

**AValiação DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DE CáPSULAS DE
ÁCIDO MEfENÂMICO PRODUZIDAS EM PEQUENA ESCALA**

**DETERMINATION OF THE UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS OF
MEFENAMIC ACID CAPSULES PRODUCED IN SMALL SCALE**

Gabriela Piva Bulhoes¹; Márcia Brunetto Andena¹; Iara Lúcia Tescarollo Dias²

¹ Graduado do Curso de Farmácia - Universidade São Francisco USF, Bragança Paulista, São Paulo

² Professor Orientador de Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade São Francisco USF, Bragança Paulista, São Paulo

Autor responsável:

Iara Lúcia Tescarollo Dias - e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

Palavras-chave: ácido mefenâmico, desenvolvimento farmacotécnico, cápsulas, controle de qualidade

Keywords: mefenamic acid, pharmaceutical development, capsules, quality control

RESUMO

O preparo de cápsulas, produzidas em pequena escala, tem sido amplamente empregado em farmácias de manipulação em função da praticidade de produção e menor custo envolvido no processo produtivo. Em contrapartida, os requerimentos a serem observados nos procedimentos para o desenvolvimento e controle de produtos farmacêuticos têm sido mais exigentes. Tal fato tem levado pequenos laboratórios a constantes investimentos nas áreas de pesquisa, desenvolvimento e controle de qualidade. Nesse contexto, fica evidenciada a importância da pesquisa detalhada nas etapas que envolvem o desenvolvimento, método de preparo e controle de qualidade das preparações magistrais, foco deste trabalho. Foram manipuladas 3 fórmulas distintas de cápsulas de ácido mefenâmico, variando o tipo e quantidade de excipientes, com o objetivo de avaliar as propriedades farmacotécnicas de produção e também a melhor

técnica de preparo entre a mistura em saco plástico e diluição geométrica, que são bastante acessíveis e utilizadas nos laboratórios magistrais. A partir dos resultados obtidos, verificou-se que a técnica de diluição geométrica permitiu melhor homogeneidade de conteúdo. Conclui-se que tais estudos podem colaborar com a otimização na produção e no aumento da qualidade das cápsulas produzidas em pequena escala

ABSTRACT

The preparation of capsules produced on a small scale has been widely used in pharmacies due to convenience and lower cost of production involved in the production process. In contrast, the requirements to be observed in the procedures for the development and control of pharmaceutical products have been more demanding. This has led small labs to constant investments in research, development and quality control. In this context shows the importance of the research detailed in the steps involving the development, preparation method and quality control of preparations masterful focus of this work. Were manipulated three different preparations of mefenamic acid capsules, varying the type and quantity of excipients in order to evaluate the pharmaceutical properties production and also the best technique of preparation of the mixture in plastic bag and geometric dilution, which are quite affordable masterful and used in laboratories. The results obtained, it was found that the geometric dilution technique allowed a better homogeneity of content. It is concluded that such studies can contribute to optimizing production and increasing the quality of the capsules produced in small scale.

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 (Sanches e Buelga, 2001; Ashford, 2005; Ferreira, 2008). A administração de medicamentos via oral é favorecida por diversos fatores tais 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 (Allen et al, 2007).

Estima-se que, dentre o imenso volume de medicamentos produzidos, mais de 70% estão sob a forma de cápsulas ou comprimidos. Embora a disponibilidade de

comprimidos no mercado seja maior do que as cápsulas, elas também são consideradas como uma das principais formas farmacêuticas disponíveis para a veiculação de fármacos (Sanches e Buelga, 2001; Allen et al, 2007). Como formas de liberação imediata, seu comportamento após a deglutição deve permitir a rápida liberação do fármaco. Desta forma, considera-se relevante a escolha correta dos excipientes em função de suas características físico-químicas e compatibilidade com o fármaco (Allen et al, 2007).

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 (Petry et al, 1998; Sanches e Buelga, 2001). 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 de fármaco e sua consequente dissolução e absorção devem ocorrer de modo satisfatório. Desta forma, a formulação deve ser a mais adequada possível assim como o seu método de preparo (Singh et al, 2002).

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 a mais adequada possível de forma que o medicamento produzido esteja conforme as especificações desejadas, contribuindo para um tratamento eficaz (Dressman et al, 1998; Dressman, 2000).

Além da escolha dos excipientes, a técnica usada o enchimento das cápsulas também é relevante. Na maioria das vezes, a quantidade do ativo não é suficiente para preencher o invólucro completamente e requer a adição de excipientes para que as cápsulas fiquem perfeitamente cheias, garantindo boa homogeneidade durante o enchimento, facilidade na manipulação, aumento da estabilidade da formulação e até mesmo por razões estéticas. Essa diluição deve ser executada de forma que o volume aparente da mistura de pó obtida permita encher perfeitamente os invólucros escolhidos, veiculando a quantidade de fármaco pretendida por dose. A uniformidade de dose das cápsulas duras depende de três fatores: da escolha dos invólucros, do método de mistura e enchimento e das características do produto a ser encapsulado (Allen et al, 2007), sendo nestas etapas do processo de manipulação a maior incidência de desvios da qualidade. A dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica. Portanto, garantir a dose unitária dos fármacos por meio das análises de teor e de uniformidade de conteúdo é de extrema

importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que assegura a quantidade de princípio ativo a ser administrada no organismo (Couto e Tavares, 2011).

O ácido mefenâmico é um antiinflamatório não esteroideal com atividade analgésica e antipirética, indicado para o alívio sintomático de artrite reumatóide, osteoartrite, dor (muscular, traumática, dentária, dor de cabeça de várias origens, pós-operatória e pós-parto), dismenorréia primária, menorragia por causas disfuncionais e síndrome pré-menstrual (Gennaro, 2004). O fármaco é amplamente empregado na terapêutica estando entre os antiinflamatórios mais comercializados no país (Sobravime, 2001). O ácido mefenâmico está caracterizado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como fármaco de Classe II (alta permeabilidade, baixa solubilidade). Tal propriedade permite prever o desempenho de uma forma farmacêutica, principalmente quando a liberação do fármaco é o fator limitante do processo de absorção (Storey, 1996; Abrahamson, 2000; Dressman, 2000; Ferreira 2008). O SCB pode ser empregado como parâmetro de orientação importante na escolha criteriosa de excipientes que contribuam para a dissolução e absorção do fármaco veiculado. Fármacos da Classe II como o ácido mefenâmico tem na dissolução um fator limitante da absorção, por isso é recomendável optar por excipientes solúveis que auxiliem na dissolução como a lactose, agentes molhantes e desintegrantes (Ferreira, 2008). Além da seleção dos excipientes, escolha da metodologia aplicada no processo produtivo também demonstra ter impacto na qualidade e uniformidade das cápsulas produzidas em pequena escala (Couto e Tavares, 2011).

Frente aos fatores relacionados à produção de cápsulas em pequena escala, o objetivo do presente trabalho consistiu-se no desenvolvimento de cápsulas de ácido mefenâmico envolvendo a escolha de diferentes excipientes com propriedades tecnológicas distintas, seguida da avaliação da uniformidade de conteúdo e qualidade das formulações propostas.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de cápsulas de ácido mefenâmico 500 mg foram produzidas com as seguintes matérias-primas: amido de milho, (Lote: INS141719 - Colorcon); celulose microcristalina, Lote 2184/08 (Blanver), ácido mefenâmico, (Lote: 070715 - Henrifarma), estearato de magnésio, (Lote: 408080 - AMC), dióxido de silício coloidal, (Lote: 777820 - Ipiranga), lactose malha 200, (Lote: 0745 - Meggle), croscarmelose sódica, (Lote: 8032108 - Blanver).

Análise das matérias-prima

O ácido mefenâmico e excipientes utilizados foram submetidos a testes para avaliação das propriedades tecnológicas como densidade aparente, densidade compactada, Índice de Carr, Proporção de Hausner, ângulo de repouso e determinação do teor antes do desenvolvimento das formulações das cápsulas.

Determinação da densidade aparente (ρ_a)

A determinação da densidade aparente foi realizada conforme preconizado pela Farmacopeia Americana (USP, 2006), 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 Farmacopeia Americana (USP, 2006), 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. 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)

Trata-se de um método simples para avaliar de forma direta as propriedades de fluxo de pós. Neste trabalho, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopeia Americana (USP, 2006), 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 do ângulo de repouso foi fornecido pelo próprio equipamento, a partir da tangente determinada pela altura e raio formado pelo cone da amostra. 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 (Wells, 2005; USP, 2006).

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

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós por meio da comparação da densidade aparente (ρ_a) e da densidade compactada (ρ_c) da amostra 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% (Wells, 2005).

Desenvolvimento das cápsulas

Os excipientes foram selecionados de acordo com a revisão da literatura e por meio dos produtos disponíveis no mercado. Os percentuais utilizados nas formulações foram baseados de acordo com Thompson (2006); Allen et al (2007) e Ferreira (2008) estando apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes utilizados no preparo das cápsulas de ácido mefenâmico.

Componentes	Quantidades (%)		
	Excipiente 1	Excipiente 2	Excipiente 3
Celulose microcristalina 102	25 %	25 %	25 %
Croscarmelose sódica	-	8,0 %	8,0 %
Estearato de magnésio	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Dióxido de silício coloidal	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Lactose malha 200	37,5 %	75 %	-
Amido	37,5 %	-	75 %
Total	100 %	100 %	100 %

Foram preparados 250 g de cada excipiente.

A partir das densidades aparentes, obtidas para os excipientes 1, 2 e 3, determinou-se o tamanho da cápsula e a quantidade total de excipiente a ser usada. Os cálculos foram efetuados adotando-se a tabela da capacidade média das cápsulas, a qual

relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros (Ferreira, 2008). A planificação qualitativa e quantitativa dos componentes utilizados no preparo das cápsulas de ácido mefenâmico encontra-se descrita na Tabela 2.

Tabela 2: Planificação qualitativa e quantitativa dos componentes utilizados no preparo das cápsulas de ácido mefenâmico.

Componentes	Quantidades (g)		
	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Ácido mefenâmico	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Excipiente 1	0,185 g	-	-
Excipiente 2	-	0,173 g	-
Excipiente 3	-	-	0,212 g
Cápsula n ^o 00	0,110 g	0,110 g	0,110 g
Total	0,795 g	0,783 g	0,822 g

Quantidades expressas para 01 cápsula. Foram produzidos lotes de 120 cápsulas. Capacidade volumétrica da cápsula n^o 00 = 0,95 mL.

Técnica de Preparo Empregada

As cápsulas de ácido mefenâmico foram preparadas seguindo dois diferentes procedimentos farmacotécnicos descritos para mistura dos pós e teve como objetivo avaliar se a técnica de preparo influencia de forma decisiva na uniformidade de conteúdo e na qualidade final das formulações propostas. **Procedimento A:** Este procedimento é bastante utilizado em farmácias de manipulação em função da rapidez e facilidade de preparo. Após a determinação da quantidade de pó a ser colocada no interior de cada invólucro, o fármaco e os excipientes foram pesados, tamisados em tamis n^o 60 e misturados em sacos plásticos por um período de 15 minutos. A seguir, as formulações foram preparadas em encapsulador manual, acondicionadas, rotuladas e conservadas sob temperatura ambiente (Ferreira, 2002; Thompson, 2006). **Procedimento B:** Após a determinação da quantidade de pó a ser colocada no interior de cada invólucro, o fármaco e os excipientes foram pesados, tamisados em tamis n^o 60 e misturados seguindo a regra de mistura para pós, através da diluição geométrica. A seguir, as formulações foram preparadas em encapsulador manual, acondicionadas, rotuladas e conservadas sob temperatura ambiente.

Após a produção, as amostras foram analisadas quanto ao aspecto, peso médio, desintegração, uniformidade de conteúdo e teor

Análise da Qualidade

O ácido mefenâmico foi analisado quantitativamente para que fosse possível corrigir a fórmula em relação ao seu teor. As especificações e os ensaios de qualidade das cápsulas foram efetuados de acordo com os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira (1988) e Farmacopeia Portuguesa (2002).

Determinação do teor de ácido mefenâmico

O teor de ácido mefenâmico foi determinado por volumetria de neutralização. Cerca de 0,200 g de ácido mefenâmico foi analiticamente pesado e transferido para erlenmeyer. Adicionou-se cerca de 20 mL de etanol R, aqueceu-se ligeiramente e a seguir titulou-se com NaOH 0,1 mol/L empregando-se azul de bromotimol como solução indicadora. O procedimento foi realizado em triplicata. A prova do branco foi efetuada com objetivo de eliminar a interferência dos reagentes. Para efeito de cálculo foi utilizado o fator titulométrico a seguir: cada mL de NaOH 0,1 mol/L equivale a 24,13 mg de ácido mefenâmico calculado em relação à substância anidra. Os resultados obtidos foram utilizados para correção da quantidade de ácido mefenâmico a ser usada na produção das cápsulas (Farmacopeia Portuguesa, 2002).

Aspecto

Foram observados os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida em relação à coloração e à presença de partículas ou material estranho à formulação.

Peso Médio

Aplicou-se a metodologia prevista na Farmacopeia Brasileira (1988). 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 na Farmacopeia Brasileira (1988).

Determinação do teor de ácido mefenâmico nas cápsulas

O teor de ácido mefenâmico foi determinado através da espectrofotometria no ultravioleta (UV). Primeiramente construiu-se a curva de calibração para determinar a linearidade do método, empregando-se ácido mefenâmico (teor declarado 99,97%) como padrão secundário. Cerca de 0,500 g foi transferido para balão volumétrico de 50 mL e dissolveu-se a seguir com NaOH 0,1 mol/L. A alíquota de 5,0 mL foi transferida para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente. As alíquotas foram transferidas para balões volumétricos de 10 mL de forma a obter as concentrações de 10,0µ/mL; 12,5µ/mL; 15,0µ/mL; 17,5µ/mL; 20,0µ/mL; 22,5µ/mL. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro Beckman DU 640 no comprimento de 284nm, empregando-se NaOH 0,1 mol/L como branco. A seguir, determinou-se o teor de ácido mefenâmico. Homogeneizou-se o conteúdo de 20 cápsulas. Tomada de ensaio equivalente a 1 cápsula foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e dissolvida em NaOH 0,1 mol/L, completou-se o volume com o mesmo solvente. A seguir a solução foi filtrada, e diluída de forma a obter a concentração de 17,5µ/mL. O procedimento foi efetuado em triplicata. As absorvâncias das amostras e do padrão foram obtidas no comprimento de onda de 284 nm. Os cálculos quantitativos foram efetuados por meio da Equação 1.

$$Teor = \frac{Aa \times Pp \times MP \times FDa \times Pm \times 100}{Ap \times FDP \times DT \times TE} \quad \text{Equação 1}$$

Onde: Aa = Absorvância da amostra; Ap = Absorvância do padrão; Pp = Pureza do padrão; mp = massa do padrão (g); FDa = Fator de diluição da amostra; FDP = Fator de diluição do padrão; Pm= Peso médio da amostra (g); DT = Dose terapêutica (g); TE= Tomada de ensaio (g).

Uniformidade de conteúdo

Foram pesadas individualmente 10 cápsulas cheias, a seguir, as mesmas foram esvaziadas, pesando-se seu conteúdo. A determinação do teor do conteúdo das 10 unidades foi efetuada seguindo o mesmo procedimento proposto no doseamento do ácido mefenâmico por espectrofotometria no ultravioleta. Para essa determinação, o teor deve ser maior que 85,0% e menor que 115,0% do valor declarado e o Desvio Padrão Relativo (DPR) % entre as unidades testadas deve ser igual ou inferior a 6% (Farmacopeia Brasileira, 1988).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de cápsulas requer análise prévia e avaliação das principais características dos excipientes e fármacos envolvidos no processo, dentre elas destacam a determinação da densidade dos componentes, propriedades de fluxo e compatibilidade. O conhecimento dos princípios que regem cada etapa de produção das cápsulas, operações unitárias como pesagem, trituração, mistura e encapsulamento, também são considerados importantes. As características da formulação, as mudanças provocadas pelos excipientes e fatores como uso de doses muito altas ou baixas de fármacos, fluxo pobre, falta de lubrificação, adesividade de componentes no encapsulador, higroscopicidade e falta de uniformidade podem ser usados como ferramentas para proposta de formulações que atendam as expectativas da qualidade. Fatores relacionados ao processo produtivo e avaliação da qualidade de produtos manipulados também são relevantes.

A produção de cápsulas em pequena escala é feita através do método de nivelamento manual da superfície dos receptáculos. Desta forma, é fundamental que a escolha de excipientes seja feita buscando a melhoria do fluxo dos pós, a fim de garantir a uniformidade em sua distribuição, padronização da técnica de preparo e reprodutibilidade da produção (Couto e Tavares, 2011).

Neste trabalho, foram selecionadas misturas de excipientes que não demonstraram relatos de incompatibilidades com o ácido mefenâmico (Kibbe, 2000; Rowe et al, 2001), além disso, essas misturas foram avaliadas em termos de propriedades de fluxo. Foram selecionados para o Excipiente 1: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, lactose malha 200 e amido de milho; para o Excipiente 2: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal e lactose malha 200; para o Excipiente 3: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, amido de milho e lactose malha 200.

A celulose microcristalina foi usada como excipiente diluente insolúvel, não é absorvida pelo trato gastrointestinal, possuindo reduzida toxicidade. O estearato de magnésio foi usado como otimizador de fluxo, apresenta características lubrificantes e antiaderentes, com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas (adesão e coesão) e facilitar o escoamento. O dióxido de silício coloidal foi empregado como um otimizador de fluxo, com características deslizantes e antiaderentes, com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas impedindo que ocorram

aglomeração e segregação do material, devido ao seu reduzido tamanho de partícula. (Rowe et al, 2001; Allen et al, 2007).

Além dos excipientes comuns às três fórmulas, a fórmula 1 apresenta também lactose malha 200 e amido de milho, ambos na concentração de 37,5%; a fórmula 2 apresenta lactose e croscarmelose, nas concentrações respectivas de 75% e 8%, e a fórmula 3 apresenta croscarmelose e amido de milho, nas concentrações respectivas de 8% e 75%. A croscarmelose foi empregada com função desagregante com finalidade de diminuir o tempo de liberação de fármacos presentes em formas farmacêuticas sólidas em meios líquidos e principalmente porque o ácido mefenâmico está caracterizado na SCB como Classe II (Ferreira, 2008).

A maior velocidade de liberação é obtida pelas características deste excipiente em captar elevada quantidade de água promovendo desagregação e, conseqüentemente, a rápida exposição do fármaco (Rowe et al, 2001; Allen JR, Popovich e Ansel, 2007). O amido de milho, um dos excipientes mais utilizados para preenchimento de cápsulas, foi empregado como diluente do tipo insolúvel. A lactose malha 200 foi utilizada como diluente solúvel, as apresentações comercializadas deste diluente conferem diferentes propriedades de fluxo (Rowe et al, 2001).

A Tabela 3 apresenta os resultados da determinação das densidades aparente, densidade compactada, ângulo de repouso, Proporção de Hausner e Índice de Carr dos excipientes. A determinação da densidade aparente e de compactação foi usada para a previsão indireta das características de fluxo dos excipientes (USP, 2006). Cabe salientar que apenas o excipiente 2 apresentou ângulo de repouso de 36,3°, característico de pós com fluidez aceitável, este fato pode facilitar o processo produtivo de cápsulas tanto em pequena como em grande escala.

A fluidez é requerida no caso de equipamentos que operam em alta velocidade, a fim de assegurar o fluxo homogêneo e rápido do pó para o uniforme enchimento das cápsulas. Couto e Tavares (2011) descrevem que a determinação do ângulo de repouso é um ensaio rápido, fácil e de baixo custo, que pode ser utilizado nas farmácias na validação e padronização dos excipientes, buscando a garantia da qualidade, caracterizando e comprovando a eficiência de todas as etapas da cadeia produtiva das cápsulas. De acordo com a Tabela 3, é possível observar que a densidade aparente dos excipientes encontra-se dentro dos limites especificados para matérias-primas (0,4 – 0,7 g/cm³) (Díaz Polanco et al, 2008). Não há dados na literatura que apontem para os

limites da densidade compactada, entretanto, este dado foi usado para a determinação indireta das propriedades de fluxo das misturas obtidas.

Tabela 3: Resultado da determinação da densidade aparente, densidade compactada e propriedades de fluxo dos excipientes usados na preparação das cápsulas de ácido mefenâmico.

Amostras	Densidade aparente (g/cm ³)	Densidade compactada (g/cm ³)	Ângulo de repouso (°)	Proporção de Hausner	Índice de Carr (%)
Ácido mefenâmico	0,724	0,574	(-)	20,72	1,26
Excipiente 1	0,714	0,588	(-)	17,64	1,214
Excipiente 2	0,666	0,574	36,3	13,79	1,160
Excipiente 3	0,819	0,704	(-)	14,08	1,164

(-) Não foi possível determinar. Pós sem fluxo.

A densidade aparente foi utilizada para auxiliar no cálculo da quantidade de excipiente a ser empregada no preparo dos diferentes lotes de cápsulas de ácido mefenâmico (Tabela 4).

Tabela 4: Quantidade dos excipientes usados no preparo das cápsulas.

Componentes	Quantidades (g)		
	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Ácido mefenâmico	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Excipiente 1	0,185 g	-	-
Excipiente 2	-	0,173 g	-
Excipiente 3	-	-	0,212 g

Quantidades expressas para 01 cápsula. Foram produzidos lotes de 120 cápsulas.

O teor do fármaco foi determinado através do método volumétrico, descrito na Farmacopeia Portuguesa (2002) para que fosse possível estabelecer a correção da quantidade de ácido mefenâmico por cápsula. De acordo com este procedimento, o

fármaco apresentou teor de 99,06% com Desvio-Padrão de 0,72 entre as medidas e Desvio Padrão Relativo de 0,73%, estando em conformidade com as especificações farmacopeicas.

Após a definição das fórmulas, os lotes foram produzidos empregando-se duas técnicas diferentes de preparo, com o objetivo de verificar possíveis artefatos técnicos que venham a repercutir na qualidade final das cápsulas. O Procedimento A envolveu uma simples mistura usando-se sacos plásticos para a homogeneização dos pós. O Procedimento B seguiu a regra de mistura de pós o qual preconiza a diluição geométrica, ou seja, mistura dos componentes por trituração da menor para a maior quantidade. As cápsulas assim produzidas foram avaliadas quanto ao aspecto, peso médio, desintegração, uniformidade de conteúdo e teor.

Para a determinação do teor das capsulas, optou-se na determinação espectrofotométrica na região do ultravioleta. As leituras das concentrações de 10,0µ/mL; 12,5µ/mL; 15,0µ/mL; 17,5µ/mL; 20,0µ/mL; 22,5µ/mL em NaOH 0,1 mol/L, no comprimento de onda (λ) de 284nm, foram empregadas na construção da curva de calibração para o estabelecimento da equação da reta e avaliação da linearidade do método (Figura 1) a fim de determinar quantitativamente o fármaco nas cápsulas obtidas. O coeficiente de correlação linear obtido, $R^2 = 0,9982$, se demonstrou linear para a faixa de concentração estabelecida no método.

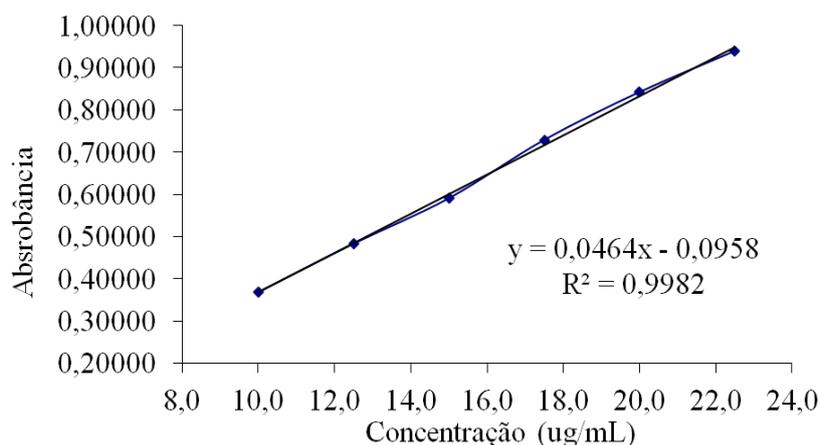


Figura 1: Curva de calibração do ácido mefenâmico em NaOH 0,1 mol/L, leituras efetuadas a 284 nm.

Os lotes 1, 2, e 3 foram submetidos à avaliação frente aos parâmetros farmacopeicos pré-estabelecidos, cujos resultados encontram-se na Tabela 5, os mesmos mantiveram-se dentro dos parâmetros especificados. As cápsulas produzidas através do

Procedimento A, demonstraram maior variabilidade em relação ao peso-médio, teor e uniformidade de conteúdo, quando comparadas com os resultados obtidos para as cápsulas produzidas via Procedimento B. Este fato demonstra a necessidade de padronizar técnicas mais efetivas e reprodutíveis na produção de cápsulas em pequena escala. Além disso, o procedimento de mistura em saco plástico (A) demonstrou ser uma técnica que gera um produto de qualidade inferior ao obtido pela técnica de diluição geométrica (B), comprovado, principalmente, por meio dos resultados de teor e uniformidade de conteúdo.

Embora a qualificação da mão de obra seja importante em ambas às técnicas, é de se considerar que sua influencia é maior no método A, por ser uma técnica totalmente dependente do manipulador.

Couto e Tavares (2011) destacam que a escolha de excipientes adequados para corrigir problemas farmacotécnicos dos pós não é suficiente para prevenir a falta de uniformidade de conteúdo nas cápsulas. O treinamento e a escolha da metodologia aplicada no processo produtivo também demonstram ter impacto na uniformidade das cápsulas produzidas. Estudos semelhantes realizados por Franzoi et al (2008) já haviam demonstrado o quanto a tamisação dos pós antes do processo de homogeneização reduziu de forma significativa o DPR de formulações contendo 25mg de captopril. Também um estudo realizado por Alves (2004) detectou que a utilização de misturadores automatizados na produção de cápsulas de ácido fólico 5 mg geravam lotes com baixas uniformidades de conteúdo. Após a aplicação de medidas corretivas no processo de mistura, como a troca dos misturadores automatizados pelo processo de diluição geométrica na produção de cápsulas de baixa dosagem, o DRP diminuiu de 8,02% para 2,94%, estando assim dentro dos critérios de aceitação da Farmacopeia Brasileira. Os resultados dos experimentos propostos por estes autores estão em acordo com os resultados obtidos neste trabalho.

O estudo da avaliação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de ácido mefenâmico ressaltou a importância de se estabelecer critérios mais rigorosos no desenvolvimento de formulações em pequena escala bem como na necessidade de validar o processo produtivo no intuito de diminuir a variabilidade entre lotes e garantir a oferta de produtos com qualidade.

Tabela 5: Resultados do controle analítico das cápsulas de ácido mefenâmico produzidas através dos Procedimentos A e B.

Parâmetros	Especificações	Formulação 1		Formulação 2		Formulação 3	
		Procedimento		Procedimento		Procedimento	
		A	B	A	B	A	B
Aspecto	Cápsulas transparentes, apresentando conteúdo em pó, levemente amarelado, isento de partículas estranhas.	De acordo					
Peso médio (mg)	800,0 mg ± 5 %	0,7803 ± 2,80	0,7903 ± 0,80	0,7812 ± 2,15	0,7920 ± 1,00	0,7776 ± 1,90	0,7843 ± 1,12
Desintegração (água 37° C)	Máximo de 30 minutos	19 minutos	18 minutos	15 minutos	15 minutos	11 minutos	10 minutos
Uniformidade de conteúdo	85 a 115 % (DPR < 6%)	94,8 ± 5,4	95,90 ± 3,6	97,4 ± 5,7	104,3 ± 2,84	97,2 ± 6.1	103,6 ± 3.8
Teor	500 mg/ cápsula (de 90 a 110 %) e DPR < 2%	92,0 ± 1,8	103,27 ± 0,7	96,30 ± 1,7	103,8 ± 0,6	98,9 ± 1,4	106,70 ± 0,8

Resultados expressos em termos da média ± DPR (%). Procedimento A (mistura em saco plástico). Procedimento B (diluição geométrica).

CONCLUSÃO

O trabalho desenvolvido demonstrou, de forma simples e objetiva, a importância da escolha correta dos excipientes e técnica adequada de preparo para a obtenção das

melhores propriedades farmacotécnicas de produção e qualidade de medicamentos produzidos em pequena escala. O comparativo entre os Procedimentos A e B na produção de cápsulas de ácido mefenâmico demonstrou impacto da técnica de preparo na qualidade das formulações propostas. A Formulação 2 foi a que apresentou a melhor fluidez, característica esta que pode facilitar o processo produtivo, conferindo um fluxo mais homogêneo e rápido do pó e conseqüentemente maior eficiência no enchimento das cápsulas de forma a garantir a uniformidade de conteúdo. A qualidade dos produtos obtidos só pôde ser avaliada e comprovada através das análises farmacopeicas, demonstrando, portanto a importância da sua execução em laboratórios de pequena escala, como ferramenta para garantir segurança das formulações produzidas.

REFERÊNCIAS

- Abrahamson B. Dissolution testing in the development of oral drug products. In: Dressman JB; Lennernas H. Oral Drug absorption – Prediction and Assessment. New York: Manuel Dekker, 2000. Cap.12, p.197-228.
- Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 776p.
- Alves BA. Avaliação da uniformidade de dose de cápsulas magistrais e comprimidos contendo ácido fólico 5 mg. [Monografia]. Itajaí: Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI; 2004.
- Ashford, M. Biodisponibilidade – Fatores físico-químicos e relacionados a forma farmacêutica. In: Aulton M E. Delineamento de formas farmacêuticas. Edição Porto Alegre: Artmed, 2005, p.245-263.
- Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, 677p.
- 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. 32(1): 263-8, 2011.
- Díaz Polanco I, Gil Apán JM, Suzarte A. Evaluación de um Granulado de Acetato de Polivinilo como Nuevo Excipiente para Compression Directa. Lat. Am. J. Pharm. 27(4): 548-52, 2008.
- Dressman JB. Dissolution testing of immediate release products and its application of forecasting in vivo performance. In: Dressman JB, Lennernas H. Oral drug absorption-Prediction and Assessment. New York: Manuel Dekker, 2000. cap.10, p.155-181.
- Dressman JB, Amidon GL, Reptas C, Shah V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharm. Res. 15(1): 11-21, 1998.
- Farmacopeia brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p. I.
- Farmacopeia portuguesa. 7. ed. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, 2002. p. 211-215.

- Ferreira AO. Guia prático da Farmácia Magistral. 3.ed. São Paulo:Pharmabooks. 2008. v. 1, Cap. 3, p. 43 - 146.
- Franzoi CL, Dittrich RC, Bresolin, TMB. Análise crítica da uniformidade de conteúdo de captopril 25 mg em cápsulas manipuladas com e sem tamisação. *Bio Farma*. 5:356–65, 2008.
- Gennaro AR. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia, 20. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p. 1415.
- Kibbe AH. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3. ed., London: United Kingdom, 2000.
- 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. *Rev. Bras. Farm.* 79(3): 99-103, 1998.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Pharmaceutical Excipients. 3.ed., London: Pharmaceutical Press, 2001.
- Sanches MJG, Buelga DS. Formas sólidas orales. In: Vila Jato JL. Tecnologia farmacêutica – Formas farmacêuticas. 2.ed. Madrid: Síntesis, 2001. Cap. 2, p.55-156.
- 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.* 6(2): 36-58, 2002.
- Sobravime. Temas em discussão: Dipirona. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html>. Acesso em: 20 de julho de 2011.
- Storey DE. The role of dissolution testing in the desing of immediat release dosage forms. *Drug Inf. J.* 30: 1039-44, 1996.
- Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- United States Pharmacopeia. 29. ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.
- Wells J. Pré-formulação farmacêutica. In: Aulton, ME. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, Cap 8, p.124-48, 2005.