

ESTUDO COMPARATIVO DE QUATRO MÉTODOS FARMACOTÉCNICOS PARA PREENCHIMENTO DE CÁPSULAS GELATINOSAS RÍGIDAS

Andréia de Haro Moreno*, Miryan Caroline de Abreu**

*Docente do Curso de Pós-Graduação, Universidade de Araraquara, UNIARA.

**Egressa do curso de Farmácia pela Universidade de Araraquara (UNIARA)

*Autor para correspondência e-mail: ahmoreno@uniara.com.br

PALAVRAS-CHAVE

Cápsulas gelatinosas
Preenchimento manual
Farmácia magistral
Controle de qualidade

KEYWORDS

Gelatinous capsule
Manual filling
Compounding pharmacy
Quality control

RESUMO

O uso de medicamentos manipulados pela população brasileira tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Um dos principais fatores que levam a população a optar pelos medicamentos manipulados é o custo mais acessível quando comparado aos medicamentos industrializados. Além disso, o medicamento manipulado pode ser preparado de maneira individualizada, de acordo com as necessidades de cada paciente, na quantidade suficiente para o tempo de tratamento, assim como na dosagem específica e na forma farmacêutica adequada. Dentre as formas farmacêuticas mais dispensadas pelas farmácias de manipulação encontram-se as cápsulas gelatinosas rígidas. No entanto, é necessário garantir que o método de preparo das formas farmacêuticas seja confiável e seguro. Este trabalho teve como objetivo avaliar e comparar quatro diferentes métodos de preenchimento de cápsulas adotados com frequência pelas farmácias de manipulação. Os métodos comparados foram o da densidade, o volumétrico, o do nomograma e o volume/massa. Foram obtidas cápsulas contendo 500 mg de goji berry, as quais foram, posteriormente, submetidas à determinação do peso médio. Os pesos medidos e os coeficientes de variação foram avaliados por análise estatística, através da análise da variância (ANOVA) e teste de comparação múltipla de médias de Tukey (teste t). Os resultados mostraram que os métodos não apresentam variação estatisticamente significativa e estão de acordo com as especificações farmacopeicas para peso médio em cápsulas, podendo ser empregados no preparo de cápsulas gelatinosas rígidas, de acordo com as boas práticas de manipulação em farmácias, a fim de obter um produto final com qualidade, credibilidade e segurança.

ABSTRACT

COMPARATIVE STUDY OF FOUR PHARMACOTECHNICAL METHODS FOR FILLING RIGID GELATINOUS CAPSULES

The use of compounded drugs by the Brazilian population has increased considerably in recent years. One of the main factors that lead people to opt for compounded drugs is the most affordable price when compared to manufactured drugs. In addition, manipulated drug may be prepared on an individual basis according to the needs of each patient in an amount sufficient for the treatment time, as well as the appropriate specific dosage and pharmaceutical form. Among the most dosage forms dispensed by compounding pharmacies are rigid gel capsules. However, you must ensure that the preparation method of the pharmaceutical forms is reliable and safe. This study aimed to evaluate and compare four different capsule filling methods used frequently by compounding pharmacies. The methods included density, volumetric, nomogram and volume/weight. Capsules were obtained containing 500 mg of goji berry, which were later submitted to determine the average weight. The measured weights and coefficients of variation were evaluated by statistical analysis using analysis of variance (ANOVA) and multiple comparison test of Turkey (t test). The results showed that the methods have not statistically significant variation and are in accordance with the pharmacopeia specifications for average weight in capsules and can be used to prepare hard gelatin capsules, according to the good practice in compounding pharmacies, in order to obtain a final product of high quality, reliability and safety.

Recebido em: 05/01/2019

Aprovação final em: 12/03/2019

DOI:10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.531

INTRODUÇÃO

Substâncias com propriedades medicinais são usadas pelo homem desde a antiguidade, sendo descobertas através dos tempos muitas vezes pelo instinto de sobrevivência humano. Seu uso, mesmo que na forma bruta, foi dado antes mesmo dos registros históricos, onde o homem primitivo usava substâncias medicamentosas para aliviar a dor de feridas, banhando-as em água fria ou utilizando folhas frescas de plantas medicinais para sedação. Acreditavam que a influência de espíritos era o fator responsável pela causa das doenças, implicando no tratamento do indivíduo libertá-lo das influências sobrenaturais (ANSEL et al., 2000), recorrendo à espiritualidade em associação ao uso de compostos medicinais durante longo tempo.

ANSEL e colaboradores (2000) ressaltam ainda que a origem da arte dos boticários se deu através da preparação dos materiais medicinais antes do reinado clerical. Os boticários eram chamados para atender os doentes e feridos e preparar os remédios através das plantas, experiência passada oralmente para homens e mulheres sábios das tribos. O local onde eram preparados e vendidos os produtos medicinais era chamado de botica, curiosamente um local onde a população se reunia para discutir política, música, literatura.

José de Anchieta é mostrado por registros históricos como sendo um dos primeiros boticários do Brasil, no estado de São Paulo. Estudava as plantas, drogas e até mesmo a toxicidade dos alimentos, para então se aliar com os rituais de cura dos pajés. As formulações dos remédios e o processo de fabricação ficavam registrados em um receituário sobre poder dos jesuítas. Posteriormente, a botica ficou conhecida como farmácia e o boticário como farmacêutico (BENATTO et al., 2011).

A maioria das formas farmacêuticas sólidas produzidas em escala oficial é constituída por cápsulas gelatinosas rígidas (ou duras). O destaque das cápsulas dentre as formas farmacêuticas sólidas é justificado pelas suas vantagens, tanto de produção como de uso pelo paciente, salientando-se a boa proteção oferecida ao fármaco, o mascaramento de características organolépticas indesejáveis, a fácil identificação devido a variadas cores e tamanhos e a boa disponibilidade da substância ativa (BENATTO et al., 2011).

As cápsulas duras são formadas por duas partes de invólucros desmontáveis, o corpo e a tampa, com as extremidades arredondadas. Durante a manipulação, é necessária a separação do corpo e da tampa para que ocorra o preenchimento do corpo e a tampa ser recolocada (BENETTI, 2010; DUTRA, 2012). Os invólucros das cápsulas rígidas apresentam vários comprimentos e diâmetros, resultando em uma ampla diferenciação de tamanhos. São apresentados como 000, 00, 1, 2, 3, 4 e 5 sendo a nº 000 a de maior porte e a nº 5 a de menor. Os invólucros podem apresentar variedades em cores ou serem incolores, auxiliando na identificação pelos pacientes (BENETTI, 2010).

As cápsulas rígidas podem ser facilmente preparadas na farmácia, oferecendo uma individualizada forma de dosagem. A uniformidade de sua dose depende de fatores como o método de mistura a ser empregado, o produto a ser encapsulado e principalmente a escolha do tamanho dos invólucros (BENETTI, 2010; BENATTO et al., 2011).

A preparação das cápsulas gelatinosas duras consiste no preenchimento dos invólucros após mistura e pulverização de pós, sendo necessário conhecer o volume ocupado pela massa de substância ativa para selecionar o tamanho de cápsula adequado. No entanto, na maioria das vezes, precisa-se usar um pó inerte, chamado, diluyente para o completo enchimento das cápsulas, pois na maioria das vezes a quantidade prescrita do princípio ativo não é suficiente para o completo preenchimento do invólucro (FERREIRA, 2002; BENATTO et al., 2011).

MIASSO e colaboradores (2006) revelam que durante o processo de manipulação de cápsulas rígidas em farmácias magistrais podem ocorrer erros de dosagem relacionados a fatores como falta de atenção,

deficiência na formação acadêmica ou in experiência do profissional responsável, podendo resultar em graves consequências para o paciente. As falhas sistêmicas também se mostram relevantes para este processo, incluindo a falta de comunicação entre funcionário e paciente, falta de profissionais, falta ou falha de treinamento dos funcionários, produtos e matérias-primas inadequadas, além dos problemas inerentes ao ambiente como a iluminação e a ventilação (GONÇALVES, 2010).

Um processo convencional de encapsulamento apresentado no trabalho de PINHEIRO e colaboradores (2008) revela que as cápsulas são preenchidas, utilizando-se processo individual em encapsuladores manuais. Depois de efetuados os cálculos e selecionado o tamanho das cápsulas, os pós são pesados e, por meio de pulverização em gral com pistilo, reduz-se o tamanho das partículas. Procede-se à mistura dos pós, empregando-se a técnica de diluição geométrica, de modo a garantir a sua homogeneidade. O pó então é distribuído sobre as cápsulas com a utilização de espátula plástica, para facilitar a uniformidade do seu espalhamento entre as cápsulas. A encapsuladora é batida algumas vezes contra a superfície da bancada para compactação do pó no interior das cápsulas, repetindo-se esse processo até que todo o pó seja acondicionado. Finalmente, as cápsulas são fechadas, removidas da encapsuladora e, após serem limpas com papel toalha, são contadas e acondicionadas em suas embalagens definitivas (PINHEIRO et al., 2008).

PETRY e colaboradores (1998) ressaltam que vários fatores são capazes de influenciar a biodisponibilidade de um fármaco. Entre os fatores tecnológicos e de formulação destacam-se as características da substância ativa, a forma farmacêutica, a tecnologia de preparação e a composição quali e quantitativa dos adjuvantes da preparação. Ainda, de acordo com o mesmo autor, as características físico-químicas dos adjuvantes podem afetar a liberação da substância ativa. Tendências de partição, absorção, formação de complexos e interações são alguns dos fatores que influenciam as propriedades de dissolução e, por consequência, o volume a ser obtido (PETRY et al., 1998).

MUNIZ e colaboradores (2012) acrescenta que o preenchimento de um determinado volume com uma quantidade medida em massa pressupõe necessariamente o conhecimento da densidade aparente dos constituintes ou da mistura, sendo que para uma determinada substância, quer ativa ou não, deve ser conhecida e utilizada a cada formulação, respeitando a condição em que a densidade foi determinada. Um excipiente comumente selecionado, como o amido, pode se apresentar com as mais diversas características de qualidade modificadas, como tamanho da partícula, fluidez do pó, capacidade de intumescimento e densidade aparente, podendo ser causa de importantes diferenças entre formulações que aparentemente possuam a mesma composição.

O ensaio realizado para determinar o volume aparente do pó é rápido e simples, realizado em um recipiente transparente (proveta graduada), onde é medido o volume ocupado por uma certa quantidade de pó (BENETTI, 2010). Pesa-se a quantidade prescrita do princípio ativo e transfere-se para uma proveta graduada, onde será realizada a compactação do pó, por meio da elevação da proveta, soltando-a e deixando bater sobre a bancada. Então é verificado o volume ocupado pelo pó para a escolha do tamanho da cápsula. Para obter a densidade aparente, divide-se a massa do pó pelo seu volume ocupado na proveta, expressa em g/mL ou g/cm³ (DUTRA, 2012). É importante salientar que a densidade aparente corresponde ao volume ocupado por uma determinada massa de sólido (pó ou granulado), incluindo a sua porosidade (poros intragranulares), enquanto a densidade real corresponde ao real volume que determinado sólido ocupa, não levando em conta sua porosidade (GARCIA et al., 2012). Com relação às cápsulas, leva-se em consideração a densidade de compactação aparente dos pós, onde o recipiente volumétrico contendo o pó é submetido a quedas sequenciais para posterior anotação do respectivo volume, e não a densidade bruta aparente, representada pelo volume ocupado pelo pó medido livremente (SPANIOL, 2007).

A determinação da densidade ou volume aparente é essencial para se determinar as quantidades em massa dos princípios ativos e dos excipientes que serão usados na etapa de enchimento das cápsulas. Existem pelo menos quatro métodos amplamente utilizados pelas farmácias de manipulação, tais como o método da densidade, que considera as densidades aparentes de todos os constituintes sólidos (FERREIRA, 2002), o método volumétrico, que não emprega densidades aparentes, apenas os volumes ocupados por ativos e excipientes (PAULO et al., 2011), o método do nomograma, que fornece diretamente o número da cápsula a ser escolhida e a quantidade de excipientes (FERREIRA, 2002) e o método que relaciona o volume da cápsula com a quantidade de pó acondicionada (RAZAK, 2003).

No entanto, deve ficar claro que todos os métodos levam em consideração o volume da cápsula, e não a massa contida no seu interior. Existem fontes de consulta indicando a quantidade total de pó (em massa) de acordo com o número da cápsula (00, 0, 1, 2, 3 e 4), porém a adoção dessa prática traz consequências sérias durante o preparo da formulação, sendo comum a “sobra” ou a “falta” de pó para o enchimento das cápsulas (FERREIRA, 2002). É de extrema importância que as farmácias estejam atentas para esse fato, tendo em vista que os pós apresentam densidades aparentes distintas e, por isso, não possuem sempre as mesmas massas ocupando os mesmos volumes no interior das cápsulas.

A finalidade da mistura dos pós é fazer com que teoricamente cada partícula de um dos componentes da formulação esteja integrada junto às partículas dos outros componentes sólidos, para obter assim um produto homogêneo. Normalmente, as farmácias magistrais realizam a mistura dos pós com o auxílio de sacos plásticos e/ou gral de porcelana, sendo este último descrito na literatura como técnica padronizada (DUTRA, 2012).

Para obter a mistura mais homogênea possível, o ideal é misturar pós com características físicas semelhantes para evitar a separação das partículas, pois a diferença no tamanho, forma e densidade são fatores que interferem na segregação, por isso a necessidade de pulverizar e tamisar as matérias-primas antes de realizar a mistura. Grande importância possuem as proporções em relação aos diferentes componentes, ou seja, quando um dos componentes está em diferente proporção em relação aos demais, principalmente quando em menor quantidade, se torna mais difícil obter uma homogeneidade total da mistura (ALMEIDA; NASCIMENTO, 2010; BENETTI, 2010).

BENETTI (2010) ressalta ainda que não é fácil determinar uma mistura completa, uma vez que a maioria dos fármacos apresentam-se como pós brancos, sendo a determinação visual quase que impossível. Existem farmácias que adotam o uso de uma pequena concentração de corantes para facilitar a visualização da homogeneidade, mas é uma prática pouco usada pelos farmacêuticos. Assim, é imprescindível realizar técnicas corretas e misturar os pós por certo período de tempo, para garantir a maior homogeneidade dos mesmos (PRISTA et al., 2002; LACHMAN et al., 2001).

O tamanho da cápsula é determinado pelas características da formulação, tendo como base a dose da substância ativa e sua densidade, juntamente com os dados da sua compactação com os outros excipientes. Quando a dose do fármaco é insuficiente para completar o volume correspondente ao corpo da cápsula (Quadro 1), usam-se então os excipientes (FERREIRA, 2002).

BENETTI (2010) salienta que diante das diversas etapas do processo de encapsulamento de pós, destaca-se o enchimento dos invólucros das cápsulas. Este é um dos pontos essenciais do processo, pois influencia diretamente o peso médio das amostras e a amplitude de sua variação. Entretanto, a variação de peso das cápsulas manipuladas, de acordo com PINHEIRO e colaboradores (2008) estabelece o controle de qualidade da preparação, onde a embalagem do medicamento (pote) deverá ser aleatoriamente tomada com a amostra (cápsulas) e submetida à determinação de peso como descrito na FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

Quadro 1 - Variação da capacidade em volume (mL) e massa (mg) de invólucros gelatinosos.

Tamanho da cápsula	Volume (mL)	Capacidade (mg)	Média (mg)
000	1,37	822-1644	750
00	0,95	570-1140	500
0	0,68	408-816	400
1	0,5	300-600	350
2	0,37	222-444	250
3	0,30	180-360	200
4	0,21	126-252	150

Fonte: FERREIRA (2002).

Contudo, sabe-se que o preenchimento de cápsulas nas farmácias de manipulação é feito com maior frequência através de encapsuladores manuais. Considerando a propriedade da forma de enchimento das cápsulas, manual ou no máximo semiautomático, na farmácia com manipulação a sutileza da técnica do operador é de extrema importância para determinar o grau de homogeneidade na distribuição dos pós, e conseqüentemente, a qualidade das cápsulas produzidas (BENATTO et al., 2011).

MUNIZ e colaboradores (2012) discutem que para alguns manipuladores a encapsulação representa o mero ato de encher os invólucros vazios, não compreendendo que devem conter quantidades definidas da mistura homogênea, com peso médio determinado segundo a FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010), sabendo que a variação de peso aceitável para cápsulas gelatinosas duras que contenham doses inferiores a 300mg é de $\pm 10\%$ (ZARBIELLI et al., 2006).

Ao término da encapsulação, podem restar pequenas quantidades de pó aderidas do lado externo das cápsulas, deixando características organolépticas indesejáveis, como sabor amargo e desagradável ao paladar, além de produzir uma estética não aceitável, por isso deve ser realizada a limpeza com gazes ou tecidos adequados e limpos para a completa remoção dos pós (BENETTI, 2010).

O controle de qualidade é uma etapa indispensável no processo de manufatura de medicamentos, independentemente da escala de produção. Para formas farmacêuticas sólidas contendo relativa quantidade de substância ativa, esta etapa se torna essencial, tendo em vista as dificuldades inerentes à sua produção, manipulação e especialmente ao erro humano (MENECHINI; ADAMS, 2007).

OLIVEIRA e colaboradores (2014) ressaltam que para garantir que o procedimento de manipulação de cápsulas esteja adequado e na dose correta é necessário validar o seu processo. A validação garante que o processo produzirá um produto que cumpre com as especificações pré-definidas e características de qualidade que se encontram sob controle, além de diminuir os riscos de desvio da qualidade.

GONÇALVES (2010) faz referência à validação de um método como sendo um processo contínuo que começa no planejamento da estratégia analítica e contínua ao longo de todo o seu desenvolvimento e transferência. Para registro de novos produtos, todos os órgãos reguladores do Brasil e de outros países exigem a validação do método analítico e, para isso, a maioria deles tem estabelecido documentos oficiais que são diretrizes a serem adotadas no processo de validação.

PINHEIRO e colaboradores (2008) descrevem em seu trabalho que quando se trabalha com validação para assegurar a qualidade dos resultados, os dados obtidos associam-se à variação de peso, indicado

pelo desvio padrão relativo (DPR) no processo de encapsulamento, e também faz referência ao nível de treinamento do manipulador e à dificuldade de manipular determinadas misturas de pós, face às características físicas de cada ativo. Ainda no mesmo trabalho os autores indicam que uma variação de peso com DPR elevado pode resultar em preparações que, se forem submetidas a teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderão não ser aceitas, aprovadas ou validadas.

Para BENATTO e colaboradores (2011), é fundamental que a farmácia realize treinamentos constantes com os manipuladores, principalmente os responsáveis pelo processo de encapsulamento, pois diferentes formas de manipulação interferem diretamente no controle de qualidade das cápsulas preparadas. No processo de manipulação de cápsulas rígidas, o teste realizado de peso médio tem como finalidade verificar se houve a distribuição uniforme para completo enchimento dos invólucros, ou seja, garantir que as cápsulas estejam preenchidas com quantidades aproximadas de pós, pesando-as individualmente, realizando a soma de todas e dividindo pela quantidade de unidades pesadas.

O goji berry (*Lycium barbarum*) é uma planta típica do noroeste da China e regiões do Himalaia, considerada há milênios entre as ervas chinesas com propriedades nutricionais e medicinais (CARVALHO, 2014). Pesquisas realizadas com o extrato seco dos frutos confirmaram a presença de compostos antioxidantes com forte perfil imunoestimulante e protetor tecidual, incluindo os carotenoides e as vitaminas C, B1, B2 e B3, os quais apresentam a capacidade de neutralizar a ação oxidativa dos radicais livres e espécies reativas e estimular a atividade das principais enzimas antioxidantes do organismo, incluindo a superóxido dismutase, a glutathione peroxidase e a catalase (LUO et al., 2006).

No Brasil, o goji berry vem sendo amplamente utilizado com a finalidade de promover ou acelerar o emagrecimento devido aos seus constituintes antioxidantes. Apesar dos frutos serem considerados calóricos (256 kcal/100g), a sua capacidade de acelerar o metabolismo e conferir saciedade explica a sua indicação como auxiliar no emagrecimento, consumido na forma de cápsulas, sendo a dose recomendada de 400 a 600 mg de extrato seco distribuída em duas a três tomadas diárias (CARVALHO, 2014).

OBJETIVO

Tendo em vista a crescente utilização das cápsulas como forma farmacêutica magistral, as quais podem ser preparadas por diferentes métodos de enchimento, o presente trabalho buscou comparar quatro métodos manuais de enchimento de cápsulas gelatinosas rígidas e avaliar a influência dos diferentes métodos de enchimento sobre a exatidão e a precisão requeridas na determinação do peso médio, de acordo com as especificações farmacopeicas oficiais para o controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas.

MATERIAL E MÉTODOS

OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Foram utilizadas cápsulas gelatinosas rígidas, de tamanho 0, nas cores branca e verde (fornecedor: Fagron, lote: 70927981), encapsulador (Tepron) de acrílico de 60 furos, espátula de PVC, balança semianalítica (Gehaka, modelo MB400), gral de porcelana com capacidade de 700 mL, provetas de PVC de capacidades 10 mL e 100 mL, com divisões de 0,1 mL e 1 mL, respectivamente, previamente aferidas.

O diluente das cápsulas foi preparado pela mistura de estearato de magnésio 0,5%, dióxido de silício coloidal 1%, lauril sulfato de sódio 1% e talco 3% em amido de milho, considerado excipiente padrão para o preparo de cápsulas gelatinosas rígidas e conhecido pelo nome de Dilucap. Foi utilizado como princípio ativo o goji berry em pó (Iberoquímica Magistral, lote 14040136).

DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE DE COMPACTAÇÃO DO GOJI BERRY E DO EXCIPIENTE

A determinação da densidade de compactação do goji berry e do excipiente Dilucap foi determinada através do auxílio de proveta graduada de plástico, com capacidade de 10mL. Foram pesados 5g de amostra (goji berry) e transferidos para a proveta, sendo realizadas batidas constantes na bancada até compactação do pó e anotado o volume. O mesmo procedimento foi realizado para o Dilucap. Esta operação foi realizada em triplicata. A densidade foi calculada pela razão massa/volume, expressa em g/cm^3 .

MÉTODO DA DENSIDADE PARA ENCHIMENTO DAS CÁPSULAS

Foram preparadas 60 cápsulas de goji berry 500 mg, pesando-se 30g de goji berry ($d_c = 0,75 \text{ g}/\text{cm}^3$) e determinado o volume a ser ocupado por 500 mg do mesmo na cápsula (0,67 mL). Em seguida, foi selecionado o tamanho (ou número) da cápsula adequado (cápsula nº0, volume declarado de 0,68 mL), de acordo com o Quadro 1. Para o cálculo da quantidade necessária de excipiente, o valor encontrado foi de 0,6 mL que, a partir da densidade de compactação do Dilucap ($d_c = 0,85 \text{ g}/\text{cm}^3$), corresponde a uma massa de 0,51 g.

Em seguida foi realizado o encapsulamento, com os pós (goji berry e Dilucap) homogeneizados em gral de porcelana de acordo com a técnica da diluição geométrica (FERREIRA, 2002). Em tabuleiro previamente higienizado com etanol 70%, foram depositadas 60 cápsulas do tamanho e cor escolhida, abrindo-as e reservando as tampas em um recipiente adequado. Em seguida, o tabuleiro foi posicionado sobre uma superfície apropriada e a mistura de pós distribuída de maneira uniforme, para o completo enchimento de todas as cápsulas. Após a compactação dos pós no tabuleiro com auxílio do socador, foi verificada a uniformidade de enchimento em todas as cápsulas até término de todo o pó contido no gral.

As cápsulas foram então tampadas e travadas e, em seguida, limpas com o auxílio de papel absorvente e acondicionadas em frasco adequado, identificado como “MD” (método da densidade) para posterior determinação do peso médio.

MÉTODO VOLUMÉTRICO DE ENCHIMENTO DAS CÁPSULAS

Primeiramente, foi realizado o cálculo para 60 cápsulas com dose individual de 500mg de goji berry, correspondendo a 30g do ativo, transferidos para uma proveta graduada de 100 mL. Foi realizada a compactação do pó, batendo a proveta sobre a bancada até total sedimentação. O volume obtido foi anotado (40 mL), dividido pelo número de cápsulas (60) a fim de obter o volume a ser ocupado por 500 mg do goji berry por cápsula (0,67 mL). Em seguida, foi selecionado o tamanho (ou número) da cápsula adequado (cápsula nº0, volume declarado de 0,68 mL), de acordo com o Quadro 1.

Para o cálculo da quantidade necessária de excipiente, o valor encontrado foi de 0,6 mL. Então, na mesma proveta contendo os 30g de goji berry foi adicionado o Dilucap até completar 40,6 mL após compactação na proveta. Em seguida, o conteúdo da proveta foi vertido em um gral de porcelana e realizada a técnica da diluição geométrica (FERREIRA, 2002). Procedeu-se à técnica padrão de encapsulamento descrita no item anterior, sendo as cápsulas acondicionadas em frasco adequado, identificado como “MV” (método volumétrico) para posterior determinação do peso médio.

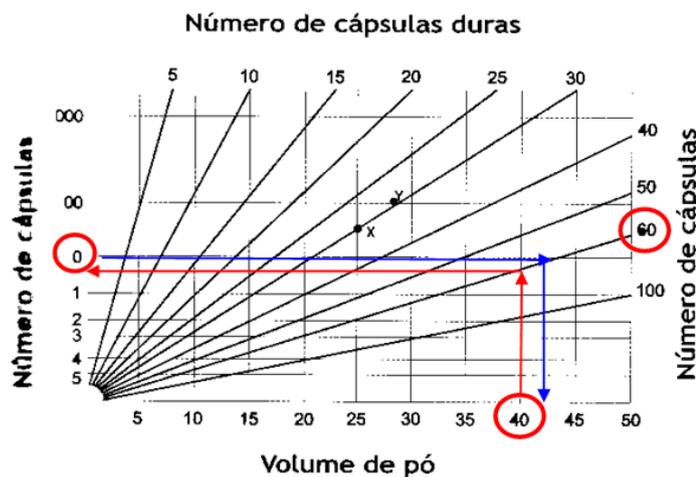
MÉTODO DO NOMOGRAMA PARA ENCHIMENTO DAS CÁPSULAS

Primeiramente, foi realizado o cálculo para 60 cápsulas com dose individual de 500mg de goji berry, correspondendo a 30g do ativo. Posteriormente, os 30g de goji berry foram transferidos para uma proveta graduada vazia de 100 mL. Foi realizada a compactação, batendo a proveta sobre a bancada até total sedimentação. O volume obtido foi anotado (40 mL) e, a partir do nomograma foram obtidos o número da cápsula (nº0) e o volume restante de Dilucap (2 mL). O nomograma encontra-se representado na

Figura 1.

Para realizar a mistura dos pós, o conteúdo da proveta foi vertido gradativamente para um gral de porcelana e realizada a técnica da diluição geométrica (FERREIRA, 2002). A técnica de encapsulamento foi a mesma descrita no item anterior e as cápsulas obtidas acondicionadas em frasco adequado, identificado como “MN” (método nomograma) para posterior determinação do peso médio.

Figura 1. Nomograma para enchimento de cápsulas.



MÉTODO DA RAZÃO VOLUME DA CÁPSULA/MASSA DE PÓ.

Primeiramente foi realizado o cálculo para determinar a quantidade de goji berry necessária para o preparo das 60 cápsulas com dose individual de 500mg de ativo, obtendo-se o valor de 30g, transferindo-o para uma proveta graduada de 100mL. Foi realizada a compactação, batendo a proveta sobre a bancada até total sedimentação do pó. O volume obtido foi anotado (40 mL) e verificado o tamanho da cápsula adequada e o volume restante de Dilucap a partir do Quadro 2, que relaciona o volume da cápsula com a quantidade de pó acondicionada (RAZAK, 2003), obtendo-se a indicação para a cápsula nº0 e o volume de excipiente de 0,80 mL.

Para realizar a mistura dos pós, o conteúdo da proveta foi vertido em um gral de porcelana e realizada a técnica da diluição geométrica (FERREIRA, 2002). A técnica de encapsulamento foi a mesma adotada no item anterior e as cápsulas obtidas acondicionadas em frasco adequado, identificado como “MR” (método da razão volume/quantidade de pó) para posterior determinação do peso médio.

Quadro 2 - Relação entre quantidade de diluente e número da cápsula.

Número de cápsulas	Número da cápsula e quantidade total de pó (cm ³)					
	00	0	1	2	3	4
1	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21
10	9,50	6,80	5,00	3,70	3,00	2,10
20	19,00	13,60	10,00	7,40	6,00	4,20
30	28,50	20,40	15,00	11,10	9,00	6,30
40	38,00	27,20	20,00	14,80	12,00	8,40
50	47,50	34,00	25,00	18,50	15,00	10,50
60	57,00	40,80	30,00	22,20	18,00	12,60
70	66,50	47,60	35,00	25,90	21,00	14,70
80	76,00	54,40	40,00	29,60	24,00	16,80
90	85,50	61,20	45,00	33,30	27,00	18,90
100	95,00	68,00	50,00	37,00	30,00	21,00
110	104,50	74,80	55,00	40,70	33,00	23,10
120	114,00	81,60	60,00	44,40	36,00	25,20
130	123,50	88,40	65,00	48,10	39,00	27,30
140	133,00	95,20	70,00	51,80	42,00	29,40
150	142,50	102,00	75,00	55,50	45,00	31,50
160	152,00	108,80	80,00	59,20	48,00	33,60
170	161,50	115,60	85,00	62,90	51,00	35,70
180	171,00	122,40	90,00	66,60	54,00	37,80
190	180,50	129,20	95,00	70,30	57,00	39,90
200	190,00	136,00	100,00	74,00	60,00	42,00

Fonte: RAZAK, 2003.

DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

O peso médio foi determinado de acordo com a FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010), que preconiza a sua determinação através da pesagem individual de, no mínimo, 20 cápsulas. Para cápsulas acima de 300 mg tolera-se a variação de $\pm 5\%$ nos pesos individuais em relação ao peso médio. Como resultado, pode-se tolerar, no máximo, 6 unidades em 60 cápsulas cuja diferença exceda os limites estabelecidos em relação ao peso médio, mas nenhuma cuja diferença exceda o dobro dos mesmos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos pela média em relação aos pesos foram avaliados pela análise da variância (ANOVA) onde utiliza a distribuição F, seguido pelo teste de comparação múltipla de médias DHS de Tukey quando o F foi significativo. O método estatístico utilizado para avaliar os coeficientes de variação foi o teste-t, disponibilizado no Microsoft Excel.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os métodos de enchimento descritos no presente trabalho representam os mais empregados pelas farmácias magistrais atualmente. A Tabela 1 representa os valores encontrados para as quantidades de excipientes (Dilucap) e para peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação nas cápsulas de 500 mg de goji berry, de acordo com os diferentes métodos de enchimento.

De acordo com MOTTA (2006), o desvio padrão consiste no grau médio de dispersão ou distância que as observações encontram-se da média. Segundo o autor, há um significado bastante claro na informação fornecida pelo desvio padrão, a qual está relacionada com a oscilação ou variação dos valores em torno da média, ou seja, o desvio padrão indica os limites dentro dos quais se esperam encontrar certas proporções das observações. Desta forma, a regra empírica pode ser usada para melhor caracterizar as estatísticas disponíveis: aproximadamente 68% das observações estão entre $x \pm DP$; aproximadamente 95% das observações estão entre $x \pm 2DP$ e aproximadamente todas as observações encontram-se entre $x \pm 3DP$.

De acordo com a Tabela 1, os valores encontrados para peso médio não apresentaram diferenças consideráveis entre si, conforme demonstrado pela análise estatística. Quanto aos valores encontrados de coeficiente de variação, foi verificado que todos se apresentaram em conformidade com as especificações preconizadas pela FARMACOEIA BRASILEIRA (2010), a qual estipula que para cápsulas gelatinosas duras com peso médio superior a 300 mg, o limite de variação deve ser de $\pm 7,5\%$.

O método da densidade (MD) é considerado padrão para o enchimento de cápsulas, uma vez que leva em consideração os volumes necessários de ativos e excipientes para preencherem o interior do invólucro da cápsula, a partir do cálculo das densidades. Este método, por esta razão, é bastante confiável, conforme pode ser verificado na Tabela 1, apresentando um dos menores valores de coeficiente de variação obtidos (2,44%).

O método volumétrico é considerado um método prático para a preparação de cápsulas, uma vez que não necessita dos valores de densidade compactada dos pós para o cálculo das quantidades de ativos e excipientes, mas somente os volumes necessários para completar o volume da cápsula selecionada. Este método, apesar de não ser muito divulgado, também se mostrou adequado para o processo de encapsulação nas farmácias magistrais, apresentando coeficiente de variação 3,50%, ou seja, menor que 7,5%, estando, portanto, de acordo com o preconizado na FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

O método do nomograma é mais conhecido e utilizado que o da densidade e os valores de excipiente necessário (em volume) e o número da cápsula a ser escolhido são fornecidos por um gráfico do tipo nomograma (Figura 1). Os resultados obtidos mostraram que o método também pode ser considerado adequado para o processo de encapsulação, uma vez que o valor encontrado de coeficiente de variação foi de 3,10%, ou seja, menor que 7,5%, estando, portanto, de acordo com o preconizado na FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

Por fim, o método que utiliza a relação entre volume total de ativos e o número de cápsulas (Quadro 2) é pouco conhecido e divulgado no meio magistral, oferecido em cursos de capacitação e aprimoramento voltados para a rotina das farmácias magistrais. O método utiliza uma tabela com valores padronizados de quantidade total de ativos e excipientes, sendo possível obter o volume de excipientes através de um cálculo simples de subtração, de acordo com o total de cápsulas a serem preparadas. Os resultados mostraram que, apesar de não ser publicado ou conhecido como método oficial, o método pode ser usado pelas farmácias magistrais nos processos de encapsulamento, pois o valor encontrado de coeficiente de variação (2,27%) foi o menor entre os obtidos no estudo comparativo realizado neste trabalho, estando, também de acordo com o preconizado na FARMACOPEIA BRASILEIRA (2010).

Segundo MOTTA (2006), a comparação entre mais de duas médias é realizada pela análise da variância (ANOVA), que utiliza a distribuição F. Este teste permite tomar uma única decisão geral quanto à existência de diferença significativa entre as médias que estão sendo comparadas. O F representa uma razão, onde o

numerador é a variância entre os tratamentos comparados e o denominador é a variância dentro das amostras.

Assim, considerando que $F = \text{variância entre tratamentos} / \text{variância média dentro dos grupos}$, quando F apresentar um valor ao redor de 1, a diferença entre as médias será não-significativa. Porém, quando este valor for superior a 1, as diferenças entre as médias possui significância estatística.

No entanto, a ANOVA não indica quais são as diferenças entre os tratamentos considerados estatisticamente significativos. Portanto, são necessários testes adicionais para evidenciar quais são os tratamentos que diferem no ponto de vista estatístico. No caso deste estudo, foi utilizado um teste de comparação múltipla das médias, o teste Tukey, que permite verificar a significância estatística da diferença entre pares de médias.

Pelo teste de comparação múltipla de médias do teste de Tukey, observou-se que as diferenças entre as médias de peso em MV (método volumétrico), MN (método nomograma) e MR (método tabela) em relação ao peso médio em MD (método da densidade), com valor calculado de $F = 0,3428$ e $F = 0,11346$ para pesos médios e coeficientes de variação, respectivamente. Portanto, a diferença entre as médias não é significativa para $\alpha < 0,05$, indicando que os métodos avaliados não apresentam diferenças estatisticamente significativas.

Porém, é importante ressaltar que a viabilidade dos métodos de enchimento de cápsulas se deve ao correto procedimento na determinação da densidade compactada e/ou do volume compactado, pois os demais cálculos dependerão dos primeiros, considerados como padrão. Portanto, todo o cuidado deve ser tomado durante a realização dos procedimentos envolvendo volumes aparentes de pós, a fim de contribuir com o correto preparo e garantir a segurança do medicamento magistral.

Tabela 1- Valores observados para o peso médio (PM), desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) das cápsulas manipuladas contendo 500 mg de goji berry.

Método	Dilucap	PM (g)	± DP (g)	CV (%)
MD	0,51 g	0,574	0,014	2,44
MV	0,6 mL	0,572	0,020	3,50
MN	2,0 mL	0,581	0,018	3,10
MR	0,80 mL	0,573	0,013	2,27

Dados: MD = método da densidade; MV = método volumétrico; MN = método nomograma; MR = método que relaciona massa/quantidade de diluente.

CONCLUSÃO

Os quatro métodos de preparo de cápsulas gelatinosas não apresentaram variação estatisticamente significativa, todos com coeficientes de variação menores que o especificado para a forma farmacêutica cápsula nos compêndios farmacopeicos oficiais. Desta forma, considera-se que os quatro métodos avaliados podem ser adotados pelas farmácias magistrais para o processo de enchimento de cápsulas gelatinosas rígidas, desde que sejam respeitadas as boas práticas de manipulação, a fim de obter um produto final com qualidade, credibilidade e segurança.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; LOYD, V. A. **Farmacotécnica:** formas farmacêuticas e sistemas de

liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ALMEIDA, M. L. C.; NASCIMENTO, A. P. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA para a garantia da qualidade. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, n. 3, p. 119-125, 2010.

BENATTO, M. S. ; SILVA, G. D. B. ; GEMEINDER, A. C. S. ; GEMEINDER, J. L. P. . **Comparação de diferentes técnicas de manipulação de cápsulas gelatinosas duras**. 2013. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, FACULDADES INTEGRADAS DE OURINHOS (FIO),12. **Anais...**2013, Ourinhos, 2013.

BENETTI, V. M. **Comparação entre dois métodos manuais de cápsulas rígidas de gelatina**. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Porto Alegre: UFRGS, 2010.

CARVALHO, I.S. Efeitos do goji berry (*Lycium barbarum*) na saúde e na doença: uma revisão de evidências. **Revista Brasileira de Nutrição Funcional**, v. 59, p. 19-26, 2014.

DUTRA, V.C. **Manipulação de cápsulas**. Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas - dossiê técnico. Rio de Janeiro, 2012.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Brasília: Anvisa, 2010. Parte 1.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

GARCIA, A. Q. R.; PEREIRA, T. C. B.; DIAS, I. L. T. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 469-475, 2012.

GONÇALVES, G. S. **Atributos da validação do método analítico para quantificação da biotina empregando a técnica potenciométrica**. 117 f. Dissertação (Mestrado em Alimentos), UNESP: Universidade Estadual Paulista, Araraquara-SP, 2010.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LUO, Q. *Lycium barbarum* polysaccharides: protective effects against heat induced damage of rat testes and H₂O₂- induced DNA damage in mouse testicular cells and beneficial effect on sexual behavior and reproductive function of hemicastrated rats. **Life Science**, v. 79, p. 613-621, 2006.

MENEGHINI, L. Z.; ADAMS, A. I. H. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo-RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 2, p. 67-70, 2007.

MIASSO, A. I.; SILVA, A. E. B. C.; CASSIANI, S. H. B.; GROU, C. R.; OLIVEIRA, R. C.; FAKIH,

F. T. O processo de preparo e administração de medicamentos: identificação de problemas para propor melhorias e prevenir erros de medicação. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p.354-363, 2006.

MOTTA, V. T. **Bioestatística**. 2. ed. Caxias do Sul: Educs, 2006.

MUNIZ, G. S. O.; OLIVEIRA JÚNIOR, A. Z.; GARCIA, M. T. J. Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 361-371, 2012.

OLIVEIRA, A. E.; HOFFMANN, C. L.; COSTA, M. P.; BLOCK, L. C. Análise e validação do procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 1, p. 59-65, 2014.

PAULO, G. D.; MAZZUCO, A. P.; RODOLPHO, J. C.; SALGADO, H. R. N.; MORENO, A. H. Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. **Revista Uniara**, v. 14, n. 2, p. 50-60, 2011.

PETRY, R. D.; DE SOUZA, T. P.; DA SILVA, F. A.; HEBERLÉ, G.; DA SILVA, W. B.; FLECK, J. D.; BASSANI, V. L.; GONZÁLES ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. GUTERRES, S. S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de capsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de Farmácia**, v. 14, n. 1, p. 13-19, 1998.

PINHEIRO, M.; BENAVIDE, V. G.; VOLPATO, N. M.; CABRAL, L. M. C.; 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.

PRISTA, L. N., ALVES, A. C., MORGADO, R. M. R. **Tecnologia farmacêutica**. 6. ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.

RAZAK, C. **Farmácia magistral**: curso teórico. São Paulo: Instituto Racine, 2003.

SPANIOL, B. **Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa**. 186 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RGS, 2007.

ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S. M. D.; MENDEZ, A. S. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 2, p. 55-59, 2006.