



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U nº 198, de 14/10/2016
ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL

Francielle da Silva Nunes

UTILIZAÇÃO DE EXCIPIENTES ALTERNATIVOS À LACTOSE NO DESENVOLVIMENTO DE CÁPSULAS DE PROPRANOLOL

Palmas – TO

2016

Francielle da Silva Nunes

UTILIZAÇÃO DE EXCIPIENTES ALTERNATIVOS À LACTOSE NO
DESENVOLVIMENTO DE CAPSULAS DE PROPRANOLOL

Monografia elaborada e apresentada como requisito parcial da disciplina TCC em Ciências Farmacêuticas do curso de Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Prof. M.Sc. Juliane Farinelli Panontin

Palmas – TO

2016

Francielle da Silva Nunes

UTILIZAÇÃO DE EXCIPIENTES ALTERNATIVOS À LACTOSE NO
DESENVOLVIMENTO DE CÁPSULAS DE PROPRANOLOL

Monografia elaborada e apresentada como requisito parcial da disciplina TCC em Ciências Farmacêuticas do curso de Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientadora: Prof. M.Sc. Juliane Farinelli Panontin

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. M.Sc. Juliane Farinelli Panontin

Orientadora

Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Prof^ª. M.Sc. Grace Setti

Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Prof^ª. Esp. Emília Jacinto

Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Palmas – TO

2016

Dedico esta monografia a minha mãe Leonice P. da S. Nunes,
meu pai Bartolomeu Nunes Correia, meus irmãos Leandro P. da
S. Nunes e Leonardo da S. Nunes.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, autor da minha vida, por encontrar n'Ele o meu porto seguro onde sempre tenho refúgio, que me foi tão indispensável durante a minha vida e no decorrer da minha graduação.

Por me conceder sabedoria necessária para assimilar e resolver situações, e engrandecer meu aprendizado, por ser Ele a minha força nos momentos de fraqueza, por que entre tantas graças me deu a oportunidade de nascer em uma família cristã, a qual me orgulho de pertencer, família lugar onde aprendi o amor, a valorização das pessoas, a humildade o respeito e a cultivar a esperança em meu coração.

Agradeço aos meus pais Bartolomeu e Leonice e a meus irmãos Leandro e Leonardo pessoas tão importantes que sempre me apoiaram e não mediram esforços para me ajudar a conquistar meus ideais, minha gratidão, porque mesmo à distância me deram suporte para concluir a minha graduação.

Agradeço a todos os professores do curso de farmácia em especial a professora Iolanda Castro, José Geraldo, Isis Prado, Áurea Welter, Marcia Lobo, Elisangela, Conceição Previero, a professora e coordenadora do curso Grace Priscila Pelissari.

Agradeço a minha orientadora Prof.^a M.Sc. Juliane Farinelli Pantonin, que me orientou na elaboração deste trabalho, por todo o incentivo, dedicando o seu tempo e contribuindo para o meu aprendizado,

Agradeço aos meus amigos Sandra Rodrigues, aos amigos do grupo de oração universitário, aos amigos do grupo de jovens à serviço da paz, aos amigos da biblioteca Madalena e Thiago, por estarem sempre presentes e por todo apoio e incentivo.

Agradeço aos meus colegas de aula em especial Alekssandra, Juliane, Renata, Tissiane, Oneide, Olinda, Diego, Mayara.

Agradeço a equipe do Complexo Laboratorial do Centro Universitário Luterano de Palmas, em especial a Maria e o Ítalo.

Sou grata à vida por ter me apresentado pessoas especiais que cruzaram o meu caminho e contribuíram para o meu aprendizado, amizades feitas nos corredores da faculdade que permitiram muitos momentos felizes, partilha de conhecimentos.

“O Senhor deu aos homens a ciência para que pudessem glorificá-lo por causa das maravilhas dele. Com elas o médico trabalha na cura, e o farmacêutico prepara as formulas para eliminar a dor. Dessa maneira as obras de Deus não tem fim, e dele vem o bem estar para a terra. Eclesiástico” cap. 38 v6-8.

RESUMO

NUNES, Francielle da Silva. **Utilização de excipientes alternativos à lactose no desenvolvimento de cápsulas de propranolol**. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - curso de farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas/TO, 2016.

A lactose é um excipiente bastante utilizado em formulações veiculadas em cápsulas, a presença da lactose incorporada a medicamentos pode causar sinais e sintomas de mal estar gástrico e intestinal, com quadros de diarreia, náuseas, além de manchas e irritação na pele em pessoas com intolerância a lactose. O presente trabalho é um estudo da utilização do pó do bagaço da cana de açúcar e do pó do jatobá, como excipientes alternativos para substituir a lactose na formulação de cápsulas gelatinosas duras de propranolol 40mg. Foi realizada a aquisição, o preparo e o controle de qualidade da matéria-prima e em seguida a manipulação das cápsulas de propranolol com os esquemas de excipientes A: formulação com excipientes já indicado na literatura contendo lactose, esquema B: utilizando como excipiente o pó do jatobá e esquema C: utilizando como excipiente o pó do bagaço da cana de açúcar. Após a manipulação foram realizados testes de controle de qualidade de produto acabado aplicado para cápsulas. Com a realização do teste de peso médio as cápsulas de cada esquema de excipientes foram aprovadas pois apresentaram peso dentro do limite de variação de $\pm 10\%$. As cápsulas dos esquemas A, B e C submetidas ao teste de desintegração, apresentaram resultados satisfatórios, pois desintegraram em tempo inferior a 30 minutos como especificado na monografia do propranolol. Anterior ao teste de dissolução foi construída a curva de calibração do propranolol e obtida a equação da reta para obtenção dos resultados através dos cálculos. No teste de dissolução todas as cápsulas liberaram quantidade satisfatória do propranolol nos três esquemas de excipientes em 30 minutos. Todos os três esquemas de excipientes foram aprovados nos testes de controle de qualidade, indicando que o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar tem potencial para utilização como excipientes.

Palavras chave: Fármaco classe I. Pó do jatobá. Pó do bagaço da cana de açúcar

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEULP - Centro Universitário de Palmas

pH - Potencial de Hidrogênio

SCB - Sistema de Classificação biofarmacêutico

UV - Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Principais requisitos para um fármaco e excipiente..... | 15 |
| Figura 2 Exemplo de Calorimetria diferencial Exploratória..... | 17 |
| Figura 3 Curva de calibração do propranolol..... | 35 |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-------|--------------------------|
| °C | Grau Célsius |
| g | Gramma |
| mg/ml | Miligramma por mililitro |
| mL | Mililitro |
| nm | Nanômetros |
| rpm | Rotação por minuto |
| % | Porcentagem |
| L | Litro |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Sistema de Classificação Biofarmacêutica | 18 |
| Tabela 2 - Exemplo de esquema de excipiente para fármaco classe I segundo SCB na dose abaixo de 50mg | 18 |
| Tabela 3 - Termos descritivos de solubilidade e seus significados..... | 23 |
| Tabela 4 – Esquema A: esquema de excipientes para fármacos do SCB I proposto por Ferreira (2010)..... | 24 |
| Tabela 5 – Esquema B: esquema de excipientes para veiculação de propranolol utilizando pó de jatobá..... | 25 |
| Tabela 6 – Esquema C: esquema de excipientes para veiculação de propranolol 40mg utilizando o pó do bagaço da cana de açúcar..... | 25 |
| Tabela 7 – Capacidade de volume de acordo com o número da cápsula..... | 25 |
| Tabela 8 Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária..... | 26 |
| Tabela 9 - Critério de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata..... | 27 |
| Tabela 10 – Resultado das características organolépticas das matérias primas a serem utilizadas na formulação do presente trabalho. | 29 |
| Tabela 11 – Avaliação da solubilidade das matérias primas..... | 30 |
| Tabela 12 – Definição da quantidade de excipiente utilizado | 31 |
| Tabela 13 – Peso médio das cápsulas manipuladas com os esquemas de excipientes A, B e C..... | 32 |
| Tabela 14 – Resultado do teste de desintegração dos esquemas A, B e C..... | 33 |
| Tabela 15 – Resultado do teste de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg dos esquemas A, B e C..... | 35 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 OBJETIVOS..... | 14 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 14 |
| 2.2 Objetivos Específicos..... | 14 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 15 |
| 3.1 Excipiente..... | 15 |
| 3.2 Escolha e padronização..... | 16 |
| 3.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica..... | 17 |
| 3.4 Problemas relacionados a excipientes..... | 19 |
| 3.5 Intolerância a lactose..... | 20 |
| 3.6 Excipientes alternativos..... | 21 |
| 4 METODOLOGIA..... | 22 |
| 4.1 Aquisição e preparo das amostras..... | 22 |
| 4.1.1 Jatobá..... | 22 |
| 4.1.2 Bagaço da cana de açúcar..... | 22 |
| 4.2 Controle de qualidade da matéria prima..... | 22 |
| 4.2.1 Características organolépticas..... | 22 |
| 4.2.2 Teste de solubilidade..... | 23 |
| 4.3 Densidade..... | 23 |
| 4.3.1 Ensaio de densidade aparente..... | 23 |
| 4.3.2 Ensaio de densidade compactada..... | 24 |
| 4.4 Preparo para encapsulação..... | 24 |
| 4.4.1 Cálculos para escolha da cápsula..... | 25 |
| 4.5 Controle de qualidade para cápsulas obtidas..... | 26 |
| 4.5.1 Peso médio..... | 26 |
| 4.5.2 Desintegração..... | 27 |
| 4.5.3 Curva de calibração..... | 27 |
| 4.5.4 Dissolução..... | 27 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 29 |
| 5.1 Características organolépticas, densidade aparente e compactada..... | 29 |
| 5.2 Solubilidade..... | 30 |

| | |
|---|----|
| 5.3 Definição da cápsula e quantidade de excipientes..... | 31 |
| 5.4 Peso médio..... | 32 |
| 5.5 Desintegração..... | 33 |
| 5.6 Dissolução..... | 34 |
| 5.6.1 Curva de calibração..... | 34 |
| 5.6.2 Ensaio de dissolução..... | 35 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 37 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 38 |

1 INTRODUÇÃO

Cápsulas gelatinosas duras são formas farmacêuticas comumente utilizadas nas farmácias magistrais, devido apresentar vantagens com relação à praticidade da administração e também mascarar sabores indesejáveis (ARECO et al , 2012).

Os excipientes utilizados para manipulação destas formas farmacêuticas são diversos, incluindo a lactose um excipiente utilizado principalmente para dar volume a mistura de pós e facilitar a manipulação. Contudo, várias pessoas apresentam problemas relacionados a lactose, casos de intolerância são bastante comuns e mesmo em baixas dosagens a lactose presente nos medicamentos podem causar reações de acordo com o grau de sensibilidade do indivíduo (SENA, et al 2014).

As farmácias magistrais são essenciais na preparação de medicamentos para pacientes com intolerância a lactose. Pois permitem a personalização do medicamento através do ajuste de doses, e mudanças de excipientes, promovendo a individualização do medicamento de acordo com a necessidade de cada paciente, e promovendo com isso a adesão terapêutica (BONFILIO et al, 2010).

Baseado na necessidade de substituição a lactose, tem se visto a importância de testar excipientes alternativos, neste estudo utilizou-se o pó do bagaço da cana de açúcar, um produto subutilizado, tratado como rejeito da indústria de açúcar e álcool, e o pó do jatobá um fruto típico do cerrado brasileiro destinado à alimentação de pessoas e animais, como substitutos a lactose.

Além disso a partir do uso do mesocarpo do babaçu como potencial excipiente, abre-se um leque de possibilidades para a utilização de outras farinhas de origem vegetais, como o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar (BARROS, 2011).

Este trabalho é importante para identificação do comportamento de cápsulas de propranolol manipuladas com os possíveis excipientes alternativos o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar incorporados em uma formulação e verificado através dos testes de controle de qualidade de produto acabado.

O presente trabalho poderá também ser utilizado para subsidiar outros acadêmicos na elaboração de trabalhos relacionados a este tema. Além de contribuir para aumento do conhecimento técnico e científico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a influência do pó do jatobá e do pó do bagaço da cana de açúcar na qualidade de cápsulas de propranolol 40mg.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar as características organolépticas a solubilidade, densidade aparente e densidade compactada do pó do jatobá e do pó do bagaço da cana de açúcar;
- Usar o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar como excipiente de cápsulas;
- Determinar o volume dos excipientes e o tamanho da cápsula;
- Manipular cápsulas de propranolol com diferentes esquemas de excipientes contendo a lactose o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar;
- Realizar ensaios de controle de qualidade de produto acabado aplicados à cápsulas;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

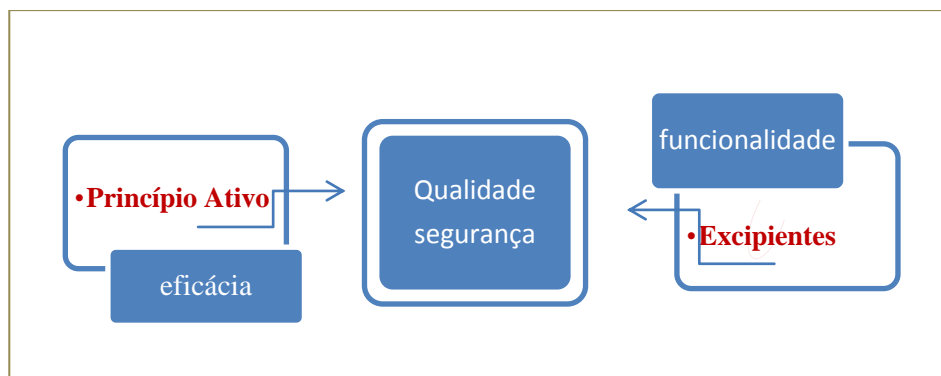
3.1 Excipientes

Os medicamentos diferem entre si desde a concentração, o mecanismo de ação a classe terapêutica entre outras variáveis, mas o fato de que em sua formulação estão presentes um ou mais excipientes é comum a todos os medicamentos (ANSEL et al,2000).

Devido a importância na obtenção do efeito terapêutico, os excipientes vêm sendo cada vez mais pesquisados como objetos de grande considerações durante a fase de pré-formulação (VILLANOVA; SÁ, 2009).

Apesar de ser o princípio ativo o responsável pela ação farmacológica, a qualidade dos fármacos depende também dos processos empregados na formulação e do desempenho dos excipientes como mostra a Figura 1(PESSANHA, 2011).

Figura 1 Principais requisitos para um medicamento



(PIFFERI; RESTANI, 2003 apud PESSANHA,2011) adaptado.

Para produção de um medicamento com segurança e eficácia, a escolha do excipiente adequado para determinada formulação deve ser embasada nas características físico-químicas dos princípios ativos contidos nas formas farmacêuticas, bem como na possibilidade de interação destas substâncias com os excipientes (CAMPOS et al, 2012; FERREIRA, 2010).

A natureza química e as propriedades dos excipientes são fatores que influenciam a velocidade com a qual o fármaco vai ser liberado nos fluidos corporais até atingir a circulação sanguínea na concentração esperada. O tipo do excipiente pode resultar numa diferente quantidade de fármaco livre para desempenhar a ação esperada influenciando a biodisponibilidade de princípio ativo (VILLANOVA; SÁ, 2009; PANDIT, 2008).

Os excipientes utilizados para cápsulas são classificados de acordo com a função que desempenham. Dentre as inúmeras classes de excipientes, os diluentes, os agentes molhantes,

os lubrificantes e desintegrantes são os que apresentam maior influência na biodisponibilidade de formas farmacêuticas sólidas (FERREIRA, 2010)

Excipientes diluentes como a lactose são utilizados para encorpar o medicamento já os lubrificantes, deslizantes e antiaderentes são excipientes utilizados nas formulações de capsulas para melhorar as propriedades de fluxo das misturas de pós e para reduzir a adesão entre os pós e as partes metálicas da encapsuladora (PURY et al, 2010).

Os agentes molhantes são adicionados à formulação visando aumento da molhabilidade do ativo. A molhabilidade da partícula é um pré-requisito para o processo de desintegração (PURY et al, 2010).

A presença de agente desintegrante na formulação facilita a desagregação das cápsulas, aumentando a área superficial e promovendo dissolução do fármaco (FERREIRA, 2010).

Em um estudo foi realizada a manipulação de cápsulas de nimesulida com diferentes concentrações do desintegrante (amido glicolato de sódio), e posteriormente a realização dos testes de controle de qualidade. Os resultados demonstraram que o amido glicolato de sódio utilizado a 13% na formulação apresenta perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência (MUNIZ et al, 2012). Este estudo mostra que a variação na concentração deste desintegrante pode levar a diferenças no desempenho da função de desintegração e consequentemente na dissolução do medicamento (MUNIZ, et al, 2012).

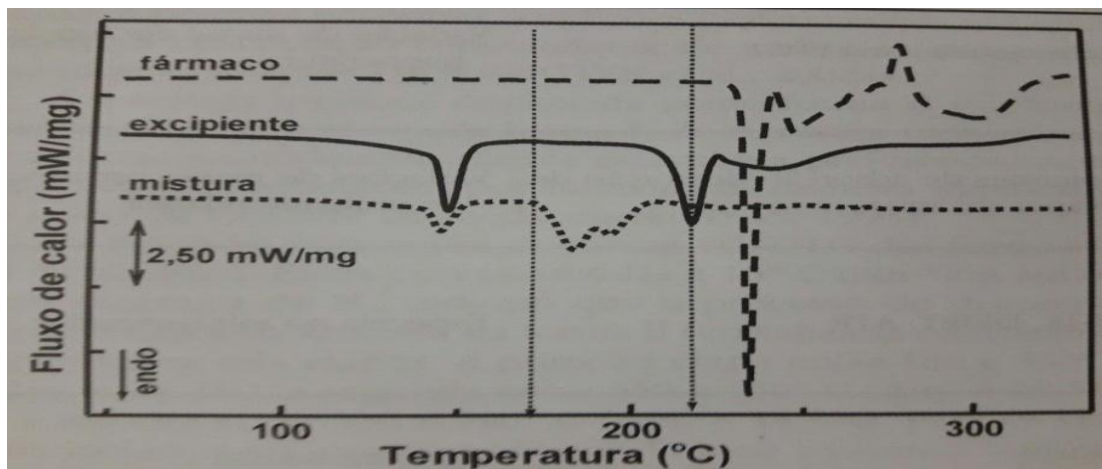
Diante de várias classes de excipientes com concentrações e funções diferentes a serem desempenhadas junto as formulações faz-se necessário a escolha cautelosa dos excipientes a serem utilizados nos medicamentos (CAMPOS et al, 20120).

3.2 Escolha dos excipientes

A escolha dos excipientes deve ser criteriosa, pois nos estudos e etapas de pré-formulação as características dos excipientes são levadas em conta visto que, podem prevenir problemas futuros eliminando possíveis interações, além de interferir diretamente na biodisponibilidade de fármacos (PESSANHA, 2012; NETO,2010).

Uma técnica analítica importante para avaliação dos excipientes e possíveis interações com os fármacos é a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) como mostra a Figura 2 é o exemplo de um estudo utilizando DSC. A técnica é frequentemente utilizada para avaliar estabilidade, compatibilidade, e transições de fases de excipientes (LEITE, 2005; STORPIRITS, 2009).

Figura 2: Exemplo de interação entre fármaco e excipiente evidenciado por DSC



(STORPIRITS, 2009).

As curvas desta figura representam a metformina, que é o fármaco em questão o excipiente é a lactose e na ultima curva observa-se a mistura fármaco excipiente e o comportamento térmico de cada um. Neste caso houve interação fármaco excipiente, pois a linha da mistura não é semelhante as curvas do fármaco e excipiente.(STORPIRITS, 2009).

Além dessa técnica para analisar interações fármaco excipiente existem outras ferramentas, para desenvolver medicamentos de via oral, como por exemplo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica que pode ser utilizado para orientar a escolha de excipientes de acordo com as características dos fármacos.

3.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

O Sistema de classificação Biofarmacêutica foi elaborado em 1995 por Amidon e colaboradores, com o objetivo de classificar os fármacos destinados à administração por via oral (BONAMICI, 2009).

O SCB permite conhecer as características de alguns fármacos de uso oral com base no comportamento apresentado de solubilidade em meio aquoso e permeabilidade intestinal, subdividindo os fármacos em quatro classes como mostra na Tabela 1. Além disso auxilia as atividades de agências regulatórias na aprovação de medicamentos, bem como as indústrias farmacêuticas na obtenção de seus registros e patentes (FERREIRA, 2010; ISSA, 2011).

Tabela 1. Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

| Classe | Solubilidade | Permeabilidade |
|-------------|--------------|----------------|
| I | | |
| Anfifílico | Alta | Alta |
| II | | |
| Lipofílico | Baixa | Alta |
| III | | |
| Hidrofílico | Alta | Baixa |
| IV | | |
| Hidrofóbico | Baixa | Baixa |

Fonte: (FERREIRA, 2010).

O SCB subsidia ao formulador conhecimento para julgar a contribuição das matérias primas relacionada à taxa de dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal na absorção oral de um fármaco de acordo com as características apresentadas na Tabela 1. (BONAMICI, 2009).

Na farmácia magistral, o SCB pode ser empregado como um parâmetro de orientação importante para a escolha criteriosa de excipientes que contribuam para a dissolução e absorção adequada do fármaco veiculado (FERREIRA, 2010). Na tabela 2 está o exemplo de um esquema de excipientes para fármacos classe I que tem alta solubilidade segundo o SCB.

Tabela 2. Exemplo de esquema de excipiente para fármaco classe I segundo SCB* na dose abaixo de 50mg

| Excipientes | Percentual |
|-----------------------------|----------------|
| Estearato de magnésio | 0,5% |
| Dióxido de silício coloidal | 1% |
| Lactose monoidratada | 75% } qsp 100% |
| Celulose microcristalina | |

*Sistema de Classificação Biofarmacêutica (FERREIRA, 2010)

Neste exemplo para fármacos de alta solubilidade o estearato de magnésio na concentração de 0,5% desempenha a função de lubrificante antiaderente. O estearato de magnésio é hidrofóbico o que melhora as propriedades do fluxo de pós, mas pode retardar a

dissolução de fármacos principalmente se utilizado em grandes concentrações (ANSEL et al, 2000).

O dióxido de silício coloidal 1% apresenta um pequeno tamanho de partícula e grande área de superfície específica o que proporciona características desejáveis de fluxo (GIL, 2007).

Celulose microcristalina é utilizada como diluente em cápsulas, não sendo tóxica e irritante no uso de cápsulas. Apesar de ser praticamente insolúvel em água auxilia na desagregação da forma farmacêutica sem interferir na solubilidade do fármaco no meio dissolvente (FERREIRA, 2010).

A lactose também é um excipiente diluente comumente utilizado no desenvolvimento de formulações para dar volume a forma farmacêutica (GIL, 2007).

3.4 Problemas relacionados a excipientes

Mesmo sendo utilizados em baixas concentrações os excipientes podem desencadear reações adversas entre as mais comuns está à intolerância (LEITE, 2005).

A intolerância é um mecanismo não imunológico, que está relacionado a baixos níveis ou ausência de algumas enzimas entre elas pode-se citar a lactase, enzima que degrada a lactose, gerando a incapacidade do organismo de metabolizar um componente da formulação. Essas reações muita das vezes são atribuídas de forma equivocada ao princípio ativo do medicamento (BALMANI, 2006).

Um estudo realizado pela Universidade Federal do Ceará sobre a presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil, detectou 9 excipientes de risco entre 35 apresentações farmacêuticas mais comumente utilizados pela população (DA SILVA et al, 2008).

Entre os principais excipientes de risco identificados está a tartarazina como corante, a lactose, cloreto de benzalcônio, metilparabeno e sorbitol. A maior preocupação é que boa parte destes produtos são formulações pediátricas e de venda livre (DA SILVA et al., 2008)

Outro excipiente bastante encontrado em medicamentos é o amarelo de tartarazina, a hipersensibilidade a tartarazina ocorre em 0,6 a 2,9% da população, as manifestações clínicas mais comuns são angioderma, urticária e broncoespasmo (LEITE, 2005).

A lactose é um dos excipientes mais utilizados em formulações, e também é responsável por vários casos de intolerância. A sensibilidade apresentada pelos pacientes com

relação a lactose pode variar em termos de gravidade um dos principais sintomas é diarreia, flatulências, e dores abdominais (BALMANI, 2006).

Além dos excipientes vários fatores influenciam a absorção de medicamentos desde fatores relacionados ao fármaco como também fatores relacionados aos indivíduos como idade, peso corporal, motilidade intestinal, dietas e a existência de determinadas patologias associadas (ISSA,2011).

3.5 Intolerância a lactose

A incidência dos casos diagnosticados de intolerância a lactose está elevada no Brasil, e este assunto vem sendo cada vez mais abordado em pesquisas (GASPARIN, 2010).

Em um estudo sobre experiências vivenciadas por mães de crianças com intolerância a lactose em 2005 nota-se através dos relatos o sofrimento das crianças e o desespero das mães com a demora no diagnóstico da doença, devido os sintomas de intolerância a lactose serem confundidos com outros problemas gastrintestinais frequentes em crianças (PORTO, 2005).

Outro fato observado neste estudo é a falta de preparo das equipes de saúde em lidar com os casos, à falta de esclarecimento prestados aos pais das crianças sobre o assunto é bem evidente. Em um dos relatos a mãe afirma que trocou de pediatra várias vezes devido ao descaso de alguns profissionais em não querer investigar a doença e apenas oferecer medicamentos para tratar os sintomas (PORTO, 2005).

A intolerância a lactose muda completamente a alimentação das mães que amamentam e das crianças, essa mudança de hábito dos portadores da doença permanece durante toda a vida (GASPARIN, 2010).

Em um estudo realizado em Joinville Santa Catarina, sobre prevalência de intolerância a lactose em função da faixa etária e do sexo contou com 1880 participantes com faixa etária de 0 a 60 anos, todos os participantes escolhidos apresentavam problemas digestivos após ingestão de leite ou derivados (PEREIRA; FURLAN, 2004).

Após realizarem o teste laboratorial de sobrecarga á lactose constatou-se que a prevalência de intolerância a lactose entre homens é de 44,94% e mulheres 42,68% uma diferença não significativa. Já a maior prevalência de intolerância a lactose estava na faixa etária de 31 a 40 anos (PEREIRA; FURLAN, 2004).

Diante do exposto faz-se necessário cada vez mais a busca de excipientes alternativos para a lactose, visto que a lactose está incorporada a formulação de diversos medicamentos e que mesmo em pequenas quantidades podem desencadear reações adversas.

3.6 Excipientes alternativos

Existem estudos que mostram a utilização de pó de frutos do cerrado para incorporar em formulações como possíveis excipientes alternativos, como por exemplo um estudo realizado pela Universidade Federal do Piauí onde utilizou-se o pó do mesocarpo do babaçu (*Orbignaya phalerata Mart.*) como excipiente de cápsulas, o resultado demonstra que o pó do mesocarpo do babaçu tem alto potencial de uso como excipiente (BARROS, 2011).

Baseado na utilização deste excipiente alternativo, torna-se interessante a busca por outros tipos de excipientes derivados de vegetais, como o jatobá (*Hymenaea stagnocarpa*, família: Fabaceae) que é um fruto típico do cerrado brasileiro rico fibra alimentar e carboidrato consumido *in natura* principalmente por moradores da zona rural, e por não constar na literatura relatos de intolerância a este fruto. E o bagaço da cana de açúcar (*Saccharum officinarum*, família: Poaceae) por ser constituído principalmente de celulose e hemicelulose (SILVA, 2001; SOARES, 2012).

O bagaço da cana de açúcar foi utilizado, baseado em um estudo que utilizou a celulose do bagaço da cana de açúcar como excipiente aglutinante/ desagregante em comprimidos o resultado do estudo demonstra que a celulose presente do bagaço da cana de açúcar possui características adequadas para aplicação como excipiente (BUENO, 1992).

Além desses fatores os possíveis excipientes aqui estudados são produtos que podem ser melhor utilizados pela indústria e com isso possibilitar emprego e geração de renda.

4 METODOLOGIA

4.1 Aquisição e preparo das amostras

4.1.1 Jatobá

O pó do jatobá foi comprado em loja local de produtos alimentícios no município de Palmas-TO e transportado na embalagem fornecida pelo local e levado diretamente para o laboratório de tecnologia farmacêutica do complexo laboratorial do Centro Universitário Luterano de Palmas. O pó do jatobá foi triturado com auxílio de gral e pistilo em seguida foi tamisado, em tamis 60 e armazenado em frasco plástico.

4.1.2 Bagaço da cana de açúcar

A amostra da cana “*in natura*” foi doada por vendedores autônomos no município de Palmas-TO, transportado em recipiente plástico e levado diretamente para o Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário Luterano de Palmas. Retirou-se as cascas e desfiou o bagaço da cana de açúcar e foi colocado em papel pardo previamente pesado, em seguida colocado na estufa a 100°C para melhor rapidez. A cada 30 minutos foi retirado e resfriado em dessecador por 5 minutos para conferir a perda de umidade através da pesagem até obtenção de peso constante. Em seguida foi pulverizado no moinho de facas. Depois foi triturado com o auxílio de um gral e um pistilo. Posteriormente foi tamisado, em tamis 60.

4.2 Controle de qualidade da matéria prima

4.2.1 Características organolépticas

Para realização deste ensaio colocou-se com o auxílio da espátula uma alíquota da matéria prima no vidro de relógio. A cor foi avaliada através da percepção visual, o odor foi avaliado através do deslocamento de ar em direção às narinas, e o aspecto do pó foi avaliado através da percepção tátil e visual.

Neste ensaio foi realizada a caracterização do pó do jatobá e do pó do bagaço da cana de açúcar, pois não tem especificações sobre eles na literatura as demais matérias primas

utilizadas foram comparados os resultados com a Farmacopeia Brasileira e outras literaturas científicas (BRASIL, 2010a).

4.2.2 Teste de solubilidade

O ensaio de solubilidade das matérias primas utilizadas para o desenvolvimento deste estudo foi realizado com base na tabela de solubilidade da Farmacopéia Brasileira 5ª edição volume 1, conforme apresentado na Tabela 3 (BRASIL, 2010a),

Tabela 3. Termos descritivos de solubilidade e seus significados

| Solvente | Termo descritivo |
|------------------------|-------------------------|
| Muito solúvel | Menos de 1 parte |
| Facilmente solúvel | De 1 a 10 partes |
| Solúvel | De 10 a 30 partes |
| Ligeiramente solúvel | De 30 a 100 partes |
| Pouco solúvel | De 100 a 1000 partes |
| Muito pouco solúvel | De 1000 a 10.000 partes |
| Praticamente insolúvel | Mais de 10.000 partes |

A expressão partes refere-se à dissolução de 1g de um sólido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes (Brasil, 2010).

O ensaio foi realizado utilizando béckers nos quais foram colocados com o auxílio da espátula 1,00g do pó da matéria prima e em seguida adicionado respectivamente em cada bécker: água destilada temperatura ambiente, água a 37°C, ácido clorídrico 1% e tampão fosfato pH 6. Homogeneizou-se com o bastão de vidro e verificou-se a solubilidade (BRASIL, 2010a).

4.3 Densidade

4.3.1 Ensaio de densidade aparente

Realizou-se com o uso de provetas, onde foi colocado individualmente 10mL dos respectivos pós: jatobá, bagaço da cana de açúcar, celulose microcristalina e lactose monoidratada, em proveta de 10mL previamente tarada. Após a pesagem foi calculado a densidade (g/mL), conforme a equação 1: (BRASIL, 2010a).

$$D = \frac{m}{v} \quad (1)$$

no qual D= densidade

m = massa (g)

v= volume (mL)

4.3.2 Ensaio de densidade compactada

Realizou-se com o auxílio de uma proveta, onde foi colocado 10mL da matéria prima após pesar calculou-se a massa em gramas dividido pelo volume dado em mL. Após o ensaio de densidade aparente compactou-se a proveta por meio de batidas leves na bancada por 100 vezes ou até volume constante, para realizar o calculo da densidade compactada utilizando a equação 2.(BRASIL, 2010a).

$$D_c = \frac{m}{vc} \quad (2)$$

No qual D_c = densidade compactada

m= massa em g

vc= volume compactado (mL)

4.4 Preparo para encapsulação

A massa do fármaco e excipientes foram devidamente calculados para 50 cápsulas de cada esquema de excipientes denominados A, B e C descritos nas Tabelas 4-6.

Tabela 4. Esquema A: esquema de excipientes para fármacos do SCB I* proposto por Ferreira (2010).

| Matéria prima | Concentração |
|--------------------------|----------------|
| Propranolol | 40mg |
| Estearato de magnésio | 0,5% |
| Lactose monoidratada | 75% } qsp 100% |
| Celulose microcristalina | 25% } |

*Sistema de Classificação Biofarmacêutica para fármacos classe I com dose abaixo de 50mg. (FERREIRA, 2010).

Tabela 5. Esquema B: proposta de excipiente para veiculação de propranolol 40mg utilizando pó de jatobá

| Matéria prima | Concentração |
|-----------------------|--------------|
| Propranolol | 40mg |
| Estearato de magnésio | 0,5% |
| Pó do jatobá | qsp 100% |

Sistema de Classificação Biofarmacêutica para fármcos classe I com dose abaixo de 50mg (FERREIRA, 2010 adaptado).

Tabela 6. Esquema C: proposta de esquema de excipiente para veiculação de propranolol 40mg utilizando pó do bagaço da cana de açúcar.

| Matéria prima | Concentração |
|-----------------------|--------------|
| Propranolol | 40mg |
| Estearato de magnésio | 0,5% |
| Pó do bagaço da cana | qsp 100% |

Sistema de Classificação Biofarmacêutica para fármcos classe I com dose abaixo de 50mg (FERREIRA, 2010 adaptado).

Após os componentes da formulação serem misturados por diluição geométrica, foram triturados e tamisados, em tamis 60. Foi realizada a encapsulação na bancada utilizando exaustor a encapsuladora manual e palheta.

4.4.1 Cálculos para escolha da cápsula.

Para escolha da cápsula, utilizou-se o método volumétrico, mensurando a determinação do número de cápsulas pela densidade. Os volumes disponíveis para cada tamanho de cápsula encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Capacidade de volume de acordo como número da cápsula.

| Número da Cápsula | Capacidade em volume (mL) |
|-------------------|---------------------------|
| 4 | 0,20 a 0,21 |
| 3 | 0,27 a 0,30 |
| 2 | 0,37 |
| 1 | 0,48 a 0,50 |
| 0 | 0,67 a 0,68 |

(FERREIRA, 2010 adaptado)

Para determinação dos valores é preciso subtrair o volume da capsula pelo valor do volume ocupado pelo fármaco, em seguida calcular o volume de excipiente necessário para completar o volume da capsula. De acordo com a densidade da mistura de excipiente de acordo com a equação 3.

$$Ve = vc - vf \quad (3)$$

no qual Ve = volume de excipiente

vc = volume da cápsula

vf = volume ocupado pelo fármaco

4.5 Controle de qualidade das cápsulas obtidas

4.5.1 *Peso médio*

Pesou-se individualmente 20 unidades e removeu-se o conteúdo de cada uma, limpou adequadamente com uma haste flexível de algodão e pesou novamente, para determinar o peso do conteúdo de cada capsula realizou-se a diferença de peso entre a capsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo. O resultado para ser satisfatório deverá apresentar limite de variação conforme descrito na Tabela 8, de acordo com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira.

Tabela 8. Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

| Formas farmacêuticas em dose unitária | Peso médio | Limites de variação |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|
| Cápsulas duras e moles, | Menos que 300mg | ±10,0% |
| cápsulas vaginais | 300mg ou mais | ±7,5% |

Fonte: BRASIL,2010a adaptado.

A escolha do limite de variação utilizado levou em consideração a quantidade de miligramas contidas no fármaco em questão, cápsulas de gelatina dura contendo propranolol 40mg.

4.5.2 Desintegração

O resultado obtido no ensaio foi realizado utilizando 6 cápsulas de propranolol de cada esquema de excipientes A,B e C. Cada cápsula foi colocada em um tubo da cesta e acionado o aparelho (Desintegrador Ethik Technology, mod. 301.1) utilizando água $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como meio de desintegração conforme especificado na monografia do medicamento. Para aprovação do teste após 30 minutos todas as cápsulas de propranolol devem estar completamente desintegradas, ou restando na tela apenas fragmentos insolúveis de consistência mole (BRASIL, 2010b).

4.5.3 Curva de calibração

Foi pesado em vidro de relógio, propranolol nas concentrações 0,02g; 0,03g; 0,04g; 0,05g e 0,06g em seguida preparada solução no balão volumétrico de 1Litro cada. Após homogeneizado foi retirada uma alíquota de cada solução e medida a absorbância em espectrofotômetro (Espectrophotometer SP.2000 UV, Laborama).

Com os resultados da absorbância foi realizada a curva de calibração utilizando o programa de computação do Windows Office Excel 2007 (SOUZA, 2015).

4.5.4 Dissolução

O ensaio foi realizado, colocando inicialmente 6 cápsulas de propranolol para cada esquema de excipientes A,B e C no dissolutor Dissolutor Ethik Technology, mod 299.9, sendo uma cápsula em cada cuba, utilizando como meio de dissolução ácido clorídrico a 1%, utilizando a aparelhagem de cestas 100rpm por 30 minutos. Em seguida foi retirada uma alíquota de 5mL, que foi colocada na cubeta de quartzo para leitura da absorbância no espectrofotômetro a 289nm (BRASIL, 2010b). Os critérios para aceitação encontram-se descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata

| Estágios | Nº de amostras Testadas | Critérios de aceitação |
|-----------------|--------------------------------|--|
| E ₁ | 06 | Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a Q + 5%. |
| E ₂ | 06 | Média de dose unidades (E1 + E2) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q – 15%. |
| E ₃ | 12 | Média de 24 unidades (E1 + E2 + E3) é igual ou maior do que Q, não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a Q – 15% e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q – 25%. |

(BRASIL, 2010b).

O termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada. Os valores 5%, 15% e 25% também representam porcentagens da quantidade declarada. Para o propranolol a Farmacopéia determina $Q = 75\%$.

No estágio E1 são testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado igual ou maior do que $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o estágio E2.

Caso o critério para o estágio E1 não seja atendido, repetir o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (E1+E2) é maior ou igual a Q e, se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o estágio E3.

Caso o critério para o estágio E2 ainda não seja atendido, repetir o teste com mais doze unidades. Se a média das 24 unidades testadas (Estágios E1, E2 e E3) é maior ou igual a Q, no máximo duas unidades apresentam resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Caso o critério para o estágio E3 ainda não seja atendido, o produto é considerado insatisfatório (BRASIL, 2010b).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características organolépticas

O resultado das características organolépticas, densidade aparente e densidade compactada das matérias primas utilizadas para desenvolvimento deste trabalho estão descritas na Tabela 10 e permitem a identificação prévia das matérias primas, uma análise que pode tirar suspeitas de falsificação do produto ou suposto vencimento de acordo com as mudanças apresentadas na observação do produto.

Tabela 10. Resultado das características organolépticas das matérias primas a serem utilizadas na formulação do presente trabalho.

| Matéria prima | Cor | Odor | Aspecto | Densidade Aparente | Densidade compactada | Especificações |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|---|
| Pó de Jatobá | Amarelo pálido | característico | Pó fino e macio | 0,28g/mL | 0,42g/mL | NE |
| Pó do bagaço da cana de açúcar | Beje claro | Cana de açúcar | Pó fino | 0,06g/mL | 0,11g/mL | NE |
| Celulose microcristalina | branca | inodoro | Pó fino granuloso | 0,33g/mL | 0,46g/mL | Pó cristalino, poroso de cor branca, inodoro Da: 0,32-0,33g/mL |
| Lactose | branca | Inodoro | Pó fino | 0,52g/mL | 0,61g/mL | Pó ou cristais branco Da: 0,34-0,80g/mL |
| Estearato de magnésio | Cinza | característico | Pó fino | 0,35g/mL | 0,44g/mL | Pó, cinza, odor característico Da: 0,34-0,6 |
| Propranolol | branco | inodoro | Pó fino | 0,48g/mL | 0,56g/mL | Pó branco, inodoro Da: 0,44-0,48g/mL |

NE= Não estabelecido ; Da= Densidade aparente

O pó do bagaço da cana de açúcar e o pó do jatobá por não conter suas especificações em nenhum compêndio oficial foi caracterizado de acordo com as percepções da acadêmica e realização dos ensaios. O pó do bagaço da cana apresentou coloração beje claro, odor característico. O pó do jatobá apresenta odor forte e característico do fruto, coloração amarelo pálido. O pó do jatobá apresentou-se mais macio ao tato do que o pó do bagaço da cana de açúcar. As demais matérias primas estão de acordo com o especificado na literatura.

5.2 Solubilidade

Os resultados dos testes de solubilidade das matérias primas utilizadas para realização do trabalho estão descritas na Tabela 11, os meios líquidos de imersão utilizados para realização deste ensaio foram selecionados de acordo como, a aproximação dos fluidos corporais.

Tabela 11. Avaliação da solubilidade das matérias primas

| Matéria prima | Água | Água 37°C | HCl 1% | Tampão Fosfato pH 6 | Especificações |
|--------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Pó de jatobá | Muito pouco solúvel com precipitação | Muito pouco solúvel com precipitação | Muito pouco solúvel com precipitação | Muito pouco solúvel com precipitação | NE |
| Pó do bagaço da cana | Praticamente insolúvel Com sobrenadante | Praticamente insolúvel | Praticamente insolúvel | Praticamente insolúvel | NE |
| Celulose microcristalina | Praticamente insolúvel | Praticamente insolúvel | Muito pouco solúvel | Muito pouco solúvel | Praticamente insolúvel em água, e na maioria dos solventes orgânicos. |
| Lactose | Ligeiramente Solúvel | Ligeiramente solúvel | solúvel | Solúvel | Muito solúvel em água. |
| Estearato de magnésio | Insolúvel com sobrenadante | Praticamente Insolúvel | Praticamente Insolúvel | Muito pouco solúvel | Insolúvel em água e na maioria dos solventes. |
| Propranolol | Solúvel | solúvel | solúvel | Solúvel | Solúvel em água e etanol |

NE= Não estabelecido

Foi utilizada a água porque além de ser o solvente universal, é o líquido mais utilizado para auxiliar a deglutição de medicamentos e também porque é o meio utilizado para a realização do teste de desintegração conforme especificado na monografia do fármaco. O ácido clorídrico porque, é o meio utilizado para realização do teste de dissolução, e se aproxima do fluido gástrico (BRASIL, 2010b).

Nota-se que as substâncias praticamente insolúveis como o pó do bagaço da cana e a celulose microcristalina não mudaram de comportamento com a variação de temperatura da água permanecendo insolúvel.

Já a lactose, por ser solúvel em água se solubilizou mais rapidamente em água a 37°C, porque conforme o aumento da temperatura aumenta também o Ks que é a constante de solubilidade devido ao choque entre as moléculas acontecer mais rapidamente. O propranolol é solúvel em todos os meios a que foi submetido (GIL, 2007).

5.3 Definição da cápsula e quantidade de excipiente

Como o peso varia em função da densidade do fármaco e demais excipientes irão influenciar a escolha do tamanho da cápsula. O essencial é que o conteúdo se mantenha retido dentro da cápsula de modo que deve-se colocar a mistura de pós na cápsula de menor número.

$$D = \frac{m(g)}{v(mL)} \quad \text{Densidade do propranolol} = 0,46\text{g/mL}$$

$$0,46 = \frac{0,04g}{v} \quad v = \frac{0,04g}{0,46\text{mL}} \quad v = 0,086\text{mL}$$

De acordo com a Tabela 7 do tamanho do invólucro, a cápsula escolhida é a nº 4 capacidade até 0,21mL.

Volume a ser preenchido com o excipiente: 0,21mL- 0,086mL = 0,124mL.

0,124mL livres para preencher com excipiente, deve se calcular a densidade de excipiente. . A quantidade de excipiente utilizado de cada esquema está descrita na Tabela 12.

Tabela 12. Definição da quantidade de excipiente utilizada

| Esquema de Excipientes | Densidade | Quantidade de excipiente utilizada |
|------------------------|-----------|------------------------------------|
| Esquema A | 0,45g/mL | 2,79g |
| Esquema B | 0,081g/mL | 0,50g |
| Esquema C | 0,32g/mL | 1,98g |

Nota-se que de acordo com a densidade de cada excipiente, tem-se diferença na quantidade a ser incorporada na formulação. Como a densidade do pó do bagaço da cana de açúcar é baixa, a quantidade da massa é bem inferior aos demais excipientes. Os pós foram misturados por diluição geométrica buscando garantir a homogeneidade de conteúdo das cápsulas, obedecendo as boas práticas de manipulação. Quanto mais homogênea for a mistura de pós, melhor a uniformidade da dose em cada cápsula.

5.4 Peso médio

Os resultados do teste de peso médio das cápsulas de propranolol manipuladas com os esquemas de excipientes A,B e C estão descritos na tabela 13. Os valores referem-se ao conteúdo da cápsula, obtido pela diferença entre as cápsulas cheias e as cápsulas vazias, nos três esquemas.

Tabela 13. Peso médio das cápsulas manipuladas com o esquema de excipiente A, B e C.

| Amostras | Esquema A (g) | Esquema B (g) | Esquema C (g) |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 0,1090 | 0,0827 | 0,0475 |
| 2 | 0,1060 | 0,0770 | 0,0532 |
| 3 | 0,1010 | 0,0816 | 0,0495 |
| 4 | 0,1100 | 0,0822 | 0,0501 |
| 5 | 0,1040 | 0,0790 | 0,0504 |
| 6 | 0,1040 | 0,0767 | 0,0449 |
| 7 | 0,1064 | 0,0791 | 0,0496 |
| 8 | 0,1095 | 0,0776 | 0,0545 |
| 9 | 0,1089 | 0,0793 | 0,0523 |
| 10 | 0,1085 | 0,0778 | 0,0469 |
| 11 | 0,1070 | 0,0748 | 0,0517 |
| 12 | 0,1043 | 0,0791 | 0,0493 |
| 13 | 0,1104 | 0,0764 | 0,0495 |
| 14 | 0,1049 | 0,0785 | 0,0556 |
| 15 | 0,1053 | 0,1434 | 0,0529 |
| 16 | 0,1081 | 0,0787 | 0,0464 |
| 17 | 0,1129 | 0,0810 | 0,0462 |
| 18 | 0,1031 | 0,0783 | 0,0506 |
| 19 | 0,1079 | 0,0787 | 0,0474 |
| 20 | 0,1049 | 0,0794 | 0,0484 |
| Média ± DP | 0,1060 ± 0,002 | 0,0800 ± 0,014 | 0,0490 ± 0,002 |
| Resultado | Aprovado | Aprovado | Aprovado |

DP= Desvio Padrão

Todas as cápsulas submetidas a este ensaio foram aprovadas, pois encontram dentro do exigido pela literatura. Algum dos fatores que interferem no peso médio é a má distribuição dos pós no momento da encapsulação, o que leva a uma distribuição irregular da mistura de pós no interior da cápsula (BRASIL, 2010a)

Embora o peso médio não forneça informações sobre a homogeneidade da mistura de pós encapsulados e não permita avaliar a distribuição do teor de princípio ativo, seu resultado evidencia a uniformidade da quantidade do conteúdo presente em cada cápsula (FERREIRA, 2010).

O peso médio irregular de cápsulas pode ocasionar diferença na dose administrada, mesmo obedecendo a um mesmo intervalo de tempo entre uma dose e outra, interferindo na farmacoterapia, pois a ineficiência da distribuição dos pós, com resultados que não obedecem aos critérios de aceitação da Farmacopeia, certamente a quantidade de fármaco também não obedece o preconizado (ANSEL et al, 2000).

5.5 Desintegração

Os resultados do teste de desintegração das capsulas de propranolol manipuladas com os esquemas de excipientes A,B e C estão descritos na tabela 14.

Tabela 14. Resultado teste de desintegração dos esquemas A,B e C.

| Esquema | Tempo |
|------------------|-----------------|
| A | 7m:36s |
| B | 8min:11s |
| C | 7min:25s |
| Resultado | Aprovado |

Todas as amostras foram aprovadas neste ensaio, pois se encontram dentro do especificado na literatura, pois desintegraram em menos de 30 minutos. O que significa que a mudança de excipientes não teve influencia na desintegração das cápsulas (BRASIL, 2010b)

A desintegração consiste em descarregar o fármaco nos líquidos corporais, aumentando a superfície de contato das partículas do medicamento para uma melhor dissolução. A reprovação neste ensaio acarretariam no retardo no tempo de absorção e conseqüente diminuição da ação esperada no intervalo de administração entre as doses.

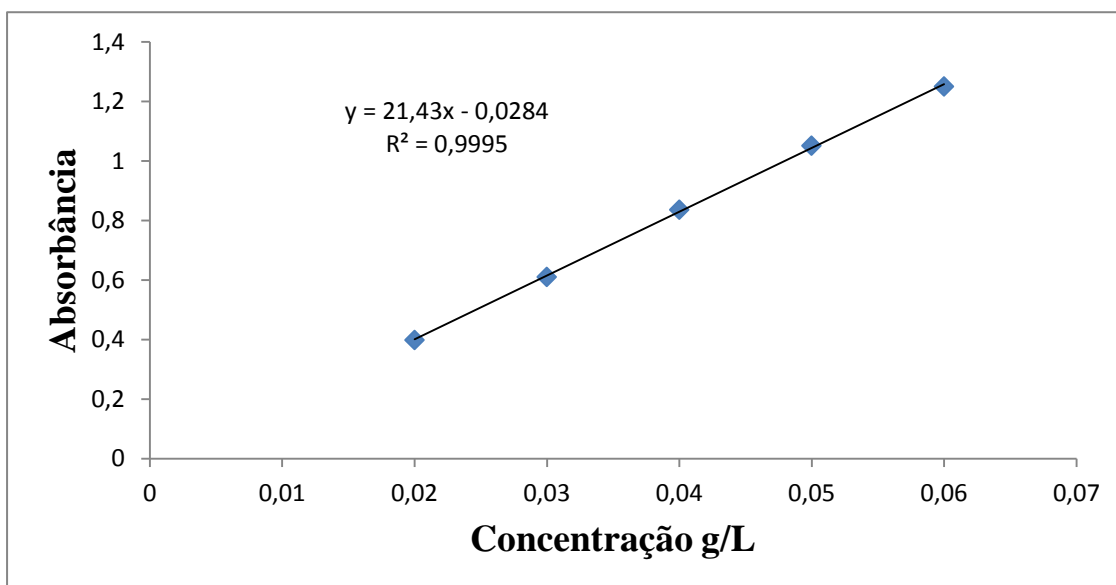
5.6 Dissolução

5.6.1 Curva de calibração

Anterior ao ensaio de dissolução foi construída a curva de calibração com as concentrações de 0,02g/L a 0,06g/L do propranolol, descritos na Figura 4 sendo a mediana da curva a solução de concentração 0,04g/L, correspondente a propranolol 40mg/L.

A absorbância de cada solução foi lida em espectrofotômetro (Espectrophotometer SP. 2000 UV, Laborama) e a curva foi realizada através do programa de computação do Windows Office Excel 2007 o que torna possível a mensuração das concentrações dos diferentes esquemas de excipientes A, B e C através da absorbância de cada cápsula no tempo de 30 minutos, quando calculadas de acordo com a substituição de valores da equação da reta, presente na Figura 4.

Figura 4.



O coeficiente de correlação da reta foi de 0,9995, indicando assim a linearidade do método, pois quanto mais próximo de 1 mais linear.

5.6.2 Ensaio de dissolução

O resultado do ensaio de dissolução para as cápsulas de propranolol dos esquemas de excipientes A, B e C permitiu constatar que todos foram aprovados, pois dissolveram mais que 80% do fármaco em 30 minutos, como estabelecido na monografia do propranolol, o que demonstra que os excipientes utilizados liberaram o medicamento de forma eficaz e que a mudança nos excipientes não interferiram na dissolução das capsulas de propranolol (BRASIL, 2010b). 80% equivale a 32mg/L, os resultados das cápsulas submetidas ao teste estão descritas na Tabela 15.

Tabela 15 Resultado do teste de dissolução das cápsulas de propranolol 40mg dos esquemas de excipientes A, B e C.

| Esquema de excipientes | Absorbância | Concentração 30minutos |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Esquema de excipientes A | | |
| Cápsula 1 | 0,809 | 39mg/L |
| Cápsula 2 | 0,821 | 39mg/L |
| Cápsula 3 | 0,778 | 37mg/L |
| Cápsula 4 | 0,795 | 38mg/L |
| Cápsula 5 | 0,801 | 38mg/L |
| Cápsula 6 | 0,774 | 39mg/L |
| Esquema de excipientes B | | |
| Cápsula 1 | 0,819 | 39mg/L |
| Cápsula 2 | 0,786 | 38mg/L |
| Cápsula 3 | 0,819 | 39mg/L |
| Cápsula 4 | 0,785 | 37mg/L |
| Cápsula 5 | 0,804 | 38mg/L |
| Cápsula 6 | 0,805 | 38mg/L |
| Esquema de excipientes C | | |
| Cápsula 1 | 0,816 | 39mg/L |
| Cápsula 2 | 0,725 | 35mg/L |
| Cápsula 3 | 0,782 | 37mg/L |
| Cápsula 4 | 0,809 | 39mg/L |
| Cápsula 5 | 0,784 | 37mg/L |
| Cápsula 6 | 0,811 | 39mg/L |

Todas as cápsulas foram aprovadas no estágio E1. Em um estudo realizado por Souza, 2015, foram realizados testes de controle de qualidade de cápsulas de propranolol produzidas nas farmácias magistrais de Palmas Tocantins e nos ensaios os diferentes esquemas de excipientes foram aprovados, no entanto o de uma farmácia foi aprovado somente no segundo ensaio. Mesmo o estudo não revelando os esquemas de excipientes sabe-se através dos testes que todos conseguiram desempenho satisfatório (SOUZA, 2015).

Um outro estudo avaliou a qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em 5 diferentes farmácias de Santa Maria- RS das quais as farmácias B,C e D foram aprovadas nos testes de controle de qualidade da farmacopeia. A farmácia A foi reprovada nos testes de desintegração e dissolução e a farmácia E reprovada no teste de dose unitária. Neste caso a mudança de excipientes pode ter interferido na qualidade das cápsulas ou a técnica de preparo utilizada (DEFÁVERI et al, 2012).

Logo os excipientes testados no presente estudo são uma alternativa a ser estudada e de interesse industrial até poderia se dizer, visto que todos os resultados foram satisfatórios.

6. CONCLUSÃO

Com a elaboração deste trabalho, pode-se determinar as características organolépticas do pó do jatobá e do pó do bagaço da cana de açúcar, a densidade, dos dois excipientes testados são bastante diferente, com relação à solubilidade o pó do jatobá teve comportamento muito pouco solúvel em todos os meios utilizados para elaboração do trabalho e o pó do bagaço da cana de açúcar teve comportamento praticamente insolúvel em todos os meios.

Mesmo o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar apresentando solubilidade diferente da lactose, a substituição dos excipientes não interfere na dissolução do propranolol, pois é um fármaco de classe I possui alta solubilidade e alta permeabilidade intestinal.

De acordo com a densidade dos três esquemas de excipientes nota-se que houve diferença na definição de volumes utilizados para manipulação mesmo sendo inseridos em capsulas de mesmo número e tamanho.

Após realização dos testes de controle de qualidade aplicados às cápsulas os excipientes testados neste trabalho apresentaram resultados satisfatórios, pois as cápsulas foram aprovadas em todos os testes a que foram submetidas.

Embora os excipientes alternativos utilizados, o pó do jatobá e o pó do bagaço da cana de açúcar não tenham interferido na qualidade físico-química da formulação bem como nem na dissolução, ainda são necessários estudos para poder viabilizar a utilização destes excipientes, dentre eles ensaios termodinâmicos como a Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), para comprovar a ausência de interação entre fármacos e excipientes.

Existe também há necessidade de realização de estudos sobre a influência das substâncias presentes no pó do jatobá em relação a contaminação microbiológica e o metabolismo.

REFERÊNCIAS

ARECO, et al. Cápsulas gelatinosas duras de fármacos órfãos prescritos na pediatria: Furosemida e cloridrato de propranolol. 2012.

ANSEL et al. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed. Premier,2000.

BALMANI, A. P. S; et al. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. Revista brasileira de Otorrinolaringologia. São Paulo, 2006.

BARROS, H. C. Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico: pó de mesocarpo de babaçu *Orbignya phalerata* Mart. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Teresina, 2011.**

BONAMICI, Denise. **Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisenções**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

BONFILIO, Rudy et al. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, p. 653-664, 2010.

BUENO, J. H. F. et al. **Celulose fibrosa microfina do bagaço da cana de açúcar análise da aplicabilidade como excipiente aglutinante/desagregante de comprimidos**. Revista de Ciências Farmacêuticas. 1992 .

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 5 ed. Volume 1. São Paulo: Atheneu, 2010a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. São Paulo: Atheneu, 2010b.

CAMPOS, Denise albergaria et al. **Estudo de pré- formulação e desenvolvimento de pó efervescente contendo ácido acetilsalicílico**. Farmácia e Ciência, 2012.

DA SILVA, Antonio Vinicios Alves et al. Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 3, 2008.

DEFÁVERI, Maria Amélia S. et al. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disciplinarum Scientia| Saúde**, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia prático da farmácia magistral**.4.ed., ver. e ampl. – São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010.

GASPARIN, Fabiana Silva Rodrigues; CARVALHO, Jéssica Margato Teles; DE ARAUJO, Sabrina Calaresi. **Alergia à proteína do leite de vaca versus intolerância à lactose: as diferenças e semelhanças**. **Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, 2010.

GIL, Erik. **Excipientes suas aplicações e controle físico-químico**. 2 edição. São Paulo, Pharmabooks, 2007.

ISSA, Michele Georges. **Avaliação do impacto de diferentes variáveis no ensaio de dissolução intrínseca de metronidazol**. São Paulo, 2011.

LEITE, E. G. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, sequencia e eficácia de fármacos e medicamentos**. Dissertação Mestrado em ciências farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

MUNIZ, Gabriela Santos de Oliveira; OLIVEIRA JÚNIOR, Antônio Zuza; GARCIA, Maria Teresa Junqueira. **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.

NETO, J.A.P., **A importância da qualidade dos excipientes Farmacêuticos.** 2010.

PANDIT, Nita K .**Introdução a Ciências Farmacêutica.** Porto Alegre. Artimed 2008

PEREIRA FILHO, David; FURLAN, S. A. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do Laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). **Rev Saúde e Ambiente**, v. 5, n. 1, p. 24-30, 2004.

PESSANHA, Ana Flávia de Vasconcelos et al, **Influência dos excipientes no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas.** Universidade Federal de Pernambuco. Ver. Bras. Farm. 93 (2): 136-145,2012.

PORTO, Clarissa Paz Corrêa et al. Experiência vivenciada por mães de crianças com intolerância à lactose. **Família, Saúde e Desenvolvimento**, v. 7, n. 3, 2005.

PURY, V.DANTULIRI, A. K; KUMAR, N; BANSAL, A. K. Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of a poorly water soluble drug. **European journal of pharmaceutical sciences.** Vol.40, pg 84-93, 2010.

SENA, EXCIPIENTES FARMACÉUTICOS Y. SUS RIESGOS. Excipientes farmacêuticos e seus riscos à saúde: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v, v. 5, n. 4, p. 25-34, 2014.

SILVA, Mara Reis et al. Utilização tecnológica dos frutos de jatobá-do-cerrado e de jatobá-da-mata na elaboração de biscoitos fontes de fibra alimentar e isentos de açúcares. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 21, n. 2, p. 176-182, 2001.

SOARES, L. C. S. R. **Destoxificação biológica do hidrolisado hemicelulósico de bagaço de cana de açúcar para utilização em processos fermentativos.** Dissertação Mestrado-Programa de pós graduação em Biotecnologia Industrial na área de Microbiologia Aplicada. São Paulo 2012.

STORPIRITS, Sílvia, et al. **Biofarmacotécnica.** Guanabara Koogan, 2009.

SOUZA, Hiago Sebastião dee. **Avaliação de cápsulas de propranolol produzidas nas farmácias magistrais no município de palmas-TO.** 2015.

Villanova & Sá VR. **Formas sólidas, IN: Excipientes. Guia prático para padronização. Formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas.** 2. Ed. São Paulo: Pharmabooks 2009. Cap.2 p.6-18.