

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

ANGELO DIEGO SUPP

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES
DE VITAMINA C DISPONÍVEIS EM FARMÁCIAS DO SUL DE
SANTA CATARINA**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.

ANGELO DIEGO SUPP

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES
DE VITAMINA C DISPONÍVEIS EM FARMÁCIAS DO SUL DE
SANTA CATARINA**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico Generalista no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Eduardo João Agnes - UNESC

Prof^a Giordana Maciel Dário – Essenza Farmácia de Manipulação (Turvo)

Prof^a. Marilucia Rita Pereira - UNESC

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES
DE VITAMINA C DISPONÍVEIS EM FARMÁCIAS DO SUL DE
SANTA CATARINA**

Ângelo Diego SUPP¹, Marilúcia Rita PEREIRA²

1 Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

2 Professor Orientador do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

Departamento de Farmácia – Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma – SC
Brasil.

Correspondência: Ângelo Diego Supp, Rua Eralides da Silva Ferreira

Parque das avenidas, Sombrio – SC, Brasil. CEP: 88960- 000

E-mail: Diegosupprhoads@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

As vitaminas são substâncias orgânicas de pequeno peso molecular, que agem em pequenas doses, sem qualquer valor energético intrínseco, necessitam ser fornecidas ao organismo que é incapaz de assegurar sua biossíntese, a fim de promover o crescimento, manter a vida e a capacidade de reprodução dos animais superiores e do homem. São classificadas de acordo com a sua solubilidade em lipossolúveis e hidrossolúveis. As vitaminas lipossolúveis são aquelas absorvidas juntamente com a gordura da dieta que são as vitaminas A, D, E, K, e as hidrossolúveis não são armazenadas no nosso organismo, sendo eliminadas diariamente pelas vias de excreção, são elas, todas as do complexo B e a vitamina C. (GALISA et al.,2008; GUILLAND & LEQUEU, 1995)

A vitamina C (Ácido ascórbico) participa de diversos processos metabólicos, dentre eles a formação do colágeno e síntese de epinefrina, corticosteroides e ácidos biliares. Além de co-fator enzimático, participa dos processos de óxido-redução, aumentando a absorção de ferro e a inativação de radicais livres. Quando não é ingerida em uma dieta alimentar, esta vitamina pode ser adquirida através de suplementos alimentares ou medicamentos. (BRASIL, 2011; GIL, 2005; PADH 1991)

Conforme Portaria nº 40, de 13 de janeiro de 1998, são considerados medicamentos à base de vitamina, quando a concentração da vitamina nas preparações estiver acima dos 100% da Ingestão Diária Recomendada – IDR. De acordo com a Portaria nº 33, de 13 de janeiro de 1998 o IDR para a vitamina C é de 60 mg para adultos, entre 30 e 45 mg para crianças e até 90 mg para gestantes, sendo assim, formulações com concentração de 1 g da vitamina, são considerados medicamentos e, esta vitamina então é considerada um fármaco. (BRASIL, 2011)

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente, eles fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais com funções de solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. Com o uso seletivo desses agentes não medicinais, denominados excipientes farmacêuticos, resultam formas farmacêuticas de vários tipos, como cápsulas, soluções, suspensões, géis, pomadas, comprimidos, entre outros. (ANSEL 2007 et al.,; BRASÍLIA 2011, PRISTA et al.,1995)

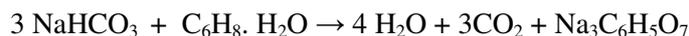
Os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas (fármaco) e excipientes, no mercado brasileiro existem vários tipos de comprimidos disponíveis, tais como, comprimidos revestidos, comprimidos mastigáveis, comprimidos de liberação prolongada, comprimidos bucais, comprimidos efervescentes, entre outros. (ANSEL 2007 et al.; BRASÍLIA 2011)

Comprimidos efervescentes são concebidos para darem rapidamente origem a uma solução, com liberação de dióxido de carbono. Normalmente, estes comprimidos são preparados por compressão das substâncias ativas com misturas de ácidos orgânicos (ex. ácido cítrico ou ácido tartárico) e bicarbonato de sódio. Quando um comprimido é colocado em um copo com água inicia-se uma reação química entre o ácido e o bicarbonato de sódio para formar um sal de sódio do ácido, dióxido de carbono e água. (LACHMAN et al., 2001)

Em princípio, qualquer ácido sozinho junto ao bicarbonato poderia produzir a efervescência, como ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico ou ácido tartárico, porém normalmente utiliza-se uma mistura de 1:2 de ácido cítrico e tartárico. Essa mistura oferece uma efervescência consistente e de evolução controlada. (LIEBERMAN et al. 1990; PALUDETTI & GAMA, 2007; SWARBRICK 2007)

A razão pela qual se usa uma mistura de ácidos é simples: as partículas de ácido cítrico são relativamente mais duras e densas que as partículas de ácido tartárico. Por esse motivo, ao serem adicionadas à água, as partículas de ácido cítrico tendem a ir para o fundo do recipiente, produzindo borbulhas que se propagam do fundo para a superfície, dissolvendo-se de modo mais lento e produzindo uma efervescência mais lenta e controlada. Já as partículas de ácido tartárico tendem a ficar mais na superfície, reagindo rapidamente, produzindo uma efervescência rápida e intensa. Estes dois efeitos combinados proporcionam uma mistura homogênea do fármaco. Para que haja uma reação eficaz de efervescência é necessário calcular a quantidade em proporções corretas destes dois ácidos e do bicarbonato de sódio. (ANSEL et al, 2007. PALUDETTI & GAMA, 2007)

O cálculo é feito para que ocorra completa reação entre os ácidos e o bicarbonato de sódio. Para o ácido cítrico são necessárias três moléculas de bicarbonato de sódio para uma molécula de ácido cítrico, conforme cálculo estequiométrico apresentado no Esquema 01:



Esquema 01: Cálculo estequiométrico da reação entre bicarbonato de sódio e o ácido cítrico.

Assim, será necessário um peso molecular de 252 g (3 x 84) de bicarbonato de sódio para reagir com um peso molecular de 210 g do ácido cítrico. Fazendo uma proporção para 1 grama de ácido cítrico será necessário usar 1,2 g de bicarbonato, conforme cálculo apresentado no Esquema 02:

$$\begin{array}{rcl} 210 \text{ g (ácido cítrico)} & \text{----} & 252 \text{ g (bicarbonato de sódio)} \\ 1 \text{ g (ácido cítrico)} & \text{----} & \text{X (bicarbonato de sódio)} \\ & & \mathbf{X = 1,2 \text{ g}} \end{array}$$

Esquema 02: Cálculo da concentração de bicarbonato necessária para a reação com o ácido cítrico.

Para que ocorra completa reação entre o ácido tartárico e bicarbonato de sódio, são necessárias duas moléculas de bicarbonato de sódio para uma molécula de ácido tartárico, conforme cálculo estequiométrico apresentado no Esquema 03:



Esquema 03: Cálculo estequiométrico da reação entre o bicarbonato de sódio e o ácido tartárico

Assim, será necessário um peso molecular de 168 g (2 x 84) de bicarbonato de sódio para reagir com um peso molecular de 150 g do ácido tartárico. Fazendo uma proporção para 2 gramas de ácido tartárico será necessário usar 2,24 g de bicarbonato, conforme cálculo apresentado no Esquema 04:

$$\begin{array}{rcl} 150 \text{ g (ácido tartárico)} & \text{----} & 168 \text{ g (bicarbonato de sódio)} \\ 2 \text{ g (ácido tartárico)} & \text{----} & \text{X (bicarbonato de sódio)} \\ & & \mathbf{X = 2,24 \text{ g}} \end{array}$$

Esquema 04: Cálculo da concentração de bicarbonato necessária para a reação com o ácido tartárico.

Portanto, 1,2 g e 2,24 g de bicarbonato de sódio, são requeridos para reagir com 1 g ácido cítrico + 2 g de ácido tartárico, gerando a proporção de 1:2:3,44. Como é desejado deixar uma pequena quantidade do ácido sem reagir para melhorar o sabor da preparação, então se sugere a adição de apenas 3,4 g de bicarbonato. Sendo assim, a proporção dos componentes efervescentes é de 1: 2: 3,4 de ácido cítrico: ácido tartárico: bicarbonato de sódio, respectivamente. (ANSEL et al., 2007)

A reação é bastante rápida estando completa ao fim de um minuto, ou menos. Além de possuírem capacidade de produção de soluções límpidas, estes comprimidos originam uma bebida carbonada com um sabor agradável que permite mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos. Na obtenção de uma solução límpida, o fármaco que é incorporado no comprimido tem que ser solúvel, e qualquer excipiente usado para facilitar a compressão do material deve ser solúvel igualmente. (LACHMAN et al., 2001)

No processo normal de desenvolvimento de formulações e, na produção de rotina podem ocorrer vários problemas, que podem ser devido a problemas na formulação, no equipamento de compressão ou em combinação dos dois. Mistura de pós, composta pelo fármaco e excipientes com funcionalidades específicas, devem apresentar adequada propriedade de fluidez para garantir um enchimento uniforme da máquina de compressão para assegurar uma correta produção de comprimidos. (LACHMAN et al., 2001; VILA JATO 2001)

Os comprimidos podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, características de desintegração e em outros aspectos, dependendo do uso a que se destinam e do método de fabricação. Ao conceber uma forma farmacêutica sólida, é necessário conhecer a estabilidade inerente das substâncias usadas na formulação, para saber quais excipientes usar, assim como a melhor forma de colocá-los juntos com o princípio ativo, e saber que não haverá formação de substâncias tóxicas. (ANSEL et al., 2007; LIEBERMAN ET al., 1990)

A efetividade dos fármacos em formas farmacêuticas dependerá do delicado trabalho do controle de qualidade, que tem um papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. A análise apropriada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle adequado dos processos de produção, é essencial para que a qualidade do medicamento seja eficiente e seguro. A

determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública. (PUGENS ET al., 2008)

Um comprimido tem de ser puro (sem contaminações), seguro e eficaz. A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de várias operações que, coordenadas, garantem características adequadas para que o comprimido seja eficaz. Testes elaborados para o controle de qualidade de comprimidos são divididos em dois grupos; testes destrutivos que são para verificar, friabilidade e desintegração e, os testes não destrutivos que são para verificar peso, espessura, e no caso dos efervescentes o pH da solução. (MOISÉS, 2006)

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que geram menor ou maior dosagem, assim o teste de peso serve para verificar estas diferenças. A verificação da espessura é importante, principalmente para o processo de embalagem, onde variações excessivas na altura dos comprimidos comprometem o desempenho do processo por encavalamento ou obstrução das guias da emblistadeira. (MOISÉS, 2006; BRASIL, 2011)

Uma propriedade química única de comprimidos efervescentes, é o pH da solução gerada quando o comprimido se dissolve, devido à natureza dos componentes do sistema efervescente. A grande variação no pH da solução entre comprimidos é indicativa de uma mistura não homogênea, devido a esta propriedade, de possível variação do pH da solução ser perigoso o uso do medicamento, o teste do pH se faz necessário. (LIEBERMAN et al, 1990)

O teste de resistência mecânica conhecido como teste de friabilidade visa, especificamente, demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por golpes ou fricção durante processos de revestimento, embalagem, transporte e armazenamento. (MOISÉS, 2006; BRASIL, 2011)

O teste de desintegração baseia-se na determinação de tempo em que um comprimido se desfaz em meio aquoso aquecido a 37° C, num sistema em movimento (ascendente e descendente), pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pelo comprimido após ser ingerido pela via oral, passando pelo trajeto boca, estômago e intestino. (BRASIL, 2011)

Sabendo-se de todos os interferentes possíveis durante um processo de produção de comprimidos, como interações entre excipientes, problemas de fluxo no processo de compressão, degradação do princípio ativo entre outros, faz-se necessário e, imprescindível, uma análise do produto acabado para garantir que ele esteja dentro das especificações de qualidade e segurança necessárias para seu uso. Além dos problemas citados acima durante a produção, temos uma questão peculiar aos comprimidos de vitamina C, que é a de não existir um medicamento referência na lista disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista esta que serve como indicativo de padrão de desenvolvimento farmacêutico, indicando um medicamento referência como parâmetro comparador para os estudos de equivalência e biodisponibilidade, estudos estes essenciais para comprovação da segurança e eficácia do produto, tornando assim possível a criação de produtos similares ou genéricos no país.

Desta forma, este trabalho tem como finalidade analisar a qualidade de duas marcas (amostras A e B) de comprimidos efervescentes com concentração de um grama de fármaco (vitamina C) por unidade, disponíveis em farmácias comerciais do sul de Santa Catarina, uma delas sendo a mais vendida e a outra de número reduzido de vendas.

2 METODOLOGIA

O objetivo proposto foi comparar a qualidade de duas marcas de comprimidos efervescentes de vitamina C contendo um grama de fármaco, disponíveis em farmácias comerciais, sendo uma delas (amostra A) a mais vendida e a segunda (amostra B) de menor venda. A escolha das marcas foi realizada mediante pesquisa *in loco* em farmácias de Criciúma/SC. As análises das amostras foram efetuadas todas em triplicatas e conduzidas seguindo metodologia da monografia do ácido ascórbico na forma de comprimidos da Farmacopéia Brasileira 5ª edição e foram efetuados no laboratório de tecnologia farmacêutica e controle de qualidade da universidade do extremo sul catarinense – UNESC.

2.1 Teste do peso

O teste consistiu em pesar individualmente 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopéia brasileira 5ª edição, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para comprimidos acima de 250 mg a porcentagem de variação é de 5 %. (BRASIL, 2011)

2.2 Teste de desintegração

Consiste de um sistema de cestas e tubos, de recipiente apropriado para o líquido de imersão e de termostato para manter o líquido a 37°C, e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido, com frequência constante e percurso específico. Foram utilizados inicialmente 6 comprimidos no teste, e colocados 1 comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, utilizando água mantida a 37°C ±1°C como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo de até 30 minutos todos os comprimidos devem estar desintegrados. (BRASIL, 2011)

2.3 Teste da friabilidade

Foram pesados vinte comprimidos, posteriormente foram introduzidos no aparelho e submetidos à ação do friabilômetro e retirados depois de efetuadas cem rotações em um período de cinco minutos. Após remover resíduo de poeira dos comprimidos, eles foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso. Para o cálculo da porcentagem de friabilidade não são considerados os comprimidos lascados ou que se separam em duas camadas. (BRASIL, 2011)

2.4 Teste do pH

Um comprimido foi colocado em um recipiente com água até diluição completa em seguida as determinações dos valores do pH foram realizadas com auxílio de um pHmetro previamente calibrado com tampões 4 e 7. De acordo com a literatura a estabilidade máxima do ácido ascórbico em soluções é com pH até 5.4. (LIEBERMAN et al., 1990)

2.5 Preparo dos reagentes

Iodo 0,05 M SV

Preparação – Foram dissolvidos 13 g de iodo em 100 mL de solução de iodeto de potássio a 20% (p/v). Adicionado três gotas de ácido clorídrico e diluído para 1000 mL com água.

Padronização do Iodo 0,05M

Uma alíquota de 10 mL da solução de iodo juntamente com 1 mL de amido SI foi transferida para erlenmeyers e titulada com solução de tiosulfato de sódio 0,1N padrão até coloração azul.

Cálculo da concentração do Iodo:

$$C1 \times V1 \text{ iodo} \text{-----} C2 \times V2 \text{ tiosulfato}$$

$$C1 \times 10 \text{ -----} 0,1 \times 3,7$$

$$C1 = \mathbf{0,037M} \text{ Iodo preparado}$$

$$\text{Fator de correção: } Fc = \frac{\text{Real}}{\text{Esperado}} = \frac{0,037}{0,05} = 0,74$$

Ácido sulfúrico SR M

Preparação – Foram adicionados cuidadosamente, 57 mL de ácido sulfúrico em 100 mL de água, resfriado e diluído para 1000 mL com água.

Amido SI

Preparação – Solução de amido solúvel a 2% (p/v) em água quente.

2.6 Doseamento

Foi pesada uma quantidade de pó de cada uma das amostras equivalentes a 200mg de ácido ascórbico e dissolvida em 100mL de água em um erlenmeyer. Em seguida, foram adicionados 25mL de ácido sulfúrico M e 3mL de amido solução indicadora (SI), e titulou-se com solução de iodo até cor azul. Cada mL de iodo 0,05M corresponde a 8,806mg de ácido ascórbico. (BRASIL, 2011)

3. RESULTADOS

Tabela 1

Tabela de comparação entre os resultados obtidos e o especificado na literatura.

Teste	Farmacopéia Brasileira	Amostra A	Amostra B
Peso médio	Comprimidos efervescentes 250 mg ou mais \pm 5,0%	Média 3,97g CV=0,06 %	Média 3,01 g CV=0,04 %
Friabilidade	Perda inferior a 1,5%	1,2 %	1,0%
Desintegração	Até 30 minutos	1 minuto e 23 segundos	1 minuto e 25 segundos
pH	***	4,60	4,43
Doseamento	90% a 110% da quantidade declarada	205,9 mg em média de fármaco (102,9 %)	187,67 mg em média de fármaco (93,83%)
Espessura	***	5,6mm	4,1 mm

*** A literatura não exige valor específico.

4. DISCUSSÃO

Todos os testes efetuados nas amostras A e B foram realizados em triplicata para maior confiabilidade dos resultados. O peso de um comprimido é determinado pela massa de pó/granulado que ocupa a câmara de compressão, formada pelo punção inferior e a matriz (BRASIL, 2011), de acordo com a farmacopéia os comprimidos acima de 250 mg como é o caso dos comprimidos efervescentes aqui testados, devem apresentar um máximo de 5% de massa para mais ou para menos da média final dos comprimidos pesados. Os comprimidos da amostra A tiveram uma média de 3,97 g variando entre 4,01 g e 3,93 g enquanto que os comprimidos da amostra B tiveram uma média de 3,01 g variando entre 3,05 g e 2,95 g, ambas apresentam-se dentro das especificações farmacopeicas do limite de 5%.

Ao teste de friabilidade as duas amostras também se apresentaram dentro dos padrões exigidos de no máximo perda de 1,5 % de massa em relação ao peso inicial após serem colocados no friabilômetro que realiza o teste, isto se deve a capacidade de aglutinabilidade e deformação plástica das matérias primas envolvida, pois estas características tendem a diminuir e minimizar a chance de perdas dos comprimidos devido a tensões mecânicas como batidas e atritos.

A desintegração pode-se definir como o processo mediante o qual, o medicamento em contato com o meio aquoso perde sua forma e fica dissolvido em suspensão de partículas sólidas (VILA JATO 2001), para comprimidos efervescentes este processo tende a ser mais rápido que outros comprimidos convencionais, pois na sua composição existem misturas de ácidos orgânicos e bicarbonatos que em solução reagem formando dióxido de carbono (ANSEL et al., 2007) , que por conseqüência acelera o processo de desintegração do produto. Através do teste verifica-se que as duas amostras apresentaram rápida desintegração a cerca de 1 minuto e 30 segundos as duas amostras já estavam completamente desintegradas, o que para esta forma farmacêutica é essencial, pois é administrada depois que o comprimido esta totalmente dissolvido em água.

A verificação do pH da solução formada é fundamental, pois a reação entre os ácidos orgânicos e os bicarbonatos geram um pH ao meio que pode ser nocivo a saúde ou degradar o fármaco, de acordo com (HANDBOOK, 2003),as soluções de ácido ascórbico apresentam máxima estabilidade em torno de pH 5.4, as amostras A e B apresentaram pH de

4,60 e 4,33 respectivamente, proporcionando assim uma solução adequada para não degradação do fármaco. E também os comprimidos analisados obtiveram mínima variação do pH entre eles, demonstrando assim, uma etapa eficiente de mistura para a produção.

O doseamento do ácido ascórbico nos comprimidos é primordial, pois para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada (BRASIL 2011), foram titulados três porções equivalentes a 200 mg de fármaco de cada amostra, depois de tituladas fez-se uma média dos volumes gastos em mL, e chegou-se assim na concentração média de princípio ativo em cada marca dos comprimidos.

Ao fim da titulação a amostra A continha 205,9 mg em média de fármaco (102,9 %) e a amostra B 187,67 mg em média de fármaco (93,83%). Segundo a farmacopéia as amostra A e B estão dentro dos padrões de qualidade estando entre 90 e 110 % da concentração informada pelo produto. Isso proporciona ao usuário garantia de segurança para a sua utilização, pois estando dentro dos padrões de concentração, evita problemas de superdosagem e/ou deficiência terapêutica.

A espessura de um comprimido está diretamente relacionada com a pressão exercida na compressão, com a densidade aparente da formulação, assim como o ajuste do punção inferior (MOISÉS 2006), sendo assim, é peculiar para cada tipo de comprimido, não tendo um padrão farmacopeico para ser seguido, pois existem de várias formas e tamanhos. Através da análise da espessura é possível identificar falhas no processo de compressão, que por consequência influencia na friabilidade, no peso e na concentração da dose. O que deve ser observado é que o lote de uma determinada produção deve apresentar a mesma espessura entre os comprimidos, pois assim garantem homogeneidade de conteúdo e também a adequação as embalagens pré-definidas. A homogeneidade no padrão dos comprimidos foi observado nas duas amostras, A e B, que tiveram espessuras 5,6 mm e 4,1 mm, respectivamente, com mínima variação em todos os comprimidos.

CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos, verifica-se que mesmo, este tipo de comprimido efervescente não possuindo um medicamento de referência no mercado para que sejam seguidos seus padrões de qualidade, as amostras aqui analisadas apresentaram-se dentro dos padrões farmacêuticos exigidos para comprimidos de vitamina C (Ácido ascórbico). Conclui-se então que as marcas A e B estão em conformidade com os requisitos de estabilidade, segurança e qualidade que a ANVISA estabelece por meio da farmacopéia, e que a sua utilização pode ser feita com segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JUNIOR, Loyd V. *Farmacotécnica. Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos*. 8 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2007.
2. BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária; bulário eletrônico/comprimidos de vitamina C; disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp>> acessado em 20 de abril 2011.
3. BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Portaria n ° 33, de 13 de janeiro de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/33_98.htm Acessado em 28 de maio 2011
4. BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Portaria n ° 40, de 13 de janeiro de 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/40_98.htm Acessado em 28 de maio 2011
5. BRASÍLIA. Agência nacional de vigilância sanitária; *Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos*, 1ª ed: Anvisa, 2011. 56p.
6. BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária. Farmacopéia brasileira. 5º.ed.
7. GALISA, Monica Santiago; ESPERANÇA, Leita Maria Biscólla; SÀ, Neide gaudenci de. *Nutrição: conceitos e aplicações*. São Paulo: M. Books do Brasil, 2008.
8. GIL, E. S.; ORLANDO, R. M.; MATIAS, R.; SERRANO, S. H. P. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. Campo Grande: Uniderp, 2005. p. 174-176.
9. GUILLAND, J.C., LEQUEU, B. *As vitaminas do nutriente ao medicamento*. São Paulo: Santos, 1995. 375p.
10. HANDBOOK of pharmaceutical excipients. 4.ed London: PhP, 2003. 776 p
11. LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. 2º Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 512 p.
12. LIEBERMAN, Herbert A.; LACHMAN, Leon; SCHWARTZ, Joseph B. (Editor). . *Pharmaceutical dosage forms*. 2.ed New York, USA: Marcel Dekker, 1990. 2.v
13. MOISÉS, Ricardo P. *Tecnologia de produção de comprimidos*. *Fármacos & Medicamentos*. São Paulo, v. 7, n. 38 , p. 38-46, jan. /fev. 2006.
14. PADH, H. *Vitamin C: never insights into its biochemical functions*. *Nutrition Reviews*, New York, v.49, n.3, p.65-70, 1991

15.PALUDETTI, Luis A; GAMA, Robson M.; *Medicamentos efervescentes: uma oportunidade de ser diferente*. Revista RX, São Paulo , n.2 , p.18-23, abr. 2007.

16.PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.;*Tecnologia Farmacêutica,5ªed .;*Calouste Gulbenkian: Porto, 1995, vol. 1.

17.PUGENS Ana M.; DONADUZZi Carmen M.; MELO Eduardo B.; *Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril*. Revista Eletrônica de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, v. 5, n. 1, p.32-45, 05 fev. 2008. Trimestral.

Disponível em :www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/viewFile/4612/3934
Acessado em novembro de 2010

18.SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3rd ed.* New York, USA: Informa Healthcare, c2007. 3v.

19.VILA JATO, J. L. *Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas*. Madrid. Editorial Sintesis, 2001. v.1-2

Informações Gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos. Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

Apresentação. Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site www.cff.org.br, menu “Pharmacia Brasileira”, no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo printer (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa Word for Windows. Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte Times New Roman – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25 páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

Estrutura do trabalho. Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

Referências bibliográficas. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT.

A seguir, são transcritos alguns exemplos:

• **Livros e outras monografias**

KIBBE, A.H. (Ed.) Handbook of pharmaceutical excipients. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p. Farmacopéia brasileira, 4. Ed., são Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

• **Capitulos de livros**

FIGESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

• **Teses e dissertações**

PERES-PERES, P. Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

• **Artigos de Periódicos**

Abreviaturas. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. Drug Dev. Ind. Pharm. v.28, p.673-80, 2002.

• **Trabalho de congresso ou similar (publicado)**

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTF, 2001, Recife. Proceedings of VI Pharmatch, Recife: SBTF, 2001. p.336-337.

• **Manuais**

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. Sistema integrado de administração financeira do governo federal. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

• **Citações da Internet**

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm . Acesso em: 11 jan. 2004.

- **Citação no texto**

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

- **Anexos e/ou apêndices**

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

Tabelas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encabeçadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

Figuras. Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

Unidades de medida e símbolos. Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

Responsabilidade

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

CURSO DE FARMÁCIA

ANGELO DIEGO SUPP

CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

DE VITAMINA C

**CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2010.
ANGELO DIEGO SUPP**

**CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES
DE VITAMINA C**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção de Farmacêutico Generalista no curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Professor (a): Marilucia Rita Pereira.

CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2010.

1 INTRODUÇÃO

Comprimidos efervescentes são concebidos para darem rapidamente origem a uma solução, com liberação de dióxido de carbono. Normalmente, estes comprimidos são preparados por compressão das substâncias ativas com misturas de ácidos orgânicos (ex. ácido cítrico ou ácido tartárico) e bicarbonato de sódio. Quando um comprimido é colocado em um copo com água inicia-se uma reação química entre o ácido e o bicarbonato de sódio para formar um sal de sódio do ácido, dióxido de carbono e água.¹

Em princípio, qualquer ácido poderia produzir a efervescência, mas, na prática, opta-se pelo uso de ácido cítrico, tartárico ou uma mistura de ambos. Normalmente utiliza-se uma mistura de 1:2 de ácido cítrico: tartárico. Essa mistura oferece uma efervescência consistente e de evolução controlada.²

A razão pela qual se usa uma mistura de ácidos é simples: as partículas de ácido cítrico são relativamente mais duras e densas que as partículas de ácido tartárico. Por esse motivo, ao serem adicionadas à água, as partículas de ácido cítrico tendem a ir para o fundo do recipiente, produzindo borbulhas que se propagam do fundo para a superfície, dissolvendo-se de modo mais lento e produzindo uma efervescência mais lenta e controlada. Já as partículas de ácido tartárico tendem a ficar mais na superfície, reagindo rapidamente, produzindo uma efervescência rápida e intensa. Estes dois efeitos combinados provocam no paciente uma “sensação de efetividade”, além de propiciar uma mistura homogênea do fármaco.²

A reação é bastante rápida estando completa ao fim de um minuto, ou menos. Além de possuírem capacidade de produção de soluções límpidas, estes comprimidos originam uma bebida carbonada com um sabor agradável que permite mascarar o sabor desagradável de alguns fármacos. Vários catárticos salinos são preparados na forma de misturas efervescentes de pós. Na obtenção de uma solução límpida, o fármaco que é

incorporado no comprimido tem que ser solúvel em meio neutro ou ligeiramente alcalino e, qualquer excipiente usado para facilitar a compressão do material deve ser solúvel em água.¹

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente, eles fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais com funções de solubilizar, suspender, espessar, diluir, emulsificar, estabilizar, conservar, colorir, flavorizar e possibilitar a obtenção de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e atraentes. Com o uso seletivo desses agentes não medicinais, denominados excipientes farmacêuticos, resultam formas farmacêuticas de vários tipos.³

A efetividade dos fármacos em formas farmacêuticas dependerá do delicado trabalho do controle de qualidade, que tem um papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. A análise apropriada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle adequado dos processos de produção, é essencial para que a qualidade do medicamento seja eficiente e seguro. A determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública.⁴

Um comprimido tem de ser puro (sem contaminações), seguro e eficaz. A qualidade do comprimido é resultado do cumprimento de várias operações que, coordenadas, garantem características adequadas para que o comprimido seja eficaz. Testes elaborados para o controle de qualidade de comprimidos são divididos em dois grupos; **Testes destrutivos** que são para verificar dureza, friabilidade e desintegração e, os **Testes não destrutivos** que são para verificar peso e espessura.⁵

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, uma vez que geram menor ou maior dosagem, assim o teste de peso serve para verificar estas diferenças. A verificação da espessura é importante, principalmente para o processo de embalagem, onde variações excessivas na altura dos comprimidos comprometem o desempenho do processo por encavalamento ou obstrução das guias da emblistadeira. Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza visam, especificamente, demonstrar a resistência dos

comprimidos à ruptura provocada por golpes ou fricção durante processos de revestimento, embalagem, transporte e armazenamento.⁵⁻⁶

O teste de desintegração baseia-se na determinação de tempo em que um comprimido se desfaz em meio aquoso aquecido a 37° C, num sistema em movimento (ascendente e descendente), pretendendo produzir os mesmos efeitos sofridos pelo comprimido após ser ingerido pela via oral, passando pelo trajeto boca, estômago e intestino.⁵

Sabendo-se de todos os interferentes possíveis durante um processo de produção de comprimidos, como interações entre excipientes, problemas de fluxo no processo de compressão, degradação do princípio ativo entre outros, faz-se necessário e, imprescindível, uma análise constante do produto em processo de fabricação e também dele finalizado. Desta forma, este trabalho tem como objetivo padronizar o controle de qualidade dos comprimidos efervescentes contendo Vitamina C produzidos no laboratório de tecnologia farmacêutica e controle de qualidade da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Realizar os testes de Controle de qualidade de comprimidos efervescentes de Vitamina C, produzidos no laboratório de Tecnologia Farmacêutica e Controle de Qualidade da Universidade do Extremo Sul Catarinense UNESC.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar peso médio e espessura dos comprimidos.
- Realizar testes de dureza e friabilidade.
- Verificar a desintegração dos comprimidos de Vitamina C.

3 METODOLOGIA

3.1 Teste do peso

O teste consiste em pesar individualmente 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 01, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.⁶

Tabela 01: Limites de variação para comprimidos.

Forma farmacêutica	Peso médio ou valor nominal declarado	Limites de variação
Comprimidos, núcleos para drágeas, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas.	Até 80mg	±10%
	Entre 80 e 250mg	±7,5%
	Acima de 250mg	±5,0%

Fonte: Farmacopéia Brasileira 4^a Ed

3.2 Teste de desintegração

O teste consiste de um sistema de cestas e tubos, de recipiente apropriado para o líquido de imersão e de termostato para manter o líquido a 37°C, e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido, com frequência constante e percurso específico.

Utilizar inicialmente 6 comprimidos no teste. Colocar 1 comprimido em cada uma dos seis tubos da cesta, adicionar um disco a cada tubo e acionar o aparelho, utilizando água mantida a 37°C ±1°C como líquido de imersão. Ao final do intervalo de tempo de até 30 minutos, cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos: todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados.⁶

3.3 Teste da friabilidade

O teste consiste em pesar com exatidão um mínimo de vinte comprimidos, introduzi-los no aparelho, este aparelho é um cilindro, com 20 cm de diâmetro e 4 cm de espessura, o qual gira em torno do seu eixo, a velocidade de rotação de 20 rpm. O cilindro contém várias lâminas, que recolhem os comprimidos em cada rotação, levando-os a uma altura pré-fixada, de onde caem repetidamente, após cada rotação. Os comprimidos ficam submetidos ao aparelho por um período de cinco minutos. Após remover qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso. Para o cálculo da porcentagem de friabilidade não são considerados os comprimidos lascados ou que se separam em duas camadas.⁶

3.4 Teste de dureza

A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newton (N). para o teste de comprimidos o mínimo aceitável é 30N (aproximadamente 3kgf).⁶

4 CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES DE PESQUISA

Tabela 02: Atividades a serem desenvolvidas em 2011/1.

Atividades	jan	fev	mar	abr	mai	jun
Revisão bibliográfico.	X	X	X	X	X	
Testes de peso e diâmetro			X			
Teste de friabilidade, dureza e desintegração.			X	X		
Análise dos resultados.					X	
Entrega do TCC						X

5 ORÇAMENTO

Os gastos envolvidos na realização deste projeto são irrelevantes, pois serão usados os maquinários disponíveis no laboratório para os testes aqui propostos, e não haverá utilização de nenhum tipo de reagente que geraria algum gasto. Os comprimidos analisados serão os desenvolvidos pelo acadêmico Gustavo Prates, também não gerando nenhum custo para este trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2º Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 512 p.

2.PALUDETTI, Luis A; GAMA, Robson M.; Medicamentos efervescentes: uma oportunidade de ser diferente. **Revista RX**, São Paulo , n.2 , p.18-23, abr. 2007.

3.ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN JÚNIOR, Loyd V. **Farmacotécnica : formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

4 PUGENS Ana M.; DONADUZZi Carmen M.; MELO Eduardo B.; Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Universidade Federal de Goiás, v. 5, n. 1, p.32-45, 05 fev. 2008. Trimestral.

Disponível em :www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/viewFile/4612/3934
Acessado em novembro de 2010

5.MOISÉS, Ricardo P. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos & Medicamentos** São Paulo, v. 7, n. 38 , p. 38-46, jan. /fev. 2006.

6.FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988-2004. Parte I