



## **VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO GRAVIMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO VOLUME INTERNO DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS**

*VALIDATION OF GRAVIMETRIC ASSESSMENT OF INTERNAL VOLUME OF  
HARD GELATIN CAPSULES*

*VALIDACIÓN DE UN MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN GRAVIMÉTRICA  
DEL VOLUMEN DE INTERNO DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA*

**Cláudio Luiz Bueno Junior<sup>1</sup>, Gabriela Saldanha Monteiro<sup>2</sup>, Vanessa Maria dos  
Passos Maio<sup>3</sup>, Edna Sayuri Suyenaga<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Discente do curso de Farmácia da Universidade Feevale, Instituto de Ciências da Saúde-  
ICS

<sup>2</sup> Laboratorista da Farmácia Escola. Universidade Feevale, Instituto de Ciências da  
Saúde- ICS

<sup>3</sup> Docente adjunto do curso de Farmácia. Universidade Feevale, Instituto de Ciências da  
Saúde- ICS

<sup>4</sup> Docente titular do curso de Farmácia. Universidade Feevale, Instituto de Ciências da  
Saúde- ICS

\*Autor para correspondência: [suyenaga@feevale.br](mailto:suyenaga@feevale.br)

***Recebido em 04/09/2011, Aceito em 11/06/2012.***

Resumo: As cápsulas gelatinosas duras são um dos insumos amplamente utilizados em farmácias magistrais. Porém, desvios de qualidade destas podem comprometer a manipulação de medicamentos, devido a falta de uniformidade de conteúdo ativo e,

consequentemente, poderá implicar a farmacoterapêutica e a segurança do paciente. Assim, a determinação do volume interno de cápsulas gelatinosas duras torna-se imprescindível, para promover posologia e eficácia adequadas, bem como evitar o retrabalho, perdas de material e o risco da dispensação de medicamentos fora dos padrões de conformidade. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo determinar o volume interno de cápsulas gelatinosas duras utilizando a vaselina líquida a partir de análise gravimétrica. O método foi validado e suas características do desempenho demonstraram precisão, exatidão e robustez, apresentando resultados reprodutíveis e confiáveis.

Palavras-chave: controle de qualidade, cápsulas gelatinosas, validação, análise gravimétrica, volume interno

Abstract: Hard gelatin capsules are one of the widely used pharmaceutical features in manufacture pharmacies. However deviations of these, may affect the preparation quality of medicines and therefore the pharmacotherapeutic and patient safety. Thus, determination of the internal volume of hard gelatin capsules is essential, beyond promoting appropriate dosage and effectiveness, avoid rework, material losses and the risk of dispensing medicines outside the compliance standards. This study aimed to determine the internal volume of hard gelatin capsules, using paraffinum liquidum from gravimetric analysis. The method was validated, whose performance characteristics demonstrated precision, accuracy and robustness, providing reproducible and reliable results.

Keywords: quality control, soft gels, validation, internal volume

Resumén: Cápsulas de gelatina duras son una de los insumes ampliamente utilizados en las farmacias de manipulación. Sin embargo, las desviaciones de los mismos, puede afectar a la calidad de la preparación de los medicamentos y por lo tanto la seguridad farmacoterapêutica y el paciente. Por lo tanto, la determinación del volumen interno de cápsulas de gelatina dura es esencial, más allá de la promoción de dosificación apropiada y la eficacia, evita reprocesos, pérdidas materiales y el riesgo de dispensación de medicamentos fuera de los estándares de cumplimiento. Este estudio tuvo como objetivo determinar el volumen interno de cápsulas de gelatina dura con la jalea de petróleo a partir del análisis gravimétrico. El método fue validado y sus características de rendimiento han demostrado precisión, exactitud y robustez, con resultados reproducibles y confiables.

Palabras claves: control de la calidad, cápsulas de gelatina, validación, volumen interno

## **INTRODUÇÃO**

Uma das principais preocupações do setor farmacêutico está em oferecer medicamentos de qualidade, não apenas por questões comerciais, mas pelo comprometimento legal, ético e moral com paciente, promovendo a segurança e eficácia adequada do tratamento farmacológico<sup>(1)</sup>.

Para garantir que os medicamentos permaneçam dentro dos padrões de qualidade exigidos, torna necessária a Garantia de Qualidade, a qual é o conjunto de providências tomadas através de ações sistemáticas e precisas, com o intuito de assegurar que determinado produto satisfaça legislações globais<sup>(2-3)</sup>.

No Brasil, segundo a RDC 67/2007, as Boas Práticas de Manipulação (BPMF) em farmácias magistrais estabelece alguns requisitos mínimos, entre outros, para a aquisição e controle de qualidade da matéria-prima<sup>(4)</sup>.

Sendo assim, para que o medicamento tenha a qualidade necessária para o sucesso farmacoterapêutico, é importante que os insumos farmacêuticos também contemplem estas exigências de qualidade. Um dos insumos amplamente utilizados em farmácias magistrais são as cápsulas gelatinosas duras, pois entre diversas vantagens apresentadas, destacam-se a sua versatilidade para o preparo de formulações e fácil obtenção de doses individualizadas<sup>(5)</sup>.

Atualmente tem-se observado a dificuldade para a determinação do volume interno de cápsulas gelatinosas duras. Pois, até o presente momento, não é disponibilizado método farmacopéico e nem guias para a realização deste procedimento. A falta de um método analítico aplicável em farmácias magistrais pode comprometer a qualidade do medicamento. Pois, os valores utilizados são aqueles fornecidos pelos laudos dos fabricantes.

Uma vez que a produção de cápsulas em farmácias magistrais é feita através do método de nivelamento manual da superfície do receptáculo das cápsulas, muitas vezes além da escolha adequada dos excipientes para a melhoria do fluxo dos pós<sup>6</sup>, a determinação do volume interno poderá garantir a uniformidade em sua distribuição, bem como minimizar perdas de material e retrabalho. Além disso, assegura ao paciente a uniformidade de dose nas cápsulas, e conseqüentemente, a eficácia terapêutica, a minimização de efeitos adversos e toxicidade.

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo propor um método de determinação de volume interno para cápsulas gelatinosas, utilizando técnica gravimétrica, validando-o segundo as diretrizes descritas na RE 899, de 29 de maio de 2003 e ICH<sup>(7-8)</sup>.

## **METODOLOGIA**

## MATERIAIS

Foram utilizadas cápsulas gelatinosas duras dos tamanhos nº 00; 0; 2 e 4 as quais foram adquiridas de

dois diferentes fornecedores de produtos farmacêuticos (Tabela 1). Foi utilizada vaselina líquida p.a., USP (Synth- Lote: 116606).

**Tabela 1:** Características das cápsulas utilizadas para o estudo

Tamanho (Nº)	Cor	Fornecedor
00	vermelho	A
00	azul	B
0	verde	A
0	incolor	B
2	azul	A
2	vermelho	B
4	escarlate	A
4	azul	B

As balanças analíticas utilizadas foram do modelo Shimadzu AX200 (fabricação 2004), Shimadzu AX200 (fabricação 2003). Ambas calibradas e validadas em 2010, de acordo com a portaria do Inmetro (Port. 236/ 1994), com o número de registro 065/2003 (Classe I), por empresa devidamente acreditada.

## LOCAL DE ANÁLISE

Os ensaios foram realizados na Farmácia Escola e no laboratório de Química, ambos localizados na Universidade Feevale.

## DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE RELATIVA DA VASELINA LÍQUIDA

A densidade da vaselina foi determinada com auxílio de picnômetro

limpo e seco, com capacidade de 25 mL, de acordo com o procedimento descrito na Farmacopéia Brasileira <sup>(9)</sup>, com os cuidados na observação de temperatura e umidade ambiente, sendo realizado em triplicata.

## PROCEDIMENTO PARA A DETERMINAÇÃO DO VOLUME INTERNO DAS CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS

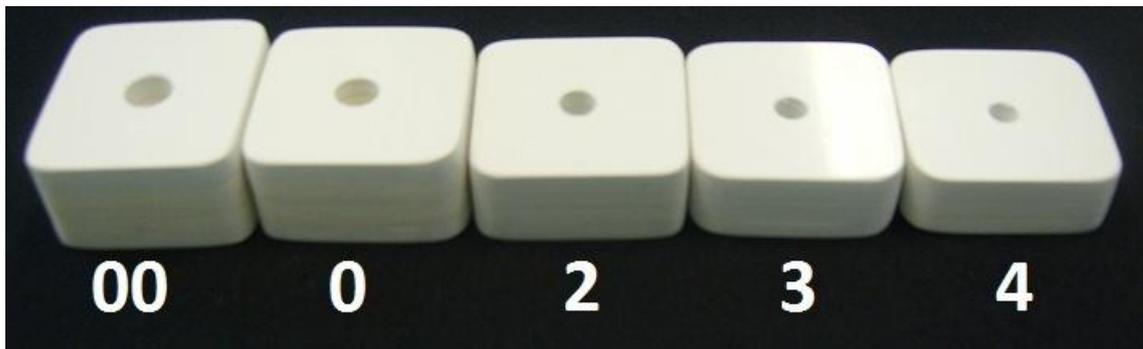
O volume interno foi determinado mediante o peso obtido do corpo da cápsula preenchida com vaselina líquida, em gramas (m) dividido pela densidade relativa da vaselina, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira <sup>(9)</sup>.

$d = m / V$ , onde:

d= densidade relativa  
m= massa (g)  
v= volume (mL)

Para a execução de tal procedimento, os corpos vazios das cápsulas foram inseridos em um suporte feito em acrílico (Figura 1), o

qual possui um orifício, cujo diâmetro foi adequado para cada tamanho de cápsula. Em seguida, o conjunto foi colocado na balança analítica e tarada.



**Figura 1:** Suportes das cápsulas

Com o auxílio de uma pipeta Pasteur, a vaselina foi introduzida no interior do invólucro, cuidadosamente, gota a gota até que o líquido preencha perfeitamente o corpo da cápsula, sem haver a formação da superfície côncava ou convexa.

Foram realizadas 20 pesagens para cada amostra, segundo descrito nas orientações constantes na Farmacopéia Brasileira<sup>(9)</sup> para determinação de peso médio.

VALIDAÇÃO DO MÉTODO GRAVIMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO VOLUME INTERNO DAS CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS, UTILIZADAS EM FARMÁCIA MAGISTRAIS

A validação foi realizada conforme as diretrizes da Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003, considerando que este teste encontra-se classificado, de acordo com sua finalidade, na categoria I da Tabela II, sendo e, portanto, foram analisados os seguintes parâmetros: linearidade, precisão, robustez e exatidão<sup>(2)</sup>.

Linearidade

A linearidade foi calculada através do coeficiente de correlação linear (r) obtido através de um método gráfico, relacionando o volume fornecido pelo fabricante *versus* o volume determinado nas cápsulas 00, 0, 2 e 4 (n= 20 cápsulas/ amostra). Para a construção

do gráfico, foi utilizada análise de inclinação da reta, segundo GRENN<sup>(10)</sup>.

#### Precisão

A precisão foi estimada em dois níveis: a) precisão intermediária (precisão intra-laboratorial), avaliada em dias diferentes, com manuseadores diferentes; b) reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial), avaliada entre dois laboratórios. Para tanto, foi calculado o desvio padrão relativo (DPR) dos resultados obtidos para cada amostra<sup>(2-3)</sup>.

$$\text{Exatidão (\%)} = \frac{\text{volume interno determinado experimentalmente (mL)}}{\text{volume interno certificado pelo fabricante (mL)}} \times 100$$

#### Análise estatística

Foi utilizada a Análise da Variância ANOVA fator único ( $\alpha = 0,05$ ) como ferramenta de análise dos dados, bem como a média e o desvio padrão relativo (DPR)<sup>(10)</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O objetivo da validação é auxiliar na tarefa de demonstrar que um ensaio analítico, nas condições em que é realizado, tem as características necessárias para a obtenção de resultados com confiabilidade exigida. Os parâmetros para a validação de métodos foram definidos em diferentes

#### Robustez

Foi analisada a interferência da temperatura e umidade do ambiente, bem como lotes diferentes da vaselina líquida e cápsulas adquiridas de diferentes fornecedores durante a realização dos testes<sup>(2-3)</sup>.

#### Exatidão

A exatidão do método foi expressa com o grau de concordância entre o valor do volume interno estimado pelo fabricante e o obtido nas análises, a partir da relação entre o volume interno determinado experimentalmente e o volume teórico correspondente<sup>(2)</sup>.

grupos de trabalhos de organizações nacionais e internacionais. Uma das tentativas para harmonizar essas diferenças foi feita para as aplicações farmacêuticas, por meio da ICH, na qual representantes das indústrias e agências reguladoras dos Estados Unidos, Europa e Japão definiram parâmetros, requerimentos e, em alguns casos, também metodologia<sup>(11)</sup>.

Segundo ALLEN<sup>(12)</sup>, uma das técnicas empregadas pelas indústrias farmacêuticas para a determinação do volume interno de cápsulas duras, é através da utilização de pós acondicionados no interior do corpo da cápsula, por método gravimétrico. Para isso, é necessário o conhecimento da

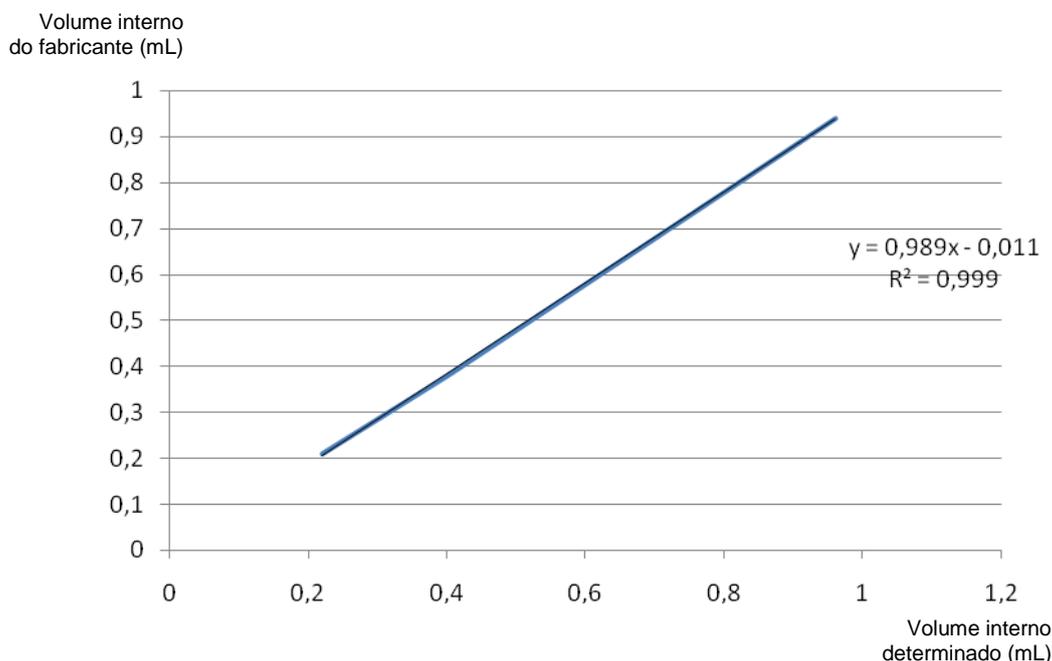
densidade do pó e este deve apresentar bom fluxo, ausência de adesão e coesividade.

No presente estudo, a escolha da vaselina líquida foi devida às suas características físicas e químicas, uma vez que é estável, possui densidade conhecida, além de ser de fácil obtenção, baixo custo e compatível com a cápsula gelatinosa, pois substâncias aquosas levariam à sua desintegração, além de não ocorrer risco de compactação, como observado em pós.

A validação do método da presente proposta foi realizada seguindo as orientações do *International Conference Harmonization*<sup>(7)</sup> e da RE

899/2003<sup>(2)</sup>, a fim de verificar se este procedimento analítico é apropriado para a sua finalidade.

A linearidade corresponde à capacidade do método em fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em análise, dentro de uma determinada faixa de aplicação. Matematicamente, a estimativa dos coeficientes de uma curva analítica pode ser determinada pela regressão linear<sup>(3)</sup>. Para isto, foi utilizado o valor do volume interno fornecido pelo fabricante (eixo y), *versus* o volume determinado nas cápsulas, quando preenchidas com vaselina (eixo x) (Figura 2).



**Figura 2:** Linearidade do método de determinação do volume interno das cápsulas gelatinosas duras. Os valores foram expressos na média de 20 cápsulas/ amostra

A equação da reta obtida a partir dos dados foi  $y = 0,989 - 0,011$ , sendo o valor de regressão linear igual a 0,999.

Verificou-se a linearidade dos valores obtidos, segundo a RE 899/2003<sup>(2)</sup>, cujo

coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,99.

Quanto à precisão, que representa o grau de dispersão de resultados entre ensaios independentes, pode ser determinada em condições de repetibilidade e reprodutibilidade <sup>(2-3)</sup>.

Para isso foram utilizados vaselina e cápsulas de mesmo lote e fornecedor, respectivamente.

A comparação dos dados obtidos em três dias diferentes pode ser observada na Tabela 2.

**Tabela 2:** Comparação entre resultados obtidos da análise interdia

Número da cápsula	Cor	1º dia		2º dia		3º dia	
		Média (mL)	CV (%)	Média (mL)	CV (%)	Média (mL)	CV (%)
00	Vermelh	0,98	0,15	0,98	0,21	0,98	0,14
0	Verde	0,70	0,27	0,70	0,37	0,70	0,29
2	Azul	0,40	0,47	0,40	0,52	0,40	0,92
4	Escarlate	0,23	0,65	0,23	0,87	0,23	0,65

CV= coeficiente de variação. Número de cápsulas analisadas: 20 cada amostra

Não foi verificada diferença significativa no volume interno entre as cápsulas de mesmo tamanho (ANOVA:  $p > 0,05$ ) analisadas em três datas distintas, demonstrando boa repetibilidade do método (Tabela 2), cujos coeficientes de variação das cápsulas foram abaixo de 1,0 %.

Analisado os dados da Tabela 3, que compara dois analistas diferentes com as mesmas amostras, que não houve dispersão dos resultados obtidos (ANOVA:  $p > 0,05$ ), onde os coeficientes de variação observados foram inferiores a 1,5 %.

**Tabela 3:** Determinação do volume interno das cápsulas por diferentes analistas

Número da cápsula	Cor	Analista A		Analista B	
		Média (mL)	CV (%)	Média (mL)	CV (%)
00	Vermelho	0,98	0,15	0,98	0,14
0	Verde	0,70	0,26	0,70	0,29
2	Azul	0,40	0,40	0,40	0,48

4 Escarlate 0,23 0,70 0,23 1,26

CV= coeficiente de variação. Número de cápsulas analisadas: 20 cada amostra

Quanto à análise intra-laboratorial, os resultados obtidos para os volumes internos das cápsulas analisadas foram satisfatórios (ANOVA:  $p > 0,05$ ), cujos

coeficientes de variação foram inferiores a 1,0 %, mostrando que a técnica empregada mostrou-se reprodutível (Tabela 4).

**Tabela 4:** Determinação do volume interno das cápsulas em diferentes locais

Número da cápsula	Laboratório A			Laboratório B	
	Cor	Média (mL)	CV (%)	Média (mL)	CV (%)
00	Vermelho	0,98	0,15	0,99	0,46
0	Verde	0,70	0,26	0,70	0,49
2	Azul	0,40	0,40	0,40	0,78
4	Escarlate	0,23	0,70	0,23	0,71

CV= coeficiente de variação. Número de cápsulas analisadas: 20 cada amostra

De acordo com os resultados obtidos, a precisão dos dados foi considerada excelente, pois os coeficientes de variação obtidos em todas as análises foram inferior a 5,0 %, limite máximo permitido pela RE 899/2003<sup>(2)</sup>.

A robustez de um método mede a sua sensibilidade diante de pequenas

variações<sup>(1)</sup>. Foram considerados como variantes a temperatura ambiente, umidade, lotes da vaselina líquida e cápsulas adquiridas de diferentes fornecedores, cujos resultados podem ser observados na Tabela 5.

**Tabela 5:** Resultado da robustez variando-se o lote da vaselina, fornecedor da cápsula e variações climáticas

Número da cápsula/ fornecedor	Cor	Volume (mL)		Variações climáticas	
		Vaselina A Média (mL)	Vaselina B Média (mL)	Temperatura (°C)	Umidade (%)
00/A	Vermelho	0,98	0,99	24°C	65
00/B	Azul	0,97	0,97	25°C	66

0/A	Verde	0,70	0,71	23°C	59
0/B	Incolor	0,69	0,69	25°C	68
2/A	Azul	0,40	0,40	25°C	67
2/B	Vermelh o	0,40	0,40	24°C	63
4/A	Escarlate	0,23	0,23	21°C	58
4/B	Azul	0,22	0,22	25°C	67

Número de cápsulas analisadas: 20 cada amostra

Frente às variantes submetidas, sugere-se que o método apresentou robustez, uma vez que não houveram diferenças significativas nas análises realizadas (ANOVA:  $p > 0,05$ ). Deve-se também levar em consideração que antes destas análises foi realizada a determinação da densidade da vaselina, bem como o controle de qualidade das cápsulas (dados não apresentados).

A exatidão expressa a concordância entre o valor encontrado e o valor aceito como verdadeiro ou referência<sup>(1)</sup>. Para a exatidão do método foram analisadas as médias de amostras ( $n = 20$ ), frente ao volume determinado informado nos laudos dos fabricantes, para os devidos lotes analisados (Tabela 6).

**Tabela 6:** Valores da exatidão obtida pela relação entre o volume interno determinado experimentalmente e a concentração teórica correspondente

<b>Número da cápsula</b>	<b>Laudos fabricante A</b>	<b>Valor determinado</b>	<b>Exatidão (%)</b>
<b>Fabricante</b>	<b>Volume (mL)</b>	<b>Volume (mL)</b>	
<b>A</b>			
00	0,93	0,98	105,4
0	0,68	0,70	102,9
2	0,38	0,40	105,3
4	0,23	0,23	100,0
<b>Número da cápsula</b>	<b>Laudos fabricante B</b>	<b>Valor determinado</b>	<b>Exatidão (%)</b>
<b>Fabricante</b>	<b>Volume (mL)</b>	<b>Volume (mL)</b>	
<b>B</b>			
00	0,94	0,96	102,1
0	0,67	0,69	103,0
2	0,38	0,40	105,3

4

0,21

0,22

104,8

---

Número de cápsulas analisadas: 20 cada amostra

A técnica demonstrou concordância entre os resultados obtidos com a informação técnica dos laudos dos fabricantes (ANOVA:  $p > 0,05$ ), estando dentro dos critérios de aceitação da curva de calibração, sendo aceitos desvios menor ou igual 20% em relação ao valor nominal ou declarado pelos fabricantes, segundo a RE 899/2003<sup>(2)</sup>.

Cabe salientar que os valores de volumes internos fornecidos pelos diferentes fabricantes não foram iguais, havendo uma pequena diferença entre estes, exceto para a cápsula número 2 neste presente estudo. Desta forma, sugere-se observar cuidadosamente os valores dos volumes constantes nos laudos, não adotando dados teóricos fornecidos por um único fabricante, pois estes podem variar, conforme a sua procedência.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

O presente trabalho sugere que o método validado é adequado e pode ser aplicado para a determinação do volume interno de cápsulas gelatinosas duras, uma vez que os parâmetros utilizados demonstraram que o método é preciso, robusto e exato conforme a RE 899/2003<sup>(2)</sup>. O emprego de cápsulas de volume interno uniforme na manipulação de fármacos pode proporcionar

O presente método apresenta vantagens frente à técnica descrita por ALLEN<sup>(12)</sup>, que usaram pós de diferentes fármacos para a determinação do volume interno. Podem ser citados como desvantagens os seguintes aspectos: estão sujeitos à variação da granulométrica, difícil determinação de sua densidade, bem como podem ocorrer problemas no fluxo, como coesão e adesão das partículas, umidade, a variação do tamanho e forma dos sólidos. Quanto à vaselina não apresentou tais percalços, devido à sua própria natureza física e química, fácil determinação de sua densidade relativa, baixo custo o que torna viável a execução desta técnica.

medicamentos com distribuição uniforme do ativo em cada unidade. Apresenta-se como uma alternativa viável para ser empregada no controle de qualidade de insumos farmacêuticos na farmácia magistral.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a colaboração acadêmicas Danile Kehl Trieweller e Paola Mombach Dietrich.

## REFERÊNCIAS

1. GIL ES. Controle de qualidade físico-químico de qualidade de medicamentos. 3ª Ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2003.
3. FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for industry Q2B validation of analytical procedures: Methodology. 1996. [cited 2011 Aug 26]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM128049.pdf>
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação em farmácias (BPMF). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2007.
5. AULTON ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: Artemed, 2006.
6. COUTO AG; TAVARES RC. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. Rev.Ciênc. Farm. Básica Apl. 2011; 32 (1): 263-268.
7. ICH Q2b – Text on validation of analytical procedures methodology (international conference on harmonization of technical requirements for the registration of drugs for human use, Geneva, Switgerland, Mach, 1979). Published in Federal Registrar, 62 (96), 19 May 1997, p. 27463-7.
8. ICH Q2a – Text on validation of analytical procedures (international conference on harmonization of technical requirements for the registration of drugs for human use, Geneva, Switgerland, Mach, 1979). Published in Federal Registrar, 62 (96), 19 Mar 1997, p. 27463-7.
9. FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5ª Ed. Brasília: Anvisa, 2010; 1: 59.
10. Green JM. A practical guide to analytical method validation. Anal. Chem.1996; 68: 305-309.
11. MOREAU RLM; SIQUEIRA MEPB. Toxicologia analítica, Guanabara Koogan, 2008; p. 334.
12. ALLEN LV Jr; POPOVICH NG; ANSEL HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artemed, 2007; p. 776.