

Desenvolvimento e estabilidade de Grânulos efervescentes de ibuprofeno obtidos por via seca

Development and stability of dry effervescent ibuprofen granules

Esther Rodrigues Miranda¹

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Curso de Farmácia. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO.

RESUMO

Os grânulos farmacêuticos são produtos medicamentosos constituídos por um ou mais fármacos. Quando produzidos na ausência de soluções líquidas são denominados secos. Sua formação sem umidade envolve a pré-compactação de uma mistura de pós posteriormente granulada. As formas farmacêuticas efervescentes são uma boa alternativa para fármacos sensíveis a calor e umidade, bem como são uma alternativa para aumentar a adesão ao tratamento de alguns usuários, como o ibuprofeno. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver, produzir, caracterizar e estudar a estabilidade de grânulos efervescentes contendo ibuprofeno. A produção foi parcialmente manual, sendo a granulação realizada em um mini granulador oscilante. Posteriormente, os grânulos foram fracionados em sachês de 2,0g, com 200mg de fármaco, os quais foram avaliados quanto à caracterização físico-química e estudo de estabilidade acelerado. Este consistiu-se em testes de controle de qualidade nos grânulos imediatamente após a fabricação e depois de 15, 30 e 60 dias de armazenamento em três ambientes: prateleira(25±5°C), estufa (40±5°C) e geladeira (8±5°C). Os testes realizados foram: características organolépticas, granulometria, densidade aparente e compactada, proporção de Hausner, Índice de Carr, umidade e triagem da efervescência. Os grânulos armazenados em prateleira e geladeira

apresentaram cor branca, formato irregular e odor levemente alcalino. Foram considerados pós grossos de acordo com a Farmacopeia Brasileira (granulometria $<355\mu\text{m}$ abaixo de 40%). Umidade entre 3,87 e 5,42, IC entre 20,94 e 30,08 e PH entre 1,21 e 1,43, os quais demonstraram fluxo moderado a pobre. Quanto ao ambiente estufa os grânulos apresentaram alta sensibilidade ao calor com alterações em todos os parâmetros. A triagem de efervescência demonstrou dispersão dos grânulos entre 3,1 e 4,12 minutos. Dessa forma, os resultados demonstraram que foi possível desenvolver, produzir, caracterizar e estudar a estabilidade dos grânulos efervescentes de ibuprofeno cabendo ressaltar a necessidade do aprimoramento da forma farmacêutica.

Palavras chave: Granulação, Farmacotécnica, Tecnologia Farmacêutica, Formas Farmacêuticas.

ABSTRACT

Pharmaceutical granules are medicated products consisting of one or more drugs. When produced in the absence of liquid solutions, they are called dry. Its moisture-free formation involves the pre-compaction of a powder mixture that is subsequently granulated. Effervescent dosage forms are a good alternative to drugs sensitive to heat and humidity, as well as an alternative to increase adherence to treatment for some users, such as ibuprofen. The objective of the present work was to develop, produce, characterize and study the stability of effervescent granules containing ibuprofen. The production was partially manual, and the granulation was carried out in an oscillating mini granulator. Subsequently, the granules were fractionated into 2.0g sachets with 200mg of drug, which were evaluated for physical-chemical characterization and accelerated stability study. This consisted of quality control tests on the granules immediately after manufacture and after 15, 30 and 60 days of storage in three environments: shelf ($25\pm 5^\circ\text{C}$), oven ($40\pm 5^\circ\text{C}$) and refrigerator ($8\pm 5^\circ\text{C}$). The tests performed were: organoleptic characteristics, granulometry, apparent and compacted density, Hausner ratio, Carr index, moisture and effervescence screening. The granules stored in a shelf and refrigerator were white in color, irregular in shape and slightly alkaline. Coarse powders were considered according to the Brazilian Pharmacopoeia (granulometry $<355\mu\text{m}$ below 40%). Humidity between 3.87 and 5.42, CI between 20.94

and 30.08 and PH between 1.21 and 1.43, which showed moderate to poor flow. As for the greenhouse environment, the granules showed high sensitivity to heat with changes in all parameters. The effervescence screening showed granules dispersion between 3.1 and 4.12 minutes. Thus, the results showed that it was possible to develop, produce, characterize and study the stability of ibuprofen effervescent granules, emphasizing the need to improve the pharmaceutical form.

Key words: Granulation, Pharmacotechnics, Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Forms.

Introdução

Os grânulos farmacêuticos são produtos medicamentosos constituídos por um ou mais fármacos. Podem ser utilizados na fabricação de outras formas farmacêuticas, como comprimidos, emulsões, soluções, cápsulas e também para serem comercializados na sua forma original, portanto granulada (AUTON, 2005; KITTIKUNAKORN N. et al, 2020).

O processo de granulação tem a finalidade de transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em grânulos, ou seja, agregados sólidos de resistência e porosidade variadas, os quais podem ser obtidos a partir de técnicas de granulação por via seca ou úmida (ALLEN JR, et al., 2013).

Os grânulos secos são formados envolvendo uma pré-compactação de uma mistura de pós, que leva à produção de tabletes grandes, também conhecidos como pastilhões, que são posteriormente fragmentados, granulados e calibrados, em busca de um produto o mais uniforme possível (LACKAMN et al, 2010; SHIRAZIAN, S. et al 2019). O método de granulação por via seca é especialmente aplicado em materiais que degradam na presença de umidade e ou em temperaturas elevadas (ALLEN JR et al, 2013; SHIRAZIAN, S. et al 2019).

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE), derivado do ácido 2-arilpropiónico, indicado para tratar inflamação. O fármaco é encontrado na forma de cristais incolores, de odor característico, insolúveis em água, podendo ser solubilizados em soluções aquosas alcalinas e solventes orgânicos (SEABRA, 2015).

É um dos anti-inflamatórios mais utilizados em escala global tendo como mecanismo de ação a inibição das cicloxigenases (COX) e diminuição da formação de prostaglandinas. É encontrado no mercado em diversas formas farmacêuticas como: comprimidos; cápsulas; suspensões orais; grânulos, cremes e géis para aplicação tópica. Desse modo, por se tratar de um medicamento analgésico formas farmacêuticas capazes de promover uma boa biodisponibilidade de maneira rápida são interessantes (IRVINE, 2017).

Formas farmacêuticas efervescentes estão cada vez mais popularizadas devido às suas inúmeras vantagens como por exemplo: facilidade na administração principalmente para pessoas com dificuldade em deglutição, rápida absorção do fármaco e conseqüentemente uma boa biodisponibilidade (DORDIO, 2012).

Ao longo do tempo as formas farmacêuticas efervescentes estão sendo mais requisitadas e se tornando mais comuns em diferentes vias de administração e utilização, além de contar com maior abrangência de fármacos. Por definição são preparações uni ou multidoses e que geralmente contêm substâncias ácidas e carbonatos ou hidrogenocarbonatos, os quais reagem rapidamente na presença de água com liberação de dióxido de carbono. São indicadas para serem dissolvidas ou dispersas em água antes da sua administração sendo que, as formas mais comumente empregadas são os pós, os grânulos e os comprimidos farmacêuticos (FARMACOPEIA, 2008; DORDIO 2012).

Diante desse contexto e do desafio de se obter uma forma efervescente de uso oral contendo fármaco de ibuprofeno tornou-se o objetivo do presente artigo desenvolver, produzir, caracterizar e estudar a estabilidade de grânulos efervescentes contendo ibuprofeno.

Metodologia

2.1 Tipo de estudo

O presente trabalho é um estudo laboratorial de caráter experimental de abordagem qualitativa e quantitativa.

2.2 Materiais e métodos

Foram utilizados materiais disponibilizados pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da PUC Goiás e para o desenvolvimento dos grânulos: peneira, pistilo, espátulas, vidro de relógio, cálice, papel filme, mini granulador oscilante Lemaq (figura 1), estufa, analisador de umidade por infravermelho GEHAKA IV 3100 (figura 2), sachês (disponibilizados pela farmácia de manipulação e homeopatia Natupharma's). Os insumos utilizados foram ácido cítrico, bicarbonato de sódio, lactose malha 200, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona K30 (PVP K 30), dióxido de silício coloidal (aerosil).



Figura 1: Mini Granulador Oscilante Lemaq. Fonte: Autor



Figura 2: Equipamento analisador de umidade por infravermelho GEHAKA IV 3100. Fonte: ALFAMARE 2021

2.3 Preparação dos grânulos

Primeiramente foi realizada a confecção dos grânulos inertes e a padronização da fórmula, os lotes foram desenvolvidos contendo 10g. Na etapa de caracterização foram produzidos 18 lotes de grânulos inertes, portanto, destituídos de fármacos, de diferentes fórmulas, com a intenção de avaliar dentre estes qual o mais promissor para carregar o fármaco. Diante disso foram selecionados os lotes que se enquadraram nas seguintes características: umidade entre 3 e 5%, distribuição uniforme do tamanho e caracteres

organolépticos de cor branca e odor levemente alcalino. A partir de uma sequência de lotes produzidos foi decidido qual era mais viável para veicular o fármaco. A fórmula de grânulos inertes (lote A) considerada mais adequada está apresentada na tabela 1.

Tabela 1: Fórmula de grânulos inertes (Lote A).

Ácido cítrico	3,6g
Bicarbonato de sódio	3,6g
Lactose 200	2,1g
Estearáto de Magnésio	0,1g
PVP K30	0,5g
Aerosil	0,1g

Fonte: o autor

O processo de obtenção foi executado de forma parcialmente manual sendo os excipientes devidamente pesados e cuidadosamente colocados em gral e pistilo de porcelana, a fim de serem homogeneizados, na seguinte ordem: ácido cítrico; bicarbonato de sódio; PVP K30, lactose 200, estearáto de magnésio e aerosil. Foram misturados por 10 minutos até a obtenção de uma massa levemente úmida. Em seguida a massa foi colocada sob um plástico filme e compactada com o auxílio de um rolo por 10 minutos até a formação dos pastilhões. Estes, foram levados para uma estufa por 1 hora à temperatura de 53 ± 3 °C. Após esse processo os pastilhões foram levados para o equipamento granulador com um tamis de 1000 μ m (DORDIO, 2012).



Figura 3: Pastilhão formado durante o processo de obtenção dos grânulos. Fonte: autor.

O fármaco ibuprofeno foi adicionado na fórmula de grânulos inertes, a qual foi denominada Grânulos Efervescentes contendo Ibuprofeno (Lote B) (Tabela 2), tendo sido

produzido com 10,0 g. O lote em questão foi avaliado quanto aos aspectos físicos e umidade.

Tabela 2: Fórmula dos Grânulos Efervescentes contendo Ibuprofeno (Lote B).

Ácido cítrico	3,6 g
Bicarbonato de sódio	3,6 g
Lactose 200	1,1 g
Estearáto de Magnésio	0,1 g
PVP K30	0,5 g
Aerosil	0,1 g
Ibuprofeno	1,0 g

(Fonte: autor)

2.4. Caracterização dos Grânulos Efervescentes contendo Ibuprofeno

A caracterização foi realizada nos grânulos efervescentes contendo ibuprofeno (lote B) a fim de se verificar o alcance dos resultados esperados. Estes testes estão relatados a seguir (AULTON, 2005; ALLEN JR, et al., 2013; Farmacopeia Brasileira, 2019):

2.4.1. Características organolépticas

Este teste foi realizado observando o aspecto físico e características organolépticas que consistiram em: aspecto uniforme, cor branca e odor ligeiramente alcalino.

2.4.2 Umidade

Para medir a umidade foi utilizado o aparelho analisador de umidade por infravermelho GEHAKA IV 3100 sendo 1,0 g da amostra colocado sob o prato do aparelho e iniciada a análise. A umidade deverá apresentar-se entre 3,0 e 5,0% (farmacopeia brasileira 2019).

2.5. Estudo de estabilidade acelerado

Após a verificação do alcance dos resultados esperados, a partir do lote B, foram preparados mais 6 pastilhões de 10,0 g e granulados, os quais formaram os lotes C1 e C2, sendo avaliados a partir do estudo de estabilidade acelerado. Para tanto, foram produzidos 30 sachês de ibuprofeno efervescente, designados a três locais de armazenamento contendo 10 sachês em cada ambiente: prateleira ($25\pm 5^{\circ}\text{C}$), estufa ($40\pm 5^{\circ}\text{C}$) e geladeira ($8\pm 5^{\circ}\text{C}$). Foram analisados em 4 tempos diferentes: tempo zero (data em que foram produzidos), 15, 30 e 60 dias. Os testes estão relatados a seguir (AULTON, 2005; ALLEN JR, et al., 2013):

2.5.1. Características organolépticas

A observação das características organolépticas foi realizada conforme o procedimento descrito no item 2.4.1.

2.5.2. Determinação do tamanho da partícula

O teste de determinação do tamanho da partícula foi realizado da seguinte forma: 2,0 gramas do produto foram pesados e transferidos para tamises ordenados de acordo com o calibre das malhas de maior para o menor calibre (1000 μm , 425 μm , 355 μm , 300 μm). Dessa forma foram executados 40 impactos sob a bancada sendo posteriormente pesada a quantidade de grânulo contido na superfície de cada tamis e calculado o percentual de pó retido, a fim de determinar a granulometria do pó, em consonância com a Farmacopeia Brasileira (2019).

2.5.3 Densidade

Também foram realizados testes para a determinação da densidade aparente (ρ_a) e densidade compactada (ρ_c). Cada amostra foi introduzida em uma proveta de 10,0 mL até a marca de 3,0 mL, cuidadosamente e sem compactação. Em seguida, efetuada a compactação da amostra, estabelecendo 40 impactos em superfície plana. A massa contida na proveta foi pesada a fim de calcular a determinação da densidade aparente e compactada, a seguir (Recife, 2013):

Onde ρ_a é a densidade aparente, m é a massa da amostra, V_a é o volume aparente e V_c é o volume de compactação.

$$\rho_a = \frac{m}{V_a} \qquad \rho_c = \frac{m}{V_c}$$

2.5.4 Índice de Carr

O índice de Carr (IC) foi calculado a partir dos resultados obtidos para densidade aparente e densidade compactada. Valores de IC < 10% indicam excelente fluxo; IC de 11 a 15% fluxo bom; IC de 16 a 20% fluxo fraco; IC de 21 a 31% fluxo pobre IC de 16 a 31% pobre (pós coesivos); IC > 32% fluxo muito pobre.

A equação utilizada para a determinação do índice está descrita a seguir (Pharmacopea, 29, 2006). Onde IC corresponde ao índice de Carr, Pc a densidade compactada (g/mL) e Pa densidade aparente (g/mL).

$$IC = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \times 100$$

2.5.5 Proporção de Hausner

A determinação da proporção de Hausner consiste em calcular o fator de Hausner através da razão entre os valores de densidade aparente e compactada. Proporções abaixo de 1,25 % indicam fluxo bom, 1,25 a 1,50% indicam fluxo moderado, e acima de 1,50 % fluxo pobre. A equação está demonstrada a seguir, onde PH refere-se à proporção de Hausner. (Gupta et al, 2013; pharmacopea 29, 2006):

Onde PH é a proporção de Hausner, Pc a densidade compactada (g/mL) e Pa densidade aparente (g/mL)

$$PH = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

2.5.7 Umidade

Procedeu-se conforme descrito no item 2.4.2.

2.5.8 Triagem da efervescência

Em um béquer foram colocados 200mL de água, observando-se a temperatura desta entre 9°C e 25°C, e 2,0 g do produto, os quais foram misturados com um bastão de

vidro, para observar-se em quanto tempo estes levavam para dissolver-se em água e quais as características da solução formada (Farmacopeia Portuguesa, 2008).

Resultados

3.1. Caracterização dos Grânulos Efervescentes contendo Ibuprofeno (lote B)

A caracterização grânulos efervescentes contendo ibuprofeno (lote B) está descrita a seguir.

3.1.1. Características organolépticas:

Os grânulos apresentaram cor branca, formato irregular e odor levemente alcalino, portanto, adequados, conforme preconizado.

3.1.2. Umidade:

A umidade apresentada após a obtenção dos grânulos foi de 3,68%, portanto, o valor ideal para a forma farmacêutica de acordo com (Farmacopeia Brasileira 2019).

3.2. Estudo de estabilidade acelerado

O estudo de estabilidade acelerado dos lotes C1 e C2, dos grânulos efervescentes contendo ibuprofeno está apresentado a seguir.

3.2.1 Características organolépticas:

Os resultados obtidos em tempo zero quanto à caracterização foram: cor branca, odor levemente alcalino e formato irregular, como apresentado na figura 4.



Figura 4. Grânulos obtidos em tempo 0 Fonte: autor.

Os resultados obtidos em tempo 15 dos grânulos armazenados em geladeira e prateleira apresentaram cor branca, odor levemente alcalino, formato irregular. No entanto, os grânulos armazenados em estufa apresentaram coloração heterogênea de tons caramelo e bege claro, formato irregular, com grânulos agregados, de odor característico de produto carbonizado. Conforme a figura 5.



Figura 5. Grânulos testados em tempo 15, acondicionados em geladeira, prateleira e estufa. Fonte: autor

Os resultados obtidos em tempo 30 dos grânulos de prateleira e geladeira demonstraram que estes permaneceram com as características descritas em tempo 15, mas os grânulos em estufa apresentaram um odor mais forte e uma cor um pouco mais escura, como apresentado na figura 6.



Figura 6: Grânulos testados em tempo 30, acondicionados em geladeira, prateleira e estufa Fonte: autor

Finalmente, os resultados obtidos em tempo 60 demonstraram que os grânulos começaram a aparentar-se um pouco mais higroscópicos formando alguns pequenos aglomerados de pós. Os grânulos armazenados em geladeira e prateleira ainda apresentaram odor alcalino leve e cor branca, mas os grânulos em estufa apresentaram coloração mais forte e odor mais evidente, conforme a figura 7. De acordo com Stulzer (2006) os grânulos podem sofrer processo de degradação em ambientes com interferência de calor, luz e umidade ocasionando modificações em suas características físicas como

cor e odor. Os grânulos acondicionados em estufa tiveram modificações importantes que estão de acordo com as afirmativas de Stulzer.



Figura 7. Grânulos testados em tempo 60, acondicionados em geladeira, prateleira e estufa Fonte: autor

3.2.2 Determinação do tamanho da partícula:

A determinação do tamanho das partículas dos grânulos contendo ibuprofeno, nos tempos zero a 60 dias, nos ambientes de geladeira e prateleira, estão apresentados nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3: Grânulos em Geladeira

	Tempo Zero		Tempo 15		Tempo 30		Tempo 60		
	C1	C2	C1	C2	C1	C2	C1	C2	
>1mm	13%	12%	16,7%	15,4%	20,1%	19,9%	19,3%	18,9%	
>425 μm	85%	86%	81,3%	81%	73,9%	72,3%	70,8%	71,7%	
>355 μm	0,9%	0,8%	0,9%	1,8%	2,8%	3,7%	2,9%	3,1%	
>300 μm	0,8%	0,8%	0,6%	0,9%	1%	1%	2,4%	2,3%	
<300 μm	0,3%	0,4%	0,5%	0,9%	2,2%	3,1%	4,6%	4%	
	Total:							100%	

Fonte: o autor

Tabela 4: Grânulos em prateleira

	Tempo Zero		Tempo 15		Tempo 30		Tempo 60	
	C1	C2	C1	C2	C1	C2	C1	C2
>1000 μm	10,3%	10%	12%	12,7%	23%	21%	27,4%	22,6%
>425 μm	87,6%	87,7%	82,7%	82,5%	67,5%	69,7%	61,4%	65%

>355 μm	0,9%	0,6%	1,9%	2%	2,2%	2,1%	2,4%	3%
>300 μm	0,4%	0,8%	1,4%	1,2%	3%	3,1%	2,9%	3,2%
<300 μm	0,8%	0,9%	2%	1,6%	4,3%	4,1%	5,9%	6,2%
Total:								100%

Fonte: o autor

Em consonância com Couto (2000), os grânulos devem estar distribuídos em um grau de granulometria <10% das partículas primárias livres. Os resultados observados nas tabelas 3 e 4 demonstraram que os grânulos em todos os tempos e ambientes apresentaram na granulometria <300 μm , menos que 10% de partículas primárias livres, embora tenha se observado a tendência na aglomeração dessas partículas com o tempo de armazenamento. Quanto às partículas acima de >1000 μm , todos os tempos e ambientes demonstraram haver aglomeração e da mesma forma que nos demais tempos e ambientes houve a tendência à aglomeração com o tempo de armazenamento. O aumento dos pós aglomerados pode ser justificado pelo aumento da umidade e higroscopia dos mesmos.

3.2.3 Densidade:

Foram obtidas as densidades aparente e compactada, a partir dos grânulos analisados, como apresentado nas tabelas 5 e 6. Os resultados apresentados demonstraram que não houve importantes variações com o tempo de armazenamento. Cabe ressaltar que os mesmos foram utilizados para calcular o índice de Carr e proporção de Hausner,

Tabela 5: Densidade aparente (g/mL) e compactada de grânulos armazenados em geladeira.

	Pa	Pa	Pc	Pc
	C1	C2	C1	C2
Tempo 0	0,342	0,333	0,467	0,454
Tempo 15	0,339	0,330	0,473	0,472
Tempo 30	0,356	0,345	0,431	0,422
Tempo 60	0,319	0,306	0,424	0,417

Fonte: o autor

Tabela 6: Densidade aparente e compactada (g/mL) de grânulos armazenados em prateleira.

	Pa	Pa	Pc	Pc
	C1	C2	C1	C2
Tempo 0	0,332	0,333	0,431	0,429
Tempo 15	0,351	0,345	0,444	0,451
Tempo 30	0,329	0,325	0,439	0,446
Tempo 60	0,335	0,345	0,418	0,421

Fonte: o autor

3.2.4 Proporção de Hausner

Os resultados referentes à Proporção de Hausner, apresentados nas tabelas 7 e 8, demonstram um fluxo moderado a fraco, como afirma Gupta et al. (2013) estando o fluxo moderado entre os valores de 1,25% e 1,50%. A tabela informa que o intervalo mínimo e máximo encontra-se entre 1,210 e 1,430. Assim, observou-se que não houve grande mudança do fluxo durante o tempo de armazenamento, não havendo alterações importantes, comprovando um resultado indireto acerca da facilidade do pó em escoar, determinando suas características de fluxo.

Tabela 7: Proporção de Hausner de grânulos acondicionados em geladeira.

Amostras:	Proporção de Hausner	
	C1	C2
Geladeira tempo 0	1,365	1,363
Geladeira tempo 15	1,395	1,430
Geladeira tempo 30	1,210	1,223
Geladeira tempo 60	1,329	1,362

Fonte: o autor

Tabela 8: proporção de Hausner de grânulos acondicionados em prateleira.

Amostras:	Proporção de Hausner	
	C1	C2
Prateleira tempo 0	1,298	1,288
Prateleira tempo 15	1,264	1,307
Prateleira tempo 30	1,334	1,372
Prateleira tempo 60	1,247	1,220

Fonte: autor

3.2.5 Índice de Carr:

A tabela 9 apresenta os resultados de índice de Carr. Os grânulos acondicionados em geladeira apresentaram um fluxo inferior ao acondicionado em prateleira. Os grânulos avaliados apresentaram valores de 20,94 a 30,08 indicando um fluxo pobre a muito pobre, contradizendo a proporção de Hausner, que apresentou um fluxo moderado a pobre. Isso se explica baseando-se nas afirmações de Andrade (2009) quando diz que a proporção de Hausner é um teste inexato, enquanto o índice de Carr apresenta-se como um teste com mais exatidão nos resultados. De acordo com o mesmo autor, muitos fatores interferem na capacidade de fluxo dos pós. Possivelmente o formato irregular dos grânulos analisados, a umidade e higroscopia dos grânulos foram fatores relevantes para empobrecer seu fluxo, embora a umidade tenha aumentado no decorrer do processo de armazenamento. Os grânulos analisados, mesmo em tempo zero, não corresponderam aos valores ideais para a forma farmacêutica, já que apresentaram formato irregular o que prejudicou a capacidade de fluxo do produto.

Tabela 9: Valores correspondentes ao índice de Carr das amostras analisadas

	C1	C2
Geladeira tempo 0	26,76	25,91
Geladeira tempo 15	28,32	30,08
Geladeira tempo 30	27,40	28,24
Geladeira tempo 60	24,76	26,61
Prateleira tempo 0	22,96	22,37
Prateleira tempo 15	20,94	23,50
Prateleira tempo 30	25,05	27,13
Prateleira tempo 60	29,85	28,05

Fonte: o autor

3.2.6 Umidade:

Os resultados dos testes realizados acerca da umidade estão descritos na tabela 10.

Tabela 10: Umidade das amostras acometidas em geladeira, prateleira e estufa.

Umidade	Geladeira	Prateleira	Estufa
Tempo 0	3,87%	3,87%	3,87%
Tempo 15	3,97%	3,99%	2,72%
Tempo 30	4,83%	4,71%	2,57%
Tempo 60	5,42%	4,94%	2,54%
Temperatura	8±5°C	25±5°C	40±5°C

(Fonte: o autor)

De acordo com Yatsu (2010), os valores da umidade em grânulos não devem ser inferiores a 3,0% e não podem ser superiores a 5%. Como demonstra a tabela 10, os grânulos armazenados em geladeira permaneceram com a umidade dentro dos valores pré-estabelecidos até o tempo 30. A partir do tempo 60 a alta umidade passou a interferir na estabilidade do produto como cita Cunha-Filho (2014), ao afirmar que formas farmacêuticas efervescentes são sensíveis à umidade. Em consonância com o Yatsu

(2010), a umidade elevada também gera aumento da aderência entre os grânulos podendo interferir em suas propriedades de fluxo. Os grânulos armazenados em prateleira apresentaram bons resultados acerca da umidade, favorecendo a estabilidade do produto e suas propriedades de fluxo. Quanto aos grânulos armazenados em estufa apresentaram valores muito abaixo dos valores pré-estabelecidos. Por se tratar de grânulos sensíveis ao calor, a temperatura da estufa de $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ foi o suficiente para degradar o produto em torno de 15 dias.

3.2.7 Triagem da efervescência

O teste revelou que os grânulos se dispersaram em água. O bicarbonato de sódio foi o agente mais importante para o auxílio da dispersão do fármaco ibuprofeno, que mesmo insolúvel em água pura, solubiliza facilmente em ambientes alcalinos (SEABRA 2015). Assim, a presença de bicarbonato de sódio, por ser alcalino, favoreceu na solubilidade do ibuprofeno.

Na tabela a seguir estão descritos os valores de pH correspondentes à solução obtida, contendo os grânulos e a água, em que os mesmos foram dispersados, além do tempo observado até o final da efervescência.

Tabela 11: Triagem da efervescência.

Amostra	pH da água pura	pH da solução contendo grânulos em Prateleira	pH da solução contendo grânulos de Geladeira	Tempo de efervescência
Tempo zero	6,01	6,61	6,74	3:59 min
Tempo 15	5,91	6,19	6,27	3:10 min
Tempo 30	5,31	6,17	6,14	4:05 min
Tempo 60	5,62	6,27	6,34	4:12 min

Fonte: o autor

A solução apresentada obteve aspecto turvo, esbranquiçado com um leve sobrenadante como apresentado na figura 8.

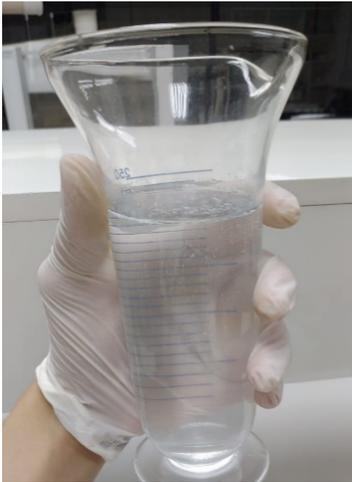


Figura 8. Fonte: o autor

É possível observar na tabela 11 que ao adicionar os grânulos em água o pH do meio aumentou por influência do bicarbonato de sódio. Os demais componentes da fórmula também são relevantes para facilitar a solubilidade como por exemplo a lactose que é solúvel em água (Farmacopeia Brasileira, 2019) facilitando o produto a se solubilizar facilmente em água.

A triagem da efervescência foi um teste que determinou o potencial de dispersão dos grânulos, podendo-se observar a partir dele um conjunto de fatores que influenciam diretamente o comportamento desse produto. O tamanho dos grânulos e a composição dos excipientes são determinantes para que o produto tenha uma boa solubilidade (DORDIO, 2012; Cunha-filho, 2014). Portanto toda a formulação tem impacto relevante em relação a efervescência.

Conclusão

Foi possível desenvolver, produzir, caracterizar e realizar os testes de controle qualidade a partir do estudo de estabilidade acelerado, em grânulos efervescentes de ibuprofeno obtidos por via seca.

Por se tratar de um trabalho experimental, os resultados obtidos para esta forma farmacêutica devem ser melhorados em aspectos relacionados ao alcance da formulação qualitativa e quantitativa mais adequada e conseqüentemente à manutenção da estabilidade.

Os grânulos desenvolvidos e armazenados em prateleira ($25\pm 5^{\circ}\text{C}$) e geladeira ($8\pm 5^{\circ}\text{C}$) tiveram pouca variação durante o tempo de armazenamento, em até 60 dias, com destaque para a adequada dispersibilidade em água. Entretanto, demonstraram sensibilidade ao ambiente de estufa ($40\pm 5^{\circ}\text{C}$), evidenciando ser possível, até mesmo, o produto degradar-se em torno de 15 dias.

Desta forma, o presente estudo foi um modelo de pesquisa na área de grânulos secos e formas farmacêuticas efervescentes, com a finalidade de promover e agregar conhecimento à comunidade científica.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR L. V., POPOVICH N. G. e ANSEL H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9ª Edição. - Porto Alegre : Artmed, 2013.

AULTON M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. - Porto Alegre : 2ª Edição, 2005.

DORDIO H. C. P. **Formas farmacêuticas efervescentes, uma abordagem alternativa**. Universidade de Lisboa, faculdade de farmácia, departamento de farmácia galênica e tecnologia Farmaceutica. - 2012.

Farmacopeia Portuguesa - Lisboa : Ed. Infarmed, 2008. - Vol. 9.

GUPTA R. [et al.] **Formulation and evaluation of herbal effervescent granules incorporated with calliandra haematocephala leaves extract**. - [s.l.] : Indo American Journal of Pharm, 2013.

HAAPALA A. [et al.] **Optical characterisation of size, shape and fibrillarity from microfibrillar and microcrystalline cellulose, and fine ground wood powder fractions**. - Appita : [s.n.], 2013.

LACKMAN L., LIEBERMAN H. A. e KANIG J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2ª Edição. - Portugal : Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. - Vol. Volume 1 e 2.

Pharmacopeia The United States United States Pharmacopeial Convention. - Rockville : [s.n.], 2006. - Vol. 29ª Ed..

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 6ª edição, volume 2, Brasília: ANVISA, 2019.

RIBEIRO C. A., PELISSARI G. F. e FRANZINI C. M. **Development and quality analysis of amoxicillin tablets produced by dry granulation method.** - [s.l.] : Revista Científica da FHO Uniararas , 2016. - Vol. Volume 4.

SACHET M. U. **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de captopril 25 mg.** - Criciúma : Universidade do Extremo Sul Catarinense UNESC, 2009.

SEABRA C. I. R. **Farmacocinética do Ibuprofeno.** - [s.l.]: Universidade Fernando Pessoa de Ciências da Saúde Porto, 2015.

SHIRAZIAN S, ISMAIL H. Y, SINGH M, SHAIKH R, CROKER D. M, WALKER G. M, **Multi-dimensional population balance modelling of pharmaceutical formulations for continuous twin-screw wet granulation: Determination of liquid distribution.** Received 22 January 2019; Received in revised form 31 May 2019; Accepted 1 June 2019.

KITTIKUNAKORN N, TONGZHOU L, ZHANG F. **Twin-screw melt granulation: Current progress and challenges** Corresponding author at: Department of Molecular Pharmaceutics and Drug Delivery, College of Pharmacy, University of Texas at Austin, 2409, University Avenue, A1920, Austin, Texas 78712, United States 2020.

IRVINE J, AFROSE A, ISLAM N. **Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities.** *Drug development and industrial pharmacy*, vol. 44, no. 2, 173–183, 2018.

RECIFE, ACD. Amido retrogradado como excipiente de comprimidos para Liberação controlada de fármacos: obtenção e Caracterização. 2013.

YATSU, F. K. J. **Desenvolvimento tecnológico de grânulos esferoidais a partir de extrato seco de folhas e ramos de *Ilex paraguariensis* St. Hil. Aquifoliaceae (erva-mate).** 2010. Porto Alegre. 116p. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/142758>.

ANDRADE T. C, **Estudo da granulação por solidificação de materiais fundidos em leito fluidizado utilizando dispersão sólida de indometacina**. Ribeirão Preto SP, Dissertação de Mestrado. Univesidade de São Paulo 2009. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-29072009-115330/publico/Dissertacao_Toni_09.pdf.

ALFAMARE 20121 Disponível em: : <https://alfamare.com.br/produtos/analizador-de-umidade-iv-3100/>

COUTO, A. G.; GONZALEZ, ORTEGA G.; PETROVICK P. R. Granulação. Caderno de Farmácia, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2000. Disponível em: https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19356/00029490_1.pdf?sequence=1.

STULZER H. K, SILVA M. A. S, **Estudo e estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo captopril**. Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil. 2006



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PROFESSORIA DE GRADUAÇÃO
Av. Universitária, 1309 | Setor
Universitário Caixa Postal 86 | CEP
74605-010
Goiânia | Goiás | Brasil
Fone: (62) 3648.1020 ou 10211.0
www.pucgoias.edu.br / prograd@pucgoias.edu.br

RESOLUÇÃO n°038/2020 – CEPE

ANEXO I
APÊNDICE ao TCC

Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O(A) estudante Esther Rodrigues Miranda do
Curso de Graduação, matrícula 20171012300354,
telefone: 6293136333, e-mail emiranda36@gmail.com, na qualidade de titular dos
direitos autorais, em consonância com a Lei n° 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza
a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de
Conclusão de Curso intitulado
Desenvolvimento e estabilidade de sistemas universitários de computação distribuída
em nuvem, gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos,
conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores,
no formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF,
SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou
impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de
graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 25 de junho de 2021.

Assinatura do(s) autor(es): Esther R. Miranda

Nome completo do autor: Esther Rodrigues Miranda

Assinatura do professor-orientador: [Assinatura]

Nome completo do professor-orientador: ANA LÚCIA TEIXEIRA DE CARVALHO ZAMPICHI