórmulas já descritas na literatura não fazem menção a esta associação.

Concluiu-se também que a menta é eficaz para disfarçar o sabor amargo, mas sua utilização ou não depende do gosto de cada paciente que utilizará o medicamento.

Referências

ANSEL, Howard C; POPOVICH, Nicholas G; ALLEN JÚNIOR, Loyd V. *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6 ed. São Paulo: Premier, 2000.

BARBOZA, Liane Maria Vargas; FREITAS, Renato João Sossela de; WASCZYNSKYJ, Nina. *A importância dos aditivos para bebidas cítricas*. Brasil Alimentos. n. 15. Ago.2002.

CARAZZATTO, Paula Renata. Veículos orais e suas relações com ativos. *Revista Racine*. Ano XII, jul.-ago. 2002.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. *Guia Prático de Farmácia Magistral*. 2 ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

HANDBOOK of pharmaceutical excipients. 3 ed. London: Pharmaceutical Press, 2000.

MIGUEL, M. D. et al. O cotidiano das farmácias de manipulação. *Visão Acadêmica*. Curitiba, v. 3, n. 2, p. 103-108, Jul.-Dez. /2002.

TRISSEL, Lawrence A. *Stability of Compounded Formulations*. 2 ed. Washington: Apha, 2000.