



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

NAVARRO NUNES DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA DE COMPRESSÃO PARA
PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE AAS NAS AULAS PRÁTICAS DE
TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**

CUITÉ – PB

2019

NAVARRO NUNES DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA DE COMPRESSÃO PARA
PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE AAS NAS AULAS PRÁTICAS DE
TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito indispensável para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

CUITÉ-PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

S719d Souza, Navarro Nunes de.

Desenvolvimento de metodologia de compressão para produção de comprimidos de AAS nas aulas práticas de tecnologia farmacêuticas. / Navarro Nunes de Souza. – Cuité: CES, 2019.

29 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2019.

Orientação: Dr Toshiyuki Nagashima Júnior.

1. AAS. 2. Avaliação de medicamentos. 3. Fabricação de comprimidos. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

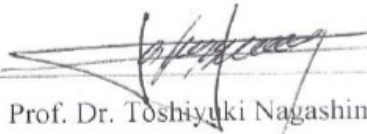
CDU 615.1

NAVARRO NUNES DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA DE COMPRESSÃO PARA
PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE AAS NAS AULAS PRÁTICAS DE
TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito indispensável para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

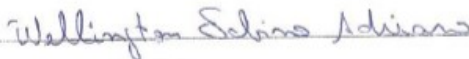
Aprovado em 13 de junho de 2019.



Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

UFCG

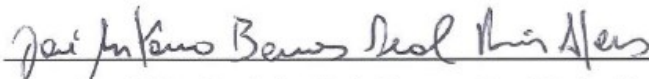
Orientador



Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

UFCG

Examinador



Prof. Dr. José Antônio Barros Leal Reis Alves

UFCG

Examinador

CUITÉ-PB

2019

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior: pela orientação e ensinamentos repassados. Agradeço pela amizade, confiança e liberdade para que possa conduzir este trabalho.

Aos meu pais José Anchieta de Souza Júnior e Cici de Queiroz, obrigado por tudo o que fizeram por mim e por saber que fariam de novo se necessário fosse.

A minha tia Júlia Beatriz Pereira de Souza por ter sido meu porto seguro durante essa jornada, tornando possível a realização deste sonho, sendo para mim, mentora intelectual e espiritual, exemplo como pessoa e profissional, de sabedoria comparável à de uma titã grega, como Gaia.

A minha tia Luziana Maria Nunes de Queiroz por me ajudar sempre que preciso e por me defender mesmo quando não mereço, obrigado tia Dudu.

Aos meus avós pelo apoio e ensinamentos de infinita sabedoria passados a mim, para que me torne uma pessoa cada dia melhor.

A minha esposa Thatiany Louíse Carlos de Carvalho Maurício, obrigado pelas palavras de apoio, pela compreensão nos momentos de dificuldade e pela admiração que sempre recebi de você.

A minha filha Ísis Maria Maurício de Souza, por ser meu farol me guiando onde quer que eu vá, me mostrando sempre o caminho de casa.

Aos meus amigos Enéas Gomes, Zwriel Rosemond, Iuri Laurindo, Renner Leite e José Antônio Leal, obrigado pelo apoio, pelas ideias e por todas as conversas nesses anos.

A Nicola Tesla e Stephen Hawking: por me ter feito despertar a curiosidade científica desde a infância influenciando assim na minha formação intelectual.

RESUMO

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais utilizada em todo o mundo, devido as suas diversas vantagens ofertadas tanto para indústria quanto para o paciente. Sua fabricação é um processo industrial composto de várias etapas, na maioria delas requerendo a utilização de robustos equipamentos, tornando esta prática de difícil simulação no ambiente de sala de aula. Portanto o objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de comprimidos de AAS, utilizando de uma metodologia de compressão em pequena escala para aulas práticas de formas farmacêuticas sólidas, com a finalidade de demonstração da produção de comprimidos em todas as suas etapas, desde a síntese até a execução dos ensaios do controle de qualidade, unificando conhecimentos teóricos das diversas disciplinas envolvidas neste processo de produção como química orgânica experimental com a síntese do princípio ativo, a farmacotécnica com o estudo dos excipientes e formulação, e as disciplina do controle de qualidade de medicamentos com a realização dos ensaios pós fabricação. Foram executados ensaios de: aspecto, peso médio, dureza e friabilidade. O lote apresentou aspecto aceitável sendo este de coloração branca, formas circular e plana isenta de material estranho. O peso médio foi de 2,467 g, dentro da variação aceitável, sendo este resultado inferior a 5% como preconizado em farmacopeia. Nenhum dos comprimidos testados apresentou dureza superior a 30 Newton preconizado em farmacopeia demonstrando que o processo não apresentou uma compressão adequada. Quanto a friabilidade os comprimidos apresentaram uma perda de 23% de massa após o ensaio, sendo este valor superior a 1,5% preconizado na farmacopeia. Contudo, a prática da fabricação dos comprimidos trouxe para o aluno mais proximidade com tal processo industrial, e com isso concretizando seus conhecimentos teóricos multidisciplinares, resultando assim na formação de um profissional mais preparado para o mercado de trabalho.

Palavras-Chave: AAS, Avaliação de medicamentos, Preparação farmacêutica, Fabricação de comprimidos.

ABSTRACT

Tablets are the most widely used pharmaceutical form in the world, due to its many advantages offered to both the industry and the patient. Its manufacturing is an industrial process composed of several stages, most of them requiring the use of robust equipment, making this practice difficult to simulate in the classroom environment. Therefore the aim of this work is the development of AAS tablets, using a small scale compression methodology for practical classes of solid dosage forms, with the purpose of demonstrating the manufacture of tablets in all its stages, from the synthesis to the quality assays, unifying theoretical knowledge of the various disciplines involved in this production process as experimental organic chemistry with the synthesis of the active principle, the pharmacotechnics with the study of the excipients and formulation, and the discipline of quality control of drugs with the post-manufacture tests. The following tests were performed: Appearance, average weight, hardness and friability. The batch presented acceptable appearance being this white color, circular and flat forms free of foreign material. The mean weight was 2,467 g, within the acceptable range, being this result less than 5% as recommended in pharmacopoeia. None of the tablets tested had a hardness higher than 30 Newton recommended in pharmacopoeia, demonstrating that the process did not present adequate compression. As for friability, the tablets presented a loss of 23% of mass after the test, being this value superior to 1.5% recommended in pharmacopoeia. However, the practice of making the tablets has brought to the student more proximity to such an industrial process, and with that, materializing his multidisciplinary theoretical knowledge, resulting in the formation of a professional more prepared for the job market.

Key words: AAS, Evaluation of medicines, pharmaceutical preparation, Manufacture of medicines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do aparelho manual de compressão	16
Figura 2 – Equipamento de compressão – Conjunto de matrizes e punções	17
Figura 3 – Síntese do AAS	17
Figura 4 – Componentes da formulação homogeneizados	18
Figura 5 – Fluxograma representativo do processo de produção de comprimidos de AAS ..	19
Figura 6 – Balança analítica	20
Figura 7 – Durômetro	21
Figura 8 – Friabilômetro	21
Figura 9 – Aspecto dos comprimidos	22
Figura 10 – Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de AAS obtidos	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo Geral	9
2.2 Objetivos Específicos.....	9
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	10
3.1 História dos medicamentos	10
3.2 Aspirina	10
3.3 Física de compressão	11
3.4 Propriedades dos pós.....	12
3.4.1 Propriedades de Superfície	12
3.4.2 A porosidade do pó.....	13
3.4.3 Fluxo.....	13
3.4.4 Compactação:	13
3.5 A importância das aulas práticas na formação acadêmica	14
4 MATERIAL E MÉTODOS	16
4.1 Material	16
Fórmula farmacêutica.....	18
4.2 Ensaio:.....	19
4.2.1 Aspecto	20
4.2.2 Determinação de peso médio.....	20
4.2.3 Dureza.....	20
4.2.4 Friabilidade.....	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
6 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Antes dos dias da arte sacerdotal, o sábio homem ou mulher da tribo, cujo conhecimento das qualidades curativas das plantas foi reunido através da experiência ou transmitido oralmente, foi chamado a atender os doentes ou feridos e preparar o remédio. Foi na preparação dos materiais medicinais que a arte do boticário originou (ANSEL, 2014). O desenvolvimento de uma forma farmacêutica é composto por várias etapas, entre elas, estudos de pré-formulação e formulação propriamente ditos, os quais consistem na caracterização física, química, físico-química e biológica de todas as matérias primas, incluindo o fármaco, usado na elaboração do produto, assim como das características anatômicas e fisiológicas da via de administração e absorção e, finalmente, a elaboração da forma farmacêutica (WANCZINSKI et al, 2002).

O Ácido Acetil Salicílico (AAS) é um anti-inflamatório não-esteroidal comumente utilizado pelas suas propriedades analgésicas e antitérmicas. Sua ação primária é a inativação da ciclo-oxigenase por acetilação irreversível da prostaglandina sintase, enzima que catalisa a primeira fase da biossíntese da prostaglandina a partir do ácido araquidônico. Com isso, há inibição da síntese de prostaglandinas, as quais estão especialmente associadas com o desenvolvimento da dor que acompanha a lesão ou a inflamação. Baixam, também, a febre por dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, aumentando a dissipação do calor por transpiração (SILVA et al, 2014).

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais produzida pelas vantagens oferecidas tanto para o fabricante (ex: simplicidade e economia de preparação, estabilidade e conveniência de embalagem, envio e distribuição), como para o paciente (ex: segurança da dosagem, tamanho reduzido, facilidade de ser carregado, suavidade de gosto e facilidade de administração.) Os equipamentos para o preparo de comprimidos continuam a evoluir no que se refere à rapidez de produção e à uniformidade dos comprimidos. (REMINGTON; GENARO, 2004).

A partir deste trabalho buscou-se o desenvolvimento de comprimidos de AAS, utilizando como matéria prima o ácido acetilsalicílico sintetizado em aula prática de química orgânica experimental com a finalidade de auxiliar nas aulas práticas de formas farmacêuticas sólidas, visando uma melhor compreensão dos fatores que influenciam na produção dessa forma farmacêutica, importantes para garantir a qualidade do produto final e através desta, uma melhor preparação dos alunos e futuros profissionais farmacêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Esse trabalho tem como objetivo desenvolver comprimidos de AAS, em pequena escala, para utilização e demonstração em aulas práticas de formas farmacêuticas sólidas da disciplina de farmacotécnica.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver de formulação para definição do comprimido;
- obter da forma farmacêutica sólida comprimido, e
- avaliar parâmetros físico-químicos da formulação.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 História dos medicamentos

A utilização de produtos naturais, tais como plantas, ervas, raízes com finalidade medicinal, surgiu desde os primórdios da humanidade. Evidências do uso de plantas medicinais foram datados nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas mais remotas utilizadas pelo homem para cura, prevenção e tratamento de doenças, servindo como importante fonte de compostos biologicamente ativos (FIRMO et al. 2011).

Na Alemanha, em 1542, foi elaborada uma lista com mais de 300 espécies de plantas medicinais, sendo a primeira farmacopeia. Em 1533 foi criada a primeira cátedra de botânica na escola de medicina de pádua, contribuindo para a ascensão da fitoterapia e a difusão da publicação de herbários. No século XIX, o processo de produção industrial de medicamentos cresceu deixando para trás os processos de cura por meio de ervas medicinais. (BRAGA, 2011).

Em 1988, a Organização Mundial de Saúde publicou uma visão do uso de medicamentos dividindo o planeta em dois blocos, de acordo com as características do atendimento à população – países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento, havia pouca ou nenhuma organização quanto ao uso de medicamentos e a políticas que garantissem a disponibilidade dos mesmos (CROZARA, 2001).

O Brasil e outros países em desenvolvimento, a partir da década de 1970, preocupados com a falta de medicamentos para a população de menor poder aquisitivo, tentaram desenvolver programas governamentais que garantissem a disponibilidade ao menos dos medicamentos mais importantes. No Brasil, em 1970, foi instituída a Central de Medicamentos (CEME). Apesar de muitos dos programas não terem sucesso, os esforços para garantir os medicamentos essenciais à população geraram o surgimento da RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) e dos formulários ou guias terapêuticos – que padronizam os medicamentos utilizados nos hospitais, diminuindo custos e possibilitando melhor atendimento (MELO et al. 2006).

3.2 Aspirina

Os comprimidos são definidos como formas farmacêuticas sólidas contendo substâncias medicamentosas com ou sem diluentes adequados e preparados por compressão ou por métodos de moldagem. Seu uso se tornou muito difundido a partir do final do século

19, e sua popularidade continua em alta, acredita-se que o termo comprimido por compressão tenha sido usado pela primeira vez por John Wyeth (REMIGTON; GENARO, 2004).

As máquinas convencionais de produção de comprimidos operam por um processo cíclico usando um conjunto de punções e matrizes. Tal processo requer materiais de preparação cuidadosamente pré-misturados e especialmente preparados, portanto, um processo de multi estágios e com isso requer mais atenção em sua produção (SILVA et al, 2014).

Embora a abordagem mecânica básica da fabricação dos comprimidos tenha permanecido a mesma, a tecnologia da fabricação dos comprimidos passou por uma grande evolução. Esforços são feitos continuamente no sentido de se compreender mais claramente as características físicas da densidade do pó e os fatores que influenciam a disponibilidade da substancia medicamentosa a partir da forma farmacêutica após a administração oral. (REMIGTON; GENARO, 2004)

3.3 Física de compressão

Os detalhes do processo de compressão como é conhecido hoje em dia foi publicado pela primeira vez por William Brockedon em 1843. Com o objetivo inicial de comprimir pó de grafite, rapidamente descobriu-se a viabilidade de empregar os mesmos princípios para obtenção de medicamentos em doses individualizadas (SOARES, 2002).

A produção de comprimidos é um processo complexo que envolve muitas variáveis e vários princípios de engenharia e o completo entendimento da física da compressão. A compactação representa uma das operações unitárias mais importantes na indústria farmacêutica, porque as propriedades físicas e mecânicas dos comprimidos, como densidade ou força (dureza / friabilidade), são determinados durante este processo. A integridade de dose e a biodisponibilidade estão relacionadas ao processo de compressão do comprimido (FERREIRA, 2013)

A compressão direta (CD) é o processo ideal para produção, em escala industrial, de medicamentos. É adequada para aquelas substâncias que possuem fluxo livre, propriedades de coesão e que possibilitam ser compactadas diretamente, sem necessidade de granulação úmida ou seca (CASTRO, 2010).

Através da utilização de máquinas instrumentadas é possível controlar o processo de compressão durante a produção e avaliar o perfil compressional dos produtos. Podem ser obtidas diferentes medidas de força tais como força de compressão, ejeção, residual, na parede da matriz e de aderência (SOARES, 1999).

Os perfis de compressão, podem ser utilizados como impressões digitais de formulações e ajudar a detectar problemas que possam ocorrer durante a produção. Várias características podem ser sugeridas para compor este perfil. Estas características podem ser descritas como observáveis (força de compressão, deslocamento de punção), e parâmetros derivados, os quais podem ser calculados diretamente das medidas da curva força-tempo, incluindo área sob a curva, relação área/altura, inclinação máxima e mínima, e largura a meia altura (HOLBLITZELL e RHODES, 1990; YLIRUUSI e ANTIKAINEN, 1997).

O comportamento elástico ocorre quando o material recupera o volume inicial após o término da aplicação de força. Enquanto que deformações plásticas se caracterizam pela manutenção da massa compactada não ocorrendo recuperação do volume inicial quando encerrada a aplicação de força. Em deformações destrutivas resultam rupturas. Neste caso a intensidade da força excede a capacidade de deformação plástica ou elástica do material, obtendo-se a ruptura estrutural como resposta (WRAY, 1992; VAN DER VOORT MAARSCHALK e BOLHUIS, 1999).

A tendência ao comportamento de deformação de um material depende das suas propriedades físicas. Materiais cristalinos apresentam, em geral, tendência a deformação do tipo elástica, enquanto que os materiais amorfos tendem a deformação plástica (HIESTAND et al., 1977; WRAY, 1992; LERK, 1993).

3.4 Propriedades dos pós

As propriedades físicas dos sólidos farmacêuticos prevêm o desempenho e o processamento de formas farmacêuticas sólidas, incluindo sua compressibilidade. Essas propriedades são um pouco relacionadas umas com as outras e uma mudança em uma propriedade é mais provável de afetar as outras. Propriedades como: elétricas e ópticas, dureza, ponto de fusão, pressão de vapor, solubilidade, densidade, grau de higroscopicidade, reatividade no estado sólido, estabilidade física, estabilidade química e comportamento térmico são exemplos destas propriedades (BYRN et al., 1999).

3.4.1 Propriedades de Superfície

As propriedades de superfície de um material em pó têm uma grande influência no seu fluxo e atração intermolecular. Átomos ou íons localizados em uma superfície têm uma distribuição diferente de forças de ligação intermolecular e intramolecular do que aquelas presentes dentro de uma partícula (BOOTH, 1987).

3.4.2 A porosidade do pó

Porosidade ou (E) é definida como a relação entre o volume total de vazios (V_v) e o volume aparente (V_b) do material, de acordo com a fórmula $E=V_v/V_b$ (Banker GS, 1976). Um dos métodos usados para determinar a compressibilidade de um leito de pó é o grau de redução de volume devido à pressão aplicada, que está relacionada à porosidade e é considerada uma reação de primeira ordem (DAVIES, 2001).

3.4.3 Fluxo

A propriedade de fluxo de um material é resultado de muitas forças. Partículas sólidas atraem umas às outras e forças que atuam entre as partículas quando estão em contato. Existem muitas forças que podem agir entre partículas sólidas; força de tensão superficial, força de atrito, força mecânica, força eletrostática, forças coesivas ou de van der Waals. Essas forças também podem afetar as propriedades dos grânulos, como o tamanho das partículas, a distribuição do tamanho das partículas, a forma das partículas, a textura da superfície, a rugosidade e a área de superfície (SRIVASTAVA, 2015).

3.4.4 Compactação:

A compactação pode ser definida como a compressão e consolidação de um sistema sólido-gás particulado como resultado de uma força aplicada (CELIK, 1994).

A compressão envolve uma redução no volume da massa como resultado da redução da fase gasosa. Um empacotamento mais próximo das partículas de pó como resultado do rearranjo é o principal mecanismo para a redução inicial do volume. À medida que a força é aumentada, o rearranjo torna-se difícil e a deformação de partículas se instala.

Consolidação, que é um subsequente processo, envolve o aumento da resistência mecânica resultante das interações partícula-partícula. À medida que as partículas se aproximam umas das outras durante o processo de redução de volume, as ligações são estabelecidas entre as partículas. A natureza das ligações formadas é semelhante à da estrutura molecular do interior das partículas, mas devido à rugosidade da superfície das partículas, a superfície real envolvida é pequena. A consolidação é a principal razão para o aumento da resistência mecânica de um pó, quando submetido a forças compressivas crescente (MARSHALL, 1987).

A compressão não-isostática de pó ou material granulado para produzir um compacto é um processo complexo, decorrente dos inúmeros processos internos que levam à

consolidação. Esses eventos incluem rearranjo de partículas, fratura e deformação plástica (HIESTAND,1977).

A resistência mecânica de um comprimido depende do mecanismo de ligação dominante entre as partículas e a área superficial sobre a qual essas ligações atuam (NYSTROM,1993).

O grau de redução de volume que os pós farmacêuticos sofrerão depende das propriedades mecânicas dos pós e do tipo de mecanismos de redução de volume envolvidos. O tamanho de partícula e a velocidade de compressão influenciarão nas propriedades mecânicas do material (PRADO,2015).

O tipo de deformação depende não apenas das propriedades físicas do material, mas também da taxa e magnitude da força aplicada e da duração do estresse induzido localmente (PRASANTH,2013).

A aplicação das forças externas ao leito resulta na transmissão da força através desses pontos de contato interparticulares, levando ao desenvolvimento de tensão e deformação local das partículas. A energia é perdida nesta fase como resultado da fricção interparticulada e da parede, bem como da deformação. Embora, sob a influência de uma pressão aplicada, as partículas não apenas se deformem plasticamente ou elasticamente, mas também se fragmentem para formar partículas menores (MUÑOZ,2014).

3.5 A importância das aulas práticas na formação acadêmica

Segundo Batista (2008), a aproximação do estudante à prática constitui um momento privilegiado de formação, no qual diferentes experiências são construídas e partilhadas. São durante as atividades práticas que o universitário vive experiências singulares de socialização e formação da identidade acadêmica, formando-se como profissional em meio a interação com colegas e professores, além das relações no contexto de práticas assistenciais.

Para Pereira (2010), o uso de atividades práticas como estratégia para desenvolver a compreensão de conceitos é um método de levar o aluno a participar de seu processo de aprendizagem, sair de uma forma passiva de aprendizagem e atuar diretamente sobre o seu objeto de estudo, facilitando o relacionamento com acontecimentos e buscando as causas e efeitos em torno de uma melhor compreensão.

Conforme o estudo de Bombonato (2011) permitir que o próprio aluno raciocine e execute as diversas etapas de investigação científica é a principal finalidade de uma aula prática em laboratório. Os experimentos são, em grande maioria uma complementação visual

das aulas teóricas. É importante que o aluno seja estimulado a experimentar, relatando as conclusões, justificando as hipóteses que levanta e buscando soluções, deste modo, consolidando seus conhecimentos.

Apesar do respaldo e encorajamento para a realização de aulas práticas, é reconhecido que por diversas vezes são encontradas algumas barreiras que nos mostram que as atividades práticas são pouco frequentes. Dentre os principais entraves, podemos apontar a carência de laboratórios em condições apropriadas, a falta de reagentes e equipamentos e o tempo insuficiente como principais motivos para a desmotivação do professor em realizar as aulas práticas com os discentes (FERNANDES, 2012).

Apesar do processo de produção de comprimidos ser complexo e exigir muitos recursos e aparatos tecnológicos, é possível contornar algumas das dificuldades apresentadas usando criatividade e recursos disponíveis para desenvolver ferramentas de baixo custo que apresentem um método similar ao processo industrial. Desta forma, tornando possível a execução da atividade prática e garantindo uma melhor aprendizagem por parte do aluno.

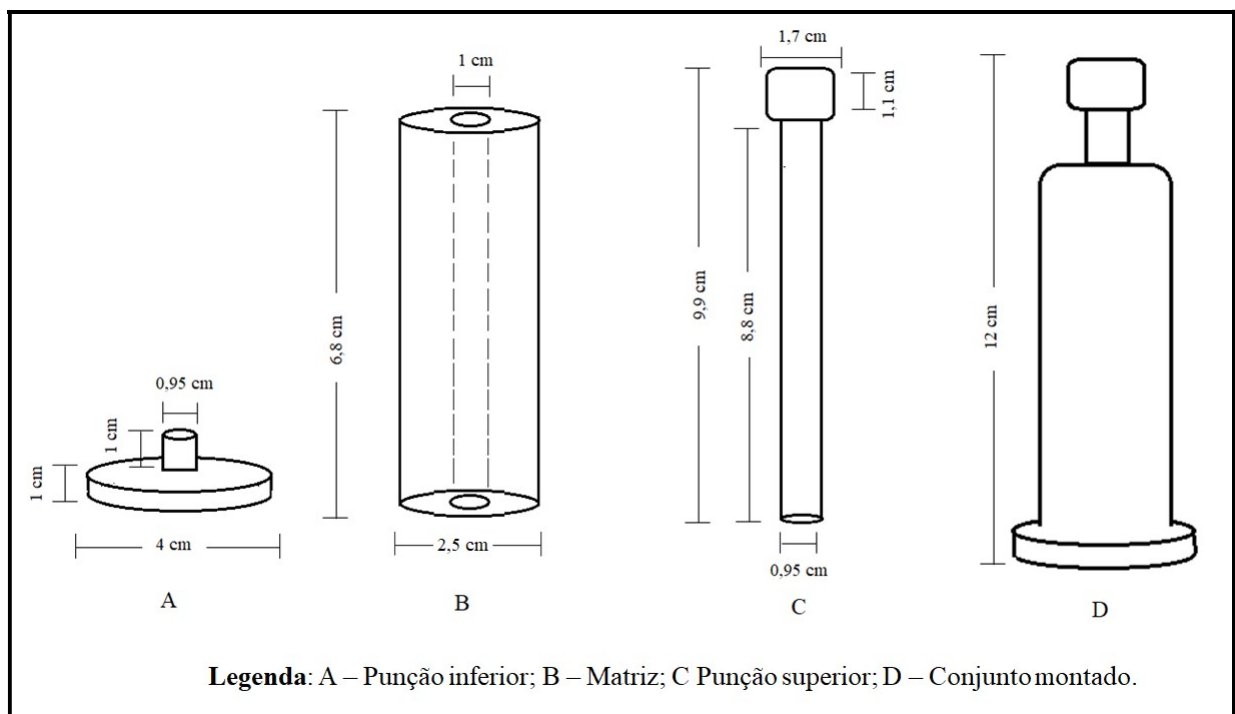
4 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada na Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité – CES, nos laboratórios de ensino do Curso de Bacharelado em Farmácia.

4.1 Material

Um conjunto de matriz e punções manual foi fabricado em aço inoxidável, com o objetivo de produzir comprimidos em baixa escala, para o desenvolvimento de aulas práticas da produção desta forma farmacêutica, como demonstrado nas figuras 1 e 2.

Figura 1 – Representação esquemática do aparelho manual de compressão



Fonte: Autoria própria

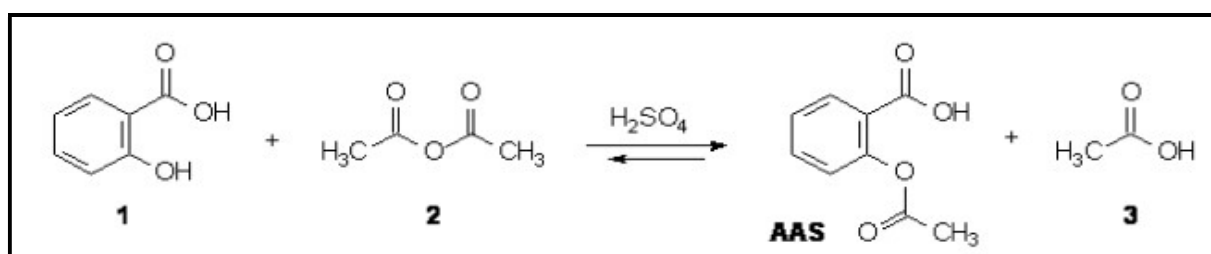
Figura 2 – Equipamento de compressão – Conjunto de matrizes e punções



Fonte: Arquivo do autor

Matéria prima previamente sintetizada em aula prática da disciplina de química orgânica experimental. A síntese do Ácido Acetil Salicílico (AAS), ilustrado na figura 2, foi realizada através desta reação do ácido salicílico (1) com o derivado do ácido carboxílico, anidrido acético (2), com ação catalítica do ácido sulfúrico obtém-se o ácido acetilsalicílico (AAS) e o ácido acético (3), figura ilustrativa 3 logo abaixo.

Figura 3 - Síntese do AAS



Fonte: Google

Fórmula farmacêutica

As matérias primas disponíveis para a produção foram:

Amido; Estearato de magnésio; Amido-Glicolato de sódio; Talco; AAS. Foram realizados testes de pré formulação para se definir a formula final do comprimido e o tamanho do lote.

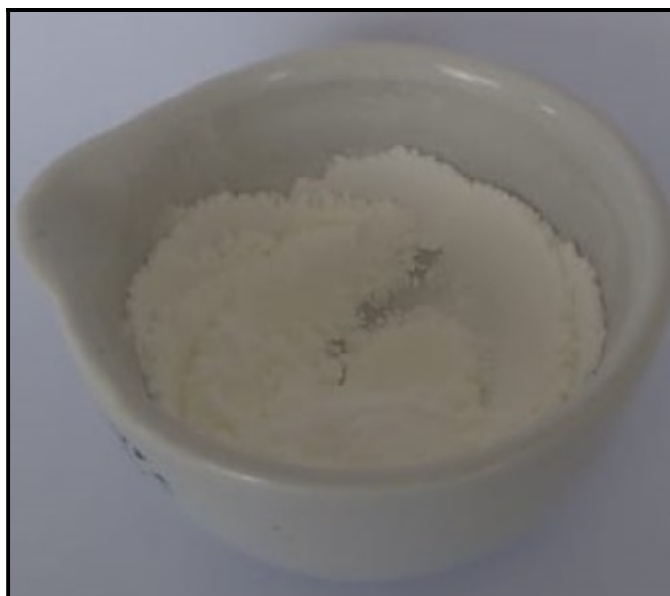
Fórmula Final:

- Ácido acetil salicílico 50 mg
- Estearato de magnésio 2,6 mg
- Talco 2,6 mg
- Amido Glicolato de sódio 2,6 mg
- Amigo q.s.p

Preparação da mistura dos pós

As concentrações do fármaco Ácido Acetil Salicílico (AAS), assim como para todos os outros excipientes, foram pesadas em balança analítica seguindo as quantidades pré-estabelecidas pela formulação, os pós foram misturados manualmente utilizando gral e pistilo até a obtenção de um pó homogêneo, como ilustrado a figura 4, O lote apresentou um total de 40 comprimidos pesando 10,712 mg.

Figura 4 – Componentes da formulação homogeneizados

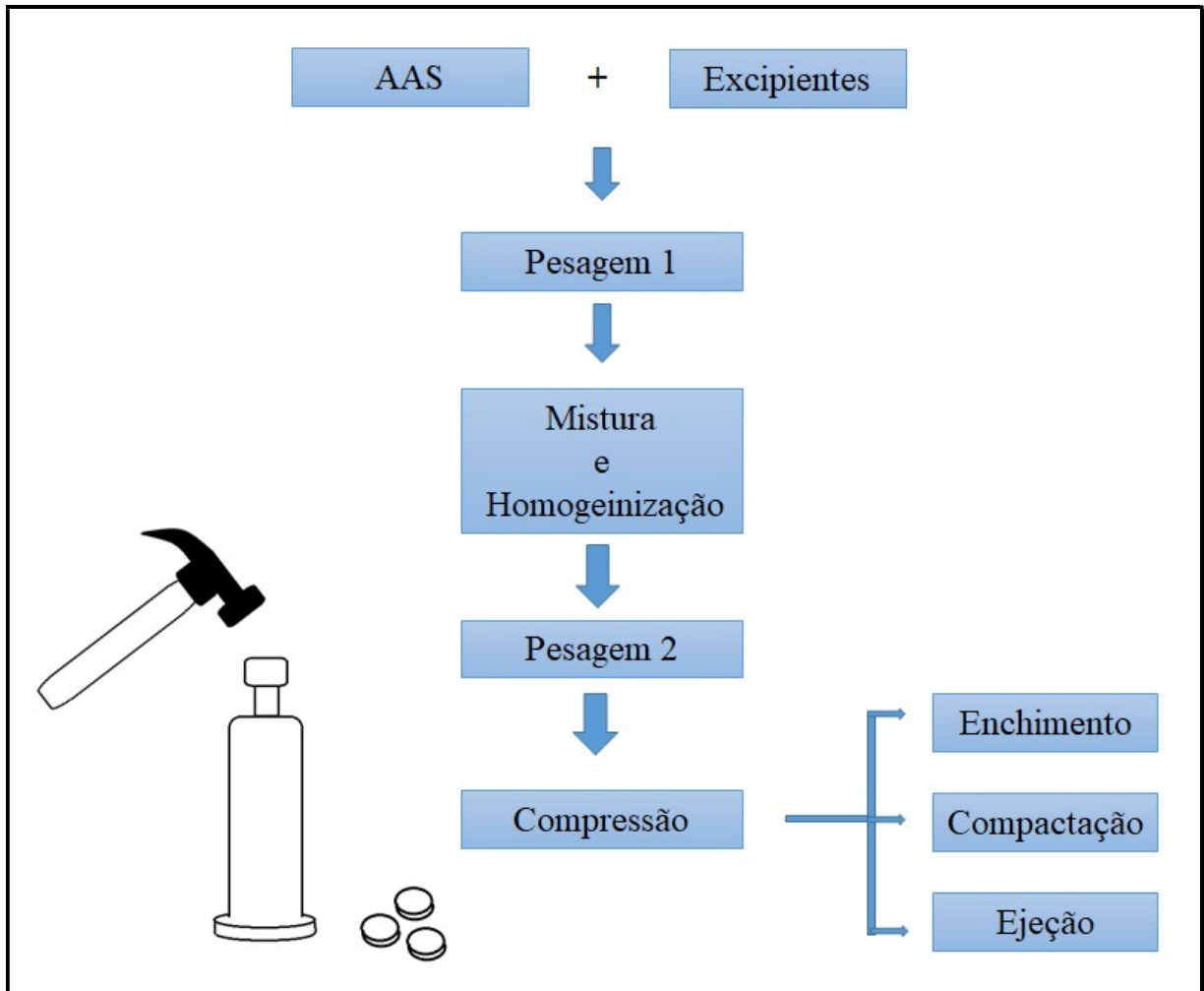


Fonte: Arquivos da pesquisa

Fabricação dos comprimidos

Os comprimidos de AAS 50 mg foram produzidos por compressão direta em um equipamento de compressão manual, amostras individuais de 0,267 g foram conduzidas individualmente à câmara de compressão e logo após foi-se plicada uma força aproximadamente uniforme para a compressão, conforme ilustrado na figura 5.

Figura 5 - Fluxograma representativo do processo de produção de comprimidos de AAS



Fonte: Autoria própria

Os comprimidos de AAS 50mg foram acondicionados em placas de petri e separados para posterior análise físico-química.

4.2 Ensaios:

Os testes a seguir foram realizados e seguiram o preconizado pela monografia do Ácido acetilsalicílico comprimido presente na Farmacopeia Brasileira (2010). Dessa forma, as especificações utilizadas em cada ensaio foram as preconizadas na monografia do medicamento presentes no compêndio citado.

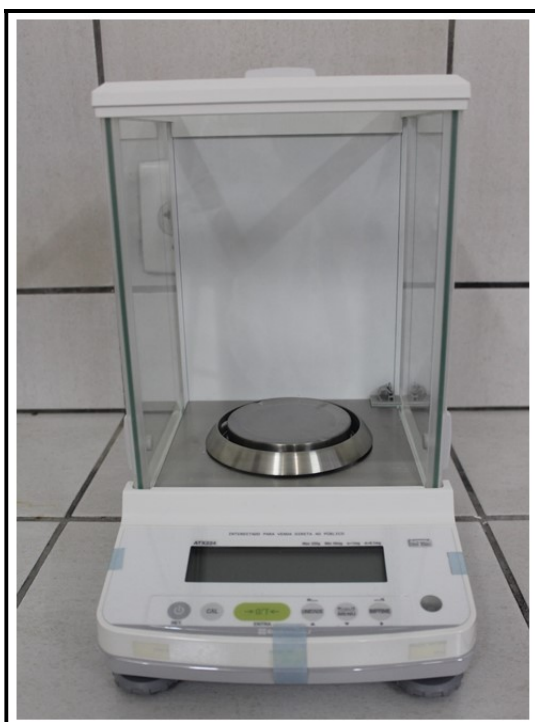
4.2.1 Aspecto

Foram observados os aspectos visuais da forma farmacêutica obtida em relação à forma geométrica, à uniformidade de conteúdo, à coloração e à presença de partículas ou material estranho à formulação.

4.2.2 Determinação de peso médio

Foram pesados em balança analítica Shimadzu, modelo ATX 224 (figura 6), individualmente, 10 comprimidos de AAS 50 mg e determinado o seu peso médio. Neste ensaio pode-se tolerar não mais que duas unidades fora do limite de variação de $\pm 5\%$ e nenhuma unidade pode estar acima ou abaixo do dobro deste intervalo de confiança.

Figura 6 – Balança analítica



Fonte: Arquivo do autor

4.2.3 Dureza

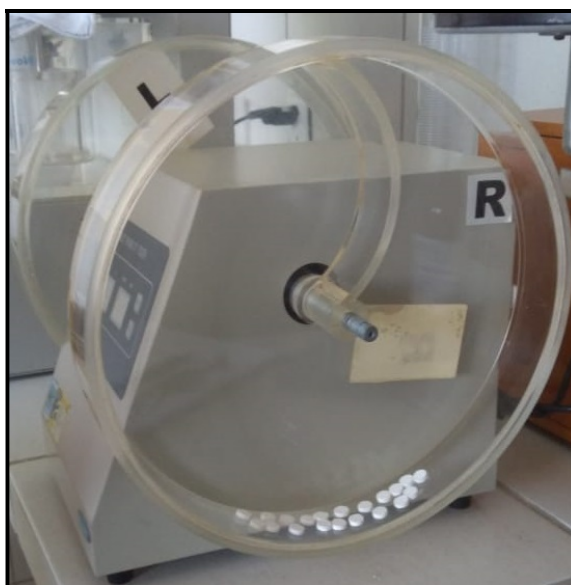
A determinação da dureza dos comprimidos analisados, foi realizada em durômetro Nova Ética, modelo 298 DGP (Figura 7), que mede a força em Newtons (N) necessária para quebrá-los e expressa pela média dos valores obtidos nas determinações. A dureza mínima, estabelecida em Farmacopéias para comprimidos, é de 30 N. Foram testados 10 comprimidos da formulação (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 7 – Durômetro

Fonte: Arquivo do autor

4.2.4 Friabilidade

Foram utilizados 20 comprimidos, que foram pesados cuidadosamente e colocados no aparelho friabilômetro Logen Scientific, modelo ELSF 3001, demonstrado na figura 8. A velocidade foi ajustada em 25 rotações por minuto, em um tempo total de 4 minutos. Será removido qualquer resíduo de pó do comprimido e pesado novamente. Serão também considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

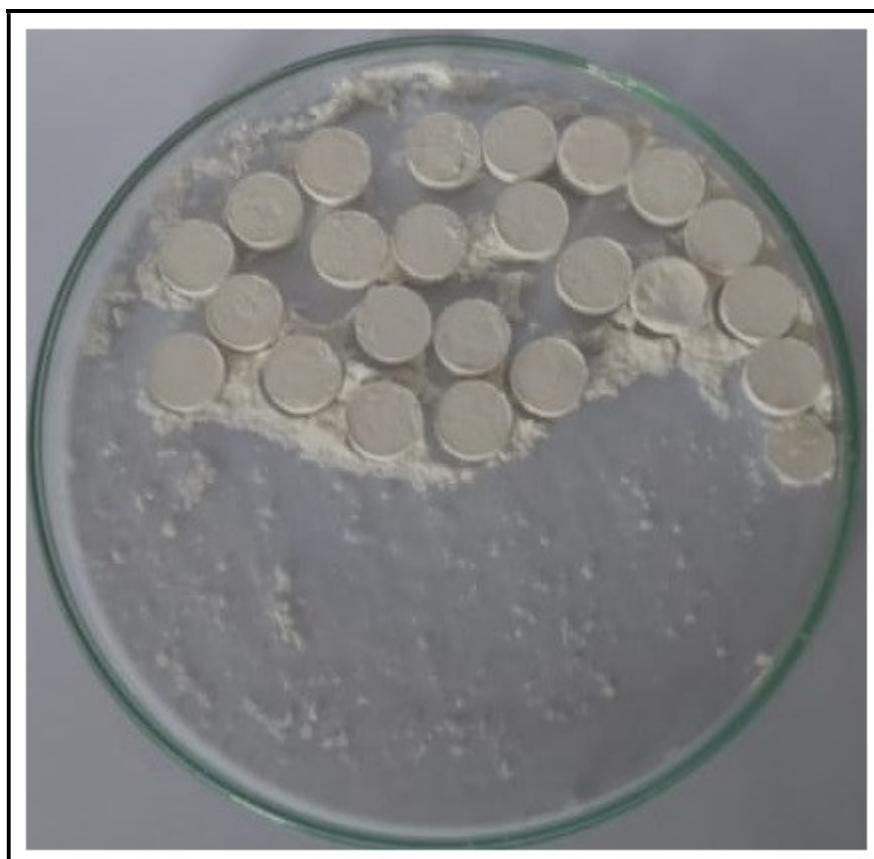
Figura 8 – Friabilômetro

Fonte: Arquivo do autor

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise do aspecto dos comprimidos, estes se apresentaram com as seguintes características: coloração branca, circulares, planos e isentos de material estranho (figura 7).

Figura 9 - Aspecto dos comprimidos



Fonte: Arquivos da pesquisa

A determinação de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta essencial para o controle de qualidade, este teste pode indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos (BRUM, et al., 2012).

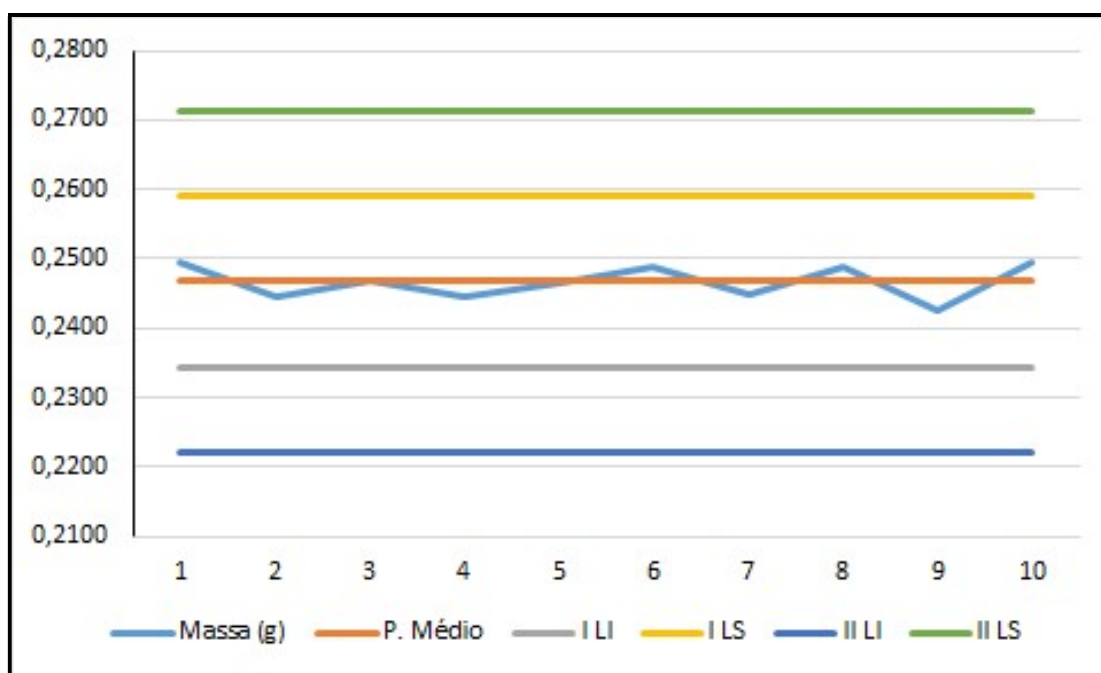
Os resultados referentes a avaliação do peso médio estão apresentados na tabela 1 e na figura 8, demonstrando o comportamento das amostras dentro dos limites de aceitação especificado pela Farmacopeia Brasileira (2010). Pode-se observar que os comprimidos de AAS 50 mg obtidos apresentaram resultados de peso médio satisfatório pois estava dentro da faixa de tolerância de $\pm 5\%$, e confirmado baixos valores de desvio padrão (0,0025) e coeficiente de variação (0,1015%).

Tabela 1 - Valores de peso médio e dureza dos Comprimidos de AAS

Amostra	Massa (g)	Dureza (N)
1	0,2496	3,5
2	0,2445	1,5
3	0,2470	5,5
4	0,2447	8,0
5	0,2465	4,5
6	0,2490	4,0
7	0,2450	5,5
8	0,2489	4,0
9	0,2425	3,5
10	0,2496	5,5
Média	2,4673	4,6
Desvio Padrão	0,0025	1,7
Coefficiente de Variação (%)	0,1015	37,87

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 10 - Representação gráfica dos resultados do ensaio de determinação de peso médio para comprimidos de AAS obtidos



Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação à resistência ao esmagamento, dureza, nenhuma das amostras apresentou dureza superior a 30 N, conforme preconizado em Farmacopeia Brasileira (2010). Os valores individuais de dureza variaram de 1,5 a 8,0 N, com média de 4,6 N e desvio padrão igual a 1,7, conforme descrito na tabela 1.

A alta variação nos valores de dureza dos comprimidos ($CV = 37,87\%$) provavelmente ocorreu devido à dificuldade em se aplicar uma força de compressão uniforme em um equipamento manual, acarretando na formação de comprimidos pouco duros.

A dureza é uma característica física muito significativa para comprimidos, pois garante a integridade desta forma farmacêutica, permitindo que os comprimidos suportem choques mecânicos decorrentes dos processos de produção, armazenamento, transporte e manuseio pelo paciente (FERREIRA, et al., 2011; CLETO, 2012).

Desvio em teste de dureza também foi observado por Oliveira e Souza (2017), em duas marcas de comprimidos de AAS 100 mg, disponíveis no mercado, indicando que os comprimidos não apresentam resistência mecânica suficiente para suportar a embalagem, transporte e manuseio.

Andrade (2018) observou resultado de dureza menor que a mínima aceitável de 30 (N), em comprimidos de maleato de enalapril e afirma a possibilidade de comprometimento na eficácia do tratamento, pois a perda de princípio ativo provocada pela ruptura do comprimido acarretará em dosagem inadequada.

O teste de friabilidade representa a resistência dos comprimidos à abrasão e é realizada em comprimidos não revestidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

A friabilidade determinada para o lote de comprimidos testados foi de 23% (1,1308 mg), superior a 1,5%, preconizado em farmacopeia o que demonstrou que os comprimidos foram produzidos com plasticidade insuficiente para resistir ao impacto da manipulação e transporte, ou seja comprimidos frágeis. Os valores da massa dos comprimidos antes e após o teste de friabilidade estão descritos na tabela 2.

A inadequação neste parâmetro mostra que os comprimidos apresentam falha na manutenção da integridade nos comprimidos ao chegarem ao consumidor podendo causar perda de massa tanto dos excipientes quanto do fármaco (JUNG, 2008).

6 CONCLUSÃO

Foram obtidos comprimidos de AAS apresentando coloração branca, circulares, planos e isentos de material estranho, com peso médio de 2,467 g com variação dentro dos limites preconizados na farmacopeia brasileira, no entanto os comprimidos não atenderam aos critérios de resistência física (dureza e friabilidade).

Embora o lote tenha sido reprovado em alguns dos ensaios de controle de qualidade realizados o trabalho tornou possível a produção de comprimidos nas aulas práticas da disciplina de técnica farmacêutica possibilitando uma melhor compreensão de todos os processos envolvidos na produção de medicamentos, mais precisamente comprimidos, desde a síntese do princípio ativo, passando pelo estudo de pré-formulação e a fabricação do comprimido propriamente dito, trazendo para o aluno um exercício prático intercambiando a disciplina de química orgânica experimental, controle de qualidade de medicamentos, e as tecnologia farmacêutica. Os parâmetros reprovados no controle de qualidade podem ser avaliados com a pré-formulação buscando suas causas, e soluções visando a aprovação do mesmo nos parâmetros de Controle de qualidade.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C. ANSEL'S PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS : 10. ed. GEORGIA: SIRKKA HOWES 2014.

ANSEL, H. C. et al. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

BANKER GS, ANDERSON NR. , “Tablets”, In: Lachman L, Liberman HA, Kanig JL, editors "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3rd ed., Bombay, Varghese Publishing; 1976.

BATISTA, N. A.; BATISTA, S. H. S.; A Prática como eixo da aprendizagem na graduação médica. SciELO Books 2008.

BOMBONATO, L. G. a importância do uso do laboratório nas aulas de ciências. MEDIANEIRA 2011.

BOOTH, SW, Newton JM. Experimental investigation of adhesion between powders and surfaces. **J Pharm Pharmacol.**, 1987.

BRAGA, Carla de Moraes. Histórico da utilização de plantas medicinais. Brasília 2011.

BRUICE, P.Y. Química Orgânica. 4ª Ed. Vols. I e II, Pearson Prentice Hall, 2006 São Paulo

BRUM T. F, et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** 2012;33(3):373-378.

BYRN, S.R, PFEIFFER RR, STOWELL, J.G. Solid-state chemistry of drugs. 2nd. ed. West Lafayette: SSCI; 1999.

CASTRO, V.L. **Estudos de equivalência farmacêutica com comprimidos do cloridrato de bupropiona em medicamentos similar e de referência.** Dissertação de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em tecnologia farmacêutica, Universidade Estadual de Goiás. 2010.

CHARLES L. CAMPBELL, MD; SUSAN SMYTH, MD, PHD; GILLES MONTALESCOT, MD, PHD; et al 2007 Celik M. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: Ghebresellassie I, editor. Multiparticulate Oral Drug Delivery. New York: Marcel Dekker; 1994.

CLETO M. P. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50mg comercializados no Brasil.** (Monografia). Araraquara: Universidade Estadual Paulista. 2012.

CROZARA, M.A. **Estudo do consumo de medicamentos em hospital particular.** São Paulo, 2001. 133 p. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo].

DAVIES P. "Oral solid dosage forms" In: Gibson M, editor. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation", Colorado, Interpharm; 2001.

OLIVEIRA, Nathália Raíssa Gomes; SOUZA, Júlia Beatriz Pereira. **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 MG. Educação, Ciência e Saúde**, v. 4, n. 1, 2017.

FERNANDES, M.C.; SANTOS, L.F.; PORTO, K.D.G.; BORGES, S.E.; OLIVEIRA, L.A.O.; SANTOS, T.E.; PAULA, K.M.; VIGÁRIO, A.F. (2012). Atividade prática como recurso alternativo para o ensino de biologia. Anais do IV ENEBIO e II EREBIO da Regional 4, Goiânia..

FERREIRA A. A. A.; PRATES E. C.; FERNANDES J. P. S.; FERRARINI M. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade de dose. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** 2011;32(1):47-53.

FERREIRA, Vitor Luiz Oliveira et al. **Avaliação de funcionalidade de excipientes lubrificantes em comprimidos em compressora instrumentada.** 2013. Tese de Doutorado.

FIRMO, W. C. A.; et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cad. Pesq.**, São Luís, v. 18, n. especial, dez. 2011.

HELFAND, W.H.; COWEN, D.L. Pharmacyan illustrated history. New York: Harry N. Abrams, 1990.

HIESTAND EN, WELLS JE, PEOT CB, OCHS JF. Physical processes of tableting. **J Pharm Sci.** 1977

HOBLOITZELL, J.R.; RHODES, C.T. Instrumented tablet press studies on the effect of some formulation and processing variables on the compactation process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 16, p. 469-507, 1990.

JUNG, M. R. Controle de qualidade físico-químico em comprimidos de Hidroclorotiazida 50 mg. 2008. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Centro Universitário Feevale Instituto de Ciência da Saúde Curso de Ciências Farmacêuticas, Novo Hamburgo. 2008.

MARSHALL K. Compression and consolidation of powdered solids. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, editors. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd ed. Bombay: Varghese Publishing; 1987.

MELO, Daniela Oliveira de; RIBEIRO, Eliane; STORPIRTIS, Silvia. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* vol. 42, n. 4, out./dez., 2006.

MUÑOZ E, HORACIO D, ESPINAL E and YÉPES N (2014) Bioequivalence Study of Two 10 mg Montelukast Immediate-Release Tablets Formulations: A Randomized, Single-Dose, Open-Label, Two Periods, Crossover Study.

NYSTROM C, ALDERBORN G, DUBERG M. Bonding surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Dev Ind Pharm*. 1993.

PEREIRA, B,B. Experimentação no ensino de ciências e o papel do professor na construção do conhecimento. Dissertação de Doutorando em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia – UFU 2010.

PRASANTH VV, LOHUMI A, TRIBEDI S, MATHAPPAN R, MATHEW ST, et al. (2013) Formulation and Evaluation of Gastro Retentive Floating Tablets of Stavudine. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.

REMINGTON ; A CIENCIA E A PRATICA DA FARMACIA/Alfonso R Gennaro;[Tradução Adriana Ito Azevedo ...et al.] – [Reinpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2012. 2210p.)

SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. 2003.

SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v.7, n.4. 2014.

SILVA, J.R.; CHOZE, R.; FERREIRA, A.C.; LOBO, R.F.; BATISTA, R.A.; SANTOS, V.P. Otimização do processo de compressão de comprimidos de hidrocolotiazida. *Rev. Ensaios e ciência: Ciências biológicas, agrárias e da saúde*. v.17 n.5. 2013.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; SIMON, D. O guia decepar chora de ervas: 40 receitas naturais para sua saúde perfeita. Rio de Janeiro: Campus, 2001.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SRIVASTAVA R, CHATURVEDI D (2015) Formulation, Characterization and Evaluation of Gastro-Retentive Floating Tablets of Norfloxacin. *Research and Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.

Tramèr MR. Aspirin, like all other drugs, is a poison. *BMJ*. 2000

WANCZINSKI, Bruna Juliana et al. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500[®] na compressão direta. **Acta Sci. Health Sci**, v. 24, n. 4, p. 649-655, 2002.

WRAY, P. E. The Physics of Tablet Compactation Revisited. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, p. 627-658, 1992.