



Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê

Study of the flow in the development of acetaminophen powder dispensed into sachet

Recebido em 02/02/2012

Aceito em 13/11/2012

Ariane Quilles Rocha Garcia¹; Tamires Cristina Borgomani Pereira¹ & Iara Lúcia Tescarollo Dias^{1*}

¹ Graduados do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo

² Docente, Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo

RESUMO

Os pós são preparações farmacêuticas constituídas por fármacos por e adjuvantes pulveréos que são misturados para produzir o produto final. Embora a forma farmacêutica pó para uso oral apresente vantagens, é pouco difundida no mercado. O paracetamol é um fármaco muito utilizado na terapêutica devido sua característica analgésica e antitérmica. Entre as principais propriedades tecnológicas do paracetamol estão a pouca habilidade de compressão, a tendência ao capeamento e o baixo escoamento, portanto fluxo pobre. O objetivo deste trabalho constituiu-se no desenvolvimento de paracetamol pó, veiculado em sachê e avaliação das propriedades tecnológicas das preparações obtidas. Foram propostas duas formulações variando os excipientes, a seguir foram avaliadas através da densidade aparente; densidade compactada; ângulo de repouso; velocidade de escoamento; granulometria; perda por secagem; teor; dissolução; propriedades organolépticas, umidade e pH. As misturas obtidas apresentaram fluxibilidade adequada de acordo com dos parâmetros de análise. Os resultados das propriedades organolépticas, teor e pH mantiveram-se dentro dos limites especificados. As formulações apresentaram boas características tecnológicas para produção em larga escala.

Palavras-chave: Desenvolvimento tecnológico, paracetamol, propriedades de fluxo, pó

ABSTRACT

The powders are composed of pharmaceutical preparations and drugs by powdery adjuvants are mixed to produce the final product. Although the powder dosage form for oral use has advantages, it is little known in the market. Acetaminophen is a drug widely used in therapy because of their characteristic analgesic and antipyretic. Among the main technological properties of acetaminophen are poor ability of compression, the tendency to capping and low flow, so poor flow. The objective of this work consisted in the development of acetaminophen powder, sachet run on and evaluation of technological properties of preparations obtained. We proposed two formulations varying the excipients, the following were evaluated by bulk density, tapped density, angle of repose, flow velocity, particle size, loss on drying; content, dissolution, organoleptic properties, moisture and pH. The blends obtained showed fluxibilidade properly according to the analysis parameters. The results of the organoleptic properties, content and pH were maintained within specified limits. The formulations showed good technological properties for large scale production.

Keywords: Technological development, acetaminophen, flow properties, powder

INTRODUÇÃO

Os pós são preparações farmacêuticas constituídas por fármacos e adjuvantes pulveréos que são misturados para produzir o produto final. Podem ser classificados em pós a granel quando a mistura dos componentes pulveréos é acondicionada em recipientes adequados e com boca larga

e pós divididos que são formulações semelhantes aos pós a granel, porém acondicionados em doses unitárias (Summers, 2005). Os pós representam uma forma de administração direta ou destinam-se à obtenção de outras formas farmacêuticas (Thompson, 2006).

* Contato : Iara Lúcia Tescarollo Dias, Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP, Brasil, E-mail: iaratescarollo@hotmail.com

O emprego dos pós como forma farmacêutica apresenta numerosas vantagens. De maneira geral os pós administrados pela via oral, apresentam velocidade de dissolução mais rápida do que comprimidos ou cápsulas, uma vez que estes precisam desintegrar-se primeiramente para que o fármaco se dissolva. A absorção de fármacos a partir de pós e grânulos é mais rápida, principalmente quando a velocidade de dissolução é o fator limitante da absorção do ativo. Preparações sólidas são quimicamente mais estáveis que as líquidas. Pós e grânulos também são convenientes para administrar altas doses de fármacos (Summers, 2005). Por outro lado, a produção de pós em escala industrial envolve operações unitárias como mistura, transporte pneumático, alimentação através de funis, nesse sentido, as características de fluxo destes materiais torna-se questão relevante e pode influenciar fortemente a eficiência do processo industrial (Emery *et al.*, 2009). Alguns pós são de fluxo livre, enquanto outros são coesivos e, portanto, não fluem tão facilmente sendo necessário recorrer à granulação para facilitar o fluxo e otimizar a produção em escala (Staniforth, 2005).

A fluidez depende de vários fatores como morfologia, tamanho e distribuição das partículas, densidade, área e forças de superfície, umidade, presença de ativadores de fluxo, processo produtivo (Lavoie *et al.*, 2002; Staniforth, 2005) e composição química (Schulze, 2006).

A determinação das propriedades de fluxo de pós auxilia na projeção de equipamentos para armazenamento, transporte ou manipulação geral de sólidos a granel (Staniforth, 2005). Testes de fluidez também são necessários para comparar a fluxibilidade entre pós similares ou concorrentes, para determinar se um produto preenche as especificações do controle de qualidade, para modelar ou julgar processos em que a força ou a fluidez dos sólidos a granel desempenham um papel importante.

O paracetamol é um fármaco muito utilizado na terapêutica devido sua característica analgésica e antitérmica. Na terapia infantil, é o fármaco de primeira escolha por possuir poucos efeitos tóxicos, quando comparado com outros analgésicos como o ácido acetilsalicílico (Goodman e Gilman, 2012; Rang, *et al.* 2011). O paracetamol é capaz de aliviar dores de intensidade leve a moderada, bem como abaixar a febre por meio de efeitos diretos sob centros termorreguladores. Apresenta vantagens sobre o ácido acetilsalicílico por ser desprovido de efeitos colaterais gastrintestinais (Rang, *et al.* 2011). Apresenta-se na forma de pó branco cristalino, inodoro, com leve sabor amargo, sendo ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente (Brasil, 2010a). O paracetamol está caracterizado como fármaco de Classe IV (baixa solubilidade – BS, baixa permeabilidade - BP), esta característica permite prever o desempenho de uma forma farmacêutica, principalmente quando a liberação do fármaco é o fator limitante do processo de absorção (Ferreira, 2011).

Entre as principais propriedades tecnológicas do paracetamol estão a pouca habilidade de compressão, a tendência ao capeamento, além disso, exibe baixa propriedade de escoamento, portanto necessita de excipientes que auxiliem a mistura homogênea do pó (Hong-Guang; Ru-Hua, 1995).

Em virtude das características de fluxo apontadas para o paracetamol e da forma farmacêutica pó para uso oral ser pouco difundida no mercado, o objetivo do presente trabalho constituiu-se no desenvolvimento do paracetamol pó, veiculado em sachê e avaliação das propriedades tecnológicas das formulações obtidas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram empregadas as seguintes matérias-primas no preparo dos sachês: paracetamol (Embrafarma, lote 0708100, de potência declarada de 99,97 %); ácido ascórbico (Genix, lote 2007112201); ácido cítrico (Natural Pharma, lote WB5A21B1); açúcar granulado (lote LA1322); aroma de mel e limão (Aromas Frutiflora, lote 11101); citrato de sódio (Merck, lote 302070); corante amarelo D&Cn°10; dextrose aglomerada (Unidex Agglomerated, Corn Products, lote 134632100); dióxido de silício (A.B. Chemistry, lote A1128848); sacarina sódica (Eli Martins, lote 20060201); estévia (*Estévia rebaudiana* Bertoni, Galena, lote 5489).

Desenvolvimento das formulações

Foram desenvolvidas e avaliadas duas formulações testes de paracetamol pó. A Tabela 1 descreve a composição qualitativa e quantitativa das formulações. As quantidades de cada componente foram estabelecidas de acordo com os critérios de segurança relatados na literatura especializada (Rowe *et al.*, 2005). Os sachês foram planejados para conter 100mg de paracetamol/g-5g.

Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa das formulações de paracetamol pó.

Matéria-prima	Quantidade (mg)/ Sachê de 5g	
	Fórmula 1	Fórmula 2
paracetamol	500,0	500,0
ácido cítrico	350,0	350,0
ácido ascórbico	5,0	-
estévia (Estévia rebaudiana Bertoni)	21,0	31,0
sacarina sódica	15,0	-
citrato de sódio	50,0	-
dióxido de silício coloidal	5,0	5,0
aroma mel e limão	100,0	100,0
corante amarelo D&Cn°10	0,15	0,15
dextrose aglomerada qsp	5000	-
açúcar granulado qsp	-	5000

Preparação do paracetamol pó

Após a determinação da quantidade de cada componente usado no preparo das formulações, o fármaco e os excipientes foram pesados, tamisados em tamis nº 60 e misturados seguindo a regra de mistura para pós, através da diluição geométrica. As preparações foram acondicionadas em envelopes laminados metálicos e revestimento plástico, tipo sachê, com capacidade para 5g. Com o objetivo de verificar se as amostras obtidas apre-

sentam propriedades adequadas que viabilizem seu uso como uma nova mescla de excipientes para elaboração de pós, foram determinados os seguintes parâmetros tecnológicos: densidade aparente, densidade compactada, Proporção de Hausner (PH), Índice de Carr (IC), ângulo de repouso e velocidade de escoamento. No intuito de se estabelecer as especificações para as amostras produzidas, também foram avaliados: propriedades organolépticas, pH, umidade residual e teor de paracetamol nos lotes obtidos.

Determinação da densidade aparente (ρ_a)

A determinação da densidade aparente foi realizada conforme preconizado pela Farmacopéia Americana (USP, 2006), empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020 (Electrolab[®]). Após a pesagem e tamisação da amostra, em tamis de malha 20, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. Procedeu-se, a leitura do volume ocupado pelo material no teste. A densidade aparente foi calculada a partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó. Os resultados foram fornecidos pelo próprio equipamento usado no ensaio.

Determinação da densidade compactada (ρ_c)

O ensaio foi realizado conforme preconizado pela Farmacopéia Americana (USP, 2006), empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020, (Electrolab[®]). Após a pesagem e tamisação da amostra, em tamis de malha 20, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. A seguir, a proveta foi submetida a uma série de 500, 750 ou 1250 quedas de acordo com as propriedades dos pós. Os parâmetros de análise foram 300 batidas/minuto. Segundo o método em questão, a diferença entre as batidas não deve ser superior a 2%. Os resultados foram fornecidos pelo próprio equipamento.

Avaliação do ângulo de repouso (α)

Para a avaliação do ângulo de repouso, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopéia Americana (USP, 2006), usando equipamento Flowmeter, Modelo GTB (Erweka[®]). Cerca de 100,0 g da amostra foi transferida para interior do funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa. O resultado do ângulo de repouso foi fornecido pelo próprio equipamento, a partir da tangente determinada pela altura e raio formado pelo cone da amostra. De acordo com os resultados obtidos, os pós foram classificados em termos de propriedades de escoamento como se segue: ângulo de repouso de 25-30° fluxo excelente; de 31-35° fluxo bom; de 36-40° fluxo aceitável; de 41-45° fluxo passável; de 46-55° fluxo pobre; de 56-65° fluxo muito pobre; de 65° fluxo extremamente pobre. (USP, 2006; Wells, 2005).

Determinação da velocidade de escoamento

Para a avaliação da velocidade de escoamento, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopéia Americana (USP, 2006), usando equipamento Flowmeter, Modelo GTB (Erweka[®]). Alíquotas de 10g, 20g, 30g, 40g e 50g das amostras foram transferidas para interior do funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base

fixa, determinando-se a seguir a velocidade de escoamento. Os resultados das velocidades de escoamento para as diferentes massas de pós foram fornecidas pelo próprio equipamento.

Índice de Carr (IC%)

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós através da comparação da densidade aparente (ρ_a) e da densidade compactada (ρ_c) do pó sendo IC calculado por: $IC = (\rho_c - \rho_a / \rho_c) \times 100$ (USP, 2006). 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% fluxo pobre (pós coesivos); IC > 32% fluxo muito pobre. (Wells, 2005; USP, 2006).

Proporção de Hausner (PH)

Também usado para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós, calculada por: $PH = \rho_c / \rho_a$ (USP, 2006). Valores de PH entre 1,00 a 1,11 indicam excelente fluxo; PH entre 1,12 a 1,18 fluxo bom; PH entre 1,19 a 1,25 fluxo fraco; PH entre 1,26 a 1,45 fluxo pobre; PH entre 1,35 a 1,45 fluxo pobre (pós coesivos); PH > 1,50 fluxo muito pobre. Valores entre 1,25 e 1,5 podem ser melhorados pela adição de dióxido de silício coloidal, a 0,2% (Wells, 2005; USP, 2006).

Determinação do tamanho das partículas

A determinação do tamanho médio das partículas foi realizada através do método da tamisação onde alíquota de 50 g da amostra foi submetida à passagem forçada por vibração utilizando jogo de tamises de número 10; 20; 40; 60; 80 e 100 (ABNT/ ASTM) que correspondem às aberturas de 2.000 μ m; 850 μ m; 425 μ m; 250 μ m; 180 μ m e 150 μ m respectivamente. Após a tamisação, as frações retidas em cada tamis foram pesadas e as porcentagens do material retido foram calculadas. A determinação do tamanho médio das partículas do pó foi efetuada de acordo com o método da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b).

Determinação da Perda por Secagem

Foi efetuada conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b). Cerca de 5 g de da amostra foi pesada e analisada em Balança de Perda por Secagem, Modelo PB 310P (Sartorius). Os ensaios foram realizados em triplicata. O cálculo da perda por secagem foi obtido a partir da relação percentual entre a massa perdida e a massa inicial.

Determinação do pH

As determinações potenciométricas do pH foram realizadas no pHmêtro digital Orion, modelo 420 A. Cerca de 5 g de cada amostra foram dissolvidas em 200 mL de água destilada, procedendo-se duas leituras consecutivas e obtendo-se como resultado a média das leituras (Brasil, 2010b).

Características organolépticas

A verificação da homogeneidade, da cor e sabor constitui-se o método mais simplificado para avaliar a qualidade do produto, as modificações da cor ou sabor

após o processo da fabricação, podem indicar alterações químicas e microbiológicas na formulação. As propriedades organolépticas das Formulações 1 e 2 foram avaliadas como se segue: coletou-se quantidade necessária para perfazer um total de 5 g da amostra, transferiu-se para placa de petri, após prévia homogeneização observou-se, a homogeneidade, a cor e o odor. A seguir, as amostras foram dissolvidas em 200 mL de água e após homogeneização observou-se, a homogeneidade, cor, odor e o sabor.

Determinação de Teor do Paracetamol

O método analítico utilizado para determinação do teor do paracetamol foi espectrofotometria no ultravioleta, estando descrito na monografia do paracetamol, (Brasil, 2010a). O método foi realizado com auxílio de Espectrofotômetro UV-Visível Beckman, Modelo DU 640, sendo que as absorbâncias das soluções padrão e amostra, de concentração teórica correspondente à 7,50 µg/mL, foram determinadas em 256 nm, utilizando hidróxido de sódio (NaOH) 0,01 mol/L como branco. A especificação para o produto é de não menos que 90% e não mais que 110% de paracetamol em relação à substância pura e o desvio-padrão relativo deverá ser menor que 2%.

Dissolução

O teste de dissolução foi realizado conforme condições descritas na Farmacopéia Brasileira (2010a), empregando-se como meio de dissolução, 900 mL tampão fosfato pH 5,8, aparelhagem cesta, 50rpm, tempo de 30 minutos e utilizando-se 06 unidades de cada amostra. Após o término da dissolução uma alíquota foi retirada e diluída até a concentração de 7,50 µg/mL. As leituras das absorbâncias das soluções da amostra e do padrão foram efetuadas em 247nm, utilizando-se o tampão fosfato como branco. Com o resultado das leituras procedeu-se o cálculo das concentrações e comparando com as leituras obtidas com a solução padrão na concentração de 7,50 µg/mL preparada no mesmo solvente. A Farmacopéia Brasileira estabelece que não menos que 80% da quantidade declarada (Q) devem estar dissolvidos ao final de 90 minutos. Para o teste de dissolução no Estágio 1, o limite especificado é de 80 + 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas depende fortemente das propriedades de fluidez dos pós envolvidos no processo. A fluidez é de fundamental importância quando se tratar de alimentação eficiente a partir de recipientes de armazenamento a granel ou funis para o mecanismo de alimentação ou preenchimento de equipamentos. O fluxo adequado permite empacotamento de partículas uniformes e uma relação de volume de massa constante, o que mantém a uniformidade de peso das formas farmacêuticas sólidas. Além disso, uma boa fluidez pode garantir o preenchimento reprodutível e distribuição eficiente dos pós na produção de formas farmacêuticas sólidas (Staniforth, 2005).

A produção de pós requer análise prévia e avaliação das principais características dos excipientes e fármacos envolvidos no processo, dentre elas destacam a determina-

ção da densidade dos componentes, propriedades de fluxo e compatibilidade. O conhecimento dos princípios que regem cada etapa de produção da forma farmacêutica pó e operações unitárias como pesagem, trituração, mistura e acondicionamento, também são bastante relevantes.

As características da formulação, as mudanças provocadas pelos excipientes e fatores como uso de doses muito altas ou baixas de fármacos, fluxo pobre, falta de lubrificação, adesividade, higroscopicidade e falta de uniformidade podem ser usados como ferramentas para proposta de formulações mais robustas.

Neste trabalho, foram selecionadas misturas de excipientes que conferissem as melhores propriedades tecnológicas, sendo que os dados levantados sobre os mesmos não demonstraram relatos de incompatibilidades com o paracetamol (Rowe *et al.*, 2005).

Foram selecionados para a Formulação 1: paracetamol, ácido cítrico, ácido ascórbico, estévia (*Estévia rebaudiana* Bertoni), sacarina sódica, citrato de sódio, dióxido de silício coloidal, aroma mel e limão, corante e dextrose aglomerada. Para a Formulação 2: paracetamol, ácido cítrico, estévia (*Estévia rebaudiana* Bertoni), dióxido de silício coloidal, aroma mel e limão, corante e açúcar granulado.

O paracetamol sachê precisa ser reconstituído antes de ser administrado por via oral, os medicamentos líquidos costumam ter sabor desagradável, logo, é necessário combinar vários edulcorantes no mesmo produto para contornar esse inconveniente. O fármaco em questão apresenta como propriedade indesejável o sabor amargo o que dificulta sua dissimulação em preparações líquidas. Neste caso a adição de sacarina sódica, ciclamato de sódio e estévia, nas formulações propostas, teve como objetivo conferir características específicas de intensidade e persistência do gosto doce, ampliando a dissimulação do sabor amargo do fármaco.

O aroma de mel e limão foi escolhido pelo grande impacto psicológico sobre os consumidores. Os aromatizantes tornaram-se fundamentais para a boa aceitação dos produtos farmacêuticos.

O edulcorante obtido através do extrato de folhas de estévia é composto por esteviosídeos e seus anômeros, os rebaudiosídeos, que conferem a doçura ao composto. Além de ser isento de calorias, esse produto é interessante por sua intensa doçura e ausência de gosto residual desagradável (Cardello, 1999).

O ácido ascórbico foi utilizado com o objetivo de promover ação antioxidante e acidulante. O ácido cítrico foi empregado como agente acidulante, antioxidante, tamponante e flavorizante. Em preparações líquidas é usado para corrigir o pH e intensificar e realçar o sabor cítrico. O citrato de sódio, além de possuir atividade tamponante, também atua como agente sequestrante (Rowe, *et al.*, 2005).

A dextrose aglomerada foi utilizada na Formulação 1 com o objetivo de conferir peso e volume à preparação além de realçar o poder edulcorante quando reconstituída em água. Na Formulação 2 foi empregado açúcar granular com o mesmo objetivo de conferir peso e além de realçar o poder edulcorante.

O corante amarelo de quinolina ou amarelo D&C nº10

foi utilizado para corrigir a cor e conferir harmonia entre a cor, sabor e odor. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010b) o corante amarelo de quinolina é um dos mais amplamente conhecidos e usados no campo farmacêutico. O dióxido de silício coloidal possui atividade absorvente, desagregante, deslizante, foi utilizado para melhorar as propriedades de fluxo. O pequeno tamanho de suas partículas e sua grande área superficial confere ao dióxido de silício coloidal seu poder absorvente e vantagens em relação ao comportamento reológico que geram características desejáveis ao fluxo, portanto foi utilizado para melhorar a fluidez dos pós durante o processo (Staniforth, 2005).

Após a definição das formulações foram realizados testes cujo objetivo fundamentou-se na avaliação das propriedades físicas dos excipientes e adjuvantes escolhidos a fim de verificar se os mesmos podem influenciar no processo produtivo tanto em pequena como em grande escala. Os resultados obtidos na avaliação das propriedades das formulações de paracetamol pó, veiculado em sachê, estão representados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados obtidos na avaliação das propriedades das formulações de paracetamol pó.

Testes (n=3)	Formulações	
	1	2
Ângulo de Repouso ($^{\circ}$)	39,1 \pm 0,03	38,2 \pm 0,04
Densidade aparente (g/cm 3)	0,728 \pm 0,02	0,993 \pm 0,01
Densidade compactada (g/cm 3)	0,810 \pm 0,02	1,17 \pm 0,02
Índice de Compressibilidade (%)	10,2 \pm 0,01	15,2 \pm 0,02
Proporção de Hausner	1,11 \pm 0,02	1,18 \pm 0,03

As propriedades de fluxo das formulações de paracetamol sachê foram determinadas a partir do ângulo de repouso, velocidade de escoamento (USP, 2006). Por se tratar da forma farmacêutica pó, os resultados da determinação da densidade aparente e densidade compactada são de grande importância no processo produtivo. Staniforth (2005) estabelece que um pó pode apresentar uma densidade compactada e diversas densidades aparentes, pelo fato de que esta última depende da forma como as partículas estão empacotadas em função da porosidade do leito do pó.

Os resultados da determinação da densidade aparente e compactada também foram usados para determinar Proporção de Hausner (PH) e o Índice de Carr (IC). A PH e o IC fornecem um resultado indireto da facilidade do pó em escoar, uma vez que, quanto mais arredondada é uma partícula, menores serão os espaços de ar dentro das misturas de pós, facilitando assim o seu rolamento e consequentemente seu escoamento (USP, 2006; Wells, 2005). A Formulação 1 apresentou IC 10,2% e PH 1,11, enquanto que a Formulação 2 apresentou IC 15,2% e PH 1,18.

A determinação do ângulo de repouso consiste em outro parâmetro físico com a finalidade de avaliar diretamente a capacidade de um pó em fluir livremente através de um orifício para uma superfície livre (USP, 2006; Prista, *et al.* 2003). Pós com ângulos de repouso baixos fluem livremente e os que têm ângulos de repouso elevados (>50) têm fluxo ruim. Vários fatores podem influenciar a fluidez dos pós, dentre elas o tamanho e formato das

partículas e umidade (Allen Jr, Popovich e Ansel, 2007). De acordo com os valores obtidos observa-se que as formulações apresentaram propriedades de fluxo aceitáveis com ângulo de repouso de 39,1 $^{\circ}$ para a Formulação 1 e 38,2 $^{\circ}$ para a Formulação 2. Os excipientes escolhidos para elaboração das formulações propostas permitiram melhorar as características de fluxo do paracetamol o qual não apresentou fluxo. Tais características podem facilitar o escoamento do produto nas máquinas utilizadas para enchimento dos sachês não havendo a necessidade prévia de granulação, isto pode resultar num menor tempo de produção e consequentemente diminuindo o custo final do medicamento. O fluxo aceitável comprova o efeito positivo dos excipientes escolhidos para as Formulações 1 e 2.

Uma das propriedades que caracteriza a resistência ao movimento das partículas é a velocidade de escoamento. O escoamento dos pós é quase sempre significativamente afetado por alterações do tamanho das partículas, densidade, forma, carga eletrostática e umidade (Staniforth, 2005; Emery *et al.*, 2009). Os resultados da determinação da velocidade de escoamento estão ilustrados na Figura 1, tanto a Formulação 1 como a Formulação 2 demonstraram um escoamento rápido e linear em função da quantidade de pó testada.

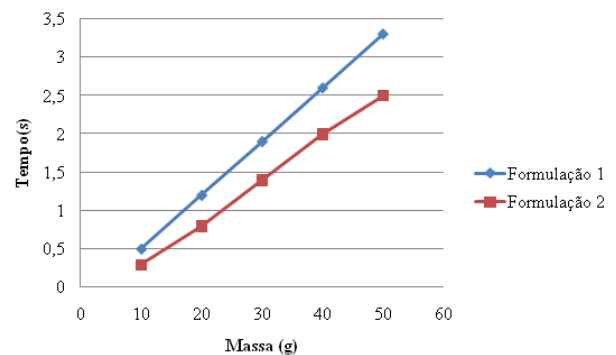


Figura 1. Gráfico representando os resultados da determinação da velocidade de escoamento das Formulações 1 e 2 de paracetamol pó.

O estudo da granulometria é fundamental no desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas sólidas e na produção farmacêutica em alta escala. O tamanho, a forma e a uniformidade da partícula determinam suas propriedades de fluxo, e consequentemente a eficiência de uma mistura. As partículas muito finas não fluem livremente como as grandes. Em geral, as partículas cujo tamanho varia entre 250-2.000 μ m fluem livremente se a forma for propícia. As partículas cujo tamanho varia entre 75-250 μ m podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo da forma e de outros fatores como umidade do pó. Com partículas menores que 100 μ m, o fluxo torna-se um problema para a maioria das substâncias (Ansel, Popovich e Allen Jr, 2007).

O resultado da avaliação da granulometria da Formulação 1 do paracetamol sachê indicou que 96,8 % das partículas ficaram retidas no tamis 40. A avaliação da granulometria da Formulação 2 indicou que 98,7 % das

partículas ficaram retidas no tamis 40. As formulações foram classificadas como pó grosso.

A determinação da perda por secagem é uma técnica não seletiva que determina a perda de substâncias voláteis de qualquer natureza. Os resultados do teste demonstraram 7,3% para a Formulação 1 e 6,7 % para a Formulação 2, esses valores foram considerados aceitáveis, visto que não influenciaram nos parâmetros tecnológicos relacionados ao fluxo das misturas.

A partir da avaliação das características organolépticas das formulações foram estabelecidas as especificações para o produto. A avaliação das Formulações 1 e 2, antes da reconstituição do paracetamol sachê, se apresentaram homogêneas, cor branca a levemente amarelada (Figura 2), odor característico de mel e limão. Após a reconstituição em 200 mL de água, as soluções se apresentaram homogêneas (Figura 3), isentas de partículas em suspensão, coloração levemente amarelada, odor agradável de mel e limão e sabor cítrico de mel e limão. As características organolépticas, apesar de desprovidas de avaliação analítica e apresentar um caráter subjetivo, foram usadas como subsídio para avaliação primária das características de aceitação das formulações.



Figura 2. Aspecto das Formulações 1 e 2 de paracetamol pó, antes da reconstituição. Fonte própria.

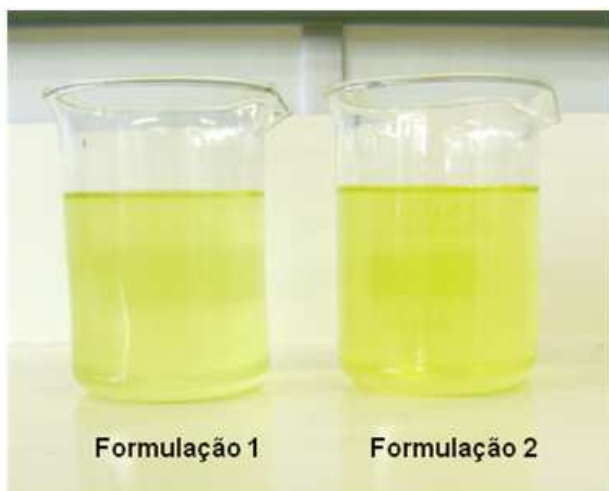


Figura 3. Aspecto das Formulações 1 e 2 de paracetamol pó, após a reconstituição. Fonte própria.

Os valores de pH também foram determinados para estabelecer as especificações do produto. Os resultados obtidos demonstram que as duas formulações pouco diferem em relação a esse parâmetro, sendo pH 3,3 para a Formulação 1 e pH 3,7 para a Formulação 2. Estes valores foram considerados adequados.

A determinação quantitativa e o teste de dissolução foram efetuados de acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010a). Para o teste de teor considerou-se um limite de no mínimo 90% e no máximo 110% de paracetamol em cada unidade testada. A Formulação 1 apresentou teor de 103,98% com DPR de 1,3%. A Formulação 2 apresentou teor de 98,32% com DPR de 1,2%. No teste de dissolução, Estágio 1, a Formulação 1 teve como resultado 96,8% com DPR de 1,08 % e a Formulação 2 teve como resultado 94,6% de dissolução com DPR de 1,12 % Os resultados foram considerados dentro das especificações estabelecidas.

CONCLUSÃO

Nas condições experimentais em que o trabalho foi realizado conclui-se que o objetivo proposto foi atingido; foi possível produzir paracetamol pó veiculado em sachê. A determinação do ângulo de repouso, densidade aparente, densidade compactada, velocidade de escoamento, umidade e granulometria foram considerados importantes parâmetros tecnológicos para a previsibilidade das características de fluxo e produção das diferentes formulações de paracetamol pó. As formulações apresentaram propriedades satisfatórias em relação aos testes realizados, principalmente no que tange ao aspecto, teor, umidade e pH. As formulações apresentaram características tecnológicas adequadas para produção em larga escala, entretanto, serão necessárias avaliações mais específicas para assegurar a qualidade, eficácia, segurança das preparações propostas, bem como o estudo de estabilidade frente a diferentes condições de armazenamento.

REFERÊNCIAS

- Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p.207-224.
- Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010b.
- Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010a, p.611-614.
- Cardello HMAB, Silva MAAP, Damasio MH. Análise tempo-intensidade dos estímulos doce e amargo de extrato de folhas de estêvia [*Estêvia rebaudiana* (Bert.) Bertoni] em doçura equivalente a sacarose. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* vol.19, n.1, p. 163-169,1999.
- Emery E, Oliver J, Pugsley T, Sharma J, Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 2009, n.189, p.409-415.
- Ferreira AO. Guia prático da Farmácia Magistral, 4. ed.

São Paulo: Pharmabooks. 2011. v.1 e v.2, 1438p.

Goodman LS.; Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. 2112 p.

Hong-guang M, Ru-Hua Z. Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal. *Int. J. Pharm.* 1995, v.21, n.7, p.863-868.

Lavoie F, Cartilier L, Thibert R. New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharm. Res.* 2002, n.19, p.887-893

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower R.J, Henderson G. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p.

Rowe RC, Sheskey P, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Washington: American Pharmaceutical Association, 2005. p. 1-2, 97-99, 390-392, 526-528.

Schulze D. Storage of powders and bulk solids in silos. Dietmar Schulze.com. 2006. Disponível em: <<http://www.dietmar-schulze.de/storagepr.html>> Acesso em agosto de 2010).

Staniforth J. Fluxo de Pós. *In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed, Cap. 14, p.208-221, 2005.

Summers, M. Pós e grânulos. *In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed. 2005. p. 365-368.

Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006

United States Pharmacopeia: USP 29. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.

Wells J. Pré-formulação farmacêutica. *In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed, Cap. 8, p.124-148, 2005.