

## Influência das variáveis de processo na obtenção de cápsulas gelatinosas duras de ibuprofeno em farmácia universitária

### Influence of process variables in obtaining ibuprofen hard gelatin capsules in university pharmacy

Gláucia Laís Nunes Lopes<sup>1\*</sup>, Matheus Oliveira do Nascimento<sup>1</sup>, Shayara Lopes Ciríaco<sup>1</sup>, Layne Hellen de Carvalho Leal<sup>1</sup>, Victor Cana Bertinez<sup>2</sup>, André Luis Menezes Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portella, Coordenação do Curso de Farmácia, Teresina, Piauí, Brasil

<sup>2</sup>Universidade de Granada, Granada, Espanha

\*Correspondência:

E-mail: [glaucialaisnl@yahoo.com.br](mailto:glaucialaisnl@yahoo.com.br)

---

#### RESUMO

A elevada demanda das formas farmacêuticas sólidas e o risco de acidentes quando consumidas fora de conformidade, aumentou a preocupação quanto ao cumprimento às boas práticas na manipulação, sendo necessário validar e documentar os procedimentos para padronizar todo o processo, assim como o treinamento dos manipuladores. O objetivo do trabalho foi observar a influência das variáveis de processo na obtenção de cápsulas gelatinosas duras de ibuprofeno durante a manipulação. Foram alternadas variáveis de processo condicionadas, sendo elas: manipulador, encapsuladeira (nova e antiga) e forma de mistura (gral de porcelana e misturador de bancada), em seguida foi avaliado a uniformidade de dose unitária, o peso médio e o doseamento das cápsulas. Utilizou-se um delineamento fatorial 2<sup>3</sup> como instrumento de comparação dentre as diferentes variáveis de processo empregadas, de forma aleatória, totalizando 8 ensaios. Foram obtidas 30 cápsulas para cada variável, e depois foram executados os testes. A uniformidade de dose unitária apresentou valores dentro dos estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, assim como os resultados de peso médio e o resultado do teor também apresentaram valores dentro do estabelecido. Conclui-se que as alterações nas formas de mistura, a encapsuladeira utilizada, e o manipulador, não interferiram na qualidade das cápsulas de ibuprofeno obtidas.

**Palavras-chave:** Cápsulas; Controle de Qualidade; Ibuprofeno.

#### ABSTRACT

The high demand of solid dosage forms and the risk of accidents when consumed out of compliance, raised concern regarding compliance with good practice in handling, being necessary to validate and document procedures to standardize the entire process, as well as the training of handlers. The objective of this paper was to observe the influence of process variables in obtaining ibuprofen hard capsules during handling. Were alternated conditioned process variables, namely: manipulator, Capsule Filling Machine (old and new), and mixture types (a mortar porcelain and bench mixer) was then evaluated uniformity unit dose, the average weight and determination of capsules. We used a factorial design 2<sup>3</sup> as compared tool among the various process variables employed, randomly, total 8 trials. 30 capsules were obtained for each variable, and then the tests were run. The unit dose uniformity showed values within the set by the Brazilian Pharmacopoeia, and the results of average weight and the content of the result also showed values within the set. It concludes that the changes in the forms of mixing, Capsule Filling Machine used, and the handler, did not affect the quality of the obtained ibuprofen capsules.

**Keywords:** Capsules; Quality Control; Ibuprofen

## INTRODUÇÃO

A prescrição magistral tem aumentado rapidamente e representa, atualmente, uma importante área da prática farmacêutica. O medicamento manipulado tem se apresentado como uma alternativa farmacêutica, sendo preparadas nas farmácias magistrais as mais diversas formas farmacêuticas. Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral destacam-se as cápsulas, particularmente as cápsulas duras, que por sua facilidade de formulação e versatilidade, permitem o preparo magistral de diferentes formulações em doses individualizadas (ROSA et al., 2010).

Com a elevada demanda das formas farmacêuticas sólidas e o risco de acidentes quando consumidas fora de conformidade, fez aumentar a preocupação, por parte das autoridades sanitárias, quanto ao cumprimento às boas práticas na manipulação, em especial das cápsulas gelatinosas duras, e tornou obrigatório definir, validar e documentar os procedimentos para padronizar todo o processo, assim como o treinamento dos manipuladores (BRASIL, 2005). Considera-se de extrema relevância definir e validar os procedimentos de produção e documentá-los, a fim de padronizar todo o processo e também o treinamento dos manipuladores (PINHEIRO et al., 2008).

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).

Com este cenário, com o avanço tecnológico, com o constante surgimento de novos conceitos no campo da Tecnologia Farmacêutica e na atividade de produção de medicamentos, faz com que o profissional busque cada vez mais informações técnicas, com o objetivo de estar sempre atualizado, além de ser importante essa atualização tem um impacto direto na aplicação das Boas Práticas de Fabricação. (BRASIL, 2011).

O ibuprofeno é um AINE, derivado do ácido fenilpropiónico, inibidor da síntese das prostaglandinas, por inibição da ciclooxigenase. Ele é utilizado como analgésico e antipirético, bem como para o tratamento da artrite reumatoide e doença articular degenerativa e é o fármaco de primeira escolha entre os AINES, devido este fármaco ser dotado de baixa

incidência de reações adversas (OLIVEIRA e CAMPOS, 2014).

O objetivo do trabalho foi observar a influência das variáveis de processo na obtenção de cápsulas gelatinosas duras de ibuprofeno durante a manipulação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados alternando as variáveis de processo: manipulador, encapsuladeira (nova e antiga) e forma de mistura (gral de porcelana e misturador de bancada), avaliando a uniformidade de dose unitária, o peso médio e o doseamento das cápsulas. Foi realizado um delineamento fatorial  $2^3$  como instrumento para comparar as diferentes variáveis de processo empregadas, conforme Tabela 1.

**Tabela 1: Fatores do planejamento fatorial.**

Fatores	Níveis
(1) Processo de mistura	(+) Misturador de bancada
	(-) Gral
(2) Encapsuladeira	(+) Encapsuladeira Antiga
	(-) Encapsuladeira Nova
(3) Manipulador	(+) Manipulador 1
	(-) Manipulador 2

Fonte: Farmácia Escola da UFPI.

Os experimentos foram realizados seguindo o planejamento fatorial  $2^3$ , de forma aleatória, totalizando 8 ensaios, em cada ensaio foram manipuladas 30 cápsulas, como pode ser observado na Tabela 2.

**Tabela 2: Descrição do planejamento fatorial.**

Tratamentos	(1)	(2)	(3)	Níveis		
				A	B	C
F1	G	Nova	1	-	-	-
F2	M	Nova	1	+	-	-
F3	G	Antiga	1	-	+	-
F4	M	Antiga	1	+	+	-
F5	G	Nova	2	-	-	+
F6	M	Nova	2	+	-	+
F7	G	Antiga	2	-	+	+
F8	M	Antiga	2	+	+	+

Legenda: G- Gral; M- Misturador

Fonte: Farmácia Escola da UFPI.

### 2.1. Uniformidade de Doses Unitárias

A determinação da uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de uniformidade de conteúdo, em que 10 cápsulas foram transferidas para balões volumétricos de 10 mL. Completou-se o volume com NaOH 0,1 M e homogeneizou-se por 10 minutos em um agitador magnético (solução A). Em seguida, foi

transferido e diluído 100µl da solução A para balões volumétricos de 10 mL para obter a concentração de 0,2mg/ml. Mediram-se as absorvâncias das soluções, utilizando-se NaOH 0,1 M para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de ibuprofeno presente nas cápsulas, por meio da equação da reta, obtida da curva analítica (ROVERI et al.,2012).

## 2.2. Peso Médio

A determinação da variação do peso foi realizada de acordo com o preconizado pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2010). Pesou, individualmente, dez unidades de cápsulas manipuladas íntegras e determinar o peso médio, em gramas.

## 2.3. Doseamento

Pesou-se 10 cápsulas, homogeneizou-se o conteúdo e retirou-se o equivalente a 200mg de ibuprofeno, transferindo para um balão volumétrico de 10 mL. Completou-se o volume com NaOH 0,1 M e homogeneizou-se por 10 minutos em um agitador magnético. Filtrou-se e diluiu-se, sucessivamente, com o mesmo diluente até obter a concentração de 0,2mg/ml. Para a quantificação do produto, utilizou-se a curva analítica na faixa de concentração de 0,04mg/ml a 0,40 mg/ml. Mediram-se as absorvâncias das soluções, utilizando-se NaOH 0,1 M para ajuste do zero (ROVERI et al., 2012).

## 2.4. Análise estatística

Realizou-se o teste t-student na uniformidade das doses unitárias e doseamento, comparando dois tratamentos, mudando apenas uma variável. A) Mudando o manipulador: F1xF5; F2xF6; F3xF7; F4xF8; B) Mudando a encapsuladeira: F1xF3; F2xF4; F5xF7; F6xF8; C) Mudando o processo de mistura: F1xF2; F3xF4; F5xF6; F7xF8

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para cumprir com os requisitos do teste de uniformidade, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a quantidade do fármaco em cada uma das 10 unidades testadas deve estar situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) deve ser igual ou menor a 6,0%. Como pode ser observado na Tabela 3, todos os valores estão dentro dos padrões estabelecidos.

**Tabela 3: Uniformidade de dose unitária para cada tipo de ensaio realizado.**

Tratamentos	Teor médio (g)	Maior Teor (g)	Menor Teor (g)	DPR
F1	0,183	0,218	0,171	0,005
F2	0,196	0,228	0,171	0,014
F3	0,191	0,214	0,176	0,012
F4	0,212	0,227	0,183	0,016
F5	0,189	0,218	0,177	0,014
F6	0,191	0,208	0,176	0,009
F7	0,182	0,192	0,171	0,009

Fonte: Farmácia Escola da UFPI.

A análise estatística realizada na uniformidade de dose unitária constatou que apenas nas comparações dos tratamentos F4xF8 (mudando o manipulador), F2xF4 (mudando a encapsuladeira), F1xF2 e F3xF4 (mudando o processo de mistura) houveram diferenças significativas (P<0,05).

A variação de peso aceitável para cápsulas de gelatina dura contendo doses inferiores a 300 mg é de ±10%. E o Desvio padrão relativo (DPR) calculado não deve ser maior que 4%. (BRASIL, 2010).

**Tabela 4: Variação do peso médio das cápsulas do manipulador 1.**

Formulações	Peso médio (g)	Maior peso (g)	Menor peso (g)	DPR
Gral e encapsuladora nova	0,2673 (±0,05)	0,2717	0,2597	1,65
Gral e encapsuladora antiga	0,2724 (±0,06)	0,2750	0,2673	1,01
Misturador e encapsuladora nova	0,2711 (±0,06)	0,2811	0,2551	3,03
Misturador e encapsuladora antiga	0,2728 (±0,06)	0,3000	0,2605	3,99

Fonte: Farmácia Escola da UFPI.

Observando as Tabelas 4 e 5, pode ser observado que a variação de peso se apresenta dentro do padrão.

Os limites especificados pela farmacopeia brasileira (2010), para o teor de ibuprofeno, são de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada deste fármaco, indicado para os métodos que empregam titulação volumétrica ou cromatografia líquida de alta eficiência. A Tabela 6 mostra que o teor das cápsulas se encontra dentro dos parâmetros especificados.

**Tabela 5: Variação do peso médio das cápsulas do manipulador 2.**

Formulações	Peso médio (g)	Maior peso (g)	Menor peso (g)	DPR
Gral e encapsuladora nova	0,2657 ±0,05	0,2871	0,2571	3,57
Gral e encapsuladora antiga	0,2698 ±0,05	0,2795	0,2623	2,07
Misturador e encapsuladora nova	0,2716 ±0,06	0,2765	0,2658	1,39
Misturador e encapsuladora antiga	0,2721 ±0,06	0,2843	0,2615	2,46

Fonte: Farmácia Escola da UFPI.

A análise estatística realizada no doseamento constatou que apenas nas comparações dos tratamentos F4xF8 (mudando o manipulador) e F3xF4 (mudando o processo de mistura) houveram diferenças significativas ( $P < 0,05$ ).

**Tabela 6: Teor das cápsulas de ibuprofeno para cada forma de ensaio realizada.**

Amostra	Teor (n=3) (g)	DPR
1	0,204	0,013
2	0,206	0,010
3	0,201	0,005
4	0,219	0,005
5	0,202	0,012
6	0,202	0,003
7	0,190	0,006
8	0,196	0,006

Fonte: Farmácia Escola da UFPI.

## CONCLUSÕES

Conclui-se que as alterações nas formas de mistura, a encapsuladeira utilizada para a manipulação, e o manipulador, não interferiram na qualidade das cápsulas de ibuprofeno obtidas de acordo com a farmacopeia Brasileira. No entanto, a análise estatística, constatou diferenças quando os processos foram comparados. A utilização de um padrão de manipulação se torna um fator importante e decisivo para a qualidade final das cápsulas obtidas.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira, volume**

2. 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira, volume** 2. 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O x da manipulação: regras para farmácias magistrais acendem discussão sobre segurança dos medicamentos.** Boletim Informativo da Anvisa, n. 56, p. 6-8, 2005.

BRASIL. **Guia de validação e Controle de Qualidade Analítica: Fármacos em Produtos para Alimentação Animal e Medicamentos Veterinários.** Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2011.

COUTO, A. G.; TAVARES, R. C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 263-268, 2011.

OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. **Saúde**, v. 1, n. 11, 2014.

PINHEIRO, G. M.; BENAVIDE, V. G.; VOLPATO, N. M. CABRAL, L. M.; SANTOS, E. P. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 1, p. 28-31, 2008.

ROSA, M.; FLORES, F. C.; BECK, R. C. R.; ADAMS, A. I. H.; SILVA, C. B. Influência do processo de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de ibuprofeno. **Saúde (Santa Maria)**, v. 36, n. 2, p. 7-17, 2011.

ROVERI, F. L.; FARIA, L. G.; RIBEIRO-NETO, L. M.; SILVA, A. M. Avaliação da aplicação de método espectrofotométrico para determinação do teor de ibuprofeno em diferentes formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, n. 93. v. 2. p. 186-190, 2012.