



DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE CÁPSULAS CONTENDO PARACETAMOL GRANULADO

*TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT OF CAPSULES CONTAINING
ACETAMINOPHEN GRANULES*

*EL DESARROLLO TECNOLÓGICO DE LAS CÁPSULAS QUE CONTIENEN
GRÁNULOS DE PARACETAMOL*

Iara Lúcia Tescarollo Dias^{1*}; Aline Carneiro Zanotti²; Célia Aparecida Crevelin²

¹Professor Doutor Orientador de TCC, do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco USF, Campinas, São Paulo

²Graduado do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco USF, Campinas, São Paulo

*autor para correspondência e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

Recebido em 26/12/2011, Aceito em 24/12/2012.

RESUMO

Os fármacos são veiculados sob a forma de cápsulas quando particularidades relacionadas à compactação do pó dificultam a produção de comprimidos. O paracetamol é um fármaco amplamente utilizado na terapêutica devido sua característica analgésica e antitérmica. Entre as principais propriedades tecnológicas do paracetamol estão a pouca habilidade de compressão, a tendência ao capeamento e o baixo escoamento, portanto fluxo pobre. O objetivo do presente trabalho constituiu-se na determinação das propriedades tecnológicas do paracetamol granulado para o desenvolvimento de cápsulas, com vistas a oferecer dados que possam auxiliar na produção desta forma farmacêutica em grande escala. O paracetamol granulado foi avaliado através da

densidade aparente; densidade compactada; ângulo de repouso; velocidade de escoamento; granulometria e perda por secagem. A partir dos resultados obtidos foram produzidas cápsulas de paracetamol sendo estas avaliadas quanto ao peso médio, desintegração, teor, uniformidade de doses. O paracetamol granulado apresentou boas propriedades de fluxo e ângulo de repouso de 31,2°, densidade aparente 0,568 g/cm³ e densidade compactada 0,625 g/cm³, velocidade de escoamento de 15,8s/100g, 87% das partículas entre 250-850µm, e perda por secagem de 1,8 %. As cápsulas produzidas mantiveram-se dentro dos limites especificados. Nesse estudo ficou evidenciado que o paracetamol granulado é um ingrediente ativo passível de ser empregado com êxito na produção da forma farmacêutica cápsula.

Unitermos: desenvolvimento tecnológico, paracetamol, propriedades de fluxo, cápsulas.

ABSTRACT

The drugs are carried in the form of capsules when peculiarities related to compaction of the powder difficult the production of tablets. Acetaminophen is a drug widely used in therapy because of their characteristic analgesic and antipyretic. Among the main technological properties of acetaminophen is poor ability of compression, the tendency to capping and low flow. The aim of this work consisted in determining the technological properties of acetaminophen granules for the development of capsules, in order to provide data that can assist in the production of large-scale dosage form. Acetaminophen granules were evaluated by bulk density, tapped density, angle of repose, flow velocity, particle size and loss on drying. From the results obtained for acetaminophen capsules were produced which are valued on the average weight, disintegration, content uniformity of dosage. Acetaminophen granules showed good flow properties and angle of repose of 31.2 °, bulk density 0.568 g/cm³ and tapped density 0.625 g/cm³, the flow velocity of 15.8s/100g, 87% of particles between 250-850µm, and loss on drying of 1.8%. The capsules produced were maintained within specified limits. This study showed that acetaminophen granulated is an active ingredient that can be successfully employed in the production of capsule dosage form.

Keywords: technological development, acetaminophen, flow properties, capsules.

RESUMEN

Los medicamentos que se realizan en forma de cápsulas, cuando las peculiaridades relacionadas con la compactación del polvo dificultan la producción en forma de tabletas . El paracetamol es un fármaco ampliamente utilizado en la terapia debido a sus características analgésicas y antipiréticas. Entre las principales propiedades de paracetamol son la poca capacidad de compresión, la tendencia a la nivelación y de bajo flujo. El objetivo de este trabajo consistió en la determinación de las propiedades de los

grânulos de paracetamol para el desarrollo de cápsulas, con el fin de proporcionar datos que puedan ayudar en la producción de la forma farmacéutica a gran escala. Grânulos de paracetamol fueron evaluados por la densidad aparente, densidad de compactación, ángulo de reposo, la velocidad del flujo, tamaño de las partículas y la pérdida en el secado. De los resultados obtenidos para las cápsulas de paracetamol se produce lo que se valoran en el peso medio, la desintegración, la uniformidad de contenido de la dosis. Grânulos de paracetamol mostró buenas propiedades de flujo y el ángulo de reposo de 31.2 °, la densidad de 0,568 g/cm³ y 0,625 g/cm³ densidad comprimido, la velocidad de flujo de 15,8 s/100g, el 87% de las partículas de entre 250 a 850µm, y la pérdida en el secado de 1,8%. Las cápsulas producidas se mantuvieron dentro de los límites especificados. Este estudio mostró que el paracetamol es un ingrediente activo granulado que puede ser empleado con éxito en la producción de cápsulas de dosificación.

Palabras claves: desarrollo tecnológico, paracetamol, propiedades de flujo, cápsulas

INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas são sistemas especialmente desenvolvidos para a veiculação de fármacos, sendo estas de fundamental importância para o sucesso da terapêutica, viabilizando a administração de medicamentos pelas diversas vias existentes no organismo, dentre elas destaca-se a via oral ⁽¹⁾.

A administração de medicamentos via oral é favorecida por diversos fatores como a facilidade de administração, comodidade e segurança. Contudo, a via oral apresenta como desvantagens o início relativamente lento do efeito, as possibilidades de absorção irregular e a degradação de certos fármacos pelas enzimas digestivas. Há diversas formas farmacêuticas que podem ser empregadas para a veiculação de fármacos por via oral, dentre elas

destacam-se os comprimidos, as cápsulas, suspensões, soluções e emulsões^(1,2).

Estima-se que, dentre o imenso volume de medicamentos produzidos, mais de 70% estão sob a forma farmacêutica sólida como cápsulas e comprimidos. Embora a disponibilidade de comprimidos no mercado seja maior do que as cápsulas, estas também são consideradas como uma das principais formas farmacêuticas disponíveis para a veiculação de fármacos^(1,2). Como formas de liberação imediata, o comportamento das cápsulas após a deglutição deve permitir a rápida liberação do fármaco. Neste caso, considera-se relevante a escolha correta dos excipientes em função de suas características físico-químicas e compatibilidade com o fármaco⁽²⁾.

Industrialmente, os fármacos são veiculados sob a forma de

cápsulas quando particularidades relacionadas à compactação do pó e elevada concentração impedem que estes sejam produzidos sob a forma de comprimidos^(3,4). Por outro lado, é necessário considerar que as cápsulas, a exemplo de qualquer forma farmacêutica sólida, podem apresentar problemas de biodisponibilidade, dado que a liberação do fármaco e sua conseqüente dissolução e absorção, devem ocorrer de modo satisfatório, para tal, a formulação deve ser a mais adequada possível assim como o seu método de preparo⁽⁵⁾.

A formulação de cápsulas constitui-se, portanto, numa etapa fundamental em virtude de suas implicações para o aproveitamento do fármaco pelo organismo do paciente e a técnica de preparo deve ser adequada, de forma que o medicamento produzido esteja conforme as especificações desejadas, contribuindo para um tratamento eficaz⁽²⁾.

O paracetamol é um fármaco amplamente utilizado na terapêutica devido sua característica analgésica e antitérmica. Na terapia infantil, é o fármaco de primeira escolha por possuir poucos efeitos tóxicos, quando comparado com outros analgésicos como o ácido acetilsalicílico^(6,7).

Entre as principais propriedades tecnológicas do paracetamol estão a pouca habilidade de compressão, a

tendência ao capeamento e o baixo escoamento, portanto fluxo pobre^(8,9). Dentre formas farmacêuticas sólidas contendo paracetamol estão os comprimidos e sachês. O fármaco não está disponível na forma farmacêutica cápsula.

A produção de formas farmacêuticas sólidas empregando materiais particulados envolve operações unitárias como mistura, transporte pneumático, alimentação por funis, nesse sentido, as características de fluxo deste material torna-se questão relevante e pode influenciar fortemente a eficiência dessas operações num processo industrial^(10,11). Alguns pós são de fluxo livre, enquanto outros são coesivos e, portanto, não fluem tão facilmente sendo necessário recorrer à granulação para facilitar o fluxo e otimizar a produção em escala.

A fluidez depende de vários fatores como morfologia, tamanho e distribuição das partículas, densidade, área e forças de superfície, umidade, presença de ativadores de fluxo, processo produtivo^(10,12,13), e composição química^(14,15).

A intenção primária de medições de fluxo consiste na caracterização dos materiais particulados sólidos e podem ser utilizados na projeção de equipamentos para armazenamento, transporte ou manipulação geral de sólidos a granel⁽¹³⁾. Testes de fluidez também são necessários para

comparar a fluidez entre pós similares ou concorrentes, para determinar se um produto preenche as especificações do controle de qualidade, para modelar ou julgar processos em que a força ou a fluidez dos sólidos a granel desempenham um papel importante.

Em virtude das características de fluxo apontadas para o paracetamol pó, o objetivo do presente trabalho constituiu-se na avaliação das propriedades tecnológicas do paracetamol granulado para o desenvolvimento de cápsulas, com vistas a oferecer dados que possam auxiliar na produção desta forma farmacêutica em grande escala.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo foram desenvolvidas cápsulas a partir de um paracetamol granulado de potência declarada de 90% (Compap[®] Coarce L Mallinckrodt, Lote: 0057901K942), apresentando os seguintes componentes em sua constituição: paracetamol 90%; amido <10%; ácido esteárico <10%; polivinilpirrolidona <10%.

Análise da matéria-prima

O paracetamol granulado utilizado no presente trabalho foi submetido a testes para avaliação da

densidade aparente, densidade compactada, Índice de Carr, Proporção de Hausner, ângulo de repouso, velocidade de escoamento, granulometria, umidade e determinação do teor antes do desenvolvimento da formulação das cápsulas.

Determinação da densidade aparente (ρ_a)

A determinação da densidade aparente foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Americana⁽¹⁶⁾, empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020 (Electrolab[®]). Após a pesagem e tamisação da amostra, em tamis de malha 20, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. Procedeu-se, a leitura do volume ocupado pelo material no teste. A densidade aparente foi calculada a partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó. Os resultados foram fornecidos pelo próprio equipamento usado no ensaio.

Determinação da densidade compactada (ρ_c)

O ensaio foi realizado conforme preconizado pela Farmacopéia Americana⁽¹⁶⁾, empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020, marca

Electrolab®. Após a pesagem e tamisação da amostra, em tamis de malha 20, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. A seguir, a proveta foi submetida a uma série de 500, 750 ou 1250 quedas de acordo com as propriedades dos pós. Os parâmetros de análise foram 300 batidas/minuto. Segundo o método em questão, a diferença entre as batidas não deve ser superior a 2%. Os resultados foram fornecidos pelo próprio equipamento.

Avaliação do ângulo de repouso (α) e velocidade de escoamento

Para a avaliação do ângulo de repouso, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopéia Americana 29, usando equipamento Flowmeter, Modelo GTB (Erweka®). Cerca de 100,0 g da amostra foi transferida para interior do funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa. O resultado da velocidade de escoamento e ângulo de repouso foi fornecido pelo próprio equipamento, a partir da tangente determinada pela altura e raio formado pelo cone do granulado. De acordo com os resultados obtidos, os pós foram classificados em termos de propriedades de escoamento como se segue: ângulo de repouso de 25-30° fluxo excelente; de 31-35° fluxo bom; de 36-40° fluxo aceitável; de 41-45°

fluxo passável; de 46-55° fluxo pobre; de 56-65° fluxo muito pobre; de 65° fluxo extremamente pobre^(16, 17).

Índice de Carr (IC%) e Proporção de Hausner (PH)

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós através da comparação da densidade aparente (ρ_a) e da densidade compactada (ρ_c) do pó sendo IC calculado por: $IC = (\rho_c - \rho_a / \rho_c) \times 100$; e PH calculada por: $PH = \rho_c / \rho_a$ (USP, 2006). Valores de PH entre 1,00 a 1,11 (IC < 10%) indicam excelente fluxo; PH entre 1,12 a 1,18 (IC de 11 a 15%) indica fluxo bom; PH entre 1,19 a 1,25 (IC de 16 a 20%) indica fluxo fraco; PH entre 1,26 a 1,45 (IC de 21 a 31%) indica fluxo pobre; PH entre 1,35 a 1,45 (IC de 16 a 31%) indica fluxo pobre (pós coesivos); PH > 1,50 (IC > 32%) indica fluxo muito pobre. Valores entre 1,25 e 1,5 podem ser melhorados pela adição de dióxido de silício coloidal, a 0,2%⁽¹⁷⁾.

Determinação do tamanho das partículas

A determinação do tamanho médio das partículas do paracetamol granulado foi realizada através do método da tamisação onde alíquota de 50g da amostra foi submetida à

passagem forçada por vibração utilizando jogo de tamises de número 10; 20; 40; 60; 80 e 100 (ABNT/ASTM) que correspondem às aberturas de 2.000 μ m; 850 μ m; 425 μ m; 250 μ m; 180 μ m e 150 μ m respectivamente. Após a tamisação, as frações retidas em cada tamis foram pesadas e as porcentagens do material retido foram calculadas. A determinação do tamanho médio das partículas do pó foi efetuada de acordo com o método da Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾.

Determinação da Perda por Secagem

Foi efetuada conforme descrito na Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾. Cerca de 5 g da amostra foi pesada e analisada em Balança de Perda por Secagem, Modelo PB 310P (Sartorius). Os ensaios foram realizados em triplicata. O cálculo da perda por secagem foi obtido a partir da relação percentual entre a massa perdida e a massa inicial.

Análise quantitativa

O paracetamol foi analisado quantitativamente para que fosse possível corrigir a formulação em relação ao seu teor. As especificações e os ensaios de qualidade das cápsulas foram efetuados de acordo

com os procedimentos descritos na Farmacopéia Brasileira⁽¹⁹⁾.

Desenvolvimento das Cápsulas de Paracetamol

Após a determinação das propriedades do paracetamol granulado, foram efetuados cálculos para determinar o tamanho das cápsulas a serem utilizadas, adotando-se a tabela de capacidade média das cápsulas⁽²⁾, a qual relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros. Foi produzido um lote de bancada correspondente 500 unidades onde foram empregadas cápsulas de gelatina dura, transparentes, tamanho 00 com capacidade para 0,95 mL. Após a determinação do tamanho da cápsula, o paracetamol granulado foi pesado e a seguir, distribuído no encapsulador, das laterais para o centro, preenchendo todos os orifícios de maneira homogênea. As cápsulas obtidas foram acondicionadas em embalagem primária (âmbar) para maior preservação da formulação. Os frascos foram devidamente rotulados e conservados sob temperatura ambiente. As amostras foram posteriormente analisadas quanto ao aspecto, peso médio, dissolução, desintegração, uniformidade de doses unitárias e teor de acordo com a

adaptação da metodologia para comprimidos, preconizada na Farmacopéia Brasileira^(18,19).

Aspecto

Foram observados os caracteres visuais de 10 cápsulas em relação à coloração, deformações nas extremidades das cápsulas e à presença de partículas ou material estranho à formulação.

Peso Médio

Para este ensaio, aplicou-se a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾. Foram pesadas individualmente 20 cápsulas cheias, a seguir, as mesmas foram esvaziadas, pesando-se seu conteúdo. A partir dos resultados calculou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação (%), utilizando uma faixa de tolerância de $\pm 7,5\%$ de acordo com as especificações farmacopeicas. Pode-se tolerar no máximo, não mais que 02 (duas) cápsulas fora dos limites especificados, em relação ao peso médio; porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Desintegração

As cápsulas foram avaliadas em aparelho para desintegração, marca Nova Ética[®], empregando-se água

destilada como meio de desintegração e temperatura de 37°C, de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾.

Determinação do teor das cápsulas de paracetamol

O método analítico utilizado para determinação do teor do paracetamol foi espectrofotometria no ultravioleta, estando descrito na monografia do paracetamol⁽¹⁹⁾. O método foi realizado com auxílio de Espectrofotômetro UV-Visível, marca Biospectro[®], modelo SP 220, sendo que as absorbâncias das soluções padrão e amostra, de concentração teórica correspondente à 7,50 µg/mL, foram determinadas em 257 nm, utilizando hidróxido de sódio (NaOH) 0,01 mol/L como branco. A especificação farmacopeica para o produto é de não menos que 90% e não mais que 110% de paracetamol em relação à substância pura. De acordo com as especificações farmacopeicas, o desvio-padrão relativo deverá ser menor que 2%.

Dissolução

O teste de dissolução das amostras foi realizado conforme condições descritas na Farmacopeia Brasileira⁽¹⁹⁾, empregando-se como meio de dissolução, 900 mL tampão fosfato pH 5,8, aparelhagem cesta,

50rpm, tempo de 30 minutos e utilizando-se 06 unidades de cada amostra. Após o término da dissolução uma alíquota foi retirada e diluída até a concentração de 7,50 µg/mL. As leituras das absorvâncias das soluções da amostra e do padrão foram efetuadas em 247nm, utilizando-se o tampão fosfato como branco. Com o resultado das leituras procedeu-se o cálculo das concentrações utilizando como referência a solução padrão na concentração de 7,50 µg/mL preparada com o mesmo solvente. A Farmacopeia Brasileira estabelece que não menos que 80% da quantidade declarada (Q) devem estar dissolvidos ao final de 90 minutos. Para o teste de dissolução no Estágio 1, o limite especificado é de 80 + 5%.

Uniformidade de doses

A uniformidade de doses foi efetuada pelo método de variação de peso conforme descrito na Farmacopeia Brasileira⁽¹⁸⁾. Neste método a quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. O teste foi realizado pesando-se, exatamente e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Removeu-se, cuidadosamente, o conteúdo, a

seguir, as cápsulas vazias foram novamente pesadas. Calculou-se o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade de acordo com as especificações farmacopeicas. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1 (L1=15), e se estiver dentro de um limite L2 (L2=25), que corresponde ao desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de *M* (Valor de Referência) utilizado nos cálculos do Valor de Aceitação: $VA = |M - X_m| + Ks$; onde: *X_m*: Média dos resultados dos conteúdos individuais, expresso como percentual sobre a quantidade declarada; *M*: Valor de Referência; *K*: Constante de aceitabilidade sendo 2,4 para n= 10 e 2,0 para n=30; *s*: Desvio-padrão dos resultados. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010a) o Valor de referência (*M*) assume diferentes índices de acordo com a quantidade de ativo adicionada pelo fabricante e do resultado médio dos conteúdos. Baseado nos cálculos, nenhum resultado individual deve ser menor que $(1 - L_2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L_2 \times 0,01)M$

Resultados e discussão

A produção de cápsulas envolve menos etapas produtivas, pois necessita de menores quantidades de excipientes, é de fácil formulação, fabricação a seco, risco reduzido de contaminação cruzada, menor número de equipamentos na fabricação. As cápsulas também podem encerrar fármacos sob a forma de pó, grânulos, peletes, formulação semi-sólidas e com grânulos de liberação prolongada⁽²⁾.

O objetivo em se produzir cápsulas de paracetamol é que não há disponibilidade comercial dessa forma farmacêutica no mercado atual. Para este trabalho, foi selecionado o paracetamol granulado, disponível comercialmente. Antes da produção das cápsulas, o fármaco foi submetido a vários ensaios visando comprovar suas características de fluxo.

O desenvolvimento de comprimidos, pós para inalação, grânulos, pellets, e cápsulas depende fortemente das propriedades fluidez dos pós envolvidos no processo. A fluidez é de fundamental importância quando se tratar de alimentação uniforme a partir de recipientes de armazenamento a granel ou funis para o mecanismo de alimentação ou preenchimento de equipamentos. O fluxo adequado permite empacotamento de partículas uniformes e uma relação de volume de massa constante, o que mantém a

uniformidade de peso das formas farmacêuticas sólidas. Além disso, uma boa fluidez pode garantir o preenchimento reprodutível das câmaras de compressão na obtenção de comprimidos ou na distribuição eficiente dos pós na produção de cápsulas⁽¹³⁾.

Os resultados obtidos na avaliação das propriedades físicas do paracetamol granulado utilizado na produção de cápsulas encontram-se na Tabela 1. A determinação das densidades aparente e compactada do paracetamol granulado teve como objetivo auxiliar na escolha do tamanho da cápsula a ser utilizada. Observa-se que o paracetamol granulado apresentou densidade aparente de 0,59 g/cm³ ocupando um volume de 0,94 mL. De acordo com esses dados, foi utilizada a cápsula número 00, pois tem capacidade de até 0,95 mL, sendo assim, não foi necessária a adição de outros excipientes para completar o volume da cápsula.

Os resultados da determinação da densidade aparente e compactada também foram usados para determinar Proporção de Hausner (PH) e o Índice de Carr (IC). A PH e o IC fornecem um resultado indireto da facilidade do pó em escoar, uma vez que, quanto mais arredondada é uma partícula, menores serão os espaços de ar dentro das misturas de pós, facilitando assim o seu rolamento e

conseqüentemente seu escoamento^(13,16,17). O paracetamol granulado apresentou IC 9,09% e PH 1,10 indicando fluxo excelente.

A determinação do ângulo de repouso consiste em outro parâmetro físico com a finalidade de avaliar diretamente a capacidade de um pó

em fluir livremente através de um orifício para uma superfície livre^(13,16,17). O paracetamol granulado apresentou ângulo de repouso equivalente a 31,2° indicando fluxo bom estando próximo da medida indireta obtida conforme resultados do IC e PH.

Tabela 1: Resultados obtidos na avaliação das propriedades físicas do paracetamol granulado utilizado na produção de cápsulas.

| Testes | Resultado |
|--------------------------|-------------------------|
| Densidade aparente | 0,568 g/cm ³ |
| Densidade compactada | 0,625 g/cm ³ |
| Ângulo de Repouso | 31,2° |
| Índice de Carr | 9,09% |
| Proporção de Hausner | 1,10 |
| Velocidade de escoamento | 15,8s/100g |

O tamanho das partículas influencia a produção de formas farmacêuticas sólidas. Comprimidos e cápsulas são produzidos utilizando equipamentos que controlam o peso das preparações através do enchimento volumétrico. Portanto, qualquer interferência na uniformidade do enchimento pode alterar a quantidade de fármaco incorporado nos comprimidos ou cápsulas e, conseqüentemente, reduzir a uniformidade de conteúdo da preparação⁽¹³⁾.

O estudo da granulometria de partículas sólidas é fundamental no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas e na produção farmacêutica em alta escala. O

tamanho, a forma e a uniformidade da partícula determinam suas propriedades de fluxo, e conseqüentemente a eficiência de uma mistura, de enchimento e compactação. Partículas maiores são menos coesivas que partículas menores⁽¹³⁾.

As partículas muito finas não fluem livremente como as grandes. Em geral, as partículas cujo tamanho varia entre 250-2.000µm fluem livremente se a forma for propícia. As partículas cujo tamanho varia entre 75-250µm podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo da forma e de outros fatores como umidade do pó. Com partículas menores que 100µm, o fluxo torna-se

um problema para a maioria das substâncias⁽¹⁾. Os resultados da avaliação da granulometria do paracetamol granulado encontram-se na Figura 1, considera-se que o

paracetamol granulado apresente distribuição granulométrica homogênea, prevalecendo tamanho entre 250-850 μm (87%), portanto, colaboram para um fluxo aceitável.

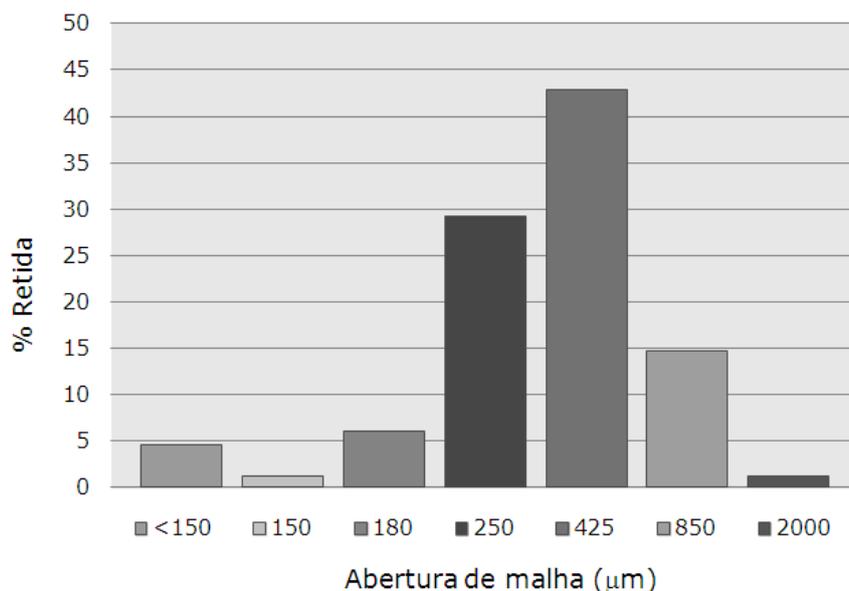


Figura 1. Distribuição do tamanho das partículas.

A umidade influencia negativamente o escoamento podendo com isso alterar a natureza das forças atrativas entre as partículas da amostra^(13,20). Quantidade menor de água pode ter um efeito positivo sobre o fluxo de um pó, por eliminar irregularidades de micropartículas e cargas eletrostáticas⁽²¹⁾. A maior quantidade de água vai aumentar a espessura da camada líquida adsorvida, aumentando pontes líquidas⁽²²⁾. Conseqüentemente, o pó torna-se mais coeso e tende a formar aglomerados⁽²¹⁾. A maioria dos estudos demonstra uma diminuição do fluxo de pó com o aumento da

umidade⁽²²⁾. A determinação da perda por secagem é uma técnica não seletiva que determina a perda da quantidade de água e substâncias voláteis de qualquer natureza. O resultado do teste de perda por secagem foi de 1,8 %, o qual foi considerado aceitável, visto que não influenciou nos parâmetros tecnológicos de fluxo do produto.

Após a avaliação das características físicas do paracetamol granulado, as cápsulas foram produzidas e avaliadas quanto ao aspecto, peso médio, desintegração, teor, dissolução e uniformidade de conteúdo por variação de peso, que fazem parte dos testes descritos e

preconizados pela Farmacopéia Brasileira^(18,19). Devido a cápsula de paracetamol ainda ser uma forma indisponível no mercado farmacêutico, foram utilizados os parâmetros farmacopeicos do paracetamol comprimido. A conformidade com as especificações é importante para garantir a qualidade destas formas medicamentosas.

Os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida também foram avaliados em relação à coloração, deformações nas extremidades das cápsulas e à presença de partículas ou material estranho à formulação. O aspecto físico de uma cápsula é um critério importante de detecção de possíveis falhas no processo produtivo e contaminações visíveis a olho nu. Embora não exista especificação farmacopeica para este ensaio, os resultados obtidos demonstraram que as cápsulas produzidas se apresentaram íntegras, homogêneas, isentas de partículas estranhas (Tabela 2).

A determinação do peso médio representa um importante critério de qualidade uma vez que a não conformidade deste parâmetro reprova a amostra excluindo a necessidade de execução dos demais testes. Os resultados das determinações da variação de peso médio das cápsulas de paracetamol estão representados na Tabela 2, os mesmos estão satisfatórios em

relação aos limites de variação (superior e inferior).

O teste de desintegração determina se um comprimido ou cápsula se desintegra dentro de um limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa. É definida, para os fins deste teste, como um estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. O tempo preconizado pela Farmacopéia Brasileira⁽¹⁹⁾ para que as cápsulas estejam totalmente desintegradas é de no máximo 30 minutos. O teste de desintegração das cápsulas de paracetamol demonstrou-se dentro dos limites especificados, sendo que o tempo máximo de desintegração observado foi de 7 minutos (Tabela 2).

Os ensaios de potência ou doseamento são aqueles que visam quantificar o teor da substância ativa em medicamentos. Nessa perspectiva, a crescente demanda por matérias-primas de composição química definida, com elevado grau de pureza e qualidade tem levado as indústrias a implantar as análises qualitativas e quantitativas com o intuito de garantir que as mesmas atinjam as especificações e que o produto final tenha qualidade adequada para fins de comercialização. As análises

quantitativas como teor e uniformidade de conteúdo, são realizadas com o objetivo de estabelecer a concentração do princípio-ativo presente em determinadas amostras⁽²³⁾.

Para este experimento foi adotada a análise de espectrofotometria no ultravioleta conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾. O ensaio foi empregado na avaliação das cápsulas produzidas. De acordo com os resultados obtidos demonstrados na Tabela 2, foi possível observar que as amostras mantiveram-se dentro dos limites especificados.

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da

sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Sendo assim, as especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir a consistência de qualidade de cada lote e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade^(2,24). O teste de dissolução foi realizado para determinar a quantidade do fármaco solubilizado e liberado no meio de dissolução, a partir da forma farmacêutica cápsula. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 2. Todas as unidades apresentaram resultados dentro dos parâmetros exigidos.

Tabela 2 Resultados obtidos no controle de qualidade das cápsulas de paracetamol 500 mg.

| Ensaio | Especificação | Resultados Obtidos |
|----------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Aspecto | Não há especificação disponível | Cápsulas íntegras, homogêneas, isentas de partículas estranhas |
| Peso médio | 0,550 ± 7,5% | 0,560 ± 3,47% |
| Desintegração | < 30 minutos | 7 minutos |
| Teor (%) | 90 a 110 % com C.V. < 2% | 96,8 ± 1,9 |
| Dissolução (%) | 30 minutos > Q+5% | 96,7 ± 1,07 (E1) |

Fonte: Adaptado da Farmacopéia Brasileira^(18,19). **C.V.:** Coeficiente de Variação (%); **Q:** Quantidade rotulada de paracetamol; **E1:** Estágio 1

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. De acordo com a Farmacopéia

Brasileira⁽¹⁸⁾ a uniformidade de dose pode ser avaliada por dois métodos: Variação de Peso (VP) e Uniformidade de Conteúdo (UC). Para este trabalho, optou-se pelo método de Variação de Peso, pois as cápsulas de paracetamol

encerram acima de 25% de fármaco em cada unidade. De acordo com os resultados obtidos na determinação do conteúdo unitário de cada cápsula (Tabela 3) foi possível determinar o Valor de Aceitação sendo que nenhuma unidade se apresentou

acima ou abaixo do limite estabelecido, ou seja, o Valor de Aceitação permaneceu dentro do limite aceitável e nenhuma unidade encontrou-se abaixo de 73,9% ou acima de 123,2% (Tabela 4).

Tabela 3 Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso das cápsulas de paracetamol 500 mg.

| Amostra (n) | Conteúdo das cápsulas (mg) | Teor estimado (%) |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 1 | 0,559 | 96,5 |
| 2 | 0,553 | 95,5 |
| 3 | 0,563 | 97,2 |
| 4 | 0,567 | 97,9 |
| 5 | 0,559 | 96,5 |
| 6 | 0,559 | 96,5 |
| 7 | 0,567 | 97,9 |
| 8 | 0,563 | 97,2 |
| 9 | 0,599 | 96,5 |
| 10 | 0,558 | 96,3 |
| | Média | 96,8 |
| | Desvio-padrão (s) | 0,74 |

Teor estimado: Calculado partir da Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾.

Tabela 4 Resultados obtidos no cálculo do Valor de Aceitação e Limite de Aceitação na uniformidade de dose pelo método Variação de Peso das cápsulas de paracetamol 500 mg.

| Parâmetros usados no cálculo do Valor de Aceitação | Valores encontrados |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| Média teor estimado (%) | 96,8 |
| Desvio-padrão (s) | 0,004 |
| Doseamento (%) | 96,8 |
| Valor de Referência (M) % | 98,5 |
| K (n=10) | 2,4 |
| Valor de Aceitação (VA) | 1,7 |
| Limite superior (%) | 123,2 |
| Limite inferior (%) | 73,9 |

Limite de Aceitação: Calculado partir da Farmacopéia Brasileira⁽¹⁸⁾.

O trabalho desenvolvido demonstrou, de forma simples e objetiva, que foi possível avaliar as propriedades tecnológicas do paracetamol granulado e produzir cápsulas em pequena escala. A determinação do ângulo de repouso, velocidade de escoamento, densidade aparente, densidade compactada, velocidade de escoamento, granulometria e umidade foram considerados importantes na definição dos parâmetros para obtenção das cápsulas de paracetamol e podem colaborar na determinação das condições tecnológicas para a produção em grande escala como também no estabelecimento de especificações para o controle de processo e controle de qualidade. As características paracetamol granulado evidenciaram a potencialidade do produto em escoar facilmente nas máquinas utilizadas para enchimento das cápsulas, isto pode resultar num menor tempo de produção e conseqüentemente diminuir o custo final do produto.

CONCLUSÃO

Nas condições experimentais em que o trabalho foi realizado conclui-se que o objetivo proposto foi atingido; foi possível avaliar as propriedades tecnológicas do paracetamol granulado e produzir cápsulas em pequena escala. A determinação do ângulo de repouso, velocidade de escoamento, densidade aparente, densidade compactada, velocidade de escoamento, umidade e granulometria foram considerados importantes parâmetros tecnológicos para a produção das cápsulas de paracetamol. A formulação final apresentou propriedades satisfatórias em relação aos testes realizados, principalmente no que tange ao aspecto, peso médio, desintegração, dissolução, uniformidade de doses e teor. Nesse estudo ficou evidenciado que o paracetamol granulado é um ingrediente ativo passível de ser empregado com êxito na produção da forma farmacêutica cápsula.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 776p.
2. Ferreira AO. Guia prático da Farmácia Magistral, 3. ed. São Paulo: Pharmabooks. 2008. v.1, p. 203 e 204.

3. Petry RD, Souza TP, Silva FA, Heberle G, Barros W, Fleck JD, Bassani VL, Ortega GG, Petrowick PR, Guitierres S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. Caderno de Farmácia. 1998, v 14 n. 1-2, p. 13-19.
4. Hostetler VB. Cápsulas: Parte 1 – Cápsulas de gelatina dura. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. v. II, Cap. 13, p.651-681.
5. Singh S, Rao KVR, Venugopal K, Manikandan R. Alteration indissolution characteristics of gelatin containing formulations – A review of the problem, test methods and solutions. Pharm. Tech. New York, 2002, v.6, n.2, p. 36 - 58.
6. Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007, p.1821.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 215-236, 605 e 754.
8. Yu HCM, Rubstein MH, Jackson IM, Elsabbagh HM. Multiple compression and plasto behavior of paracetamol and microcrystalline cellulose mixtures. J. Pharm. Pharmacol., v.40, p.669-673, 1988.
9. Hong-guang M, Ru-Hua Z. Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal. Int. J. Pharm. 1995, v.21, n.7, p.863-868.
10. Marshall K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. v. I, Cap. 4, p.113-170.

11. Emery E, Oliver J, Pugsley T, Sharma J, Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. Powder Technol. 2009, n.189, p.409-415.
12. Lavoie F, Cartilier L, Thibert R. New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. Pharm. Res. 2002, n.19, p.887-893.
13. Staniforth J. Fluxo de Pós. In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, Cap. 14, p.208-221, 2005.
14. Schulze, D. Storage of powders and bulk solids in silos. Dietmar Schulze.com. 2006. Disponível em <<http://www.dietmar-schulze.de/storagepr.html>>. Acessado em abril de 2010.
15. Thalberg K, Lindholm D, Axelsson A. Comparison of different flowability tests for powders for inhalation, Powder Technology. 2006, n.146, p.206-213.
16. United States Pharmacopeia: USP 29. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.
17. Wells J. Pré-formulação farmacêutica. In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, Cap. 8, p.124-148, 2005.
18. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010a, p.59-76.
19. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010b, p.612-614.
20. Sandler N, Reiche K, Heinämäki J, Yliruusi J. Effect of Moisture on Powder Flow Properties of Theophylline, Pharmaceutics. 2010, n.2, p.275-290.

21. Bravo-Osuna I, Ferrero C, Jiménez-Castellanos MR. Influence of moisture content on the mechanical properties of methyl methacrylate-starch copolymers. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007, n.66, p.63-72.
22. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 1. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian, 2001. v. I e II, 1517p.
23. Gil ES. Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007, p. 217.
24. Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, 677p.